

(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

3. November 2016 (03.11.2016)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2016/173960 A1**

- (51) **Internationale Patentklassifikation:**  
C07C 205/03 (2006.01) C07C 201/12 (2006.01)  
C07C 205/51 (2006.01) C07C 229/08 (2006.01)  
C07C 227/04 (2006.01)
- (21) **Internationales Aktenzeichen:** PCT/EP2016/059118
- (22) **Internationales Anmeldedatum:**  
25. April 2016 (25.04.2016)
- (25) **Einreichungssprache:** Deutsch
- (26) **Veröffentlichungssprache:** Deutsch
- (30) **Angaben zur Priorität:**  
15165743.4 29. April 2015 (29.04.2015) EP
- (71) **Anmelder:** K.H.S. PHARMA HOLDING GMBH  
[DE/DE]; Rheinstraße 49, 55218 Ingelheim (DE).
- (72) **Erfinder:** STUMPF, Marcus; Fuststraße 15, 55268  
Nieder-Olm (DE).
- (74) **Anwalt:** DRESCHER, Christian; Stauferring 36, 55218  
Ingelheim am Rhein (DE).
- (81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): 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, 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) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,  
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG,  
KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title:** OPTIMIZED SYNTHESIS OF PREGABALIN AND 4-AMINO BUTANE ACID USING AN IMPROVED METHOD FOR PRODUCING CONJUGATED NITROALKENES

(54) **Bezeichnung :** OPTIMIERTE SYNTHESE VON PREGABALIN SOWIE 4-AMINO BUTANSÄUREN UNTER EINSATZ EINES VERBESSERTEN HERSTELLVERFAHRENS VON KONJUGIERTEN NITROALKENEN

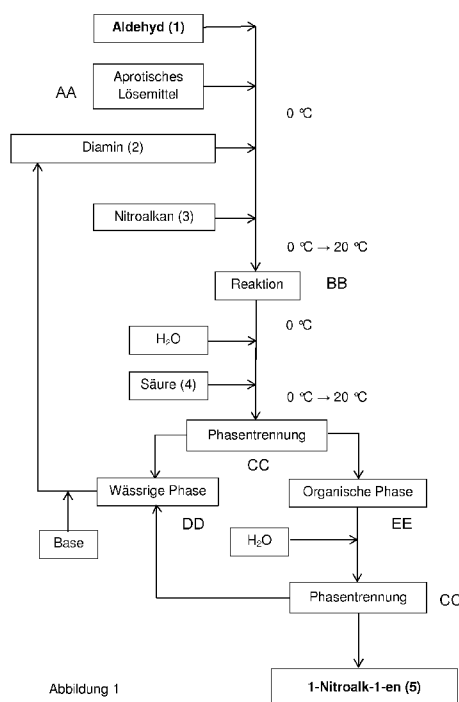


Abbildung 1

- (1) aldehyde (1) (4) acid (4)  
AA aprotic solvent CC phase separation  
(2) diamine (2) DD aqueous phase  
(3) nitroalkane (3) EE organic phase  
BB reaction (5) 1-nitroalk-1-ene (5)

(57) **Abstract:** The invention relates to an optimized synthesis of pregabalin and additional 4-aminobutane acids using an improved method for producing conjugated nitroalkenes. This is achieved by a nitro-aldol reaction of an aliphatic aldehyde with a nitroalkane in the presence of a suitable diamine directly followed by an elimination of the conjugated nitroalkene by adding an acid, a subsequent catalyzed asymmetrical 1,4-Michael addition of a suitable nucleophile, and a subsequent retro-Claisen reaction or a hydrolysis and decarboxylation with a concluding reduction to 4-aminobutane acid.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung beschreibt eine optimierte Synthese von Pregabalin sowie weiteren 4-Aminobutansäuren unter Einsatz eines verbesserten Herstellverfahrens von konjugierten Nitroalkenen. Dies wird erreicht durch direkt aufeinanderfolgende Nitro-Aldol-Reaktion eines aliphatischen Aldehyds mit einem Nitroalkan in Gegenwart eines geeigneten Diamins und Eliminierung des konjugierten Nitroalkens durch Zugabe einer Säure, anschließender katalysierter asymmetrischer 1,4-Michael-Addition eines geeigneten Nucleophils, einer daran anschließenden Retro-Claisen-Reaktion bzw. einer Verseifung und Decarboxylierung mit abschließender Reduktion zur 4-Aminobutansäure.

WO 2016/173960 A1

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).

**Veröffentlicht:**

— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz  
3)*

## TITEL DER ERFINDUNG

Optimierte Synthese von Pregabalin sowie 4-Aminobutansäuren unter Einsatz eines verbesserten Herstellverfahrens von konjugierten Nitroalkenen

5

## EINLEITUNG

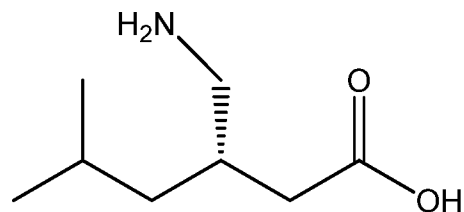
Pregabalin ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Antikonvulsiva. Medikamente enthaltend Pregabalin sind zugelassen für die Behandlung von neuropathischen Schmerzen, Epilepsie und generalisierten Angststörungen.

10

Pregabalin wird unter anderem unter dem Namen LYRICA® vermarktet.

Chemisch gesehen ist Pregabalin (S)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexansäure und weist folgende Strukturformel auf:

15



Es ist eine Vielzahl von recht unterschiedlichen Verfahren zur Synthese von Pregabalin bekannt, beispielsweise mit einer enantioselektiven Hydrierung oder einer Racematspaltung als Schlüsselschritt. Die meisten dieser Synthesen sind dabei für die großtechnische Produktion von Pregabalin, welches jährlich im 100 Tonnen Maßstab hergestellt wird, nicht geeignet.

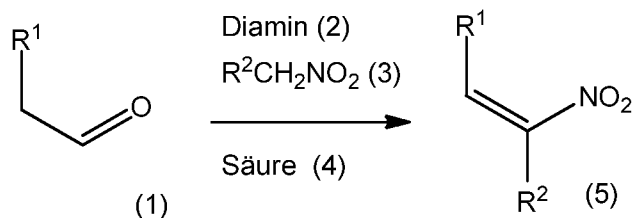
20

## BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

Die vorliegende Erfindung beschreibt eine optimierte Synthese von Pregabalin sowie weiteren 4-Aminobutansäuren unter Einsatz eines verbesserten Herstellverfahrens von konjugierten Nitroalkenen.

Dies wird erreicht durch direkt aufeinanderfolgende Nitro-Aldol Reaktion eines aliphatischen Aldehyds mit einem Nitroalkan in Gegenwart eines geeigneten Diamins und Eliminierung zum konjugierten Nitroalken durch Zugabe einer Säure, anschließender katalysierter asymmetrischer 1,4-Michael-Addition eines geeigneten Nucleophils, einer daran anschließenden Retro-Claisen-Reaktion beziehungsweise einer Verseifung und Decarboxylierung mit abschließender Reduktion zur 4-Aminobutansäure.

Im ersten Reaktionsschritt wird ein aliphatischer Aldehyd (1) in Gegenwart eines Diamins (2) mit einem Nitroalkan (3) versetzt und anschließend mit einer Säure (4) gemäß folgendem Reaktionsschema zu einem 1-Nitroalk-1-en (5) umgesetzt.



Das Diamin (2) fungiert bei dieser Nitro-Aldol-Reaktion als Katalysator, der anschließend wiedergewonnen werden kann. Geeignete Diamine (2) weisen sowohl eine primäre Aminfunktion als auch eine tertiäre Aminstruktur auf, die durch eine Brücke mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen verbunden sind. Das primäre Amin des Diamins aktiviert dabei zunächst den Aldehyd durch Bildung eines Imins, wogegen das tertiäre Amin das Nitromethan deprotoniert. Aus dem so gebildeten Intermediat wird das 1-Nitroalk-1-en (5) durch Eliminierung gebildet. Diese Eliminierung findet gemäß literaturbeschriebener Methoden unter basischen Bedingungen statt und wird durch Energiezufuhr, d.h. bei erhöhter Temperatur, erzwungen. Dies ist bei aromatischen Aldehyden wie denen in Catalysis Letters 57 (1999) 227-231 beschriebenen unproblematisch, da diese einerseits 1-Nitroalk-1-ene sehr leicht eliminieren und andererseits keine Isomerisierung des 1-Nitroalk-1-ens zur entsprechenden allylischen Nitroverbindung stattfinden kann. Wie in J. Org. Chem. 1986, 51, 4368-4375 aufgezeigt wird, isomerisieren aliphatische 1-Nitroalk-1-ene unter literaturbekannten Reaktionsbedingungen sehr leicht zu den

entsprechenden allylischen Nitroverbindungen, welche daher in der Regel als Hauptprodukt erhalten werden, während das 1-Nitroalk-1-en nur in geringen Ausbeuten von unter 50% entsteht.

