PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

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

(51) Internationale Patentklassifikation 7 :		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 00/26181**
C07C 249/02	**A1**	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. Mai 2000 (11.05.00)

(21) **Internationales Aktenzeichen:** PCT/EP99/07894

(22) **Internationales Anmeldedatum:** 19. Oktober 1999 (19.10.99)

(30) **Prioritätsdaten:**
2201/98 30. Oktober 1998 (30.10.98) CH

(71) **Anmelder** *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: CIBA SPECIALTY CHEMICALS HOLDING INC. [CH/CH]; Klybeckstrasse 141, CH–4057 Basel (CH).

(72) **Erfinder; und**
(75) **Erfinder/Anmelder** *(nur für US)*: THOMMEN, Marc [CH/CH]; Ausserdorfstrasse 10, CH–4412 Nuglar (CH). HEROLD, Peter [CH/CH]; Unterer Rheinweg 124, CH–4057 Basel (CH).

(74) **Gemeinsamer Vertreter:** CIBA SPECIALTY CHEMICALS HOLDING INC.; Patentabteilung, Klybeckstrasse 141, CH–4057 Basel (CH).

(81) **Bestimmungsstaaten:** AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) **Title:** METHOD OF PRODUCING KETIMINES

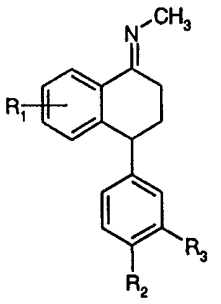
(54) **Bezeichnung:** VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON KETIMINEN

(57) **Abstract**

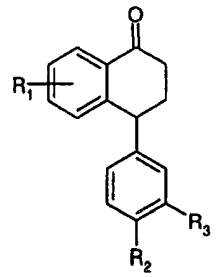
The invention relates to a method of producing compounds of formula (1), wherein R_1, R_2 and R_3 are independently hydrogen, halogen, trifluoromethyl or C_1–C_4 alkoxy, characterized in that a compound of formula (2), wherein R_1, R_2 and R_3 have the meanings defined in formula (1), is reacted with methyl amine in a protic solvent and (b) the obtained compound of formula (1) is purified by recrystallization and /or reaction step (a) is carried out in the presence of a catalyst.

(57) **Zusammenfassung**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (1), worin R_1, R_2 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl oder C_1–C_4–Alkoxy bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass (a) eine Verbindung der Formel (2), worin R_1, R_2 und R_3 die in Formel (1) genannten Bedeutungen haben, mit Methylamin in einem protischen Lösungsmittel umgesetzt wird und (b) die erhaltene Verbindung der Formel (1) einer Reinigung durch Umkristallisation unterzogen und/oder der Reaktionsschritt (a) in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt wird.



(1)



(a)

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien
AM	Armenien
AT	Österreich
AU	Australien
AZ	Aserbaidschan
BA	Bosnien-Herzegowina
BB	Barbados
BE	Belgien
BF	Burkina Faso
BG	Bulgarien
BJ	Benin
BR	Brasilien
BY	Belarus
CA	Kanada
CF	Zentralafrikanische Republik
CG	Kongo
CH	Schweiz
CI	Côte d'Ivoire
CM	Kamerun
CN	China
CU	Kuba
CZ	Tschechische Republik
DE	Deutschland
DK	Dänemark
EE	Estland
ES	Spanien
FI	Finnland
FR	Frankreich
GA	Gabun
GB	Vereinigtes Königreich
GE	Georgien
GH	Ghana
GN	Guinea
GR	Griechenland
HU	Ungarn
IE	Irland
IL	Israel
IS	Island
IT	Italien
JP	Japan
KE	Kenia
KG	Kirgisistan
KP	Demokratische Volksrepublik Korea
KR	Republik Korea
KZ	Kasachstan
LC	St. Lucia
LI	Liechtenstein
LK	Sri Lanka
LR	Liberia
LS	Lesotho
LT	Litauen
LU	Luxemburg
LV	Lettland
MC	Monaco
MD	Republik Moldau
MG	Madagaskar
MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien
ML	Mali
MN	Mongolei
MR	Mauretanien
MW	Malawi
MX	Mexiko
NE	Niger
NL	Niederlande
NO	Norwegen
NZ	Neuseeland
PL	Polen
PT	Portugal
RO	Rumänien
RU	Russische Föderation
SD	Sudan
SE	Schweden
SG	Singapur
SI	Slowenien
SK	Slowakei
SN	Senegal
SZ	Swasiland
TD	Tschad
TG	Togo
TJ	Tadschikistan
TM	Turkmenistan
TR	Türkei
TT	Trinidad und Tobago
UA	Ukraine
UG	Uganda
US	Vereinigte Staaten von Amerika
UZ	Usbekistan
VN	Vietnam
YU	Jugoslawien
ZW	Zimbabwe

Verfahren zur Herstellung von Ketiminen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Ketiminen, die sich als Ausgangsmaterialien zur Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen wie beispielsweise Sertralin mit antidepressiven Eigenschaften eignen.

Die bis jetzt besten Verfahren zur Herstellung von Ketiminen sind beispielsweise in US-A-4,536,518 oder US-A-4,855,500 beschrieben.

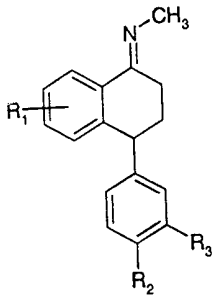
Das in US-A-4,536,518 (Kolonnen 9/10, Beispiel 1(F)) offenbarte Verfahren zur Herstellung von Ketiminen ist dadurch gekennzeichnet, dass das Keton in einem aprotischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrahydrofuran mit Methylamin in Gegenwart von Titantetrachlorid unter Kühlung umgesetzt wird. Dieses Verfahren hat den Nachteil, dass mit dem leicht brennbaren Tetrahydrofuran und dem ökologisch nicht unbedenklichen Titantetrachlorid gearbeitet werden muss. Die Verfahrensführung ist zudem teuer, weil die Reaktion unter Kühlung erfolgt. Ein weiterer Nachteil dieses Verfahrens betrifft die Aufarbeitung. Das Produkt muss mit zusätzlichem Hexan ausgefällt werden.

