



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **126870** (13) **C2**
(51) МПК (2023.01)
C07D 471/04 (2006.01)
B01J 19/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2020 04708</p> <p>(22) Дата подання заявки: 05.02.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 16.02.2023</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 18155470.0</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 07.02.2018</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 10.12.2020, Бюл.№ 23</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 15.02.2023, Бюл.№ 7</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2019/052690, 05.02.2019</p>	<p>(72) Винахідник(и): Якоанджелі Томмазо (IT), Моро Леонардо Маріо (IT), Караччоло Торкьяроло Джуліано (IT), Каваріск'я Клаудія (IT), Фурлотті Гвідо (IT)</p> <p>(73) Володілець (володільці): АЦЬЄНДЕ КІМІКЕ РІУНІТЕ АНДЖЕЛІНІ ФРАНЧЕСКО А.ЧІ.Р.А.Ф. С.П.А., Viale Amelia, 70, 00181 Roma, Italy (IT)</p> <p>(74) Представник: Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: CN 105 777 745 A, 20.07.2016 US 5 900 485 A, 04.05.1999 HU 201 324 B, 28.10.1990 NEAL G. ANDERSON: "Practical Use of Continuous Processing in Developing and Scaling Up Laboratory Processes", ORGANIC PROCESSRESEARCHANDDEVELOPMENT, vol. 5, no. 6, 1 November 2001 (2001-11-01), pages 613-621, XP055468733, US ISSN: 1083-6160, DOI: 10.1021/op0100605</p>
---	---

(54) БЕЗПЕРЕРВНИЙ СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ТРАЗОДОНУ

(57) Реферат:

Даний винахід належить до покращеного способу одержання тразодону. Зокрема, даний винахід належить до безперервного способу одержання тразодону. Особливо, даний винахід належить до нового способу одержання тразодону, де зазначений спосіб включає щонайменше один етап, який складається з безперервного способу, що проводять у проточному реакторі.

UA 126870 C2

ГАЛУЗЬ ВИНАХОДУ

Даний винахід відноситься до покращеного способу одержання тразодону, який виконують у безперервному режимі у проточному реакторі.

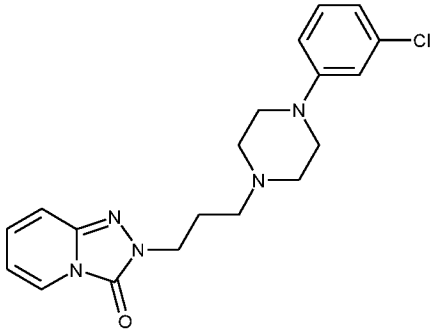
ПОПЕРЕДНІЙ РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

5 Тразодон, або 2-[3-[4-(3-хлорфеніл)-1-піперазинілпропіл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он, являє собою багатофункціональний та комбінований антидепресант, що діє через 5-HT рецептори та інгібує транспортер 5-HT.

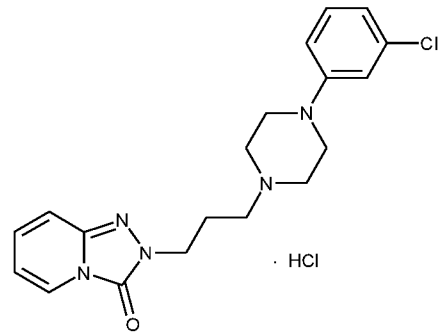
Тразодон класифікується як "комбінований" антидепресант (Sulcova A., Psychiatrie, 2015, 19 (1), 49-52), що має сумарний фармакологічний профіль, який відрізняється від профілю селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (SSRI) та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норепінефрину (SNRI).

З моменту введення у 1970-х роках тразодон довів свою антидепресантну еквівалентність іншим відомим антидепресантам, що належать до різних класів, таких як трициклічні антидепресанти (трициклики) (Bryant SG et al., Journal of Clinical Psychiatry, 1990, 51, 27-29), SSRI, включаючи флуоксетин (Beasley CM et al., Journal of Clinical Psychiatry, 1991, 52, 294-299), пароксетин (Kasper S. et al., Current Medical Research and Opinion, 2005, 21 (8), 1139-1146), сертралін (Munizza C. et al., Current Medical Research and Opinion, 2006, 22 (6), 1703-1713) та SNRI, такі як венлафаксин (Cunningham LA et al., Journal of Clinical Psychopharmacology, 1994, 14 (2), 99-106).

20 У цілому тразодон вважається ефективним та добре переноситься, при цьому найчастішими побічними ефектами (ПЕ) є сонливість/седативний ефект, головний біль, запаморочення та сухість у роті (Fagiolini A. et al., 2012, 26, 1033-1049).



ТРАЗОДОН ОСНОВА

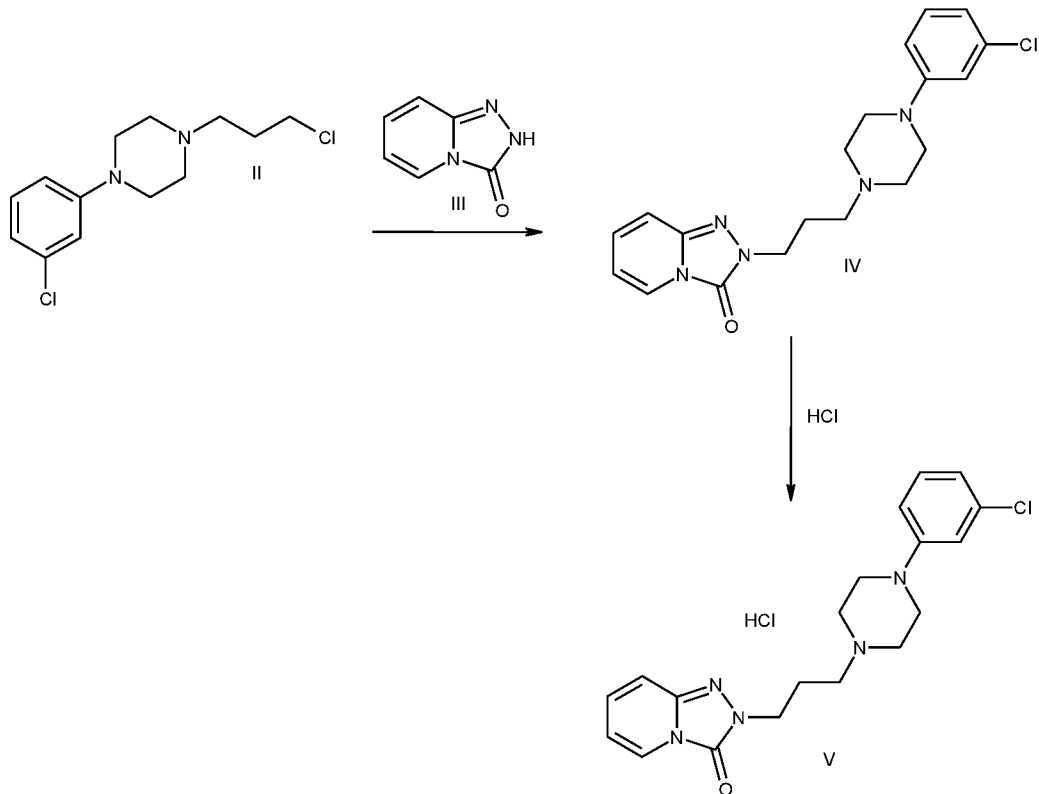


ТРАЗОДОН Г ІДРОХЛОРИД

25 На даний час тразодон випускається у формі вільної основи та як фармацевтично прийнятна сіль приєднання кислоти, як зображено вище. Кращою формою є гідрохлоридна сіль, отримана при обробці вільної основи соляною кислотою.

У даній галузі відомо декілька способів синтезу тразодону.

30 US3381009, представлена Заявником, розкриває різні синтетичні шляхи синтезу тразодонної основи (IV), серед яких реакція між N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазином (II) та s-триазоло-[4,3-а]-піридин-3-оном (III), як зображено на першому етапі схеми нижче.

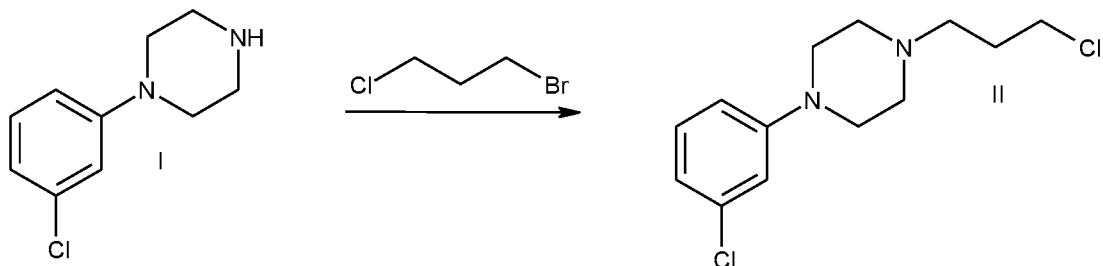


Тразодоновна основа (IV) може бути легко перетворена у гідрохлорид тразодону (V) шляхом обробки соляною кислотою, як описано, наприклад, у EP1108722 того ж Заявника.

