

(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
25 de septiembre de 2014
(25.09.2014)



(10) Número de Publicación Internacional
WO 2014/147271 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 307/33 (2006.01) C07D 307/58 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2014/070190

(22) Fecha de presentación internacional:
17 de marzo de 2014 (17.03.2014)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P 201330410 21 de marzo de 2013 (21.03.2013) ES

(71) Solicitantes: **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)** [ES/ES]; Serrano nº 117, E-28006 Madrid (ES). **UNIVERSITAT POLITECNICA DE VALENCIA** [ES/ES]; Centro de Transferencia, Tecnología UPCT Camino de Vera s/nº, E-46022 Valencia (ES).

(72) Inventores: **CORMA CANOS, Avelino**; Instituto De Tecnología Química (ITQ), Campus Upv., Avda De Los Naranjos S/n., Edificio 6c, E-46022 Valencia (ES). **MOLINER MARIN, Manuel**; Instituto De Tecnología Química (ITQ), Campus Upv., Avda De Los Naranjos S/n., Edificio 6c, E-46022 Valencia (ES). **PARIS CARRIZO, Cecilia Gertrudis**; Instituto De Tecnología Química (ITQ), Campus Upv., Avda De Los Naranjos S/n., Edificio 6c, E-46022 Valencia (ES).

(74) Mandatario: **PONS ARIÑO, Angel**; Glorieta Rubén Dario, 4, 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING ENANTIOMERICALLY PURE LACTONES WITH SOLID CATALYSTS

(54) Título : PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LACTONAS ENANTIOMÉRICAMENTE PURAS CON CATALIZADORES SÓLIDOS

(57) Abstract: The invention relates to a method for the synthesis of enantiomerically pure cyclic lactones, such as (S)-y-hydroxymethyl- α,β -butenolide and (S)-4-hydroxymethyl-y-butyrolactone and the derivatives thereof, characterised in that it comprises at least one step wherein a reaction is carried out between at least one organic compound and an oxidant agent in the presence of a molecular sieve, preferably having pores with a diameter of at least 0.52 nm, that has an empirical formula, in a calcined and dehydrated form, of $(M_xZr_ySn_zSi_{1-x-y-z})O_2$, wherein M is at least one metal of valency +3, selected from between Al, B, Ga, Fe, Cr, Sc and combinations of same, preferably Al; x is a molar fraction of M and has a value of between 0 and 0.15; y is a molar fraction of zirconium and has a value of between 0 and 0.06; and z is a molar fraction of tin and has a value of between 0 and 0.06, on the proviso that at least one of the subindices x, y and z is different from zero.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de lactonas cíclicas enantioméricamente puras, como por ejemplo el (S)-y-hidroximetil- α,β -butenólido y la (S)-4-hidroximetil-y-butirolactona así como sus derivados, caracterizado porque comprende, al menos, una etapa en la que se lleva a cabo una reacción de al menos un compuesto orgánico con un agente oxidante en presencia de un tamiz molecular, preferentemente con poros de diámetro de al menos 0,52 nm, que tiene una fórmula empírica en forma calcinada y deshidratada de $(M_xZr_ySn_zSi_{1-x-y-z})O_2$ en la que: M es uno o más metales de valencia +3, seleccionado entre Al, B, Ga, Fe, Cr, Sc y combinaciones de los mismos, preferentemente Al; x es una fracción molar de M y tiene un valor entre 0 y 0,15; y es una fracción molar de zirconio y tiene un valor entre 0 y 0,06; z es una fracción molar de estaño y tiene un valor entre 0 y 0,06. Con la condición de que, al menos, uno de los subíndices x, y y z sea distinto de cero.

WO 2014/147271 A1

PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LACTONAS ENANTIOMÉRICAMENTE PURAS CON CATALIZADORES SÓLIDOS

DESCRIPCION

Campo de la técnica

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de lactonas cíclicas enantioméricamente puras, mediante el uso de eficientes catalizadores heterogéneos ácidos. Este nuevo proceso comprende la transformación selectiva de una cetona quiral, tal como la levoglucosenona o la dihidrolevoglucosenona en una lactona cíclica enantioméricamente pura, tal
10 como el (S)- γ -hidroximetil- α,β -butenólido y la (S)-4-hidroximetil- γ -butirolactona así como sus derivados utilizando exclusivamente catalizadores heterogéneos ácidos. Dicha transformación puede realizarse en un proceso catalítico de una sola etapa o en dos etapas.

Antecedentes

15 La preparación eficiente de lactonas cíclicas enantioméricamente puras, por ejemplo butenólidos enantioméricamente puros, como la molécula (S)- γ -hidroximetil- α,β -butenólido [ver (III) en la Figura 1] es interesante debido a que se utilizan en la síntesis de diferentes medicamentos (como Burseran o Isostegane) (Tomioka, et al. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1979, 652;
20 Enders et al. Synthesis, 2002, 4, 515; Takashi, et al. Heterocycles, 1990, 31, 1585), como aromatizantes (Hawakami, et al. Heterocycles, 1990, 31, 2041; Flores, et al. J. Org. Chem. 2011, 76, 5369; Diaz-Rodriguez, et al. Org. Biomol. Chem. 2009, 7, 1415), y como agentes antivirales frente al virus de inmunodeficiencia humana (SIDA) o al virus de la hepatitis B (Koseki, et al.
25 Heterocycles, 1990, 31, 423). Del mismo modo, la preparación eficiente de (S)-4-hidroximetil- γ -butirolactona [ver (VI) en la Figura 1] es igual de atractiva debido que este compuesto se emplea en la síntesis de aromatizantes, ácidos nucleicos, productos naturales, aditivos de alimentos, sín-tonos quirales (Tamogami et al. *Flavour Fragr. J.* 2004, 19, 1-5; Choudhury et al., Tetrahedron

Letters, 2003, 44, 247-250; EP502447A1, Wrona et al. JACs, 2005, 15026), entre otras aplicaciones.

