

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 916 406**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

B01J 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.02.2019 PCT/EP2019/052690**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.08.2019 WO19154770**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2019 E 19702619 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2022 EP 3749668**

54 Título: **Procedimiento continuo para la preparación de trazodona**

30 Prioridad:

07.02.2018 EP 18155470

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.06.2022

73 Titular/es:

**AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI
FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. (100.0%)
Viale Amelia, 70
00181 Roma, IT**

72 Inventor/es:

**IACOANGELI, TOMMASO;
MORO, LEONARDO MARIO;
CARACCILO TORCHIAROLO, GIULIANO;
CAVARISCHIA, CLAUDIA y
FURLOTTI, GUIDO**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 916 406 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento continuo para la preparación de trazodona

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de trazodona que se lleva a cabo en un modo continuo en un reactor de flujo.

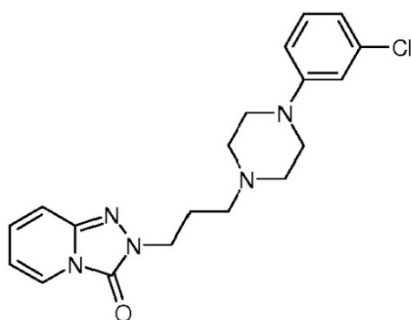
10 **Estado de la técnica**

La trazodona, o 2-[3-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinilpropil]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridín-3(2H)-ona, es un fármaco antidepresivo multifuncional y multimodal que actúa a través de receptores de 5-HT y que inhibe el transportador de 5-HT.

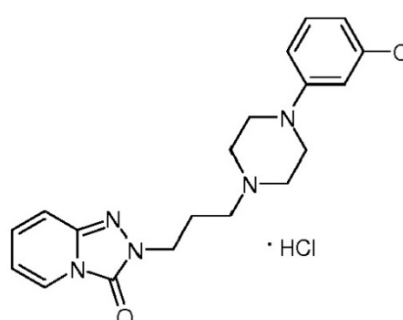
15 La trazodona se clasifica como un antidepresivo 'multimodal' (Sulcova A., *Psychiatrie*, 2015, 19 (1), 49-52), con un perfil farmacológico resultante que es diferente al perfil de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) y de los inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (SNRI).

20 Desde su introducción en los años 1970, la trazodona ha demostrado su equivalencia antidepresiva respecto a otros antidepresivos bien conocidos de diferentes clases, tales como los antidepresivos tricíclicos (Bryant S. G. et al., *Journal of Clinical Psychiatry*, 1990, 51, 27-29), los SSRI, incluyendo la fluoxetina (Beasley C. M. et al., *Journal of Clinical Psychiatry*, 1991, 52, 294-299), la paroxetina (Kasper S. et al., *Current Medical Research and Opinion*, 2005, 21 (8), 1139-1146), la sertralina (Munizza C. et al., *Current Medical Research and Opinion*, 2006, 22 (6), 1703-1713) y los SNRI, tales como la venlafaxina (Cunningham L. A. et al., *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1994, 14 (2), 99-106).

25 En términos generales, la trazodona se considera eficaz y bien tolerada, y los sucesos adversos (SA) más habituales son la somnolencia/sedación, las cefaleas, los mareos y la boca seca (Fagiolini A. et al., 2012, 26, 1033-1049).



BASE TRAZODONA

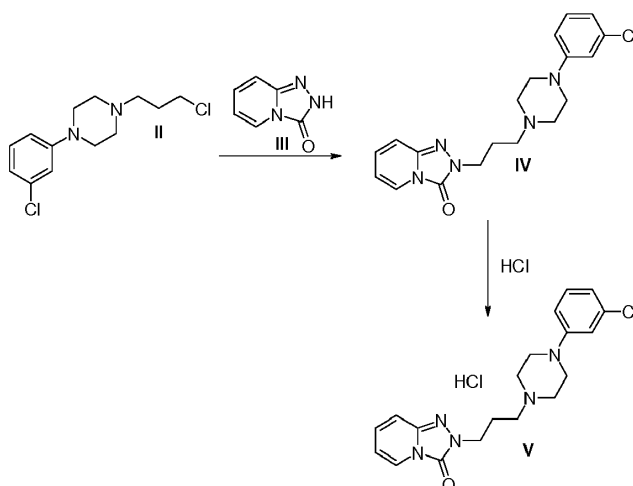


HIDROCLORURO DE TRAZODONA

35 La trazodona actualmente se produce en la forma de base libre y como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, ambas ilustradas anteriormente. La forma preferida es la sal hidrocloreuro obtenida mediante tratamiento de la base libre con ácido clorhídrico.

Son conocidos a partir de la técnica varios métodos para la síntesis de la trazodona.

40 El documento US3381009, por el presente solicitante, da a conocer diferentes rutas sintéticas para la síntesis de trazodona base (IV), entre ellas la reacción entre N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) y s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III), tal como se ilustra en la primera etapa del esquema, posteriormente.

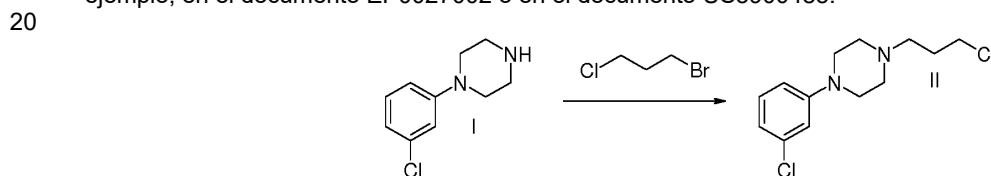


La trazodona base (IV) puede convertirse fácilmente en hidrocloreto de trazodona (V) mediante el tratamiento con ácido clorhídrico, tal como se indica en, por ejemplo, la patente EP1108722 por el mismo solicitante.

5 El documento CN105777745 da a conocer la preparación de trazodona altamente pura e hidrocloreto de trazodona a partir de N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina y piridíntriazolona, en disolventes orgánicos y mediante la adición de una base. Se afirma que la reacción se lleva a cabo a la temperatura de reflujo.

10 La patente HU201324B describe la síntesis anteriormente ilustrada de trazodona a partir de N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) y s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III), llevada a cabo en un disolvente aprótico dipolar, tal como dimetilacetamida o dimetilformamida, mediante la adición de un carbonato de metal alcalino, alternativamente a hidróxido sódico, y un yoduro de metal alcalino en una cantidad catalítica. Se afirma que dicha síntesis se lleva a cabo en unas cuantas horas y para proporcionar trazodona base de buena calidad con altos rendimientos.

15 Por su parte, la N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) puede sintetizarse fácilmente haciendo reaccionar N-clorofenil-piperazina (I) con 1-bromo-3-cloropropano (ver el esquema, a continuación), tal como se indica, por ejemplo, en el documento EP0027002 o en el documento US5900485.



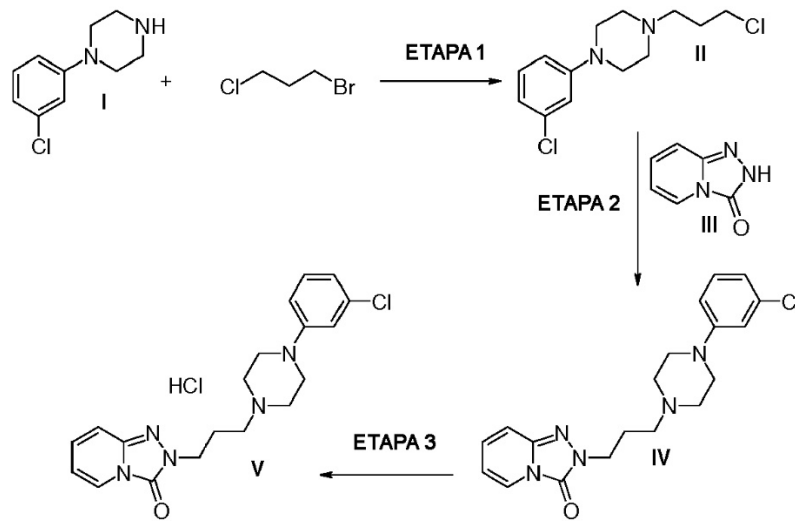
20 Los métodos sintéticos descritos en la técnica generalmente implican un tiempo de reacción prolongado (horas) y la manipulación de cantidades elevadas de reactivos tóxicos.

25 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a la síntesis de trazodona en un modo continuo mediante la reacción de N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) y s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III) para obtener trazodona base (IV).

30 A continuación, la trazodona base (IV) se convierte sin ninguna purificación adicional en hidrocloreto de trazodona (V) (esquema 1, a continuación), obtenido con un contenido muy bajo de sustancias alquilantes, en el que dicho nivel bajo no es superior a 15 ppm, preferentemente 10 ppm, todavía más preferentemente 5 ppm, y más preferentemente inferior a 2.5 ppm, y por lo menos comparable al alcanzado mediante el procedimiento de purificación descrito en la patente EP2178850 por el mismo solicitante.

35



Esquema 1

Las sustancias alquilantes implicadas en las reacciones anteriormente indicadas son, por ejemplo, 1-bromo-3-cloropropano, utilizado para obtener el compuesto (II) y el compuesto (II) mismo.

5

Las técnicas de reacción habituales utilizadas en los denominados procedimientos "por lotes" fuerzan a que el operador entre en contacto con cantidades elevadas de dichas sustancias.

10

Además, un tiempo de reacción prolongado a temperaturas elevadas proporciona como desventaja una descomposición de los reactivos, lo que presenta un efecto adverso tanto sobre el rendimiento como la calidad del producto final.

El solicitante percibe que existe una necesidad de un procedimiento más seguro y más eficiente para la preparación de la trazodona.

15

Dicha necesidad resulta satisfecha por la presente invención, con un procedimiento continuo que se lleva a cabo en un reactor de flujo, que permite producir trazodona base (IV), que se convierte posteriormente en hidrocloreuro de trazodona (V) más eficientemente, con tiempos de reacción extremadamente reducidos y rendimientos y calidad similares o superiores a los actualmente obtenidos con los procedimientos "por lotes" conocidos, resultando de esta manera en un procedimiento más eficiente, eficaz respecto a los costes y respetuoso con el medio ambiente.

