

①9



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

①1 CH 691 112 A5

⑤1 Int. Cl.⁷: B 01 D 009/02
C 07 C 225/20
C 07 C 215/76

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

①2 PATENTSCHRIFT A5

②1 Gesuchsnummer: 00661/96

②2 Anmeldungsdatum: 13.03.1996

③0 Priorität: 14.03.1995 JP 7/054386

②4 Patent erteilt: 30.04.2001

④5 Patentschrift veröffentlicht: 30.04.2001

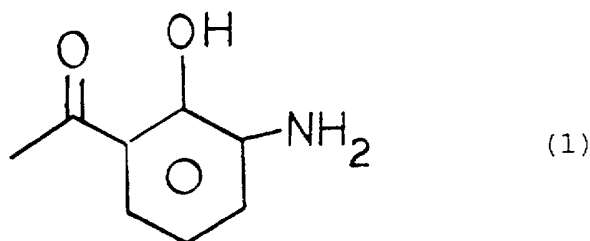
⑦3 Inhaber:
Sumitomo Chemical Company, Limited,
5-33 Kitahama 4-chome, Chuo-ku/Osaka (JP)

⑦2 Erfinder:
Hirokazu Murata, 2-1-144, Kuwata-cho,
Ibaraki-shi/Osaka (JP)
Hideki Ushio, 1-9-1-104, Tamagawa,
Takatsuki-shi/Osaka (JP)
Atsushi Furutani, 1-9-1-303, Tamagawa,
Takatsuki-shi/Osaka (JP)
Hiroaki Hibino, 2-10-4-452, Sonehigashi-machi,
Toyonaka-shi/Osaka (JP)
Etsuko Fukuda, 280-9, Tsutsui-cho,
Yamatokoriyama-shi/Nara (JP)

⑦4 Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG
Patentanwälte, Holbeinstrasse 36-38,
4051 Basel (CH)

⑤4 Verfahren zur Herstellung von Kristallen eines Schwefelsäuresalzes des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons mit hoher Schüttdichte und verbesserten Flieseigenschaften.

⑤7 Die vorliegende Erfindung offenbart ein Verfahren zur Herstellung von Kristallen eines Schwefelsäuresalzes des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons mit hoher Schüttdichte und verbesserten Flieseigenschaften, beinhaltend einen Schritt, in dem 3-Amino-2-hydroxyacetophenon der Formel (1)



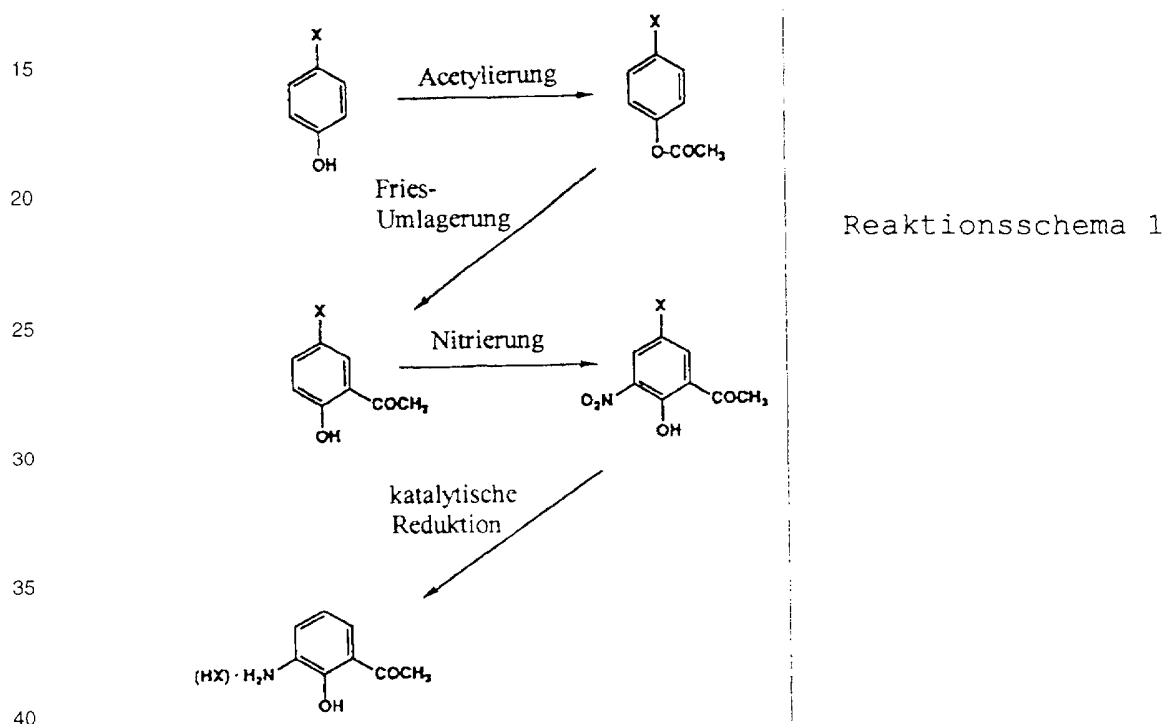
oder ein Halogenwasserstoffsalt davon in einem Lösungsmittel mit Schwefelsäure behandelt wird.



