

(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

13. März 2014 (13.03.2014)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2014/037109 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 207/16 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2013/002664

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. September 2013 (04.09.2013)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2012 017 739.9
7. September 2012 (07.09.2012) DE

(71) Anmelder: CLARIANT INTERNATIONAL LTD
[CH/CH]; Rothausstrasse 61, CH-4132 Muttenz (CH).

(72) Erfinder: SCHUSTER, Hannah; Am Streitstein 31,
64646 Heppenheim (DE). ROESCH, Alexander;
Gaensauweg 14a, 55276 Oppenheim (DE). LEINWEBER,
Dirk; Theresenstrasse 40, 65779 Kelkheim (DE).
SCHNEIDER, Thorsten; Martin-Volck-Strasse 14, 65589
Hadamar (DE).

(74) Anwälte: PACZKOWSKI, Marcus et al.; Clariant
Produkte (Deutschland) GmbH, Patent Management, Am
Unisis-Park 1, 65843 Sulzbach (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, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, 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.

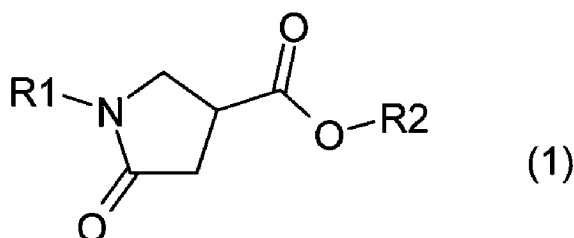
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, 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).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING N-SUBSTITUTED PYRROLIDONECARBOXYLIC ESTERS

(54) Bezeichnung : VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON N-SUBSTITUIERTEN
PYRROLIDONCARBONSÄUREESTERN



(57) Abstract: The invention relates to a method for producing N-substituted 2-pyrrolidone-4-carboxylic esters of the formula (1) in which R1 and R2 represent, independently from each other, linear, branched or cyclic, saturated C1-C30-alkyl, or linear, branched or cyclic, mono- or polyunsaturated C2-C30-alkenyl, by reacting itaconic acid with a primary amine R1-NH₂ and alcohol R2-OH in the presence of a homogeneous catalyst in a one-pot method. Said method is characterised in that the N-substituted 2-pyrrolidone-4-carboxylic esters are obtained in high yield, with a high purity and high selectivity.

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Verfahren zur Herstellung von N-substituierten 2-Pyrrolidon-4-carbonsäureestern der Formel (1), worin R1 und R2 unabhängig voneinander für lineares, verzweigtes oder zyklisches, gesättigtes C1-C30-Alkyl oder für lineares, verzweigtes oder zyklisches, ein- oder mehrfach ungesättigtes C2-C30-Alkenyl stehen, durch Umsetzung von Itaconsäure mit einem primären Amin R1-NH₂ und einem Alkohol R2-OH in Anwesenheit eines homogenen Katalysators in einem Eintopfverfahren beschrieben. Das Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass die N-substituierten 2-Pyrrolidon-4-carbonsäureester in hoher Ausbeute, hoher Reinheit und hoher Selektivität erhalten werden.

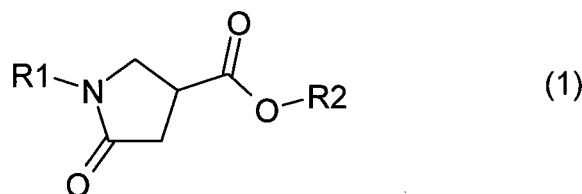


WO 2014/037109 A1

Verfahren zur Herstellung von N-substituierten Pyrrolidoncarbonsäureestern

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-substituierten Pyrrolidoncarbonsäureestern der Formel (1)

5



worin R1 und R2 unabhängig voneinander für lineares, verzweigtes oder zyklisches, gesättigtes C₁-C₃₀-Alkyl oder für lineares, verzweigtes oder zyklisches, ein- oder mehrfach ungesättigtes C₂-C₃₀-Alkenyl stehen.

Kurzkettige N-substituierte Pyrrolidoncarbonsäureester (R1 < C8) können als polare, aprotische Lösemittel für industrielle Anwendungen, wie insbesondere in der chemischen Industrie, der Farben- und Lackindustrie, Elektroindustrie oder agrochemischen Industrie eingesetzt werden. Im Gegensatz zu den kurzkettigen N-substituierten 2-Pyrrolidon-4-carbonsäureestern sind länger-kettige Derivate nicht mit Wasser mischbar und werden als Adjuvants, Emulgatoren, Dispergiermittel, Korrosionsinhibitoren oder Netzmittel eingesetzt.

Die Herstellung von N-substituierten Pyrrolidoncarbonsäureestern der Formel (1) erfolgt im Allgemeinen ausgehend von Itaconsäure bzw. ihren Estern und primären Aminen (P.L. Paytash, E. Sparrow, J.C. Gathe, J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 1415; R. Anschütz, F. Reuter, Ann. 1889, 254, 129; O. Scharfenberg, Ann. 1889, 254, 149). Die Umsetzungen ausgehend von Itaconsäure werden vorzugsweise in wässriger Lösung bei Temperaturen zwischen 100 und 200 °C durchgeführt. Dagegen werden die Umsetzungen mit Itaconsäureestern vorzugsweise in organischen Lösungsmitteln wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Methylenchlorid oder Toluol bei 0 bis 80 °C durchgeführt.