5 Die Erfinder der vorliegenden Anmeldung haben nun gefunden, dass die Eliminierung des 1-Nitroalk-1-ens (5) aus dem zwischenzeitlich gebildeten Imin durch Zugabe von Säure sehr effizient und unter milden Bedingungen erreicht werden kann, ohne dass es zu Nebenreaktionen, insbesondere zur Bildung von allylischen Nitroverbindungen, kommt.

10

Die Eliminierung kann im Rahmen der Aufarbeitung erfolgen, wobei sich das Diamin (2) in der wässrigen Phase löst, aus der es mittels Flüssig-Flüssig-Extraktion wiedergewonnen werden kann. Das 1-Nitroalk-1-en (5) hingegen verbleibt in der organischen Phase in Lösung und kann ohne Aufreinigung im nächsten Schritt  
15 eingesetzt werden. Die Lösung ist auch bei -20 °C lagerbar.

Für die vorliegende Erfindung geeignete aliphatische Aldehyde (1) sind solche mit verzweigtem oder unverzweigtem Alkylrest der allgemeinen Formel  $R^1CH_2CHO$ . Besonders geeignete Aldehyde sind solche mit  $R^1 = C_nH_{2n+1}$  mit  $n = 0$  bis 8. Spezielle  
20 Beispiele für geeignete Aldehyde sind Ethanal (Acetaldehyd), Propanal (Propionaldehyd), n-Butanal (Butyraldehyd), n-Pentanal (Valeraldehyd), 3-Methylbutanal (Isovaleraldehyd) und n-Hexanal (Capronaldehyd), bevorzugt ist 3-Methylbutanal (Isovaleraldehyd).

25 Für die vorliegende Erfindung geeignete Diamine (2) weisen sowohl eine primäre Aminfunktion als auch eine tertiäre Aminstruktur auf, die durch eine Brücke mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen verbunden sind. Die Alkylreste an der tertiären Aminfunktion können jeweils unabhängig voneinander Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppen sein, alternativ funktioniert auch ein cyclisches Amin. Beispiele für geeignete Diamine sind daher N,N-  
30 Dimethylethan-1,2-diamin, N,N-Diethylethan-1,2-diamin, N,N-Dipropylethan-1,2-diamin, N,N-Dimethylpropan-1,3-diamin, N,N-Diethylpropan-1,3-diamin, N,N-Dipropylpropan-1,3-diamin, 2-Aminoethylpyrrolidin, 3-Aminopropylpyrrolidin, 2-Aminoethylpiperidin oder 3-Aminopropylpiperidin. Bevorzugtes Diamin ist N,N-Dimethyl-1,2-ethandiamin.

35 Für die vorliegende Erfindung geeignete Nitroalkane (3) weisen einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest auf und haben die allgemeine Formel  $R^2CH_2NO_2$ , wobei  $R^2 = C_mH_{2m+1}$  mit  $m = 0$  bis 4 sein kann. Beispiele für geeignete Nitroalkane sind Nitromethan,

Nitroethan, 1-Nitropropan, 1-Nitrobutan sowie 1-Nitropentan. Ganz besonders bevorzugtes Nitroalkan ist Nitromethan.

Bei der Verwendung von Nitroalkanen (3) mit  $m > 0$  entstehen 1-substituierte 1-Nitroalk-1-ene. Diese können alternativ auch durch Reaktion von entsprechenden aliphatischen Ketonen mit Nitromethan erhalten werden. Schließlich sind 1-disubstituierte 1-Nitroalk-1-ene über die Umsetzung von aliphatischen Ketonen mit Nitroalkanen (3) mit  $m > 0$  zugänglich.

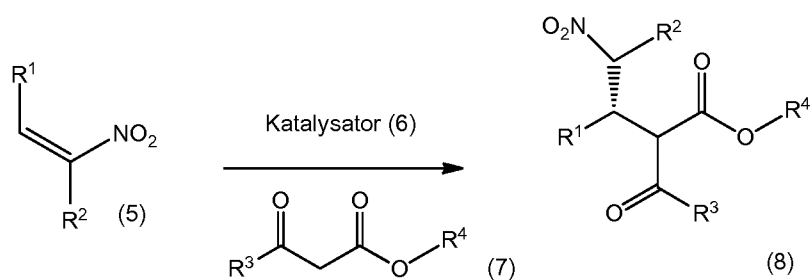
Für die vorliegende Erfindung geeignete Säuren (4) sind Carbonsäuren sowie verdünnte Mineralsäuren mit einem pKa-Wert von unter 5. Beispiele für geeignete Säuren sind daher Ameisensäure, Essigsäure (AcOH), Propionsäure, Benzoesäure, Salzsäure, Schwefelsäure sowie Salpetersäure.

Im Fall der Umsetzung von Isovaleraldehyd mit Nitromethan in Gegenwart von N,N-Dimethylethan-1,2-diamin und Eliminierung von (E)-4-Methyl-1-nitropent-1-en durch Zugabe von Essigsäure wird das 4-Methyl-1-nitropent-1-en als Zwischenstufe der Synthese von Pregabalin mit einer Ausbeute von 88 % erhalten, wobei zu mehr als 95 % die (E)-Konfiguration entsteht.

20

Ein detailliertes Fließschema der großtechnischen Synthese von 1-Nitroalk-1-enen (5) ist in Abbildung 1 wiedergegeben.

Im zweiten Reaktionsschritt wird das 1-Nitroalk-1-en (5) in Gegenwart eines Katalysators (6) mit einem Nucleophil (7) in einer asymmetrischen 1,4-Michael-Addition zu einem Nitroester der allgemeinen Formel (8) umgesetzt.



30

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> sind dabei wie oben definiert.

Zunächst wird dabei der Katalysator (6) zu einer Lösung des Nitroalkens (3) gegeben und das resultierende Gemisch auf -20 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird das Nucleophil (7) zugegeben und bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Die Lösung enthält dann den Nitroester (8) in hoher Ausbeute mit einem ebenfalls hohen Überschuss des  
5 gewünschten Enantiomers.

Für die vorliegende Erfindung geeignete Nucleophile (7) sind Acetessigester und Dialkylmalonate der allgemeinen Formel  $R^3COCH_2COOR^4$  mit  $R^3 = C_pH_{2p+1}$  oder  $OC_pH_{2p+1}$  mit  $p = 1$  bis 3 sowie  $R^4 = C_qH_{2q+1}$  mit  $q = 1$  bis 3 sowie 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion  
10 (Meldrumsäure). Beispiele für erfindungsgemäße Nucleophile sind 3-oxo-butansäuremethylester; 3-oxo-butansäureethylester (Ethylacetoacetat), 3-oxo-butansäurepropylester, 3-oxo-butansäureisopropylester, Malonsäuredimethylester, Malonsäurediethylester, Malonsäuredipropylester, Malonsäurediisopropylester. Bevorzugte Nucleophile sind Ethylacetoacetat sowie Malonsäurediethylester.

15

Für die Durchführung der erfindungsgemäßen Reaktion eignen sich als Katalysatoren (6) besonders Chininderivate, deren Herstellung beispielsweise aus US 7,582,764 B2 oder Liu et al, Tetrahedron 67 (2011) 636-640 bekannt ist. Als besonders geeignete Katalysatoren (6) für die asymmetrische 1,4-Michael-Addition haben sich Chinidin und  
20 dessen Derivate erwiesen. Beispielsweise katalysiert Cupreidin (Desmethylchinidin) die Umsetzung von (E)-4-Methyl-1-nitropent-1-en mit Acetessigester zu (3S)-Ethyl-2-acetyl-5-methyl-3-(nitromethyl)hexanoat mit einer Selektivität der Hydrierung von 96:4 zugunsten des gewünschten (3S)-Enantiomers. Bevorzugter Katalysator ist daher Cupreidin.

25 Die Katalysatoren lösen sich vollständig in der Reaktionslösung, wird jedoch aus dieser leicht durch mehrfaches Extrahieren der organische Phase und fraktionierter Kristallisation praktisch quantitativ zurückgewonnen und können so erneut eingesetzt werden.