CN105777745 розкриває одержання високоочищеного тразодону та гідрохлориду тразодону з N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазину та піридину триазолону у органічних розчинниках та додаванням основи. Сказано, що реакцію слід проводити при температурі зрошення.

Патент HU201324В описує зображений вище синтез тразодону з N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазину (II) та s-триазоло-[4,3-а]-піридин-3-ону (III), що здійснюють у диплярному апротонному розчиннику, такому як диметилацетамід або диметилформамід, шляхом додавання карбонату лужного металу альтернативно гідроксиду натрію та йодиду лужного металу у каталітичній кількості. Цей синтез, як описують, має проводитися впродовж декількох годин та забезпечити хорошу якість тразодоновної основи з високим виходом.

З іншого боку, N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазин (II) легко синтезується при введенні у реакцію м-хлорфеніл-піперазину (I) з 1-бромом-3-хлорпропаном (див. схему нижче), як описано, наприклад, у EP0027002 або US5900485.



Способи синтезу, описані у даній галузі техніки, як правило, включають тривалий час реакції (години) та велику кількість токсичних реагентів, з якими доводиться працювати.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід відноситься до синтезу тразодону у безперервному режимі реакцією N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазину (II) та s-триазоло-[4,3-а]-піридин-3-ону (III), щоб отримати тразодонову основу (IV).

Далі тразодонову основу (IV) без подальшого очищення перетворюють у гідрохлорид тразодону (V) (Схема 1 нижче), отримуваний з дуже низьким вмістом алкілюючих речовин, при цьому зазначений низький рівень складає не вище 15 ppm, переважно 10 ppm, навіть більш переважно 5 ppm, а більш переважно нижче 2,5 ppm, та щонайменше є порівняним з тим, що досягається способом очищення, описаним у EP2178850 тим же Заявником.

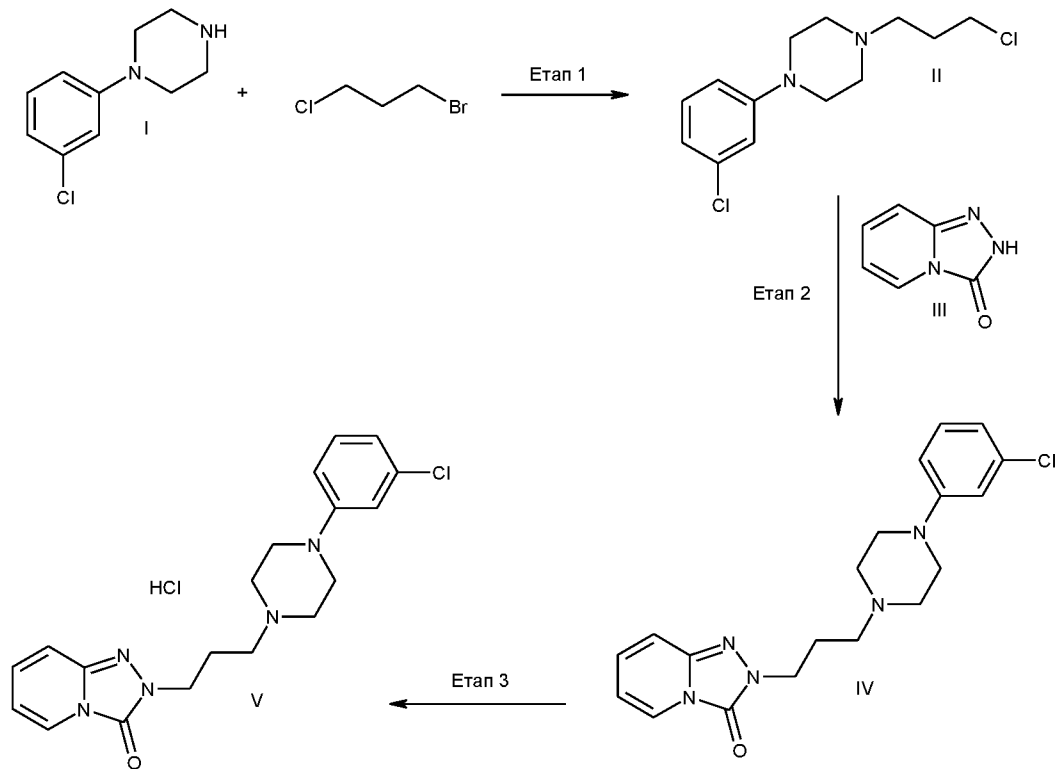


Схема 1

Алкілюючими речовинами, що беруть участь у описаних вище реакціях, є, наприклад, 1-бром-3-хлорпропан, використовуваний для отримання сполуки (II), та сама сполука (II).

Поширені способи реакції, що застосовуються у так званих процесах "обробки порціями", змушують оператора контактувати з великою кількістю зазначених речовин.

Крім того, тривалий час реакції при високих температурах дає як недолік розпад реагентів, що негативно впливає як на вихід, так і на якість кінцевого продукту.

Заявник відчув, що необхідний більш безпечний та ефективний спосіб одержання тразодону.

Така потреба задовольняється у даному винаході безперервним способом, що здійснюють у проточному реакторі (реакторі для безперервного процесу), що дозволяє отримувати тразодонову основу (IV), яку далі перетворюють у гідрохлорид тразодону (V), більш ефективно, з надзвичайно скороченим часом реакції та подібними або більш високими виходами та якістю, ніж ті, що отримані у даний час за допомогою відомих способів "обробки порціями", що призводить до одержання більш ефективного, економічно ефективного та екологічного способу.

Таким чином, Заявник розробив новий спосіб одержання тразодону, згідно зі Схемою 1 вище, при цьому зазначений спосіб включає щонайменше один етап, що складається з безперервного процесу, який виконується у проточному реакторі.

Зокрема, Заявник розробив безперервний процес одержання тразодону, де зазначений безперервний процес, що включає етап підготовки тразодонової основи (IV) у проточному реакторі, починаючи з ключової проміжної речовини - N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазину (II) та s-триазоло-[4,3-a]-піридин-3-ону (III) (етап 2, Схема 1 вище).

Потім отриману таким чином тразодонову основу (IV) перетворюють у відповідний гідрохлорид (V) за способами, відомими у даній галузі (етап 3, Схема 1 вище).

Нарешті, Заявник також розробив безперервний процес одержання тразодону, починаючи з м-хлорфеніл-піперазину (I) та 1-бromo-3-хлорпропану, який включає безперервний процес, описаний вище (етапи 1 та 2, Схема 1 вище).

Згідно з кращим варіантом здійснення, N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазин (II), ключову проміжну сполуку у синтезі тразодону, отримують з високими виходами та чистотою та лише за декілька хвилин часу реакції, виконуючи цю реакцію також шляхом безперервного процесу, у лужному водному середовищі та при температурі вище 70 °C, у проточному реакторі.

Ключову проміжну сполуку (II) перетворюють у тразодонову основу (IV) з високим виходом та чистотою та лише за декілька хвилин часу реакції, здійснюючи реакцію безперервним процесом, у лужному водному середовищі та при температурі вище 90 °C, у проточному реакторі, як описано вище.

Цей результат є ще більш дивовижним через те, що у цій галузі відомо, що алкіл-галогеніди, такі як N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазин (II), є нестійкими у лужних водних розчинах при підвищеній температурі, як розкрито, наприклад, у США 4,254,124, HU 201324, та у J. March, *Advanced Organic Chemistry*, IV видання, 1992, стор. 370.

5 Таким чином, даний винахід дозволяє отримувати N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазин (II) та тразодонову основу (IV) з високим виходом та чистотою, з короткими часом реакції, різко зменшуючи потребу у кількості та роботу з реагентами, що суттєво покращило безпеку та ефективність виробничого процесу порівняно з класичними методами "обробки порціями".

10 Отриману таким чином тразодонову основу (IV) безпосередньо перетворюють шляхом простої обробки концентрованою соляною кислотою у гідрохлорид тразодону (V) з якістю, порівнянною з викладеною у EP2178850B1, без подальшого очищення.

Отже, згідно з основним аспектом, даний винахід забезпечує безперервний спосіб одержання тразодонової основи (IV) та гідрохлориду тразодону (V), виходячи з N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазину (II) та s-триазоло-[4,3-a]-піридин-3-ону (III), відповідно до етапу 2 Схеми 1 вище, що включає безперервне перемішування у проточному реакторі лужного водного розчину s-триазоло-[4,3-a]-піридин-3-ону (III) та органічного розчину N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазину (II) та постійне відведення тразодонової основи (IV), переважно з виходом перетворення щонайменше 70 %, більш переважно принаймні 80 %, ще більш переважно 90 %. Ще більш переважно вихід перетворення дорівнює або перевищує 95 %, 97 %, 98 % або є кількісним.

