

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
2. Oktober 2003 (02.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/080562 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07C 227/08**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/02228

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. März 2003 (05.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 12 525.2 21. März 2002 (21.03.2002) DE
102 59 911.4 20. Dezember 2002 (20.12.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **SOLVAY FLUOR UND DERIVATE GMBH**
[DE/DE]; Hans-Böckler-Allee 20, 30173 Hannover (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BRAUN, Max**
[DE/DE]; Varloh 8, 30900 Wedemark (DE). **BRAUK-
MÜLLER, Saskia** [DE/DE]; Am Klärwerk 1, 31157
Sarstedt (DE).

(74) Anwalt: **FISCHER, Reiner**; Solvay Pharmaceuticals
GmbH, Hans-Böckler-Allee 20, 30173 Hannover (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PRODUCTION OF AMINOCROTONATES

(54) Bezeichnung: HERSTELLUNG VON AMINOCROTONATEN

(57) Abstract: 3-aminocrotonate compounds, e.g. diester, which are substituted on the C-4 atom by at least 2 chlorine and/or flu-
orine atoms, can be produced by reacting appropriate acetoacetate compounds with ammonia and primary and secondary amines
while simultaneously or subsequently eliminating water. To this end, the production is carried out in the presence of onium salts that
are formed from primary or secondary amines and carboxylic acids. Two phases preferably form, whereby one phase contains the
formed crotonate compound with a good degree of purity, and the other phase contains the onium salt and water.

(57) Zusammenfassung: Am C-4-Atom durch mindestens 2 Chlor- und/oder Fluoratome substituierte 3-Amino-crotonat-Verbin-
dungen, beispielsweise Diester, können durch Umsetzung entsprechender Aceto-acetat-Verbindungen mit Ammoniak, primären und
sekundären Aminen unter simultaner oder nachfolgender Wasserabspaltung hergestellt werden. Dabei wird die Herstellung in Anwe-
senheit von "Onium"-Salzen durchgeführt, die aus primären oder sekundären Aminen und Carbonsäuren gebildet sind. Bevorzugt
bilden sich zwei Phasenaus, wobei eine Phase die gebildete Crotonat-Verbindung in guter Reinheit enthält, die andere Phase das
"Onium"-Salz und Wasser.



WO 03/080562 A1

HERSTELLUNG VON AMINOCROTONATEN

Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich auf ein vereinfachtes Verfahren zur Herstellung von 3-Aminocrotonatverbindungen, die am C-4-Atom durch mindestens 2 Chlor- und/oder Fluoratome substituiert sind.

Durch Halogen substituierte 3-Aminocrotonate sind als Zwischenverbindungen brauchbar, beispielsweise für Farbstoffe oder fotografische Materialien, wie in der Einleitung der japanischen Offenlegungsschrift 05-140 060 ausgeführt wird. Aminocrotonate sind auch brauchbar als Zwischenprodukte für Agrochemikalien oder pharmazeutische Wirkstoffe.

Die Herstellung der Verbindungen ist bekannt. Die EP-A-0 808 826 lehrt ihre Herstellung aus Haloacetoacetaten und einem Ammoniumsalz. Beim Erhitzen bildet sich das gewünschte Produkt. Die Aufarbeitung erfolgt durch Destillation, Lösungsmittel/Lösungsmittel-Extraktion oder Lösungsmittel/Wasser-Extraktion.

Die WO 99/24390 lehrt die Herstellung von halogenierten Aminocrotonaten aus Haloacetoacetaten und Aminen. Bei der Umsetzung gebildetes Wasser wird durch Schleppmittel oder durchgeleitetes Inertgas entfernt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von halogenierten Aminocrotonaten anzugeben. Diese Aufgabe wird durch das Verfahren der vorliegenden Erfindung gelöst.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung am C-4-Atom durch mindestens 2 Chlor- und/oder Fluoratome substituierten 3-Amino-crotonat-Verbindungen durch Umsetzung von am C-4-Atom durch mindestens 2 Chlor- und/oder Fluoratome substituierten Acetoacetat-Verbindungen mit Ammoniak, primären oder sekundären Aminen unter simultaner oder anschließender Wasserabspaltung sieht vor, daß man die Herstellung in Anwesenheit von "Onium"-Salzen durchführt, die gebildet sind aus primären, sekundären, tertiären oder quartären Aminen und Carbonsäuren. Dabei ist für den Fachmann klar, dass es in Bezug auf "quartäre Amine" richtig heißen müsste "quartäre Ammonium-Kationen und Anionen von Carbonsäuren". Bei dem Verfahren der Erfindung wird also sowohl (freies) Amin - für die Umsetzung mit dem Ester zwecks Crotonat-Bildung - als auch das "Onium"-Salz eingesetzt.

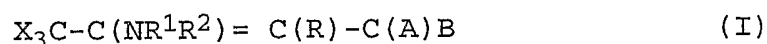
Das Verfahren kann in zwei Ausführungsformen durchgeführt werden, nämlich so, dass sich eine Phase ausbildet, oder so, daß sich zwei Phasen ausbilden.