Beschreibung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Kristallen eines Schwefelsäuresalzes des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons, das als pharmazeutisches Zwischenprodukt nützlich ist.

Es wurden mehrere Verfahren zur Herstellung von 3-Amino-2-hydroxyacetophenon oder eines sauren Additionssalzes davon vorgeschlagen. Die japanische Patentveröffentlichung KOKAI Nr. 95 144/1991 offenbart zum Beispiel ein Verfahren, wie es in dem untenstehenden Reaktionsschema 1 definiert ist. Dieses Verfahren zur Herstellung von 3-Amino-2-hydroxyacetophenon weist eine ausgezeichnete Regioselektivität bei der Einführung der Acetyl- und der Nitrogruppe auf und ist daher gegenüber herkömmlichen Verfahren vorteilhaft.



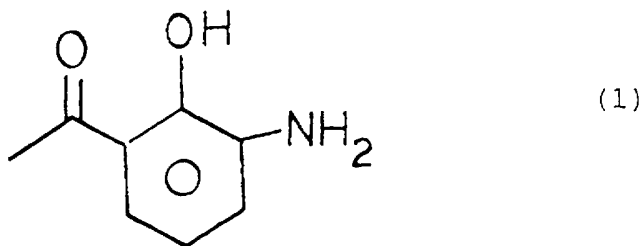
Wie aus dem obigen Reaktionsschema klar ersichtlich ist, reagiert das so erhaltene 3-Amino-2-hydroxyacetophenon mit dem Halogenwasserstoff, der aus der katalytischen Reduktion entstanden ist, unter Bildung eines Halogenwasserstoffsalzes des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons. Die Kristalle des Halogenwasserstoffsalzes ergeben bei der Isolierung einen geringen Ertrag der Reinigungsverfahren, einschliesslich Filtration und Trocknung, sowie der Umfüllverfahren. Für die industrielle Anwendung wurden verbesserte Eigenschaften der Kristalle gefordert.

Die japanische Patentveröffentlichung KOKAI Nr. 95 144/1991 schlägt auch ein Verfahren zur Neutralisation des Halogenwasserstoffsalzes vor, um das freie 3-Amino-2-hydroxyacetophenon zu erhalten. Das freie 3-Amino-2-hydroxyacetophenon selber ist jedoch unbeständig, ausserdem erfordert das vorgeschlagene Verfahren einen weiteren zeitraubenden, qualitätsvermindernden und ineffizienten Arbeitsschritt, d.h. das Einengen des Lösungsmittels.

Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein einfaches und effizientes Verfahren zur Herstellung von Kristallen eines Schwefelsäuresalzes des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons zur Verfügung zu stellen, wobei diese für die industriellen Zwecke leicht handhabbar sind und eine hohe Schüttdichte und verbesserte Flieseigenschaften haben. Dieser und andere Gegenstände und Effekte der vorliegenden Erfindung werden aus der folgenden Beschreibung ersichtlich werden.

Die Erfinder haben Verfahren zur Herstellung von 3-Amino-2-hydroxyacetophenon mittels katalytischer Reduktion von Hydroxy-3-nitroacetophenonen untersucht. Als Ergebnis der gründlichen Untersuchungen haben sie nun gefunden, dass Kristalle eines Salzes des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons, die durch Behandeln von 3-Amino-2-hydroxyacetophenon oder des Halogenwasserstoffsalzes davon mit Schwefelsäure erhalten werden, eine hohe Schüttdichte und vorteilhafte Flieseigenschaften aufweisen, wodurch die Schwierigkeiten der Verfahren des Standes der Technik behoben werden können. Die vorliegende Erfindung wurde durch diesen Befund und weitere Studien vervollständigt.