Даний винахід додатково забезпечує безперервний процес одержання тразодонової основи (IV), виходячи з m-хлорфеніл-піперазину (I) та 1-бром-3-хлорпропану, при цьому процесу вищевказаного Етапу 2 передуює одержання N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазину (II), відповідно до Етапу 1 Схеми 1 вище, що здійснюють у безперервному режимі у проточному реакторі.

Згідно з додатковим аспектом, винахід відноситься до отримання N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазину (II), починаючи з m-хлорфеніл-піперазину (I) та 1-бром-3-хлорпропану, згідно з Етапом 1 Схеми 1 вище, у безперервному режимі у проточному реакторі.

30 КОРОТКИЙ ОПИС МАЛЮНКІВ

Даний винахід буде краще зрозумілим за допомогою наступних прикладів, наведених для ілюстрації, а не обмеження, які потрібно розглядати з доданими малюнками, у яких:

На Фіг. 1 показане схематичне зображення кращого варіанту здійснення безперервного процесу отримання N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазину (II) (див. Етап 1, Схеми 1), що здійснюють у проточному реакторі.

На Фіг. 2 показане схематичне зображення кращого варіанту здійснення безперервного процесу отримання тразодонової основи (IV) (див. Етап 2, Схеми 1), що здійснюють у проточному реакторі.

На Фіг. 3 показаний кращий варіант здійснення безперервного процесу для отримання тразодону HCl (V), де Етап 1 та Етап 2 здійснюють у безперервному режимі у різних проточних реакторах (Схеми 1), а Етап 3 здійснюється у режимі обробки партіями.

На Фіг.4 показаний альтернативний варіант здійснення безперервного процесу отримання тразодону HCl (V), де Етап 1 та Етап 3 (Схеми 1) проводять у режимі обробки партіями. Етап 2 здійснюють у безперервному режимі у проточному реакторі, відповідно до основного аспекту даного винаходу.

45 ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Визначення

Як використано у цьому описі, термін "проточний реактор" означає систему, у якій хімічна реакція протікає у потоці, що постійно протікає, та отримана реакційна суміш постійно збирається, на відміну від реактора обробки партіями.

Як використано у цьому описі, термін "безперервний спосіб" означає процес, при якому щонайменше одна синтетична реакція проводиться у проточному реакторі у безперервному режимі.

Як використано у цьому описі, терміни "безперервно" означають операції, що виконуються на основі постійного потоку (матеріалів або часу), на відміну від обробки партіями, переривчастих або послідовних операцій. У варіантах цього винаходу терміни "безперервний", "безперервно" тощо можуть означати спосіб додавання розчину, що включає один або більше реагентів таким чином, щоб підтримувати ефективну концентрацію зазначеного одного або більше реагентів у реакційній суміші по суті безперервно. Поступове додавання розчину, який істотно не впливає на природу продукту, все ще залишається "безперервним", як цей термін

використовується у цьому описі.

Як використано у цьому описі, термін "час перебування" означає середню тривалість часу, яку частинка реагенту витрачає всередині реакційної посудини (як визначено на сторінці 458 McGraw-Hill Dictionary of Engineering, 2E, Copyright (C) 2003 The McGraw-Hill Companies, Inc.).

5 Як використано у цьому описі, терміни "флюїдний пристрій" або "флюїдний модуль" та подібні означають пристрій, який функціонує шляхом взаємодії потоків рідини (як визначено на сторінці 228 McGraw-Hill Dictionary of Engineering, 2E, Copyright (C) 2003 The McGraw-Hill Companies, Inc.).

10 Як використано у цьому описі, термін "приблизно" призначений для позначення діапазону, коли задається точкове значення, причому діапазон містить щонайменше 2 % +/- заданого значення.

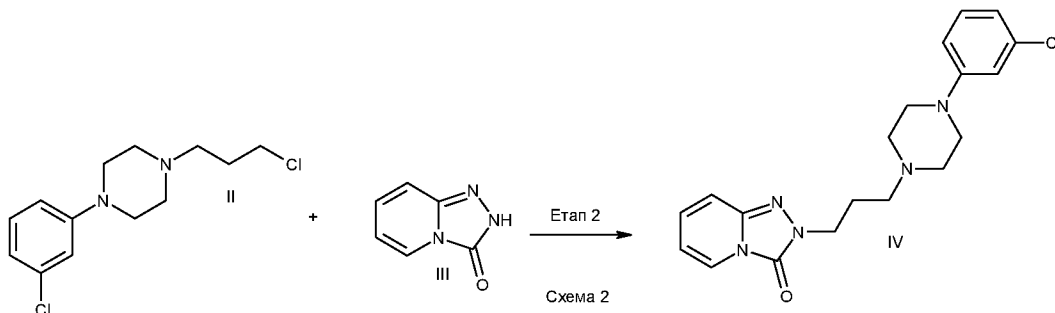
Як застосовується у цьому описі, термін "канал" призначений для позначення будь-якої точки входу у реактор, такої як трубка, впускний отвір тощо.

15 Як застосовується у цьому описі, терміни "вихід(виходи) перетворення", "показник(и) перетворення" та "перетворення" означають кількість продукту, що утворюється у реакційній суміші, що обчислюється за допомогою ВЕРХ відносно стандартного розчину.

Докладний опис

20 Згідно з головним аспектом, даний винахід відноситься до безперервного способу отримання тразодонової основи (IV), виходячи з N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазину (II) та s-триазоло-[4,3-а]-піридин-3-ону (III) відповідно до схеми реакцій, наведеної нижче (схема 2), що включає безперервне перемішування у проточному реакторі лужного водного розчину s-триазоло-[4,3-а]-піридин-3-ону (III) та органічного розчину N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазину (II) та безперервне відведення тразодонової основи (IV), переважно з виходом перетворення щонайменше 70 %, більш переважно щонайменше 80 %, ще більш переважно 25 90 %. Ще більш переважно вихід перетворення дорівнює або вище 95 %, 97 %, 98 %, 99 % або є кількісним.

Переважно, співвідношення зазначеного органічного та зазначеного лужного водного розчину у реакторі становить приблизно від 2: 1 до приблизно 1: 2.



30 Зокрема, винахід відноситься до безперервного способу одержання тразодону відповідно до вищевказаної схеми реакції (Схема 2), що включає:

(i) безперервне подавання у перший канал проточного реактору водного розчину s-триазоло-[4,3-а]-піридин-3-ону (III) та щонайменше однієї основної сполуки;

35 (ii) безперервне подавання у другий канал зазначеного проточного реактору органічного розчину N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазину (II) щонайменше у одному органічному розчиннику;

40 (iii) безперервне проведення реакції між зазначеним s-триазоло-[4,3-а]-піридин-3-оном (III) та зазначеним N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазином (II) шляхом безперервного перемішування зазначеного лужного водного розчину та зазначеного органічного розчину у згаданому проточному реакторі при температурі щонайменше 90 °C, переважно із часом перебування не довше 180 секунд та щонайменше 70 секунд; та

(iv) безперервне збирання зазначеної реакційної суміші з зазначеного проточного реактору та виділення тразодонової основи (IV).

45 Переважно співвідношення зазначеного органічного та зазначеного лужного водного розчину на етапі iii) становить приблизно від 2: 1 до приблизно 1: 2.

50 Зібрану реакційну суміш можна проаналізувати, наприклад, методом ВЕРХ для того, щоб визначити швидкість перетворення, та тразодонову основу (IV) потім виділяють із суміші за стандартними способами, наприклад, шляхом розділення органічної та водної фаз, та концентрування, наприклад, шляхом випарювання або дистиляції, органічної фази з отриманням оранжевого маслянистого залишку, який обробляють, наприклад, ізобутанолом, що приводить до одержання тразодонової основи (IV) шляхом осадження після охолодження.

