



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년03월13일  
(11) 등록번호 10-2646651  
(24) 등록일자 2024년03월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/496 (2024.01)  
A61P 25/24 (2006.01) B01J 19/00 (2018.01)  
B01J 8/02 (2006.01) B01J 8/24 (2018.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 471/04 (2022.08)  
A61K 31/496 (2024.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7023772
- (22) 출원일자(국제) 2019년02월05일  
심사청구일자 2022년02월03일
- (85) 번역문제출일자 2020년08월18일
- (65) 공개번호 10-2020-0130249
- (43) 공개일자 2020년11월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2019/052690
- (87) 국제공개번호 WO 2019/154770  
국제공개일자 2019년08월15일
- (30) 우선권주장  
18155470.0 2018년02월07일  
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌  
CN105777745 A  
JP2010535170 A

- (73) 특허권자  
안젤리니 에스.피.에이.  
이탈리아 아이-00181 로마 70 비알레 아멜리아
- (72) 발명자  
이아코안젤리 토마조  
이탈리아 00159 로마 54 비아 발다사레 오레로  
모로 레오나르도 마리오  
이탈리아 04011 아프릴리아 (라티나) 17 비아 베네토  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
특허법인(유한)케이비케이

전체 청구항 수 : 총 20 항

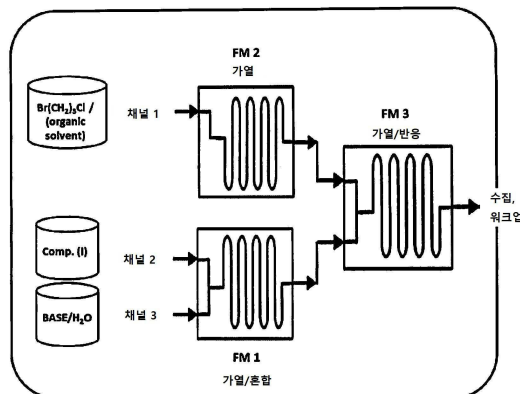
심사관 : 변진석

(54) 발명의 명칭 **트라조돈의 제조를 위한 연속 공정**

(57) 요약

본 발명은 트라조돈의 제조를 위한 개선된 공정에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 트라조돈의 제조를 위한 연속 공정에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 트라조돈의 제조를 위한 신규 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 유동 반응기에서 수행되는 연속 공정으로 이루어진 적어도 하나의 단계를 포함한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61P 25/24* (2018.01)  
*B01J 19/0093* (2013.01)  
*B01J 8/0292* (2013.01)  
*B01J 8/24* (2018.01)  
*B01J 2204/007* (2013.01)  
*B01J 2219/00792* (2013.01)  
*B01J 2219/00813* (2013.01)  
*B01J 2219/00867* (2013.01)  
*B01J 2219/00869* (2013.01)

(72) 발명자

**카라치올로 토르키아를로 줄리아노**

이탈리아 04011 아프릴리아 (라티나) 7 비아 델 팔  
메

**카바리스치아 클라우디아**

이탈리아 00162 로마 36 비아 리보르노

**푸로티 구이도**

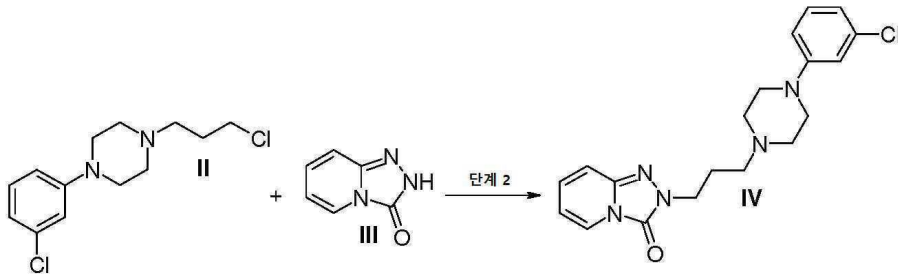
이탈리아 00151 로마 96 비아 페르디난도 팔라스치  
아노

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II) 및 s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III)으로부터 출발하는 반응식 2에 따른 트라조돈 염기(IV)의 제조를 위한 연속 공정으로,



반응식 2

s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III)의 알칼리성 수용액 및 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)의 유기 용액을 유동 반응기에서 연속적으로 혼합하는 단계, 및 트라조돈 염기(IV)를 연속적으로 회수하는 단계를 포함하는 것인 트라조돈 염기(IV)의 제조를 위한 연속 공정.

**청구항 2**

제 1 항에 있어서,

다음 단계:

- (i) s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III)의 수용액 및 적어도 하나의 염기성 화합물을 유동 반응기의 제 1 채널에 연속적으로 공급하는 단계;
- (ii) 적어도 하나의 유기 용매 중 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)의 유기 용액을 상기 유동 반응기의 제 2 채널에 연속적으로 공급하는 단계;
- (iii) 상기 유동 반응기에서 상기 알칼리성 수용액 및 상기 유기 용액을 적어도 90℃의 온도에서 연속적으로 혼합함으로써 상기 s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III)을 상기 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)과 연속적으로 반응시키는 단계; 및
- (iv) 상기 유동 반응기로부터 상기 반응 혼합물을 연속적으로 수집하고, 수득된 생성물 트라조돈 염기(IV)를 분리하는 단계를 포함하는 것인 연속 공정.

**청구항 3**

제 1 항에 있어서,

트라조돈 염기(IV)가 HPLC에 의해 적어도 70%의 전환 수율로 수득되는 것인 공정.

**청구항 4**

제 1 항에 있어서,

트라조돈 염기(IV)가 HPLC에 의해 적어도 90%의 순도를 갖는 것인 공정.

**청구항 5**

제 2 항에 있어서,

단계 iii)에 따른 연속 반응의 온도가 130℃ 내지 160℃인 공정.

**청구항 6**

제 2 항에 있어서,

단계 i)에 따른 염기성 화합물이 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수소화나트륨, 아마이드나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 인산나트륨, 인산칼륨, 수산화암모늄, 산화마그네슘 및 이들의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택된 무기 염기인 공정.

**청구항 7**

제 6 항에 있어서,

무기 염기가 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨 및 이들의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 공정.

**청구항 8**

제 2 항에 있어서,

단계 i)에 따른 염기성 화합물이 지방족 및 방향족 아민 및 이들의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택된 유기 염기인 공정.

**청구항 9**

제 8 항에 있어서,

상기 아민이 트리메틸아민, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 트리에탄올아민, N,N-디메틸에탄올아민, N-메틸에탄올아민 및 이들의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 공정.

**청구항 10**

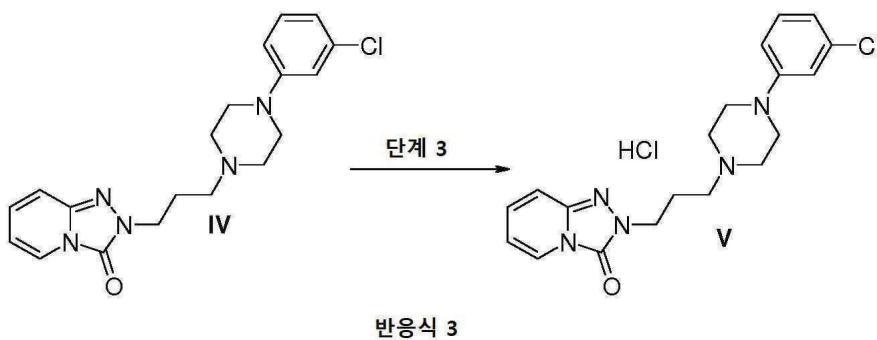
제 2 항에 있어서,

단계 ii)에 따른 유기 용매가 디메틸포름아미드, 디메틸술폭시드, 아세톤, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디옥산을 포함하는 군으로부터 선택된 극성 비양성자성 용매; 또는 톨루엔, 디에틸에테르를 포함하는 군으로부터 선택된 무극성 용매; 또는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부틸 알코올, 이소부틸 알코올, 벤질 알코올을 포함하는 군으로부터 선택된 극성 양성자성 용매인 공정.

**청구항 11**

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

반응식 3에 따른, 트라조돈 염기(IV)가 트라조돈 히드록로라이드(V)로 전환되고 단리되는 단계 v)를 추가로 포함하는 것인 공정:

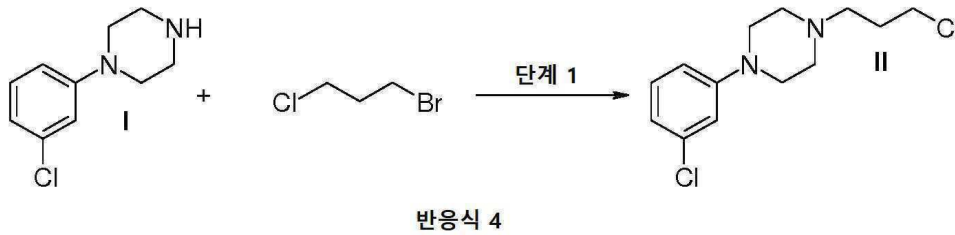


**청구항 12**

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

반응식 4에 따른, m-클로로페닐-피페라진(I) 및 1-브로모-3-클로로프로판의 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로

필)-피페라진(II)으로의 사전 반응을 추가로 포함하는 것인 공정:



**청구항 13**

제 12 항에 있어서,

m-클로로페닐-피페라진(I) 및 1-브로모-3-클로로프로판을 연속 모드로 반응시키는 것인 공정.

**청구항 14**

제 12 항에 있어서,

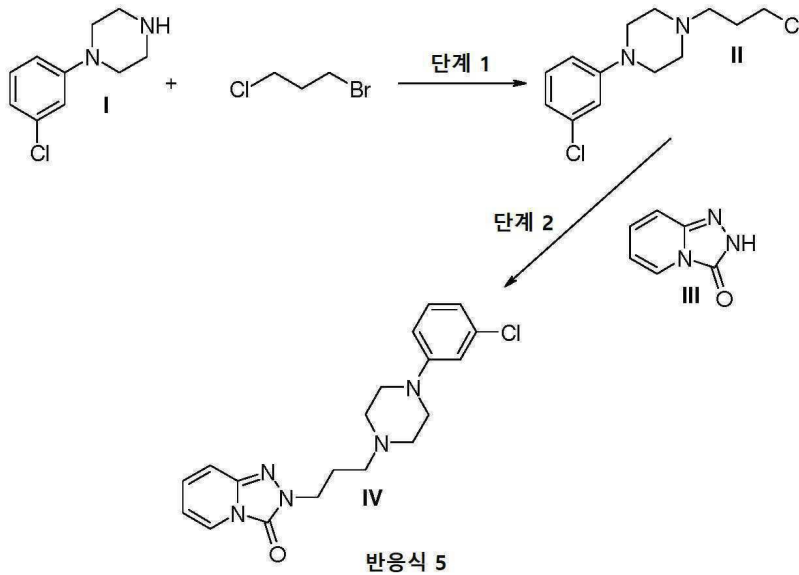
m-클로로페닐-피페라진(I) 및 1-브로모-3-클로로프로판을 배치 모드로 반응시키는 것인 공정.