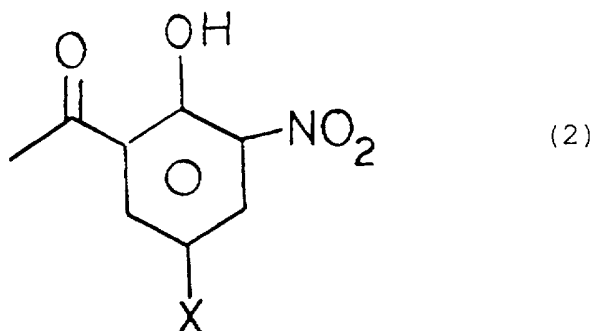
Entsprechend stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Kristallen eines Salzes des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons mit hoher Schüttdichte und verbesserten Fließeigenschaften zur Verfügung, wobei 3-Amino-2-hydroxyacetophenon der Formel (1)



15 oder ein Halogenwasserstoffsalt davon in einem Lösungsmittel mit Schwefelsäure behandelt wird, um ein Schwefelsäuresalz der Verbindung der Formel (1) zu erhalten.

Die vorliegende Erfindung wird hier im Folgenden in Einzelheiten beschrieben.

20 Das als Ausgangsmaterial für die Behandlung dienende 3-Amino-2-hydroxyacetophenon (1) oder sein Halogenwasserstoffsalt, d.h. das Edukt, kann durch katalytische Reduktion einer Nitroverbindung der Formel (2)



35 erhalten werden, wobei X ein Halogen- oder Wasserstoffatom darstellt.

Die katalytische Reduktion wird in der Regel in einem Lösungsmittel durchgeführt. Typische Beispiele für das in der Reaktion verwendete Lösungsmittel schliessen ein: Alkohole wie die niederen Alkanole mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, darunter Methanol, Ethanol und Isopropanol; aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol und Ethylbenzol; halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff; Ether wie Tetrahydrofuran, Dioxan und Diethylether; N,N-Dimethylformamid, Essigsäure, Essigsäureanhydrid, Wasser; und eine Mischung aus mindestens zwei von diesen. Alkohole, aromatische Kohlenwasserstoffe und eine Mischung aus zwei oder mehreren davon sind bevorzugt.

45 Die Menge des Lösungsmittels beträgt in der Regel 2 bis 10 Gramm, bevorzugt 3 bis 6 Gramm pro Gramm der Nitroverbindung (2).

Beispiele für Katalysatoren, die für die katalytische Reduktion nützlich sind, schliessen ein: Palladium auf Kohle, Palladiumschwarz, Palladium auf Alox, Palladium auf Kieselgel, Palladium, Platindioxid, Platin auf Kohle, Nickel und Raney-Nickel. Die Menge an Katalysator beträgt, als Verhältnis trockenes Metall zu Nitroverbindung (2) betrachtet, in der Regel 0,001 bis 1 Gewichtsprozent, bevorzugt 0,01 bis 0,25 Gewichtsprozent.

Die Reaktion wird in einer Atmosphäre von Wasserstoff bei normalem oder erhöhtem Druck durchgeführt, z.B. bei einem Überdruck von 0 bis 20 bar; der Druck ist aber nicht auf diesen Bereich beschränkt.

55 Die Reaktionstemperatur ist in der Regel etwa -20°C bis 100°C, bevorzugt etwa 10°C bis 60°C.

Diese Reaktion ergibt 3-Amino-2-hydroxyacetophenon oder sein Halogenwasserstoffsalt.

60 Nach Beendigung der Reaktion wird der Katalysator in der Regel entfernt, d.h. nach der katalytischen Reduktion aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt, z.B. durch Filtration. Falls das in der Reaktion verwendete Lösungsmittel Wasser als ein hauptsächliche oder wesentliche Komponente enthält, wird der Katalysators entfernt, indem das Reaktionsgemisch direkt filtriert wird. Wenn X in der Nitroverbindung (2) ein Halogenatom ist und das in der katalytischen Reduktionsreaktion verwendete Lösungsmittel ein nichtwässriges Lösungsmittel wie ein Alkohol, ein aromatischer Kohlenwasserstoff oder etwas Ähnliches ist, in dem das Halogenwasserstoffsalt im Wesentlichen nicht gelöst ist, wird eine Base zugegeben, um das 3-Amino-2-hydroxyacetophenon vor der Entfernung des Katalysators in dem Lösungsmittel

65

zu lösen. Im letzteren Fall wird anstelle des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons ein anorganisches Halogenid wie etwa ein Alkalimetall- oder Ammoniumhalogenid, z.B. Natriumchlorid, Ammoniumchlorid und Kaliumbromid, aus der Reaktionslösung ausgefällt. Nach der Behandlung mit der Base können der Katalysator und das ausgefällte anorganische Halogenid gleichzeitig entfernt werden, z.B. durch Filtration.