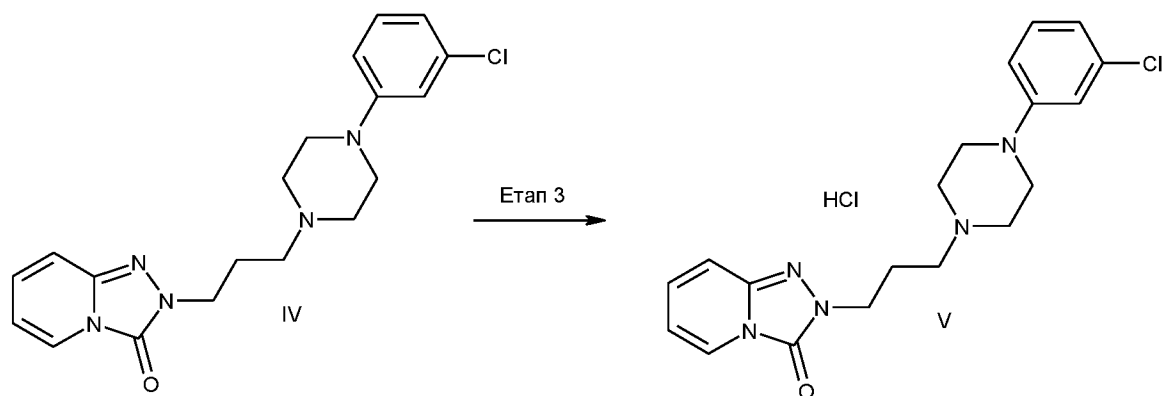


Схема 3

У відповідності з кращим варіантом здійснення даного винаходу, тразодонову основу (IV) потім перетворюють у відповідну сіль - гідрохлорид тразодону (V) (етап 3, Схема 3), відповідно до етапу v), що здійснюється шляхом розчинення тразодонові основи (IV) щонайменше у одному органічному розчиннику та обробки соляною кислотою для отримання осадження кристалів гідрохлориду тразодону (V).

Осад гідрохлориду тразодону (V) потім фільтрують, промивають та сушать згідно з методиками, відомими фахівцю у даній галузі.

Таким чином, тразодонна основа (IV), отримана безперервним способом даного винаходу, характеризується якістю, яка дозволяє пряме перетворення у гідрохлорид тразодону (V), без необхідності подальших етапів очищення, необхідних, коли тразодонову основу отримують за загально відомими способами обробки партіями.

Тразодон HCl (V) отримують з високою чистотою та з надзвичайно низьким рівнем алкілюючих речовин, причому зазначений низький рівень не перевищує 15 ppm, переважно 10 ppm, ще більш переважно 5 ppm, та більш переважно нижче 2,5 ppm, та принаймні порівняний з тим, що розкритий у EP2178850B1, без необхідності подальшого очищення.

Тому, відповідно до етапу i) способу, s-триазоло-[4,3-a]-піридин-3-он (III) розчиняють у лужному водному розчині при концентрації від 0,3 М до 1,5 М, переважно від 0,5 М до 1,0 М, ще більш переважно від 0,6 М до 0,8 М.

У кращому варіанті здійснення зазначений s-триазоло-[4,3-a]-піридин-3-он (III) розчиняють у зазначеному лужному водному розчині при концентрації приблизно 0,6-0,8 М.

Переважно, розчин зазначеного s-триазоло-[4,3-a]-піридин-3-ону (III) готують для досягнення у iii) молярного співвідношення від 0,8 до 2,0 моль на моль N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазину (II), більш переважно від 1,0 до 1,6 моль на моль N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазину (II), а ще більш переважно від 1,2 до 1,4 моль на моль N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазину (II).

У кращому варіанті здійснення зазначений s-триазоло-[4,3-a]-піридин-3-он (III) додають у молярному співвідношенні приблизно 1 моль на моль N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазину (II).

Переважно, водний розчин s-триазоло-[4,3-a]-піридин-3-ону (III) містить щонайменше одну основну сполуку, вибрану з групи, що включає щонайменше одну неорганічну основу, принаймні одну органічну основу, та їх суміші.

Переважно, неорганічну основу вибирають із групи, що включає гідроксид натрію, гідроксид калію, гідрид натрію, амід натрію, карбонат натрію, карбонат калію, гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію, фосфат натрію, фосфат калію, гідроксид амонію, оксид магнію та їх суміші.

Переважно, органічну основу вибирають із групи, що включає аліфатичні та ароматичні аміни, переважно, триметиламін, триетиламін, N, N-діізопропілетиламін, триетаноламін, N, N-диметилетаноламін, N-метилетаноламін та їх суміші.

Переважно, зазначена основна сполука є неорганічною основою та вибрана із групи, що включає: гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат натрію та їх суміші.

У більш кращому варіанті здійснення основними сполуками є гідроксид натрію та гідроксид калію.

Переважно, основну сполуку додають у молярному співвідношенні від 1,0 до 1,5 моль на моль s-триазоло-[4,3-a]-піридин-3-ону (III), більш переважно від 1,0 до 1,3 моль на моль s-триазоло-[4,3-a]-піридин-3-ону (III).

У кращому варіанті здійснення зазначену основну сполуку додають у молярному

співвідношенні приблизно 1 моль на моль s-триазоло-[4,3-a]-піридин-3-ону (III).

Переважно, вказану основну сполуку розчиняють у зазначеному водному розчині при концентрації від 0,3 М до 3,0 М, переважно від 0,5 М до 1,5 М, ще більш переважно від 0,6 М до 1,0 М.

5 У кращому варіанті здійснення зазначену основну сполуку розчиняють у зазначеному водному розчині при концентрації приблизно від 0,6 до 0,8 М.

Відповідно до етапу ii) способу, N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазин (II) розчиняють щонайменше у одному органічному розчиннику при концентрації від 0,3 М до 1,5 М, переважно від 0,5 М до 1,0 М.

10 У кращому варіанті здійснення зазначений N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазин (II) розчиняють у зазначеному щонайменше одному органічному розчиннику при концентрації приблизно 0,6-0,8 М.

15 Переважно, зазначений органічний розчинник на етапі ii) вибирають із групи, що включає полярні апротонні розчинники, переважно диметилформамід, диметилсульфоксид, ацетон, тетрагідрофуран, ацетонітрил, діоксан; аполярні розчинники, переважно толуол, діетиловий ефір; полярні протонні розчинники, переважно метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, бутиловий спирт, ізобутиловий спирт, бензиловий спирт; та їх суміші.

Переважно, зазначений органічний розчинник вибирають з групи, що включає ізобутиловий спирт, ізопропанол, діоксан, ацетонітрил та їх суміші.

20 У кращому варіанті здійснення зазначений органічний розчинник вибирають з ізобутилового спирту та ацетонітрилу.

Співвідношення зазначеного органічного та зазначеного лужного водного розчину у реакторі є змінним та може становити приблизно від 2: 1 до приблизно 1: 2.

25 Переважно, зазначений лужний водний розчин та зазначений органічний розчин безперервно подають та змішують у зазначеному проточному реакторі з часом перебування щонайменше 70 секунд, переважно від 70 до 300 секунд, більш переважно від 100 до 150 секунд.

30 У кращому варіанті здійснення зазначений лужний водний розчин та зазначений органічний розчин безперервно подають та змішують у зазначеному проточному реакторі із часом перебування приблизно від 110 до 130 секунд.

Переважно, зазначений лужний водний розчин та зазначений органічний розчин постійно подають та змішують у зазначеному проточному реакторі при температурі щонайменше 90 °С, переважно від 90 °С до 170 °С, більш переважно від 130 °С до 160 °С, ще більш переважно 135 °С - 155 °С.

35 У кращому варіанті здійснення зазначений лужний водний розчин та зазначений органічний розчин постійно подають та змішують у зазначеному проточному реакторі при температурі щонайменше 130 °С.

40 У іншому варіанті здійснення зазначений лужний водний розчин та зазначений органічний розчин безперервно подають та змішують у зазначеному проточному реакторі при температурі не вище 160 °С.

Для прикладу, із співвідношенням 1:1 між сполукою (II) та сполукою (III), коли реакцію проводять при 125 °С, потрібен час перебування близько 290 секунд для отримання оптимальних виходів перетворення, з іншого боку, коли реакцію проводять при 150 °С, оптимальні виходи перетворення отримують із часом перебування близько 115 секунд.

45 Читаючи дану специфікацію, разом із доданими робочими прикладами, фахівці зі звичайними знаннями у даній галузі зможуть зрозуміти, як адаптувати умови реакції, такі як температура та час перебування тощо, для подальшого поліпшення виходів перетворення.

50 Переважно, безперервний спосіб одержання тразодонової основи (IV) даного винаходу призводить до отримання виходу перетворення, виміряного за допомогою ВЕРХ, щонайменше 70 %, більш переважно, щонайменше, 80 %, ще більш переважно 90 %. Ще більш переважно вихід перетворення дорівнює або перевищує 95 %, 97 %, 98 % або є кількісним.

Переважно, безперервний спосіб даного винаходу призводить до отримання тразодонової основи (IV) з виходом щонайменше 65 %, переважно щонайменше 75 %, ще більш переважно щонайменше 85 %.

55 Переважно, безперервний спосіб даного винаходу призводить до отримання тразодонової основи (IV) з чистотою, виміряною за допомогою ВЕРХ, щонайменше 90 %, переважно щонайменше 95 %, більш переважно з чистотою, рівною або вище 96 %, 97 %, 98 % та підходить для його безпосереднього перетворення у фармацевтично активний інгредієнт.

60 Згідно з кращим варіантом здійснення, безперервний спосіб даного винаходу призводить до отримання тразодонової основи (IV) з чистотою принаймні 99 %, що визначають за допомогою

ВЕРХ.