20

De esta manera, el solicitante ha desarrollado un nuevo método para la preparación de trazodona, según el esquema 1, anteriormente, en el que dicho método comprende por lo menos una etapa que consiste en un procedimiento continuo que se lleva a cabo en un reactor de flujo.

25

En particular, el solicitante ha desarrollado un procedimiento continuo para la preparación de trazodona, en el que dicho procedimiento continuo comprende una etapa de preparación de trazodona base (IV) en un reactor de flujo partiendo del producto intermedio clave N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) y s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III) (etapa 2, esquema 1, anteriormente).

30

A continuación, la trazodona base obtenida de esta manera (IV) se convierte en el hidrocloreuro correspondiente (V) mediante métodos conocidos de la técnica (etapa 3, esquema 1, anteriormente).

35

Finalmente, el solicitante asimismo ha desarrollado un procedimiento continuo para la preparación de trazodona que parte de m-clorofenil-piperazina (I) y 1-bromo-3-cloropropano, que comprende el procedimiento continuo que se ha indicado anteriormente (etapas 1 y 2, esquema 1, anteriormente).

40

Según una forma de realización preferida, la N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II), producto intermedio clave en la síntesis de la trazodona, se obtiene con rendimientos y pureza elevados y en solo unos pocos minutos de tiempo de reacción, llevando a cabo además dicha reacción mediante un procedimiento continuo, en un medio acuoso alcalino y a temperaturas superiores a 70°C en un reactor de flujo.

45

El producto intermedio clave (II) se convierte en trazodona base (IV), con elevados rendimientos y pureza, y con solo unos pocos minutos de tiempo de reacción, llevando a cabo la reacción mediante un procedimiento continuo, en medio acuoso alcalino y a temperaturas superiores a 90°C en un reactor de flujo tal como se ha indicado anteriormente.

Dicho resultado es todavía más inesperado debido al hecho de que es bien conocido en la técnica que los haluros de alquilo, tales como N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II), son inestables en soluciones acuosas alcalinas a temperaturas elevadas, tal como se da a conocer en, por ejemplo, la patente nº US 4.254.124 y el documento HU 201324, y en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4ª ed., 1992, pág. 370.

De esta manera, la presente invención permite obtener N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) y trazodona base (IV) con elevado rendimiento y pureza, con tiempos de reacción cortos, reduciendo drásticamente la cantidad necesaria y la manipulación de reactivos, con una mejora drástica de la seguridad y la eficiencia del procedimiento de producción en comparación con las metodologías "por lotes" clásicas.

La trazodona base (IV) obtenida de esta manera se convierte directamente, mediante tratamiento simple con ácido clorhídrico concentrado, en hidrocloreto de trazodona (V) con una calidad comparable a la dada a conocer en la patente EP2178850B1, sin purificación adicional.

Por lo tanto, según un aspecto principal, la presente invención proporciona un procedimiento continuo para la preparación de trazodona base (IV) e hidrocloreto de trazodona (V) que parte de N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) y s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III), según la etapa 2 del esquema 1, anteriormente, que comprende mezclar en continuo en un reactor de flujo una disolución acuosa alcalina de s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III) y una disolución orgánica de N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II), y recuperar continuamente trazodona base (IV), preferentemente con un rendimiento de conversión de por lo menos 70%, más preferentemente de por lo menos 80%, todavía más preferentemente de 90%. Todavía más preferentemente, unos rendimientos de conversión iguales o superiores a 95%, 97%, 98%, o rendimientos cuantitativos.

La invención proporciona además un procedimiento continuo para la preparación de trazodona base (IV) que parte de m-clorofenil-piperazina (I) y 1-bromo-3-cloropropano, en el que el procedimiento de la etapa 2, anteriormente, está precedido por la preparación de N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II), según la etapa 1 del esquema 1, anteriormente, que se lleva a cabo de un modo continuo en un reactor de flujo.

Según un aspecto adicional, la invención se refiere a la preparación de N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) partiendo de m-clorofenil-piperazina (I) y 1-bromo-3-cloropropano, según la etapa 1 del esquema 1, anteriormente, en un modo continuo en un reactor de flujo.

Breve descripción de los dibujos

La presente invención se entenderá mejor mediante la lectura de los ejemplos siguientes, que se proporcionan a título ilustrativo y no limitativo, que deben leerse haciendo referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

la figura 1 ilustra una representación esquemática de una forma de realización preferida del procedimiento continuo para la preparación de N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) (ver la etapa 1, esquema 1) que se lleva a cabo en un reactor de flujo.

La figura 2 ilustra una representación esquemática de una forma de realización preferida del procedimiento continuo para la preparación de trazodona base (IV) (ver la etapa 2, esquema 1) que se lleva a cabo en un reactor de flujo.

La figura 3 representa una forma de realización preferida del procedimiento continuo para la preparación de HCl de trazodona (V), en la que la etapa 1 y la etapa 2 se llevan a cabo en un modo continuo en diferentes reactores de flujo (esquema 1) y la etapa 3 se lleva a cabo en un modo por lotes.

La figura 4 representa una forma de realización alternativa del procedimiento continuo para la preparación de HCl de trazodona (V), en el que la etapa 1 y la etapa 3 (esquema 1) se llevan a cabo en un modo por lotes. La etapa 2 se lleva a cabo en un modo continuo en un reactor de flujo, según el aspecto principal de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "reactor de flujo" se refiere a un sistema en el que se lleva a cabo una reacción química en una corriente en flujo continuo y la mezcla de reacción resultante se recoge continuamente, en contraste con un reactor por lotes.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "procedimiento continuo" se refiere a un procedimiento en el que se lleva a cabo por lo menos una reacción sintética en un reactor de flujo en un modo continuo.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "continuamente" se refiere a las operaciones que se llevan a cabo en un flujo continuo (materiales o tiempo), en contraste con las operaciones por lotes, intermitentes o secuenciales. En formas de realización de la presente invención, los términos "continuo", "continuamente" y similares, pueden referirse a un modo de adición de una disolución que comprende uno o más reactivos de manera que se mantiene una concentración eficaz de dicho reactivo o reactivos en la mezcla de reacción de manera sustancialmente continua. La adición gradual de disolución que no afecta sustancialmente a la naturaleza del producto todavía es "continua" según se utiliza este término en la presente memoria.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "tiempo o tiempos de estancia" se refiere al periodo medio de tiempo que pasa una partícula de reactivo dentro de un recipiente (según se define en la página 458 de McGraw-Hill Dictionary of Engineering, 2E, Copyright (C) 2003 by The McGraw-Hill Companies, Inc.).

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "dispositivo fluídico" o "módulo fluídico" y similares, se refiere a un dispositivo que funciona mediante la interacción de corrientes de fluido (según se define en la página 228 de McGraw-Hill Dictionary of Engineering, 2E, Copyright (C) 2003 by The McGraw-Hill Companies, Inc.).

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "aproximadamente" pretende referirse a un intervalo en el caso de que se proporcione un valor puntual, en el que el intervalo comprende por lo menos un 2% +/- respecto al valor proporcionado.

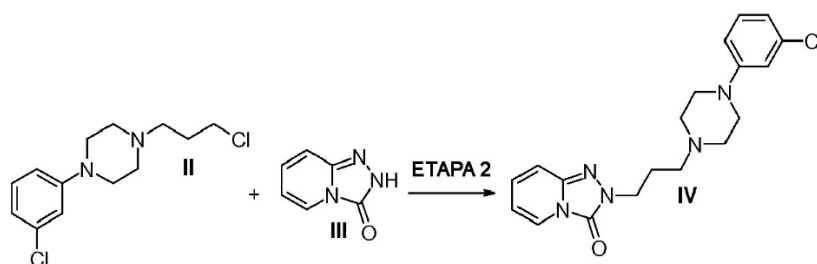
Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "canal" pretende referirse a cualquier punto de entrada de un reactor, tal como un tubo, una admisión, etc.

Tal como se utiliza en la presente memoria, las expresiones "rendimiento o rendimientos de conversión", "tasa o tasas de conversión" y "conversión" se refieren a la cantidad de producto formado en la mezcla de reacción, calculada mediante HPLC frente a la disolución patrón.

Descripción detallada

Según un aspecto principal, la presente invención se refiere a un procedimiento continuo para la preparación de trazodona base (IV) que parte de N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) y s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III), según el esquema de reacción, posteriormente (esquema 2), que comprende mezclar en continuo en un reactor de flujo una disolución acuosa alcalina de s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III) y una disolución orgánica de N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II), y recuperar continuamente trazodona base (IV), preferentemente con un rendimiento de conversión de por lo menos 70%, más preferentemente de por lo menos 80%, todavía más preferentemente de 90%. Todavía más preferentemente, unos rendimientos de conversión iguales o superiores a 95%, 97%, 98%, 99% o rendimientos cuantitativos.

Preferentemente, la proporción de dicha disolución orgánica y dicha disolución acuosa alcalina en el reactor es de entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 1:2.



Esquema 2

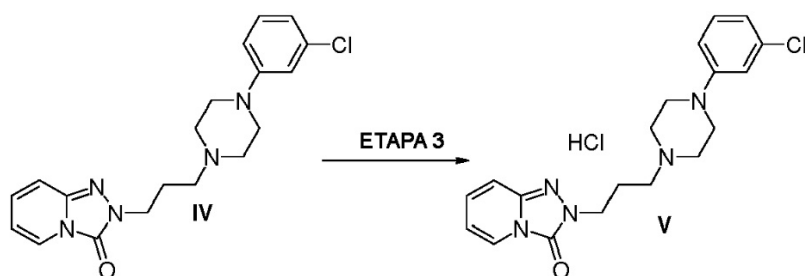
En particular, la invención se refiere a un procedimiento continuo para la preparación de trazodona según el esquema de reacción, anteriormente (esquema 2), que comprende:

- (i) alimentar continuamente un primer canal de un reactor de flujo con una disolución acuosa de s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III) y por lo menos un compuesto básico,
- (ii) alimentar continuamente un segundo canal de dicho reactor de flujo con una disolución orgánica de N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) en por lo menos un disolvente orgánico,
- (iii) hacer reaccionar continuamente dicha s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III) con dicha N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) mediante la mezcla continua de dicha disolución acuosa alcalina y dicha disolución orgánica en dicho reactor de flujo, a una temperatura de por lo menos 90°C, preferentemente con un tiempo de estancia no superior a 180 segundos y de por lo menos 70 segundos, y

(iv) recoger continuamente dicha mezcla de reacción a partir de dicho reactor de flujo y aislar la trazodona base (IV).

