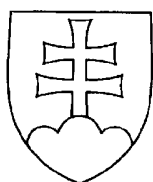


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 19. 7. 2004
(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 0302275
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 21. 7. 2003
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: HU
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 7. 9. 2006
Vestník ÚPV SR č.: 9/2006
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenjej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/HU2004/000078
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO2005/007611

(11), (21) Číslo dokumentu:

5018-2006

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. (2006):

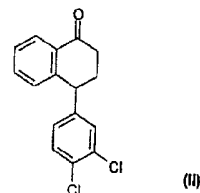
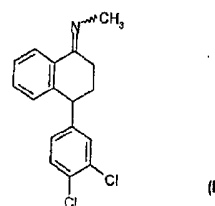
C07C 249/00
C07C 209/00
C07C 251/00
C07C 211/00

- (71) Prihlasovateľ: **EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT., Budapest, HU;**
(72) Pôvodca: **Barkóczy József, Budapest, HU;**
Kótay Nagy Péter, Vác, HU;
Simig Gyula, Budapest, HU;
Jákfalvi Elemér, Budapest, HU;
Gregorné Boros Livia, Csömör, HU;
Krasznai György, Budapest, HU;
Vereczkeyné Donáth Györgyi, Budapest, HU;
Nagy Kálmán, Budapest, HU;
Németh Norbert, Sopron, HU;
(74) Zástupca: **ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN, v. o. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov **Spôsob prípravy imínového medziproduktu**

(57) Anotácia:

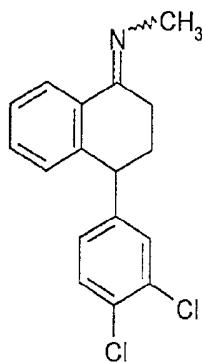
Opísaný je spôsob prípravy [4(*S,R*)-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ylidén]-metyl-amínu vzorca (I) reakciou 4-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ónu vzorca (II) s monometylaminom, pričom reakcia sa vykonáva v prítomnosti tionylechloridu v rozpúšťadle éterového typu. [4(*S,R*)-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ylidén]-metyl-amín vzorca (I) je farmaceutický medziprodukt použiteľný pri príprave sertralínu.



Spôsob prípravy imínového medziproduktu

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka nového a zlepšeného spôsobu prípravy ketimínovej zlúčeniny, ktorá je dôležitým farmaceutickým medziproduktom. Konkrétnejšie je vynález zameraný na nový a zlepšený spôsob prípravy [4(*S,R*)-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ylidén]-metylamínu vzorca

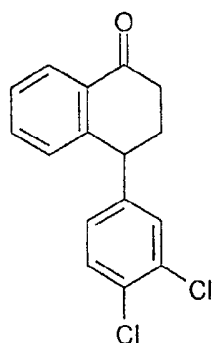


(I)

Zlúčenina vzorca (I) je významný medziprodukt, ktorý môže byť použitý vo farmaceutickom priemysle pri príprave *cis*-(1*S*)(4*S*)-*N*-metyl-4-(3,4-dichlórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalén-amín-hydrochloridu (INN sertralín), čo je veľmi účinné antidepresívum.

Doterajší stav techniky

Príprava zlúčeniny vzorca (I) bola prvý raz opísaná v patente US 4,536,518. Podľa tohto patentu sa 4-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ón (tetralon) vzorca



(II)

spája ("coupled") s metylamínom v prítomnosti chloridu titaničitého. Metylamin je používaný v šesťnásobnom molárnom prebytku a vzniknutý chlórhydrát metylamínu a oxid titaničitý sú z reakčnej zmesi odstránené filtráciou. Nevýhoda tohto procesu spočíva v tom, že chlorid titaničitý je vysoko korozívny produkt, s ktorým sa zle manipuluje.