Гідрохлорид тразодону (V), отриманий за допомогою способу даного винаходу, характеризується низьким вмістом алкілюючих речовин, як визначено вище, та переважно нижче 2,5 ppm, таким чином, відповідає вимогам фармакопеї, передбаченим USP 40 NF 35 (1 грудня 2017 р.).

Переважно, етап v) способу даного винаходу є високоефективним та призводить до отримання гідрохлориду тразодону (V) з виходом щонайменше 70 %, переважно щонайменше 80 %, ще більш переважно щонайменше 85 %.

У кращому варіанті здійснення етап v) способу даного винаходу призводить до отримання гідрохлориду тразодону (V) з виходом близько 90 %.

Переважно, етап v) способу даного винаходу призводить до отримання гідрохлориду тразодону (V) з чистотою, щонайменше, 90 %, що вимірюють за допомогою ВЕРХ, ще більш переважно, щонайменше, 95 %. Ще більш переважно чистота дорівнює або вище 96 %, 97 %, 98 %, 99 %.

Згідно з кращим варіантом здійснення, безперервний спосіб даного винаходу призводить до отримання гідрохлориду тразодону (V) з чистотою принаймні 99,5 %, що визначають за допомогою ВЕРХ.

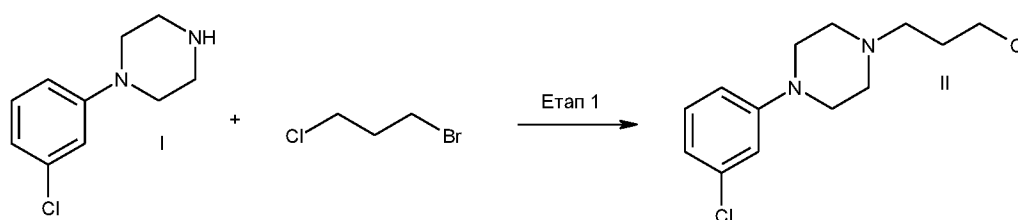


Схема 4

Згідно з кращим варіантом здійснення, спосіб даного винаходу додатково включає та починається безперервним способом одержання N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазину (II), ключової проміжної сполуки у синтезі тразодону, відповідно до схеми реакцій, описаної вище (етап 1, Схема 4), що включає або складається з наступних етапів:

(а) безперервне подавання у перший канал проточного реактору м-хлорфеніл-піперазину (I) та водного розчину щонайменше однієї основної сполуки для отримання лужної водної фази;

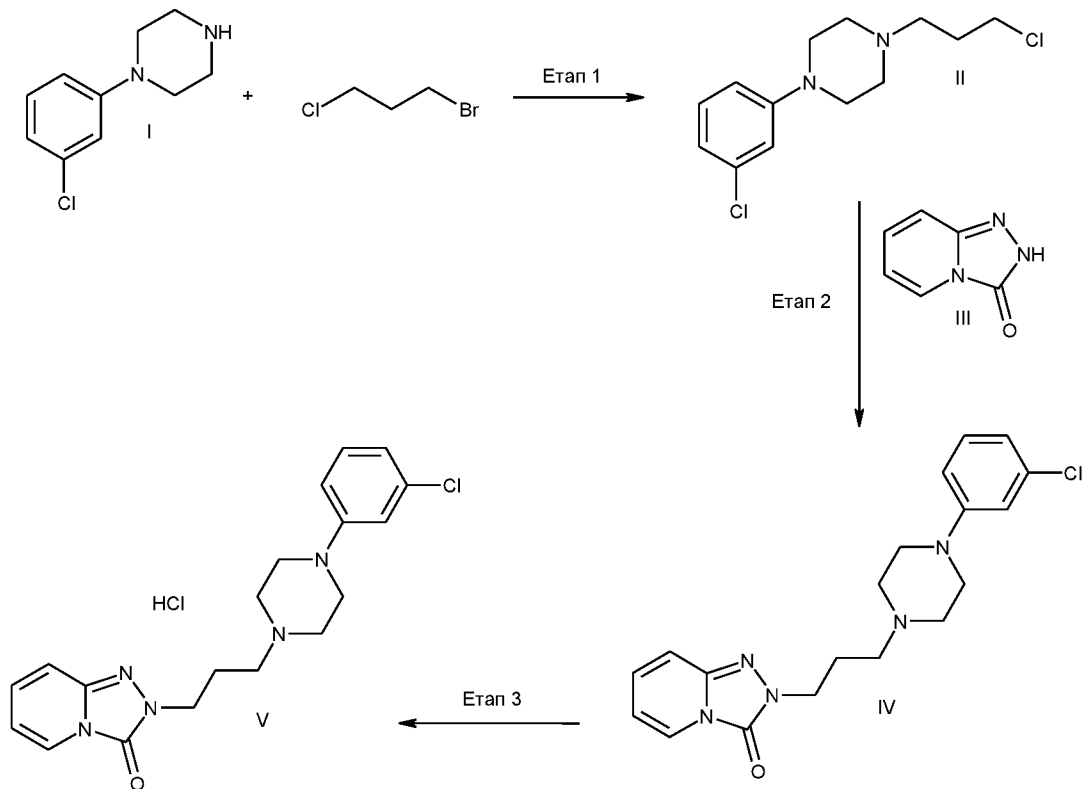
(б) безперервне подавання у другий канал зазначеного проточного реактору органічної фази 1-бром-3-хлорпропану, необов'язково у комбінації щонайменше з одним органічним розчинником;

(с) безперервне проведення реакції між зазначеним м-хлорфеніл-піперазином (I) та зазначеним 1-бром-3-хлорпропаном шляхом безперервного перемішування зазначеної лужної водної фази та зазначеної органічної фази у зазначеному проточному реакторі при температурі щонайменше 70 °С, переважно з часом перебування не вище 180 секунд та не менше 40 секунд; та

(д) безперервне відведення зазначеної реакційної суміші із зазначеного проточного реактору та виділення отриманого продукту N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазинової основи (II).

Продукт можна виділити за наступною процедурою: органічну та водну фази розділяють та до органічної фази додають воду. рН суміші нейтралізують кислотою. Водну фазу відкидають, та випаровування органічного розчиннику у вакуумі забезпечує одержання сполуки (II) у вигляді маслянистого залишку.

Потім отриманий N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазин (II) використовують як такий, без необхідності перетворювати його у гідрохлоридну форму, для подальшого приготування тразодонові основи (IV) (Схема 1, етап 2).



Згідно з цим кращим варіантом здійснення безперервний спосіб включає етапи i) - iv) та, необов'язково, етап v), як визначено вище, таким чином, що повний процес одержання тразодонової основи (IV) та/або гідрохлориду тразодону (V), виходячи з м-хлорфеніл-піперазину (I) та 1-бром-3-хлорпропану, які виконують згідно зі Схемою 1 вище, включає наступні фази:

(a) безперервне подавання у перший канал проточного реактору м-хлорфеніл-піперазину (I) та водного розчину щонайменше однієї основної сполуки для отримання лужної водної фази;

(b) безперервне подавання у другий канал зазначеного проточного реактору органічної фази 1-бром-3-хлорпропану, необов'язково у комбінації щонайменше з одним органічним розчинником;

(c) безперервне проведення реакції між зазначеним м-хлорфеніл-піперазином (I) та зазначеним 1-бром-3-хлорпропаном шляхом безперервного перемішування зазначеної лужної водної фази та зазначеної органічної фази у зазначеному проточному реакторі при температурі щонайменше 70 °С, переважно з часом перебування не вище 180 секунд та не менше 40 секунд; та

(d) безперервне відведення зазначеної реакційної суміші із зазначеного проточного реактору та виділення отриманого продукту N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазину (II), який додатково змішують з щонайменше одним органічним розчинником;

(i) безперервне подавання у перший канал проточного реактору s-триазоло-[4,3-a]-піридин-3-ону (III) та щонайменше однієї основної сполуки;

(ii) безперервне подавання у другий канал зазначеного проточного реактору органічного розчину N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазину (II) та щонайменше одного органічного розчиннику;

(iii) безперервне проведення реакції між зазначеним s-триазоло-[4,3-a]-піридин-3-оном (III) та зазначеним N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазином (II) шляхом безперервного перемішування зазначеного лужного водного розчину та зазначеного органічного розчину у зазначеному проточному реакторі при температурі щонайменше 90 °С, переважно із часом перебування не довше 180 секунд та щонайменше 70 секунд; та

(iv) безперервне відведення зазначеної реакційної суміші з зазначеного проточного реактору та виділення отриманого продукту - тразодонової основи (IV), яку потім переважно перетворюють у її відповідну сіль - гідрохлорид тразодону (V) (етап 3, Схема 1), відповідно до етапу v),

де реагенти, взаємодіючі речовини та органічні розчинники є такими, як визначено вище для етапів i) - iv) та v).