5 Preferentemente, la proporción entre dicha disolución orgánica y dicha disolución acuosa alcalina en la etapa iii) es de entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 1:2.

La mezcla de reacción recogida puede analizarse, por ejemplo, mediante HPLC, con el fin de determinar la tasa de conversión, y a continuación se aísla trazodona base (IV) a partir de la mezcla mediante técnicas estándares, por ejemplo, mediante la separación de las fases orgánica y acuosa y la concentración, por ejemplo, mediante evaporación o destilación, de la fase orgánica para obtener un residuo aceitoso naranja, que tratado, por ejemplo, con isobutanol, proporciona trazodona base (IV) mediante precipitación después del enfriamiento.



Esquema 3

15 Según una forma de realización preferida de la presente invención, a continuación, se convirtió la trazodona base (IV) en su sal correspondiente, hidrocloreto de trazodona (V) (etapa 3, esquema 3), según la etapa v), que se llevó a cabo mediante la disolución de la trazodona base (IV) en por lo menos un disolvente orgánico y el tratamiento con ácido clorhídrico, obteniendo la precipitación de cristales de hidrocloreto de trazodona (V).

20 El precipitado de hidrocloreto de trazodona (V) a continuación se filtró, se lavó y se secó según las técnicas conocidas por el experto en la materia.

25 De esta manera, la trazodona base (IV), obtenida mediante el procedimiento continuo de la presente invención, se caracteriza por una calidad que permite la conversión directa en hidrocloreto de trazodona (V), sin necesidad de etapas de purificación adicionales, que resultan necesarias en el caso de que la trazodona base se obtenga con procedimientos por lotes habituales.

30 El HCl de trazodona (V) se obtiene con pureza elevada y con un nivel extremadamente bajo de sustancias alquilantes, en el que dicho nivel bajo es no superior a 15 ppm, preferentemente 10 ppm, todavía más preferentemente 5 ppm, y más preferentemente inferior a 2.5 ppm, y por lo menos comparable al dado a conocer en la patente EP2178850B1, sin necesidad de purificación adicional.

35 Por lo tanto, según la etapa i) del procedimiento, se disolvió s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III) en la disolución acuosa alcalina, a una concentración de entre 0.3 M y 1.5 M, preferentemente de entre 0.5 M y 1.0 M, todavía más preferentemente de entre 0.6 M y 0.8 M.

40 En una forma de realización preferida, dicha s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III) se disolvió en dicha disolución acuosa alcalina a una concentración de entre aproximadamente 0.6 y 0.8 M.

45 Preferentemente, la disolución de dicha s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III) se preparó con el fin de alcanzar en iii) una proporción molar de entre 0.8 y 2.0 moles por mol de N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II), más preferentemente de entre 1.0 y 1.6 moles por mol de N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II), y todavía más preferentemente de entre 1.2 y 1.4 moles por mol de N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II).

En una forma de realización preferida, dicha s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III) se añadió en una proporción molar de entre aproximadamente 1 mol por mol de N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II).

50 Ventajosamente, la disolución acuosa de s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III) comprende por lo menos un compuesto básico seleccionado de entre el grupo que comprende por lo menos una base inorgánica, por lo menos una base orgánica, y mezclas de las mismas.

55 Preferentemente, la base inorgánica se selecciona de entre el grupo que comprende hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidruro sódico, amida sódica, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, fosfato sódico, fosfato potásico, hidróxido de amonio, óxido de magnesio y mezclas de los mismos.

- 5 Preferentemente, la base orgánica se selecciona de entre el grupo que comprende aminas alifáticas y aromáticas, preferentemente, trimetilamina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, trietanolamina, N,N-dimetiletanolamina, N-metiletanolamina y mezclas de las mismas.
- 10 Preferentemente, dicho compuesto básico es una base inorgánica y se selecciona de entre el grupo que comprende: hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico y mezclas de los mismos.
- 15 En una forma de realización más preferida, los compuestos básicos con hidróxido sódico e hidróxido potásico.
- 20 Preferentemente, el compuesto básico se añade en una proporción molar de entre 1.0 y 1.5 moles por mol de s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III), más preferentemente de entre 1.0 y 1.3 moles por mol de s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III).
- 25 En una forma de realización preferida, dicho compuesto básico se añade en una proporción molar de aproximadamente 1 mol por cada mol de s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III).
- 30 Preferentemente, dicho compuesto básico se disuelve en dicha disolución acuosa a una concentración de entre 0.3 M y 3.0 M, preferentemente de entre 0.5 M y 1.5 M, todavía más preferentemente de entre 0.6 M y 1.0 M.
- 35 En una forma de realización preferida, dicha compuesto básico se disuelve en dicha disolución acuosa a una concentración de entre aproximadamente 0.6 y 0.8 M.
- 40 Según la etapa ii) del procedimiento, se disuelve N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) en por lo menos un disolvente orgánico a una concentración de entre 0.3 M y 1.5 M, preferentemente de entre 0.5 M y 1.0 M.
- 45 En una forma de realización preferida, dicha N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) se disuelve en dicho disolvente o disolventes orgánicos a una concentración de entre aproximadamente 0.6 y 0.8 M.
- 50 Ventajosamente, dicho disolvente orgánico en la etapa ii) se selecciona de entre el grupo que comprende disolventes apróticos polares, preferentemente dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetona, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dioxano; disolventes apolares, preferentemente tolueno, éter dietílico; disolventes próticos polares, preferentemente metanol, etanol, propanol, isopropanol, alcohol butílico, alcohol isobutílico y alcohol bencílico; y mezclas de los mismos.
- 55 Preferentemente, dicho disolvente orgánico se selecciona de entre el grupo que comprende alcohol isobutílico, isopropanol, dioxano, acetonitrilo y mezclas de los mismos.
- 60 En una forma de realización preferida, dicho disolvente orgánico se selecciona de entre alcohol isobutílico y acetonitrilo.
- 65 La proporción entre dicha disolución orgánica y dicha disolución acuosa alcalina en el reactor es variable y puede estar comprendida entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 1:2.
- 70 Ventajosamente, dicha disolución acuosa alcalina y dicha disolución orgánica se alimentan y mezclan continuamente en dicho reactor de flujo con un tiempo de estancia de por lo menos 70 segundos, preferentemente de entre 70 y 300 segundos, más preferentemente de entre 100 y 150 segundos.
- 75 En una forma de realización preferida, dicha disolución acuosa alcalina y dicha disolución orgánica se alimentan y mezclan continuamente en dicho reactor de flujo con un tiempo de estancia de entre aproximadamente 110 y 130 segundos.
- 80 Ventajosamente, dicha disolución acuosa alcalina y dicha disolución orgánica se alimentan y mezclan continuamente en dicho reactor de flujo a una temperatura de por lo menos 90°C, preferentemente de entre 90°C y 170°C, más preferentemente de entre 130°C y 160°C, todavía más preferentemente de entre 135°C y 155°C.
- 85 En una forma de realización preferida, dicha disolución acuosa alcalina y dicha disolución orgánica se alimentan y mezclan continuamente en dicho reactor de flujo a una temperatura de por lo menos 130°C.
- 90 En otra forma de realización preferida, dicha disolución acuosa alcalina y dicha disolución orgánica se alimentan y mezclan continuamente en dicho reactor de flujo a una temperatura no superior a 160°C.
- 95 Por ejemplo, con una proporción 1:1 entre compuesto (II) y compuesto (III), en el caso de que se lleve a cabo la reacción a 125°C, se requiere un tiempo de estancia de aproximadamente 290 segundos para obtener rendimientos de conversión óptimos; por otra parte, en el caso de que se lleve a cabo la reacción a 150°C, se obtienen rendimientos de conversión óptimos con un tiempo de estancia de aproximadamente 115 segundos.

A partir de la lectura de la presente memoria descriptiva, junto con los ejemplos de trabajo adjuntos, el experto ordinario en la materia podrá entender cómo adaptar las condiciones de reacción, tales como la temperatura y el tiempo de estancia, etc., con el fin de mejorar adicionalmente los rendimientos de conversión.

5 Ventajosamente, el procedimiento continuo para la preparación de trazodona base (IV) de la presente invención conduce a un rendimiento de conversión, medido mediante HPLC, de por lo menos 70%, más preferentemente de por lo menos 80% y todavía más preferentemente de 90%. Todavía más preferentemente, unos rendimientos de conversión iguales o superiores a 95%, 97%, 98%, o rendimientos cuantitativos.

10 Ventajosamente, el procedimiento continuo de la presente invención conduce a trazodona base (IV) con un rendimiento de por lo menos 65%, preferentemente de por lo menos 75%, todavía más preferentemente de por lo menos 85%.

15 Ventajosamente, el procedimiento continuo de la presente invención conduce a trazodona base (IV) con una pureza medida mediante HPLC de por lo menos 90%, preferentemente de por lo menos 95%, más preferentemente con una pureza igual o superior a 96%, 97%, 98% y adecuada para su conversión directa en el principio farmacéuticamente activo.

20 Según una forma de realización preferida, el procedimiento continuo de la presente invención conduce a trazodona base (IV) con una pureza de por lo menos 99% según la HPLC.