Podľa patentu US 4,855,500 sa reakcia vykonáva v aprotickom rozpúšťadle v prítomnosti molekulárnych sít pod tlakom. Publikovaný výťažok je 87 %. Avšak tento proces má nevýhodu spočívajúcu v tom, že molekulárne sítá sú dosť drahé a reakciu skôr spomaľujú. Z vyššie uvedeného dôvodu je postup využívajúci molekulárne sítá nevhodný na ekonomickú výrobu požadovanej zlúčeniny.

Podľa patentu EP 1,047,666 sa tetralon nechá reagovať s metylamínom v protickom rozpúšťadle pri teplote v rozmedzí od 50 °C do 110 °C. Aj keď sa používa vysoká teplota a tlak, konverzia reakcie nedosahuje viac než 95 – 98 %. Významná nevýhoda postupu spočíva v tom, že reakcia musí byť uskutočňovaná v špeciálnej tlakuvzdornej aparátúre.

Podľa patentu WO 00/26181 sa reakcia uskutočňuje v protickom rozpúšťadle v prítomnosti katalyzátora obsahujúceho kyselinu sulfónovú alebo zeolit alebo kremičitan v prítomnosti dehydratačného prostriedku. Výťažok [4(*S,R*)-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ylidén]-metylamínu sa pohybuje v rozmedzí od 66 % do 86 %.

Podľa postupu opísaného v patente WO 01/36377 sa zmes obsahujúca 75 – 95 % 4-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ónu a 25 – 5 % 4-(2,3-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-2*H*-naftalén-1-ónu v rozpúšťadle nechá reagovať s

metylamínom v prítomnosti katalyzátora, ktorý obsahuje kyselinu sulfónovú alebo zeolit alebo kremičitan alebo v prítomnosti dehydratačného prostriedku za vyššieho tlaku a teploty pohybujúcej sa v rozmedzí od 50 °C do 70 °C. Je tu uvedené veľké množstvo rozpúšťadiel. Produkt je purifikovaný kryštalizáciou a zlúčenina [4(*S,R*)-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ylidén]-metylamín je získaná v čistote, ktorá je vyššia než 99 %.

Podľa postupu opísaného v patente WO 02/096860 je [4(*S,R*)-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ylidén]-metylamín pripravený reakciou 4-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ónu s metylamínom v rozpúšťadle obsahujúcom amid za podmienok kyslej katalýzy. Za týchto reakčných podmienok prebieha reakcia skôr pomalšie a vyžaduje 10 hodín.

Podľa dokumentu HU 98/01024 sa 4-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ón nechá reagovať s metylamínom v nižšom alkanole, čím sa získa [4(*S,R*)-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ylidén]-metylamín.

Dokument HU 98/01025 sa zaoberá redukčným procesom, v ktorom je [4(*S,R*)-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ylidén]-metylamín redukovaný na *N*-metyl-4-(3,4-dichlórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalén-amín výhodne v rozpúšťadle éterového typu, najmä v tetrahydrofuráne.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu je eliminovať hore uvedené nevýhody známych postupov a poskytnúť tak nový spôsob prípravy [4(*S,R*)-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ylidén]-metylamínu vzorca (I) pre priemyselné meradlo.

Hore uvedený zámer je dosiahnutý spôsobom podľa predloženého vynálezu.

Predložený vynález teda poskytuje spôsob prípravy [4(*S,R*)-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ylidén]-metylamínu vzorca (I) reakciou 4-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ónu vzorca (II) s monometylamínom, vyznačujúci sa tým, že reakcia sa uskutočňuje v prítomnosti tionylchloridu v rozpúšťadle éterového typu.

Detailný opis vynálezu

Predložený vynález je založený na prekvapujúcom fakte, že pokiaľ sa reakcia vykonáva bez rozpúšťadla alkoholového typu, chloridu titaničitého a molekulových síť, čo sú podmienky podľa známych postupov, môže byť zlúčenina pripravená za veľmi krátky reakčný čas a vo vynikajúcom výtlačku 99,5 % uskutočnením reakcie s 4-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ónom vzorca (II) a monometylaminom v prítomnosti tionylchloridu v rozpúšťadle éterového typu. Ako rozpúšťadlo éterového typu je možné použiť výhodne tetrahydrofurán, dioxán, dietyléter, diizopropyléter alebo metyl(*terc*-butyl)éter, najmä potom tetrahydrofurán.