Die Erfindung wird zunächst weiter erläutert im Hinblick auf die Ausführungsform, bei welcher sich zwei Phasen ausbilden, wobei eine Phase die gebildete 3-Amino-crotonat-Verbindung enthält. Das Reaktionswasser befindet sich in der "Onium"-Salz enthaltenden Phase und kann nicht mit dem Produkt unerwünscht (Verseifung) weiterreagieren. Diese Ausführungsform ist deshalb besonders vorteilhaft, auch wegen der einfachen Aufarbeitung einer 2-Phasenmischung.

Bevorzugt verwendet man "Onium"-Salze von Ammoniak und insbesondere Salze von primären oder sekundären Aminen. Besonders vorteilhaft ist es, solche "Onium"-Salze einzusetzen, deren Kation dem zur Herstellung des Aminohalogencrotonats verwendeten Amin entspricht.

Gut geeignet ist das Verfahren bei Verbindungen, bei denen das C-4-Atom mit zwei Fluoratomen, drei Fluoratomen oder einem Chlor- und zwei Fluoratomen substituiert ist.

Bevorzugt wendet man das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Aminohalogencrotonatverbindungen an, wie sie in der vorgenannten europäischen Patentanmeldung offenbart sind. Es handelt sich dabei um ein Verfahren zur Herstellung einer 3-Amino-4,4,4-trihalogencrotonat-Verbindung der Formel (I)



wobei

X für Fluor oder Chlor steht;

A für O, S oder NR^5 steht;

B für R^6 , OR^6 , SR^6 oder NR^3R^4 steht;

R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils unabhängig voneinander für H, (C1-C6)Alkyl, (C2-C6)Alkenyl, (C2-C6)Alkynyl, Phenyl oder Phenyl(C1-C6)alkyl; oder für (C1-C6)Alkyl, (C2-C6)Alkenyl, (C2-C6)Alkynyl, Phenyl oder Phenyl(C1-C6)alkyl, substituiert mit einer oder mehreren Gruppen unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen, CN, NO_2 ; (C1-C6)Alkyl, (C2-C6)Alkenyl, (C2-C6)Alkynyl, Phenyl, Phenyl(C2-C6)alkyl, (C1-C6)Alkoxy, (C2-C6)Alkenyloxy und Phenoxy stehen; oder R^1 und R^2 , und R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, verbunden sein können, so daß sie einen fünf-, sechs- oder siebengliedrigen heterozyklischen Ring bilden; oder, wenn A für NR^5 steht und B für OR^6 oder SR^6 steht, R^5 und R^6 mit der A=C-B-Gruppe, an die sie gebunden sind, verbunden sein können, so daß sie einen fünf-, sechs- oder sieben-gliedrigen heterozyklischen Ring bilden; oder, wenn A für NR^5 steht und B für NR^3R^4 steht, R^3 oder R^4 und R^5 mit der A=C-B-Gruppe, an die sie gebunden sind, verbunden sein kön-

nen, so daß sie einen fünf-, sechs- oder siebengliedrigen heterozyklischen Ring bilden, aus Ammoniak oder den entsprechenden Aminen sowie der entsprechenden β -Ketocarbonsäureverbindung. CX_3 ist bevorzugt CF_3 , CF_2Cl oder CHF_2 . R^1 und R^2 sind gleich oder verschieden und bedeuten bevorzugt H, C1-C4-Alkyl. A ist bevorzugt O oder S, insbesondere O. R ist bevorzugt H oder C1-C4-Alkyl. B ist bevorzugt OR^6 oder SR^6 . R^3 , R^4 und R^5 sind bevorzugt H oder C1-C3-Alkyl. R^6 ist bevorzugt C1-C3-Alkyl und kann gewünschtenfalls durch 1 oder mehrere Fluoratome substituiert sein.

Im Folgenden werden brauchbare "Onium"-Kationen der zur Anwendung kommenden "Onium"-Salze weiter erläutert.

Der Begriff "Onium" steht bevorzugt für Kationen mit positiv geladenem Stickstoff, beispielsweise protonierte aromatische Stickstoffbasen wie Pyridinium oder protonierte Alkyl-, Dialkyl- oder Trialkylammonium-Kationen oder für durch Cycloalkyl substituierte Ammonium-Verbindungen oder cycloaliphatische Stickstoffbasen wie Piperidinium oder quartäre Ammonium-Kationen. Dabei handelt es sich um protonierte Kationen oder quartäre Kationen des Stickstoffs.

Sehr gut geeignet sind "Onium"-Kationen des Stickstoffs der Formel $R'R''R'''N^+$. R' , R'' , R''' und R'''' stehen unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 20 C-Atomen, Aryl oder Aralkyl. R' und R'' oder R''' und R'''' , oder R' , R'' und R''' oder R' , R'' , R''' und R'''' können auch, gegebenenfalls unter Ein- schluß des Stickstoff-Atoms, gesättigte oder ungesättigte Ringsysteme bilden. "Aryl" bedeutet hier insbesondere Phenyl oder durch 1 oder mehrere C1-C2-Alkylgruppen substituiertes Phenyl. Hervorragend geeignet sind Salze, in denen "Onium" für Ammonium, Pyridinium oder $R^1R^2R^3R^4N^+$ steht, worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 15 C-Atomen, Phenyl oder Benzyl stehen. Als Beispiel

für solche Kationen seien genannt Pyridinium, Piperidinium, N-Methylpiperidinium, Anilinium, Benzyltriethylammonium und Triethylammonium.