30 Für die Durchführung des ersten Reaktionsschrittes sowie des zweiten Reaktionsschrittes geeignete Lösemittelsysteme kommen prinzipiell alle aprotischen, nicht mit Wasser mischbaren Lösemittel in Frage. Großtechnisch bevorzugt sind hingegen Lösemittel, welche eine azeotrope Destillation mit/von Wasser ermöglichen. Beispiele für erfindungsgemäße Lösemittel sind daher Toluol, Benzol, Dichlormethan,  
35 Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Tetrahydrofuran (THF), Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO) sowie Pentan, Hexan, oder Heptan.

Bei der Synthese von Pregabalin wird (E)-4-Methyl-1-nitropent-1-en mit Acetessigester in Gegenwart katalytischer Mengen von Cupreidin umgesetzt, wobei das Reaktionsprodukt Ethyl-2-acetyl-5-methyl-3-(nitromethyl)hexanoat in einer Ausbeute von 97 % mit einem Überschuss des (3S)-Enantiomers von 93 % erhalten wird. Das Reaktionsprodukt muss  
5 wiederum nicht aufgearbeitet werden, sondern die Lösung kann direkt für den nächsten Schritt verwendet werden.

Ein detailliertes Fließschema der großtechnischen Synthese von Nitroestern (8) ist in Abbildung 2 wiedergegeben.

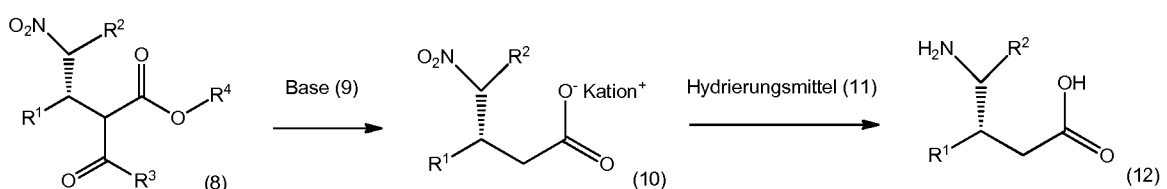
10

Im dritten und vierten Reaktionsschritt kann der Nitroester (8) auf verschiedene Art und Weise zu 4-Aminobutansäuren der Formel (12) umgesetzt werden.

Aus Dialkylmalonaten dargestellte Nitroester (8) können durch Methoden wie aus  
15 Tetrahedron 67 (2011), 636-640 bekannt zunächst hydriert und anschließend decarboxyliert werden. Diese Reaktionsführung eignet sich allerdings nicht für die Weiterverarbeitung von aus Acetessigestern dargestellten Nitroestern (8), da das bei der Hydrierung entstehende Amin intramolekular mit der Ketofunktion unter Ausbildung eines Imins reagiert. Dieses Imin wird durch das Hydrierungsmittel leicht weiter zu einem  
20 Pyrrolidin reduziert wird und führt daher nicht zum gewünschten Produkt.

Sowohl aus Acetessigestern als auch aus Dialkylmalonaten hergestellte Nitroester (8) können jedoch in einer Kombination von Retro-Claisen Reaktion bzw. Verseifung / Decarboxylierung und anschließender Hydrierung in die entsprechenden,  
25 gegebenenfalls 3- und/oder 4-alkylsubstituierten 4-Aminobutansäuren (12) überführt werden, weshalb dieser Prozess bevorzugt ist.

Bei der erfindungsgemäßen Reaktionsfolge wird der Nitroester (8) zunächst durch den Zusatz einer Base (9) zu einem Salz der entsprechenden Nitrosäure (10) carboxyliert,  
30 welche ohne zwischenzeitliche Aufarbeitung anschließend mittels eines Hydrierungsmittels (11) direkt zur Aminobutansäure (12) reduziert wird.



35  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  sind dabei wie oben definiert.

Diese Verfahrensführung ist auch deshalb vorteilhaft, weil beide Reaktionsschritte im gleichen Lösemittelsystem erfolgen können und dadurch ein zeit- und kostenaufwendiger Aufarbeitungsschritt eingespart werden kann.

5

Für die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens geeignete Basen (9) sind alle starken Basen, beispielsweise Alkali- oder Erdalkalihydroxide wie Kaliumhydroxid (KOH), Natriumhydroxid (NaOH), Magnesiumhydroxid oder Calciumhydroxid. Die bevorzugte Base ist KOH.

10

Für die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens eignen sich übliche Hydrierungsmittel (11) wie beispielsweise Raney-Nickel, Wasserstoff/Palladiumkatalysator, Wasserstoff/Platinkatalysator oder Wasserstoff/Iridiumkatalysator. Das bevorzugte Hydrierungsmittel ist Raney-Nickel.

15

Für die Durchführung der Reaktion geeignete Lösemittelsysteme sind alle protischen Alkohol/Wasser Systeme wie Methanol/Wasser oder Ethanol/Wasser. Wegen ihrer Eignung in großtechnischen Verfahren sind Gemische von Methanol und Wasser besonders bevorzugt.

20

Ein detailliertes Fließschema der erfindungsgemäßen großtechnischen Synthese von Aminobutansäuren (12) ist in Abbildung 3 wiedergegeben.

25

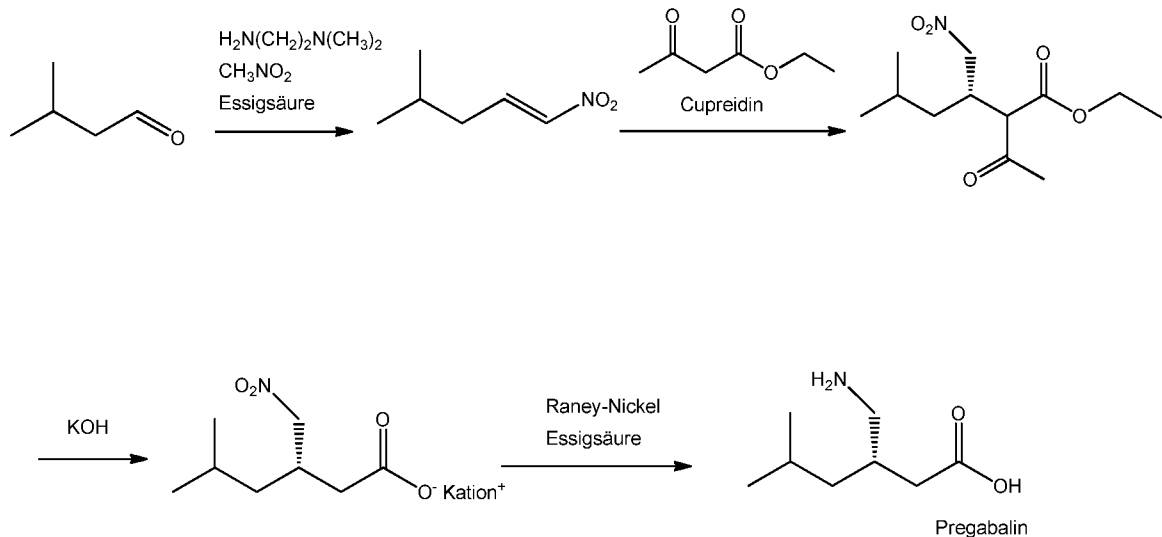
Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein Eintopfverfahren zur Herstellung von Pregabalin umfassend folgende Schritte:

- (a) Umsetzung von Isovaleraldehyd mit Nitromethan in Gegenwart eines Diamins der Formel (2) und Eliminierung von (E)-4-Methyl-1-nitropent-1-en durch Zugabe einer Säure (4);
- (b) Umsetzung von (E)-4-Methyl-1-nitropent-1-en mit Acetessigester in Gegenwart katalytischer Mengen von Cupreidin zu (3S)-Ethyl-2-acetyl-5-methyl-3-(nitromethyl)hexanoat;
- (c) Umsetzung von (3S)-Ethyl-2-acetyl-5-methyl-3-(nitromethyl)hexanoat mit einer Base (9) zu Kalium-(S)-5-methyl-3-(nitromethyl)hexanoat; und
- (d) Umsetzung von Kalium-(S)-5-methyl-3-(nitromethyl)hexanoat mit einem Hydrierungsmittel zu Pregabalin und abschließende Kristallisation von Pregabalin durch Zugabe einer zweiten Säure.