**청구항 15**

제 13 항에 있어서,

다음 단계:

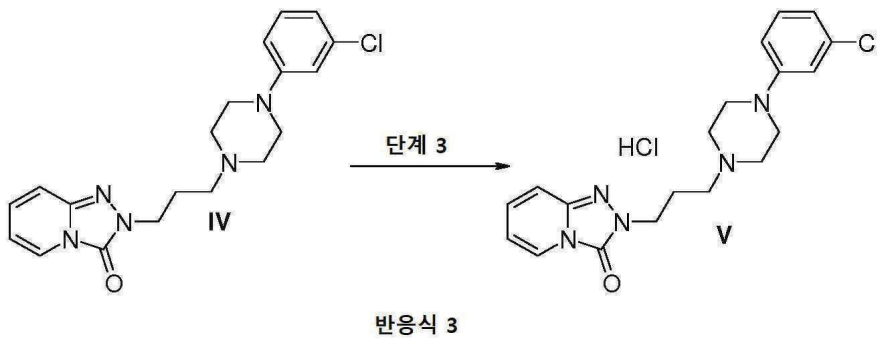
- (a) m-클로로페닐-피페라진(I) 및 적어도 하나의 염기성 화합물의 수용액을 유동 반응기의 제 1 채널에 연속적으로 공급하여 알칼리성 수성상을 제공하는 단계;
- (b) 선택적으로 적어도 하나의 유기 용매와 함께 1-브로모-3-클로로프로판의 유기상을 상기 유동 반응기의 제 2 채널에 연속적으로 공급하는 단계;
- (c) 상기 유동 반응기에서 상기 알칼리성 수성상 및 상기 유기상을 적어도 70°C의 온도에서 연속적으로 혼합함으로써 상기 m-클로로페닐-피페라진(I)을 상기 1-브로모-3-클로로프로판과 연속적으로 반응시키는 단계; 및
- (d) 상기 유동 반응기로부터 상기 반응 혼합물을 연속적으로 제거하고, 적어도 하나의 유기 용매와 추가로 혼합된 수득된 생성물 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)을 분리하는 단계;
- (i) s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III)의 수용액 및 적어도 하나의 염기성 화합물을 유동 반응기의 제 1 채널에 연속적으로 공급하는 단계;
- (ii) N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)의 유기 용액 및 적어도 하나의 유기 용매를 상기 유동 반응기의 제 2 채널에 연속적으로 공급하는 단계;
- (iii) 상기 유동 반응기에서 상기 알칼리성 수용액 및 상기 유기 용액을 적어도 90°C의 온도에서 연속적으로 혼합함으로써 상기 s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III)을 상기 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)과 연속적으로 반응시키는 단계; 및
- (iv) 상기 유동 반응기로부터 상기 반응 혼합물을 연속적으로 제거하고 수득된 생성물 트라조돈 염기(IV)를 분리하는 단계를 포함하는, 반응식 5에 따른 것인 공정;



**청구항 16**

제 12 항에 있어서,

반응식 3에 따른, 트라조돈 염기(IV)가 트라조돈 히드로클로라이드(V)로 전환되고 단리되는 단계 v)를 추가로 포함하는 것인 공정:



**청구항 17**

제 15 항에 있어서,

단계 c)에 따른 연속 반응의 온도가 80℃ 내지 100℃인 공정.

**청구항 18**

제 15 항에 있어서,

단계 a)의 염기성 화합물이 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 인산나트륨, 인산칼륨, 수산화암모늄, 산화마그네슘, 히드라진, 히드록실아민 및 이들의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택된 무기 염기인 공정.

**청구항 19**

제 15 항에 있어서,

단계 a)의 염기성 화합물이 트리메틸아민, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 트리에탄올아민, N,N-디메틸에탄올아민, 퀴놀린, 피리딘, 모르폴린, N-메틸모르폴린 및 이들의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택된 유기 염기인 공정.

**청구항 20**

제 15 항에 있어서,

단계 b)에 따른 유기 용매가 N-메틸피롤리돈, 디메틸포름아미드, 디메틸술폰, 아세톤, 에틸아세테이트, 테트라히드로푸란 및 아세토니트릴을 포함하는 군으로부터 선택된 극성 비양성자성 용매; 또는 톨루엔, 벤젠 및 디에틸에테르를 포함하는 군으로부터 선택된 무극성 용매인 공정.

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 유동 반응기에서 연속 모드로 수행되는 트라조돈의 제조를 위한 개선된 공정에 관한 것이다.

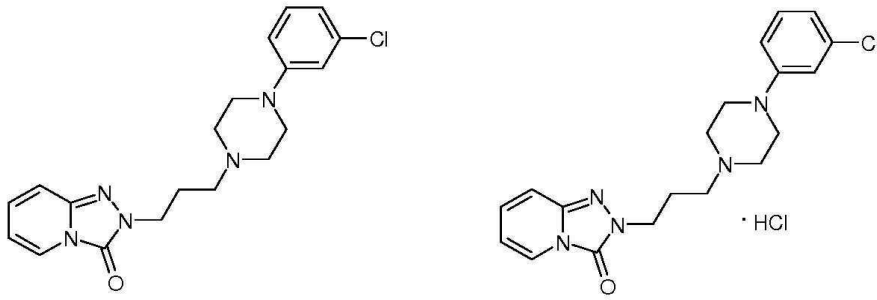
**배경 기술**

[0002] 트라조돈, 또는 2-[3-[4-(3-클로로페닐)-1-피페라지닐프로필]-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온은 5-HT 수용체를 통해 작용하고 5-HT 수송체를 억제하는 다작용성 및 다중모드 항우울제이다.

[0003] 트라조돈은 '다중모드' 항우울제(Sulcova A., *Psychiatrie*, 2015, 19(1), 49-52)로 분류되며, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 및 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI)와는 구별되는 최종 약리학적 프로파일을 가진다.

[0004] 1970년대에 도입된 이래 트라조돈은 삼환계(Bryant S. G. *et al.*, *Journal of Clinical Psychiatry*, 1990, 51, 27-29), 플루옥세틴(Beasley C. M. *et al.*, *Journal of Clinical Psychiatry*, 1991, 52, 294-299), 파록세틴(Kasper S. *et al.*, *Current Medical Research and Opinion*, 2005, 21 (8), 1139-1146), 세르트랄린(Munizza C. *et al.*, *Current Medical Research and Opinion*, 2006, 22 (6), 1703-1713)을 포함하는 SSRI 및 벤라팍신(Cunningham L. A. *et al.*, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1994, 14 (2), 99-106)과 같은 SNRI 등의 다른 부류에 속하는 다른 잘 알려진 항우울제와 동등한 항우울제임을 입증하였다.

[0005] 전체적으로, 트라조돈은 효과적이고 내성이 좋은 것으로 여겨지며, 가장 흔한 부작용(AE)은 졸음/진정, 두통, 현기증 및 구강 건조증이다(Fagiolini A. *et al.*, 2012, 26, 1033-1049).



[0006]

[0007]

트리아조론 염기

트리아조론 히드로클로라이드

[0008]

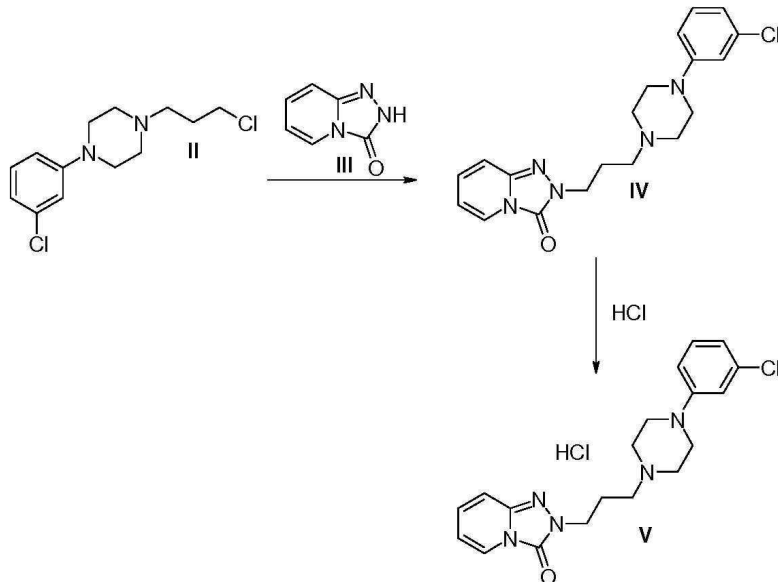
트리아조론은 현재 유리 염기 형태로 그리고 약학적으로 허용가능한 산 부가 염으로서 제조되며, 둘 다 상기에 묘사되어 있다. 바람직한 형태는 유리 염기를 염산으로 처리하여 얻은 히드로클로라이드 염이다.

[0009]

트리아조론의 합성을 위한 여러 방법이 당업계에서 공지되어 있다.

[0010]

본 출원인에 의한 US3381009는 트리아조론 염기(IV)의 합성을 위한 상이한 합성 경로를 개시하며, 그 중에서 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)과 s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III) 사이의 반응은 하기 반응식의 첫 번째 단계에서 도시된 바와 같다.



[0011]

[0012]

트리아조론 염기(IV)는 예를 들어 동일한 출원인에 의한 EP1108722에 기재된 바와 같이 염산으로 처리함으로써 트리아조론 히드로클로라이드(V)로 쉽게 전환될 수 있다.

[0013]

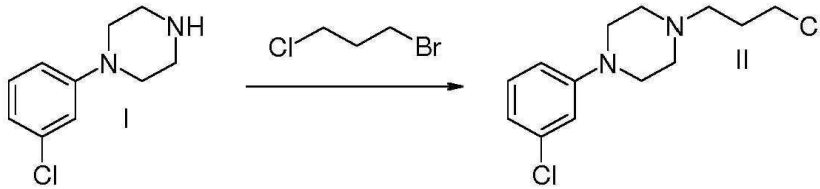
CN105777745는 유기 용매 중에서 염기의 첨가에 의해 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진 및 피리딘 트리아졸론으로부터 고순도 트리아조론 및 트리아조론 히드로클로라이드의 제조를 개시한다. 반응은 환류 온도에서 수행된다고 한다.