Basen, die zur Löslichmachung des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons in nichtwässrigen Lösungsmitteln nützlich sind, schliessen z.B. ein: Alkalimetallcarbonate wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und Lithiumcarbonat; Erdalkalimetallcarbonate wie Magnesiumcarbonat und Calciumcarbonat; Alkalimetallhydrogencarbonate wie Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat und Lithiumhydrogencarbonat; Erdalkalimetallhydrogencarbonate wie Magnesiumhydrogencarbonat und Calciumhydrogencarbonat; Alkalimetallcarboxylate wie Natriumacetat, Kaliumacetat, Lithiumacetat, Natriumpropionat, Kaliumpropionat und Lithiumpropionat; Erdalkalimetallcarboxylate wie Magnesiumacetat, Calciumacetat, Magnesiumpropionat und Calciumpropionat; Alkalimetallhydroxide wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Magnesiumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkylamine wie Triethylamin und Diethylamin; Pyridine wie Pyridin und Picolin; Ammoniak. Wegen der leichten Entfernung des abgesetzten anorganischen Halogenides sind Natriumacetat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat und Ammoniak bevorzugt. Die Menge der Base sollte ausreichend sein, um das 3-Amino-2-hydroxyacetophenon in dem Lösungsmittel aufzulösen, und beträgt 0,1 bis 3 Äquivalente, bevorzugt 0,5 bis 1,2 Äquivalente.

Die Zugabe der Base wird bei einer Temperatur durchgeführt, die in der Regel im Bereich von -20°C bis 100°C beziehungsweise bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels liegt, und bevorzugt zwischen 10°C und 60°C liegt.

Die Entfernung des Katalysators wird in der Regel bei einer Temperatur durchgeführt, die im Bereich von ungefähr -20°C bis 100°C beziehungsweise bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels liegt, und bevorzugt zwischen 10°C und 60°C liegt.

Die Lösung von 3-Amino-2-hydroxyacetophenon oder seinem Halogenwasserstoffsalt kann nach der katalytischen Reduktion und/oder der Entfernung des Katalysators der Behandlung mit Schwefelsäure unterzogen werden.

Obwohl das so erhaltene 3-Amino-2-hydroxyacetophenon (1) oder sein Halogenwasserstoffsalt durch Destillation, Umkristallisation oder eine andere Behandlung isoliert werden kann, wird die Reaktionslösung nach der Entfernung des Katalysators in der Regel als Ausgangsmaterial verwendet, das erfindungsgemäss in einem Lösungsmittel mit Schwefelsäure behandelt wird.

Die Nitroverbindung (2) ist bekannt und kann zum Beispiel gemäss dem in der japanischen Patentveröffentlichung KOKAI Nr. 95 144/91 offenbarten Verfahren hergestellt werden, dessen vollständige Beschreibung hier durch Bezugnahme eingeschlossen sein soll.

Die Kristalle des Schwefelsäuresalzes des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons, die eine hohe Schüttdichte aufweisen und besser fliessen, werden durch Behandeln von 3-Amino-2-hydroxyacetophenon oder seines Halogenwasserstoffsalzes mit Schwefelsäure in einem Lösungsmittel erhalten.

Die verwendete Schwefelsäure ist eine 30%ige bis 98%ige oder rauchende Schwefelsäure, bevorzugt ist sie 70%ig bis 98%ig.

Ein allgemeines Verfahren, um 3-Amino-2-hydroxyacetophenon oder sein Halogenwasserstoffsalt mit Schwefelsäure zu behandeln, beinhaltet das Zugabe von Schwefelsäure zu einer Lösung, Suspension oder Aufschlämmung von 3-Amino-2-hydroxyacetophenon oder seinem Halogenwasserstoffsalt in einem Lösungsmittel, damit das 3-Amino-2-hydroxyacetophenon oder sein Halogenwasserstoffsalt mit der Schwefelsäure in Kontakt kommt.

Typische Beispiele für das verwendete Lösungsmittel schliessen ein: Alkohole wie Methanol, Ethanol und Isopropanol; aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol und Ethylbenzol; halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff; Ether wie Tetrahydrofuran, Dioxan und Diethylether; N,N-Dimethylformamid, Essigsäure, Essigsäureanhydrid, Wasser; und eine Mischung aus zwei oder mehreren von diesen.