Se han descrito diferentes métodos de preparación para el (S)- γ -hidroximetil- α,β -butenólido. Por un lado, un método utiliza como material de partida el
5 azúcar D-ribosa, sintetizando el producto (S)- γ -hidroximetil- α,β -butenólido a través de una ribonolactona (Camps, et al. Tetrahedron, 1982, 32, 2395). No obstante, este procedimiento no es muy adecuado debido al elevado precio del azúcar de partida. Por otro lado, otro procedimiento utiliza el L-ácido glutámico como material de partida, pero requiere de seis etapas de reacción para
10 obtener la γ -lactona deseada (Taniguchi et al. Tetrahedron, 1974, 30, 3547). Debido al elevado número de etapas, el rendimiento al producto es muy bajo. No obstante, el método más eficiente para obtener el (S)- γ -hidroximetil- α,β -butenólido descrito hasta el momento, es el procedimiento de Koseki et al. (Koseki et al. Heterocycles, 1990, 31, 423; Koseki et al. Eur. Pat. Appl., 1991,
15 EP 411403 A1). En este procedimiento, el producto deseado se obtiene a partir de la levoglucosenona [ver (I) en la Figura 1] a través de un proceso de dos etapas. Por un lado, la levoglucosenona se oxida utilizando peróxidos orgánicos (tales como ácido peracético o ácido *m*-cloroperbenzoico) en ácido acético durante 48 horas, obteniendo una formil lactona intermedia [ver (II) en
20 la Figura 1]; y posteriormente, la reacción se concentra en vacío, y se añade metanol y ácido clorhídrico para convertir la formil lactona en el (S)- γ -hidroximetil- α,β -butenólido [ver (III) en la Figura 1].

En relación a la (S)-4-hidroximetil- γ -butirolactona, los métodos descritos para la obtención de este compuesto son variados. El método clásico de preparación
25 es a partir del L-ácido glutámico (Taniguchi et al. Tetrahedron, 1974, 30, 3547), sin embargo este procedimiento requiere varias etapas de síntesis y la (S)-4-hidroximetil- γ -butirolactona se obtiene con moderado rendimiento (64%). Otro método involucra la oxidación en fase homogénea, de una disolución en cloroformo de ácido 4-pentenoico, con peróxido de hidrógeno en presencia de
30 metiltroxorrénio (MTO) como catalizador (Tan et. al. J. Mol. Catal. A: Chemical. 1999, 142, 333). En este procedimiento, la principal desventaja radica en el

elevado coste del catalizador y en la separación del mismo del medio de reacción. Por otro lado, no se establece en la metodología la determinación de la pureza óptica del producto.

Otro método (WO-02/18359 A1), involucra la preparación de (S)-4-hidroximetil- γ -butirolactona a partir del epóxido terminal del éster etílico del ácido 4-pentenoico. La apertura y ciclación en fase homogénea de la mezcla racémica de epóxidos se lleva a cabo empleando catalizadores órganometálicos de cromo o cobalto. Las principales desventajas que presenta este método se deben a la necesidad de activar el catalizador antes de la reacción, a que la
5 apertura de los epóxidos es parcial siendo necesaria una segunda etapa de oxidación con ácidos minerales o resinas ácidas, a que la reacción debe realizarse en condiciones anhidras y a bajas temperaturas (0°C) y por último, al prolongado tiempo de reacción (2 días). Un método interesante desarrollado por Koseki et al. (Koseki et al. Heterocycles, 1990, 31, 3, 423, EP 418925 A2),
10 utiliza la dihidrolevoglucosenona [ver (IV) en la Figura 1] para obtener la (S)-4-hidroximetil- γ -butirolactona [ver (VI) en la Figura 1] en un procedimiento de dos etapas. En una primera etapa, la dihidrolevoglucosenona se oxida con peróxidos orgánicos (como por ejemplo ácido peracético o ácido *m*-cloroperbenzoico) durante 3 horas para obtener una lactona cíclica intermedia
15 [ver (V) en la Figura 1]. La (S)-4-hidroximetil- γ -butirolactona se obtiene en una segunda etapa de reacción, por tratamiento de la lactona cíclica intermedia con metanol y ácido clorhídrico [ver (VI) en la Figura 1].

La preparación de (S)- γ -hidroximetil- α,β -butenólido a partir de levoglucosenona y de (S)-4-hidroximetil- γ -butirolactona a partir de dihidrolevoglucosenona es
25 especialmente atractiva, ya que la levoglucosenona, dihidroglucosenona y otros azúcares similares, como el levoglucosan, pueden obtenerse fácilmente a partir de la biomasa. En concreto, la pirólisis rápida de biomasa lignocelulósica catalizada por catalizadores ácidos, muestra una gran selectividad hacia este tipo de productos. No obstante, los procesos de conversión de
30 levoglucosenona al producto (S)- γ -hidroximetil- α,β -butenólido; y de dihidrolevoglucosenona a (S)-4-hidroximetil- γ -butirolactona descritos por Koseki

- et al. (Koseki et al. Heterocycles, 1990, 31, 3, 423; EP 411403 A1, EP 418925 A2) presentan ciertos inconvenientes, tales como el uso de ácidos homogéneos y peróxidos orgánicos. Por un lado, el uso de catalizadores ácidos homogéneos presenta problemas de corrosión, dificultad para separar del medio de reacción
- 5 ácido los productos, una manipulación peligrosa y finalmente, gran formación de residuos tóxicos. Por otro lado, el uso de peróxidos orgánicos como agentes oxidantes implica costes elevados, grandes medidas de seguridad durante su almacenamiento y manejo, y produce por lo menos una molécula de ácido como producto de desecho.
- 10 Las zeolitas son materiales microporosos formados por tetraedros TO_4 ($T=Si, Al, Ti, Sn, Zr...$), interconectados entre sí por átomos de oxígeno, creando poros y cavidades de tamaño y forma uniforme en el rango molecular. Estos materiales zeolíticos presentan distintas aplicaciones importantes, destacando su uso como excelentes catalizadores heterogéneos ácidos (Cundy, et al.
- 15 Micropor. Mesopor. Mater. 2005, 82, 1).

En concreto, se ha descrito que las zeolitas con metales aislados en su estructura son eficientes catalizadores heterogéneos para la oxidación selectiva de hidrocarburos utilizando peróxidos como agentes oxidantes (Notari, Adv. Catal. 1996, 41, 253). De entre los metales introducidos con buenas

20 propiedades catalíticas para la oxidación selectiva de hidrocarburos, destacan entre otros, estaño, zirconio, titanio, tántalo, y aluminio.

También es importante destacar que el uso de agua oxigenada acuosa como agente oxidante es más seguro, más económico y produce sólo agua como subproducto, presentando por tanto, atractivas ventajas frente a la utilización

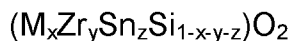
25 de perácidos orgánicos como agentes oxidantes.

