

(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
27 de Diciembre de 2002 (27.12.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/102762 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:

C07C 229/36, 227/26

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES02/00300

(22) Fecha de presentación internacional:

14 de Junio de 2002 (14.06.2002)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P200101385 14 de Junio de 2001 (14.06.2001) ES

Organica I, Facultad CC. Químicas, E-28040 Madrid (ES). **GOMEZ GALLEG0, Mar** [ES/ES]; Dpto. Química Organica I, Facultad CC. Químicas, E-28040 Madrid (ES). **ALCAZAR MONTERO, Roberto** [ES/ES]; Departamento Química Organica I, Facultad CC. Químicas, E-28040 Madrid (ES). **RAMIREZ LOPEZ, Pedro** [ES/ES]; Dpto. Química Organica I, Facultad CC. Químicas, E-28040 Madrid (ES). **MORENO LOZANO, Javier** [ES/ES]; Dpto. Química Organica I, Facultad CC. Químicas, E-28040 Madrid (ES). **LUCENA MAROTTA, Juan José** [ES/ES]; Dpto. Química Agrícola, Geología Y, Geoquímica, Facultad C VII, E-28049 Madrid (ES).

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

(71) Solicitantes (*para todos los Estados designados salvo US*): **UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID RECTORADO** [ES/ES]; Avenida de Séneca, 2, E-28040 Madrid (ES). **UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID** [ES/ES]; Campus De Cantoblanco, KM. 15 Crta de Colmenar Viejo, E-28049 Madrid (ES).

(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

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (*para US solamente*): **SIERRA RODRIGUEZ, Miguel, Angel** [ES/ES]; Dpto. Química

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 OF PREPARING HYDROXYARYLGLYCINES, ALCOXYARYLGLYCINES AND THE GLYCINATES THEREOF

(54) Título: NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE HIDROXIARILGLICINAS, A LCOXIARILGLICINAS Y SUS GLICINATOS

(57) Abstract: The invention relates to a novel method of synthesising hydroxyarylglucines, alcoxyarylglucines and the glycines thereof which are chemically pure and which have good yields. Said compounds are good precursors for the production of pharmaceutical and agrochemical products.

(57) Resumen: La presente invención consiste en un nuevo procedimiento para sintetizar hidroxiarilglicinas, alcoxiarilglicinas y sus glicinatos químicamente puros y con buenos rendimientos. Estos compuestos son muy interesantes como precursores para la obtención de productos farmacéuticos y agroquímicos.



WO 02/102762 A1

Título

Nuevo procedimiento para la preparación de hidroxiarilglicinas, alcoxiarilglicinas y sus glicinatos.

5

Campo de la técnica

La presente invención se encuadra dentro del campo de la síntesis de α -aminoácidos, y sus aminoésteres, todos ellos de interés para la industria farmacéutica y agroquímica.

10

Estado de la técnica

La preparación de α - y β -arilaminoácidos tanto en su forma racémica como enantioméricamente puros, es y ha sido objeto de gran interés para las industrias farmacéuticas y agroquímicas. Dentro de estos campos las hidroxiarilglicinas son especialmente interesantes. Así, por ejemplo, la 2-hidroxifenilglicina se emplea en la manufactura de productos agroquímicos y la 4-hidroxifenilglicina se utiliza como precursor en la fabricación de cefalosporinas (amoxicilina, cefadroxil) [GO 2,522,998] [GO 2,540,523] [EP-A-0 474 112], [EP 47,014], [EP 53 276] y como materia prima para obtener cianuro de 4-hidroxibencilo.

15

20

Se conocen varios procedimientos para la obtención hidroxifenilglicinas, aunque se les puede agrupar en tres tipos: a) los que se basan en la síntesis de Strecker, b) los que se basan en la preparación de 5-arilhidantoinas, que posteriormente se hidrolizan al aminoácido correspondiente y c) los que parten de ácido 4-hidroximandélico. Es necesario comentar que aunque en general todos estos procedimientos pueden emplearse para obtener 4-hidroxifenilglicinas, presentan algunas limitaciones cuando se les quiere aplicar a la síntesis de 2-hidroxifenilglicinas. A continuación haremos una breve descripción de todos ellos.

25

30

a) A partir de la Síntesis de Strecker.