Die Menge der Schwefelsäure beträgt in der Regel etwa 1 bis 10 Mole, bevorzugt etwa 2 bis 4 Mole pro Mol 3-Amino-2-hydroxyacetophenon oder seines Halogenwasserstoffsalzes.

Die Menge Lösungsmittel hängt von der Art des Lösungsmittels ab, das für den Arbeitsschritt der Schwefelsäurebehandlung verwendet wird, wird aber zweckmässig innerhalb eines Bereichs gewählt, der im Allgemeinen zwischen dem 2- und 10-fachen des Gewichts des zu behandelnden 3-Amino-2-hydroxyacetophenons oder Halogenwasserstoffsalzes davon liegt.

Die Behandlungstemperatur liegt im Allgemeinen im Bereich von etwa -20°C bis 100°C beziehungsweise bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, eher bevorzugt in einem Bereich zwischen etwa 10°C und 60°C.

Die für die Behandlung mit Schwefelsäure verwendbaren Reaktionsbehälter unterliegen keiner besonderen Beschränkung, ausser dass die Lösung, Suspension oder Aufschlämmung des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons oder Halogenwasserstoffsalzes davon gerührt werden kann und Schwefelsäure zugegeben werden kann.

Nach der Zugabe der Schwefelsäure kann die mit Schwefelsäure behandelte Mischung während 1 bis 3 Stunden alterngelassen werden.

Im Allgemeinen kristallisiert das Schwefelsäuresalz des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons aus.

Falls jedoch die Behandlung mit Schwefelsäure in Wasser oder einem Wasser als eine hauptsächliche Komponente enthaltenden Lösungsmittel eine ungenügende Ausfällung der Kristalle des Schwefelsäuresalzes des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons ergibt, d.h. wenn die Menge ausgefallener Kristalle gering ist, kann zur Beschleunigung der Kristallisation vor, während oder nach der Behandlung mit Schwefelsäure ein Lösungsmittel zugegeben werden, in dem das Schwefelsäuresalzes des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons eine geringe Löslichkeit hat, zum Beispiel ein Alkohol oder ein Ether wie Tetrahydrofuran.

Ein anderes mögliches Verfahren ist das azeotrope Entfernen des Wassers mit einem anderen Lösungsmittel. Dieses Verfahren ist jedoch weniger günstig, weil es energieaufwendig und zeitraubend ist.

Es ist bevorzugt, dass das Lösungsmittel im Wesentlichen aus einem Alkohol oder einem Kohlenwasserstoff besteht oder einen Alkohol oder Kohlenwasserstoff als eine Hauptkomponente enthält (wobei der Alkohol oder der Kohlenwasserstoff in der Regel zu mindestens 70 Gewichtsprozent vorhanden ist).

Die Kristalle des Schwefelsäuresalzes des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons, die durch die Behandlung mit Schwefelsäure erhalten werden, werden von dem Lösungsmittel abgetrennt, z.B. durch Filtration. Trennung bei einer tieferen Temperatur ist im Hinblick auf eine höhere Ausbeute an Kristallen bevorzugt. Bei der industriellen Anwendung wird die Abtrennung in der Regel bei einer Temperatur von etwa -20°C bis 20°C durchgeführt.

Die Filtration der Kristalle des Schwefelsäuresalzes des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons kann durch Filtration unter vermindertem Druck, Druckfiltration oder Filtration bei Normaldruck durchgeführt werden. Die Filtration unter Druck und die Filtration durch Zentrifugation sind industriell bevorzugt.

Die von dem Lösungsmittel durch Filtration abgetrennten Kristalle können durch Verfahren getrocknet werden, die dem Fachmann geläufig sind, zum Beispiel das Trocknen unter Vakuum oder das Trocknen im Luftstrom.