[0014]

특히 HU201324B는 수산화나트륨 대신 알칼리 금속 카보네이트 및 촉매량으로 알칼리금속 요소드화물을 첨가하는 것에 의해 디메틸아세트아미드 또는 디메틸포름아미드와 같은 이극성 비양성자성 용매에서 수행되는 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II) 및 s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III)으로부터 트리아조론의 상기 도시된 합성을 기술한다. 이 합성은 몇 시간 내에 수행되며 우수한 품질의 트리아조론 염기를 높은 수율로 제공한다 한다.

[0015]

이 부분에 있어서, 예를 들어 EP0027002 또는 US5900485에 기술된 바와 같이 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)은 *m*-클로로페닐-피페라진(I)을 1-브로모-3-클로로프로판과 반응시킴으로써 쉽게 합성될 수 있다(하기 반응식 참조).



[0016]

[0017]

관련 기술 분야에 기재된 합성 방법은 일반적으로 긴 반응 시간(hours) 및 다량의 독성 시약을 취급하는 것을 수반한다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0018]

본 발명은 상기 문제점을 해결하는 것을 그 과제로 한다.

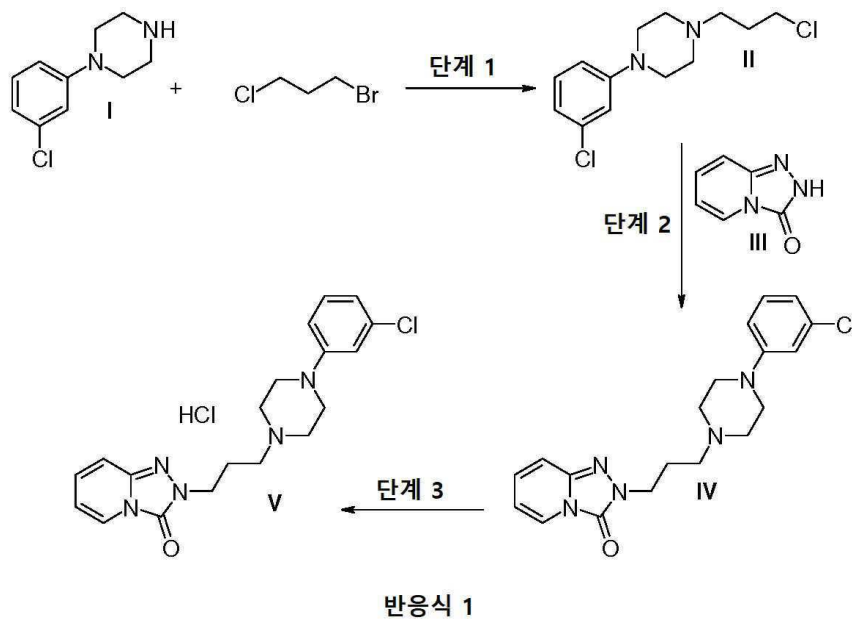
**과제의 해결 수단**

[0019]

본 발명은 트라조돈 염기(IV)를 얻기 위해, N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II) 및 s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III)의 반응에 의한 연속 모드에서 트라조돈의 합성에 관한 것이다.

[0020]

이어서, 트라조돈 염기(IV)는 어떠한 추가 정제 없이 트라조돈 히드로클로라이드(V)로 전환되고(하기 반응식 1), 매우 낮은 함량의 알킬화 물질과 함께 수득되며, 상기 낮은 수준은 15ppm 이하, 바람직하게는 10ppm, 보다 더 바람직하게는 5ppm, 및 보다 바람직하게는 2.5ppm 미만이며, 동일한 출원인에 의한 EP2178850에 기술된 정제 공정에 의해 달성된 것과 적어도 비교할 만하다.



[0021]

[0022]

상기 기재된 반응에 관여하는 알킬화 물질은, 예를 들어 화합물(II)를 얻는데 사용되는 1-브로모-3-클로로프로판, 및 화합물(II) 그 자체이다.

[0023]

소위 "배치" 공정에 사용된 일반적인 반응 기술은 조작자가 많은 양의 상기 물질과 접촉하게 한다.

[0024]

또한, 고온에서의 긴 반응 시간은 단점으로 시약의 분해를 야기하며, 이는 최종 생성물의 수율 및 품질 모두에 악영향을 미친다.

[0025]

본 출원인은 트라조돈의 제조를 위한 보다 안전하고 효율적인 공정이 필요하다고 느꼈다.

[0026]

이러한 요구는 트라조돈 염기(IV)를 생성할 수 있는 유동 반응기에서 수행되는 연속 공정을 사용하는 본 발명에 의해 충족되며, 이는 트라조돈 히드로클로라이드(V)로 더욱 효율적으로 전환되며, 반응 시간이 현저하게 감소하고 알려진 "배치" 절차를 사용하여 현재 얻어진 것들보다 수율과 품질이 비슷하거나 더 높아져, 보다 효과적인

고, 비용 효율적이며 환경 친화적인 공정을 초래한다.

- [0027] 따라서, 본 출원인은 상기 반응식 1에 따른 트라조돈의 제조를 위한 새로운 방법을 개발하였으며, 상기 방법은 유동 반응기에서 수행되는 연속 공정으로 구성된 적어도 하나의 단계를 포함한다.
- [0028] 특히, 본 출원인은 트라조돈의 제조를 위한 연속 공정을 개발하였으며, 상기 연속 공정은 주요 중간체인 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II) 및 s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III)으로부터 출발하는 유동 반응기에서 트라조돈 염기(IV)의 제조를 위한 단계를 포함한다(상기 단계 2, 반응식 1).
- [0029] 이어서, 이렇게 수득된 트라조돈 염기(IV)는 당업계에 공지된 방법을 이용하여 상응하는 히드로클로라이드(V)로 전환된다(상기 단계 3, 반응식 1).
- [0030] 마지막으로, 본 출원인은 또한 상기 기술한 연속 공정을 포함하는 m-클로로페닐-피페라진(I) 및 1-브로모-3-클로로프로판으로부터 출발하는 트라조돈의 제조를 위한 연속 공정을 개발하였다(상기 단계 1 및 2, 반응식 1).
- [0031] 바람직한 실시태양에 따르면, 트라조돈의 합성에서 주요 중간체인 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)은 높은 수율 및 순도로 얻어지며, 단지 몇 분의 반응 시간으로, 알칼리성 수성 매질 및 70°C 초과 온도에서 유동 반응기에서 연속 공정을 통해 이 반응을 수행한다.
- [0032] 주요 중간체(II)는 높은 수율 및 순도로 트라조돈 염기(IV)로 전환되며, 단지 몇 분의 반응 시간으로, 알칼리 수성 매질 및 90°C 초과 온도에서 전술한 바와 같은 유동 반응기에서 연속 공정을 통해 반응을 수행한다.
- [0033] 이 결과는 예를 들어 US 4,254,124, HU 201324 및 J. March, Advanced Organic Chemistry, IV ed., 1992, pag. 370에 개시된 바와 같이 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)과 같은 알킬 할라이드가 고온의 알칼리성 수용액에서 불안정하다는 것이 당업계에 잘 알려져 있다는 사실로 인해 보다 더욱 놀랍다.
- [0034] 따라서, 본 발명은 시약의 필요량과 취급을 대폭 감소시키는 짧은 반응 시간을 가지고, 기존의 "배치" 방법론과 비교할 때 생산 공정의 안전성과 효율성에서의 극적인 개선을 가지며, 높은 수율 및 순도로 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II) 및 트라조돈 염기(IV)를 얻을 수 있게 해준다.
- [0035] 이렇게 수득된 트라조돈 염기(IV)는 농축된 염산을 이용한 간단한 처리에 의해 추가 정제없이 EP2178850B1에 개시된 것과 유사한 품질로 트라조돈 히드로클로라이드(V)로 바로 전환된다.
- [0036] 따라서, 주요 양태에 따르면, 본 발명은 상기 반응식 1의 단계 2에 따른 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II) 및 s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III)으로부터 출발하는 트라조돈 염기(IV) 및 트라조돈 히드로클로라이드(V)의 연속 제조 방법을 제공하며, s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III)의 알칼리성 수용액 및 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)의 유기 용액을 유동 반응기에서 연속적으로 혼합하는 단계, 및 트라조돈 염기(IV)를 바람직하게는 적어도 70%, 보다 바람직하게는 적어도 80%, 보다 더 바람직하게는 90%의 전환 수율로 연속적으로 회수하는 단계를 포함한다. 보다 더 바람직하게 전환 수율은 95%, 97%, 98% 이상이거나 정량적이다.
- [0037] 본 발명은 또한 m-클로로페닐-피페라진(I) 및 1-브로모-3-클로로프로판으로부터 출발하는 트라조돈 염기(IV)의 제조를 위한 연속 공정을 제공하며, 여기서 상기 단계 2의 공정은 유동 반응기에서 연속 모드에서 수행되는 상기 반응식 1의 단계 1에 따른, N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)의 제조에 선행된다.
- [0038] 추가 양태에 따르면, 본 발명은 유동 반응기에서 연속 모드로 상기 반응식 1의 단계 1에 따른 m-클로로페닐-피페라진(I) 및 1-브로모-3-클로로프로판으로부터 출발하는 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)의 제조에 관한 것이다.

**발명의 효과**

- [0039] 본 발명의 내용 중에 포함되어 있다.

**도면의 간단한 설명**

- [0040] 본 발명은 첨부된 도면과 함께 읽을 수 있도록 제한이 아닌 예시로서 주어진 다음 실시예를 읽음으로써 더 잘 이해될 것이다.

도 1은 유동 반응기에서 수행되는 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)(단계 1, 반응식 1 참조)의 제조를 위한 연속 공정의 바람직한 실시태양의 개략도를 도시한다.

도 2는 유동 반응기에서 수행되는 트라조돈 염기(IV)(단계 2, 반응식 1 참조)의 제조를 위한 연속 공정의 바람직한 실시태양의 개략도를 도시한다.

도 3은 단계 1 및 단계 2가 상이한 유동 반응기에서 연속 모드로 수행되고(반응식 1), 단계 3이 배치 모드로 수행되는 트라조돈 HCl(V)의 제조를 위한 연속 공정의 바람직한 실시태양을 나타낸다.