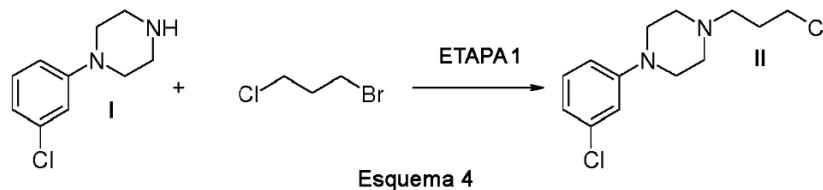
25 El hidrocloreto de trazodona (V) obtenido mediante el procedimiento de la presente invención se caracteriza por un contenido bajo de sustancias alquilantes tal como se ha indicado anteriormente, y preferentemente inferior a 2.5 ppm, cumpliendo de esta manera con los requisitos de la Farmacopea proporcionados en USP 40 NF 35 (1 de diciembre de 2017).

30 Ventajosamente, la etapa v) del procedimiento de la presente invención es altamente eficiente y conduce a hidrocloreto de trazodona (V) con un rendimiento de por lo menos 70%, preferentemente de por lo menos 80%, todavía más preferentemente de por lo menos 85%.

En una forma de realización preferida, la etapa v) del procedimiento de la presente invención conduce a hidrocloreto de trazodona (V) con un rendimiento de aproximadamente 90%.

35 Ventajosamente, la etapa v) del procedimiento de la presente invención conduce a hidrocloreto de trazodona (V) con una pureza de por lo menos 90%, según medición mediante HPLC, todavía más preferentemente de por lo menos 95%. Todavía más preferentemente, la pureza es igual o superior a 96%, 97%, 98% o 99%.

40 Según una forma de realización preferida, el procedimiento continuo de la presente invención conduce a hidrocloreto de trazodona (V) con una pureza de por lo menos 99.5% según la HPLC.



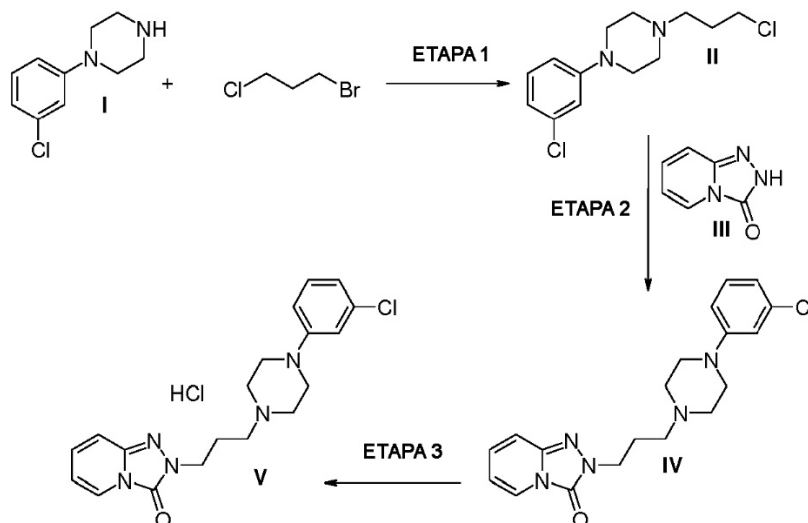
45 Según una forma de realización preferida, el procedimiento de la presente invención comprende, además, y está precedido por, un procedimiento continuo para la preparación de N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II), producto intermedio clave en la síntesis de la trazodona, según el esquema de reacción, anteriormente (etapa 1, esquema 4), que comprende, o que consiste en, las etapas siguientes:

- 50 (a) alimentar continuamente un primer canal de un reactor de flujo con m-clorofenil-piperazina (I) y una disolución acuosa de por lo menos un compuesto básico, proporcionando una fase acuosa alcalina,
- (b) alimentar continuamente un segundo canal de dicho reactor de flujo con una fase orgánica de 1-bromo-3-cloropropano, opcionalmente en combinación con por lo menos un disolvente orgánico,
- 55 (c) hacer reaccionar continuamente dicha m-clorofenil-piperazina (I) con dicho 1-bromo-3-cloropropano mediante la mezcla continua de dicha fase acuosa alcalina y dicha fase orgánica en dicho reactor de flujo, a una temperatura de por lo menos 70°C, preferentemente con un tiempo de estancia no superior a 180 segundos y de por lo menos 40 segundos, y

(d) extraer continuamente dicha mezcla de reacción de dicho reactor de flujo y aislar el producto obtenido, la base N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II).

5 El producto puede aislarse mediante el procedimiento siguiente: las fases orgánica y acuosa se separan y se añade agua a la fase orgánica. El pH de la mezcla se neutraliza con un ácido. La fase acuosa se descarga y la evaporación del disolvente orgánico bajo vacío proporciona el compuesto (II) en forma de un residuo aceitoso.

10 La base N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) obtenida a continuación se utiliza sin modificación, sin necesidad de convertirla en la forma hidrocioruro, para la posterior preparación de la trazodona base (IV) (esquema 1, etapa 2).



Esquema 1

15 Según dicha forma de realización preferida, el procedimiento continuo comprende las etapas i) a iv), y opcionalmente la etapa v), tal como se ha definido anteriormente, de manera que el procedimiento completo para la preparación de trazodona base (IV) y/o hidrocioruro de trazodona (V), partiendo de m-clorofenil-piperazina (I) y 1-bromo-3-cloropropano, llevado a cabo según el esquema 1, anteriormente, comprende las etapas siguientes:

- 20 (a) alimentar continuamente un primer canal de un reactor de flujo con m-clorofenil-piperazina (I) y una disolución acuosa de por lo menos un compuesto básico, proporcionando una fase acuosa alcalina,
- 25 (b) alimentar continuamente un segundo canal de dicho reactor de flujo con una fase orgánica de 1-bromo-3-cloropropano, opcionalmente en combinación con por lo menos un disolvente orgánico,
- (c) hacer reaccionar continuamente dicha m-clorofenil-piperazina (I) con dicho 1-bromo-3-cloropropano mediante la mezcla continua de dicha fase acuosa alcalina y dicha fase orgánica en dicho reactor de flujo, a una temperatura de por lo menos 70°C, preferentemente con un tiempo de estancia no superior a 180 segundos y de por lo menos 40 segundos, y
- 30 (d) extraer continuamente dicha mezcla de reacción de dicho reactor de flujo y aislar el producto obtenido N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II), que se mezcla adicionalmente con por lo menos un disolvente orgánico,
- 35 (i) alimentar continuamente un primer canal de un reactor de flujo con una disolución acuosa de s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III) y por lo menos un compuesto básico,
- (ii) alimentar continuamente un segundo canal de dicho reactor de flujo con una disolución orgánica de N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) y por lo menos un disolvente orgánico,
- 40 (iii) hacer reaccionar continuamente dicha s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III) con dicha N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) mediante la mezcla continua de dicha disolución acuosa alcalina y dicha disolución orgánica en dicho reactor de flujo, a una temperatura de por lo menos 90°C, preferentemente con un tiempo de estancia no superior a 180 segundos y de por lo menos 70 segundos, y

(iv) extraer continuamente dicha mezcla de reacción de dicho reactor de flujo y aislar el producto obtenido, trazodona base (IV), que se convierte preferentemente en su sal correspondiente, hidrocloreuro de trazodona (V) (etapa 3, esquema 1), según la etapa v),

5 en la que los reactivos, reactantes y disolventes orgánicos son los definidos anteriormente para las etapas i) a iv) y v).

Ventajosamente, según la etapa a) del procedimiento, la disolución acuosa comprende por lo menos un compuesto básico seleccionado de entre el grupo que comprende por lo menos una base inorgánica, por lo menos una base orgánica, y mezclas de las mismas.

10 Preferentemente, la base inorgánica se selecciona de entre el grupo que comprende hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, fosfato sódico, fosfato potásico, hidróxido de amonio, óxido de magnesio, hidrazina, hidroxilamina y mezclas de los mismos.

15 Preferentemente, la base orgánica se selecciona de entre el grupo que comprende, preferentemente, trimetilamina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, trietanolamina, N,N-dimetiletanolamina, quinolina, piridina, morfolina, N-metilmorfolina y mezclas de las mismas.

20 Preferentemente, dicho compuesto básico se selecciona de entre el grupo que comprende: hidróxido sódico, hidróxido potásico, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y mezclas de los mismos.

En una forma de realización preferida, dicho compuesto básico es hidróxido sódico.

25 Preferentemente, dicho compuesto básico se añade en una proporción molar de entre 0.8 y 3.0 moles por mol de m-clorofenil-piperazina (I), más preferentemente de entre 0.9 y 2.0 moles por mol de m-clorofenil-piperazina (I), y todavía más preferentemente de entre 1.0 y 1.5 moles por mol de m-clorofenil-piperazina (I).

30 En una forma de realización preferida, dicho compuesto básico se añade en una proporción molar de aproximadamente 1.1 moles por cada mol de m-clorofenil-piperazina (I).

Preferentemente, dicho compuesto básico se disuelve en dicha disolución acuosa a una concentración de entre 1.0 M y 11.0 M, preferentemente de entre 1.3 M y 10.5 M, todavía más preferentemente de entre 8.0 M y 10.0 M.

35 En una forma de realización preferida, dicho compuesto básico se disuelve en dicha disolución acuosa a una concentración de aproximadamente 9.5 M.

40 Según la etapa b) tal como se ha definido anteriormente, ventajosamente se añade 1-bromo-3-cloropropano en una proporción molar de entre 1.0 y 5.0 moles por mol de m-clorofenil-piperazina (I), más preferentemente de entre 1.5 y 4.0 moles por mol de m-clorofenil-piperazina (I), y todavía más preferentemente de entre 2.5 y 3.5 moles por mol de m-clorofenil-piperazina (I).

45 En una forma de realización preferida, dicho 1-bromo-3-cloropropano se añade en una proporción molar comprendida entre aproximadamente 3.0 y aproximadamente 4.0 moles por mol de m-clorofenil-piperazina (I).

A este respecto, el solicitante ha definido que la proporción molar óptima de agente alquilante por cada mol de m-clorofenil-piperazina (I) se encuentra comprendida entre aproximadamente 1.5 y 4.0 moles, y todavía más preferentemente entre 2.5 y 3.5 moles.