Descripción de la Invención

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la síntesis de lactonas cíclicas enantioméricamente puras (Fórmula I), como por ejemplo el (S)- γ -hidroximetil- α,β -butenólido y la (S)-4-hidroximetil- γ -butirolactona así como

30 sus derivados, que puede comprender, al menos, una etapa en la que se lleva

a cabo una reacción de al menos un compuesto orgánico con un agente oxidante, preferentemente agua oxigenada, en presencia de un tamiz molecular que tiene una fórmula empírica en forma calcinada y deshidratada de



5 en la que:

M puede ser uno o más metales de valencia +3, seleccionado entre Al, B, Ga, Fe, Cr, Sc y combinaciones de los mismos, preferentemente Al.

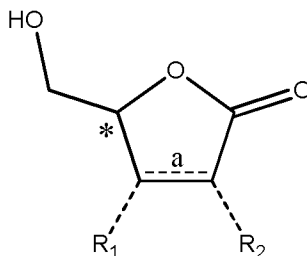
x puede ser una fracción molar de M y tiene un valor entre 0 y 0,15;

y puede ser una fracción molar de zirconio y tiene un valor entre 0 y 0,06;

10 z puede ser una fracción molar de estaño y tiene un valor entre 0 y 0,06;

Con la condición de que, al menos, uno de los subíndices x, y y z sea distinto de cero.

Como lactonas cíclicas enantioméricamente puras se entiende, a los compuestos definidos en la Fórmula I, en los cuales el enlace (a) puede ser un
 15 enlace doble siendo en este caso el (S)- γ -hidroximetil- α,β -butenólido y derivados del mismo, o un enlace simple, siendo en dicho caso la (S)-4-hidroximetil- γ -butirolactona y derivados de la misma.



(Fórmula I)

20 Como derivados del (S)- γ -hidroximetil- α,β -butenólido y de la (S)-4-hidroximetil- γ -butirolactona, se entiende a los compuestos definidos por la Fórmula I, en los cuales R₁ y R₂ pueden elegirse de manera independiente entre los siguientes grupos: H, alquilo (de cadena lineal o de cadena ramificada), alqueno,

alquinilo, arilo, heteroarilo, carboxilo, alquilcarboxilo, hidroxilo, amino, nitro, alquiloxi, alquiltio, formilo, ciano, carbamoi, halógeno, cetona, entre otros.

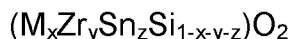
Según una realización particular, el procedimiento de la presente invención comprende, además, una segunda etapa en presencia de un catalizador con características ácidas Brönsted. El procedimiento se puede llevar a cabo en una sola etapa, utilizando un catalizador heterogéneo (descrito anteriormente); o en dos etapas, utilizando un catalizador heterogéneo en la primera etapa para obtener el producto intermedio (B) [ver (B) en la Figura 2], y otro catalizador heterogéneo ácido en la segunda etapa para transformar el producto intermedio (B) en la lactona cíclica correspondiente [ver (C) en la Figura 2], preferentemente un sólido con centros ácidos Brönsted.

Esta nueva metodología permite la obtención de manera eficiente de lactonas cíclicas enantioméricamente puras, como los (S)- γ -hidroximetil- α,β -butenólidos y sus derivados (Fórmula I), a partir de cetonas quirales tales como las definidas por la Fórmula II. La presente metodología mejora notablemente el proceso presentado previamente por Koseki et al. (Koseki et al. Heterocycles, 1990, 31, 423). Por un lado, los catalizadores heterogéneos pueden ser fácilmente separados de la mezcla reactiva, y posteriormente reutilizados en sucesivos ciclos de reacción; y por otro lado, el uso del agua oxigenada como posible agente oxidante es mucho más económico que los peróxidos orgánicos utilizados por Koseki et al. (Koseki et al. Heterocycles, 1990, 31, 423), y además el único subproducto que se forma de la descomposición del agente oxidante es agua.

En la descripción, un producto ópticamente puro puede ser considerado todo aquel que presente una enantioselectividad mayor del 90% hacia el enantiómero correspondiente.

El catalizador heterogéneo utilizado en el proceso descrito en la presente invención, tanto cuando el proceso se lleva a cabo en una única etapa como en el primer paso cuando el proceso se realiza en dos etapas, es un tamiz

molecular, preferentemente con poros de diámetro de al menos 0,52 nm y tiene una fórmula empírica en forma calcinada y deshidratada de



En la que:

- 5 M es uno o más metales de valencia +3, seleccionado entre Al, B, Ga, Fe, Cr, Sc y combinaciones de los mismos, preferentemente Al;

x es una fracción molar de M y tiene un valor entre 0 y 0,15;

y es una fracción molar de zirconio y tiene un valor entre 0 y 0,06;

z es una fracción molar de estaño y tiene un valor entre 0 y 0,06;

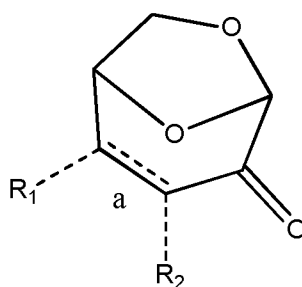
- 10 Con la condición de que, al menos, uno de los subíndices x, y y z sea distinto de cero.

- Cuando el proceso descrito en la presente invención se lleva a cabo en dos etapas, el sólido utilizado como catalizador en la segunda etapa presenta características ácidas Brönsted. Dicho catalizador puede estar seleccionado
15 preferentemente entre una resina ácida, un silicato ácido y combinaciones de los mismos.

Según una realización particular el catalizador de la segunda etapa es una resina ácida.

- Según una realización preferente, el compuesto orgánico de partida está
20 seleccionado entre, al menos, una cetona quiral o derivados de la misma, más preferentemente seleccionadas entre levoglucosenona, dihidrolevoglucosenona y derivados de las mismas, según lo establecido en la Fórmula II.

- Como cetona quiral se entiende, a los compuestos definidos por la Fórmula II, en los cuales el enlace (a) puede ser doble, siendo en ese caso la
25 levoglucosenona y derivados de las mismas, o simple, siendo en ese caso la dihidrolevoglucosenona, y derivados de las mismas.



(Fórmula II)

Como derivados de la Levoglucosenona y la dihidrolevoglucosenona se entiende a los compuestos definidos por la Fórmula II en los cuales R_1 y R_2 pueden elegirse de manera independiente entre los siguientes grupos: H, alquilo (de cadena lineal o de cadena ramificada), alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, carboxilo, alquilcarboxilo, hidroxilo, amino, nitro, alquilo, alquiltio, formilo, ciano, carbamoilo, halógeno, cetona, entre otros.

Según una realización particular, la cetona quiral es levoglucosenona o uno de sus derivados.

Según otra realización particular, la cetona quiral es dihidrolevoglucosenona o uno de sus derivados.