Bei der Umsetzung von Itaconsäure mit primären Aminen werden N-substituierte Pyrrolidoncarbonsäuren erhalten, welche nach einer der üblichen Methoden in die Ester überführt werden müssen.

- 5 Die Umsetzung von Itaconsäurediestern mit primären Aminen liefert direkt die gewünschten Ester.

Für die Sequenz aus Michael-Addition und Ringschluss wird üblicherweise kein Katalysator benötigt.

10

Der jeweilige Veresterungsschritt kann in Gegenwart von Säuren wie p-Toluolsulfonsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, und gegebenenfalls in Anwesenheit eines Schleppers für das entstehende Wasser erfolgen. Der zur Veresterung verwendete Alkohol wird dabei üblicherweise im Überschuss
15 eingesetzt.

- Y.-H. Wu, R. F. Feldkamp, Journal of Organic Chemistry 1961, 26, 1519, C. J. Knuth, P. F. Bruins, Industrial and Engineering Chemistry 1955, 47, 1572, US 2,811,496, FR 2290199, FR 2696744, WO 2012/034688, WO 2011/154457,
20 WO 2011/035873, WO 98/22478 und US 2,826,588 beschreiben die Herstellung der Verbindungen der Formel (1) durch Umsetzung von Itaconsäureestern mit verschiedenen primären Aminen.

- Arvanitis et al., Tetrahedron Letters 1996, 37, 4277, US 3,136,620, JP 201121904
25 sowie EP 0 069 512 beschreiben die Herstellung einer N-substituierten Pyrrolidoncarbonsäure durch Umsetzung von Itaconsäure mit einem primären Amin.

- WO 2012/034688 beschreibt die Herstellung einer Verbindung der Formel (1)
30 durch Veresterung von N-Methylpyrrolidoncarbonsäure mit Methanol, katalysiert durch p-Toluolsulfonsäure in organischen Lösungsmitteln (Chloroform, Dichlormethan).

Y.-H. Wu, R. F. Feldkamp, Journal of Organic Chemistry 1961, 26, 1519 beschreibt die Herstellung von Verbindungen der Formel (1) durch Veresterung von N-substituierten Pyrrolidoncarbonsäuren mit Methanol oder Ethanol, katalysiert durch 20 Gew.-%ige HCl.

5

US 2,757,125 beschreibt die Herstellung einer Verbindung der Formel (1) durch Veresterung von N-Dodecylpyrrolidoncarbonsäure mit Methanol, katalysiert durch H_2SO_4 .

10 Nachteil der beschriebenen Herstellprozesse ist die Herstellung der N-substituierten 2-Pyrrolidon-4-carbonsäureester in zwei separaten Stufen und die damit einhergehende aufwändige Isolierung der jeweiligen Synthesezwischenstufe.

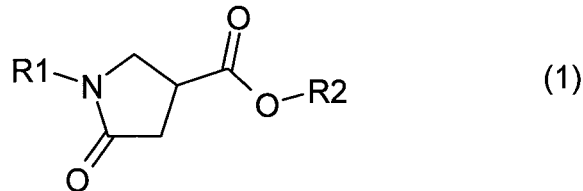
15 WO 2011/154508 beschreibt die Herstellung von N-Butylpyrrolidoncarbonsäuredodecylester ausgehend von Itaconsäure, Dodecanol und Butylamin (molares Verhältnis 1:2:1), katalysiert durch den heterogenen Brönsted-Säure-Katalysator Dowex 50WX8 (4,5 Gew.-%) in einer Stufe. Nachteil bei der Verwendung eines heterogenen Katalysators ist, dass der Katalysator nach der Reaktion abfiltriert
20 werden muss. Zudem wird der N-substituierte Pyrrolidoncarbonsäureester in geringer Ausbeute erhalten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von N-substituierten 2-Pyrrolidon-4-carbonsäureestern zu entwickeln.

25 Das Verfahren sollte sich dadurch auszeichnen, dass die N-substituierten 2-Pyrrolidon-4-carbonsäureester mit hoher Selektivität sowie in hoher Reinheit und hoher Ausbeute erhalten werden.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass diese Aufgabe gelöst wird durch
30 die Umsetzung von Itaconsäure mit einem primären Amin und einem Alkohol in Anwesenheit eines homogenen Katalysators in einem Eintopfverfahren bzw. einer Eintopfreaktion. Ein Zwischenprodukt wird dabei nicht isoliert.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von N-substituierten 2-Pyrrolidon-4-carbonsäureestern der Formel (1)



5

worin

R1 und R2 unabhängig voneinander für lineares, verzweigtes oder zyklisches, gesättigtes C₁-C₃₀-Alkyl oder für lineares, verzweigtes oder zyklisches, ein- oder mehrfach ungesättigtes C₂-C₃₀-Alkenyl stehen,

10 durch Umsetzung von Itaconsäure mit einem primären Amin R1-NH₂, worin R1 die oben bei Formel (1) angegebene Bedeutung besitzt, und mit einem Alkohol R2-OH, worin R2 die oben bei Formel (1) angegebene Bedeutung besitzt, in Anwesenheit eines homogenen Katalysators in einem Eintopfverfahren.