Brauchbar sind auch protonierte Kationen von durch Hydroxygruppen substituierten Aminen, besonders von cycloaliphatischen Aminen, insbesondere hydroxysubstituierten Piperidinen und N-C1-C4-Alkylpiperidinen. Geeignet sind z. B. die am C4-Atom substituierten Piperidine wie 4-Hydroxypiperidin, N-Methyl-4-hydroxypiperidin, N-Ethyl-4-hydroxypiperidin und N-Propyl-4-hydroxypiperidin.

Gut brauchbar sind auch protonierte Kationen von Pyridin, das durch 1, 2, 3 oder mehr Alkylgruppen mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist. Bevorzugt sind hier protonierte Kationen des Pyridins, das durch 1, 2 oder 3 Methyl- oder Ethylgruppen substituiert ist. Bevorzugt sind Kationen der Picoline, Lutidine und Collidine, insbesondere des 2-Picolins.

Brauchbar sind auch Kationen von Aminen, welche in der deutschen Offenlegungsschrift 101 04 663.4 offenbart sind. Es handelt sich um "Onium"-Kationen auf Basis einer mono- oder bicyclischen Verbindung mit mindestens 2 Stickstoffatomen, wobei mindestens 1 Stickstoffatom in das Ringsystem eingebaut ist.

So kann man "Onium"-Kationen auf Basis von monocyclischen Verbindungen einsetzen. Es handelt sich dann um gesättigte oder ungesättigte 5-Ring-, 6-Ring- oder 7-Ring-Verbindungen. Mindestens 1 Stickstoffatom ist in den Ring eingebaut. Es kann auch noch ein weiteres Stickstoffatom in das Ringsystem eingebaut sein. Alternativ oder zusätzlich kann der Ring durch eine oder mehrere Aminogruppen substituiert sein. Bevorzugt sind Dialkylaminogruppen, in denen die Al-

kylgruppen gleich oder verschieden sein können und 1 bis 4 Kohlenstoffatome umfassen. Die Aminogruppe kann auch ein gesättigtes Ringsystem, beispielsweise eine Piperidinogruppe, darstellen. Gut brauchbare Vertreter von monocyclischen Ringsystemen sind Dialkylaminopyridin, Dialkylaminopiperidin und Dialkylaminopiperazin.

Auch "Onium"-Kationen bicyclischer Verbindungen kann man einsetzen. Auch hier können 1, 2 oder mehr Stickstoffatome in das Ringsystem integriert sein. Die Verbindungen können durch eine oder mehr Aminogruppen substituiert sein. Bevorzugt sind wieder Dialkylaminogruppen, wobei die Alkylgruppen gleich oder verschieden sein können und 1 bis 4 C-Atome umfassen oder zusammen mit dem Stickstoffatom ein gesättigtes Ringsystem bilden, wie beispielsweise die Piperidiny-Gruppe.

Aus dem vorstehend gesagten wird klar, daß bei dieser Ausführungsform mindestens 2 Stickstoffatome in den brauchbaren Verbindungen basische Eigenschaften aufweisen müssen und, je nach Art der Bindungen, an 2 oder 3 Kohlenstoffatome gebunden sind.

Ganz besonders bevorzugt sind "Onium"-Kationen von bicyclischen Aminen, insbesondere von 1,5-Diaza-bicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU).

Anionen der "Onium"-Salze sind Anionen von Carbonsäuren. Bevorzugte Carbonsäuren, deren Anionen verwendet werden, sind solche mit 1 bis 6 C-Atomen. Besonders günstig sind aliphatische, verzweigte oder unverzweigte Carbonsäure-Anionen, ganz besonders solche mit 1 bis 4 C-Atomen, insbesondere, wenn sie durch mindestens 1 Halogenatom substituiert sind. Hervorragend eignen sich Anionen, die von der Essigsäure oder Propionsäure abgeleitet sind, sowie Anionen, die von der Essigsäure oder Propionsäure abgeleitet sind und durch min-

destens 1 Fluoratom substituiert sind. Anionen der Essigsäure, Propionsäure, Monofluoressigsäure, Difluoressigsäure, der Trifluoressigsäure, der Chlordifluoressigsäure und der Perfluorpropionsäure sind besonders gut geeignet.

Das "Onium"-Salz kann vorab aus Amin und Carbonsäure, ggf. mit einem Überschuß an Carbonsäure, hergestellt werden. Es ist auch möglich, das "Onium"-Salz im Reaktor in situ herzustellen. Beispielsweise kann man rückgeführte "Onium"-Salzphase mit Amin sättigen und die Carbonsäure in gewünschter Menge direkt in den Reaktor einspeisen.

Im erfindungsgemäßen Verfahren, sowohl bei der einphasig als auch bei der zweiphasig durchgeführten Variante, kann auch ein Überschuss an Carbonsäure eingesetzt werden. So kann das Molverhältnis von Amin zu Carbonsäure im "Onium"-Salz im Bereich von etwa 1:1 bis hin zu 1:8 oder noch höher liegen.

Die Umsetzung wird im Temperaturbereich von 40 bis 140 °C, je nach Geschwindigkeit der Wasserabspaltung durchgeführt.