Reakcia sa vykonáva pri teplote v rozmedzí od -30 °C do +40 °C, výhodne v rozmedzí od -10 °C do +25 °C.

Reakciu je možné uskutočňovať za atmosférického tlaku bez zahrievania. Reakčný čas je aj za týchto miernych podmienok krátky a je 0,5 - 5 hodiny, výhodne 1 - 3 hodiny.

Monometylamin je používaný v nadbytku, množstvo je vzťahnuté na zlúčeninu vzorca (II), konkrétne v 5 - 15 molárnom nadbytku, výhodne 10 - 12 molárnom nadbytku. Tionylchlorid je používaný v množstve 1,1 - 5 mol, výhodne 1,5 - 2 mol, pričom množstvo je vzťahnuté na 1 mol zlúčeniny vzorca (II).

Podľa formy realizácie predloženého vynálezu je poskytovaný spôsob prípravy zmesi (+)- a (-)-enantiomérov zlúčeniny vzorca (I) obohatenej o (+)-enantiomér, ktorý zahŕňa použitie východiskovej zmesi (+)- a (-)-enantiomérov zlúčeniny vzorca (II) obohatenej o (+)-enantiomér.

Takto získaný [4(*S,R*)-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ylidén]-metylamin vzorca (I) je možné previesť na (+/-)-*cis-N*-metyl-4-(3,4-dichlórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalén-amin (racemický sertralín), pokiaľ je to potrebné, katalytickou hydrogenáciou.

V ďalšom uskutočnení poskytuje predložený vynález spôsob prípravy (+/-)-*cis-N*-metyl-4-(3,4-dichlórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalén-aminu, ktorý zahŕňa reakciu 4-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ónu vzorca (II) s mono-

metylamínom v prítomnosti tionylchloridu v rozpúšťadle éterového typu a následne podrobenie týmto spôsobom pripraveného [4(*S,R*)-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ylidén]metylaminu vzorca (I) katalytickej hydrogenácii v rovnakom rozpúšťadle.

Ako rozpúšťadlo éterového typu je možné použiť výhodne tetrahydrofurán, dioxán, dietyléter, diizopropyléter alebo metyl(*terc*-butyl)éter, najmä potom tetrahydrofurán.

Katalytická hydrogenácia môže byť uskutočnená výhodne v prítomnosti katalyzátora, paládia na aktívnom uhlí. Reakcia sa môže uskutočňovať výhodne za atmosférického tlaku pri izbovej teplote.

Týmto spôsobom pripravený racemický sertralín môže byť prípadne prevedený na svoju farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou, výhodne na hydrochlorid.

V ďalšom uskutočnení poskytuje predložený vynález spôsob prípravy *cis*-(1*S*)(4*S*)-*N*-metyl-4-(3,4-dichlórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalén-amínu a jeho farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou, výhodne hydrochlorid, ktorý zahŕňa reakciu 4-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)naftalén-1-ónu vzorca (II) s monometylamínom v prítomnosti tionylchloridu v rozpúšťadle éterového typu, podrobenie týmto spôsobom pripraveného [4(*S,R*)-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ylidén]-metylaminu vzorca (I) katalytickej hydrogenácii v rovnakom rozpúšťadle a následne podrobenie takto získaného (+/-)-*cis-N*-metyl-4-(3,4-dichlórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalén-amínu štiepeniu na optické antipody, a pokiaľ je to potrebné, prevedenie produktu na jeho farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou, výhodne hydrochlorid.

Ako rozpúšťadlo éterového typu je možné výhodne použiť tetrahydrofurán, dioxán, dietyléter, diizopropyléter alebo metyl(*terc*-butyl)éter, najmä potom tetrahydrofurán.