Das in US-A-4,855,500 (Kolonnen 5/6, Anspruch 1) offenbarte Verfahren zur Herstellung von Ketiminen ist dadurch gekennzeichnet, dass das Keton in einem aprotischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Methylenchlorid, Toluol oder Tetrahydrofuran mit wasserfreiem Methylamin in Gegenwart eines Molekularsiebs unter Kühlung umgesetzt wird.

Auch dieses Verfahren hat den Nachteil, dass wasserfrei mit ökologisch nicht unbedenklichen Lösungsmitteln wie beispielsweise Methylenchlorid oder mit leicht brennbaren Lösungsmitteln, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, gearbeitet werden muss. Das eingesetzte Molekularsieb ist teuer und muss in einem zusätzlichen Schritt wieder recyclisiert werden. Ein weiterer Nachteil dieses Verfahrens ist, dass das Molekularsieb abgetrennt und das Produkt mit zusätzlichem Hexan ausgefällt werden muss.

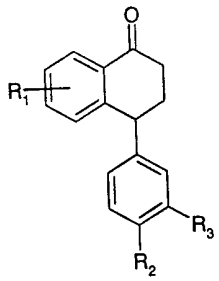
Es besteht deshalb weiterhin der Bedarf, ein effizientes Verfahren zur Herstellung von Ketiminen zu finden, das die oben aufgeführten Nachteile nicht aufweist und insbesondere in protischen Lösungsmitteln, wie beispielsweise Alkoholen funktioniert.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel

(1)  , worin

R_1, R_2 und R_3, unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl oder C_1-C_4-Alkoxy bedeuten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass

(a) eine Verbindung der Formel

(2)  , worin

R_1, R_2 und R_3 die in Formel (1) genannten Bedeutungen haben, mit Methylamin in einem protischen Lösungsmittel umgesetzt wird, und

(b) die erhaltene Verbindung der Formel (1) einer Reinigung durch Umkristallisation unterzogen und/oder der Reaktionsschritt (a) in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt wird.

Halogen bedeutet beispielsweise Chlor, Brom oder Iod. Bevorzugt ist Chlor.

Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet einen verzweigten oder unverzweigten Kohlenwasserstoffrest wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy oder tert-Butoxy. Bevorzugt ist Methoxy.

Erfindungsgemäss bevorzugt ist ein Verfahren, worin

(a) eine Verbindung der Formel (2) mit Methylamin in einem protischen Lösungsmittel umgesetzt wird und

(b) die erhaltene Verbindung der Formel (1) einer Reinigung durch Umkristallisation unterzogen wird; oder

ein Verfahren, worin

(a) eine Verbindung der Formel (2) mit Methylamin in einem protischen Lösungsmittel in Anwesenheit eines Katalysators zur Verbindung der Formel (1) umgesetzt wird.

Ganz besonders bevorzugt ist ein Verfahren, worin

(a) eine Verbindung der Formel (2) mit Methylamin in einem protischen Lösungsmittel in Anwesenheit eines Katalysators zur Verbindung der Formel (1) umgesetzt wird, und

(b) die erhaltene Verbindung der Formel (1) einer Reinigung durch Umkristallisation unterzogen wird.

Von Interesse ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (1), worin

R_1 Wasserstoff oder Chlor bedeutet.

Ebenfalls von Interesse ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (1), worin

R_2 und R_3, unabhängig voneinander Wasserstoff, Chlor oder Brom bedeuten.

Von besonderem Interesse ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (1), worin

R_1 Wasserstoff und

R_2 und R_3 Chlor bedeuten.

Speziell von besonderem Interesse ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (1), worin das protische Lösungsmittel einen a-wertigen Alkohol bedeutet, wobei a die Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet.

Bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (1), worin das protische Lösungsmittel eine Verbindung der Formel

(3) $X(OH)_a$

bedeutet, worin

a 1, 2, 3 oder 4 bedeutet, und

wenn a 1 ist,

X C_1-C_8-Alkyl, C_5-C_8-Cycloalkyl oder $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_bR_4$,

b 0, 1 oder 2, und

R_4 C_1-C_4-Alkoxy bedeuten, oder

wenn a 2 ist,

X C_2-C_8-Alkylen oder -$CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_b$- bedeutet, wobei b die obige Bedeutung hat, oder

wenn a 3 ist,

X C_3-C_8-Alkantriyl oder $N(CH_2CH_2-)_3$ bedeutet, oder

wenn a 4 ist,

X C_4-C_8-Alkantetrayl bedeutet.

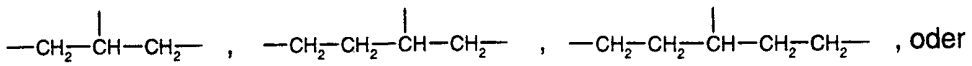
Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet einen verzweigten oder unverzweigten Kohlenwasserstoffrest wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, 2-Ethylbutyl, n-Pentyl, Isopentyl, 1-Methylpentyl, 1,3-Dimethylbutyl, n-Hexyl, 1-Methylhexyl, n-Heptyl, Isoheptyl, 1,1,3,3-Tetramethylbutyl, 1-Methylheptyl, 3-Methylheptyl, n-Octyl, 2-Ethylhexyl oder Isooctyl.

C_5-C_8-Cycloalkyl bedeutet beispielsweise Cyclopentyl, Cycloheptyl oder vorzugsweise Cyclohexyl.

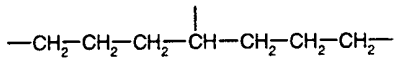
Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet einen verzweigten oder unverzweigten Kohlenwasserstoffrest wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy oder tert-Butoxy. Bevorzugt ist Methoxy.

C_2-C_8-Alkylen bedeutet einen verzweigten oder unverzweigten Rest wie beispielsweise Ethylen, Propylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Hexamethylen, Heptamethylen oder Octamethylen.

Alkantriyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen leitet sich von einem Alkan mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen ab, worin 3 Wasserstoffatome fehlen und bedeutet beispielsweise

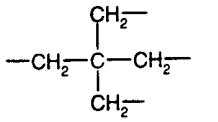
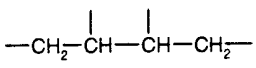
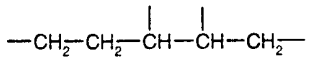


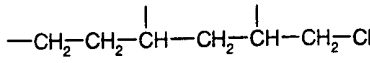
, oder



. Bevorzugt ist Glyceryl.