15 Unter „Eintopfverfahren“ bzw. „Eintopfreaktion“ wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung insbesondere verstanden, dass ein Zwischenprodukt in dem erfindungsgemäßen Verfahren nicht isoliert wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass die
20 N-substituierten 2-Pyrrolidon-4-carbonsäureester der Formel (1) in hoher Ausbeute, hoher Reinheit und hoher Selektivität erhalten werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Itaconsäure im Alkohol R2-OH vorgelegt und das Amin R1-NH₂ anschließend
25 zugegeben (Variante 1).

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das Amin R1-NH₂ im Alkohol R2-OH vorgelegt und anschließend die Itaconsäure zugegeben (Variante 2).

30

Unter den soeben genannten Varianten 1 und 2 ist Variante 1 bevorzugt.

Der im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzte Alkohol R2-OH dient auch als Lösemittel, insbesondere wenn er im Überschuss eingesetzt wird.

5

Vorzugsweise wird das im erfindungsgemäßen Verfahren gebildete Reaktionswasser während des Verfahrens entfernt, besonders bevorzugt durch Destillation. In dem Fall, dass der im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzte Alkohol R2-OH mit Wasser ein azeotropes Gemisch bildet, wird das im

10 erfindungsgemäßen Verfahren gebildete Reaktionswasser während des Verfahrens vorzugsweise durch azeotrope Destillation entfernt. In diesem Fall wird der azeotrop entfernte Alkohol R2-OH vorzugsweise durch neu zugegebenen Alkohol R2-OH und besonders bevorzugt durch neu zugegebenen wasserfreien Alkohol R2-OH ersetzt.

15

Der homogene Katalysator kann beispielsweise am Anfang der Reaktion zugesetzt werden. In einer alternativen Vorgehensweise kann der homogene Katalysator aber auch erst im Laufe der Reaktion, beispielsweise nachdem sich die Zwischenstufe (N-substituierte Pyrrolidoncarbonsäure) gebildet hat, dem

20 Reaktionsgemisch zugesetzt werden.

Sofern am Ende der Reaktion überschüssiger Alkohol R2-OH im Reaktionsgemisch vorhanden ist, wird dieser vorzugsweise durch Destillation aus dem Reaktionsgemisch entfernt.

25

Es ist nicht notwendig, das erfindungsgemäße Verfahren unter Schutzgas-Atmosphäre auszuführen. In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird es jedoch unter Schutzgas-Atmosphäre ausgeführt, beispielsweise unter Stickstoff-Atmosphäre.

30

Vorzugsweise werden als homogene Katalysatoren für das erfindungsgemäße Verfahren saure homogene Katalysatoren verwendet, besonders bevorzugt homogene Brönsted-Säuren oder homogene Lewis-Säuren. Als derartige

homogene Katalysatoren können die im Stand der Technik für Veresterungsreaktionen bekannten homogenen Katalysatoren in dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden.

- 5 Beispiele für homogene Brönsted-Säuren, die in dem erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden können, sind HCl, HBr, H_2SO_4 , NaHSO_4 , ClSO_3H , $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$, H_3PO_4 , HBF_4 , AcOH (Essigsäure), $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, HClO_4 , Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalensulfonsäure, Camphorsulfonsäure oder H_3BO_3 .

10

Beispiele für homogene Lewis-Säuren, die in dem erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden können, sind Fe(III)-Verbindungen (vorzugsweise $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ und/oder FeCl_3), Ni(II)-Verbindungen (vorzugsweise $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), Cu(II)-Verbindungen (vorzugsweise $\text{CuCl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$,
15 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ und/oder $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, OTf: Triflat $\text{F}_3\text{C-SO}_3^-$), Zn(II)-Verbindungen (vorzugsweise Zn(II)-acetat; ZnCl_2 und/oder ZnO), Zr(IV)-Verbindungen (vorzugsweise Zr(IV)-(acac); acac: acetylacetonat; Zr(IV)-chlorid und/oder Zr(IV)-sulfat), Hf(IV)-Verbindungen (vorzugsweise $\text{HfCl}_4 \cdot 2\text{THF}$; THF: Tetrahydrofuran), Titanate (vorzugsweise Triethanolamintitanat,

- 20 Tetraisopropylorthotitanat und/oder $\text{Ti}(\text{acac})_2$), Sn(II)-Verbindungen (vorzugsweise Sn(II)-oxalate, Dibutylzinnoxid, Tetraalkyldistannoxane, Fluoroalkyldistannoxane, Dimethylzinndichlorid und/oder Diphenylzinndichlorid), Sn(IV)-Verbindungen (vorzugsweise SnCl_4), Bi(III)-Verbindungen (vorzugsweise Bi(III)-Neodecanoat), B(III)-Verbindungen (vorzugsweise Borsäure, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$; BCl_3 und/oder
25 Boronsäuren, wobei unter den Boronsäuren 3,4,5- $\text{F}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{B}(\text{OH})_2$ bevorzugt ist) und Al(III)-Verbindungen (vorzugsweise AlCl_3).