Переважно, згідно з етапом а) способу, водний розчин містить щонайменше одну основну сполуку, вибрану з групи, що включає щонайменше одну неорганічну основу, щонайменше одну органічну основу та їх суміші.

5 Переважно, неорганічну основу вибирають із групи, що включає гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат натрію, карбонат калію, бікарбонат натрію, бікарбонат калію, фосфат натрію, фосфат калію, гідроксид амонію, оксид магнію, гідразин, гідроксиламін та їх суміші.

Переважно, органічну основу вибирають з групи, що включає, переважно, триметиламін, триетиламін, N, N-діізопропілетиламін, триетаноламін, N, N-диметилетаноламін, хінолін, піридин, морфолін, N-метилморфолін та їх суміші.

10 Переважно, зазначену основну сполуку вибирають з групи, що включає гідроксид натрію, гідроксид калію, триетиламін, N, N-діізопропілетиламін та їх суміші.

У кращому варіанті здійснення зазначеною основною сполукою є гідроксид натрію.

15 Переважно зазначену основну сполуку додають у молярному співвідношенні від 0,8 до 3,0 моль на моль м-хлорфеніл-піперазину (I), більш переважно від 0,9 до 2,0 моль на моль м-хлорфеніл-піперазину (I) та навіть більш переважно від 1,0 до 1,5 моль на моль м-хлорфеніл-піперазину (I).

У кращому варіанті здійснення зазначену основну сполуку додають у молярному співвідношенні приблизно 1,1 моль на моль м-хлорфеніл-піперазину (I).

20 Переважно, зазначену основну сполуку розчиняють у згаданому водному розчині при концентрації від 1,0 М до 11,0 М, переважно від 1,3 М до 10,5 М, ще більш переважно від 8,0 М до 10,0 М.

У кращому варіанті здійснення зазначену основну сполуку розчиняють у згаданому водному розчині при концентрації близько 9,5 М.

25 Згідно з етапом b), як визначено вище, переважно додають 1-бром-3-хлорпропан у молярному співвідношенні від 1,0 до 5,0 моль на моль м-хлорфеніл-піперазину (I), більш переважно від 1,5 до 4,0 моль на моль м-хлорфеніл-піперазину (I), а ще більш переважно від 2,5 до 3,5 моль на моль м-хлорфеніл-піперазину (I).

30 У кращому варіанті здійснення зазначений 1-бром-3-хлорпропан додають у молярному співвідношенні, що становить приблизно від 3,0 до приблизно 4,0 моль на моль м-хлорфеніл-піперазину (I).

У зв'язку з цим заявник визначив, що оптимальне молярне співвідношення алкілюючого агента на моль м-хлорфеніл-піперазину (I) коливається приблизно від 1,5 до 4,0 моль, а ще більш переважно від 2,5 до 3,5 моль.

35 Переважно, органічний розчинник, необов'язково поєднаний з 1-бром-3-хлорпропаном у органічній фазі, як визначено на етапі b) процесу, використовується у кількості від 10 % до 20 % за масою відносно загальної маси зазначеної органічної фази.

У кращому варіанті здійснення зазначений органічний розчинник використовують у кількості від 15 % до 20 % за масою відносно загальної маси згаданої органічної фази.

40 Переважно, зазначений органічний розчинник вибирають із групи, що включає полярні апротонні розчинники, переважно N-метилпіролідон, диметилформамід, диметилсульфоксид, ацетон, етилацетат, тетрагідрофуран, ацетонітрил; та аполлярні розчинники, переважно толуол, бензол, діетиловий ефір; та їх суміші.

У кращому варіанті здійснення зазначеним органічним розчинником є N-метилпіролідон.

45 Переважно, зазначену лужну водну фазу та зазначену органічну фазу безперервно подають та змішують у зазначеному проточному реакторі з часом перебування щонайменше 40 секунд, переважно від 50 до 120 секунд, більш переважно від 55 до 90 секунд.

У кращому варіанті здійснення згадану лужну водну фазу та згадану органічну фазу безперервно подають та змішують у згаданому проточному реакторі з часом перебування близько 60 секунд.

50 Переважно, зазначену лужну водну фазу та зазначену органічну фазу безперервно подають та змішують у зазначеному проточному реакторі при температурі щонайменше 70 °С, переважно від 80 °С до 100 °С, більш переважно від 85 °С до 95 °С.

55 У кращому варіанті здійснення згадану лужну водну фазу та згадану органічну фазу безперервно подають та змішують у зазначеному флюїдному модулі згаданого проточного реактору при температурі близько 88 °С.

Відповідно до етапу d), як визначено вище, переважно N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазин (II), отриманий шляхом безперервного процесу даного винаходу та виділений, як описано вище, використовують як такий, без попереднього перетворення у його HCl-сіль, у наступному безперервному процесі для приготування тразодону.

60 Це являє собою додаткову перевагу, оскільки продукт реакції, N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-

хлорпропіл)-піперазин (II), сам по собі є алкілюючим агентом, та обмеження обробки є безпечнішим та забезпечує кращу відповідність до завжди більш обмежувальних промислових стандартів щодо роботи з токсичними речовинами.

5 Переважно, безперервний процес даного винаходу приводить до отримання N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазину (II) з виходом щонайменше 60 %, переважно щонайменше 70 %, навіть більше переважно щонайменше 80 %.

У кращому варіанті здійснення безперервний процес даного винаходу приводить до отримання N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазину (II) з виходом близько 85 %.

10 Переважно, безперервний процес даного винаходу приводить до отримання N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазину (II) з чистотою не менше 80 %, як визначено методом ВЕРХ, переважно, щонайменше 85 %, ще більш переважно щонайменше 90 %.

У кращому варіанті здійснення безперервний процес цього винаходу приводить до отримання N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазину (II) з чистотою 95 %, як визначено методом ВЕРХ.

15 Проте, N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазин (II) може бути отриманий за загальноприйнятими способами "обробки партіями", як описано для прикладу у US 5900485, або його можна отримати комерційно.

Отже, згідно з додатковим варіантом здійснення, спосіб згідно з цим винаходом включає спосіб "обробки партіями", при якому м-хлорфеніл-піперазин (I) та 1-бром-3-хлорпропан вводять у реакцію партіями, отримуючи N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)-піперазин (II), який виділяють, переважно перетворюють у його сіль приєднання HCl, а потім використовують для подачі у безперервну реакцію згідно з етапами i) - iv), та переважно i) - v).

Переважно, даний винахід може бути здійснений з використанням будь-яких придатних установок для безперервних способів.

25 Система проточного реактору, де безперервні реакції, зображені на Схемі 1, етапи 1 та 2, проводять окремо, та яка описана у конкретному варіанті, розкритому на Фігурі 3, являє собою мікромасштабний проточний реактор, переважно мікрочиповий реактор, мікрофлюїдний проточний реактор, проточний реактор котушкового типу, трубчастий проточний реактор, пластинчастий реактор, реактор з фільтруючим шаром, реактор з псевдозрідженим шаром, реактор з нерухомим шаром або являє собою середньомасштабний проточний реактор або великомасштабний проточний реактор.

Системи проточних реакторів можуть бути виготовлені з безлічі матеріалів (скло, кремній, полімери, метали, кераміка), що дозволяє вибрати підходящий для проведення органічних перетворень з урахуванням сумісності реагентів, умов та масштабу виробництва.

35 Переважно, проточний реактор являв собою мікромасштабний, середньомасштабний або великомасштабний проточний реактор, вибраний із групи, що включає: мікрочипові проточні реактори, мікрофлюїдні проточні реактори, проточні реактори котушкового типу, трубчасті проточні реактори, пластинчасті реактори, реактори з фільтруючим шаром, реактори з псевдозрідженим шаром та реактори з нерухомим шаром.

40 Ще більш переважно, реактор вибирають із групи, що включає: мікрофлюїдні проточні реактори, середньомасштабні чипові проточні реактори, середньомасштабні проточні реактори котушкового типу, великомасштабні проточні реактори та їх комбінації.

Відповідно до кращого варіанту здійснення, етап 1 виконують у керамічному пластинчастому реакторі безперервного потоку, а етап 2 - у мікро- або середньомасштабному реакторі безперервного потоку чипового типу або чипового та котушкового комбінованого типу.

ПРИКЛАДИ

Загальний опис етапу 1:

50 м-хлорфенілпіперазин (I) та 1-бром-3-хлорпропан безперервно вводили у реакцію у проточному реакторі, як схематично зображено на Фігурі 1, з одержанням N-хлорфеніл-N'-пропіл-піперазину (II), ключового проміжного продукту у синтезі тразодону.

Сполуку (I) (канал 2) та лужний водний розчин (канал 3) використовували для подачі у флюїдний модуль 1 (представлений на Фігурі 1 як FM1). 1-бром-3-хлорпропан (3,34 еквівалента відносно сполуки (I)) або розчин 1-бром-3-хлорпропану (3,34 еквівалента відносно сполуки (I)) та N-метилпіролідон (NMP) (канал 1) використовували для подачі у флюїдний модуль 2 (представлений на Фігурі 1 як FM2).