Alkantetrayl mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen leitet sich von einem Alkan mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen ab, worin 3 Wasserstoffatome fehlen, und bedeutet beispielsweise




oder


. Bevorzugt ist Pentaerythrityl.

Eine bevorzugte Bedeutung von X (für a = 1) ist beispielsweise C_1-C_6-Alkyl, insbesondere C_1-C_4-Alkyl, z.B. Ethyl oder Isopropyl.

Eine bevorzugte Bedeutung von X (für a = 2) ist beispielsweise C_2-C_6-Alkylen, insbesondere C_2-C_4-Alkylen, z.B. Ethylen.

Von besonderem Interesse ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (1), worin das protische Lösungsmittel eine Verbindung der Formel

(3) $X(OH)_a$

bedeutet, worin

a 1 oder 2 bedeutet, und

wenn a 1 ist,

X C_1-C_4-Alkyl oder C_5-C_6-Cycloalkyl bedeutet, oder

wenn a 2 ist,

X C_2-C_4-Alkylen bedeutet.

Besonders bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (1), worin das protische Lösungsmittel Methanol, Ethanol, Isoproponanol, n-Butanol, Ethylenglykol, Methylcellosolve, Cyclohexanol, Diethylenglykol oder Triethanolamin bedeuet.

Speziell bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (1), worin das protische Lösungsmittel Ethanol oder Isopropanol bedeutet.

Die Ausgangsverbindungen der Formel (2) sind bekannt oder können in Analogie zu den in der US-4,536,518 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Bevorzugte Reaktionsbedingungen des erfindungsgemässen Verfahrens (Reaktionsschritt (a)) sind die folgenden:

Die Reaktion kann bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur, insbesondere Temperaturen von 20 bis 100°C, z.B. 25 bis 65°C, gegebenenfalls unter leichtem Druck durchgeführt werden.

Besonders bevorzugt wird die Reaktion mit einem grossen molaren Überschuss an Methylamin durchgeführt. Besonders bevorzugt ist deshalb ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (1), worin das molare Mengenverhältnis der Verbindung der Formel (2) zum Methylamin 1:1 bis 1:100, insbesondere 1:1,05 bis 1:50, z.B. 1:1,5 bis 1:15, beträgt.

Das Methylamin kann in Form von Methylamin-Gas oder als Lösung in einem Alkohol wie beispielsweise Ethanol eingesetzt werden.

Bevorzugte Katalysatoren für das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (1) sind Protonensäuren, Lewis-Säuren, Aluminiumsilikate, Ionenaustauscherharze, Zeolithe, natürlich vorkommendes Schichtsilikate oder modifizierte Schichtsilikate.

Geeignete Protonensäuren sind beispielsweise Säuren von anorganischen oder organischen Salzen, wie z.B. Salzsäure; Schwefelsäure; Phosphorsäure oder Sulfonsäuren, wie beispielsweise Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure oder Campher-10-sulfonsäure.

Eine geeignete Lewis-Säure ist beispielsweise Scandiumtristriflat [$Sc(OTf)_3$].

Geeignete Aluminiumsilikate sind beispielsweise solche, die in der Petrochemie weit verbreitet sind und auch als amorphe Aluminiumsilikate bezeichnet werden. Diese Verbindungen enthalten ca. 10-30 % Siliciumoxid und 70-90 % Aluminiumoxid.

Geeignete Ionenaustauscherharze sind beispielsweise Styrol-Divinylbenzol-Harze, die noch Sulfosäuregruppen tragen, wie z.B. Amberlie 200® und Amberlyst® von Rohm und Haas oder Dowex 50® von Dow Chemicals; perfluorierte Ionenaustauscherharze, wie z.B. NafionH® von DuPont; oder andere supersaure Ionenaustauscherharze wie von T. Yamaguchi, Applied Catalysis, 61, 1-25 (1990) oder M. Hino et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1980, 851-852 beschrieben.

Geeignete Zeolithe sind beispielsweise solche, die in der Petrochemie als Cracking-Katalysatoren weit verbreitet sind und als kristalline Silicium-Aluminiumoxide mit unterschiedlicher Kristallstruktur bekannt sind. Besonders bevorzugt sind die Faujasite der Firma Union Carbide wie beispielsweise Zeolith X® Zeolith Y® und ultrastabiler Zeolith Y®; Zeolith Beta® und Zeolith ZSM-12® von der Firma Mobil Oil Co.; und Zeolith Mordenit® von der Firma Norton.

Geeignete natürlich vorkommende Schichtsilikate werden auch als "Saure Erden" bezeichnet und sind beispielsweise Bentonite oder Montmorillonite, die grosstechnisch abgebaut, gemahlen, mit Mineralsäuren behandelt und kalziniert werden. Besonders geeignete natürlich vorkommende Schichtsilikate sind die Fulcat®-Typen der Firma Laporte Adsorbents Co., wie z.B. Fulcat 22A®, Fulcat 22B®, Fulcat 20®, Fulcat 30® oder Fulcat 40®; oder die Fulmont®-Typen der Firma Laporte Adsobents Co., wie z.B. Fulmont XMP-3® oder Fulmont XMP-4®. Ein speziell bevorzugter Katalysator für das erfindungsgemässe Verfahren ist Fulcat 22B®. Die anderen Fulcat®-Typen und Fulmont®-Typen sind aber ebenfalls in diese bevorzugte Klasse einzuordnen, weil es nur geringfügige Unterschiede zwischen den einzelnen Typen gibt, wie beispielsweise in der Anzahl der sauren Zentren.

Modifizierte Schichtsilikate werden auch als "Pillared Clays" bezeichnet und leiten sich von den oben beschriebenen natürlich vorkommenden Schichtsilikaten ab, indem sie zwischen den Silicatschichten noch Oxide von beispielsweise Zirkon, Eisen, Zink, Nickel, Chrom, Coalt oder Magnesium enthalten. Dieser Katalysator-Typ ist in der Literatur, wie z.B. von J. Clark et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1989, 1353-1354 beschrieben, weit verbreitet, wird aber nur von sehr wenigen Firmen hergestellt. Besonders bevorzugte modifizierte Schichtsilikate sind beispielsweise Envirocat EPZ-10®, Envirocat EPZG® oder Envirocat EPIC® von der Firma Contract Chemicals.

Speziell bevorzugt ist auch ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel, worin der Katalysator eine Sulfonsäure, insbesondere p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Campher-10-sulfonsäure bedeutet.