Das Molverhältnis von "Onium"-Salz zu Acetoacetatester liegt vorteilhaft im Bereich von 1:0,5 bis 1:40, besonders im Bereich von 1:0,5 bis 1:25, insbesondere im Bereich von 1:1 bis 1:25.

Der Bereich, in welchem sich zwei Phasen ausbilden, kann je nach verwendetem "Onium"-Salz und hergestelltem Crotonat variieren. Beispielsweise setzt man das Amin nur in einer Menge ein, die zur Umsetzung von bis zu 90 Mol.-% des Acetoacetats ausreicht, oder bei manchen Aminen bis hin zu 100 oder sogar 140 Mol.-%. Die 2-Phasen-Bildung kann aber optisch sehr gut verfolgt werden, und der Fachmann kann leicht abschätzen, ob die Ausbildung zweier Phasen bei der jeweiligen

Umsetzung optimal ist. Beispielsweise kann man das "Onium"-salz vorlegen, die Acetoacetatverbindung hinzufügen und dann allmählich das Amin zugeben. Man erkennt leicht, bei welchen Mengen an Amin eine Phase vorliegt und bei welchen Mengen an Amin zwei Phasen vorliegen.

Bei der Umsetzung von Ammoniak oder Amin mit Acetoacetat-Verbindung entsteht Wasser. Das Wasser reichert sich in der Salzphase an. Es kann durch Vakuum-Destillation, Durchleiten von inerten Gasen wie Stickstoff (dies kann gewünschtenfalls auch Luft sein), durch Membrantrennung oder andere Methoden zur Wasserentfernung erfolgen. Beispielsweise kann man anorganische, oxidische Sorbenzien (Trockenmittel) verwenden. Gut geeignet sind Sorbenzien auf Basis von SiO_2 wie Sicolith 400 und AF 125 (AF bedeutet "aluminiumfrei"), das sind Trockenperlen erhältlich von Engelhard Process Chemicals GmbH, Nienburg/Deutschland.

Für die Ausbildung zweier Phasen ist ein merkbarer Dichteunterschied günstig. Die Dichte des gebildeten Crotonats ist höher als die Dichte des "Onium"-Salzes, so dass ein "Onium"-Salz mit geringerer Dichte vorteilhaft ist. Deshalb sind Salze mit nicht halogenierten Carbonsäuren gut brauchbar.

Das Crotonat kann von der Salz-Phase durch Dekantieren oder andere Phasen-Trennverfahren, z. B. Ablaufenlassen der unteren Phase, getrennt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren ergibt bereits ohne zusätzliche Destillation ein sehr reines Crotonat. Die Salzphase kann wieder verwendet werden, bei gelegentlicher Entfernung des Reaktionswassers. Das Verfahren ist sehr selektiv.

Die andere Ausführungsform wird einphasig durchgeführt. Auch hier kann der Fachmann leicht das einphasige Gebiet für eine bestimmte Reaktion ermitteln. Er kann, wie oben schon beschrieben, das "Onium"-Salz vorlegen, die Acetoacetatverbindung (d. h. den Acetoester) zugeben und dann allmählich das Amin, und er kann dann erkennen, in welchem Bereich die Reaktionsmischung eine Phase bildet.

Sowohl die einphasige als auch die zweiphasige Ausführungsform können batchweise oder kontinuierlich durchgeführt werden, die zweiphasige besonders gut.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung weiter erläutern, ohne sie in ihrem Umfang einzuschränken.

Beispiele

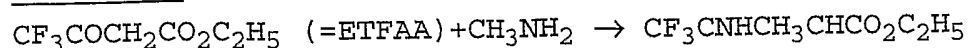
Erläuterung der Abkürzungen:

N-Me-EATC:	Ethyl-3-Methylamino-4,4,4-trifluorcrotonat
DBN:	1,5-Diaza-bicyclo[4.3.0]-non-5-en
TFA:	Trifluoressigsäure
AcOH:	Essigsäure
ETFAA:	Ethyl-4,4,4-trifluoracetessigsäureester
N-Me-N-Me-EATC	N-Methyl-3-Methylamino-4,4,4-trifluor-crotonsäureamid

Beispiel 1:

Herstellung von N-Me-EATC mit DBN*2TFA

Reaktion:



Ansatz:1. Herstellung von DBN*2TFA:

0,1 mol DBN	12,4 g
0,2 mol TFA	22,8 g

2. Herstellung von N-Me-EATC:

1,5 mol ETFAA	276,17 g
1,5 mol CH ₃ NH ₂	46,59 g

Durchführung:

Das Amin wurde in einem 500 ml Kolben vorgelegt, und die TFA wurde vorsichtig bei Raumtemperatur zugetropft (exotherme Reaktion!). Dann wurde der Ansatz auf ca. 50 °C temperiert und der ETFAA zugetropft. Bei 85 °C wurde das Methylamin in die Flüssigkeit eingeleitet (aber nur bis zu einem Umsatz von ca. 80 % ETFAA). Beim Erreichen von 75 Mol.-% Methylamin schied sich das NMe-EATC als Hauptbestandteil einer 2. Phase ab. Selektivität: 97,9 % N-Me-EATC/2,1 % N-Me-N-Me-ATCA.