도 4는 단계 1 및 단계 3(반응식 1)이 배치 모드로 수행되는 트라조돈 HCl(V)의 제조를 위한 연속 공정의 대안적인 실시태양을 나타낸다. 단계 2는 본 발명의 주요 양태에 따라 유동 반응기에서 연속 모드로 수행된다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

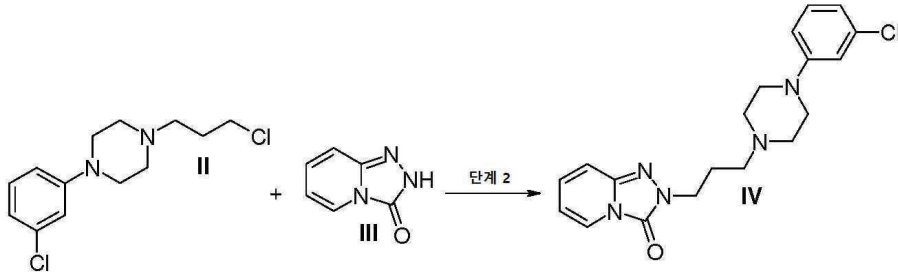
정의

- [0041] 정의
- [0042] 본 발명에서 사용된 용어 "유동 반응기"는 배치 반응기와 달리 화학 반응이 연속적으로 흐르는 스트림에서 수행되고, 생성된 반응 혼합물이 연속적으로 수집되는 시스템을 의미한다.
- [0043] 본 발명에 사용된 용어 "연속 공정"은 적어도 하나의 합성 반응이 연속 모드로 유동 반응기에서 수행되는 공정을 의미한다.
- [0044] 본 발명에서 사용되는 용어 "연속적으로"는 배치, 간헐적 또는 시퀀싱된 작업과 달리, 연속적인 흐름(재료 또는 시간) 기반으로 작동하는 작업을 의미한다. 본 발명의 실시태양에서, "연속적", "연속적으로" 등의 용어는 반응 혼합물에서 상기 하나 이상의 반응물의 유효 농도를 실질적으로 연속적으로 유지하는 방식으로 하나 이상의 반응물을 포함하는 용액의 첨가 모드를 의미할 수 있다. 제품의 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 용액의 증분 첨가는 그 용어가 본 발명에서 사용되는 것처럼 여전히 "연속적"이다.
- [0045] 본 발명에 사용된 용어 "체류 시간(들)"은 반응물의 입자가 용기 내에서 소비하는 평균 시간 길이를 의미한다 (McGraw-Hill Dictionary of Engineering, 2E, Copyright (C) 2003 by The McGraw-Hill Companies, Inc.의 458쪽에 정의된 바와 같음).
- [0046] 본 발명에 사용된 용어 "유체 장치" 또는 "유체 모듈" 등은 유체 스트림의 상호작용에 의해 작동하는 장치를 의미한다(McGraw-Hill Dictionary of Engineering, 2E, Copyright (C) 2003 by The McGraw-Hill Companies, Inc.의 228쪽에 정의된 바와 같음).
- [0047] 본 발명에 사용된 용어 "약"은 포인트 값이 주어졌을 때의 범위를 의미하며, 범위는 주어진 값의 적어도 2% +/-를 포함한다.
- [0048] 본 발명에 사용된 용어 "채널"은 튜브, 입구 등과 같은 반응기의 임의의 진입점을 의미한다.
- [0049] 본 발명에 사용된 용어 "전환 수율(들)", "전환율(들)" 및 "전환"은 HPLC vs 표준 용액에 의해 계산된 반응 혼합물에서 형성된 생성물의 양을 의미한다.

상세한 설명

- [0051] 주요 양태에 따르면, 본 발명은 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II) 및 s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III)으로부터 출발하는 아래 반응식(반응식 2)에 따른 트라조돈 염기(IV)의 제조를 위한 연속 공정에 관한 것으로, s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III)의 알칼리성 수용액 및 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)의 유기 용액을 유동 반응기에서 연속적으로 혼합하는 단계, 및 트라조돈 염기(IV)를 바람직하게는 적어도 70%, 보다 바람직하게는 적어도 80%, 보다 더 바람직하게는 90%의 전환 수율로 연속적으로 회수하는 단계를 포함한다. 보다 더 바람직하게 전환 수율은 95%, 97%, 98%, 99% 이상이거나 정량적이다.

[0052] 바람직하게, 반응기에서 상기 유기 및 상기 알칼리성 수용액의 비는 약 2:1 내지 약 1:2이다.



반응식 2

[0053]

[0054] 특히, 본 발명은 상기 반응식(반응식 2)에 따른 트라조돈의 제조를 위한 연속 공정에 관한 것이며, 다음을 포함한다:

[0055] (i) s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III)의 수용액 및 적어도 하나의 염기성 화합물을 유동 반응기의 제 1 채널에 연속적으로 공급하는 단계;

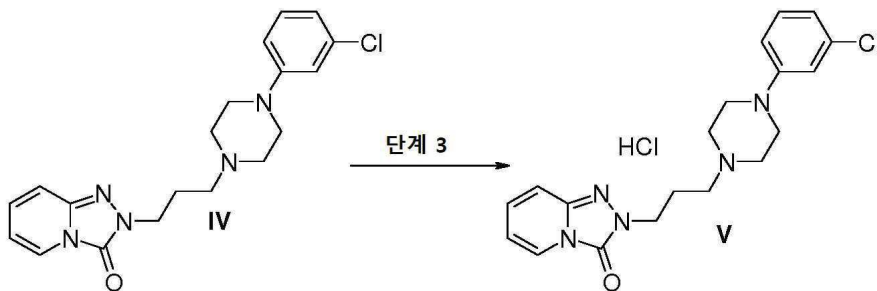
[0056] (ii) 적어도 하나의 유기 용매 중 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)의 유기 용액을 상기 유동 반응기의 제 2 채널에 연속적으로 공급하는 단계;

[0057] (iii) 상기 유동 반응기에서 상기 알칼리성 수용액 및 상기 유기 용액을 적어도 90°C의 온도, 바람직하게는 180 초 이하 및 적어도 70초의 체류 시간에서 연속적으로 혼합함으로써 상기 s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III)을 상기 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)과 연속적으로 반응시키는 단계; 및

[0058] (iv) 상기 유동 반응기로부터 상기 반응 혼합물을 연속적으로 수집하고, 트라조돈 염기(IV)를 분리하는 단계.

[0059] 바람직하게는 단계 iii)에서 상기 유기 및 상기 알칼리 수용액의 비는 약 2:1 내지 약 1:2이다.

[0060] 수집된 반응 혼합물은 전환율을 결정하기 위해, 예를 들어 HPLC에 의해 분석될 수 있고, 이어서 트라조돈 염기(IV)는 표준 기술에 의해, 예를 들어 유기 및 수성상을 분리하고, 예를 들어 증발 또는 증류에 의해 유기상을 농축시켜 오렌지색 유성 잔류물을 획득하고, 이를 예를 들어 이소부탄올로 처리하여 냉각 후 침전에 의해 트라조돈 염기(IV)를 획득한다.



반응식 3

[0061]

[0062] 본 발명의 바람직한 실시태양에 따르면, 트라조돈 염기(IV)는 이어서 단계 v)에 따라, 이의 상응하는 염인 트라조돈 히드로클로라이드(V)(단계 3, 반응식 3)로 전환되며, 이는 트라조돈 염기(IV)를 적어도 하나의 유기 용매에 용해시키고 염산으로 처리하여 트라조돈 히드로클로라이드(V) 결정의 침전을 얻음으로써 수행된다.

[0063] 이어서, 트라조돈 히드로클로라이드(V)의 침전물을 당업자에게 공지된 기술에 따라 여과, 세척 및 건조시킨다.

[0064] 따라서, 본 발명의 연속 공정으로 획득된 트라조돈 염기(IV)는 트라조돈 염기가 일반적인 배치 공정으로 획득될 때 요구되는 추가 정제 단계없이 트라조돈 히드로클로라이드(V)로 직접 전환될 수 있는 품질을 특징으로 한다.

[0065] 트라조돈 HCl(V)은 고순도로, 그리고 매우 낮은 수준의 알킬화 물질로 획득되며, 상기 낮은 수준은 15ppm 이하, 바람직하게는 10ppm, 보다 더 바람직하게는 5ppm이며, 보다 바람직하게는 2.5ppm 미만, 및 적어도 추가 정제가 필요하지 않은 EP2178850B1에 개시된 것과 유사하다.

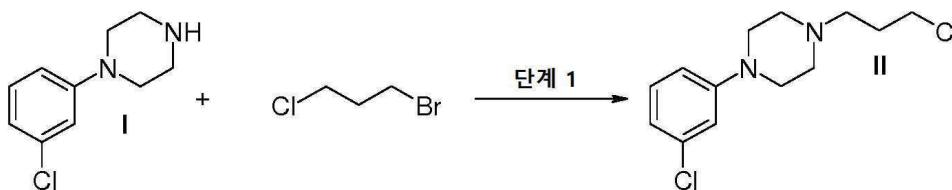
[0066] 따라서, 공정의 단계 i)에 따르면, s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III)을 알칼리성 수용액에 0.3M 내지

1.5M, 바람직하게는 0.5M 내지 1.0M, 보다 더 바람직하게는 0.6M 내지 0.8M의 농도로 용해시킨다.