50 Ventajosamente, el disolvente orgánico opcionalmente combinado con 1-bromo-3-cloropropano en la fase orgánica, tal como se ha definido en la etapa b) del procedimiento, se utiliza en una cantidad de entre 10% y 20% en peso con respecto al peso total de dicha fase orgánica.

55 En una forma de realización preferida, dicho disolvente orgánico se utiliza en una cantidad de entre 15% y 20% en peso con respecto al peso total de dicha fase orgánica.

60 Ventajosamente, dicho disolvente orgánico se selecciona de entre el grupo que comprende disolventes apróticos polares, preferentemente N-metilpirrolidona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetona, acetato de etilo, tetrahidrofurano, acetonitrilo y disolventes apolares, preferentemente tolueno, benceno, éter dietílico y mezclas de los mismos.

En una forma de realización preferida, dicho disolvente orgánico es N-metilpirrolidona.

65 Ventajosamente, dicha fase acuosa alcalina y dicha fase orgánica se alimentan y mezclan continuamente en dicho reactor de flujo con un tiempo de estancia de por lo menos 40 segundos, preferentemente de entre 50 y 120 segundos, más preferentemente de entre 55 y 90 segundos.

En una forma de realización preferida, dicha fase acuosa alcalina y dicha fase orgánica se alimentan y mezclan continuamente en dicho reactor de flujo con un tiempo de estancia de aproximadamente 60 segundos.

5 Ventajosamente, dicha fase acuosa alcalina y dicha fase orgánica se alimentan y mezclan continuamente en dicho reactor de flujo a una temperatura de por lo menos 70°C, preferentemente de entre 80°C y 100°C, más preferentemente de entre 85°C y 95°C.

10 En una forma de realización preferida, dicha fase acuosa alcalina y dicha fase orgánica se alimentan y mezclan continuamente en dicho módulo fluídico de dicho reactor de flujo a una temperatura de aproximadamente 88°C.

15 Según la etapa d) tal como se ha definido anteriormente, ventajosamente la N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) obtenida con el procedimiento continuo de la presente invención y aislada tal como se ha indicado anteriormente puede utilizarse sin modificación, sin conversión previa en su sal HCl, en el procedimiento continuo siguiente para la preparación de trazodona.

20 Lo anterior representa una ventaja adicional, debido a que el producto de la reacción mismo, N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II), es un agente alquilante y la limitación de su manipulación es más segura y permite un mejor cumplimiento de los cada vez más exigentes estándares industriales de manipulación de sustancias tóxicas.

Ventajosamente, el procedimiento continuo de la presente invención conduce a N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) con un rendimiento de por lo menos 60%, preferentemente de por lo menos 70%, todavía más preferentemente de por lo menos 80%.

25 En una forma de realización preferida, el procedimiento continuo de la presente invención conduce a N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) con un rendimiento de aproximadamente 85%.

30 Ventajosamente, el procedimiento continuo de la presente invención conduce a N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) con una pureza de por lo menos 80%, según se determina mediante HPLC, preferentemente de por lo menos 85%, todavía más preferentemente de por lo menos 90%.

35 En una forma de realización preferida, el procedimiento continuo de la presente invención conduce a N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) con una pureza de 95%, según se determina mediante el método de HPLC.

Sin embargo, la N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) puede producirse mediante métodos "por lotes" habituales, tal como se indica en, por ejemplo, la patente n° US 5.900.485, o puede obtenerse comercialmente.

40 Por lo tanto, según una forma de realización adicional, el procedimiento según la presente invención comprende un procedimiento por lotes en el que la m-clorofenil-piperazina (II) y 1-bromo-3-cloropropano se hacen reaccionar por lotes para proporcionar N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II), que se aísla, preferentemente convertida en su sal de adición con HCl, y después se utiliza para alimentar la reacción continua según las etapas i) a iv), y preferentemente i) a v).

45 Ventajosamente, la presente invención puede llevarse a cabo utilizando cualesquiera instalaciones adecuadas para procedimientos continuos.

50 El sistema de reactor de flujo en el que las reacciones continuas ilustradas en el esquema 1, etapas 1 y 2, se llevan a cabo separadamente y que se describen en una forma de realización específica dada a conocer en la figura 3, es un reactor de flujo a microescala, preferentemente un reactor de flujo de microchip, un reactor de flujo microfluídico, un reactor de flujo de tipo espiral, un reactor de flujo tubular, un reactor de placa, un reactor de lecho compacto, un reactor de lecho fluidizado, un reactor de lecho fijo o es un reactor de flujo a mesoescala o un reactor de flujo a gran escala.

55 Los sistemas de reactores de flujo pueden fabricarse a partir de una matriz de materiales (vidrio, silicio, polímeros, metales o cerámicas), que permiten la selección del adecuado para llevar a cabo las transformaciones orgánicas considerando la compatibilidad de los reactantes, las condiciones y la escala de producción.

60 Preferentemente, el reactor de flujo es un reactor de flujo a microescala, a mesoescala o a gran escala seleccionado de entre el grupo que comprende: reactores de flujo de microchip, reactores de flujo microfluídicos, reactores de flujo de tipo espiral, reactores de flujo tubular, reactores de placa, reactores de lecho compacto, reactores de lecho fluidizado y reactores de lecho fijo.

65 Todavía más preferentemente, el reactor se selecciona de entre el grupo que comprende: reactores de flujo microfluídicos, reactores de flujo a mesoescala de chip, reactores de flujo a mesoescala de tipo espiral, reactores de flujo a gran escala, y combinaciones de los mismos.

Según una forma de realización preferida, la etapa 1 se lleva a cabo en un reactor de flujo continua de placa cerámica, y la etapa 2 se lleva a cabo en un reactor de flujo continuo a microescala o a mesoescala de tipo chip o del tipo combinado chip y espiral.

5

Ejemplos

Descripción general de la etapa 1:

Se hicieron reaccionar continuamente m-clorofenilpiperazina (I) y 1-bromo-3-cloropropano en un reactor de flujo tal como se representa esquemáticamente en la figura 1, obteniendo la N-clorofenil-N'-propilpiperazina (II), producto intermedio clave en la síntesis de la trazodona.

El compuesto (I) (canal 2) y una disolución acuosa alcalina (canal 3) se utilizaron para alimentar el módulo fluídico 1 (representado en la figura 1 como FM1). Se utilizó 1-bromo-3-cloropropano (3.34 equivalentes con respecto al compuesto (I)), o una disolución de 1-bromo-3-cloropropano (3.34 equivalentes con respecto al compuesto (I)) y N-metilpirrolidona (NMP) (canal 19 para alimentar el módulo fluídico 2 (representado en la figura 1 como FM2).

Se calentaron ambas soluciones y a continuación se dejó que los compuestos reaccionasen mediante la mezcla continua de las dos fases en los módulos siguientes (representados en la figura 1 como FM3) a la misma temperatura.

Tras la recolección, se aisló el compuesto (II) a partir de la fase orgánica mediante el tratamiento final siguiente: se separaron la fase orgánica y la fase acuosa y se añadió agua a la fase orgánica. El pH de la mezcla se neutralizó con ácido. La fase acuosa se descargó y la evaporación del disolvente orgánico bajo vacío proporcionó el compuesto (II) en forma de un residuo aceitoso.

25

Ejemplos 1 a 3:

El procedimiento del que se informa en la descripción general de la etapa 1 se utilizó para llevar a cabo reacciones con diferentes soluciones acuosas alcalinas. El reactor utilizado era un reactor Advanced-Flow™ (AFR) G1, dotado de seis módulos fluídicos (volumen interno de cada uno: 9 ml), dos módulos de precalentamiento y un módulo fluídico de desactivación.

30

La tabla 1, a continuación, muestra las condiciones de reacción utilizadas y los resultados obtenidos.

35

Tabla 1

Muestra	T (°C)	Tiempo (s)	Base (eq.)	Conc. NaOH	Rendimiento (%)	Pureza de compuesto II ^a (%)	Subproducto principal (%)
1	95	73	NaOH (1.1)	1,7 M	68	96,8	<5
2	95	86	NaOH (1) TEA ^b (0.11)	1,7 M	70	94,6	<5
3	94	73	TEA ^b (1.1)	-	65	96,3	<5

^a medido mediante HPLC;
^bTEA: trietilamina

La tabla 1 muestra que todas las condiciones sometidas a ensayo permitieron obtener rendimientos superiores o iguales a 65%, con una pureza superior a 94%.

40

Ejemplos 4 a 6:

El procedimiento del que se informa en la descripción general de la etapa 1 se utilizó para llevar a cabo reacciones con diferentes temperaturas medias (tabla 2). Todas las reacciones se llevaron a cabo con una disolución 1.7 M de NaOH (1.1 equivalentes con respecto a m-clorofenilpiperazina (I)). El reactor utilizado era un reactor Advanced-Flow™ (AFR) G1, dotado de seis módulos fluídicos (volumen interno de cada uno: 9 ml), dos módulos de precalentamiento y un módulo fluídico de enfriamiento.

45

50

Tabla 2

Muestra	T(°C)	Tiempo (s)	Rendimiento (%)	Pureza de compuesto II ^a (%)	Subproducto principal ^a (%)
4	77	109	42	98	<5
5	107	112	97	90	>5
6	121	109	100	83	>5

^a medido mediante HPLC

Aparentemente, resulta evidente a partir de los resultados resumidos en la tabla 2, anteriormente, que el incremento de la temperatura conduce a un incremento de los rendimientos, aunque a cantidades más elevadas de subproducto principal y a una reducción de la pureza.

Ejemplos 7 a 9:

El procedimiento del que se informa en la descripción general de la etapa 1 se utilizó para llevar a cabo reacciones en las que la concentración de la base en la disolución acuosa se incrementó a 9.5 M y variaba el% de NMP (tabla 3). El reactor utilizado era un reactor Advanced-Flow™ (AFR) G1, dotado de seis módulos fluidicos (volumen interno de cada uno: 9 ml), dos módulos de precalentamiento y un módulo fluidico de desactivación.

Las reacciones se llevaron a cabo con una disolución 9.5 M de NaOH (1.1 equivalentes con respecto a m-clorofenilpiperazina (I)).