Insbesondere bevorzugt als homogene Katalysatoren für das erfindungsgemäße Verfahren sind Triethanolamintitanat isopropoxid und/oder Methansulfonsäure.

30

Der homogene Katalysator wird vorzugsweise in einer Menge von 0,01 bis 2,0 mol-%, besonders bevorzugt in einer Menge von 0,05 bis 1,0 mol-% und

insbesondere bevorzugt in einer Menge von 0,1 bis 0,9 mol-%, jeweils bezogen auf die Menge an Itaconsäure in das erfindungsgemäße Verfahren eingesetzt.

Übliche Reaktionszeiten für das erfindungsgemäße Verfahren, insbesondere für die oben angegebene Menge an Katalysator, liegen z. B. bei 3 bis 100 h, vorzugsweise bei 5 bis 50 h und besonders bevorzugt bei 10 bis 30 h.

Beispielsweise durch Variation der Menge an Katalysator können die Reaktionszeiten aber auch geändert werden, wobei die Verwendung einer geringeren Menge an Katalysator die Reaktionszeit verlängert und die

Verwendung einer größeren Menge an Katalysator die Reaktionszeit verkürzt.

Vorzugsweise wird das erfindungsgemäße Verfahren bei einer Temperatur von 20 bis 200 °C, besonders bevorzugt bei einer Temperatur von 20 bis 150 °C und insbesondere bevorzugt bei einer Temperatur von 50 bis 140 °C durchgeführt. In

einer außerordentlich bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird das erfindungsgemäße Verfahren bei einer Temperatur von 20 °C bis zu der Temperatur des Siedepunktes des Reaktionsgemisches durchgeführt und darunter wiederum bevorzugt wird das erfindungsgemäße Verfahren bei einer Temperatur von 50 °C bis zu der Temperatur des Siedepunktes des

Reaktionsgemisches durchgeführt.

Vorzugsweise wird das erfindungsgemäße Verfahren bei Atmosphärendruck durchgeführt.

Bevorzugt werden Itaconsäure, primäres Amin R1-NH₂ und Alkohol R2-OH in einem molaren Verhältnis von Itaconsäure : primäres Amin : Alkohol von 1 : 0,8-1,2 : 1-30, besonders bevorzugt 1 : 0,8-1,2 : 1,5-10 und insbesondere bevorzugt 1 : 1 : 2-4 in das erfindungsgemäße Verfahren eingesetzt.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das primäre Amin R1-NH₂ in Substanz in das erfindungsgemäße Verfahren eingesetzt. Hierbei können beispielsweise Methylamin und Ethylamin gasförmig in das erfindungsgemäße Verfahren eingesetzt werden. Das primäre Amin R1-NH₂

wird aber besonders bevorzugt dann in Substanz in das erfindungsgemäße Verfahren eingesetzt, wenn der Rest R1 3 oder mehr Kohlenstoffatome und insbesondere bevorzugt 4 oder mehr Kohlenstoffatome enthält.

- 5 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das primäre Amin R1-NH₂ gelöst in Wasser oder gelöst in einem organischen Lösungsmittel in das erfindungsgemäße Verfahren eingesetzt. Als organisches Lösungsmittel kann dabei z.B. der Alkohol R2-OH dienen. Unter der genannten bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wiederum bevorzugt wird
- 10 das primäre Amin R1-NH₂ gelöst in Wasser in das erfindungsgemäße Verfahren eingesetzt. Sofern es sich bei dem primären Amin R1-NH₂ um Methylamin und/oder Ethylamin handelt, wird es besonders bevorzugt in wässriger Lösung in das erfindungsgemäße Verfahren eingesetzt.
- 15 Bevorzugt stehen R1 und R2 in den Verbindungen der Formel (1) unabhängig voneinander für lineares oder verzweigtes, gesättigtes C₁-C₁₂-Alkyl und besonders bevorzugt unabhängig voneinander für lineares oder verzweigtes, gesättigtes C₁-C₈-Alkyl.
- 20 Besonders bevorzugt stehen R1 und R2 in den Verbindungen der Formel (1) unabhängig voneinander für Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, n-Hexyl, iso-Hexyl oder 2-Ethyl-Hexyl.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren werden beispielsweise folgende

- 25 Verbindungen hergestellt: N-Methylpyrrolidoncarbonsäuremethylester, N-Methylpyrrolidoncarbonsäureethylester, N-Methylpyrrolidoncarbonsäure-n-propylester, N-Methylpyrrolidoncarbonsäure-iso-propylester, N-Methylpyrrolidoncarbonsäure-n-butylester, N-Methylpyrrolidoncarbonsäure-iso-butylester, N-n-Butylpyrrolidoncarbonsäuremethylester,
- 30 N-n-Butylpyrrolidoncarbonsäure-n-butylester, N-Isobutylpyrrolidoncarbonsäureisobutylester, N-Isobutylpyrrolidoncarbonsäuremethylester, N-2-Ethylhexylpyrrolidoncarbonsäure-2-ethylhexylester.