Das N-Me-EATC wurde bei einer Temperatur von 62 - 64 °C und einem Druck von 6 mbar dann abschließend gereinigt (Reinheit: 99,9 GC-Flächenprozent).

Beispiel 2:

Darstellung von N-Me-EATC mit DBN*3TFA

Reaktion: $\text{CF}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 + \text{CH}_3\text{NH}_2 \rightarrow \text{CF}_3\text{CNHCH}_3\text{CHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$

Ansatz:1. Herstellung von DBN*3TFA:

0,1 mol DBN	12,4 g
0,3 mol TFA	34,2 g

2. Herstellung von N-Me-EATC:

1,5 mol ETFAA	276,17 g
1,5 mol CH ₃ NH ₂	46,59 g

Beispiel 2.1.:Durchführung:

Das Amin wurde in einem 500 ml Kolben vorgelegt und die TFA wurde vorsichtig bei Raumtemperatur zugetropft (exotherme Reaktion!). Dann wurde der Ansatz auf ca. 50 °C temperiert und der ETFAA zugetropft. Bei 85 °C wurde das Methylamin in die Flüssigkeit eingeleitet (aber nur bis zu einem Umsatz von ca. 80 %/80 Mol.-% CH₃NH₂).

Bei Erreichen von 75 Mol.-% der CH₃NH₂-Menge entstanden zwei Phasen. Die GC-Analytik der organischen oberen Phase ergab eine Selektivität von 97,8 % zu N-Me-EATC und 2,2 % N-Me-N-Me-EATC.

Die Katalysatorphase enthielt laut Karl-Fischer-Analyse in-
zwischen 7,4 Gew.-% = 1,05 mol H₂O).

Beispiel 2.2.:

Wiederholungsversuch mit aus der obengenannten Reaktion er-
haltenen Katalysatorphase

Die Katalysator-Phase verblieb im Kolben und der Versuch wurde fortgeführt. Es wurden erneut 1,5 mol ETFAA hinzugegeben. Bei 85 °C wurden auch wieder 80 Mol.-% von 1,5 mol CH_3NH_2 eingeleitet.

Bei 65 Mol.-% CH_3NH_2 bildeten sich zwei Phasen. Die GC-Analytik der organischen oberen Phase ergab eine Selektivität von 98,7 % zu N-Me-EATC und 1,3 % N-Me-N-Me-EATC.

Die Katalysatorphase enthielt laut Karl-Fischer-Analyse inzwischen 14,4 % = 1,05 mol H_2O ; trotz dieses höheren Wassergehaltes wurde dennoch eine exzellente Selektivität zu NMe-EATC beobachtet.

Beispiel 2.3.:

Wiederholungsversuch mit aus der obengenannten Reaktion erhaltener Katalysatorphase

Durchführung wie unter 2.2.

Bei 65 Mol.-% CH_3NH_2 bildeten sich zwei Phasen. Die GC-Analytik der organischen oberen Phase ergab eine Selektivität von 98,9 % zu N-Me-EATC und 0,9 % N-Me-N-Me-EATC.

Die Katalysatorphase enthielt laut Karl Fischer inzwischen 18,4 Gew.-% = 1,05 mol H_2O ; trotz dieses höheren Wassergehaltes wurde dennoch eine exzellente Selektivität zu NMe-EATC beobachtet.

Beispiel 3:

Entfernung von H₂O aus DBN*3TFA + H₂O durch "Ausblasen"

Ansatz:

12,42 g (0,1 mol) DBN

34,20 g (0,3 mol) TFA

+20 Gew.-% H₂O

Durchführung:

In einem 250 ml Dreihalskolben wurde das Amin vorgelegt und die TFA vorsichtig zugetropft. Dann wurde die H₂O-Menge dazugegeben. Der Ansatz wurde nun auf ca. 80 °C temperiert. Über einen 1/8 Zoll-Schlauch wurde dann N₂ eingeblasen (ca. 15 - 20 l/h). Am Destillationskopf wurde das überschüssige Wasser abgenommen. Die N₂-Einspeisung wurde über 5 h durchgeführt, wobei jede Stunde eine Sumpfprobe genommen wurde. Außerdem wurde nach jeder Stunde das Destillat ausgewogen.

Probenahme:

SB009501	nach 1 Std.	13,5 % H ₂ O	57,4 % TFA	0,0 g Destillat
SB009502	nach 2 Std.	7,3 % H ₂ O	65,6 % TFA	0,0 g Destillat
SB009503	nach 3 Std.	0,12 % H ₂ O	61,8 % TFA	0,9 g Destillat
SB009504	nach 4 Std.	0,09 % H ₂ O	72,7 % TFA	2,1 g Destillat
SB009505	nach 5 Std.	0,02 % H ₂ O	71,3 % TFA	3,0 g Destillat

Das Beispiel zeigt, daß das Wasser durch Inertgas (das auch Luft sein könnte) aus der Salz-Phase entfernt werden kann.