La obtención de 4-hidroxifenilglicina mediante una síntesis tipo Strecker a partir de 4-hidroxibenzaldehído es bien conocida [Hung. Teljes, 7587] [*Org. Prep. Proced. Int.*, 1976, 8 (4), 149]. Sin embargo, la 2-hidroxifenilglicina no puede obtenerse por este
5 método a partir de salicilaldehído, ya que en las condiciones de reacción se aislan exclusivamente 2,3-bis(salicilidenamino)benzofuranos [*J. Chem. Soc. C*, 1969, 5, 735].

b) A partir de Hidantoinas.

10 Se han descrito diversos procedimientos para obtener 5-arilhidantoinas. Entre ellos los más empleados son: la reacción entre el correspondiente benzaldehído sustituido, cianuro potásico y carbonato amónico [*J. Org. Chem.* 1944, 21, 29], [Czech. CS 266,791] [EP-A-0 474 112]; la reacción con urea de ácidos α -aril- α -hidroxiacéticos [GB-A-2 012 756]; la reacción entre ácido glioxílico, urea y fenol [GB-A-1 572 316]
15 [EP-A-0 474 112]; a partir de alantoinas [GB-A-2 053 206], [U.S. Pat. No. 5,436,356] o a partir de acetofenonas sustituidas [PCT Int. Appl. WO 91 09,020]. Una vez obtenidas, la hidrólisis en medio básico de las 5-arilhidantoinas conduce a los correspondientes aminoácidos. Aunque todos estos métodos se pueden aplicar directamente a la síntesis de 4-hidroxifenilglicina, la obtención de 2-hidroxifenilglicina
20 por esta vía requiere la síntesis previa de 2-metoxifenilglicina y la desprotección posterior del grupo hidroxilo en medio ácido.

c) A partir de Ácidos Mandélicos.

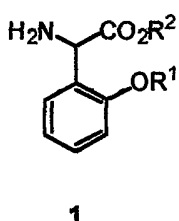
Otro procedimiento alternativo consiste en la reacción de un ácido mandélico
25 sustituido (o un mandelato) con una sal de amonio en medio básico. Aunque este método se ha empleado para obtener 4-hidroxifenilglicina con buen rendimiento a partir del ácido 4-hidroximandélico [U.S. Pat. No 4,350,826], es mucho más frecuente llevar a cabo la reacción a partir de fenol y ácido glioxílico (o glioxalato sódico) en medio básico. De este modo se obtienen mezclas de 2 y 4-
30 hidroxifenilglicinas en distintas proporciones, en función de las condiciones de reacción empleadas, aunque siempre la 2-hidroxifenilglicina se obtiene como isómero

minoritario [U.S. Pat. No 4,368,334], [U.S. Pat. No 4,504,678], [U.S. Pat. No 4,978,784], [U.S. Pat. No 5,354,897], [U.S. Pat. No 4,205,185].

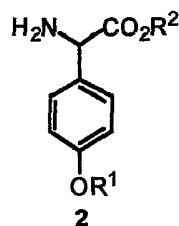
Ante las limitaciones de los métodos comentados anteriormente, se han descrito también algunos procedimientos que permiten obtener exclusivamente 2-
5 hidroxifenilglicinas, como por ejemplo la nitrosación, hidrogenación e hidrólisis de lactonas derivadas de ácidos arilacéticos [GO 2,162,717] [Fr. 2,165,562].

Breve descripción de la invención

10 La presente invención consiste en un nuevo procedimiento que permite realizar indistintamente la síntesis de 2 y 4-hidroxi o alcoxifenilglicinas distintamente sustituidas en el anillo aromático, y de sus glicinatos (1, 2), con alto grado de pureza y con buenos rendimientos.



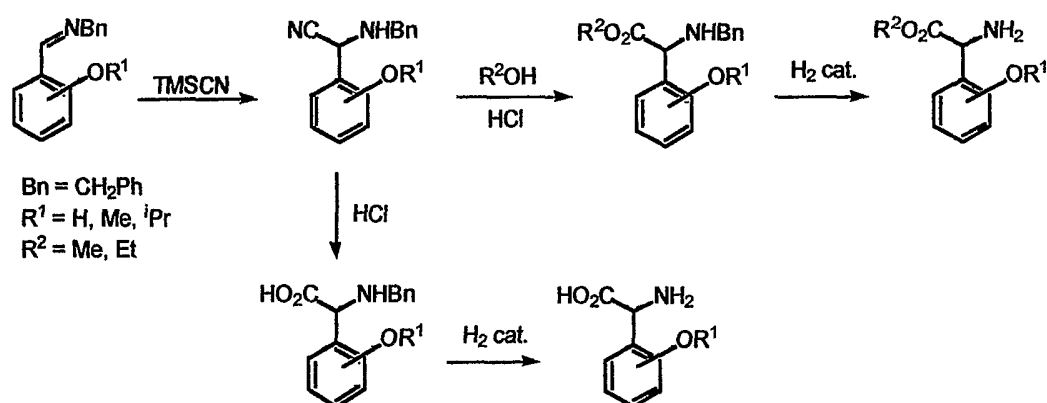
$R^1 = \text{H, Me, } ^i\text{Pr}$
 $R^2 = \text{H, Me, Et}$