Die so erhaltenen Kristalle des Schwefelsäuresalzes des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons haben eine hohe Schüttdichte. In der Beschreibung und den Ansprüchen wird der Wert der Schüttdichte der Kristalle einer Verbindung als Kehrwert der gewöhnlichen Dichte, durch (Volumen der Kristalle einer Verbindung)/(Gewicht der Kristalle bei dem Volumen), ausgedrückt. Daher bedeutet ein tieferer Wert eine höhere Schüttdichte und ein höherer Wert eine tiefere Schüttdichte. Der Wert für die Kristalle des Schwefelsäuresalzes des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons beträgt in der Regel etwa 0,5 bis etwa 10 ml/g, bevorzugt etwa 0,5 bis etwa 6 ml/g, eher bevorzugt etwa 0,5 bis etwa 4 ml/g, wenn das Gewicht eines bestimmten Volumens der Verbindung gemessen wird. Die Kristalle haben auch bessere Flieseigenschaften gegenüber dem Hydrochlorid oder einem anderen Salz und haben einen Schüttwinkel der durch ein Schüttverfahren gemessen wird (z.B. durch Verwendung eines PT-N-Messgerätes für den Schüttwinkel, hergestellt von Hosokawa Micron Kabushikigaisha, und eines FK-Messgerätes, hergestellt von Tsutsui Rikagaku Kikai Kabushikigaisha) und in der Regel nicht mehr als 60 Grad beträgt, bevorzugt nicht mehr als 55 Grad, eher bevorzugt nicht mehr als 50 Grad, wenn mit einem üblichen Messgerät für den Schüttwinkel gemessen wird.

Wie oben besprochen kann das Verfahren der vorliegenden Erfindung Kristalle eines Schwefelsäuresalzes des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons liefern, die eine hohe Schüttdichte haben und besser fließen, und die als ein Zwischenprodukt für Pharmazeutika nützlich sind. Die vorliegende Erfindung ist industriell vorteilhaft, weil das Schwefelsäuresalzes des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons in einer bemerkenswert hohen Produktivität und nach einem einfachen Verfahren erhalten wird.

BEISPIELE

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter beschrieben, ist aber nicht auf diese Beispiele beschränkt.

Die in den folgenden Beispielen verwendeten Nitroverbindungen (2) wurden gemäss dem in der japanischen Patentveröffentlichung KOKAI Nr. 95 144/1991 offenbarten Verfahren synthetisiert.

Beispiele 1 bis 8

Herstellung des Schwefelsäuresalzes des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons

(1) 40 g 5-Chlor-2-hydroxy-3-nitroacetophenon und 1,75 g 5% Palladium auf Kohle (Wassergehalt: 55%) wurden zu 200 g von jedem der in Tabelle 1 angegebenen Lösungsmittel zugegeben und die Mischung der katalytischen Reduktion in einer Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck und einer Temperatur zwischen 25°C und 50°C unterworfen. Zum Zeitpunkt, da die Vollständigkeit der katalytischen Reduktion durch Hochleistungs-Flüssigchromatographie festgestellt wurde (Säule SUMIPAX ODS A-212, hergestellt durch Sumika Chemical Analysis Service Ltd., mobile Phase 20 mM K_2PO_4 in $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 55/45), war die Reaktionsmischung eine Aufschlämmung des Hydrochlorids des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons. In jedem der Beispiele 1 bis 8 wurde der Reaktionsmischung eine der in Tabelle 1 aufgeführten Basen in einer Menge von 0,9 Äquivalenten bezüglich der Nitroverbindung (2) zugegeben. Nach 30minütigem Rühren bei 50°C wurden der abgelagerte Katalysator und das anorganische Halogenid durch Filtration entfernt.

(2) Nach tropfenweiser Zugabe von 56,1 g 98%iger wässriger Schwefelsäure zum Filtrat bei einer Temperatur von 50°C über einen Zeitraum von einer Stunde wurde die Mischung während einer Stunde bei derselben Temperatur gehalten und dann allmählich auf 0°C abgekühlt. Die so abgeschiedenen Kristalle wurden bei einer Temperatur von 0°C abfiltriert. Die abgetrennten Kristalle wurden unter vermindertem Druck getrocknet, die Schüttdichte der Kristalle wurde unter Verwendung eines Messzylinders gemessen und der Schüttwinkel als Mass für die Flieseigenschaften unter Verwendung eines Messgerätes für den Schüttwinkel, das von Tsutsui Rikagaku Kikai Kabushikigaisha hergestellt worden war, gemessen. Die Ergebnisse der Messung sind in Tabelle 1 gezeigt.

[Tabelle 1]

Bei- spiele	Lösungs- mittel	Basen	Ausbeute an Kristallen (%)	Schüttdichte (ml/g)	Schüttwinkel der Kristalle
1	Ethanol	NaOAc	80	2,0	38
2	Ethanol	NaHCO ₃	78	2,4	42
3	Ethanol	20% wäss. NaHCO ₃	70	2,6	46
4	Ethanol	28% wäss. NH ₃	73	2,6	46
5	Methanol	NaOAc	58	2,5	45
6	Methanol	NaHCO ₃	54	2,7	44
7	i-PrOH	NaOAc	79	2,6	41
8	i-PrOH	NaHCO ₃	76	2,7	43

Beispiel 9

(1) 34 g 2-Hydroxy-3-nitroacetophenon und 1,75 g 5% Palladium auf Kohle (Wassergehalt 55%) wurden zu 200 g Ethanol zugegeben und die Mischung wurde der katalytischen Reduktion in einer Atmosphäre von Wasserstoff bei Normaldruck und einer Temperatur von 25°C unterzogen. Nach Beendigung der katalytischen Reduktion wurde der Katalysator durch Filtration bei 40°C entfernt.