35

Bevorzugtes Diamin der Formel (2) ist dabei N,N-Dimethylethan-1,2-diamin, bevorzugte Säure (4) sowie bevorzugte zweite Säure ist Essigsäure, bevorzugte Base (9) ist Kaliumhydroxid und bevorzugtes Hydrierungsmittel ist Raney-Nickel.

- 5 Die Eintopfsynthese von Pregabalin verläuft daher bevorzugt gemäß folgendem Schema:

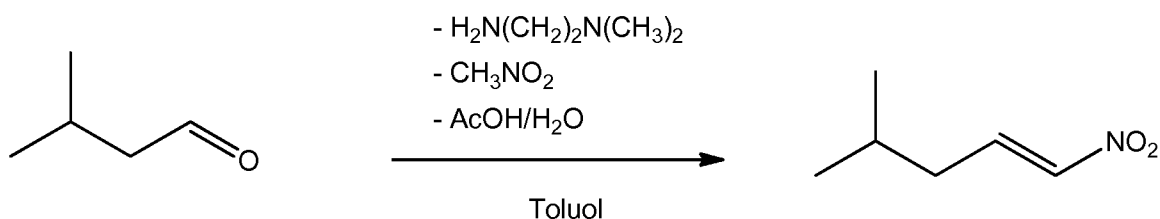


- Insgesamt stellt die vorliegende Erfindung ein verbessertes Verfahren zur Herstellung einer Vielzahl von synthetisch und/oder medizinisch wertvollen Verbindungen zur Verfügung, insbesondere optional am C<sub>3</sub>-Atom und/oder am C<sub>4</sub>-Atom alkylsubstituierten 4-Aminobutansäuren der Formel (12). Bevorzugte alkylsubstituierte 4-Aminobutansäure ist die (S)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexansäure (Pregabalin).
- 10

- Des weiteren stellt die vorliegende Erfindung neue Zwischenprodukte für die Pregabalin-Synthese zur Verfügung, nämlich (3S)-Ethyl-2-acetyl-5-methyl-3-(nitromethyl)hexanoat sowie Salze der (S)-5-methyl-3-(nitromethyl)hexansäure, bevorzugt Kalium-(S)-5-methyl-3-(nitromethyl)hexanoat.
- 15

## BEISPIELE

Beispiel 1: Darstellung von (E)-4-Methyl-1-nitropent-1-en



- 5 15,0 g Isovaleraldehyd (97 %ig, 0,16 mol) und 15,19 g N,N-Dimethyl-1,2-ethandiamin (98 %ig, 0,16 mol) werden mit 35 mL Toluol vermischt und bei 0 bis 3 °C innerhalb von 10 min 12,31 g Nitromethan (98 %ig, 0,19 mol) zugegeben. Die Kühlung wird abgestellt und die trübe Lösung für drei Stunden gerührt, wobei sie sich auf 20-25 °C erwärmt. Nach 155 Minuten wird die Lösung wieder auf 0°C gekühlt und 35 mL Wasser sowie
- 10 19,5 mL Essigsäure zugegeben. Die milchige Lösung wird für zwei Stunden gerührt, anschließend die Phasen getrennt und die organische Phase mit 35 mL Wasser extrahiert. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase mittels azeotroper Destillation getrocknet und ohne weitere Aufreinigung für die nächste Stufe verwendet. Die erhaltene Lösung (121,2 g) enthält 19,39 g (E)-4-Methyl-1-nitropent-1-en (mittels
- 15 NMR bestimmt), was einer Ausbeute von 89 % entspricht.

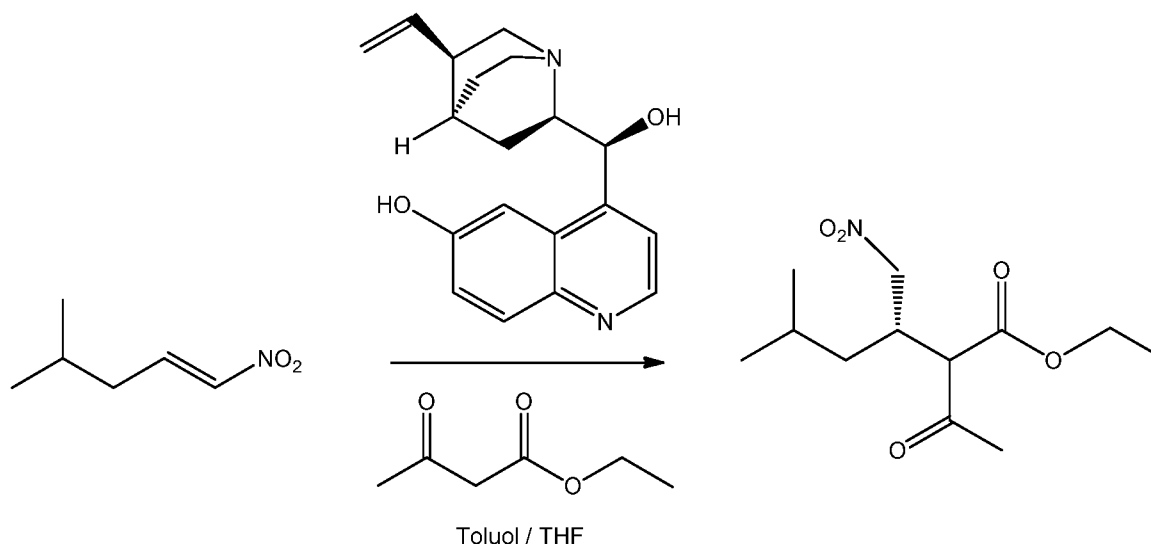
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.10 (d,  $J=6.62$  Hz, 7 H) 1.85 - 2.00 (m,  $J=13.44$ , 6.65, 6.65, 6.65 Hz, 1 H) 2.22 (ddd,  $J=8.12$ , 6.70, 1.26 Hz, 1 H) 7.05 (d,  $J=13.32$ , 1 H) 7.19 (dt,  $J=13.32$ , 7.88 Hz, 1H) ppm. Nur die (E)-Konfiguration ist sichtbar.

- 20  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 21.3, 22.1, 27.7, 37.1, 55.2, 76.7, 77.2, 92.8, 125.2, 128.1, 128.9, 137.7, 141.3, 161.5 ppm.

Beispiel 1.1: Wiedergewinnung des Katalysators N,N-Dimethylethan-1,2-diamin

- 25 Während das (E)-4-Methyl-1-nitropent-1-en in der organischen Phase verbleibt, löst sich das Dimethylethyldiamin in der wässrigen Phase, aus der es mittels Flüssig-Flüssig-Extraktion mit Toluol bei pH 14 mit einer Ausbeute von 77 % wiedergewonnen wird.

Beispiel 2a: Darstellung von (3S)-Ethyl-2-acetyl-5-methyl-3-(nitromethyl)hexanoat



- 5 Zu 17,78 g (137,63 mmol) (E)-4-Methyl-1-nitropent-1-en in 70ml Toluol und 30 mL wasserfreiem THF werden 4,27 g Cupreidin (13,76 mmol) gegeben, die Lösung auf -20 °C gekühlt und 35,82 g Ethylacetoacetat (275,26 mmol) zugegeben. 24 Stunden wird bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch zwei Mal mit je 50 mL 1N HCl und anschließend mit 50 mL gesättigter, wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung
- 10 extrahiert. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase mittels azeotroper Destillation getrocknet, abfiltriert und der Gehalt mittels NMR über Trimethoxybenzol als interner Standard bestimmt. Man erhält eine 25 %-ige Lösung von (3S)-Ethyl-2-acetyl-5-methyl-3-(nitromethyl)hexanoat in Toluol mit einem Gesamtgewicht von 144 g (entsprechend einer Ausbeute von 97 %, Enantiomerenüberschuss 93 %). Die
- 15 Ausbeutebestimmung erfolgt mittels HPLC (vs. mittels Säulenchromatographie (Ethylacetat / Cyclohexan 1 / 10) gereinigtem Standard) und NMR mit Trimethoxybenzol als internem Standard.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ = 4.53 - 4.69 (m, 2 H), 4.21 - 4.28 (m, 2 H), 3.79 (d, *J*=6.3 Hz, 1 H) bzw. 3.77 (d, *J*=6.3 Hz, 1 H), 2.89 - 2.33 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H) bzw. 2.33 (s, 3 H), 1.60 - 1.74 (m, 1 H), 1.35 - 1.39 (m, 1 H der diastereotope CH<sub>2</sub>), 1.34 (td, *J*=7.1, 1.3 Hz, 3 H), 1.18 - 1.24 (m, 1 H der diastereotope CH<sub>2</sub>), 0.80 - 1.04 (m, 6 H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126MHz): δ = 202.1, 201.7, 167.3, 167.5, 76.9, 77.3, 62.4, 62.2, 60.9, 61.0, 39.4, 38.4, 34.6, 34.6, 30.6, 30.1, 25.6, 25.5, 23.1, 22.4, 22.0, 21.5, 14.1 ppm.