El proceso implica poner en contacto el compuesto orgánico, preferentemente una cetona quiral (ver Fórmula II), con alguno de los catalizadores descritos anteriormente y con una agente oxidante, preferentemente agua oxigenada, en condiciones de reacción. Las condiciones de reacción para el proceso incluyen una temperatura entre 10°C y 150°C, preferentemente entre 60°C y 110°C; y un tiempo de contacto entre 10 minutos y 48 horas, preferentemente entre 60 minutos y 24 horas, tanto cuando la reacción se lleve a cabo en una etapa como en dos etapas. Como se ha indicado anteriormente, se utiliza como agente oxidante preferentemente agua oxigenada en una solución en agua del 20% al 70% en peso, preferentemente una solución del 35% al 50% en peso. De manera preferente, la relación molar agente oxidante a compuesto orgánico entre 0,1 y 3, preferentemente entre 0,5 y 2.

Según una realización particular, la relación molar de agua oxigenada a cetona quiral puede estar entre 0,1 y 3, preferentemente entre 0,5 y 2.

La reacción se puede llevar a cabo en presencia de, al menos un disolvente, preferentemente seleccionado entre dioxano, acetonitrilo, dietil éter, tolueno, ácido acético, diclorometano, y alcoholes como metanol, etanol, isopropanol y combinaciones de los mismos, y más preferentemente, dioxano.

Según una realización particular de la presente invención, la cetona quiral de partida es la levoglucosenona, y la lactona cíclica enantioméricamente pura que se obtiene es el (S)- γ -hidroximetil- α,β -butenólido.

Según otra realización particular, la cetona quiral de partida es la dihidrolevoglucosenona, y la lactona cíclica enantioméricamente pura que se obtiene es la (S)-4-hidroximetil- γ -butirolactona.

La presente invención también se refiere a un método para usar un tamiz molecular, preferentemente con poros de diámetro de al menos 0,5 nm, que tiene una fórmula empírica en forma calcinada y deshidratada de



En la que:

M es uno o más metales de valencia +3, seleccionado entre Al, B, Ga, Fe, Cr, Sc y combinaciones de los mismos; preferentemente Al.

x es una fracción molar de M y tiene un valor entre 0 y 0,15;

y es una fracción molar de zirconio y tiene un valor entre 0 y 0,06;

z es una fracción molar de estaño y tiene un valor entre 0 y 0,06;

Con la condición de que, al menos, uno de los subíndices x, y y z sea distinto de cero.

En cuyo método dicho tamiz molecular se usa como catalizador en una reacción de conversión de una cetona quiral tal como la establecida en la

- Fórmula II, preferentemente Levoglucosenona, dihidrolevoglucosenona o derivados de las mismas, en presencia de un agente oxidante, preferentemente agua oxigenada, para obtener como producto de reacción una lactona cíclica enantioméricamente pura tal como la definida en la Fórmula I, preferentemente
- 5 (S)- γ -hidroximetil- α,β -butenólido y (S)-4-hidroximetil- γ -butirolactona respectivamente. Las condiciones del procedimiento y los tamices moleculares específicos que se usan de acuerdo con este método, pueden ser los anteriormente descritos en relación con las características del procedimiento de la presente invención.
- 10 Los tamices moleculares que pueden emplearse de acuerdo con la presente invención, pueden prepararse mediante un proceso de cristalización hidrotérmico en el que una mezcla de reacción se prepara combinando las fuentes de zirconio, estaño, silicio, un agente director de estructura, un metal de valencia +3 (preferentemente aluminio), y agua. Las fuentes de silicio
- 15 incluyen, aunque no son limitantes, la sílice coloidal, la sílice amorfa, la sílice pirogénica, gel de sílice y tetraalquilortosilicato. Las fuentes de aluminio incluyen, aunque no son limitantes, halogenuros de aluminio, los alcóxidos de aluminio, los óxidos de aluminio, el aluminio metálico, aluminatos alcalinos, aluminatos alcalinotérreos y otras sales de aluminio. Las fuentes de estaño
- 20 incluyen los halogenuros de estaño, los alcóxidos de estaño, los óxidos de estaño, el estaño metálico, estannatos alcalinos, estannatos alcalinotérreos y a los compuestos organometálicos de estaño, sin ser ejemplos limitantes. Una fuente preferida es el tetracloruro de estaño. Los ejemplos de alcóxidos de estaño incluyen butóxido de estaño, etóxido de estaño y propóxido de estaño.
- 25 Las fuentes de zirconio incluyen los halogenuros de zirconio, los alcóxidos de zirconio, los óxidos de zirconio, el zirconio metálico, zirconatos alcalinos, zirconatos alcalinotérreos y a los compuestos organometálicos de zirconio, sin ser estos ejemplos limitantes. Una fuente preferida es el tetracloruro de zirconio. Los ejemplos de alcóxidos de zirconio incluyen butóxido de zirconio,
- 30 etóxido de zirconio y propóxido de zirconio. Los agentes orgánicos directores de estructura incluyen iones de tetraalquilamonio tal como el ion de tetraetilamonio, compuestos aza-policíclicos, iones de dialquil-dibencilamonio, e

iones bis-piperidinio, sin ser éstos limitantes. Estos iones se pueden emplear como hidróxidos o halogenuros.

Como agentes movilizantes de las especies precursoras se usan iones hidroxilo o iones fluoruro. La síntesis se lleva a cabo en un sistema hidrotermal a temperaturas entre 120 y 195°C, durante tiempos entre 12 horas y 40 días. Una vez cristalizado el material, se separan los sólidos de los líquidos mediante filtración o centrifugación. Finalmente el sólido seco se calcina en aire o en N₂ seguido por aire a temperaturas entre 400 y 1000°C, con el fin de eliminar las moléculas orgánicas ocluidas en el interior de los poros.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

Descripción de las figuras

Figura 1: Método de preparación del (S)- γ -hidroximetil- α,β -butenólido y de la (S)-4-hidroximetil- γ -butirolactona descrito por Koseki et al. (Koseki et al. Heterocycles, 1990, 31, 3, 423; Eur. Pat. Appl., 1991, EP 411403 A1, Eur. Pat. Appl., 1991, EP 418925 A2), donde en la reacción **a)** (I) representa la levoglucosenona de partida, (II) representa una formil lactona como producto intermedio de la reacción, y (III) representa el producto final que corresponde al (S)- γ -hidroximetil- α,β -butenólido; y en la reacción **b)** (IV) representa la dihidrolevoglucosenona de partida, (V) representa una formil lactona como producto intermedio de la reacción y (VI) representa el producto final que corresponde a la (S)-4-hidroximetil- γ -butirolactona.