Обидва розчини нагрівали, а потім сполуки вводили у реакцію шляхом безперервного змішування двох фаз у наступних модулях (представлених на Фігурі 1 як FM3) при тій же температурі.

60 Після збору сполуку (II) виділяли з органічної фази наступною обробкою: органічну та водну фази відокремлювали та до органічної фази додавали воду. рН суміші нейтралізували

кислотою. Водну фазу відкидали та випаровування органічного розчинника під вакуумом забезпечувало одержання сполуки (II) у вигляді маслянистого залишку.

Приклад 1-3:

Процедуру, описану у загальному описі етапу 1, використовували для проведення реакцій із використанням різних лужних водних розчинів. Використовуваним реактором був реактор Advanced-Flow™ (AFR) G1 компанії Corning, оснащений шістьма флюїдними модулями (внутрішній об'єм 9 мл кожен), двома модулями попереднього нагрівання та флюїдним модулем гасіння.

У Таблиці 1 нижче наведені використані умови реакції та отримані результати.

Таблиця 1

Зразок	Т (°C)	Час (с)	Основа (екв.)	Конц. NaOH	Вихід (%)	Чистота сполуки II ^a (%)	Основний продукт ^a (%)	побічний
1	95	73	NaOH (1,1)	1,7 М	68	96,8	<5	
2	95	86	NaOH (1) TEA ^b (0,11)	1,7 М	70	94,6	<5	
3	94	73	TEA ^b (1,1)	-	65	96,3	<5	

^a виміряно за допомогою ВЕРХ;
^bTEA: триетиламін

У Таблиці 1 показано, що всі випробувані умови дозволяли отримати виходи, що перевищують або дорівнюють 65 % з чистотою вище 94 %.

Приклад 4-6:

Процедуру, описану у загальному описі етапу 1, використовували для проведення реакцій при різних середніх температурах (Таблиця 2). Всі реакції проводили із використанням 1,7 М розчину NaOH (1,1 еквівалента відносно м-хлорфенілпіперазину (I)). Використовуваним реактором був реактор Advanced-Flow™ (AFR) G1 компанії Corning, оснащений шістьма флюїдними модулями (внутрішній об'єм 9 мл кожен), двома модулями попереднього нагрівання та флюїдним модулем гасіння.

Таблиця 2					
Зразок	Т (°C)	Час (с)	Вихід (%)	Чистота продукту II ^a (%)	Основний побічний продукт ^a (%)
4	77	109	42	98	<5
5	107	112	97	90	>5
6	121	109	100	83	>5

^a виміряно за допомогою ВЕРХ

З результатів, узагальнених у наведеній вище Таблиці 2, ясно видно, що підвищення температури призвело до збільшення виходів, але до більших кількостей основного побічного продукту та до зниження чистоти.

Приклади 7-9:

Процедуру, описану у загальному описі етапу 1, використовували для проведення реакцій, де концентрація основи у водному розчині була збільшена до 9,5 М, а% NMP варіювався (Таблиця 3) Використовуваним реактором був реактор Advanced-Flow™ (AFR) G1 компанії Corning, оснащений шістьма флюїдними модулями (внутрішній об'єм 9 мл кожен), двома модулями попереднього нагрівання та флюїдним модулем гасіння.

Реакції проводили з використанням 9,5 М розчину NaOH (1,1 еквівалента відносно м-хлорфенілпіперазину (I)).

Таблиця 3

Зразок	Т (°C)	Час (с)	NMP (%)	Вихід (%)	Чистота сполуки II ^b (%)	Основний побічний продукт ^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 виміряно за допомогою ВЕРХ

Результати, узагальнені у Таблиці 3, показують, що у всіх випадках можна було отримати сполуку (II) з виходами, рівними або вищими за 84 %, та чистотою близько 95 %.

Загальний опис етапу 2:

5 Сполуку (II) та s-триазоло-[4,3-а]-піридин-3-он (III) безперервно вводили у реакцію у проточному реакторі, як схематично зображено на Фігурі 2, з отриманням тразодонової основи (IV).

10 Лужний водний розчин s-триазоло-[4,3-а]-піридин-3-ону (III) використовували для подачі у канал 1 першого флюїдного модуля проточного реактору (зображений як FM1 на Фігурі 2). Органічний розчин сполуки (II) використовували для подачі у канал 2 другого флюїдного модуля проточного реактору (зображеного як FM2 на Фігурі 2).

Обидва розчини нагрівали, а сполукам давали можливість реагувати шляхом безперервного змішування двох розчинів у третьому флюїдному модулі проточного реактору (зображеному як FM3 на Фігурі 2) при тій же температурі.

15 Після збору, для визначення перетворення у тразодонову основу (IV) суміш аналізували методом ВЕРХ, описаним у Фармакопеї USP 40 NF 35 (1 грудня 2017 р.), та пік, асоційований з тразодоновою основою (IV), оцінювали відносно піків кривої титрування стандартного розчину чистої тразодонової основи (IV).

Приклади 10-15:

20 Процедуру, описану у загальному описі етапу 2, застосовували для проведення реакцій, змішуючи 0,6 М водного розчину сполуки (III) та NaOH (1 екв.) з 0,6 М розчином сполуки (II) у ізобутанолі, змінюючи час перебування та середню температуру (Таблиця 4). Використовуваним реактором була система UltraFlex Labtrix® Start, тип пристрою 3227 із тримачем для реактора PTFE, зворотними клапанами ETFE та трубою FEP.

25 Всі експерименти проводили з молярним співвідношенням сполука (III)/сполука (II) 1:1.

Таблиця 4

Зразок	Час (с)	Т (°C)	СПОЛУКА 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 перетворення, виміряне за допомогою ВЕРХ

У Таблиці 4 показано, що всі випробувані умови дозволяли отримати перетворення, що перевищує або дорівнює 80 %.

30 Приклад 16-21:

35 Процедуру, описану у загальному описі етапу 2, застосовували для проведення реакцій, змішуючи 0,6 М водного розчину сполуки (III) та NaOH (1,25 екв.) з 0,6 М розчином сполуки (II) у ізобутанолі, змінюючи час перебування, середні температури, а також швидкість потоку обох розчинів для того, щоб отримати різні молярні співвідношення сполука (III)/сполука (II) (Таблиця 5). Використовуваним реактором була система UltraFlex Labtrix® Start, тип пристрою 3227 із тримачем для реактора PTFE, зворотними клапанами ETFE та трубою FEP.

Таблиця 5

Зразок	Час (с)	Т (°С)	Співвідношення сполука (III) / сполука (II)	СПОЛУКА 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 перетворення, виміряне за допомогою ВЕРХ

Також провели ряд тестів, підтримуючи молярне співвідношення 1:1 та змінюючи швидкість потоку обох розчинів, щоб отримати співвідношення водна фаза/органічна фаза від 2:1 до 1:2. У всіх випадках отримані результати були порівнянними з точки зору швидкості перетворення (виміряно за допомогою ВЕРХ).

Приклади 22-25:

Процедуру, описану у загальному описі етапу 2, використовували для проведення реакцій з використанням ацетонітрилу як органічного розчинника.

У Таблиці 6 нижче наведені результати, отримані при реакціях змішування 0,6 М лужного водного розчину сполуки (III) з 0,6 М розчином сполуки (II) (молярне співвідношення сполука (III)/сполука (II) 1:1) у ацетонітрилі з часом перебування 117 секунд, змінюючи середню температуру та використовувану основу (

Таблиця 6). Використовуваним реактором була система UltraFlex Labtrix® Start, тип пристрою 3227 із тримачем для реактору з PTFE, зворотними клапанами ETFE та трубкою FER.

Таблиця 6

Зразок	Т (°С)	Основа (1 екв.)	Сполука IV ^a (%)
22	125	NaOH	92,2
23	150	NaOH	>99,0
24	125	KOH	71,2
25	150	KOH	89,6

^a перетворення, виміряне за допомогою ВЕРХ

Приклади 26-29

Також у випадку реакції, що проводили у ацетонітрилі, деякі дослідження проводили, підтримуючи молярнеспіввідношення 1:1 та змінюючи концентрацію та швидкість потоку обох розчинів для того, щоб отримати співвідношення водна фаза/органічна фаза від 2:1 до 1:2. У всіх випадках отримані результати були порівнянними з точки зору швидкості перетворення (виміряно за допомогою ВЕРХ).

Крім того, реакції проводили, змішуючи водний розчин сполуки (III) при різних концентраціях та NaOH або KOH з 0,6 М розчином сполуки (II) у ацетонітрилі з часом перебування 117 секунд, та змінюючи середню температуру, а також швидкість потоку для того, щоб отримати різне молярне співвідношення сполука (III)/сполука (II) (Таблиця 7). Використовуваним реактором була система UltraFlex Labtrix® Start, тип пристрою 3227 із тримачем для реактору з PTFE, зворотними клапанами ETFE та трубкою FER.