- [0067] 바람직한 실시태양에서, 상기 s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III)은 상기 알칼리성 수용액에 약 0.6-0.8M의 농도로 용해된다.
- [0068] 바람직하게는, 상기 s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III)의 용액은 iii)에서 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)의 몰당 0.8 내지 2.0몰, 보다 바람직하게는 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)의 몰당 1.0 내지 1.6몰, 보다 더 바람직하게는 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)의 몰당 1.2 내지 1.4몰의 몰비를 달성하도록 제조된다.
- [0069] 바람직한 실시태양에서, 상기 s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III)은 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)의 몰당 약 1몰의 몰비로 첨가된다.
- [0070] 유리하게는, s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III)의 수용액은 적어도 하나의 무기 염기, 적어도 하나의 유기 염기 및 이들의 혼합물을 포함하는 균으로부터 선택된 적어도 하나의 염기성 화합물을 포함한다.
- [0071] 바람직하게는, 무기 염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수소화나트륨, 아마이드나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 인산나트륨, 인산칼륨, 수산화암모늄, 산화마그네슘 및 이들의 혼합물을 포함하는 균으로부터 선택된다.
- [0072] 바람직하게는, 유기 염기는 지방족 및 방향족 아민, 바람직하게는 트리메틸아민, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 트리에탄올아민, N,N-디메틸에탄올아민, N-메틸에탄올아민 및 이들의 혼합물을 포함하는 균으로부터 선택된다.
- [0073] 바람직하게는, 상기 염기성 화합물은 무기 염기이고, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨 및 이들의 혼합물을 포함하는 균으로부터 선택된다.
- [0074] 보다 바람직한 실시태양에서, 염기성 화합물은 수산화나트륨 및 수산화칼륨이다.
- [0075] 바람직하게, 염기성 화합물은 s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III)의 몰당 1.0 내지 1.5몰, 보다 바람직하게는 s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III)의 몰당 1.0 내지 1.3몰의 몰비로 첨가된다.
- [0076] 바람직한 실시태양에서, 상기 염기성 화합물은 s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III)의 몰당 약 1몰의 몰비로 첨가된다.
- [0077] 바람직하게, 상기 염기성 화합물은 0.3M 내지 3.0M, 바람직하게는 0.5M 내지 1.5M, 보다 더 바람직하게는 0.6M 내지 1.0M의 농도로 상기 수용액에 용해된다.
- [0078] 바람직한 실시태양에서, 상기 염기성 화합물은 상기 수용액에 약 0.6 내지 0.8M의 농도로 용해된다.
- [0079] 공정의 단계 ii)에 따르면, N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)을 0.3M 내지 1.5M, 바람직하게는 0.5M 내지 1.0M의 농도로 적어도 하나의 유기 용매에 용해시킨다.
- [0080] 바람직한 실시태양에서, 상기 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)은 약 0.6-0.8M의 농도로 상기 적어도 하나의 유기 용매에 용해된다.
- [0081] 유리하게는, 단계 ii)에서 상기 유기 용매는 극성 비양성자성 용매, 바람직하게는 디메틸포름아미드, 디메틸술폭시드, 아세톤, 테트라히드로푸란, 아세트니트릴, 디옥산; 무극성 용매, 바람직하게는 톨루엔, 디에틸에테르; 극성 양성자성 용매, 바람직하게는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부틸 알코올, 이소부틸 알코올, 벤질 알코올; 및 이들의 혼합물을 포함하는 균으로부터 선택된다.
- [0082] 바람직하게는, 상기 유기 용매는 이소부틸 알코올, 이소프로판올, 디옥산, 아세트니트릴 및 이들의 혼합물을 포함하는 균으로부터 선택된다.
- [0083] 바람직한 실시태양에서, 상기 유기 용매는 이소부틸 알코올 및 아세트니트릴로부터 선택된다.
- [0084] 반응기에서 상기 유기 및 상기 알칼리성 수용액의 비는 가변적이며 약 2:1 내지 약 1:2의 범위일 수 있다.
- [0085] 유리하게는, 상기 알칼리성 수용액 및 상기 유기 용액은 적어도 70초, 바람직하게는 70 내지 300초, 보다 바람직하게는 100 내지 150초의 체류 시간으로 상기 유동 반응기에서 연속적으로 공급 및 혼합된다.
- [0086] 바람직한 실시태양에서, 상기 알칼리성 수용액 및 상기 유기 용액은 상기 유동 반응기에서 약 110 내지 130초의

체류 시간으로 연속적으로 공급 및 혼합된다.

- [0087] 유리하게는, 상기 알칼리성 수용액 및 상기 유기 용액은 적어도 90℃, 바람직하게는 90℃ 내지 170℃, 보다 바람직하게는 130℃ 내지 160℃, 보다 더 바람직하게는 135℃-155℃의 온도에서 상기 유동 반응기 내에서 연속적으로 공급 및 혼합된다.
- [0088] 바람직한 실시태양에서, 상기 알칼리성 수용액 및 상기 유기 용액은 적어도 130℃의 온도에서 상기 유동 반응기에서 연속적으로 공급 및 혼합된다.
- [0089] 다른 바람직한 실시태양에서, 상기 알칼리성 수용액 및 상기 유기 용액은 160℃ 이하의 온도에서 상기 유동 반응기에서 연속적으로 공급 및 혼합된다.
- [0090] 예를 들어, 화합물(II)와 화합물(III) 사이의 1:1 비로, 반응이 125℃에서 수행될 때, 최적 전환 수율을 얻기 위해서는 약 290초의 체류 시간이 필요한 반면, 반응이 150℃에서 수행될 때, 약 115초의 체류 시간으로 최적의 전환 수율이 얻어진다.
- [0091] 첨부된 실시예들과 함께 본 명세서를 읽음으로써, 당업자는 전환 수율을 추가로 개선하기 위해 온도 및 체류 시간 등과 같은 반응 조건을 조정하는 방법을 이해할 수 있을 것이다.
- [0092] 유리하게, 본 발명의 트라조돈 염기(IV)의 제조를 위한 연속 공정은 HPLC에 의해 측정된 적어도 70%, 보다 바람직하게는 적어도 80%, 보다 더 바람직하게는 90%의 전환 수율을 초래한다. 보다 더 바람직하게 전환 수율은 95%, 97%, 98% 이상이거나 정량적이다.
- [0093] 유리하게는, 본 발명의 연속 공정은 적어도 65%, 바람직하게는 적어도 75%, 보다 더 바람직하게는 적어도 85%의 수율로 트라조돈 염기(IV)를 초래한다.
- [0094] 유리하게는, 본 발명의 연속 방법은 HPLC에 의해 측정된 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 95%의 순도, 보다 바람직하게는 96%, 97%, 98% 이상의 순도를 갖는 트라조돈 염기(IV)를 초래하며, 이의 약학적으로 활성인 성분으로의 직접 전환에 적합하다.
- [0095] 바람직한 실시태양에 따르면, 본 발명의 연속 공정은 HPLC에 의한 적어도 99%의 순도를 갖는 트라조돈 염기(IV)를 초래한다.
- [0096] 본 발명의 공정으로 수득된 트라조돈 히드로클로라이드(V)는 상기 정의된 바와 같이 바람직하게는 2.5ppm 미만의 낮은 함량의 알킬화 물질을 특징으로 하며, 따라서 USP 40 NF 35(2017년 12월 1일)에 제공된 약전 요건을 준수한다.
- [0097] 유리하게는, 본 발명의 공정의 단계 v)는 매우 효율적이며 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 보다 더 바람직하게는 적어도 85%의 수율로 트라조돈 히드로클로라이드(V)를 초래한다.
- [0098] 바람직한 실시태양에서, 본 발명의 공정의 단계 v)는 약 90%의 수율로 트라조돈 히드로클로라이드(V)를 초래한다.
- [0099] 유리하게는, 본 발명의 공정의 단계 v)는 HPLC에 의해 측정된 적어도 90%, 보다 더 바람직하게는 적어도 95%의 순도를 갖는 트라조돈 히드로클로라이드(V)를 초래한다. 보다 더 바람직하게는 순도는 96%, 97%, 98%, 99% 이상이다.
- [0100] 바람직한 실시태양에 따르면, 본 발명의 연속 공정은 HPLC에 의해 적어도 99.5%의 순도를 갖는 트라조돈 히드로클로라이드(V)를 초래한다.

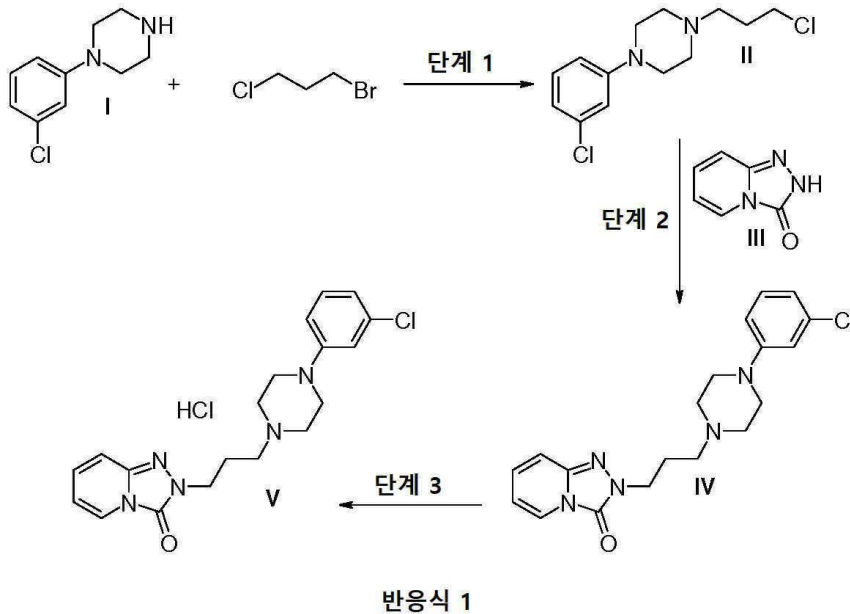


반응식 4

- [0101]
- [0102] 바람직한 실시태양에 따르면, 본 발명의 공정은 다음 단계들:
- [0103] (a) m-클로로페닐-피페라진(I) 및 적어도 하나의 염기성 화합물의 수용액을 유동 반응기의 제 1 채널에 연속적

으로 공급하여 알칼리성 수성상을 제공하는 단계;

- [0104] (b) 선택적으로 적어도 하나의 유기 용매와 함께 1-브로모-3-클로로프로판의 유기상을 상기 유동 반응기의 제 2 채널에 연속적으로 공급하는 단계;
- [0105] (c) 상기 유동 반응기에서 상기 알칼리성 수성상 및 상기 유기상을 적어도 70℃의 온도, 바람직하게는 180초 이하의 체류 시간 및 적어도 40초에서, 연속적으로 혼합함으로써 상기 m-클로로페닐-피페라진(I)을 상기 1-브로모-3-클로로프로판과 연속적으로 반응시키는 단계; 및
- [0106] (d) 상기 유동 반응기로부터 상기 반응 혼합물을 연속적으로 제거하고, 수득된 생성물 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진 염기(II)를 단리하는 단계
- [0107] 를 포함하거나 이로 구성되는, 상기 반응식(단계 1, 반응식 4)에 따른 트라조돈의 합성에서의 주요 중간체인 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)의 제조를 위한 연속 공정을 추가로 포함하며, 이에 선행한다.
- [0108] 생성물은 다음 절차에 의해 단리될 수 있다: 유기상 및 수성상을 분리하고 물을 유기상에 첨가한다. 혼합물의 pH를 산으로 중화시킨다. 수성상을 배출하고 진공 하에서 유기 용매를 증발시켜 화합물(II)를 오일성 잔류물로서 수득한다.
- [0109] 이어서, 수득된 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진 염기(II)는 트라조돈 염기(IV)의 후속 제조를 위해 이를 히드로클로라이드 형태로 전환할 필요없이 그대로 사용된다(반응식 1, 단계 2).