Der Enantiomerenüberschuss wird mittels Chromatographie auf chiraler stationärer Phase (Chiracel OD-H, Laufmittel *n*-Heptan/2-Propanol 92:8) bestimmt.

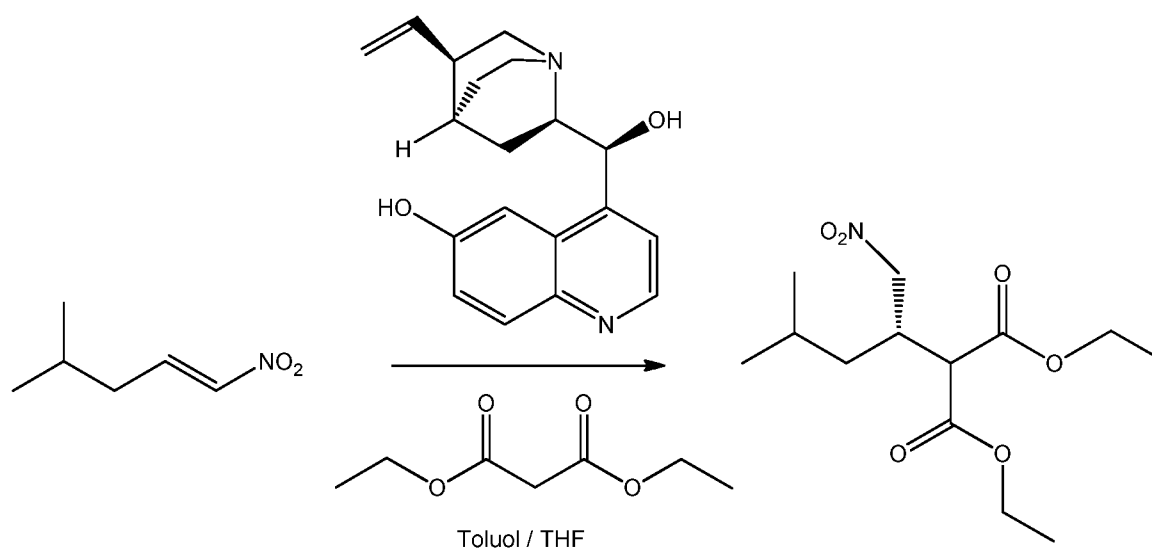
Beispiel 2.1: Wiedergewinnung des Katalysators Cupreidin

5

Die beiden wässrigen Phasen aus den Extraktionen bei 2a) werden vereinigt und der pH mit NaOH auf 6 gestellt. Dabei kristallisiert das Cupreidin aus. Die Suspension wird auf 0 °C abgekühlt und eine Stunde nachgerührt. Mit dieser Methode können 4,24 g des Katalysators zurück gewonnen werden (99 % Ausbeute).

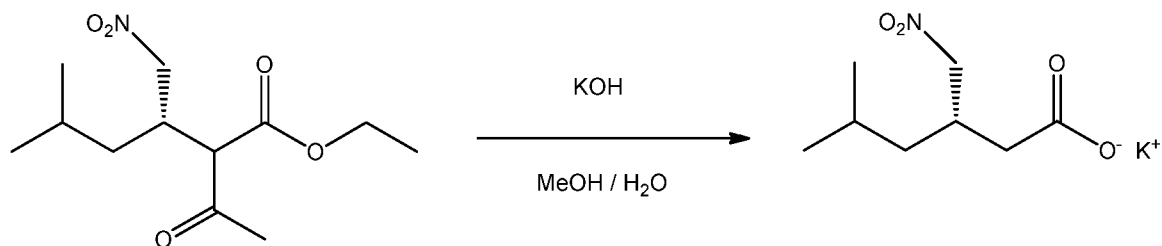
10

Beispiel 2b: Darstellung von 2-[(1*S*)-3-methyl-1-(nitromethyl)butyl]malonsäurediethylester



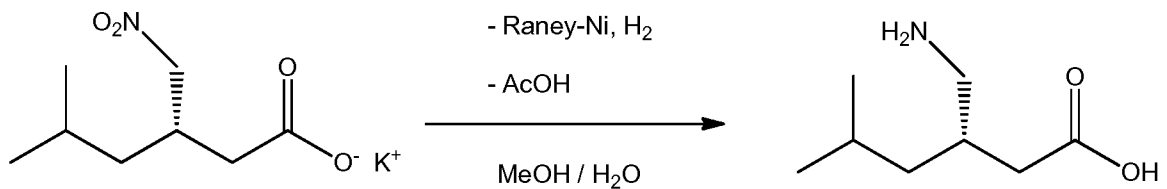
- 15 Zu einer Lösung von (E)-4-Methyl-1-nitropent-1-en (19 g, 147 mmol) in 80 mL Toluol und 30 mL THF werden 4,5 g (14,7 mmol) Cupreidin zugegeben. Die Lösung wird auf -20 °C Innentemperatur abgekühlt und 47,14 g Malonsäurediethylester (294,21 mmol) zugegeben. Der Umsatz ist nach 16 Stunden bei -20 °C vollständig. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch zwei Mal mit je 50 mL 1N HCl und anschließend mit 50 mL
- 20 gesättigter, wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung extrahiert. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase mittels azeotroper Destillation getrocknet. Es wird eine 25 %-ige Lösung des Produktes in Toluol mit einem Gesamtgewicht von 147 g erhalten, das entspricht 37 g 2-[(1*S*)-3-methyl-1-(nitromethyl)butyl]malonsäurediethylester (86 % Ausbeute).

## Beispiel 3: Darstellung von Kalium-(S)-5-methyl-3-(nitromethyl)hexanoat



- 5 Aus einer Lösung von 785 mg (3,03 mmol) (3S)-Ethyl-2-acetyl-5-methyl-3-(nitromethyl)hexanoat in 3,1 mL Toluol wird das Lösemittel unter Vakuum abgezogen und der Rückstand in einem Gemisch aus 2,15 mL Methanol und 3,95 mL Wasser aufgenommen. Bei 20 °C werden 4,13 g Kaliumhydroxid (80 %-ig, (58,9 mmol)) zum Reaktionsgemisch zugegeben. Nach 120 min bei 50 °C ist kein Edukt mehr vorhanden
- 10 (Umsatzkontrolle mittels HPLC), der Umsatz somit quantitativ. Gemäß HPLC wird eine Ausbeute von 90 % Kalium-(S)-5-methyl-3-(nitromethyl)hexanoat erhalten. Die Lösung wird allerdings nicht weiter aufgereinigt, sondern direkt dem nächsten Schritt (4.) zugeführt.
- 15 <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 500MHz): δ = 6.00 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H), 2.93 - 3.04 (m, 1 H), 2.29 (dd, *J*=13.7, 5.8 Hz, 1 H), 2.11 (dd, *J*=13.7, 8.7 Hz, 1 H), 1.46 - 1.59 (m, 1 H), 1.12 - 1.37 (m, 2 H), 0.74 - 0.86 (m, 6 H) ppm.
- <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 126MHz): δ = 181.6, 123.5, 41.4, 40.8, 33.5, 25.6, 22.6, 21.9 ppm.

## Beispiel 4: Darstellung von (S)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexansäure (Pregabalin)



- 5 Zu einer Lösung aus 482 mg (2,55 mmol) Kalium-(S)-5-methyl-3-(nitromethyl)hexanoat, 306 mg KOH (5,35 mmol), 1,0 mL Wasser und 2,0 mL Methanol werden 485 mg abdekantierter Raney-Nickel gegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1 bis 5 bar) heftig bei Raumtemperatur gerührt. Nach 12 Stunden wird der Katalysator abfiltriert und ca. 1,0 mL Methanol bei vermindertem Druck abgedampft. Zu dieser Lösung wird nun
- 10 innerhalb von ca. einer Stunde Eisessig (ca. 382 mg) zugegeben, so dass sich ein pH von 6,9 einstellt. Dabei fällt das Produkt als weißer, kristalliner Feststoff aus. Bei einer Innentemperatur von 2 °C wird eine Stunde nachgerührt und das Produkt anschließend filtriert und getrocknet. Man erhält 345 mg (S)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexansäure (Pregabalin), entsprechend einer Ausbeute von 85 %.