Beispiel 4:

Destillative Entfernung des Reaktionswassers aus der Onium-phase (Katalysatorphase)

Die Ausgangsmischung hatte folgende Zusammensetzung:

12,4 g (0,1 mol)	DBN
34,2 g (0,3 mol)	TFA
9,32 g (20 Gew.-%)	H ₂ O

Es wurde nun ein Vakuum von 20 mbar angelegt und auf 60 °C temperiert. Bereits nach 1 h war die Wassermenge von den ursprünglich 20 Gew.-% auf <1 Gew.-% reduziert worden; das DBN x TFA-Verhältnis betrug noch 1:3, d. h. die TFA war vollständig in der Katalysatormischung verblieben, das Wasser jedoch wurde selektiv abdestilliert.

Das Beispiel zeigt, daß das Wasser auch durch Destillation aus der Salz-Phase entfernt werden kann, ohne daß sich das Verhältnis von DBN zu TFA ändert.

Beispiel 5:

Batchweise Darstellung von N-Me-EATC mit DBN*6AcOH (5mol% Kat)

Ansatz:

6,21 g (0,05 mol)	DBN
18,02 g (0,3 mol)	AcOH(Essigsäure)
184,11 g (1,0 mol)	ETFAA
31,06 g (1,0 mol)	CH ₃ NH ₂

Durchführung:

In einem 500ml Mehrhalskolben wurde das Amin vorgelegt und die Essigsäure zugetropft (exotherme Reaktion bis 40 °C). Der Ansatz wurde beim Zutropfen fest. Später wurde das gebildete "Onium"-Salz bei ca. 45 °C gelöst.

Der Ansatz wurde nun auf ca. 50 °C gehalten und der ETFAA zugetropft. Dann wurde auf 85 °C geheizt und das Methylamin eingeleitet. Während des Zutropfens des ETFAA und der Methylamin-Einleitung wurde N₂ in den Ansatz geblubbert, um das überschüssige Wasser zu entfernen. Ein 2-Phasen-Gebiet erstreckte sich von 50 - 100 Mol.-% Methylamin. Nach Methylamineinleitung wurde noch 1,5 h bei 85 °C unter N₂-Durchleiten thermolysiert und der Ansatz dann im Vakuum destilliert. Die Selektivität war quantitativ. Bei einer ÜG von 76 - 77 °C und einem Vakuum von 60 mbar wurde NMe-EATC mit 99%iger Reinheit isoliert.

Beispiele 6 - 11:

Herstellung von Ethyl-N-Methyl-4,4,4-trifluoraminocrotonat

Beispiel 5 wurde mit verschiedenen "Onium"-Salzen wiederholt. Die jeweiligen Gebiete der 2-Phasenreaktion und die Ausbeuten sind angegeben.

			<u>Selektivität</u>
Versuchsnummer	Katalysator	Phasengrenzen (mol%)	N-Me-EATC (%)
Beispiel 6	DBN*3TFA (5mol%)	34-100	98
Beispiel 7	2- Pi- colin*3TFA (5mol%)	34-100	99
Beispiel 8	DBN*3TFA (10mol%)	20-102	98
Beispiel 9	DBN*3AcOH (10mol%)	60-100	98
Beispiel 10	2- Pi- colin*3TFA (5mol%)	25-122	98
Beispiel 11	DBN*6TFA (5mol%)	20-116	99

Es ist zu erkennen, dass "Onium"-Salze mit verschiedenen Kationen und Anionen brauchbar sind, und dass das Verhältnis von Kation zu Carbonsäureanion/Carbonsäure variabel sein kann.

Jedes der Beispiele 5 bis 11 wurde mehrfach wiederholt, mit stets gleichen Ergebnissen.

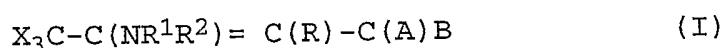
Das Beispiel könnte auch kontinuierlich betrieben werden, besonders im angegebenen 2-Phasen-Bereich.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung am C-4-Atom durch mindestens 2 Chlor- und/oder Fluoratom substituierten 3-Amino-crotonat-Verbindungen durch Umsetzung von am C-4-Atom durch mindestens 2 Chlor- und/oder Fluoratom substituierten Acetoacetat-Verbindungen mit Ammoniak, primären oder sekundären Aminen unter simultaner oder anschließender Wasserabspaltung, wobei man die Herstellung in Anwesenheit von "Onium"-Salzen durchführt, die gebildet sind aus primären, sekundären, tertiären oder quartären Aminen und Carbonsäuren.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Konzentration an "Onium"-Salz so auswählt, daß sich zwei Phasen ausbilden, wobei eine Phase die gebildete 3-Amino-crotonat-Verbindung enthält.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Crotonat-Verbindungen der allgemeinen Formel (I) herstellt



wobei

X für Fluor oder Chlor steht;

A für O, S oder NR^5 steht;

B für R^6 , OR^6 , SR^6 oder NR^3R^4 steht;