Das molare Mengenverhältnis des eingesetzten Katalysators zum eingesetzten Methylamin beträgt zweckmässig 0,001:1 bis 1:1, insbesondere 0,01:1 bis 0,5:1, z.B. 0,05:1 bis 0,1:1.

Das 1:1-molare Mengenverhältnis des Katalysators zum Methylamin bedeutet auch, dass das Methylamin auch in Form eines Salzes, wie beispielsweise des Methylaminhydrochbrids in dem erfindungsgemässen Verfahren eingesetzt werden kann.

Von besonderem Interesse ist auch ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (1), worin die Verbindung der Formel (1) während der Herstellung kontinuierlich aus dem Reaktionsmedium auskristallisiert und anschliessend abfiltriert wird.

Von speziellem Interesse ist auch ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (1), worin das Filtrat für eine weitere Umsetzung zur Herstellung von Verbindungen der

Formel (1) eingesetzt wird. Dabei werden die verbrauchten Mengen an der Verbindung der Formel (2) und Methylamin ergänzt. Bevorzugt sind 2 bis 10 Recyclierungen des Filtrats.

Das vorliegende erfindungsgemässe Verfahren eignet sich demzufolge auch als kontinuierliches Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (1).

Das während des Verfahrensgebildete Wasser kann gegebenenfalls mit einem zusätzlichen Wasserbinder wie beispielsweise Molekularsieben oder Orthoester, z.B. ortho-Ameisensäuretrimethylester, gebunden werden.

Der Reinigungsschritt (b) wird in einem protischen, insbesondere alkoholischen Lösungsmittel durchgeführt. Besonders bevorzugte Alkohole entsprechen der Formel (3), insbesondere Ethanol oder Isopropanol.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird der Reinigungsschritt (b) im gleichen Lösungsmittel wie der Reaktionsschritt (a) durchgeführt.

In einer bevorzugten Verfahrensvariante erfolgt die Reinigung durch Umkristallisieren von Sertralin-Imin (Verbindung der Formel (1)) unter Rückfluss. Dazu wird in einem geeigneten Reaktionsgefäss mit Rührer und Rückflusskühler das isomerenreine Sertralin-Imin, das gewöhnlich mit 2 bis 10 % Sertralon und 0,01 bis 0,3 % Sulfonsäure kontaminiert ist, in einem geeigneten Alkohol vorgelegt. Die Reaktionsmasse wird in einer Inertgasatmosphäre unter Rühren auf Rückflusstemperatur erwärmt, bis eine klare Lösung vorliegt. Die Lösung wird auf die entsprechende Isolationstemperatur abgekühlt, wobei das Produkt langsam ausfällt. Die Suspension wird filtriert, der Filterkuchen mit dem Lösungsmittel gewaschen und getrocknet. Die Iminausbeute beträgt zwischen 80-90 %, mit einem Sertralon-Anteil von 0,1 bis 0,3% (HPLC), einer Katalysatorkontamination von ≤ 0,001 und 0,1 bis 0,3 % Wasseranteil.

In einer weiteren Verfahrensvariante erfolgt die Umkristallisation von Sertralin-Imin unter Druck. Dazu wird in einem geeigneten Druckreaktor mit Rührer das rohe Sertralin-Imin und das Lösungsmittel vorgelegt. Der Reaktor wird mit Stickstoff inertisiert und verschlossen. Der Rührer wird gestartet und das Reaktionsgemisch auf die gewünschte Reaktionstemperatur erwärmt, bis eine klare Lösung vorliegt. Die Lösung wird auf die entsprechende Isolations-temperatur abgekühlt, wobei das Produkt langsam ausfällt. Die Suspension wird filtriert, der Filterkuchen mit dem Lösungsmittel gewaschen und getrocknet.

Die Lösungstemperaturen in den gewählten Alkoholen liegen im Bereich von 50 bis 150°C, vorzugsweise im Bereich von 70 bis 140°C.

Entsprechend der Siedepunkte der angegebenen Lösungsmittel können die Löseexperimente unter Normaldruck oder erhöhtem Druck, normalerweise aber unter Rückfluss, durchgeführt werden.

Für Lösetemperaturen oberhalb des Siedepunktes können die Löseexperimente unter Druck durchgeführt werden, normalerweise im Bereich von 0 bis 10 bar Überdruck, bevorzugt im Bereich 0 bis 3 bar Überdruck.

Die Abkühlgradienten liegen im Bereich von 0,05 bis 10, vorzugsweise 0,1 bis 1°C/min.

Die Isolationstemperaturen liegen im Bereich von -20 bis 40, vorzugsweise 0 bis 25°C.

Die Konzentrationen von rohem Sertralin-Imin in der klaren Lösung liegen im Bereich von 5 bis 40, vorzugsweise 15 bis 20 Gew.-%.

Während des Prozesses können Adsorbentien wie Aktivkohle oder Adsorberharze zur Entfernung färbender Verunreinigungen zugesetzt werden. Diese werden in Mengen von 1 bis 10 % der klaren Lösung zugegeben und vor dem Kristallisationsprozess heiss durch Filtration entfernt.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung von optisch reinem (cis)- und/oder (trans)-Sertralin oder enantiomerenangereicherten Mischungen von (cis)- und (trans)- Sertralin. Das Verfahren ist durch die folgenden Reaktionsschritte (I)-(III) gekennzeichnet:

(I) Umsetzung von reinem Sertralin-Keton der Formel (2) zum Sertralin-Imin der Formel (1) gemäss dem Verfahren nach Anspruch 1,

(II) nachfolgende cis-selektive Hydrierung mit Edelmetallkatalysatoren oder weiteren Katalysatoren auf Kupfer- oder Nickelbasis zu cis-Sertralin angereicherten Mischungen von racemischem cis- und trans-Sertralin,

(III) nachfolgende Racematspaltung auf Mandelsäurebasis zur selektiven Herstellung des gewünschten enantiomerenreinen cis-Isomeren.

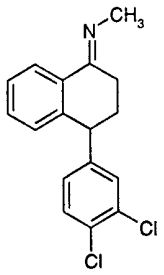
Ausgehend von reinem Sertralin-Keton wird Sertralin-Imin gemäss dem in Anspruch 1 beschriebenen Verfahren hergestellt. Das Imin wird in einer nachfolgenden cis-selektiven Hydrierung mit Edelmetallkatalysatoren oder weiteren Katalysatoren auf Kupfer- oder Nickelbasis der verschiedensten Träger, wie z.B. Kohle, Alox, Silica, Calciumcarbonat, Bariumcarbonat, Bariumsulfat etc. zu cis-Sertralin angereicherten Mischungen von racemischem cis- und trans-Sertralin überführt.