15

ESI-HRMS: berechnet für  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2 + \text{H}$  160,1332, gefunden 160,1321.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 MHz):  $\delta$  = 2.95 (d,  $J=6.3$  Hz, 2 H), 2.34 - 2.46 (m, 2 H), 2.14 (spt,  $J=6.7$  Hz, 1 H), 1.55 (dquin,  $J=13.5, 6.7$  Hz, 1 H), 1.12 - 1.22 (m, 2 H), 0.77 (d,  $J=6.3$  Hz, 3 H), 0.80 (d,  $J=6.6$  Hz, 3 H) ppm.

- 20  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 126MHz):  $\delta$  = 176.6, 43.3, 40.4, 36.3, 31.1, 24.3, 22.2, 21.7 ppm.

Beispiel 5: Vergleich unterschiedlicher Katalysatoren bei der Addition von Nucleophilen an (E)-4-Methyl-1-nitropent-1-en

Im zweiten Reaktionsschritt, also der Herstellung von Nitroestern (8), können analog zur Umsetzung mit Cupreidin (Katalysator B) auch die Katalysatoren A, C und D eingesetzt werden. Die jeweiligen Ausbeuten und Werte für den Enantiomerenüberschuss („ee“) bei der Verwendung unterschiedlicher Nucleophile (7) sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

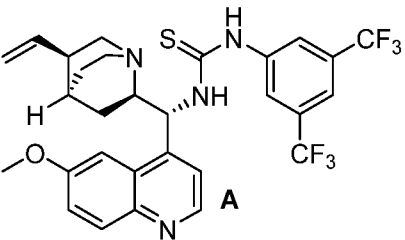
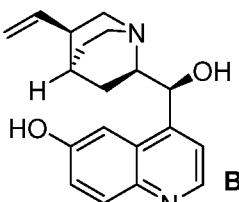
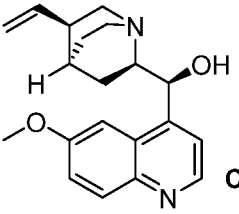
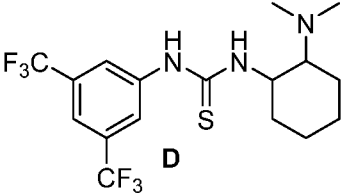
	Katalysator	Nucleophil	Ausbeute [%]	ee [%]
1	 A	Malonsäurediethylester	80	57
2	 B Cupreidin	Malonsäurediethylester	86	94
		Ethylacetoacetat	97	93*
3	 C Chinidin	Malonsäurediethylester	90	45
4	 D	Malonsäurediethylester	83	80

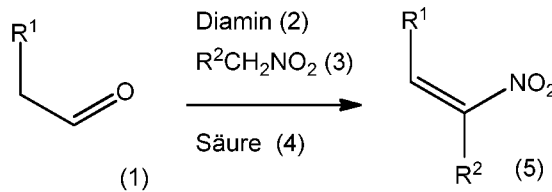
Tabelle 1

\* Diastereomerenüberschuss

Die Ausbeutebestimmung erfolgte mittels NMR unter Verwendung eines internen Standards.

## ANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 1-Nitroalk-1-enen umfassend die Umsetzung eines aliphatischen Aldehyds der Formel (1) mit einem Nitroalkan der Formel (3) in Gegenwart eines Diamins (2) zu einem 1-Nitroalk-1-en der Formel (5) gemäß folgendem Reaktionsschema:

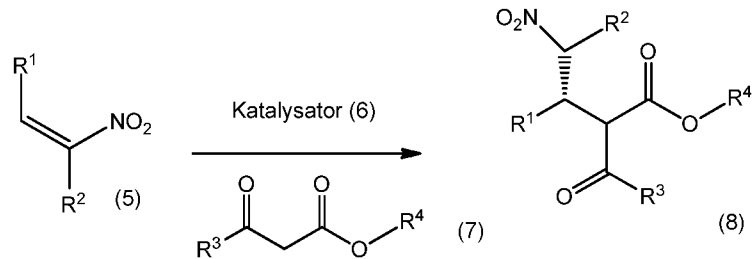


wobei  $\text{R}^1 = \text{C}_n\text{H}_{2n+1}$  mit  $n = 0$  bis  $8$  und  $\text{R}^2 = \text{C}_m\text{H}_{2m+1}$  mit  $m = 0$  bis  $4$ , dadurch gekennzeichnet, dass die Eliminierung zum 1-Nitroalk-1-en durch die Zugabe einer Säure (4) erfolgt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei der aliphatische Aldehyd der Formel (1) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Ethanal (Acetaldehyd), Propanal (Propionaldehyd), n-Butanal (Butyraldehyd), n-Pentanal (Valeraldehyd), 3-Methylbutanal (Isovaleraldehyd) und n-Hexanal (Capronaldehyd), bevorzugt 3-Methylbutanal (Isovaleraldehyd).
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei das Diamin (2) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus N,N-Dimethylethan-1,2-diamin, N,N-Diethylethan-1,2-diamin, N,N-Dipropylethan-1,2-diamin, N,N-Dimethylpropan-1,3-diamin, N,N-Diethylpropan-1,3-diamin, N,N-Dipropylpropan-1,3-diamin, 2-Aminoethylpyrrolidin, 3-Aminopropyl-pyrrolidin, 2-Aminoethylpiperidin und 3-Aminopropylpiperidin, bevorzugt N,N-Dimethylethan-1,2-diamin.
4. Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Nitroalkan der Formel (3) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Nitromethan, Nitroethan, 1-Nitropropan, 1-Nitrobutan und 1-Nitropentan, bevorzugt Nitromethan.
5. Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die zugegebene Säure (4) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Benzoesäure, Salzsäure, Schwefelsäure und Salpetersäure, bevorzugt Essigsäure.

6. Verfahren zur Herstellung von Nitroestern der Formel (8) umfassend die Herstellung eines 1-Nitroalk-1-ens gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 5 sowie die 1,4 Michael-Addition eines Nucleophils der Formel (7) an das 1-Nitroalk-1-en der Formel (5) in Gegenwart eines Katalysators (6) gemäß folgendem Reaktionsschema:

5



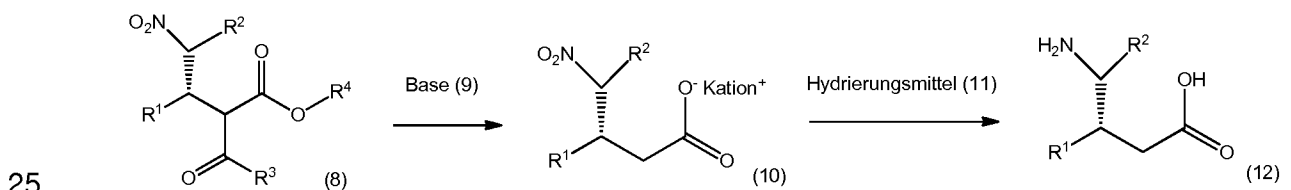
wobei  $\text{R}^1 = \text{C}_n\text{H}_{2n+1}$  mit  $n = 0$  bis 8;  $\text{R}^2 = \text{C}_m\text{H}_{2m+1}$  mit  $m = 0$  bis 4;  $\text{R}^3 = \text{C}_p\text{H}_{2p+1}$  oder  $\text{OC}_p\text{H}_{2p+1}$  mit  $p = 1$  bis 3 und  $\text{R}^4 = \text{C}_q\text{H}_{2q+1}$  mit  $q = 1$  bis 3.

7. Verfahren gemäß Anspruch 6, wobei das Nucleophil der Formel (7) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 3-Oxo-butansäuremethylester; 3-Oxo-butansäureethylester (Ethylacetoacetat), 3-Oxo-butansäurepropylester, 3-Oxo-butansäureisopropylester, Malonsäuredimethylester, Malonsäurediethylester, Malonsäuredipropylester und Malonsäurediisopropylester, bevorzugt Ethylacetoacetat sowie Malonsäurediethylester.

15

8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 6 oder 7, wobei der Katalysator (6) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Chinidin und Cupreidin, bevorzugt Cupreidin.