Figura 2: Proceso general de obtención de lactonas cíclicas enantioméricamente puras a partir de cetonas quirales según la presente invención en el que (A) representa una cetona quiral de partida, (B) representa

una formil cetona intermedia y (C) representa la lactona cíclica enantioméricamente pura obtenida como producto.

Figura 3: a) Oxidación de levoglucosenona en dos etapas para la obtención de (S)- γ -hidroximetil- α,β -butenólido. **b)** Oxidación de dihidrolevoglucosenona en dos etapas para la obtención de (S)-4-hidroximetil- γ -butirolactona.

EJEMPLOS

A continuación se describirán ejemplos no limitativos de la presente invención.

Ejemplo 1: Síntesis de un silicato de Sn con la estructura de una zeolita beta (Sn-Beta)

21.05 g de una disolución acuosa de hidróxido de tetraetilamonio (Sigma-Aldrich, 35% en peso en agua) se mezclan con 20.89 g de tetraetilortosilicato (TEOS, Sigma-Aldrich, 98% en peso) y 0.282 g de cloruro de estaño (IV) pentahidratado (Sigma-Aldrich, 98% en peso). La mezcla se mantiene en agitación hasta que el etanol formado por la hidrólisis del TEOS se haya evaporado. Finalmente, 2.08 g de una disolución acuosa de HF (Sigma-Aldrich, 48% en peso en agua) se añade a la mezcla reactiva, formándose un gel viscoso. El gel resultante se controla hasta que alcanza la concentración deseada. La composición del gel final es SiO_2 / 0.008 Sn / 0.54 TEAOH / 0.54 HF / 3 H_2O . Este gel se transfiere a un autoclave de acero con las paredes interiores protegidas de Teflon, y es calentado a 140°C durante 21 días bajo agitación. Transcurrido este tiempo, el sólido resultante se recupera mediante filtración, lavando abundantemente con agua, y secándolo posteriormente a 100°C durante una hora. Por medio de difracción de rayos X se observa que el sólido presenta la estructura característica de la zeolita beta. El sólido es calcinado a 580°C durante 6 horas para eliminar la materia orgánica recluida en el interior de los cristales. El análisis químico de la muestra Sn-Beta indica una relación molar Si/Zr de 114.

Ejemplo 2: Síntesis de un silicato de Zr con la estructura de una zeolita beta (Zr-Beta)

21.00 g de una disolución acuosa de hidróxido de tetraetilamonio (Sigma-Aldrich, 35% en peso en agua) se mezclan con 20.88 g de tetraetilortosilicato (TEOS, Sigma-Aldrich, 98% en peso) y 0.263 g de cloruro de zirconilo octahidratado (Sigma-Aldrich, 98% en peso). La mezcla se mantiene en
5 agitación hasta que el etanol formado por la hidrólisis del TEOS se haya evaporado. Finalmente, 2.00 g de una disolución acuosa de HF (Sigma-Aldrich, 48% en peso en agua) se añade a la mezcla reactiva, formándose un gel viscoso. El gel resultante se controla hasta que alcanza la concentración deseada. La composición del gel final es SiO_2 / 0.008 Zr / 0.54 TEAOH / 0.54
10 HF / 3 H_2O . Este gel se transfiere a un autoclave de acero con las paredes interiores protegidas de Teflon, y es calentado a 140°C durante 21 días bajo agitación. Transcurrido este tiempo, el sólido resultante se recupera mediante filtración, lavando abundantemente con agua, y secándolo posteriormente a 100°C durante una hora. Por medio de difracción de rayos X se observa que el
15 sólido presenta la estructura característica de la zeolita beta. El sólido es calcinado a 580°C durante 6 horas para eliminar la materia orgánica recluida en el interior de los cristales. El análisis químico de la muestra Zr-Beta indica una relación molar Si/Zr de 127.

Ejemplo 3: Síntesis de un silicoaluminato con la estructura de una zeolita beta (Al-Beta)
20

21.04 g de una disolución acuosa de hidróxido de tetraetilamonio (Sigma-Aldrich, 35% en peso en agua) se mezclan con 20.84 g de tetraetilortosilicato (TEOS, Sigma-Aldrich, 98% en peso) y 0.363 g de isopropóxido de aluminio (Sigma-Aldrich, 98% en peso). La mezcla se mantiene en agitación hasta que
25 el etanol formado por la hidrólisis del TEOS se haya evaporado. Finalmente, 2.08 g de una disolución acuosa de HF (Sigma-Aldrich, 48% en peso en agua) se añade a la mezcla reactiva, formándose un gel viscoso. El gel resultante se controla hasta que alcanza la concentración deseada. La composición del gel final es SiO_2 / 0.033 Al / 0.5 TEAOH / 0.5 HF / 3 H_2O . Este gel se transfiere a
30 un autoclave de acero con las paredes interiores protegidas de Teflon, y es calentado a 140°C durante 14 días bajo agitación. Transcurrido este tiempo, el

sólido resultante se recupera mediante filtración, lavando abundantemente con agua, y secándolo posteriormente a 100°C durante una hora. Por medio de difracción de rayos X se observa que el sólido presenta la estructura característica de la zeolita beta. El sólido es calcinado a 580°C durante 6 horas para eliminar la materia orgánica recluida en el interior de los cristales. El análisis químico de la muestra Al-Beta indica una relación molar Si/Al de 33.

Ejemplo 4: Oxidación de levoglucosenona en una sola etapa, empleando catalizadores Al-Beta, Zr-Beta y Sn-Beta

Las muestras Sn-Beta, Zr-Beta y Al-Beta se emplearon como catalizadores en la oxidación selectiva de levoglucosenona. Las reacciones se llevaron a cabo en una sola etapa en reactores cerrados, bajo agitación magnética y calentamiento de las mezclas reactivas en baño de silicona a 100°C. En una reacción típica, 0.33 mmol (42 mg) de levoglucosenona (95% en peso, Carbosynth) se disuelven en 1 ml de 1,4-dioxano (pureza HPLC, Alfa-Aesar), y 0.5 mmol (48 mg) de H₂O₂ (35% en peso en agua, Sigma-Aldrich) se añaden a la disolución. La cantidad de cada catalizador se fija para obtener una relación molar de levoglucosenona/metal de 50. Las actividades (medidas como conversión de levoglucosenona) y selectividades a los productos (II) y (III) [ver Figura 3], se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Oxidación de levoglucosenona con los catalizadores Al-Beta, Zr-Beta y Sn-Beta en una sola etapa