- [0110]
- [0111] 이 바람직한 실시태양에 따르면, 연속 공정은 상기에서 정의된 바와 같이 단계 i)-iv) 및 선택적으로 단계 v)를 포함하여, m-클로로페닐-피페라진(I) 및 1-브로모-3-클로로프로판으로부터 출발하여 상기 반응식 1에 따라 수행되는 트라조돈 염기(IV) 및/또는 트라조돈 히드로클로라이드(V)의 제조를 위한 전체 공정은 다음 단계를 포함한다:
- [0112] (a) m-클로로페닐-피페라진(I) 및 적어도 하나의 염기성 화합물의 수용액을 유동 반응기의 제 1 채널에 연속적으로 공급하여 알칼리성 수성상을 제공하는 단계;
- [0113] (b) 선택적으로 적어도 하나의 유기 용매와 함께 1-브로모-3-클로로프로판의 유기상을 상기 유동 반응기의 제 2 채널에 연속적으로 공급하는 단계;
- [0114] (c) 상기 유동 반응기에서 상기 알칼리성 수성상 및 상기 유기상을 적어도 70℃의 온도, 바람직하게는 180초 이하의 체류 시간 및 적어도 40초에서, 연속적으로 혼합함으로써 상기 m-클로로페닐-피페라진(I)을 상기 1-브로모-3-클로로프로판과 연속적으로 반응시키는 단계; 및
- [0115] (d) 상기 유동 반응기로부터 상기 반응 혼합물을 연속적으로 제거하고, 적어도 하나의 유기 용매와 추가로 혼합

된 수득된 생성물 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)을 단리하는 단계;

- [0116] (i) s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III)의 수용액 및 적어도 하나의 염기성 화합물을 유동 반응기의 제 1 채널에 연속적으로 공급하는 단계;
- [0117] (ii) N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)의 유기 용액 및 적어도 하나의 유기 용매를 상기 유동 반응기의 제 2 채널에 연속적으로 공급하는 단계;
- [0118] (iii) 상기 유동 반응기에서 상기 알칼리성 수용액 및 상기 유기 용액을 적어도 90°C의 온도, 바람직하게는 180 초 이하의 체류 시간 및 적어도 70초에서, 연속적으로 혼합함으로써 상기 s-트리아졸로-[4,3-a]-피리딘-3-온(III)을 상기 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)과 연속적으로 반응시키는 단계; 및
- [0119] (iv) 상기 유동 반응기로부터 상기 반응 혼합물을 연속적으로 제거하고 수득된 생성물 트라조돈 염기(IV)를 단리하는 단계로, 이는 바람직하게는 단계 v)에 따라 상응하는 염인 트라조돈 히드록로라이드(V)로 전환되는 것인 단계(단계 3, 반응식 1),
- [0120] 여기서 시약, 반응물 및 유기 용매는 단계 i)-iv) 및 v)에 대해 상기에서 정의된 바와 같다.
- [0121] 유리하게, 공정의 단계 a)에 따르면, 수용액은 적어도 하나의 무기 염기, 적어도 하나의 유기 염기 및 이들의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 염기성 화합물을 포함한다.
- [0122] 바람직하게, 무기 염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 인산나트륨, 인산칼륨, 수산화암모늄, 산화마그네슘, 히드라진, 히드록실아민 및 이들의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택된다.
- [0123] 바람직하게는, 유기 염기는 바람직하게는 트리메틸아민, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 트리에탄올아민, N,N-디메틸에탄올아민, 퀴놀린, 피리딘, 모르폴린, N-메틸모르폴린 및 이들의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택된다.
- [0124] 바람직하게는, 상기 염기성 화합물은 수산화나트륨, 수산화칼륨, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 및 이들의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택된다.
- [0125] 바람직한 실시태양에서, 상기 염기성 화합물은 수산화나트륨이다.
- [0126] 바람직하게는, 상기 염기성 화합물은 m-클로로페닐-피페라진(I)의 몰당 0.8 내지 3.0몰, 보다 바람직하게는 m-클로로페닐-피페라진(I)의 몰당 0.9 내지 2.0몰, 보다 더 바람직하게는 m-클로로페닐-피페라진(I)의 몰당 1.0 내지 1.5몰의 몰비로 첨가된다.
- [0127] 바람직한 실시태양에서, 상기 염기성 화합물은 m-클로로페닐-피페라진(I)의 몰당 약 1.1몰의 몰비로 첨가된다.
- [0128] 바람직하게, 상기 염기성 화합물은 1.0M 내지 11.0M, 바람직하게는 1.3M 내지 10.5M, 보다 더 바람직하게는 8.0M 내지 10.0M의 농도로 상기 수용액에 용해된다.
- [0129] 바람직한 실시태양에서, 상기 염기성 화합물은 상기 수용액에 약 9.5M의 농도로 용해된다.
- [0130] 상기 정의된 것과 같은 단계 b)에 따르면, 유리하게는, 1-브로모-3-클로로프로판은 m-클로로페닐-피페라진(I)의 몰당 1.0 내지 5.0몰, 보다 바람직하게는 m-클로로페닐-피페라진(I)의 몰당 1.5 내지 4.0몰, 보다 더 바람직하게는 m-클로로페닐-피페라진(I)의 몰당 2.5 내지 3.5몰의 몰비로 첨가된다.
- [0131] 바람직한 실시태양에서, 상기 1-브로모-3-클로로프로판은 m-클로로페닐-피페라진(I)의 몰당 약 3.0 내지 약 4.0몰의 몰비로 첨가된다.
- [0132] 이와 관련하여, 본 출원인은 m-클로로페닐-피페라진(I)의 몰당 알킬화제의 최적 몰비가 약 1.5 내지 4.0몰, 보다 더 바람직하게는 2.5 내지 3.5몰의 범위인 것으로 정의하였다.
- [0133] 유리하게는, 공정의 단계 b)에서 정의된 바와 같이 유기상에서 1-브로모-3-클로로프로판에 선택적으로 조합된 유기 용매는 상기 유기상의 총 중량에 대하여 10중량% 내지 20중량%의 양으로 사용된다.
- [0134] 바람직한 실시태양에서, 상기 유기 용매는 상기 유기상의 총 중량에 대하여 15중량% 내지 20중량%의 양으로 사용된다.
- [0135] 유리하게는, 상기 유기 용매는 극성 비양성자성 용매, 바람직하게는 N-메틸피롤리돈, 디메틸포름아미드, 디메틸

술폭시드, 아세톤, 에틸아세테이트, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴; 및 무극성 용매, 바람직하게는 톨루엔, 벤젠, 디에틸에테르; 및 이들의 혼합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된다.

- [0136] 바람직한 실시태양에서, 상기 유기 용매는 N-메틸피롤리돈이다.
- [0137] 유리하게는, 상기 알칼리성 수성상 및 상기 유기상은 상기 유동 반응기에서 적어도 40초, 바람직하게는 50 내지 120초, 보다 바람직하게는 55 내지 90초의 체류 시간으로 연속적으로 공급 및 혼합된다.
- [0138] 바람직한 실시태양에서, 상기 알칼리성 수성상 및 상기 유기상은 상기 유동 반응기에서 약 60초의 체류 시간으로 연속적으로 공급 및 혼합된다.
- [0139] 유리하게는, 상기 알칼리성 수성상 및 상기 유기상은 상기 유동 반응기에서 적어도 70°C, 바람직하게는 80°C 내지 100°C, 보다 바람직하게는 85°C 내지 95°C의 온도에서 연속적으로 공급되고 혼합된다.
- [0140] 바람직한 실시태양에서, 상기 알칼리성 수성상 및 상기 유기상은 약 88°C의 온도에서 상기 유동 반응기의 상기 유체 모듈에서 연속적으로 공급 및 혼합된다.
- [0141] 상기 정의된 것과 같은 단계 d)에 따르면, 유리하게는, 본 발명의 연속 공정으로 수득되고 상기 기재된 바와 같이 단리된 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)은 트라조돈의 제조를 위한 다음 연속 공정에서, 이의 HCl 염으로의 사전 전환없이 그대로 사용될 수 있다.
- [0142] 이는 반응의 생성물인 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II) 그 자체가 알킬화제이고 취급을 제한하는 것이 더 안전하며 독성 물질의 조작에 대해 항상 더 제한적인 산업 표준을 더 잘 준수할 수 있게 해주기 때문에 이는 추가 이점을 나타낸다.
- [0143] 유리하게, 본 발명의 연속 방법은 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)을 적어도 60%, 바람직하게는 적어도 70%, 보다 더 바람직하게는 적어도 80%의 높은 수율로 초래한다.
- [0144] 바람직한 실시태양에서, 본 발명의 연속 방법은 약 85%의 수율로 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)을 초래한다.
- [0145] 유리하게는, 본 발명의 연속 방법은 HPLC 방법에 의해 측정된 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 보다 더 바람직하게는 적어도 90%의 순도를 갖는 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)을 초래한다.
- [0146] 바람직한 실시태양에서, 본 발명의 연속 공정은 HPLC 방법에 의해 측정된 95%의 순도를 갖는 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)을 초래한다.
- [0147] 그럼에도 불구하고, N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)은 예를 들어 US5,900,485에 기재된 바와 같이 일반적인 "배치" 방법에 의해 제조될 수 있거나 상업적으로 얻을 수 있다.
- [0148] 따라서, 추가 실시태양에 따르면, 본 발명에 따른 공정은 배치 공정을 포함하며 여기서 m-클로로페닐-피페라진(I) 및 1-브로모-3-클로로프로판이 배치로 반응하여 N-(3-클로로페닐)-N'-(3-클로로프로필)-피페라진(II)을 제공하며, 이는 단리되고, 바람직하게 HCl을 이용한 이의 부가 염으로 전환된 후, 단계 i)-iv), 및 바람직하게는 i)-v)에 따른 연속 반응에 공급하는데 사용된다.
- [0149] 유리하게는, 본 발명은 연속 공정을 위한 임의의 적합한 설비를 사용하여 수행될 수 있다.
- [0150] 반응식 1, 단계 1 및 2에 도시된 연속 반응이 개별적으로 수행되고 도 3에 개시된 특정 실시태양에서 기술된 유동 반응기 시스템은 미세 규모 유동 반응기, 바람직하게는 마이크로칩 유동 반응기, 미세유체 유동 반응기, 코일형 유동 반응기, 관형 유동 반응기, 플레이트 반응기, 충전층 반응기, 유동층 반응기, 고정층 반응기이거나 또는 중규모 유동 반응기 또는 대규모 유동 반응기이다.
- [0151] 유동 반응기 시스템은 반응물 상용성, 조건 및 생산 규모를 고려하여 유기 변형을 수행하기에 적합한 것을 선택할 수 있게 해주는 물질(유리, 실리콘, 중합체, 금속, 세라믹)의 어레이로 제조될 수 있다.
- [0152] 바람직하게, 유동 반응기는 마이크로칩 유동 반응기, 미세유체 유동 반응기, 코일형 유동 반응기, 관형 유동 반응기, 플레이트 반응기, 충전층 반응기, 유동층 반응기 및 고정층 반응기를 포함하는 군으로부터 선택된 미세 규모, 중규모 또는 대규모 유동 반응기이다.
- [0153] 보다 더 바람직하게, 반응기는 미세유체 유동 반응기, 칩 중규모 유동 반응기, 코일형 중규모 유동 반응기, 대규모 유동 반응기 및 이들의 조합을 포함하는 군으로부터 선택된다.