$R^1 = \text{H, Me}$
 $R^2 = \text{H, Me, Et}$

15

El procedimiento que se recoge en el Esquema, emplea como precursores las monoiminas de benzaldehidos sustituidos con bencilamina. La reacción de estos compuestos con cianuro de trimetilsililo (TMS-CN) u otro reactivo equivalente, no
20 generador de HCN en el medio, conduce a los correspondientes α -aminonitrilos que pueden transformarse en ésteres por una reacción de alcoholisis o en ácidos por hidrólisis con HCl concentrado. La hidrogenolisis del grupo bencilo por hidrogenación catalítica permite obtener los aminoácidos o aminoésteres deseados.



Esquema

- 5 Según este método, las iminas de partida, se obtienen cuantitativamente por reacción entre cantidades equimoleculares del correspondiente hidroxio-
alcoxi-benzaldehído y bencilamina, a reflujo de etanol. La síntesis de α -aminonitrilos se
lleva a cabo con rendimientos cuantitativos mediante el empleo de reactivos que
eviten la generación de ácido cianhídrico (HCN) en el medio de reacción, lo que evita
10 los problemas derivados de la elevada toxicidad de este 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. El método descrito, objeto de la presente
invención, permite obtener indistintamente, 2- y 4-hidroxio o 2- y 4-alcoxiarilglicinas y
sus esteres metílicos o etílicos, y compite por su versatilidad, sencillez y rendimiento
15 con los previamente recogidos en la bibliografía.

Exposición detallada de la invención

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

Ejemplo 1: 2-hidroxifenilglicinato de etilo

- (a) Se disuelven salicilaldehído y bencilamina (en relación molar 1:1) en etanol, y la
mezcla se refluje durante 2 horas. La reacción se agita a temperatura ambiente

durante otras 2 horas y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose la imina con rendimiento cuantitativo.

(b) Sobre una disolución de la imina obtenida anteriormente, en tetrahidrofurano anhidro (THF), a temperatura ambiente y en atmósfera inerte, se adiciona gota a gota cianuro de trimetilsililo (TMSCN). La relación molar imina:TMSCN es 1:3. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 40 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 magnésico (MgSO₄). Una vez eliminado el disolvente a vacío, el α -aminonitrilo se obtiene con rendimiento cuantitativo en forma de aceite.

(c) Sobre una disolución del α -aminonitrilo en etanol previamente enfriada a 0 °C, se borbotea una corriente de HCl hasta que esté saturada (aproximadamente 1h). Al cabo de este tiempo se enfría el matraz de reacción a -20 °C durante 48 horas. Se deja que alcance 0 °C, se añaden 40 ml de HCl concentrado y se elimina el etanol a presión reducida. A continuación se añade agua y la disolución se enfría en un baño de hielo y se lleva a pH 7 por adición de bicarbonato sódico. El crudo se extrae con CH₂Cl₂, los extractos orgánicos se lavan con agua y se secan sobre MgSO₄. Una vez eliminado el disolvente a presión reducida se obtiene el aminoester con 85% de rendimiento en forma de un aceite amarillo.

(d) A una disolución del *N*-bencilaminoester en etanol se le añade Pd(c) (un 15% en peso de Pd(C) con respecto a la masa del sustrato) y a continuación se la somete a presión de hidrógeno (50 psi) durante 16 horas. El crudo se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose el 2-hidroxifenilglicinato de etilo con 93% de rendimiento, en forma de un aceite amarillo. Los fenilglicinatos son estables durante cortos periodos de tiempo a temperatura ambiente, por lo que es conveniente almacenarlos en forma de clorhidratos. Para ello, se disuelve el fenilglicinato en eter y a continuación se borbotea una corriente de HCl (g) por la disolución hasta la precipitación.