Catalizador	T(°C)	t (h)	Conv. (%)	S _{II}	S _{III}	S _{total}
Sin catalizador	100	4	3	0	0	0
Si-Beta	100	4	9	0	0	0
Al-Beta(F)	100	4	97	45	30	75
		20	100	5	57	62
Zr-Beta	100	4	92	67	23	90
		20	98	40	47	87
Sn-Beta	100	4	91	72	24	96
		20	100	41	48	89

Ejemplo 5: Oxidación de levoglucosenona en una sola etapa, con el catalizador Sn-Beta

La muestra Sn-Beta se empleó como catalizador en la oxidación selectiva de levoglucosenona. La reacción se llevó a cabo en una sola etapa en reactores cerrados, bajo agitación magnética y calentamiento de la mezcla reactiva en baño de silicona a 100°C. En una reacción típica, 0.33 mmol (42 mg) de levoglucosenona (95% en peso, Carbosynth) se disuelven en 1 ml de 1,4-dioxano (pureza HPLC, Alfa-Aesar), y 0.5 mmol (48 mg) de H₂O₂ (35% en peso en agua, Sigma-Aldrich) se añaden a la disolución. La cantidad de catalizador se fija para obtener una relación molar de levoglucosenona/Sn de 20. Las actividades (medidas como conversión de levoglucosenona) y selectividades a los productos (II) y (III) [ver Figura 3], se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Oxidación de levoglucosenona con el catalizador Sn-Beta en una sola etapa

Catalizador	T(°C)	t (h)	Conv. (%)	S _{II}	S _{III}	S _{total}
Sn-Beta	100	4	99	45	50	95
		20	100	12	75	87

15

Ejemplo 6: Oxidación de levoglucosenona en dos etapas, con los catalizadores Sn-Beta y Amberlyst 15.

La reacción de oxidación selectiva de levoglucosenona se llevó a cabo en dos etapas en reactores cerrados y bajo agitación magnética. En la primera etapa el catalizador de Sn-Beta se pone en contacto con la mezcla reactiva descrita en el Ejemplo 4, en un baño de silicona a 100°C, y con una relación molar levoglucosenona/Sn de 20. Tras 4 horas de reacción, la mezcla reactiva se separa del catalizador Sn-Beta por filtración, y se pone en contacto con 140 mg de una resina ácida comercial (Amberlyst 15, Sigma-Aldrich) a temperatura ambiente durante 8 horas. Las actividades (medidas como conversión de levoglucosenona) y selectividades a los productos (II) y (III) [ver Figura 3], se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Oxidación de levoglucosenona con el catalizador Sn-Beta en una primera etapa, seguida de una segunda etapa de hidrólisis utilizando una resina ácida a temperatura ambiente (T.A.)

Catalizador	T(°C)	t (h)	Conv. (%)	S _{II}	S _{III}	S _{total}
1) Sn-Beta	100	4	97	52	44	96
2) Amberlyst	T.A.	8	98	2	89	91

5 Ejemplo 7: Evaluación de la pureza óptica del producto (S)- γ -hidroximetil- α,β -butenólido

Del crudo de reacción obtenido en el Ejemplo 6 de la presente invención, el producto (III) [ver Figura 3] fue purificado y aislado por columna. Su pureza óptica fue estudiada midiendo su rotación específica ($[\alpha]_D^T$) en un polarímetro

10 Jasco P-1030, comparando el valor obtenido con el correspondiente a una muestra del producto (III) comercial enantioméricamente pura. El valor obtenido para el producto aislado fue $[\alpha]_D^T = -114,56$, valor muy similar al obtenido para el producto comercial $[\alpha]_D^T = -117,01$. Esta caracterización confirma que el producto (S)- γ -hidroximetil- α,β -butenólido, se encuentra como mínimo con

15 una pureza óptica mayor del 95% utilizando la metodología presentada en la presente invención.

Ejemplo 8: Oxidación de Dihidrolevoglucosenona en dos etapas, con los catalizadores Sn-Beta y Amberlyst 15.

20 La reacción de oxidación selectiva de Dihidrolevoglucosenona se llevó a cabo en dos etapas en reactores cerrados y bajo agitación magnética. En la primera etapa el catalizador de Sn-Beta se pone en contacto con la mezcla reactiva descrita en el Ejemplo 4, en un baño de silicona a 100°C, y con una relación molar dihidrolevoglucosenona/Sn de 20. Tras 4 horas de reacción, la mezcla

25 reactiva se separa del catalizador Sn-Beta por filtración, y se pone en contacto con 140 mg de una resina ácida comercial (Amberlyst 15, Sigma-Aldrich) a

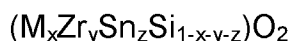
temperatura ambiente durante 6 horas. Las actividades (medidas como conversión de dihidroleovoglucosenona) y selectividades a los productos (V) y (VI) [ver Figura 3], se presentan en la Tabla 4.

- 5 **Tabla 4: Oxidación de dihidroleovoglucosenona con el catalizador Sn-Beta en una primera etapa, seguida de una segunda etapa de hidrólisis utilizando una resina ácida a temperatura ambiente (T.A.)**

Catalizador	T(°C)	t (h)	Conv. (%)	S _V	S _{VI}	S _{total}
1) Sn-Beta	100	4	95	60	33	93
2) Amberlyst	T.A.	8	96	5	80	85

REIVINDICACIONES

- 1.- Un procedimiento para la síntesis de lactonas cíclicas enantioméricamente puras, caracterizado porque comprende, al menos, una etapa en la que se lleva a cabo una reacción de al menos un compuesto orgánico con un agente oxidante en presencia de un tamiz que tiene una fórmula empírica en forma calcinada y deshidratada de



en la que:

- M es uno o más metales de valencia +3, seleccionado entre Al, B, Ga, Fe, Cr, Sc y combinaciones de los mismos;

x es una fracción molar de M y tiene un valor entre 0 y 0,15;

y es una fracción molar de zirconio y tiene un valor entre 0 y 0,06;

z es una fracción molar de estaño y tiene un valor entre 0 y 0,06;

- Con la condición de que, al menos, uno de los subíndices x, y y z sea distinto de cero.

- 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende, además, una segunda etapa en presencia de un catalizador con características ácidas Brönsted.

- 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto orgánico está seleccionado entre una cetona quiral, y derivados de la misma.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la cetona quiral está seleccionada entre levoglucosenona, dihidrolevoglucosenona y derivados de las mismas.

- 5.- Un procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la cetona quiral es levoglucosenona o uno de sus derivados.