Tabla 3

Muestra	T (°C)	Tiempo (s)	NMP (%)	Rendimiento (%)	Pureza de compuesto II ^b (%)	Subproducto principal ^b (%)
7	81	67	10	84	94,7	<5
8	88	60	15	84	95,2	<5
9	88	60	20	86	95,5	<5

^b medido mediante HPLC

Los resultados resumidos en la tabla 3 muestran que, en todos los casos, resulta posible obtener compuesto (II) con rendimientos iguales o superiores a 84% y una pureza de aproximadamente 95%.

Descripción general de la etapa 2:

El compuesto (II) y s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III) se hicieron reaccionar continuamente en un reactor de flujo tal como se representa esquemáticamente en la figura 2, obteniendo la trazodona base (IV).

Se utilizó una disolución acuosa alcalina de s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III) para alimentar el canal 1 de un primer módulo fluidico del reactor de flujo (ilustrado como FM1 en la figura 2). Se utilizó una disolución orgánica de compuesto (II) para alimentar el canal 2 de un segundo modulo fluidico del reactor de flujo (ilustrado como FM2 en la figura 2).

Se calentaron ambas soluciones y a continuación se dejó que los compuestos reaccionasen mediante la mezcla continua de las dos soluciones en un tercer módulo fluidico del reactor de flujo (ilustrado como FM3 en la figura 2), a la misma temperatura.

Tras la recolección, para determinar la conversión en trazodona base (IV), se analizó la mezcla mediante el método de HPLC descrito en la Farmacopea USP 40 NF 35 (1 de diciembre de 2017) y el pico relacionado con la trazodona base (IV) se evaluó frente a los picos de una curva de titulación de una disolución patrón de trazodona base pura (IV).

Ejemplos 10 a 15:

El procedimiento del que se informa en la descripción general de la etapa 2 se utilizó para llevar a cabo reacciones en las que se mezcló una disolución acuosa 0.6 M de compuesto (III) y NaOH (1 eq.) con una disolución 0.6 M de compuesto (II) en isobutanol, variando el tiempo de estancia y la temperatura media (tabla 4). El reactor utilizado era un sistema UltraFlex Labtrix® Start, Device Type 3227 con un soporte de reactor de PTFE, válvulas de comprobación de ETFE y tubos de FEP.

Todos los experimentos se llevaron a cabo con una proporción molar de compuesto (III) / compuesto (II) de 1:1.

Tabla 4

Muestra	Tiempo (s)	T (°C)	Compuesto IV ^a (%)
10	117	125	81
11	117	150	92
12	234	125	81
13	234	150	87
14	293	125	90
15	293	150	80

^a conversión, medida mediante HPLC

La tabla 4 muestra que todas las condiciones sometidas a ensayo permitieron obtener una conversión superior o igual a 80%.

5 Ejemplos 16 a 21:

El procedimiento del que se informa en la descripción general de la etapa 2 se utilizó para llevar a cabo reacciones en las que se mezcló una disolución acuosa 0.6 M de compuesto (III) y NaOH (1.25 eq.) con una disolución 0.6 M de compuesto (II) en isobutanol, variando el tiempo de estancia y la temperatura media, así como el caudal de ambas soluciones con el fin de obtener diferentes proporciones molares de compuesto (III)/compuesto (II) (tabla 5). El reactor utilizado era un sistema UltraFlex Labtrix® Start, Device Type 3227 con un soporte de reactor de PTFE, válvulas de comprobación de ETFE y tubos de FEP.

Tabla 5

Muestra	Tiempo (s)	T (°C)	Proporción de compuesto (III)/compuesto (II)	Compuesto IV ^a (%)
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

^a conversión, medida mediante HPLC

Se llevaron a cabo varios ensayos manteniendo una proporción molar de 1:1 y modificando el caudal de ambas soluciones con el fin de obtener una proporción de fase acuosa/fase orgánica de entre 2:1 y 1:2. En todos los casos los resultados obtenidos eran comparables en términos de tasa de conversión (según la HPLC).

20 Ejemplos 22 a 25:

El procedimiento del que se informa en la descripción general de la etapa 2 se utilizó para llevar a cabo reacciones con acetonitrilo como disolvente orgánico.

La tabla 6, a continuación, muestra los resultados obtenidos mediante la realización de las reacciones mediante la mezcla de una disolución acuosa alcalina 0.6 M de compuesto (III) con una disolución 0.6 M de compuesto (II) (proporción molar de compuesto (III) / compuesto (II) de 1:1) en acetonitrilo con un tiempo de estancia de 117 segundos, variando la temperatura media y la base utilizada (tabla 6). El reactor utilizado era un sistema UltraFlex Labtrix® Start, Device Type 3227 con un soporte de reactor de PTFE, válvulas de comprobación de ETFE y tubos de FEP.

Tabla 6

Muestra	T (°C)	Base (1 eq.)	Compuesto IV ^a (%)
22	125	NaOH	92.2
23	150	NaOH	>99.0
24	125	KOH	71.2
25	150	KOH	89.6

conversión, medida mediante HPLC

35 Ejemplos 26 a 29

Asimismo en el caso de la reacción llevada a cabo en acetonitrilo, se llevaron a cabo varios ensayos manteniendo una proporción molar de 1:1 y modificando la concentración y el caudal de ambas soluciones con el fin de obtener una proporción de fase acuosa/fase orgánica de entre 2:1 y 1:2. En todos los casos los resultados obtenidos eran comparables en términos de tasa de conversión (medida mediante HPLC).

Además, las reacciones se llevaron a cabo mediante la mezcla de una disolución acuosa de compuesto (III) a diferentes concentraciones y NaOH o KOH con una disolución 0.6 M de compuesto (II) en acetonitrilo con un tiempo de estancia de 117 segundos, y variando las temperaturas medias, así como los caudales, con el fin de obtener diferentes proporciones molares de compuesto (III) / compuesto (II) (tabla 7). El reactor utilizado era un sistema UltraFlex Labtrix® Start, Device Type 3227 con un soporte de reactor de PTFE, válvulas de comprobación de ETFE y tubos de FEP.

Tabla 7

Muestra	T (°C)	Proporción de compuesto (III)/compuesto (II)	Base (eq.) ^a	Conc. (M) Compuesto III	Compuesto IV ^b (%)
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

^acon respecto al compuesto III
^b conversión, medida mediante HPLC

Ejemplo 30

5 El procedimiento del que se informa en la descripción general de la etapa 2 se utilizó para llevar a cabo reacciones en las que se mezcló una disolución acuosa 0.6 M de compuesto (III) y NaOH (1 eq.) con una disolución 0.6 M de compuesto (II) en isobutanol a una temperatura de 145°C y con un tiempo de estancia de 120 segundos, manteniendo una proporción molar de compuesto (III) / compuesto (II) de 1:1. La reacción se llevó a cabo en un sistema Flow Syn UNIQSYS, dotado de dos bombas de alta presión que suministraban los reactivos a un reactor de chip de mezclador estático de vidrio borosilicato de 2 canales para el precalentamiento y premezcla de los reactivos, en combinación con un reactor de espiral (PTFE - politetrafluoroetileno).

15 El volumen de 300 ml recogido proporcionó trazodona base (IV) después del tratamiento final. Brevemente, se separaron las fases y la orgánica se concentró, obteniendo un residuo aceitoso naranja, que se diluyó en isobutanol.

20 Se aisló la trazodona base (IV) mediante precipitación después del enfriamiento (sólido amarillento, rendimiento: 66%) y se analizó mediante HPLC (pureza: 99.4%).

Descripción general de la etapa 3:

25 La trazodona base (IV) preparada tal como se ha indicado en la etapa 2 se disolvió en acetona. Se añadió agua y la mezcla se calentó a aproximadamente 50°C bajo agitación. A continuación, se añadió ácido clorhídrico (12 N), manteniendo una temperatura inferior a 50°C hasta pH=3-4.

La disolución obtenida se enfrió lentamente. Una vez se había alcanzado una temperatura de 5°C, la suspensión fría se filtró en un filtro Buchner, se lavó dos veces con acetona y se eliminó el disolvente bajo vacío a 60°C.

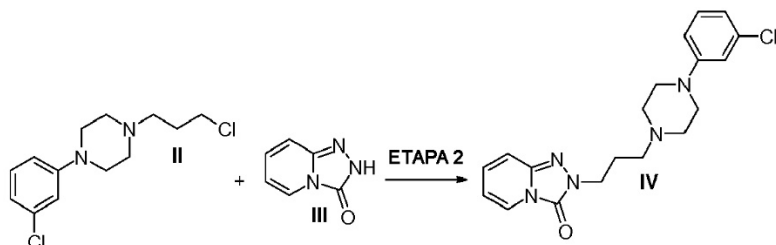
30 El hidrocloreto de trazodona (V) obtenido se analizó mediante HPLC.

Ejemplo 31

35 El procedimiento del que se informa en la descripción general de la etapa 3 se utilizó para preparar la sal hidrocloreto de la trazodona base (IV) obtenida en el ejemplo 30 (20 g). Se aisló el hidrocloreto de trazodona (V) en forma de un sólido blanquecino, con un rendimiento de 90% y se analizó mediante HPLC (pureza: 99.8%).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento continuo para la preparación de trazodona base (IV), partiendo de N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) y s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III), según el esquema de reacción 2:



Esquema 2

que comprende mezclar continuamente en un reactor de flujo una disolución acuosa alcalina de s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III) y una disolución orgánica de N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) y recuperar continuamente la trazodona base (IV).

2. Procedimiento continuo según la reivindicación 1, que comprende las etapas siguientes:

- (i) alimentar continuamente un primer canal de un reactor de flujo con una disolución acuosa de s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III) y por lo menos un compuesto básico;
- (ii) alimentar continuamente un segundo canal de dicho reactor de flujo con una disolución orgánica de N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) en por lo menos un disolvente orgánico;
- (iii) hacer reaccionar continuamente dicha s-triazolo-[4,3-a]-piridín-3-ona (III) con dicha N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) mezclando continuamente dicha disolución acuosa alcalina y dicha disolución orgánica en dicho reactor de flujo, a una temperatura de por lo menos 90°C; y
- (iv) recoger continuamente dicha mezcla de reacción a partir de dicho reactor de flujo y aislar el producto obtenido trazodona base (IV).

3. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que se obtiene trazodona base (IV) con un rendimiento de conversión de por lo menos 70% mediante HPLC.

4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la trazodona base (IV) presenta una pureza de por lo menos 90% mediante HPLC.

5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que el tiempo de estancia de la reacción continua según la etapa iii) es de desde 70 a 300 segundos.

6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que la temperatura de la reacción continua según la etapa iii) es de desde 130°C a 160°C.

7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que el compuesto básico según la etapa i) es una base inorgánica seleccionada de entre el grupo que comprende hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidruro sódico, amida sódica, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, fosfato sódico, fosfato potásico, hidróxido de amonio, óxido de magnesio y mezclas de los mismos.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que la base inorgánica se selecciona de entre el grupo que comprende hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico y mezclas de los mismos.

9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en el que el compuesto básico según la etapa i) es una base orgánica seleccionada de entre el grupo que comprende aminas alifáticas y aromáticas, y mezclas de las mismas.

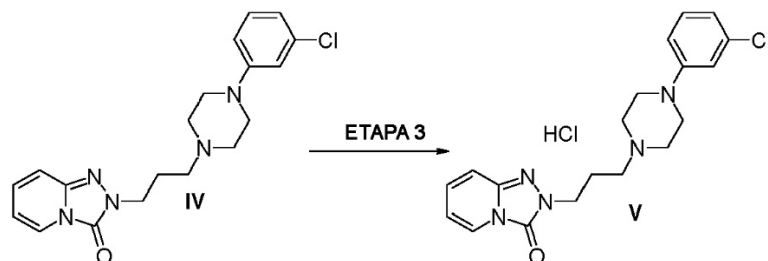
10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que dichas aminas se seleccionan en el grupo que comprende: trimetilamina, trietilamina, N,N-diisopropiletamina, trietanolamina, N,N-dimetiletanolamina, N-metiletanolamina, y mezclas de las mismas.

11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en el que el disolvente orgánico según la etapa ii) es un disolvente aprótico polar seleccionados de entre el grupo que comprende: dimetilformamida,

dimetilsulfóxido, acetona, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dioxano; o es un disolvente apolar seleccionado de entre el grupo que comprende: tolueno, éter dietílico; o es un disolvente prótico polar seleccionado de entre el grupo que comprende: metanol, etanol, propanol, isopropanol, alcohol butílico, alcohol isobutílico, alcohol bencílico.

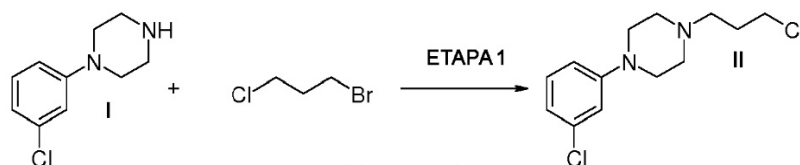
5 12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el disolvente orgánico se selecciona de entre el grupo que comprende: alcohol isobutílico, isopropanol, dioxano y acetonitrilo.

10 13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende además la etapa v) en el que la trazodona base (IV) se convierte en hidrocloruro de trazodona (V) y se aísla, según el esquema de reacción 3:



Esquema 3

15 14. Procedimiento continuo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende además una reacción anterior de m-clorofenil-piperazina (I) y 1-bromo-3-cloropropano, a N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) según el esquema de reacción 4:



Esquema 4

20 15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que se hacen reaccionar m-clorofenil-piperazina (I) y 1-bromo-3-cloropropano en un modo continuo.

25 16. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que se hacen reaccionar m-clorofenil-piperazina (I) y 1-bromo-3-cloropropano en un modo por lotes.

25 17. Procedimiento según la reivindicación 15, que comprende las etapas siguientes:

30 (a) alimentar continuamente un primer canal de un reactor de flujo con m-clorofenil-piperazina (I) y una disolución acuosa de por lo menos un compuesto básico, para proporcionar una fase acuosa alcalina;

(b) alimentar continuamente un segundo canal de dicho reactor de flujo con una fase orgánica de 1-bromo-3-cloropropano opcionalmente en combinación con por lo menos un disolvente orgánico;

35 (c) hacer reaccionar continuamente dicha m-clorofenil-piperazina (I) con dicho 1-bromo-3-cloropropano mezclando continuamente dicha fase acuosa alcalina y dicha fase orgánica en dicho reactor de flujo, a una temperatura de por lo menos 70°C; y

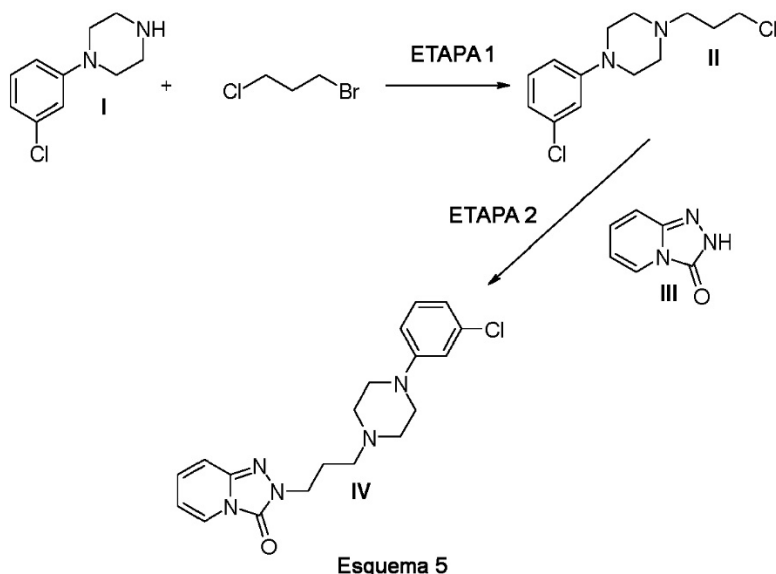
40 (d) extraer continuamente dicha mezcla de reacción de dicho reactor de flujo y aislar el producto obtenido N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II), que se mezcla además con por lo menos un disolvente orgánico;

(i) alimentar continuamente un primer canal de un reactor de flujo con una disolución acuosa de s-triazolo[4,3-a]piridín-3-ona (III) y por lo menos un compuesto básico;

45 (ii) alimentar continuamente un segundo canal de dicho reactor de flujo con una disolución orgánica de N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) y por lo menos un disolvente orgánico;

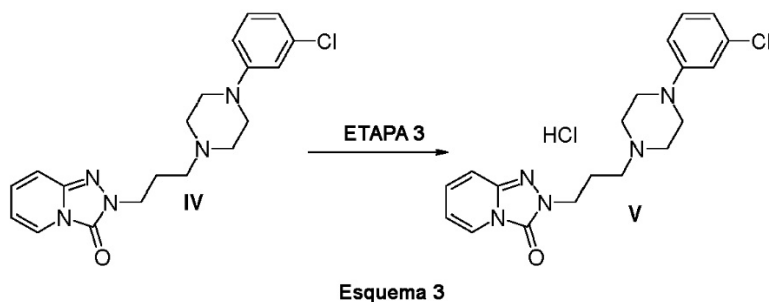
50 (iii) hacer reaccionar continuamente dicha s-triazolo[4,3-a]piridín-3-ona (III) con dicha N-(3-clorofenil)-N'-(3-cloropropil)-piperazina (II) mezclando continuamente dicha disolución acuosa alcalina y dicha disolución orgánica en dicho reactor de flujo, a una temperatura de por lo menos 90°C; y

(iv) extraer continuamente dicha mezcla de reacción a partir de dicho reactor de flujo y aislar el producto obtenido trazodona base (IV), según el esquema de reacción 5:



5

18. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, que comprende además la etapa v) en el que la trazodona base (IV) se convierte en hidrocloreto de trazodona (V) y se aísla, según el esquema de reacción 3:



10

19. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 18, en el que la temperatura de la reacción continua según la etapa c) es de desde 80°C a 100°C.

15 20. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en el que el compuesto básico en la etapa a) es una base inorgánica seleccionada de entre el grupo que comprende hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, fosfato sódico, fosfato potásico, hidróxido de amonio, óxido de magnesio, hidrazina, hidroxilamina y mezclas de los mismos.

20 21. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, en el que el compuesto básico en la etapa a) es una base orgánica seleccionada de entre el grupo que comprende: trimetilamina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, trietanolamina, N,N-dimetiletanolamina, quinolina, piridina, morfolina, N-metilmorfolina, y mezclas de las mismas.

25 22. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21, en el que el disolvente orgánico según la etapa b) es un disolvente aprótico polar seleccionado de entre el grupo que comprende: N-metilpirrolidona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetona, acetato de etilo, tetrahidrofurano y acetonitrilo; o es un disolvente apolar seleccionado de entre el grupo que comprende: tolueno, benceno y éter dietílico.

30 23. Procedimiento según la reivindicación 22, en el que el disolvente es la N-metilpirrolidona.

35 24. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en el que el reactor de flujo es un reactor de flujo a microescala, a mesoescala o a gran escala seleccionado de entre el grupo que comprende: reactores de flujo de microchip, reactores de flujo microfluidicos, reactores de flujo de tipo espiral, reactores de flujo tubular, reactores de placa, reactores de lecho compacto, reactores de lecho fluidizado, reactores de lecho fijo y sus combinaciones.

25. Procedimiento según la reivindicación 24, en el que el reactor se selecciona de entre el grupo que comprende: reactores de flujo microfluídicos, reactores de flujo a mesoescala de chip, reactores de flujo a mesoescala de tipo espiral y reactores de flujo a gran escala.