9. Verfahren zur Herstellung von 4-Aminobutansäuren der Formel (12), umfassend die Herstellung von substituierten Nitroestern der Formel (8) nach einem der Ansprüche 6 bis 8 sowie die Umsetzung des substituierten Nitroesters mit einer Base zu einer Nitrosäure der Formel (10) sowie Hydrierung der Nitrosäure gemäß folgendem Reaktionsschema:



25

wobei  $\text{R}^1 = \text{C}_n\text{H}_{2n+1}$  mit  $n = 0$  bis 8;  $\text{R}^2 = \text{C}_m\text{H}_{2m+1}$  mit  $m = 0$  bis 4; mit  $\text{R}^3 = \text{C}_p\text{H}_{2p+1}$  oder  $\text{OC}_p\text{H}_{2p+1}$  mit  $p = 1$  bis 3 und  $\text{R}^4 = \text{C}_q\text{H}_{2q+1}$  mit  $q = 1$  bis 3.

10. Verfahren gemäß Anspruch 9, wobei die Base (9) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, Magnesiumhydroxid und Calciumhydroxid, bevorzugt Kaliumhydroxid.
- 5 11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 9 oder 10, wobei das Hydrierungsmittel (11) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Raney-Nickel, Wasserstoff/Palladiumkatalysator, Wasserstoff/Platinkatalysator oder Wasserstoff/Iridiumkatalysator, bevorzugt Raney-Nickel.
- 10 12. Verfahren zur Herstellung von (S)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexansäure (Pregabalin) umfassend einen oder mehrere der Verfahrensschritte gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11), wobei der Aldehyd der Formel (1) Isovaleraldehyd ist und das Nitroalkan (3) Nitromethan ist.
- 15 13. Verfahren zur Herstellung von (S)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexansäure (Pregabalin) ausgehend von (E)-4-Methyl-1-nitropent-1-en, wobei das (E)-4-Methyl-1-nitropent-1-en hergestellt wird durch die Umsetzung von Isovaleraldehyd mit Nitromethan in Gegenwart eines Diamins der Formel (2), dadurch gekennzeichnet, dass die Eliminierung des (E)-4-Methyl-1-nitropent-1-ens durch die Zugabe einer Säure (4)  
20 erfolgt.
14. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 13, wobei das Diamin der Formel (2) N,N-Dimethylethan-1,2-diamin ist, die Säure (4) und/oder die zweite Säure Essigsäure ist, die Base (9) Kaliumhydroxid ist und das Hydrierungsmittel Raney-Nickel ist.  
25
15. (3S)-Ethyl-2-acetyl-5-methyl-3-(nitromethyl)hexanoat, Salze der (S)-5-methyl-3-(nitromethyl)hexansäure und deren Verwendung zur Herstellung von (S)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexansäure (Pregabalin).