6. Un procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la cetona quiral es dihidrolevoglucosenona o uno de sus derivados.
7. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente oxidante es agua oxigenada.
- 5 8.- Un procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por que el agua oxigenada se encuentra en una solución en agua del 20% al 70% en peso.
- 9.- Un procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por que el agua oxigenada se encuentra en una solución de agua del 35% al 50% en peso.
- 10.- Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por que el
10 catalizador está seleccionado entre una resina ácida, un silicato ácido y combinaciones de los mismos.
- 11.- Un procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado por que el catalizador es una resina ácida.
- 12.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque
15 comprende el uso de al menos un disolvente.
- 13.- Un procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por que dicho disolvente está seleccionado entre dioxano, acetonitrilo, dietil éter, tolueno, ácido acético, diclorometano, metanol, etanol, isopropanol y combinaciones de los mismos.
- 20 14.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se lleva a cabo a una temperatura entre 10°C y 150°C, y durante un tiempo de contacto de 10 minutos y 48 horas.
- 15.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se lleva a cabo a una relación molar de agente oxidante a compuesto orgánico entre
25 0,1 y 3.

16.- Un procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque la lactona cíclica enantioméricamente pura que se obtiene es la (S)- γ -hidroximetil- α,β -butenólida, o uno de sus derivados.

17.- Un procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque la
5 lactona cíclica enantioméricamente pura que se obtiene es la (S)-4-hidroximetil- γ -butirolactona, o uno de sus derivados.