R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils unabhängig voneinander für H, (C1-C6)Alkyl, (C2-C6)Alkenyl, (C2-C6)Alkynyl, Phenyl oder Phenyl(C1-C6)alkyl; oder für (C1-C6)Alkyl, (C2-C6)Alkenyl, (C2-C6)Alkynyl, Phenyl oder Phenyl(C1-C6)alkyl, substituiert mit einer oder mehreren Gruppen unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen, CN, NO_2 ; (C1-C6)Alkyl, (C2-C6)Alkenyl, (C2-C6)Alkynyl, Phenyl, Phenyl(C2-C6)alkyl, (C1-C6)Alkoxy, (C2-C6)Alkenyloxy und Phenoxy stehen; oder R^1 und R^2 , und R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, ver-

bunden sein können, so daß sie einen fünf-, sechs- oder siebengliedrigen heterozyklischen Ring bilden; oder, wenn A für NR^5 steht und B für OR^6 oder SR^6 steht, R^5 und R^6 mit der $\text{A}=\text{C}-\text{B}$ -Gruppe, an die sie gebunden sind, verbunden sein können, so daß sie einen fünf-, sechs- oder siebengliedrigen heterozyklischen Ring bilden; oder, wenn A für NR^5 steht und B für NR^3R^4 steht, R^3 oder R^4 und R^5 mit der $\text{A}=\text{C}-\text{B}$ -Gruppe, an die sie gebunden sind, verbunden sein können, so daß sie einen fünf-, sechs- oder siebengliedrigen heterozyklischen Ring bilden, aus Ammoniak oder den entsprechenden Aminen sowie der entsprechenden β -Ketocarbonsäureverbindung.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man 3-Amino-4,4,4-Trifluorocrotonat-Verbindungen herstellt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man 3-Amino-4,4,4-Trifluorocrotonatester herstellt.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man "Onium"-Salze der Formel (II) einsetzt



worin X für ein primäres, sekundäres, tertiäres oder quartäres Amoniumkation und Y für das deprotonierte Anion einer C1-C5-Carbonsäure steht oder worin Y für das deprotonierte Anion einer C1-C5-Carbonsäure steht, die durch mindestens 1 Fluoratom substituiert ist.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß Y für das Anion der Essigsäure, Propionsäure, Difluoressigsäure, der Chlordifluoressigsäure, der Monofluoressigsäure, der Trifluoressigsäure oder der Perfluorpropionsäure steht.

8. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß X für DBN, DBU, 2-Picolin, 4-Picolin, 2,6-Dimethylpicolin, Pyridin, substituierte Pyridine, Anilin, substituierte Aniline, Chinolin steht.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Herstellung der Crotonat-Verbindung bei einer Temperatur im Bereich von 60 °C bis 140 °C durchführt.

10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Wasser, das in der Phase enthalten ist, welches das "Onium"-Salz enthält, durch Abdestillieren oder unter Verwendung eines inerten Gases oder durch anorganische oxidische Trockenmittel entfernt.

11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man pro Mol der Acetoacetatverbindung bis zu 1,40 Mol, vorzugsweise bis zu 0,9 Mol des primären oder sekundären Amins einsetzt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/02228

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C227/08

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 910 602 A (ABDESKEN FEREYDON ET AL) 8 June 1999 (1999-06-08) column 1, line 26 -column 2, line 26 column 2, line 49 - line 52 examples 6-8	1-11
X	US 5 777 154 A (ABDESKEN FEREYDON ET AL) 7 July 1998 (1998-07-07) column 1, line 20 -column 2, line 22 example 3	1-11
X	DE 198 49 918 A (SOLVAY FLUOR & DERIVATE) 20 May 1999 (1999-05-20) page 2, line 24 - line 43 examples 10,11	1-11
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in 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

18 July 2003

Date of mailing of the international search report

31/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

O'Sullivan, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Publication No

PCT/EP 03/02228

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 017, no. 513 (C-1111), 16 September 1993 (1993-09-16) -& JP 05 140060 A (NISSAN CHEM IND LTD), 8 June 1993 (1993-06-08) abstract ---	1-11
X	EP 0 808 826 A (ROHM & HAAS) 26 November 1997 (1997-11-26) examples ---	1-11
A	HOUBEN-WEYL: "Methoden der organischen Chemie Band XI/1" STICKSTOFF-VERBINDUNGEN 2, METHODEN DER ORGANISCHEN CHEMIE, STUTTGART, G. THIEME VERLAG, DE, vol. TEIL 1 BAND 11, 1957, pages 170-175, XP002097790 page 173 -page 175 -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/02228

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5910602	A	08-06-1999	US 5777154 A 07-07-1998
		AU 728589 B2 11-01-2001	
		AU 2010097 A 27-11-1997	
		BR 9703299 A 15-09-1998	
		CA 2204964 A1 22-11-1997	
		CN 1172103 A 04-02-1998	
		DE 69706757 D1 25-10-2001	
		DE 69706757 T2 04-07-2002	
		EP 0808826 A1 26-11-1997	
		ES 2163101 T3 16-01-2002	
		HU 9700923 A2 02-03-1998	
		IL 120845 A 06-12-2000	
		JP 10101627 A 21-04-1998	
		SG 60063 A1 22-02-1999	
		ZA 9704317 A 24-11-1997	
US 5777154	A	07-07-1998	AU 728589 B2 11-01-2001
			AU 2010097 A 27-11-1997
			BR 9703299 A 15-09-1998
			CA 2204964 A1 22-11-1997
			CN 1172103 A 04-02-1998
			DE 69706757 D1 25-10-2001
			DE 69706757 T2 04-07-2002
			EP 0808826 A1 26-11-1997
			ES 2163101 T3 16-01-2002
			HU 9700923 A2 02-03-1998
			IL 120845 A 06-12-2000
			JP 10101627 A 21-04-1998
			SG 60063 A1 22-02-1999
			US 5910602 A 08-06-1999
DE 19849918	A	20-05-1999	DE 19849918 A1 20-05-1999
			AT 221517 T 15-08-2002
			WO 9924390 A1 20-05-1999
			DE 59805038 D1 05-09-2002
			EP 1028938 A1 23-08-2000
			JP 2001522825 T 20-11-2001
			US 6423866 B1 23-07-2002
JP 05140060	A	08-06-1993	NONE
EP 0808826	A	26-11-1997	US 5777154 A 07-07-1998
			AU 728589 B2 11-01-2001
			AU 2010097 A 27-11-1997
			BR 9703299 A 15-09-1998
			CA 2204964 A1 22-11-1997
			CN 1172103 A 04-02-1998
			DE 69706757 D1 25-10-2001
			DE 69706757 T2 04-07-2002
			EP 0808826 A1 26-11-1997
			ES 2163101 T3 16-01-2002
			HU 9700923 A2 02-03-1998
			IL 120845 A 06-12-2000
			JP 10101627 A 21-04-1998
			SG 60063 A1 22-02-1999
			US 5910602 A 08-06-1999
			ZA 9704317 A 24-11-1997