In einer nachfolgenden Racematspaltung auf Mandelsäurebasis kann selektiv das gewünschte enantiomerenreine cis-Isomere kristallisiert werden.

Das optisch reine Amin wird mit Natronlauge freigesetzt und als Hydrochlorid in geeigneten Lösungsmitteln in die gewünschte polymorphe Form überführt.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung weiter. Angaben in Teilen oder Prozenten beziehen sich auf das Gewicht.

Beispiel 1: Herstellung der Verbindung der Formel (101) ohne Katalysator und ohne Wasserbinder

(101) 

In einen 50 ml Rundkolben werden 20 ml Ethanol vorgelegt. Dazu werden nacheinander unter Rühren 3,16 g (34,4 mMol) einer 33 % ethanolischen Methylamin-Lösung und 5,0 g (17,2 mMol) 4-(3,4-Dichlorphenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalinon (hergestellt gemäss US-4,536,518, Beispiel 1(E)) gegeben. Der Rundkolben wird anschliessend mit einem Stopfen dicht verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad auf 60°C erhitzt. Nach ca. 30 Minuten wird während 1 bis 4 Minuten eine klare Lösung beobachtet. Anschliessend beginnt die Kristallisation des Produkts der Formel (101). Nach ca. 40 Stunden sind über 95 % Umsatz erreicht (HPLC). Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und filtriert. Der Rückstand wird dreimal mit je 25 ml Ethanol gewaschen und anschliessend im Vakuumtrockenschrank bei ca. 70°C/0,1-0,2 mbar getrocknet.

Es resultieren 4,41 g (84 %) der Verbindung der Formel (101).

Smp. 145-147°C.

Beispiel 2: Herstellung der Verbindung der Formel (101) mit p-Toluolsulfonsäure als Katalysator

In einen 50 ml Rundkolben werden 20 ml Ethanol vorgelegt. Dazu werden nacheinander unter Rühren 0.60 g 3.44 mMol) getrocknete p-Toluolsulfonsäure (getrocknet bei 100-110°C und 100-200 mbar), 3,16 g (34,4 mMol) einer 33 % ethanolischen Methylamin-Lösung und 5,0 g (17,2 mMol) 4-(3,4-Dichlorphenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalinon (hergestellt gemäss US-A-4,536,518, Beispiel 1(E)) gegeben. Der Rundkolben wird anschliessend mit einem Stopfen dicht verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad auf 60°C erhitzt. Nach ca. 30 Minuten wird während 1 bis 4 Minuten eine klare Lösung beobachtet. Anschliessend beginnt die Kristallisation des Produkts der Formel (101). Nach ca. 3 Stunden sind über 95 % Umsatz erreicht (HPLC). Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und filtriert. Der Rückstand wird dreimal mit je 25 ml Ethanol gewaschen und anschliessend im Vakuumtrockenschrank bei ca. 70°C/0,1-0,2 mbar getrocknet. Es resultieren 14,57 g (87 %) der Verbindung der Formel (101).

Smp.: 145-147°C.

Beispiel 3: Herstellung der Verbindung der Formel (101) unter Wiederverwendung des Filtrats (Recyclierungverfahren) mit p-Toluolsulfonsäure als Katalysator

In einen 50 ml Rundkolben werden 20 ml Ethanol vorgelegt. Dazu werden nacheinander unter Rühren 0,6g (3,44 mMol) getrocknete p-Toluolsulfonsäure (getrocknet bei 100-110°C und 100-200 mbar), 12,9 g (140,2 mMol) einer 33 % ethanolischen Methylamin-Lösung und 5,0 g (17,2 mMol) 4-(3,4-Dichlorphenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalinon (hergestellt gemäss US-A-4,536,518, Beispiel 1(E)) gegeben. Der Rundkolben wird anschliessend mit einem Stopfen dicht verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad auf 30°C erhitzt. Bei dieser Temperatur wird nie eine klare Lösung beobachtet. Nach ca. 5 Stunden und 40 Minuten sind über 95 % Umsatz erreicht (HPLC). Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und filtriert. Der Rückstand wird einmal mit 33 % ethanolischer Methylamin-Lösung gewaschen. Das Filtrat (Reaktionsmedium) wird erneut mit 5,0 g (17,2 mMol) 4-(3,4-Dichlorphenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalinon [hergestellt gemäss U.S. 4,536,518, Beispiel 1(E)] versetzt und wie oben beschrieben einem weiteren Reaktionszyklus unterworfen. Nach drei weiteren Reaktionszyklen werden die Rückstände vereinigt, dreimal mit Ethanol gewaschen und anschliessend im Vakuumtrockenschrank bei ca. 70°C/0,1-0,2 mbar getrocknet.

Es resultieren 22,5 g (86 %) der Verbindung der Formel (101), Smp. 145-147°C.

Beispiel 4: Herstellung der Verbindung der Formel (101) mit Scandiumtristriflat als Katalysator und Montmorillonit als Wasserbinder

In einen 50 ml Rundkolben werden 60 ml Ethanol vorgelegt. Dazu werden nacheinander unter Rühren 14,2 g (155 mMol) einer 33 % ethanolischen Methylamin-Lösung, 3,0 g getrocknetes G62 Montmorillonit (Wasserbinder), 50 mg (0,3 %, 0,13 mMol) $Sc(OTf)_3$ (Scandiumtristriflat) und 15,0 g (55 mMol) 4-(3,4-Dichlorphenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalinon (hergestellt gemäss US-A-4,536,518, Beispiel 1(E)) gegeben. Der Rundkolben wird anschliessend mit einem Stopfen dicht verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad auf 60°C erhitzt. Nach ca. 20 Stunden sind über 95 % Umsatz erreicht (HPLC). Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und filtriert. Der Rückstand wird in Tetrahydrofuran aufgenommen. Das unlösliche Montmorillonit wird abfiltriert und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Das Filtrat wird am Vakuumrotationsverdampfer eingeengt.

Der Rückstand liefert 13,5 g (86 %) der Verbindung der Formel (101).

Smp.: 145-147°C.