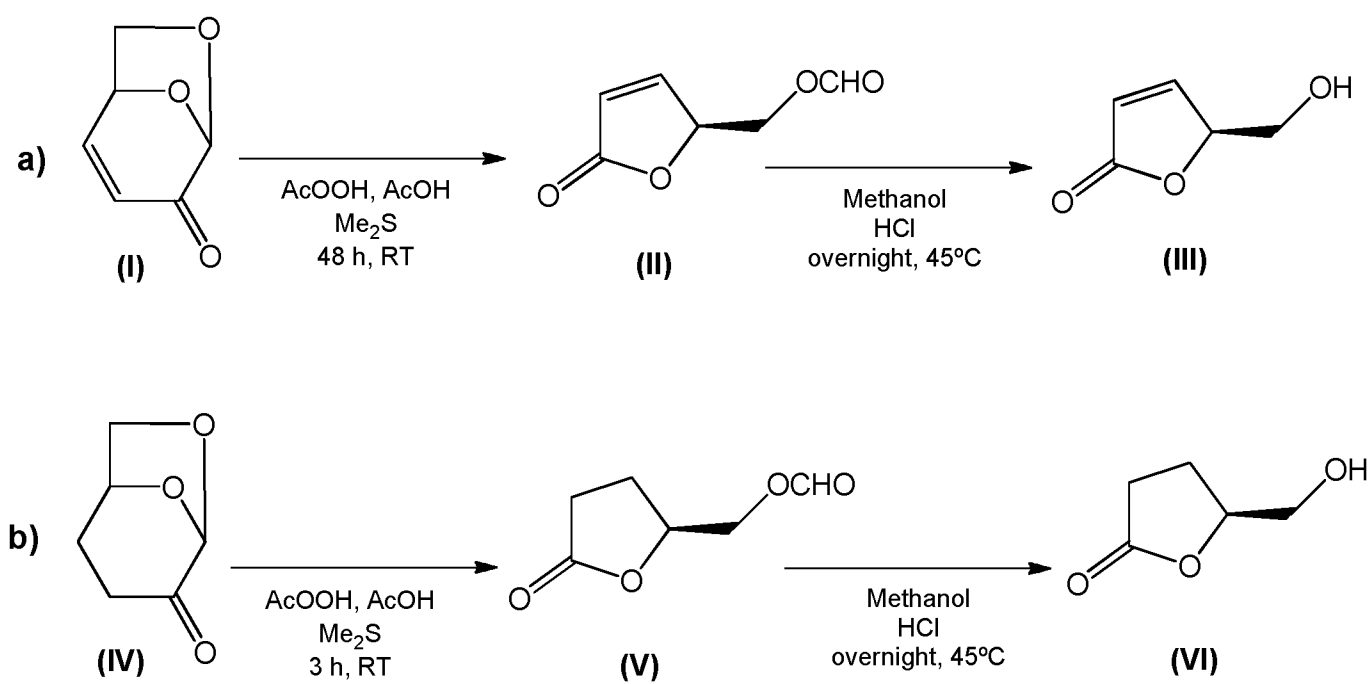


FIGURA 1

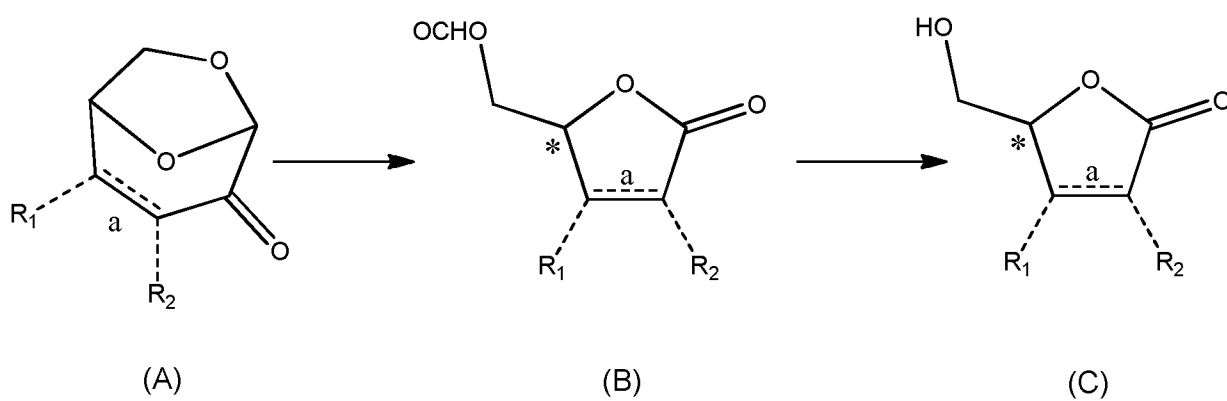


FIGURA 2

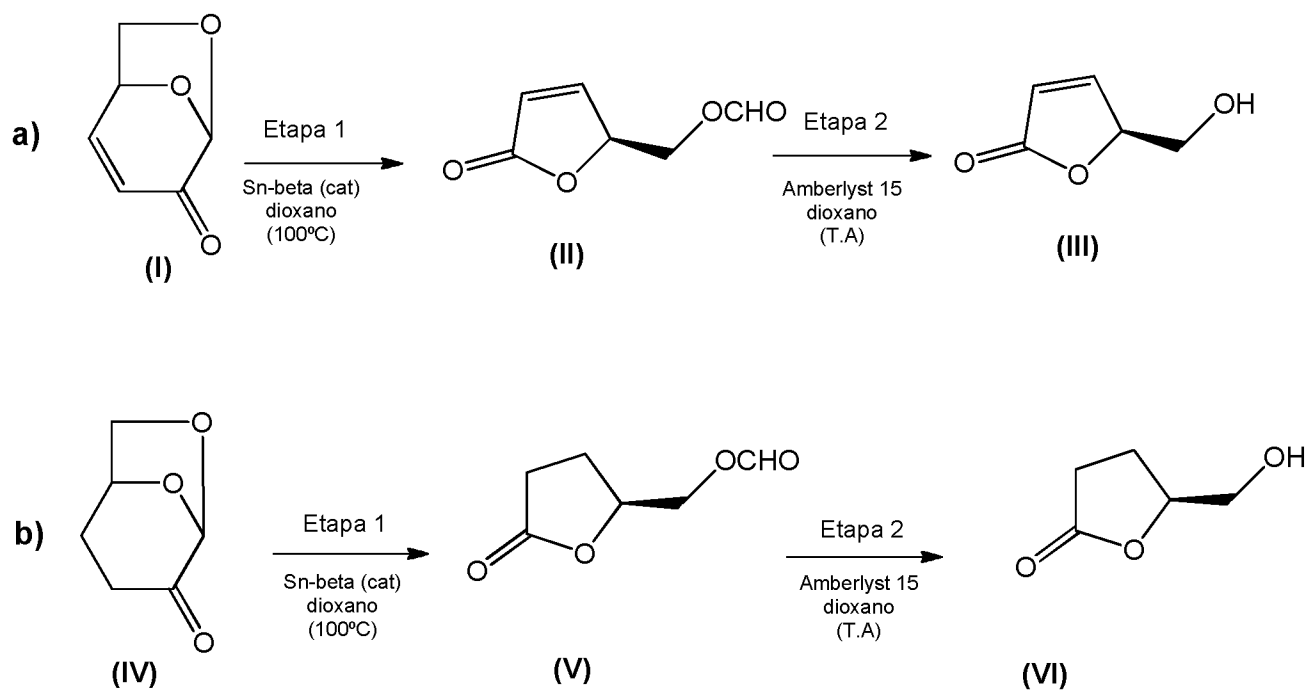


FIGURA 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2014/070190

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D307/33 (2006.01)

C07D307/58 (2006.01)

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)

C07D

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)

EPODOC, INVENES, WPI, XPESP, NLP, REGISTRY, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	C. PARIS et al., "Metal-containing zeolites as efficient catalysts for the transformation of highly valuable chiral biomass-derived products", Green Chemistry, 2013 (accessible online 22-05-2013), vol. 15, pages 2101-2109	1-17
A	EP 411403 A1 (JAPAN TOBACCO) 06-02-1991, claims	1-17
A	EP 418925 A2 (JAPAN TOBACCO) 27-03-1991, claims	1-17
A	K. MATSUMOTO et al., "Short synthesis of (3S,4R)- and (3R,4R)-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-4-butenolides, two lactones from levoglucosenone", Bull. Chem. Soc. Jpn., 1995, vol. 68, páginas 670-672	1-17
A	WO 01/81291 A2 (UOP LLC.) 01-11-2001, the whole document	1-17

☐ 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.	
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"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 documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
02/06/2014

Date of mailing of the international search report
(04/06/2014)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer
E. Davila Muro

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Telephone No. 91 3495545

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/ES2014/070190

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP0411403 A1	06.02.1991	DE69009614T T2 US4994585 A JPH0352880 A	02.02.1995 19.02.1991 07.03.1991
-----	-----	-----	-----
EP0418925 A2	27.03.1991	DE69020830T T2 US5112994 A JPH03109384 A	14.12.1995 12.05.1992 09.05.1991
-----	-----	-----	-----
WO0181291 A2	01.11.2001	JP2003534251 A JP4741776B B2 ES2215128T T3 EP1278738 A2 EP1278738 B1 DE60101845T T2 CN1430616 A CN1185224C C AU5167501 A AT258172T T US6344583 B1	18.11.2003 10.08.2011 01.10.2004 29.01.2003 21.01.2004 04.11.2004 16.07.2003 19.01.2005 07.11.2001 15.02.2004 05.02.2002
-----	-----	-----	-----

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2014/070190

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D307/33 (2006.01)

C07D307/58 (2006.01)

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

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D

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)

EPODOC, INVENES, WPI, XPESP, NLP, REGISTRY, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
P,X	C. PARIS et al., "Metal-containing zeolites as efficient catalysts for the transformation of highly valuable chiral biomass-derived products", Green Chemistry, 2013 (accesible en línea 22-05-2013), vol. 15, páginas 2101-2109	1-17
A	EP 411403 A1 (JAPAN TOBACCO) 06-02-1991, reivindicaciones	1-17
A	EP 418925 A2 (JAPAN TOBACCO) 27-03-1991, reivindicaciones	1-17
A	K. MATSUMOTO et al., "Short synthesis of (3S,4R)- and (3R,4R)-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-4-butenolides, two lactones from levoglucosenone", Bull. Chem. Soc. Jpn., 1995, vol. 68, páginas 670-672	1-17
A	WO 01/81291 A2 (UOP LLC.) 01-11-2001, todo el documento	1-17

☐ 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:	"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.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"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.
"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).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"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.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
02/06/2014

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
04 de junio de 2014 (04/06/2014)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
E. Davila Muro

Nº de teléfono 91 3495545

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES2014/070190

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
EP0411403 A1	06.02.1991	DE69009614T T2 US4994585 A JPH0352880 A	02.02.1995 19.02.1991 07.03.1991
-----	-----	-----	-----
EP0418925 A2	27.03.1991	DE69020830T T2 US5112994 A JPH03109384 A	14.12.1995 12.05.1992 09.05.1991
-----	-----	-----	-----
WO0181291 A2	01.11.2001	JP2003534251 A JP4741776B B2 ES2215128T T3 EP1278738 A2 EP1278738 B1 DE60101845T T2 CN1430616 A CN1185224C C AU5167501 A AT258172T T US6344583 B1	18.11.2003 10.08.2011 01.10.2004 29.01.2003 21.01.2004 04.11.2004 16.07.2003 19.01.2005 07.11.2001 15.02.2004 05.02.2002
-----	-----	-----	-----