Insbesondere bevorzugt stehen in den Verbindungen der Formel (1) R1 für Methyl und R2 für iso-Butyl.

- 5 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern jedoch nicht einschränken.

Beispiel 1:

- Herstellung von N-Methylpyrrolidoncarbonsäureisobutylester katalysiert mit
10 Triethanolamintitanat isopropoxid

- In einer 500 mL Standardrührapparatur mit Rührwerk, Kontaktthermometer, Wasserabscheider und Rückflusskühler wurde Isobutanol (148,2 g, 2,0 mol) vorgelegt und unter Rühren und Stickstoff-Atmosphäre auf 70 °C gebracht. Dann
15 wurde Itaconsäure (65,1 g, 0,5 mol) eingetragen. Anschließend wurde zu dem trüben Reaktionsgemisch Methylamin-Lösung (40 Gew.-%ig in Wasser, 38,9 g, 0,5 mol) innerhalb von 15 min bei 70 °C unter die Oberfläche getropft. Nach der Zugabe von Triethanolamintitanat isopropoxid (0,62 g, 0,25 Gew.-%, 0,21 mol-%) wurde das Reaktionsgemisch unter Rückfluss gerührt, wobei der
20 Wasserabscheider vorher mit Isobutanol befüllt wurde. Die Reaktion wurde 21 h am Rückfluss geführt und das enthaltene Wasser und das entstehende Reaktionswasser azeotrop ausgekreist. Die Rückflusstemperatur lag im Sumpf am Anfang der Reaktion bei 95 °C und am Ende bei 115 °C. Das Isobutanol im Abscheider wurde einmal durch frisches Isobutanol ersetzt (bei einem
25 Wassergehalt von > 10 Gew.-%), da bis zu einem Wassergehalt von 15 Gew.-% keine Phasentrennung im Wasserabscheider zu beobachten ist. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer bei 70 °C und 200 - 10 mbar über 3 h eingeeengt. Es wurden 88 g (88 % Ausbeute) des Produktes mit einer bestimmten GC-Reinheit von 98,60 Flächen-% erhalten.
30 Kennzahlen: SZ (Säurezahl) = 3,7 mg KOH/g (Soll: 0 mg KOH/g), VZ (Verseifungszahl) = 283,3 mg KOH/g (Soll: 281,7 mg KOH/g), basN = 0,0035 % (Soll: 0 %), AmidN = 6,83 % (Soll: 7,02 %), Brechungsindex bei 20 °C = 1.4670.

Beispiel 2:

N-Isobutylpyrrolidoncarbonsäureisobutylester katalysiert mit Triethanolamintitanat isopropoxid

5

In einer 1 L Standardrührapparatur mit Rührwerk, Kontaktthermometer, Wasserabscheider und Rückflusskühler wurde Isobutanol (296,4 g, 4,0 mol) vorgelegt und unter Rühren und Stickstoff-Atmosphäre auf 70 °C gebracht. Dann wurde Itaconsäure (130,1 g, 1,0 mol) eingetragen. Anschließend wurde zu dem trüben Reaktionsgemisch Isobutylamin (73,1 g, 1,0 mol) innerhalb von 20 min bei 70 °C unter die Oberfläche getropft. Nach der Zugabe von Triethanolamintitanat isopropoxid (1,24 g, 0,25 Gew.-%, 0,21 mol-%) wurde das Reaktionsgemisch unter Rückfluss gerührt, wobei der Wasserabscheider vorher mit Isobutanol befüllt wurde. Die Reaktion wurde 27 h am Rückfluss geführt und das entstehende Reaktionswasser azeotrop ausgekrist. Die Rückflusstemperatur lag im Sumpf am Anfang der Reaktion bei 105 °C und am Ende bei 115 °C. Das Isobutanol im Abscheider wurde zweimal durch frisches Isobutanol ersetzt, da bis zu einem Wassergehalt von 15 Gew.-% keine Phasentrennung im Wasserabscheider zu beobachten ist. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer bei 70 °C und 200 - 10 mbar über 3 h eingeeengt. Es wurden 220,1 g (91 % Ausbeute) erhalten. Kennzahlen: SZ (Säurezahl) = 3,9 mg KOH/g (Soll: 0 mg KOH/g), VZ (Verseifungszahl) = 231,2 mg KOH/g (Soll: 232,5 mg KOH/g), basN = 0,023 % (Soll: 0 %), AmidN = 5,71 % (Soll: 5,80 %), Brechungsindex bei 20 °C = 1.4631.