Štiepenie racemického sertralínu na optické antipody sa vykonáva známym spôsobom, ktorý je opísaný v literatúre, výhodne použitím opticky aktívnej mandľovej kyseliny.

Signifikantná výhoda hore uvedeného spôsobu uskutočnenia predloženého vynálezu spočíva v tom, že zlúčenina všeobecného vzorca (I), ktorá je pripravená podľa predloženého vynálezu, môže byť priamo prevedená na racemický sertralín katalytickou hydrogenáciou uskutočnenou bez zmeny rozpúšťadla v rovnakom rozpúšťadle, t. j. v zmesi získanej jeho prípravou, a potom farmaceuticky aktívna zložka *cis*-(1*S*)(4*S*)-*N*-metyl-4-(3,4-dichlórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalén-amín-hydrochlorid sa pripraví štiepením na optické antipody a tvorba soli sa uskutoční známym spôsobom.

V porovnaní s postupmi opísanými v doterajšom stave techniky má postup podľa predloženého vynálezu nasledujúce výhody:

- tvorba ketimínu vzorca (I) a katalytická redukcia sa môžu uskutočňovať v rovnakom rozpúšťadle;
- reakčný čas je extrémne krátky, čo predstavuje technologickú výhodu z hľadiska kapacity;
- reakcia sa môže uskutočniť bez použitia vysokého tlaku a teploty;
- konverzia a výťažok sú extrémne vysoké;
- je získaný produkt s vysokou čistotou; a
- postup sa môže uskutočňovať jednoduchým spôsobom tiež v priemyselnom meradle.

Ďalšie podrobnosti predloženého vynálezu je možné nájsť v nasledujúcich príkladoch, ktoré nemajú rozsah ochrany nijako limitovať.

Príklad 1

Spôsob prípravy [4(*S,R*)-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ylidén]-metylamínu

9 g (30,8 mM) 4-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ónu bol rozpustený v 140 ml tetrahydrofuránu. Roztok bol ochladený na teplotu -10 °C a do neho sa zaviedlo 12,6 g (400 mM) plynného metylamínu. Do reakčnej zmesi pri teplote -10 °C sa za miešania pridávalo 4,2 ml (60 mM) tionylchloridu. Po pridaní bola reakčná zmes miešaná pri izbovej teplote. Reakcia bola sledovaná pomocou plynovej chromatografie (GC). Reakčná zmes bola spracovaná, keď množstvo východiskovej látky sa znížilo pod 0,3 %. Tetrahydrofuránová fáza bola oddelená od vyprecipitovaného metylamínu, odparená a zvyšok bol suspendovaný v 20 ml studeného metanolu. Získané kryštály boli sušené pod infračervenou lampou. Týmto spôsobom sa získalo 8,7 g požadovanej zlúčeniny. Výťažok činil 93 %. Teplota topenia: 147-148 °C.

IR (KBr): 1625, 1468, 1056, 764.

¹H-NMR (CDCl₃, i400): 8,20 (1H, dd, J₂=7,3 Hz, J₂=1,9 Hz), 7,3 m (2H), 7,19 (1H, d, J=2,0 Hz), 6,89 m (2H), 4,15 (1H, dd, J₁=4,5 Hz, J₂=6,8 Hz), 3,17 s (3H), 2,52 m (2H), 2,28 m (1H), 2, 13 m (1H).