[0154] 바람직한 실시태양에 따르면, 단계 1은 세라믹 플레이트 연속 유동 반응기에서 수행되고, 단계 2는 칩 또는 칩 및 코일 결합 유형의 미세 규모 또는 중규모 연속 유동 반응기에서 수행된다.

[0155] **실시예**

[0156] 단계 1의 일반적인 설명:

[0157] *m*-클로로페닐피페라진(I) 및 1-브로모-3-클로로프로판올 도 1에 개략적으로 나타낸 바와 같이 유동 반응기에서 연속적으로 반응시켜, 트라조돈의 합성에서 주요 중간체인 N-클로로페닐-N'-프로필-피페라진(II)을 수득하였다.

[0158] 화합물(I)(채널 2) 및 알칼리성 수용액(채널 3)을 사용하여 유체 모듈 1(도 1에 FM1로 나타냄)에 공급하였다. 1-브로모-3-클로로프로판(화합물(I)에 대해 3.34당량), 또는 1-브로모-3-클로로프로판(화합물(I)에 대해 3.34당량) 및 N-메틸피롤리돈(NMP)(채널 1)을 사용하여 유체 모듈 2(도 1에 FM2로 나타냄)에 공급하였다.

[0159] 두 용액을 모두 가열한 후, 동일한 온도에서 다음 모듈(도 1에 FM3으로 나타냄)에서 두 상을 연속적으로 혼합함으로써 화합물을 반응시켰다.

[0160] 수집 후, 화합물(II)를 다음 워크업에 의해 유기상으로부터 분리하였다: 유기상 및 수성상을 분리하고 물을 유기상에 첨가하였다. 혼합물의 pH를 산으로 중화시켰다. 수성상을 배출하고 진공 하에서 유기 용매를 증발시켜 화합물(II)를 오일성 잔류물로서 수득하였다.

[0161] **실시예 1-3:**

[0162] 단계 1의 일반적인 설명에 보고된 절차를 사용하여 상이한 알칼리성 수용액을 사용하여 반응을 수행하였다. 사용된 반응기는 6개의 유체 모듈(각각 9ml의 내부 부피), 2개의 예열 모듈 및 급냉 유체 모듈이 장착된 코닝의 Advanced-Flow™ 반응기(AFR) G1이었다.

[0163] 하기 표 1은 사용된 반응 조건 및 얻어진 결과를 보여준다.

**표 1**

[0164]

샘플	T (°C)	시간 (초)	염기 (당량)	NaOH 농도	수율 (%)	화합물 II의 순도 <sup>a</sup> (%)	주요 부산물 (%)
1	95	73	NaOH (1.1)	1.7 M	68	96.8	<5
2	95	86	NaOH (1) TEA <sup>b</sup> (0.11)	1.7 M	70	94.6	<5
3	94	73	TEA <sup>b</sup> (1.1)	-	65	96.3	<5

[0165] <sup>a</sup> HPLC에 의해 측정됨;

[0166] <sup>b</sup> TEA: 트리에틸아민

[0167] 표 1은 모든 테스트된 조건이 94%보다 높은 순도로 65% 이상의 수율을 얻을 수 있음을 보여준다.

[0168] **실시예 4-6:**

[0169] 단계 1의 일반적인 설명에 보고된 절차를 사용하여 상이한 평균 온도에서 반응을 수행하였다(표 2). 모든 반응은 1.7M NaOH 용액(*m*-클로로페닐피페라진(I)에 대해 1.1당량)을 사용하여 실행되었다. 사용된 반응기는 6개의 유체 모듈(각각 9ml의 내부 부피), 2개의 예열 모듈 및 급냉 유체 모듈이 장착된 코닝의 Advanced-Flow™ 반응기(AFR) G1이었다.

**표 2**

[0170]

샘플	T (°C)	시간 (초)	수율 (%)	화합물 II의 순도 <sup>a</sup> (%)	주요 부산물 <sup>a</sup> (%)
4	77	109	42	98	<5
5	107	112	97	90	>5
6	121	109	100	83	>5

[0171] <sup>a</sup> HPLC에 의해 측정됨

[0172] 상기 표 2에 요약된 결과로부터 온도가 증가하면 수율은 증가하였지만, 주요 부산물의 양이 증가하고 순도가 감소한 것이 명확하게 나타났다.

[0173] 실시예 7-9:

[0174] 단계 1의 일반적인 설명에 보고된 절차를 사용하여 수용액 중 염기의 농도를 9.5M로 증가시키고 NMP의 %를 변화시키는 반응을 수행하였다(표 3). 사용된 반응기는 6개의 유체 모듈(각각 9ml의 내부 부피), 2개의 예열 모듈 및 급냉 유체 모듈이 장착된 코닝의 Advanced-Flow™ 반응기(AFR) G1이었다.

[0175] 반응을 9.5M NaOH 용액(*m*-클로로페닐피페라진(I)에 대해 1.1당량)을 사용하여 수행하였다.

**표 3**

샘플	T (°C)	시간 (초)	NMP (%)	수율 (%)	화합물 II의 순도 <sup>b</sup> (%)	주요 부산물 <sup>b</sup> (%)
7	81	67	10	84	94.7	<5
8	88	60	15	84	95.2	<5
9	88	60	20	86	95.5	<5

[0177] <sup>b</sup> HPLC에 의해 측정됨

[0178] 표 3에 요약된 결과는 모든 경우에서 84% 이상의 수율 및 약 95%의 순도로 화합물(II)를 얻을 수 있음을 보여준다.

[0179] 단계 2의 일반적인 설명:

[0180] 화합물(II) 및 *s*-트리아졸로-[4,3-*a*]-피리딘-3-온(III)을 도 2에 개략적으로 나타낸 바와 같이 유동 반응기에서 연속적으로 반응시켜 트라조돈 염기(IV)를 수득하였다.

[0181] *s*-트리아졸로-[4,3-*a*]-피리딘-3-온(III)의 알칼리성 수용액을 사용하여 유동 반응기의 제 1 유체 모듈의 채널 1에 공급하였다(도 2에서 FM1로 나타냄). 화합물(II)의 유기 용액을 사용하여 유동 반응기의 제 2 유체 모듈의 채널 2에 공급하였다(도 2에서 FM2로 나타냄).

[0182] 두 용액을 가열한 다음, 동일한 온도에서 유동 반응기의 제 3 유체 모듈(도 2에서 FM3으로 표시됨)에서 두 용액을 연속적으로 혼합함으로써 화합물을 반응시켰다.

[0183] 수집 후, 트라조돈 염기(IV)로의 전환을 결정하기 위해, 혼합물을 약전 USP 40 NF 35(2017년 12월 1일)에 기재된 HPLC 방법으로 분석하고, 순수한 트라조돈 염기(IV)의 표준 용액의 적정 곡선의 피크에 대해 트라조돈 염기(IV)와 관련된 피크를 평가하였다.

[0184] 실시예 10-15:

[0185] 단계 2의 일반적인 설명에 보고된 절차를 사용하여 화합물(III) 및 NaOH(1당량)의 0.6M 수용액을 이소부탄올 내 0.6M 화합물(II) 용액과 혼합하여 체류 시간 및 평균 온도를 변화시키는 반응을 수행하였다(표 4). 사용된 반응기는 PTFE 반응기 홀더, ETFE 체크 밸브 및 FEP 튜브가 있는 UltraFlex Labtrix® 스타트 시스템, 장치 유형 3227이었다.

[0186] 모든 실험은 1:1의 화합물(III)/화합물(II) 물비로 수행되었다.

**표 4**

샘플	시간 (초)	T (°C)	화합물 IV <sup>a</sup> (%)
10	117	125	81
11	117	150	92

12	234	125	81
13	234	150	87
14	293	125	90
15	293	150	80

[0188] <sup>a</sup> HPLC에 의해 측정된 전환율

[0189] 표 4는 테스트된 모든 조건이 80% 이상의 전환율을 달성할 수 있음을 보여준다.

[0190] 실시예 16-21:

[0191] 단계 2의 일반적인 설명에 보고된 절차를 사용하여 0.6M의 화합물(III) 및 NaOH(1.25당량)의 0.6M 수용액을 이소부탄을 내 0.6M 화합물(II) 용액과 혼합하여 체류 시간, 평균 온도뿐만 아니라 서로 다른 화합물(III)/화합물(II) 몰비를 얻기 위한 두 용액의 유속을 변화시키는 반응을 수행하였다(표 5). 사용된 반응기는 PTFE 반응기 홀더, ETFE 체크 밸브 및 FEP 튜브가 있는 UltraFlex Labtrix® 스타트 시스템, 장치 유형 3227이었다.

표 5

[0192]

샘플	시간 (초)	T (°C)	화합물 (III)/ 화합물 (II) 비	화합물 IV <sup>a</sup> (%)
16	78	125	1:1	61.6
17	78	150	1:1	86.8
18	117	125	1.3:1	72.6
19	117	150	1.3:1	93.5
20	234	125	1:1	81.6
21	234	150	1:1	77.7

[0193] <sup>a</sup> HPLC에 의해 측정된 전환율

[0194] 2:1 내지 1:2의 수성상/유기상 비를 얻기 위해 1:1의 몰비를 유지하고 두 용액의 유속을 변화시키는 다수의 시험이 또한 수행되었다. 모든 경우에서, 얻어진 결과는 (HPLC에 의한) 전환율 측면에서 비교 가능하였다.

[0195] 실시예 22-25:

[0196] 단계 2의 일반적인 설명에 보고된 절차를 사용하여 유기 용매로서 아세트니트릴을 사용한 반응을 수행하였다.