Ejemplo 2: 2-hidroxifenilglicina

(a) El α -aminonitrilo obtenido en el Ejemplo 1 se calienta en HCl concentrado a 60-70°C durante 3 horas. Al cabo de este tiempo el crudo se deja enfriar y se lleva a sequedad a presión reducida. Una vez seco, el residuo se suspende en acetona, se filtra y se seca, obteniéndose el clorhidrato de *N*-bencil-2-hidroxifenilglicina como un sólido pulverulento y con 97% de rendimiento.

(b) A una disolución del clorhidrato de *N*-bencil-2-hidroxifenilglicina en metanol se le añade Pd(c) (un 15% en peso de la masa del sustrato) y a continuación se la somete a presión de hidrógeno (50 psi) durante 16 horas. El crudo se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose el clorhidrato de 2-hidroxifenilglicina con 96% de rendimiento .

Ejemplo 3: 2-metoxifenilglicinato de metilo

Como en el Ejemplo 1, empleando como producto de partida 2-metoxibenzaldehído y bencilamina. La obtención del nitrilo a partir de la imina se lleva a cabo empleando una relación molar imina:TMSCN de 1:1.5. La alcoholisis del nitrilo se realiza en metanol Después de la hidrogenación, el 2-metoxifenilglicinato de metilo se obtiene con 77% de rendimiento.

Ejemplo 4: 2-isopropoxifenilglicinato de etilo

Como en el Ejemplo 1, empleando como producto de partida 2-isopropoxibenzaldehído y bencilamina. Después de la hidrogenación, el 2-isopropoxifenilglicinato de etilo se obtiene con 86% de rendimiento.

Ejemplo 5: 4-hidroxifenilglicina

Como en el Ejemplo 2, empleando como producto de partida 4-hidroxibenzaldehído y bencilamina. Después de la hidrogenación, el clorhidrato de 4-hidroxifenilglicina se obtiene con un 75 % de rendimiento.

Ejemplo 6: 4-metoxifenilglicinato de metilo

Como en el Ejemplo 1, empleando como producto de partida 4-metoxibenzaldehido y bencilamina. Después de la hidrogenación, el 4-metoxifenilglicinato de metilo se obtiene con 94% de rendimiento.

Reivindicaciones

1. Método general para la preparación de hidroxi o alcoxifenilglicinatos de metilo
5 que responden a las fórmulas generales (1 y 2) mediante un proceso consistente en: (a) Formación de una imina por reacción entre un aldehído aromático y bencilamina. (b) Reacción de la imina 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
10 catalizador. (c) Alcohólisis del amino nitrilo obtenido en la etapa anterior, al aminoéster correspondiente. (d) Hidrogenólisis del grupo *N*-bencilo del aminoéster por hidrogenación catalítica.
2. Método para la preparación de hidroxi o alcoxifenilglicinas que responden a las fórmulas generales (1 y 2) mediante un proceso consistente en: (a) Formación de
15 una imina por reacción entre un aldehído aromático y bencil amina. (b) Reacción de la imina 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 del amino nitrilo obtenido en la etapa anterior, al aminoácido correspondiente. (d)
20 Hidrogenólisis del grupo *N*-bencilo por hidrogenación catalítica.
3. Método según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el empleo de un catalizador de paladio soportado en la etapa de hidrogenólisis. Por ejemplo: paladio sobre carbono, Pd(OH)₂ sobre carbono, PdCl₂ etc.
4. Método según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el empleo de un
25 catalizador de platino, como por ejemplo PtO₂, como catalizador en la etapa de hidrogenólisis.
5. Método según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el empleo de Ni(Raney) como catalizador en la etapa de hidrogenólisis.
6. Método, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el empleo de cianuro
30 de tributil estaño (Bu₃SnCN) como agente de transferencia de cianuro.

7. Método, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el empleo de $\text{Et}_4\text{NAg}(\text{CN})_2$ como agente de transferencia de cianuro.
8. Método, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el empleo de un agente de transferencia de cianuro y de un catalizador ácido de Lewis durante la
5 reacción de formación del nitrilo.
9. Método, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el empleo de un agente de transferencia de cianuro y de un catalizador quiral la reacción de formación del nitrilo.
10. Método, según las reivindicaciones 1 y 2, en el que la obtención del amino nitrilo
10 se lleva a cabo en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes.
11. Método, según las reivindicaciones 1 y 2, en el que la obtención del amino nitrilo se lleva a cabo en un medio acuoso.
12. 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 13. Método según las reivindicaciones 1 y 2 que permite obtener 2-hidroxifenilglicina y 2-hidroxifenilglicinatos a partir de 2-hidroxibenzaldehído como producto de partida.
14. Método según las reivindicaciones 1 y 2 que permite obtener 4-hidroxifenilglicina y 4-hidroxifenilglicinatos a partir de 4-hidroxibenzaldehído como producto de
20 partida.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 02/00300