Beispiel 5: Herstellung der Verbindung der Formel (101) mit Scandiumtristriflat als Katalysator und mit ortho-Ameisensäuretrimethylester als Wasserbinder

In einen 50 ml Rundkolben werden 20 ml Ethanol vorgelegt. Dazu werden nacheinander unter Rühren 4,73 g (50 mMol) einer 33 % ethanolischen Methylamin-Lösung, 2,55g -ortho-Ameisensäuretrimethylester (Wasserbinder), 100 mg (2,0 %, 0,26 mMol) $Sc(OTf)_3$ [Scandiumtristriflat] und 5,0 g (17,2 mMol) 4-(3,4-Dichlorphenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalinon (hergestellt gemäss US-A-4,536,518, Beispiel 1(E)) gegeben. Der Rundkolben wird anschliessend mit einem Stopfen dicht verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad auf 60°C erhitzt. Nach ca. 6 Stunden sind über 95 % Umsatz erreicht (HPLC). Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und filtriert. Der Rückstand wird dreimal mit je 4 ml Ethanol gewaschen und anschliessend im Vakuumtrockenschrank bei ca. 70°C/0,1-0,2 mbar getrocknet. Es resultieren 4,5 g (86 %) der Verbindung der Formel(101).

Smp.: 145-147°C.

Beispiel 6: Herstellung der Verbindung der Formel (101) ohne Katalysator, aber mit ortho-Ameisensäuretrimethylester als Wasserbinder

In einen 50 ml Rundkolben werden 20 ml Ethanol vorgelegt. Dazu werden nacheinander unter Rühren 4,73 g (50 mMol) einer 33 % ethanolischen Methylamin-Lösung, 2,55g ortho-Ameisensäuretrimethylester (Wasserbinder) und 5,0 g (17,2 mMol) 4-(3,4-Dichlorphenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalinon (hergestellt gemäss US-A-4,536,518, Beispiel 1(E)) gegeben. Der Rundkolben wird anschliessend mit einem Stopfen dicht verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad auf 60°C erhitzt. Nach ca. 7 Stunden sind über 95 % Umsatz erreicht (HPLC). Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und filtriert. Der Rückstand wird dreimal mit je 4 ml Ethanol gewaschen und anschliessend im Vakuumtrockenschrank bei ca. 70°C/0,1-0,2 mbar getrocknet. Es resultieren 4,5 g (86%) der Verbindung der Formel (101).

Smp.: 145-147°C.

Beispiele 7 bis14: Herstellung von Sertralin-Imin mit verschiedenen Lösungsmittel-/Katalysatorkombinationen

In einem 50 ml Rundkolben werden jeweils 20 g des Lösungsmittels (a) vorgelegt. Zu 2,9 g einer 33%igen ethanolischen Methylamin-Lösung werden 0,33 Äquivalente (relativ zum eingesetzten Keton) des Katalysators (b) hinzugegeben. Man erhitzt 4 h bei der jeweils angegebenen Temperatur. Man entnimmt eine HPLC-Probe, erhitzt für weitere 16 Stunden und filtriert das feste Produkt der Formel (101). Abschliessend werden HPLC-Proben sowohl vom Produkt als auch der Mutterlauge entnommen.

Die Versuchsparameter und Ergebnisse sind in Tabelle 1 aufgeführt:

Tabelle 1:

Beispiel	Temp. [°C]	Lösungsmittel (a)	Katalysator (b)	Ausbeute nach 4 h [%] HPLC	Isolierte Ausbeute [%]/ kontaminiert mit % Keton	rel. Imin-Konzentration in der Mutterlauge [%], HPLC
7	60	Ethanol	-	76	74/2,5	17
8	60	Isopropanol	p-TsOH	93	81/4,5	<1
9	30	Ethanol	Methansulfonsäure	46	84/3,2	6
10	30	Isopropanol	Methansulfonsäure	29	86/8,5	6
11	60	Triethanolamin	p-TsOH	92	77/4,0	28
12	60	Ethylenglycol	p-TsOH	93	84/3,8	<20
13	60	Cyclohexanol	p-TsOH	81	64/12	18
14	30	Ethanol	Campersulfonsäure	49	80/2,9	17

Beispiel 15: Herstellung von Sertralin-Imin mit Methansulfonsäure als Katalysator

Sertralon (240,0 g; 0,825 mol) wird mit $Ethanol_{abs}$ (800 ml) in einem geeigneten Reaktionsbehälter, ausgerüstet mit Rührer und Gas-Überleitung, vorgelegt.

Die Suspension wird auf 0°C gekühlt und Methylamin (55,0 g; 1,762 mol) wird unter Niveau, d.h. unterhalb der Oberfläche des Lösungsmittels,eingeleitet. Methansulfonsäure (10 ml) wird dann mit einer Spritze während 5 min zudosiert.

Die Reaktionsmasse wird aufgeheizt, 3 Stunden bei 50°C und 1 Stunde bei 70°C gerührt, um eine Konversion zum Imin (> 94 %) zu bekommen.

Die Reaktionsmischung wird dann auf 10°C gekühlt, filtriert und mit kaltem Ethanol gewaschen (2 x 250 ml). Der rohe Filterkuchen wird über Nacht unter Vakuum getrocknet und liefert 213 g trockenes N-Methyl-sertralin-Imin.

Qualität und Ausbeute des erhaltenen Imins (Bestimmung mittels HPLC):

88% Ausbeute an Sertralin.
Das Imin enthält:
1,8 % Sertralon
0,1 % Wasser
0,05 % Methansulfonsäure (bestimmt mit CE)

Beispiel 16: Reinigung von Sertralin-Imin durch Umkristallisation aus Ethanol:

In einem geeigneten Reaktionsgefäss mit Rührer, Stickstoffüberleitung und Rückflusskühler werden 12 g Sertralin-Imin aus Beispiel 15 in 200 ml Ethanol vorgelegt. Der Rührer wird gestartet und das Reaktionsgemisch auf Rückflusstemperatur erwärmt, bis eine klare Lösung vorliegt. Die Lösung wird langsam auf 20°C abgekühlt, wobei das Produkt ausfällt. Die Suspension wird filtriert, der Filterkuchen mit dem Lösungsmittel gewaschen und getrocknet.