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C227/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 910 602 A (ABDESKEN FEREYDON ET AL) 8. Juni 1999 (1999-06-08) Spalte 1, Zeile 26 - Spalte 2, Zeile 26 Spalte 2, Zeile 49 - Zeile 52 Beispiele 6-8 ---	1-11
X	US 5 777 154 A (ABDESKEN FEREYDON ET AL) 7. Juli 1998 (1998-07-07) Spalte 1, Zeile 20 - Spalte 2, Zeile 22 Beispiel 3 ---	1-11
X	DE 198 49 918 A (SOLVAY FLUOR & DERIVATE) 20. Mai 1999 (1999-05-20) Seite 2, Zeile 24 - Zeile 43 Beispiele 10,11 ---	1-11
	--- -/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Juli 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

31/07/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

O'Sullivan, P

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 017, no. 513 (C-1111), 16. September 1993 (1993-09-16) -& JP 05 140060 A (NISSAN CHEM IND LTD), 8. Juni 1993 (1993-06-08) Zusammenfassung -----	1-11
X	EP 0 808 826 A (ROHM & HAAS) 26. November 1997 (1997-11-26) Beispiele -----	1-11
A	HOUBEN-WEYL: "Methoden der organischen Chemie Band XI/1" STICKSTOFF-VERBINDUNGEN 2, METHODEN DER ORGANISCHEN CHEMIE, STUTTGART, G. THIEME VERLAG, DE, Bd. TEIL 1 BAND 11, 1957, Seiten 170-175, XP002097790 Seite 173 -Seite 175 -----	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Zeichen

PCT/EP 03/02228

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5910602	A	08-06-1999	US	5777154 A	07-07-1998
			AU	728589 B2	11-01-2001
			AU	2010097 A	27-11-1997
			BR	9703299 A	15-09-1998
			CA	2204964 A1	22-11-1997
			CN	1172103 A	04-02-1998
			DE	69706757 D1	25-10-2001
			DE	69706757 T2	04-07-2002
			EP	0808826 A1	26-11-1997
			ES	2163101 T3	16-01-2002
			HU	9700923 A2	02-03-1998
			IL	120845 A	06-12-2000
			JP	10101627 A	21-04-1998
			SG	60063 A1	22-02-1999
			ZA	9704317 A	24-11-1997
US 5777154	A	07-07-1998	AU	728589 B2	11-01-2001
			AU	2010097 A	27-11-1997
			BR	9703299 A	15-09-1998
			CA	2204964 A1	22-11-1997
			CN	1172103 A	04-02-1998
			DE	69706757 D1	25-10-2001
			DE	69706757 T2	04-07-2002
			EP	0808826 A1	26-11-1997
			ES	2163101 T3	16-01-2002
			HU	9700923 A2	02-03-1998
			IL	120845 A	06-12-2000
			JP	10101627 A	21-04-1998
			SG	60063 A1	22-02-1999
			US	5910602 A	08-06-1999
DE 19849918	A	20-05-1999	DE	19849918 A1	20-05-1999
			AT	221517 T	15-08-2002
			WO	9924390 A1	20-05-1999
			DE	59805038 D1	05-09-2002
			EP	1028938 A1	23-08-2000
			JP	2001522825 T	20-11-2001
			US	6423866 B1	23-07-2002
JP 05140060	A	08-06-1993	KEINE		
EP 0808826	A	26-11-1997	US	5777154 A	07-07-1998
			AU	728589 B2	11-01-2001
			AU	2010097 A	27-11-1997
			BR	9703299 A	15-09-1998
			CA	2204964 A1	22-11-1997
			CN	1172103 A	04-02-1998
			DE	69706757 D1	25-10-2001
			DE	69706757 T2	04-07-2002
			EP	0808826 A1	26-11-1997
			ES	2163101 T3	16-01-2002
			HU	9700923 A2	02-03-1998
			IL	120845 A	06-12-2000
			JP	10101627 A	21-04-1998
			SG	60063 A1	22-02-1999
			US	5910602 A	08-06-1999
			ZA	9704317 A	24-11-1997