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C 229/36, 227/26

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 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	EP 807621 A (LILLY INDUSTRIES), 19.11.1997, claims ; page 4, formula II, page 5, formula IV.	1, 2
A	EP 839799 A (KISSEI PHARMACEUTICAL), 06.05.1998, claims 12,13; pages 8, 9.	1, 2
A	GB 1388341 A (CHINOIN), 26.03.1975. 26 March 1975	1, 2
A	GB 1339053 A (ASTRA), 28.11.1973. 28 November 1973	1, 2
A	Base de Datos CAPLUS en STN, AN 2001: 557778 & PL 179271 B (POLITECHNIKA WROCLAWSKA), 31.08.2000. Abstract. 31 August 2000	1, 2
A	Base de Datos CAPLUS en STN, AN 1993: 21997 & Tetrahedron Letters, vol. 33, pages 6295-6298, 1992, Leblanc et al. "Synthesis of alpha - aminonitriles by self-catalyzed, stoichiometric reaction of primary amines, aldehydes and trimethylsilyl cyanide." Abstract.	1, 2

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 16 September 2002 (16.09.2002)	Date of mailing of the international search report 30 September 2002 (30.09.2002)
Name and mailing address of the ISA/ Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 02/00300

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 839799 A	06.05.1998	WO 9636591 A AU 5659796 A JP 8534695 T	21.11.1996 29.11.1996 21.07.1998
EP 807621 A	19.11.1997	JP 10067723 A CA 2204846 A US 5863947 A	10.03.1998 13.11.1997 26.01.1999
GB 1388341 A	26.03.1975	NL 7311012 A JP 50046638 A US 3890379 A SU 503510 A	13.02.1974 24.04.1975 17.06.1975 01.06.1976
GB 1339053 A	28.11.1973	US 3778463 A DK 7404848 A CA 932746 A FR 2092127 A DE 2118988 A NL 7106054 A SE 341407 A	11.12.1973 20.05.1975 28.08.1973 21.01.1972 25.11.1971 08.11.1971 27.12.1971

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°
PCT/ES 02/00300

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ C07C 229/36, 227/26

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	EP 807621 A (LILLY INDUSTRIES), 19.11.1997, reivindicaciones; página 4, fórmula II, página 5, fórmula IV.	1, 2
A	EP 839799 A (KISSEI PHARMACEUTICAL), 06.05.1998, reivindicaciones 12,13; páginas 8, 9.	1, 2
A	GB 1388341 A (CHINOIN), 26.03.1975.	1, 2
A	GB 1339053 A (ASTRA), 28.11.1973.	1, 2
A	Base de Datos CAPLUS en STN, AN 2001: 557778 & PL 179271 B (POLITECHNIKA WROCLAWSKA), 31.08.2000. Resumen.	1, 2
A	Base de Datos CAPLUS en STN, AN 1993: 21997 & Tetrahedron Letters, vol. 33, páginas 6295-6298, 1992, Leblanc et al. "Synthesis of alpha - aminonitriles by self-catalyzed, stoichiometric reaction of primary amines, aldehydes and trimethylsilyl cyanide". Resumen.	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 16 septiembre 2002 (16.09.2002)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

30 SEP 2002 30.09.02

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

P. FERNÁNDEZ

n° de teléfono + 34 91 34 95352

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ES 02/00300

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 839799 A	06.05.1998	WO 9636591 A AU 5659796 A JP 8534695 T	21.11.1996 29.11.1996 21.07.1998
EP 807621 A	19.11.1997	JP 10067723 A CA 2204846 A US 5863947 A	10.03.1998 13.11.1997 26.01.1999
GB 1388341 A	26.03.1975	NL 7311012 A JP 50046638 A US 3890379 A SU 503510 A	13.02.1974 24.04.1975 17.06.1975 01.06.1976
GB 1339053 A	28.11.1973	US 3778463 A DK 7404848 A CA 932746 A FR 2092127 A DE 2118988 A NL 7106054 A SE 341407 A	11.12.1973 20.05.1975 28.08.1973 21.01.1972 25.11.1971 08.11.1971 27.12.1971