(2) Nach tropfenweiser Zugabe von 56,1 g 98%iger wässriger Schwefelsäure während einer Stunde bei 40°C zum Filtrat wurde die Mischung bei derselben Temperatur für eine Stunde belassen und dann allmählich auf 0°C abgekühlt, wobei sich Kristalle ablagerten. Die abgelagerten Kristalle wurden bei einer Temperatur von 0°C abfiltriert. Die abgetrennten Kristalle wurden unter vermindertem Druck getrocknet. Die Ausbeute betrug 38,4 g, die Schüttdichte der erhaltenen Kristalle betrug 2,1 (ml/g) und der Schüttwinkel war 40 Grad.

Vergleichsexperimente 1 bis 3

Herstellung von 3-Amino-2-hydroxyacetophenon-Hydrochlorid

Das Verfahren von Beispiel 1 (1) wurde wiederholt, ausser dass jede der in Tabelle 2 angegebenen Basen zur Reaktionslösung zugegeben wurde. Nach tropfenweiser Zugabe von 28,9 g 35%iger wässriger Salzsäure zum so erhaltenen Filtrat während 1 Stunde bei derselben Temperatur von 50°C wurde die Mischung während einer Stunde bei derselben Temperatur gehalten und dann allmählich auf 0°C abgekühlt, wobei Kristalle abgelagert wurden. Die abgelagerten Kristalle wurden bei der Temperatur von 0°C abfiltriert und unter vermindertem Druck getrocknet. Die Schüttdichte der Kristalle und der Schüttwinkel als Mass für die Flieseigenschaften wurden gemessen. Die Ergebnisse der Messung sind in Tabelle 2 gezeigt.

[Tabelle 2]

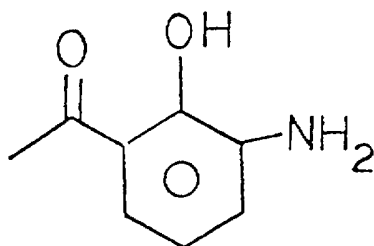
Ver- suche	Lösungs- mittel	Basen	Ausbeute an Kristallen (%)	Schüttdichte (ml/g)	Schüttwinkel der Kristalle
1	Ethanol	NaOAc	76	9,8	68
2	Ethanol	NaHCO ₃	78	10,8	69
3	Ethanol	Mg(OH) ₂	77	9,2	65

Beispiel 10

Eine Aufschlämmung, bestehend aus 20 g 3-Amino-2-hydroxyacetophenon-Hydrochlorid und 100 g Ethanol, wurde in ein Reaktionsgefäß eingefüllt und auf eine Temperatur von 50°C aufgeheizt. Nach tropfenweiser Zugabe von 98%iger wässriger Schwefelsäure zur Aufschlämmung bei einer Temperatur von 50°C wurde die Mischung für eine Stunde bei einer Temperatur von 50°C gelassen und dann allmählich auf 2°C abgekühlt. Die Kristalle wurden bei einer Temperatur von 2°C abfiltriert und unter vermindertem Druck getrocknet. Die Schüttdichte der Kristalle und der Schüttwinkel als Mass für die Fließeigenschaften wurden gemessen. Es ergaben sich eine Schüttdichte der Kristalle von 3,1 (ml/g), ein Schüttwinkel von 51 Grad und eine Ausbeute 1 von 85%.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Kristallen eines Salzes des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons, die eine im Vergleich zu seinem Halogenwasserstoffsalzen hohe Schüttdichte und/oder verbesserte Fließeigenschaften aufweisen, das einen Schritt beinhaltet, in dem 3-Amino-2-hydroxyacetophenon der Formel (1),



(1)

oder ein Halogenwasserstoffsalt davon in einem Lösungsmittel mit Schwefelsäure behandelt wird, um ein Schwefelsäuresalz der Verbindung der Formel (1) zu erhalten.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das 3-Amino-2-hydroxyacetophenon oder Halogenwasserstoffsalt davon 3-Amino-2-hydroxyacetophenon oder das Hydrochlorid davon ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Schwefelsäure in einer Menge von 1 bis 10 Mol pro Mol des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons oder des Halogenwasserstoffsalzes davon eingesetzt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Schwefelsäure in einer Menge von 2 bis 4 Mol pro Mol des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons oder des Halogenwasserstoffsalzes davon eingesetzt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Lösungsmittel im Wesentlichen aus einem Alkohol oder einem aromatischen Kohlenwasserstoff besteht.

6. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Lösungsmittel mindestens 70 Gewichtsprozent eines Alkohols oder eines aromatischen Kohlenwasserstoffs enthält.

7. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Lösungsmittel im Wesentlichen aus einem Alkohol besteht.

8. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Lösungsmittel mindestens 70 Gewichtsprozent eines Alkohols enthält.

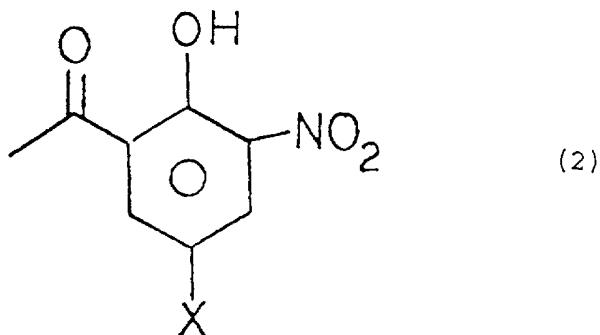
9. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die erzeugten Kristalle des Schwefelsäuresalzes von 3-Amino-2-hydroxyacetophenon eine Schüttdichte von 0,5 bis 6 ml/g haben.

10. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die erzeugten Kristalle des Schwefelsäuresalzes von 3-Amino-2-hydroxyacetophenon eine Schüttdichte von 0,5 bis 4 ml/g haben.

11. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die erhaltenen Kristalle des Schwefelsäuresalzes von 3-Amino-2-hydroxyacetophenon einen Schüttwinkel von höchstens 55 Grad haben.

12. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die erhaltenen Kristalle des Schwefelsäuresalzes von 3-Amino-2-hydroxyacetophenon einen Schüttwinkel von höchstens 50 Grad haben.

13. Verfahren zur Herstellung von Kristallen eines Salzes des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons, die eine im Vergleich zu seinen Halogenwasserstoffsalzen hohe Schüttdichte und verbesserte Fließeigenschaften aufweisen, das die folgenden zwei Schritte beinhaltet: a) katalytische Reduktion einer Nitroverbindung der Formel (2):



15 worin X ein Halogenatom oder ein Wasserstoffatom darstellt, in Gegenwart eines Katalysators zu 3-Amino-2-hydroxyacetophenon der Formel (1),

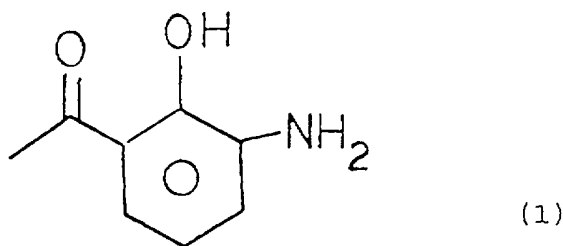
b) der Schritt von Anspruch 1, um ein Schwefelsäuresalz der Verbindung der Formel (1) zu erhalten.

14. Verfahren nach Anspruch 13, wobei anschliessend an Schritt a) und vor Schritt b) der Katalysator entfernt wird.

15. Verfahren nach Anspruch 14, wobei anschliessend an Schritt a), aber vor der Entfernung des Katalysators eine Base zugegeben wird.

16. Verfahren nach Anspruch 15, wobei die Base aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus den Alkalimetallcarbonaten, den Erdalkalimetallcarbonaten, den Alkalimetallhydrogencarbonaten, den Erdalkalimetallhydrogencarbonaten, den Alkalimetallcarboxylaten, den Erdalkalimetallcarboxylaten, den Alkalimetallhydroxiden, den Erdalkalimetallhydroxiden, den Alkylaminen, den Pyridinen und Ammoniak besteht.

17. Kristalle eines Schwefelsäuresalzes des 3-Amino-2-hydroxyacetophenons der Formel (1),



40 die eine Schüttdichte von 0,5 bis 6 ml/g haben, erhältlich durch das Verfahren nach Anspruch 9.

18. Kristalle nach Anspruch 17, die eine Schüttdichte von 0,5 bis 4 ml/g haben.

45

50

55

60

65