25

Nach Destillation unter Vakuum (Kopftemperatur: 150 -152 °C, p = 2,5 - 2,9 mbar) wurde das Produkt (158,2 g, 77 %) als klare, gelbe Flüssigkeit erhalten.

Kennzahlen: SZ (Säurezahl) = 1,0 mg KOH/g, VZ (Verseifungszahl) = 234,1 mg KOH/g, basN < 0,005 %, AmidN = 5,78 %, Brechungsindex bei 20 °C = 1.4622.

30

Beispiel 3:

Herstellung von N-Methylpyrrolidoncarbonsäureisobutylester katalysiert mit Methansulfonsäure

- 5 In einer 500 mL Standardrührapparatur mit Rührwerk, Kontaktthermometer, Wasserabscheider und Rückflusskühler wurde Isobutanol (148,2 g, 2,0 mol) vorgelegt und unter Rühren und Stickstoff-Atmosphäre auf 70 °C gebracht. Dann wurde Itaconsäure (65,1 g, 0,5 mol) eingetragen. Anschließend wurde zu dem trüben Reaktionsgemisch Methylamin-Lösung (40 Gew.-%ig in Wasser, 38,9 g,
- 10 0,5 mol) innerhalb von 15 min bei 70 °C unter die Oberfläche getropft. Nach der Zugabe von Methansulfonsäure (0,24 g, 0,09 Gew.-%, 0,5 mol-%) wurde das Reaktionsgemisch unter Rückfluss gerührt, wobei der Wasserabscheider vorher mit Isobutanol befüllt wurde. Die Reaktion wurde 18 h am Rückfluss geführt und das enthaltene Wasser und das entstehende Reaktionswasser azeotrop
- 15 ausgekrist. Es erfolgte die Zugabe von weiterer Methansulfonsäure (0,12 g, 0,05 Gew.-%, 0,25 mol-%). Dann wird die Reaktion unter Auskristung des Reaktionswassers weitere 13 h am Rückfluss geführt. Die Rückflusstemperatur lag im Sumpf am Anfang der Reaktion bei 95 °C und am Ende bei 114 °C. Das Isobutanol im Abscheider wurde einmal durch frisches Isobutanol ersetzt (bei
- 20 einem Wassergehalt von > 10 Gew.-%), da bis zu einem Wassergehalt von 15 Gew.-% keine Phasentrennung im Wasserabscheider zu beobachten ist. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer bei 70 °C und 200 - 10 mbar über 3 h eingeengt. Es wurden 86 g (86 % Ausbeute) des Produktes mit einer bestimmten GC-Reinheit von 97,1 Flächen-% erhalten.
- 25 Kennzahlen: SZ (Säurezahl) = 11,9 mg KOH/g, VZ (Verseifungszahl) = 282,8 mg KOH/g, basN < 0,005 %, AmidN = 6,99 %, Brechungsindex bei 20 °C = 1.4668.

Beispiel 4:

- 30 Herstellung von N-n-Butylpyrrolidoncarbonsäuredodecylesters katalysiert mit Triethanolamintitanat isopropoxid

In einer 1 L Standardrührapparatur mit Rührwerk, Kontaktthermometer, Wasserabscheider und Rückflusskühler wurden Dodecanol (128,9 g, 1,54 mol) und Itaconsäure (100,2 g, 0,77 mol) unter Stickstoff-Atmosphäre vorgelegt.

Anschließend wurde zu der Dispersion über einen Zeitraum von 30 min

- 5 n-Butylamin (56,3 g, 0,77 mol) hinzu getropft, wobei die Reaktorinnentemperatur von 25 °C auf 60 °C gestiegen ist. Nach der Zugabe von Triethanolamintitanat isopropoxid (1,1 g, 0,25 Gew.-%, 0,21 mol-%) wurde das Reaktionsgemisch auf 75 °C gebracht. Nach 26 h betrug der Bas-N-Gehalt < 0,5 %. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf 130 °C gebracht und 13 h gerührt, wobei
- 10 entstandenes Reaktionswasser kontinuierlich abdestilliert wurde. Es wurden 218,4 g (80 % Ausbeute) des Produktes gelöst in Dodecanol (ca. 40 Gew.-%) erhalten. Kennzahlen: SZ (Säurezahl) = 1,4 mg KOH/g (Soll: 0 mg KOH/g), VZ (Verseifungszahl) = 101,8 mg KOH/g (Soll: 95,8 mg KOH/g), basN = 0,015 % (Soll: 0 %), AmidN = 2,47 % (Soll: 2,39 %).