Man erhält 10,6 g Sertralin-Imin mit folgender Zusammensetzung (HPLC) :
88% Ausbeute an Sertralin-Imin
Das Imin enthält:
0,2 % Sertralon
< 0,05 % Wasser
< 0,001% Methansulfonsäure (bestimmt mit CE).

Durch die Umkristallisation können sowohl die Produktreinheit verbessert als auch störende Verunreinigungen wie Wasser oder Katalysator-Reste abgetrennt werden.

Beispiel 17: Herstellung von Sertralin-Imin ohne Katalysator (vgl. Beispiel 1)

Qualität und Ausbeute des Imins (Bestimmung mittels HPLC):
84% Ausbeute an Sertralin-Imin
Das Imin enthält:
5 % Sertralon
0,1% Wasser

Beispiel 18: Umkristallisation von Sertralin-Imin aus katalysatorfreier Herstellung

Die Umkristallisation von Imin aus Beispiel 16 erfolgt unter Zusatz von 480 mg Aktivkohle. Nach 1h Rückfluss erfolgt eine heisse (bei T>70°C) Klärfiltration, dann wird abgekühlt. Folgende Resultate werden erhalten:

88 % Ausbeute an Sertralin-Imin
Das Imin enthält:
0,2 % Sertralon
<0,05 % Wasser

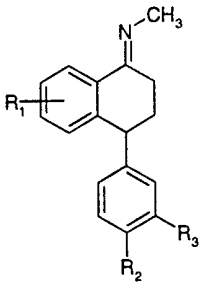
Beispiel 19: Umkristallisation von Sertralin-Imin in Ethanol bei Temperaturen über dem Siedepunkt (unter Druck)

In einem geeigneten Druckreaktionsgefäss mit Rührer werden10 g Sertralin-Imin aus Beispiel 18 in 20 ml Ethanol vorgelegt. Unter Rühren wird das Reaktionsgemisch auf 110°C bis 115°C erwärmt (Druckbereich 2 bis 5 bar), bis eine klare Lösung vorliegt. Die Lösung wird langsam auf 20°C abgekühlt, wobei das Produkt ausfällt. Die Suspension wird filtriert, der Filterkuchen mit dem Lösungsmittel gewaschen und getrocknet.

Man erhält 8,6 g Sertralin-Imin mit folgender Zusammensetzung (HPLC):
86 % Ausbeute an Sertralin-Imin
Das Imin enthält:
0,9 % Sertralon
< 0,05 % Wasser
0,001% Methansulfonsäure (bestimmt mit CE)

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel

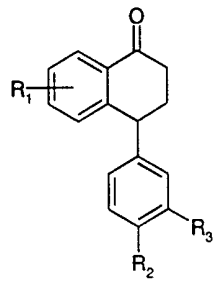
(1) 

worin

R_1, R_2 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl oder C_1-C_4-Alkoxy bedeuten,

dadurch gekennzeichnet, dass

(a) eine Verbindung der Formel

(2)  , worin

R_1, R_2 und R_3 die in Formel (1) genannten Bedeutungen haben, mit Methylamin in einem protischen Lösungsmittel umgesetzt wird, und

(b) die erhaltene Verbindung der Formel (1) einer Reinigung durch Umkristallisation unterzogen und/oder der Reaktionsschritt (a) in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt wird.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

(a) eine Verbindung der Formel (2) mit Methylamin in einem protischen Lösungsmittel umgesetzt und

(b) die erhaltene Verbindung der Formel (1) einer Reinigung durch Umkristallisation unterzogen wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

(a) eine Verbindung der Formel (2) mit Methylamin in einem protischen Lösungsmittel in Anwesenheit eines Katalysators zur Verbindung der Formel (1) umgesetzt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

(a) eine Verbindung der Formel (2) mit Methylamin in einem protischen Lösungsmittel in Anwesenheit eines Katalysators zur Verbindung der Formel (1) umgesetzt, und

(b) die erhaltene Verbindung der Formel (1) einer Reinigung durch Umkristallisation unterzogen wird.

5. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass

R_1 Wasserstoff oder Chlor bedeutet.

6. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass

R_2 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Chlor oder Brom bedeuten.

7. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass

R_1 Wasserstoff und

R_2 und R_3 Chlor

bedeuten.

8. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das protische Lösungsmittel einen a-wertigen Alkohol bedeutet, wobei a die Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet.

9. Verfahren gemäss Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das protische Lösungsmittel eine Verbindung der Formel

(3) $X(OH)_a$

bedeutet, worin

a 1, 2, 3 oder 4 bedeutet, und

wenn a 1 ist,

X C_1-C_8-Alkyl, C_5-C_8-Cycloalkyl oder $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_bR_4$ bedeutet,

b 0, 1 oder 2, und

R_4 C_1-C_4-Alkoxy bedeuten, oder

wenn a 2 ist,

X C_2-C_8-Alkylen oder $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_b-$ bedeutet, wobei b die obige Bedeutung hat, oder

wenn a 3 ist,

X C_3-C_8-Alkantriyl oder $N(CH_2CH_2-)_3$ bedeutet, oder

wenn a 4 ist,

X C_4-C_8-Alkantetrayl bedeutet.

10. Verfahren gemäss Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das protische Lösungsmittel Methanol, Ethanol, Isoproponanol, n-Butanol, Ethylenglykol, Methylcellosolve, Cyclohexanol, Diethylenglykol oder Triethanolamin ist.

11. Verfahren gemäss Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das protische Lösungsmittel Ethanol oder Isopropanol ist.

12. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder einem der Ansprüche 3 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Katalysator eine Protonensäure, eine Lewis-Säure, ein Aluminiumsilikat, ein Ionenaustauscherharz, eine Zeolith, ein natürlich vorkommendes Schichtsilikat oder ein modifiziertes Schichtsilikat ist.

13. Verfahren gemäss Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Katalysator eine Sulfonsäure bedeutet.

14. Verfahren gemäss Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Katalysator p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Campher-10-sulfonsäure ist.

15. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (1) während der Herstellung kontinuierlich aus dem Reaktionsmedium auskristallisiert und anschliessend abfiltriert wird.

16. Verfahren gemäss Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Filtrat für eine weitere Umsetzung zur Herstellung der Verbindung der Formel (1) eingesetzt wird.

17. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass das molare Mengenverhältnis der Verbindung der Formel (2) zum Methylamin 1:1 bis 1:100 beträgt.