## ABBILDUNGEN

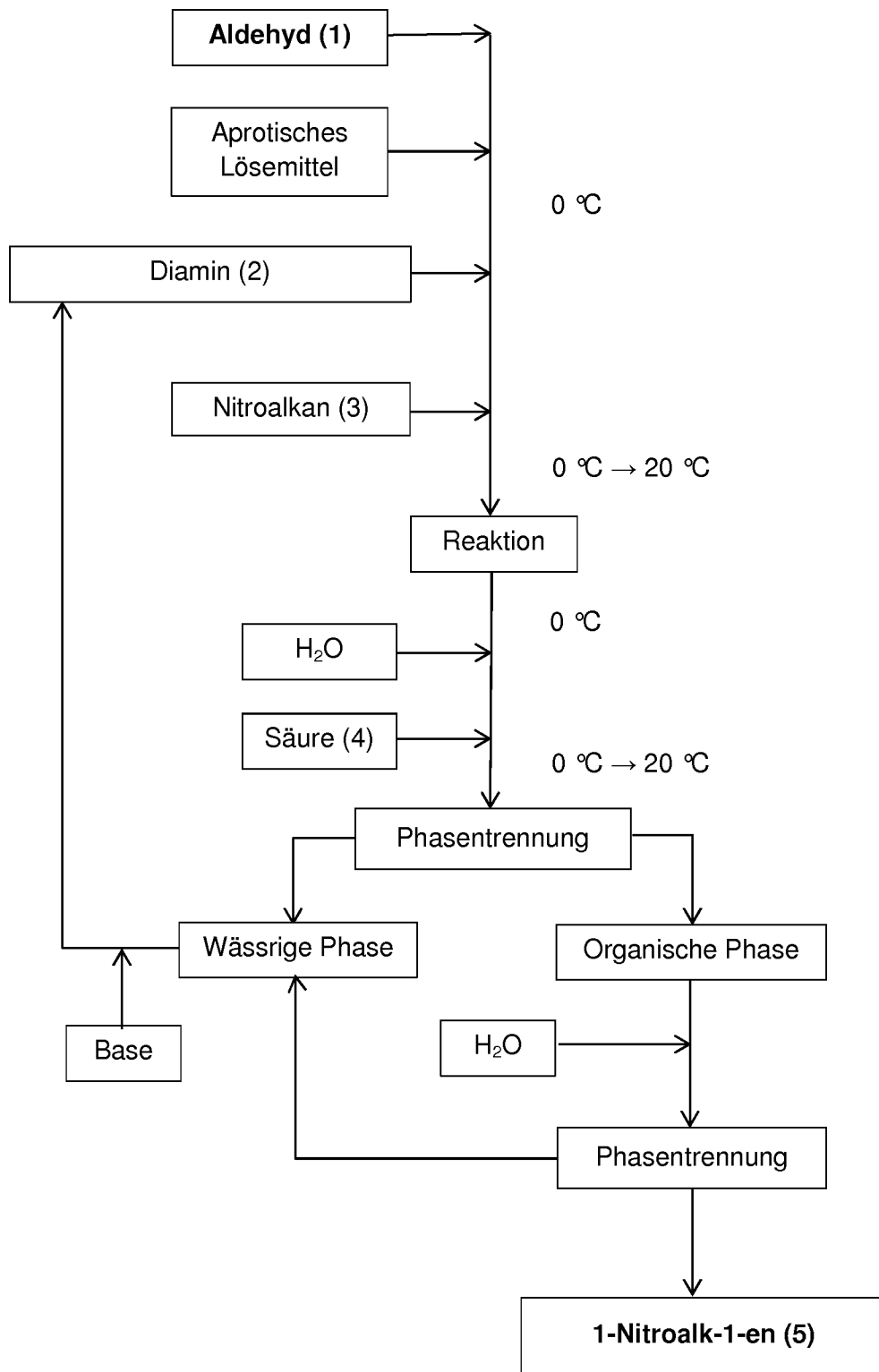


Abbildung 1

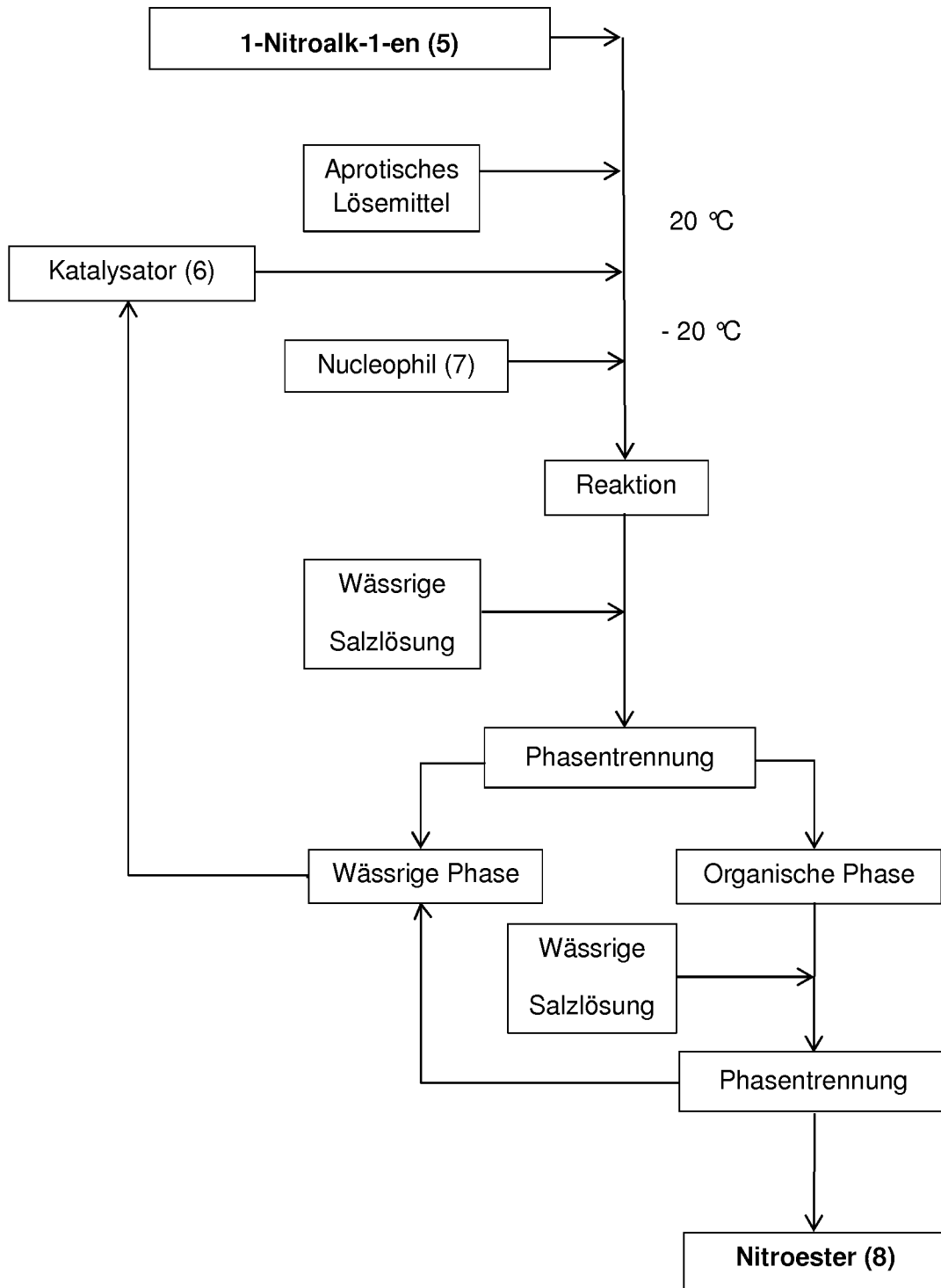


Abbildung 2

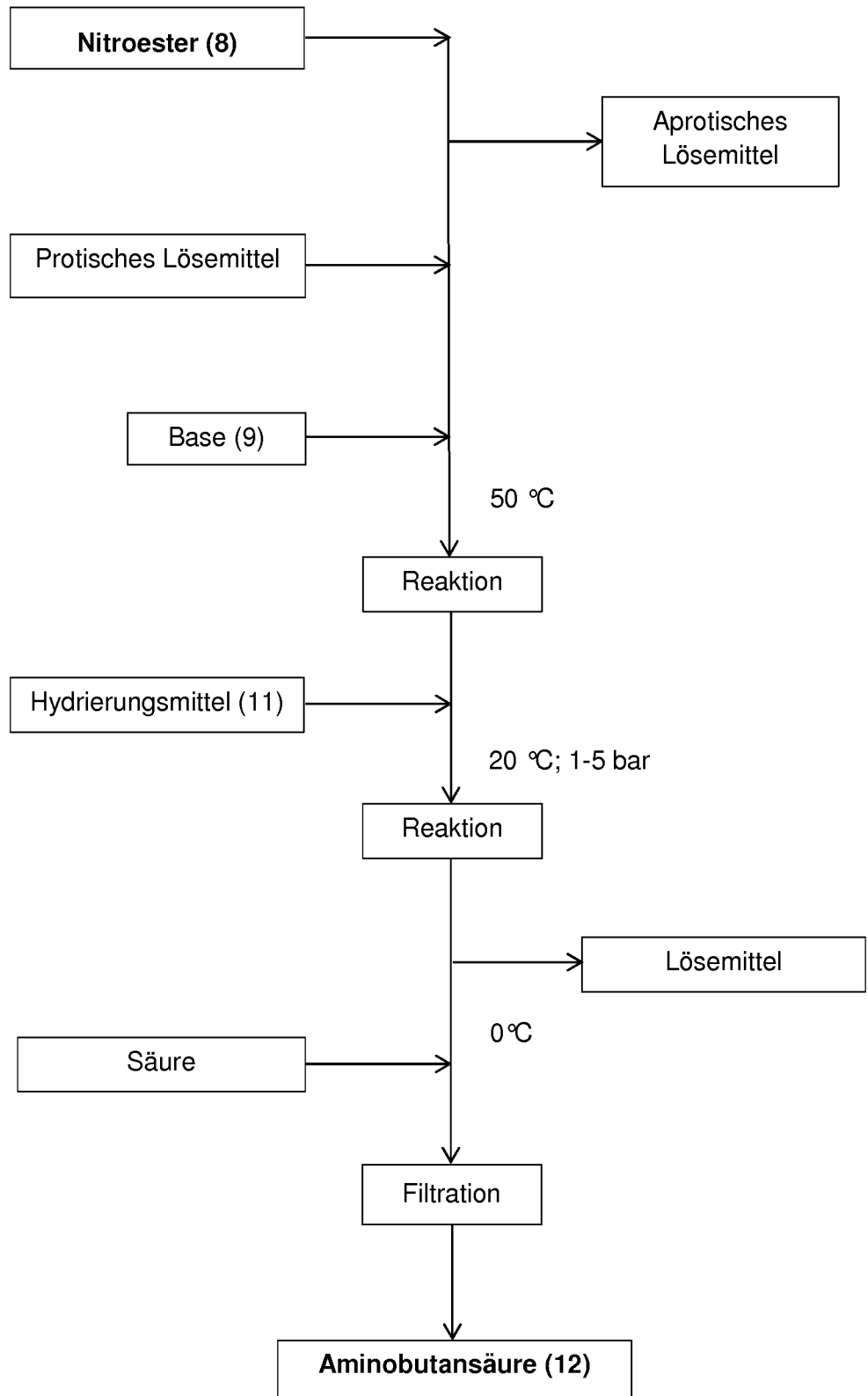


Abbildung 3

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
PCT/EP2016/059118

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 INV. C07C205/03 C07C205/51 C07C227/04 C07C201/12 C07C229/08  
 ADD.

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)  
 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)  
 EPO-Internal

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RUI TAMURA ET AL: "Facile synthesis of allylic nitro compounds by N,N-dimethylethylenediamine-catalyzed condensation of aliphatic and alicyclic ketones with primary nitroalkanes", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 51, no. 23, 1986, pages 4368-4375, XP055218465, US ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo00373a007 cited in the application the whole document	1-5
X	WO 2009/141362 A2 (SANDOZ AG [CH]; ALBERT MARTIN [AT]; ZEPECK FERDINAND [AT]; BERGER ANDR) 26 November 2009 (2009-11-26)	15
A	examples 8b, 12	1-14

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent 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  21 June 2016	Date of mailing of the international search report  28/06/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Tabanella, Stefania

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/059118

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009141362	A2	26-11-2009	
		AU 2009248750 A1	26-11-2009
		BR PI0913094 A2	11-08-2015
		CA 2724828 A1	26-11-2009
		CN 102099482 A	15-06-2011
		EA 201001671 A1	31-10-2011
		EP 2294207 A2	16-03-2011
		IL 209271 A	31-05-2015
		KR 20110025917 A	14-03-2011
		SI 2294207 T1	31-01-2013
		UA 103997 C2	25-12-2013
		US 2011165636 A1	07-07-2011
		WO 2009141362 A2	26-11-2009
-----			

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2016/059118

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
INV. C07C205/03 C07C205/51 C07C227/04 C07C201/12 C07C229/08  
ADD.  
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTER GEBIETE  
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	RUI TAMURA ET AL: "Facile synthesis of allylic nitro compounds by N,N-dimethylethylenediamine-catalyzed condensation of aliphatic and alicyclic ketones with primary nitroalkanes", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, Bd. 51, Nr. 23, 1986, Seiten 4368-4375, XP055218465, US ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo00373a007 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-5
X	WO 2009/141362 A2 (SANDOZ AG [CH]; ALBERT MARTIN [AT]; ZEPECK FERDINAND [AT]; BERGER ANDR) 26. November 2009 (2009-11-26)	15
A	Beispiele 8b, 12	1-14

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" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. 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 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	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
21. Juni 2016	28/06/2016

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Tabanella, Stefania
--	--

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2016/059118

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2009141362 A2	26-11-2009	AU 2009248750 A1	26-11-2009
		BR PI0913094 A2	11-08-2015
		CA 2724828 A1	26-11-2009
		CN 102099482 A	15-06-2011
		EA 201001671 A1	31-10-2011
		EP 2294207 A2	16-03-2011
		IL 209271 A	31-05-2015
		KR 20110025917 A	14-03-2011
		SI 2294207 T1	31-01-2013
		UA 103997 C2	25-12-2013
		US 2011165636 A1	07-07-2011
		WO 2009141362 A2	26-11-2009
-----			