15

Vergleichsbeispiel 1:

Herstellung von N-Methylpyrrolidoncarbonsäureisobutylesters katalysiert mit Dowex 50WX8

20

In einer 500 mL Standardrührapparatur mit Rührwerk, Kontaktthermometer, Wasserabscheider und Rückflusskühler wurde Itaconsäure (65,1 g, 0,5 mol) unter Stickstoff-Atmosphäre vorgelegt und anschließend Isobutanol (148,2 g, 2,0 mol) zugetropft. Anschließend wurde zu der Dispersion über einen Zeitraum von 5 min

25 Methylamin-Lösung (40 Gew.-%ig in Wasser, 38,9 g, 0,5 mol) unter die Oberfläche getropft, wobei die Reaktorinnentemperatur von 20 °C auf 40 °C gestiegen ist. Nach der Zugabe von Dowex 50WX8 (11,4 g, 4,5 Gew.-%; mit 1 N HCl regeneriert) wurde das Reaktionsgemisch unter Rückfluss 30 h gerührt, wobei enthaltenes und entstandenes Reaktionswasser kontinuierlich abdestilliert wurde.

30 Die Rückflusstemperatur lag im Sumpf am Anfang der Reaktion bei 95 °C und am Ende bei 115 °C. Die Produktlösung wurde über einen Faltenfilter filtriert und am Rotationsverdampfer bei 70 °C und 10 - 200 mbar über 3 h eingeeengt. Es wurden 54,53 g (54 % Ausbeute) des Rohproduktes erhalten mit einer bestimmten

GC-Reinheit von 97,1 Flächen% erhalten. Kennzahlen: SZ (Säurezahl) = 28,9 mg KOH/g (Soll: 0 mg KOH/g), VZ (Verseifungszahl) = 293,6 mg KOH/g (Soll: 281,7 mg KOH/g), basN = < 0,01 % (Soll: 0 %), AmidN = 6,52 % (Soll: 7,02 %).

5

Vergleichsbeispiel 2:

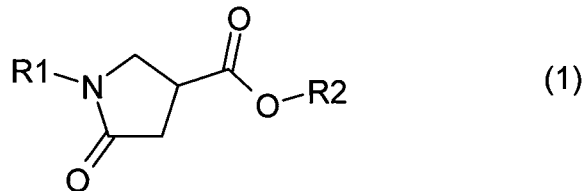
Herstellung von N-n-Butylpyrrolidoncarbonsäuredodecylesters katalysiert mit Dowex 50WX8

- 10 In einer 1 L Standartrührapparatur mit Rührwerk, Kontaktthermometer, Wasserabscheider und Rückflusskühler wurden Dodecanol (128,9 g, 1,54 mol) und Itaconsäure (100,2 g, 0,77 mol) unter Stickstoff-Atmosphäre vorgelegt. Anschließend wurde zu der Dispersion über einen Zeitraum von 30 min n-Butylamin (56,3 g, 0,77 mol) hinzu getropft, wobei die Reaktorrinnentemperatur
- 15 von 25 °C auf 60 °C gestiegen ist. Nach der Zugabe von Dowex 50WX8 (20 g, 4,5 Gew.-%; mit 1 N HCl regeneriert) wurde das Reaktionsgemisch auf 75 °C gebracht. Nach 23 h betrug der Bas-N-Gehalt < 0,5 %. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf 130 °C gebracht und 30 h gerührt, wobei entstandenes Reaktionswasser kontinuierlich abdestilliert wurde. Die Produktlösung wurde über
- 20 einen Faltenfilter filtriert. Es wurden 174,65 g (64 % Ausbeute) des Produktes gelöst in Dodecanol (ca. 40 Gew%) erhalten. Kennzahlen: SZ (Säurezahl) = 5,4 mg KOH/g (Soll: 0 mg KOH/g), VZ (Verseifungszahl) = 108,6 mg KOH/g (Soll: 87,3 mg KOH/g), basN = 0,01 % (Soll: 0 %), AmidN = 2,33 % (Soll: 2,18 %).

25

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von N-substituierten 2-Pyrrolidon-4-carbonsäureestern der Formel (1)



5 worin

R1 und R2 unabhängig voneinander für lineares, verzweigtes oder zyklisches, gesättigtes C₁-C₃₀-Alkyl oder für lineares, verzweigtes oder zyklisches, ein- oder
10 mehrfach ungesättigtes C₂-C₃₀-Alkenyl stehen,

durch Umsetzung von Itaconsäure mit einem primären Amin R1-NH₂, worin R1 die oben angegebene Bedeutung besitzt, und mit einem Alkohol R2-OH, worin R2 die oben angegebene Bedeutung besitzt, in Anwesenheit eines homogenen Katalysators in einem Eintopfverfahren.

- 15 2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das gebildete Reaktionswasser während des Verfahrens entfernt wird.

- 20 3. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das gebildete Reaktionswasser während des Verfahrens durch Destillation entfernt wird.

4. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass als homogener Katalysator ein saurer homogener Katalysator verwendet wird.

- 25 5. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass als homogener Katalysator Triethanolamintitanat isopropoxid und/oder Methansulfonsäure verwendet wird.

6. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass es bei einer Temperatur von 20 bis 200°C durchgeführt wird.
- 5 7. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass Itaconsäure, primäres Amin R1-NH₂ und Alkohol R2-OH in einem molaren Verhältnis von Itaconsäure : primäres Amin : Alkohol von 1 : 0,8-1,2 : 1-30 eingesetzt werden.
- 10 8. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das primäre Amin R1-NH₂ gelöst in Wasser in das Verfahren eingesetzt wird.
- 15 9. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel (1) hergestellt werden, in denen R1 und R2 unabhängig voneinander für lineares oder verzweigtes, gesättigtes C₁-C₁₂-Alkyl stehen.
- 20 10. Verfahren gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel (1) hergestellt werden, in denen R1 und R2 unabhängig voneinander für lineares oder verzweigtes, gesättigtes C₁-C₈-Alkyl stehen.
- 25 11. Verfahren gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel (1) hergestellt werden, in denen R1 und R2 unabhängig voneinander für Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, n-Hexyl, iso-Hexyl oder 2-Ethyl-Hexyl stehen.
- 30 12. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel (1) hergestellt wird, in der R1 für Methyl und R2 für iso-Butyl steht.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/002664

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D207/16
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)
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)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/154508 A1 (OREAL [FR]; MALLE GERARD [FR]; FARCET CELINE [FR]; RICHARD HERVE [FR]) 15 December 2011 (2011-12-15) cited in the application example 1	1-12
A	WO 2011/035332 A1 (CHEMOCENTRYX INC [US]; CHARVAT TREVOR T [US]; CHU HIUFUNG [US]; KRASIN) 24 March 2011 (2011-03-24) paragraph [0040]; example 1	1-12
A	WO 2007/005668 A2 (AMGEN INC [US]; KIM TAE-SEONG [US]; HARMANGE JEAN-CHRISTOPHE [US]; BOO) 11 January 2007 (2007-01-11) page 56, line 5 - line 14	1-12
	-/-	



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

7 October 2013

Date of mailing of the international search report

22/10/2013

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

Herz, Claus

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/002664

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	S. WATANABE ET AL.: "Synthesis of 4-<1-(substituted phenyl)-2-oxo-pyrrolidin-4-yl>methyloxybenzoic acids and related compounds, and their inhibitory capacities toward fatty-acid and sterol biosynthesis", EUROP. J. MED. CHEM., vol. 29, no. 9, 1994, pages 675-686, XP002714239, Scheme 1; page 676 -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/002664

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011154508 A1	15-12-2011	FR 2961093 A1 WO 2011154508 A1	16-12-2011 15-12-2011
WO 2011035332 A1	24-03-2011	CN 102574789 A EP 2480531 A1 US 2011082172 A1 US 2013237514 A1 WO 2011035332 A1	11-07-2012 01-08-2012 07-04-2011 12-09-2013 24-03-2011
WO 2007005668 A2	11-01-2007	AU 2006265835 A1 CA 2611688 A1 EP 1896461 A2 JP 2009500347 A US 2007054903 A1 WO 2007005668 A2	11-01-2007 11-01-2007 12-03-2008 08-01-2009 08-03-2007 11-01-2007

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D207/16
ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2011/154508 A1 (OREAL [FR]; MALLE GERARD [FR]; FARCET CELINE [FR]; RICHARD HERVE [FR]) 15. Dezember 2011 (2011-12-15) in der Anmeldung erwähnt Beispiel 1 -----	1-12
A	WO 2011/035332 A1 (CHEMOCENTRYX INC [US]; CHARVAT TREVOR T [US]; CHU HIUFUNG [US]; KRASIN) 24. März 2011 (2011-03-24) Absatz [0040]; Beispiel 1 -----	1-12
A	WO 2007/005668 A2 (AMGEN INC [US]; KIM TAE-SEONG [US]; HARMANGE JEAN-CHRISTOPHE [US]; BOO) 11. Januar 2007 (2007-01-11) Seite 56, Zeile 5 - Zeile 14 ----- -/-	1-12



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

7. Oktober 2013

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22/10/2013

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

Herz, Claus

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	S. WATANABE ET AL.: "Synthesis of 4-<1-(substituted phenyl)-2-oxo-pyrrolidin-4-yl>methyloxybenzoic acids and related compounds, and their inhibitory capacities toward fatty-acid and sterol biosynthesis", EUROP. J. MED. CHEM., Bd. 29, Nr. 9, 1994, Seiten 675-686, XP002714239, Scheme 1; Seite 676 -----	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2013/002664

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument			Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung	
WO 2011154508	A1	15-12-2011	FR	2961093	A1		16-12-2011	
			WO	2011154508	A1		15-12-2011	

WO 2011035332	A1	24-03-2011	CN	102574789	A		11-07-2012	
			EP	2480531	A1		01-08-2012	
			US	2011082172	A1		07-04-2011	
			US	2013237514	A1		12-09-2013	
			WO	2011035332	A1		24-03-2011	

WO 2007005668	A2	11-01-2007	AU	2006265835	A1		11-01-2007	
			CA	2611688	A1		11-01-2007	
			EP	1896461	A2		12-03-2008	
			JP	2009500347	A		08-01-2009	
			US	2007054903	A1		08-03-2007	
			WO	2007005668	A2		11-01-2007	