18. Verfahren gemäss Anspruch 1, 2 oder einem der Ansprüche 4 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass der Reinigungsschritt (b) in einem protischen Lösungsmittel durchgeführt wird.

19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das protische Lösungsmittel eine Verbindung der Formel (3) ist,

20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass das protische Lösungsmittel Ethanol oder Isopropanol ist.

21. Verfahren gemäss Anspruch 1, 2 oder einem der Ansprüche 4 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass das der Reinigungsschritt (b) im gleichen Lösungsmittel durchgeführt wird wie der Reaktionsschritt (a).

22. Verfahren gemäss Anspruch 1, 2 oder einem der Ansprüche 4 bis 21 21, dadurch gekennzeichnet, dass der Reinigungsschritt (b) unter Rückfluss durchgeführt wird.

23. Verfahren gemäss Anspruch 1, 2 oder einem der Ansprüche 4 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass der Reinigungsschritt (b) unter erhöhtem Druck durchgeführt wird.

24. Verfahren gemäss Anspruch 1, 2 oder einem der Ansprüche 4 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass der Reinigungsschritt (b) bei einer Temperatur von 50 bis 150°C durchgeführt wird.

25. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (1) isomerenrein ist und vor dem Reinigungsschritt (b) mit 2 bis 10 % der Verbindung der Formel (2) und 0,01 bis 0,3 % Sulfonsäure kontaminiert ist.

26. Verfahren zur Herstellung von optisch reinem (cis)- und/oder (trans)-Sertralin oder enantiomerenangereicherten Mischungen von (cis)- und (trans)- Sertralin, gekennzeichnet durch die folgenden Reaktionsschritte (I)-(III):

(I) Umsetzung von reinem Sertralin-Keton der Formel (2) zum Sertralin-Imin der Formel (1) gemäss dem Verfahren nach Anspruch 1,

(II) nachfolgende cis-selektive Hydrierung mit Edelmetallkatalysatoren oder weiteren Katalysatoren auf Kupfer- oder Nickelbasis zu cis-Sertralin angereicherten Mischungen von racemischem cis- und trans-Sertralin, und

(III) nachfolgende Racematspaltung auf Mandelsäurebasis zur selektiven Herstellung des gewünschten enantiomerenreinen cis-Isomeren.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. ional Applicati... No
PCT/EP 99/07894

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C249/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 23 48 577 A (PFIZER) 11 April 1974 (1974-04-11) ---	1-26
A	WELCH W M ET AL: "NONTRICYCLIC ANTIDEPRESSANT AGENTS DERIVED FROM CIS- AND TRANS-1-AMINO-4-ARYLTETRALINS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,US,AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, vol. 27, no. 11, 1 November 1984 (1984-11-01), pages 1508-1515, XP000651829 ISSN: 0022-2623 ---	1-26
A	SARGES, R.: "Synthesis of Phenyl-Substituted 1-Aminotetralines" JOURNAL OR ORGANIC CHEMISTRY, vol. 40, no. 9, 1975, pages 1216-1224, XP000872358 --- -/---	1-26

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 February 2000	23/02/2000

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Janus, S

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte. onal Application No
PCT/EP 99/07894

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 99 36394 A (COLBERG JUAN CARLOS ;PFISTERER DAVID MICHAEL (US); PFIZER PROD INC) 22 July 1999 (1999-07-22) the whole document	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte nal Application No
PCT/EP 99/07894

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2348577 A	11-04-1974	AR 197831 A	10-05-1974
		AR 200772 A	13-12-1974
		AU 476277 B	16-09-1976
		AU 6065873 A	27-03-1975
		BE 805311 A	26-03-1974
		CA 1012555 A	21-06-1977
		CH 605607 A	29-09-1978
		CH 605611 A	29-09-1978
		ES 419097 A	01-03-1976
		FI 57252 B	31-03-1980
		FR 2200015 A	19-04-1974
		GB 1420472 A	07-01-1976
		JP 984617 C	22-01-1980
		JP 49069646 A	05-07-1974
		JP 54016492 B	22-06-1979
		JP 1070739 C	30-10-1981
		JP 54084560 A	05-07-1979
		JP 56009500 B	02-03-1981
		NL 7313257 A,B,	29-03-1974
		SE 409029 B	23-07-1979
WO 9936394 A	22-07-1999	AU 9278698 A	02-08-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/07894

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07C249/02

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07C

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 23 48 577 A (PFIZER) 11. April 1974 (1974-04-11) ---	1-26
A	WELCH W M ET AL: "NONTRICYCLIC ANTIDEPRESSANT AGENTS DERIVED FROM CIS- AND TRANS-1-AMINO-4-ARYLTETRALINS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,US,AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, Bd. 27, Nr. 11, 1. November 1984 (1984-11-01), Seiten 1508-1515, XP000651829 ISSN: 0022-2623 ---	1-26
A	SARGES, R.: "Synthesis of Phenyl-Substituted 1-Aminotetralines" JOURNAL OR ORGANIC CHEMISTRY, Bd. 40, Nr. 9, 1975, Seiten 1216-1224, XP000872358 ---	1-26
	-/--	

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
17. Februar 2000	23/02/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Janus, S

2

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

Inte. onales Aktenzeichen
PCT/EP 99/07894

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 99 36394 A (COLBERG JUAN CARLOS ;PFISTERER DAVID MICHAEL (US); PFIZER PROD INC) 22. Juli 1999 (1999-07-22) das ganze Dokument	1-26

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte. onales Aktenzeichen
PCT/EP 99/07894

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2348577 A	11-04-1974	AR 197831 A	10-05-1974
		AR 200772 A	13-12-1974
		AU 476277 B	16-09-1976
		AU 6065873 A	27-03-1975
		BE 805311 A	26-03-1974
		CA 1012555 A	21-06-1977
		CH 605607 A	29-09-1978
		CH 605611 A	29-09-1978
		ES 419097 A	01-03-1976
		FI 57252 B	31-03-1980
		FR 2200015 A	19-04-1974
		GB 1420472 A	07-01-1976
		JP 984617 C	22-01-1980
		JP 49069646 A	05-07-1974
		JP 54016492 B	22-06-1979
		JP 1070739 C	30-10-1981
		JP 54084560 A	05-07-1979
		JP 56009500 B	02-03-1981
		NL 7313257 A,B,	29-03-1974
		SE 409029 B	23-07-1979
WO 9936394 A	22-07-1999	AU 9278698 A	02-08-1999