5

Figura 1

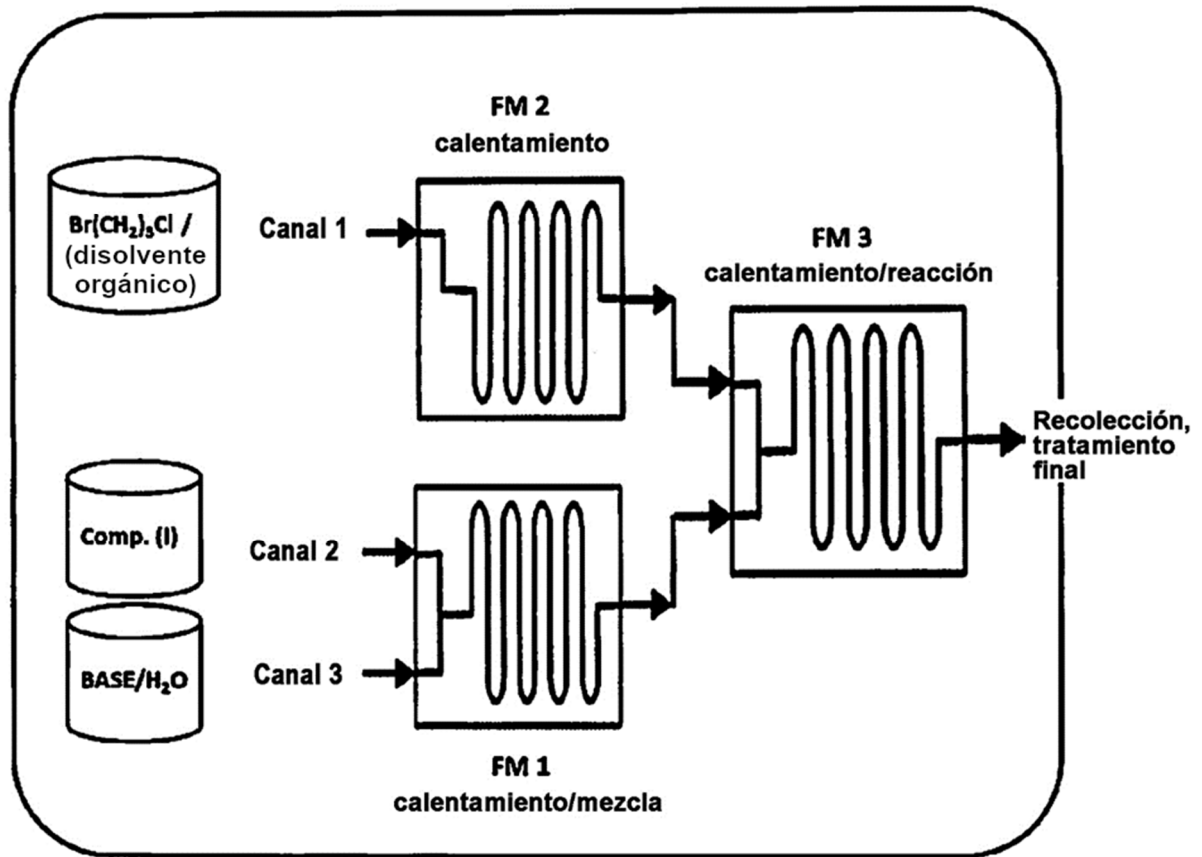


Figura 2

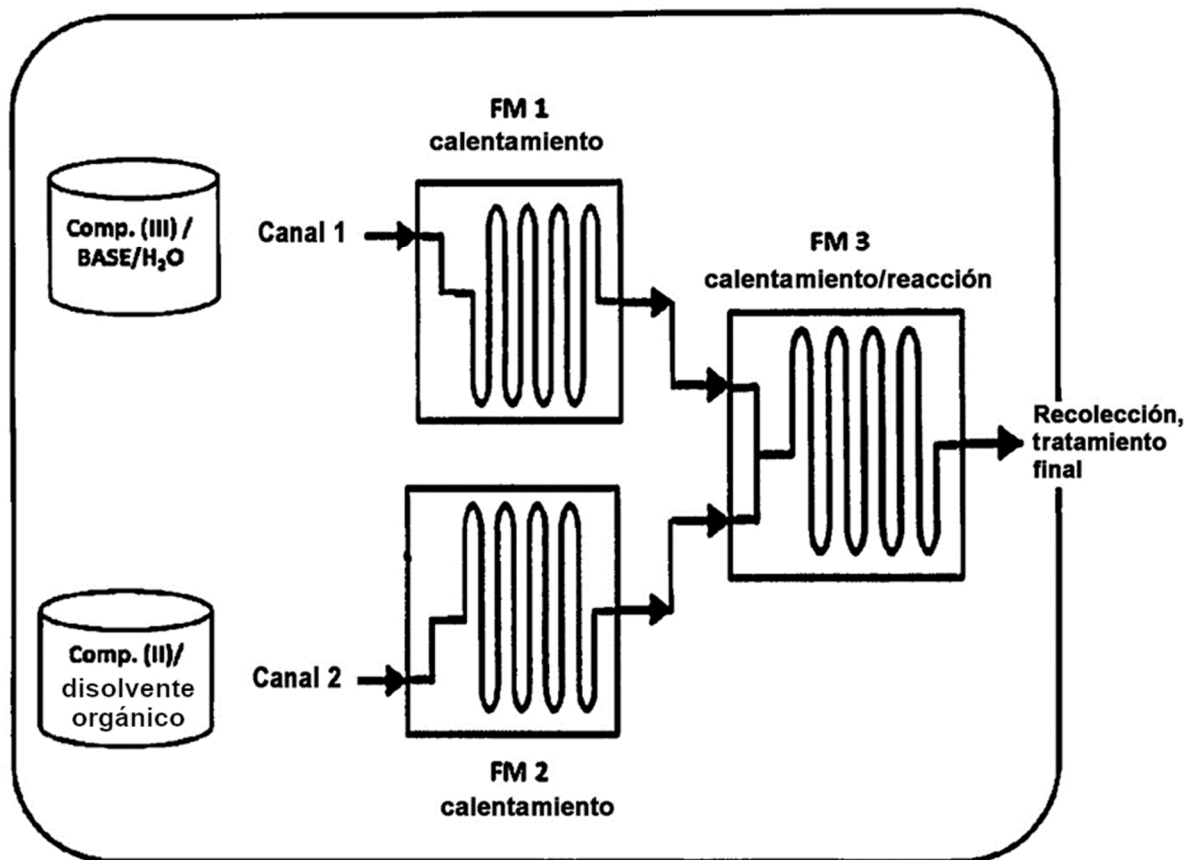


Figura 3

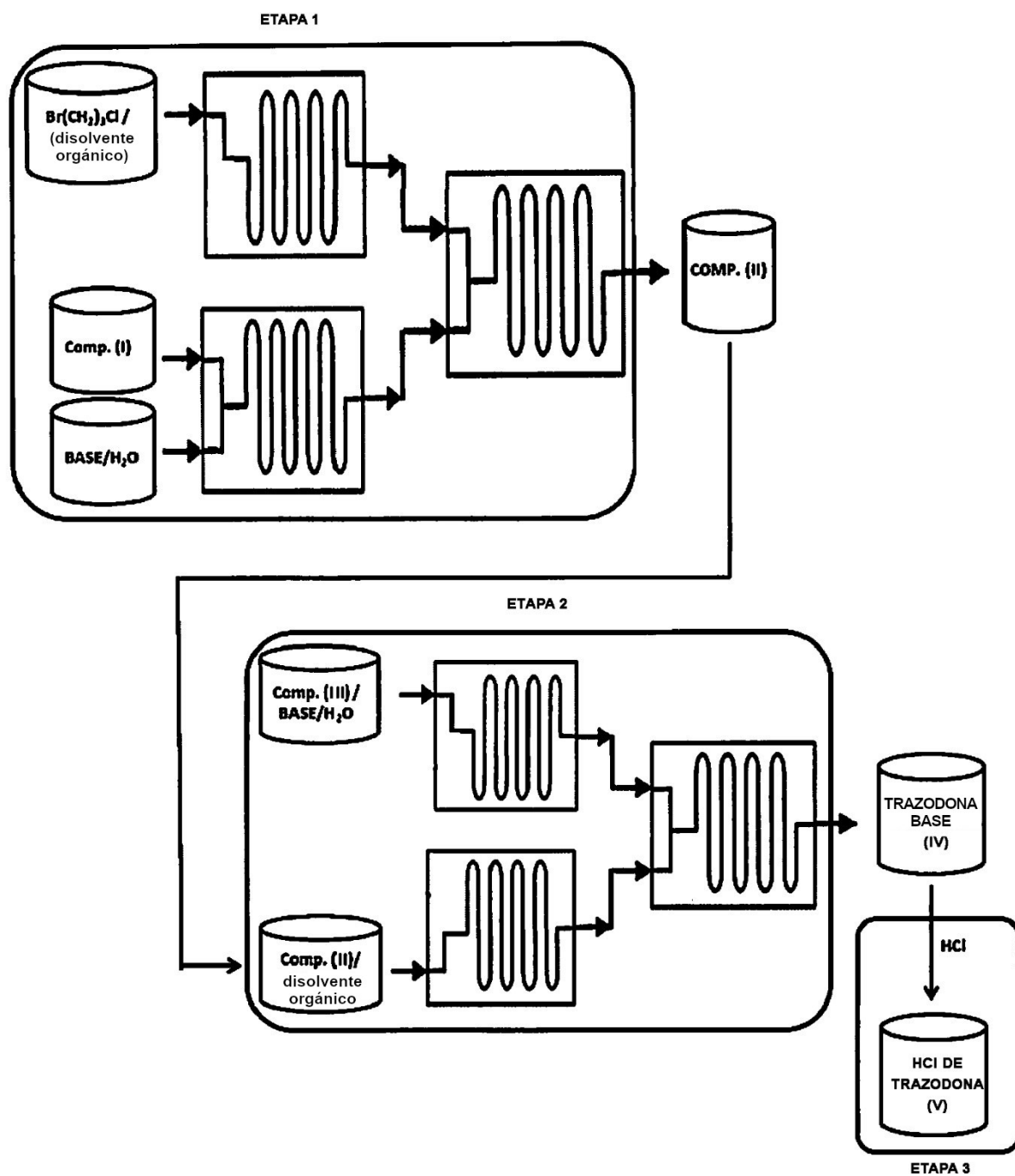


Figura 4