Príklad 2

Príprava (+/-)*cis-N*-metyl-4-(3,4-dichlórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalén-amínu

9 g (30,8 mM) 4-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ónu sa rozpustilo v 140 ml tetrahydrofuránu. Roztok bol ochladený na teplotu -10 °C a do neho sa zavádzalo 12,6 g (400 mM) plynného metylamínu. Do reakčnej zmesi sa za miešania a pri teplote -10 °C pridávalo 4,2 ml (60 mM) tionylchloridu. Po pridaní bola reakčná zmes miešaná pri izbovej teplote. Reakcia bola sledovaná pomocou GC. Reakčná zmes bola spracovávaná v prípade, keď množstvo východiskovej látky bolo nižšie než 0,3 %. Tetrahydrofuránová fáza bola zbavená voľného metylamínu čiastočným zahustením. Do zvyšku tetrahydrofuránového roztoku bola pridaná zmes (1:1) vodného roztoku 52 ml chloridu draselného a metanolu, a potom 1 g katalyzátora, paládia na aktívnom uhlí (8 % Pd, 28 % C, 64 % H₂O). Reakčná zmes bola za miešania prepláchnutá dusíkom, a potom hydrogenovaná za atmosférického tlaku pri izbovej teplote. V hydrogenácii sa pokračovalo dovtedy, kým nezreagoval

[4(*S,R*)-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ylidén]-metylamín. Po skončení hydrogenácie sa reakčná zmes filtrovala a filtrát okyslil koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou pri izbovej teplote. Vyprecipitované kryštály boli filtrované. Týmto spôsobom sa získalo 8.6 g požadovanej zlúčeniny. Výťažok činil 82 %.

Teplota topenia: 280 - 283 °C.

IR (KBr) : 3340, 3021, 1469, 1396, 878.

¹H-NMR(CDCl₃, i400): 10,03 (1H, s), 9,93 (1H, s), 7,77 (1H, d, J=7.4 Hz), 7,41 (1H, d, 1.9 Hz), 7,36 (1H, d, J=8.2 Hz), 7,2 (3H, m), 6,87 (1H, d, J=7.5 Hz), 4,3 (1H, kv, J=4.9 Hz), 4,00 (1H, dd, J=5,4 Hz, J₂=8,4 Hz), 2,58 (3H, t, J=5,4 Hz), 2,3 (2H,m), 2.1 (2H,m).

Príklad 3

Príprava *cis*-(1*S*)(4*S*)-*N*-metyl-4-(3,4-dichlórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalén—amín-hydrochloridu (hydrochlorid sertralínu)

(+/-)*cis-N*-metyl-4-(3,4-dichlórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalén-amín-hydrochlorid bol prevedený na voľnú bázu, s ktorou sa potom uskutočnilo rozštiepenie na optické antipody pomocou mandľovej kyseliny. Uvoľnená sertralínová báza sa previedla na hydrochlorid. Požadovaná zlúčenina sa získala vo výťažku 46 %. Teplota topenia: 243 - 245 °C.

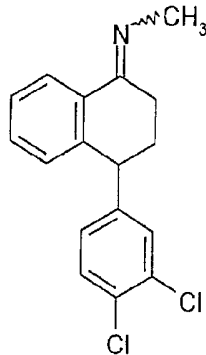
Optická otáčavosť: $[\alpha]_D^{22} = +37.7$ (c=2, metanol).

IR (KBr): 3340, 3021, 1469, 1396, 878.

¹H-NMR (CDCl₃, i400): 10.03 (1H, s), 9.93 (1H, s), 7.77 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.41 (1H, d, 1.9 Hz), 7.36 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.2 (3H, m), 6.87 (1H, d, J=7.5 Hz), 4.3 (1H, kv, J=4.9 Hz), 4.00 (1H, dd, J₁=5.4 Hz, J₂=8.4 Hz), 2.58 (3H, t, J=5.4 Hz), 2.3 (2H, m), 2.1 (2H, m).

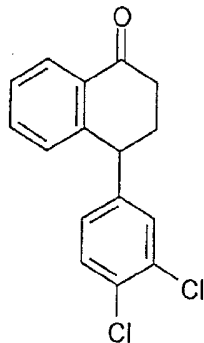
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy [4(*S,R*)-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ylidén]-metyl-amínu vzorca



(I)

reakciou 4-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ónu vzorca



(II)

- s monometylaminom, **vyznačujúci sa tým**, že reakcia sa uskutočňuje v prítomnosti tionylchloridu v rozpúšťadle éterového typu.
2. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa použitie tetrahydrofuránu, dioxánu, dietyléteru, diizopropyléteru alebo metyl(*tert*-butyl)éteru ako rozpúšťadla éterového typu.
3. Spôsob podľa nároku 2, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa použitie tetrahydrofuránu ako rozpúšťadla éterového typu.

4. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa uskutočnenie reakcie pri teplote v rozmedzí od $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $+40\text{ }^{\circ}\text{C}$.
5. Spôsob podľa nároku 4, **vyznačujúci sa tým**, že zahrnuje uskutočnenie reakcie pri teplote v rozmedzí od $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $+25\text{ }^{\circ}\text{C}$.
6. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že reakčný čas je v rozmedzí od 0,5 hodiny do 5 hodín.
7. Spôsob podľa nároku 6, **vyznačujúci sa tým**, že reakčný čas je v rozmedzí od 1 do 3 hodín.
8. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa použitie tionylchloridu v množstve 1,1 až 5 mol, kde množstvo je vzťahnuté na 1 mol zlúčeniny vzorca II.
9. Spôsob podľa nároku 8, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa použitie tionylchloridu v množstve 1,5 až 2 mol, kde množstvo je vzťahnuté na 1 mol zlúčeniny vzorca II.
10. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9 na prípravu zmesi (+)- a (-)-enantiomérov zlúčeniny vzorca I obohatenej o (+)-enantiomér, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa použitie zmesi (+)- a (-)-enantiomérov zlúčeniny vzorca II obohatenej o (+)-enantiomér ako východiskovej látky.

11. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 10, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa prevedenie [4(*S,R*)-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ylidén]-metyl-amínu vzorca I na (+/-)*cis-N*-metyl-4-(3,4-dichlórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalén-amín (racemický sertralín) katalytickou hydrogenáciou.
12. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 11 na prípravu (+/-)*cis-N*-metyl-4-(3,4-dichlórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalén-amínu, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa reakciu 4-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ónu vzorca II s monometylamínom v prítomnosti tionylchloridu v rozpúšťadle éterového typu a potom podrobenie týmto spôsobom pripraveného [4(*S,R*)-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ylidén]-metyl-amínu vzorca I katalytickej hydrogenácii v rovnakom rozpúšťadle.
13. Spôsob podľa nároku 12, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa použitie tetrahydrofuránu, dioxánu, dietyléteru, diizopropyléteru alebo metyl(*tert*-butyl)éteru ako rozpúšťadla éterového typu.
14. Spôsob podľa nároku 13, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa použitie tetrahydrofuránu ako rozpúšťadla éterového typu.
15. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 14 na prípravu *cis*-(1*S*)(4*S*)-*N*-metyl-4-(3,4-dichlórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalén-amínu a jeho farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinou, výhodne jeho hydrochloridu, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa reakciu 4-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ónu vzorca II s monometylamínom v prítomnosti tionylchloridu v rozpúšťadle éterového typu, podrobenie týmto spôsobom pripraveného [4(*S,R*)-(3,4-dichlórfenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalén-1-ylidén]-

metylamínu vzorca I katalytickej hydrogenácii v rovnakom rozpúšťadle. podrobenie týmto spôsobom získaného (+/-)*cis-N*-metyl-4-(3,4-dichlórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalén-amínu štiepeniu na antipody, a pokiaľ je to potrebné, prevedenie (+/-)*cis-N*-metyl-4-(3,4-dichlórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalén-amínu na farmaceuticky prijateľnú soľ, výhodne jeho hydrochlorid.

16. Spôsob podľa nároku 15, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa použitie tetrahydrofuránu, dioxánu, dietyléteru, diizopropyléteru alebo metyl(*tert*-butyl)éteru, ako rozpúšťadla éterového typu.
17. Spôsob podľa nároku 16, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa použitie tetrahydrofuránu ako rozpúšťadla éterového typu.