[0197] 하기 표 6은 아세트니트릴 내 0.6M의 화합물(III)의 알칼리성 수용액과 0.6M의 화합물(II)의 용액(1:1의 화합물(III)/화합물(II) 몰비)을 117초의 체류 시간으로 혼합하고 평균 온도와 사용된 염기를 변화시킨 반응을 수행한 결과를 나타낸다(표 6). 사용된 반응기는 PTFE 반응기 홀더, ETFE 체크 밸브 및 FEP 튜브가 있는 UltraFlex Labtrix® 스타트 시스템, 장치 유형 3227이었다.

표 6

[0198]

샘플	T (°C)	염기 (1당량)	화합물 IV <sup>a</sup> (%)
22	125	NaOH	92.2
23	150	NaOH	>99.0
24	125	KOH	71.2
25	150	KOH	89.6

[0199] <sup>a</sup> HPLC에 의해 측정된 전환율

[0200] 실시예 26-29

[0201] 또한, 아세토니트릴에서 수행된 반응의 경우, 2:1 내지 1:2의 수성상/유기상 비를 얻기 위해 물비 1:1을 유지하고 두 용액의 농도 및 유속을 변화시키는 여러 테스트를 수행하였다. 모든 경우에서, 얻어진 결과는 (HPLC를 통해 측정된) 전환율의 측면에서 비교 가능하였다.

[0202] 더불어, 아세토니트릴 내 상이한 농도의 화합물(III)과 NaOH 또는 KOH의 수용액과 0.6M 화합물(II) 용액을 117초의 체류 시간으로 혼합하고, 평균 온도는 물론 상이한 화합물(III)/화합물(II) 물비를 얻기 위해 유속을 변화시키는 반응을 수행하였다(표 7). 사용된 반응기는 PTFE 반응기 홀더, ETFE 체크 밸브 및 FEP 튜브가 있는 UltraFlex Labtrix® 스타트 시스템, 장치 유형 3227이었다.

표 7

샘플	T (°C)	화합물 (III) / 화합물 (II) 비	염기 (당량) <sup>a</sup>	농도 (M) 화합물 III	화합물 IV <sup>b</sup> (%)
26	125	1.3:1	NaOH (1.25)	0.6	96.7
27	150	1.3:1	NaOH (1.25)	0.6	98.3
28	125	1:1	KOH (1.0)	1.2	84.7
29	150	1:1	KOH (1.0)	1.2	94.6

[0204] <sup>a</sup> 화합물 III에 대하여

[0205] <sup>b</sup> HPLC에 의해 측정된 전환율

[0206] 실시예 30

[0207] 단계 2의 일반적인 설명에 보고된 절차를 사용하여 화합물(III)/화합물(II) 물비 1:1을 유지하면서 화합물(III) 0.6M 수용액 및 NaOH(1당량)과 화합물(II) 0.6M 용액을 145°C의 온도 및 120초의 체류 시간으로 이소부탄올에서 혼합하는 반응을 수행하였다. 반응은 전기적으로 가열된 코일(PTFE-폴리테트라플루오로에틸렌) 반응기와 결합된 시약 예열 및 사전 혼합을 위한 2채널 봉규산 유리 정적 혼합기 칩 반응기에 시약을 전달하는 두 개의 고압 펌프가 장착된 Flow Syn UNIQUIS 시스템에서 수행되었다.

[0208] 수집된 300ml 부피는 워크업 후 트라조돈 염기(IV)를 제공하였다. 간단히, 상들을 분리하고, 유기상을 농축시켜 오렌지색 유성 잔류물을 얻었고, 이를 이소부탄올로 희석하였다.

[0209] 트라조돈 염기(IV)를 냉각 후 침전에 의해 단리하고(황색 고체, 수율 66%), HPLC로 분석하였다(순도: 99.4%).

[0210] 단계 3의 일반적인 설명:

[0211] 단계 2에 기재된 바와 같이 제조된 트라조돈 염기(IV)를 아세톤에 용해시켰다. 물을 첨가하고 혼합물을 교반하여 약 50°C로 가열하였다. 이어서, 염산(12N)을 첨가하여 온도를 50°C 미만, pH=3-4까지 유지하였다.

[0212] 수득된 용액을 천천히 냉각시켰다. 5°C의 온도에 도달하면, 냉각된 현탁액을 부흐너(Buchner) 필터에서 여과하고, 아세톤으로 2회 세척하고, 용매를 60°C에서 진공하에 제거하였다.

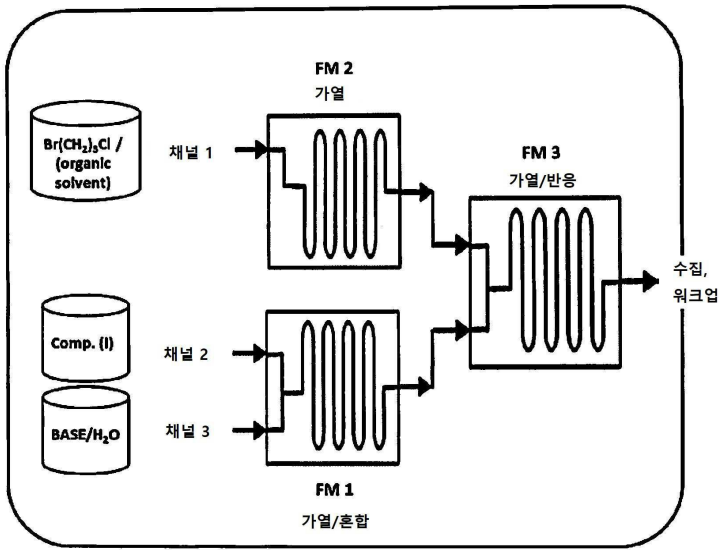
[0213] 수득된 트라조돈 히드로클로라이드(V)를 HPLC로 분석하였다.

[0214] 실시예 31

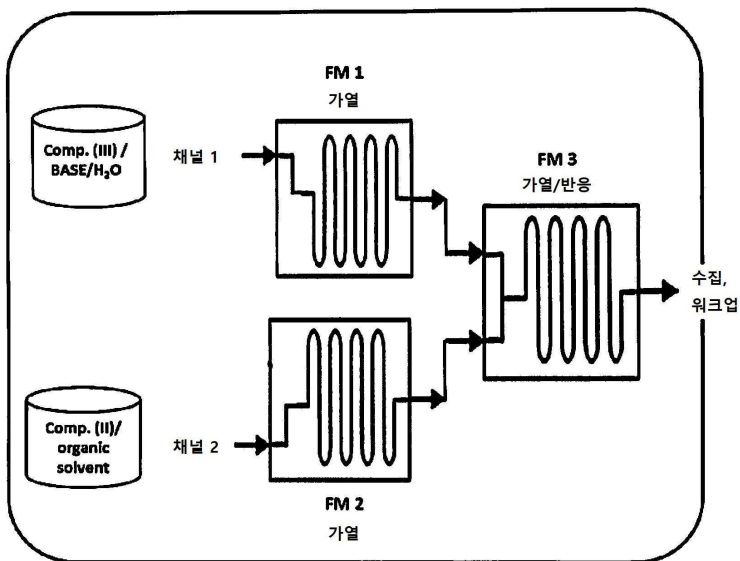
[0215] 단계 3의 일반적인 설명에 보고된 절차를 사용하여 실시예 30에서 수득된 트라조돈 염기(IV)의 히드로클로라이드 염을 제조하였다(20g). 트라조돈 히드로클로라이드(V)를 회백색 고체로서 90%의 수율로 단리하고, HPLC에 의해 분석하였다(순도 99.8%).

도면

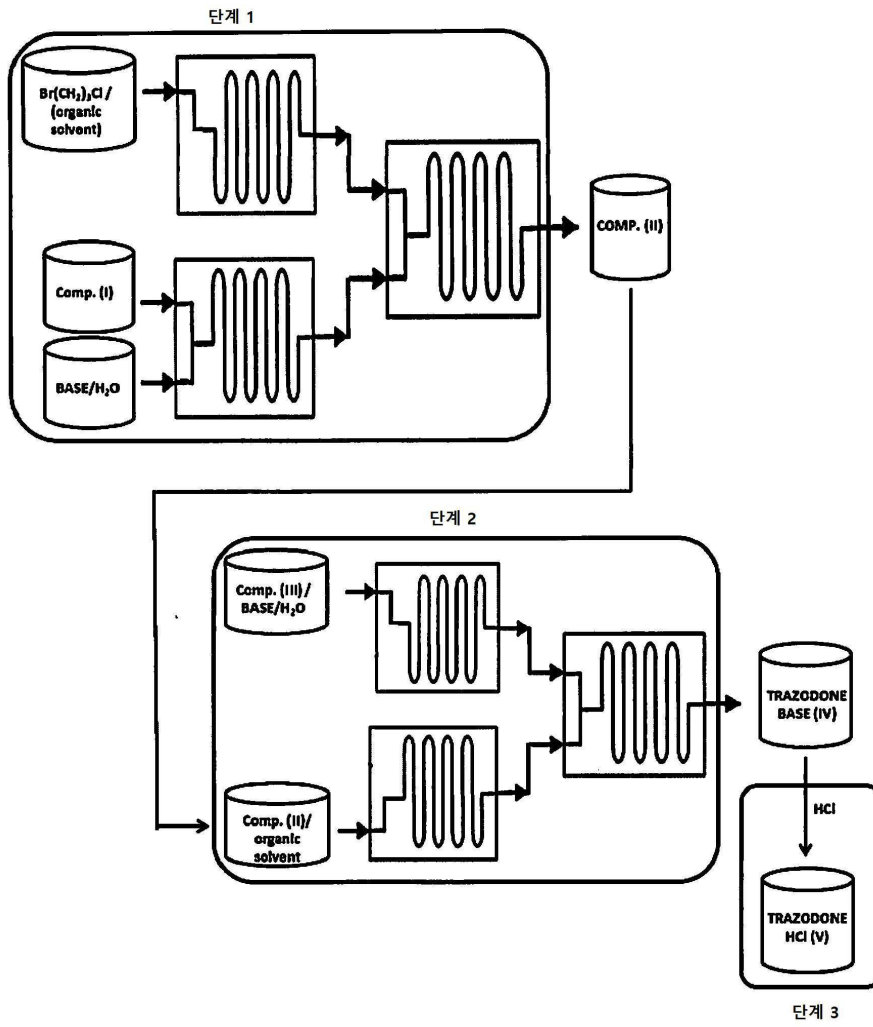
도면1



도면2



도면3



도면4