Таблиця 7

Зразок	T (°C)	Співвідношення сполука (III) / сполука (II)	Основа (екв.) ^a	Конц. (M) сполуки III	Сполука 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

^a по відношенню до сполуки III
^b перетворення, виміряне за допомогою ВЕРХ

Приклад 30

Процедуру, описану у Загальному описі етапу 2, застосовували для проведення реакції, змішуючи 0,6 М водного розчину сполуки (III) та NaOH (1 екв.) з 0,6 М розчином сполуки (II) у ізобутанолі при температурі 145 °C та часі перебування 120 секунд, підтримуючи молярне співвідношення сполука (III)/ сполука (II) 1:1. Цю реакцію проводили у системі Flow Syn UNIQSIS, оснащений двома насосами високого тиску, що доставляють реагенти у 2-канальний статичний змішувачий чиповий реактор з боросилікатного скла для попереднього підігріву та попереднього змішування реагентів, об'єднаний з котушковим (PTFE – політетрафторетилен) реактором, що нагрівають електрично.

Зібраний 300-мілілітровий об'єм після обробки дозволяв одержати тразодонову основу (IV). Коротко, фази розділяли, та органічну фазу концентрували з одержанням оранжевого маслянистого залишку, який розводили у ізобутанолі.

Тразодонову основу (IV) виділяли шляхом осадження після охолодження (жовтувата тверда речовина, вихід 66 %) та її аналізували за допомогою ВЕРХ (чистота: 99,4 %).

Загальний опис етапу 3:

Тразодонову основу (IV), одержану як описано у етапі 2, розчиняли у ацетоні. Додавали воду та цю суміш нагрівали до приблизно 50 °C при перемішуванні. Потім додавали соляну кислоту (12 н.), підтримуючи температуру нижче 50 °C, до pH=3-4.

Отриманий розчин повільно охолоджували. Коли досягли температури 5 °C, охолоджену суспензію фільтрували на лійці Бюхнера, промивали двічі ацетоном та розчинник видаляли у вакуумі при 60 °C.

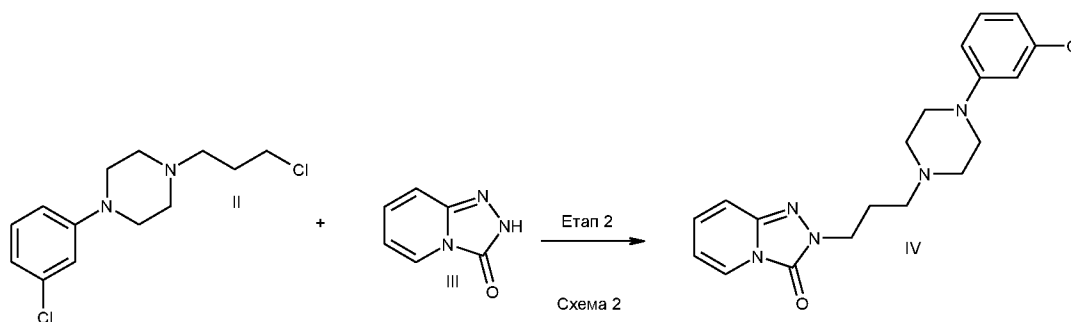
Отриманий гідрохлорид тразодону (V) аналізували за допомогою ВЕРХ.

Приклад 31

Процедуру, описану у Загальному описі етапу 3, застосовували для одержання гідрохлоридної солі тразодонової основи (IV), отриманої у прикладі 30 (20 г). Гідрохлорид тразодону (V) виділяли у вигляді брудно-білої твердої речовини, з виходом 90 %, та його аналізували за допомогою ВЕРХ (чистота 99,8 %).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

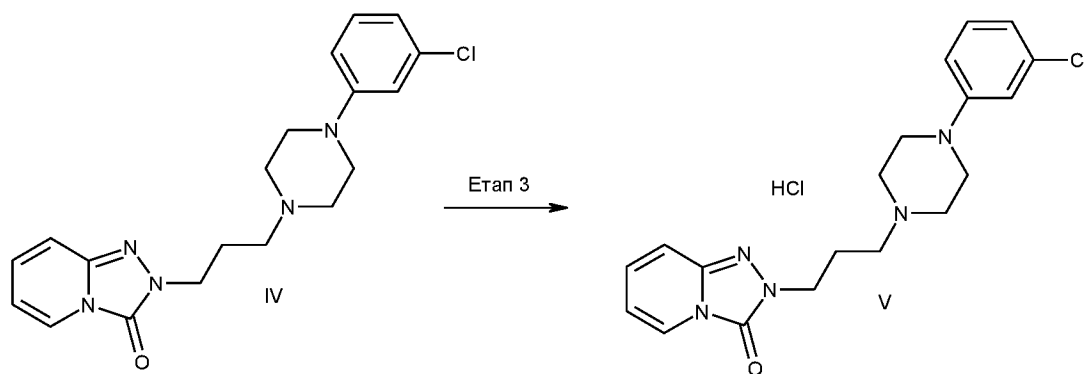
1. Безперервний спосіб одержання тразодонової основи (IV), виходячи з N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)піперазину (II) та s-триазоло-[4,3-a]-піридин-3-ону (III), відповідно до реакційної схеми 2:



що включає безперервне перемішування у проточному реакторі лужного водного розчину s-триазоло-[4,3-а]-піридин-3-ону (III) та органічного розчину N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)піперазину (II) та безперервне відведення тразодонової основи (IV).

2. Безперервний спосіб за п. 1, що включає наступні етапи:

- 5 (i) безперервне подавання у перший канал проточного реактора водного розчину s-триазоло-[4,3-а]-піридин-3-ону (III) та щонайменше однієї основної сполуки;
- (ii) безперервне подавання у другий канал зазначеного проточного реактора органічного розчину N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)піперазину (II) у щонайменше одному органічному розчиннику;
- 10 (iii) безперервне проведення реакції між зазначеним s-триазоло-[4,3-а]-піридин-3-оном (III) та зазначеним N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)піперазином (II) шляхом безперервного перемішування зазначеного лужного водного розчину та зазначеного органічного розчину у зазначеному проточному реакторі при температурі щонайменше 90 °C; та
- (iv) безперервне збирання зазначеної реакційної суміші з зазначеного проточного реактора та виділення отриманого продукту - тразодонової основи (IV).
- 15 3. Спосіб за будь-яким з пп. 1-2, у якому тразодонову основу (IV) отримують з виходом перетворення щонайменше 70 %, що визначали за допомогою ВЕРХ.
4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, у якому тразодонова основа (IV) має чистоту щонайменше 90 %, що визначали за допомогою ВЕРХ.
- 20 5. Спосіб за будь-яким з пп. 2-4, у якому температура безперервної реакції, відповідно до етапу iii), становить від 130 до 160 °C.
6. Спосіб за будь-яким з пп. 2-5, у якому основна сполука, відповідно до етапу i), являє собою неорганічну основу, вибрану з групи, що включає гідроксид натрію, гідроксид калію, гідрид натрію, амід натрію, карбонат натрію, карбонат калію, гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію, фосфат натрію, фосфат калію, гідроксид амонію, оксид магнію та їх суміші.
- 25 7. Спосіб за п. 6, у якому неорганічну основу вибирають з групи, що включає гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат натрію та їх суміші.
8. Спосіб за будь-яким з пп. 2-7, у якому основна сполука, відповідно до етапу i), являє собою органічну основу, вибрану із групи, що включає аліфатичні та ароматичні аміни та їх суміші.
- 30 9. Спосіб за п. 8, у якому зазначені аміни вибирають з групи, що включає: триметиламін, триетиламін, N,N-діізопропілетиламін, триетаноламін, N,N-диметилетаноламін, N-метилетаноламін та їх суміші.
10. Спосіб за будь-яким з пп. 2-9, у якому органічний розчинник, відповідно до етапу ii), являє собою полярний апротонний розчинник, вибраний з групи, що включає: диметилформамід, диметилсульфоксид, ацетон, тетрагідрофуран, ацетонітрил, діоксан; або являє собою аполярний розчинник, вибраний з групи, що включає: толуол, діетиловий ефір; або являє собою полярний протонний розчинник, вибраний з групи, що включає: метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, бутиловий спирт, ізобутиловий спирт, бензиловий спирт.
- 35 11. Спосіб за будь-яким з пп. 1-10, який додатково включає етап v), у якому тразодонову основу (IV) перетворюють у тразодону гідрохлорид (V) та виділяють, відповідно до схеми реакції 3:
- 40



- 45 12. Безперервний спосіб за будь-яким з пп. 1-11, який додатково включає попередню реакцію m-хлорфенілпіперазину (I) та 1-бром-3-хлорпропану до N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)піперазину (II), відповідно до схеми реакції 4:

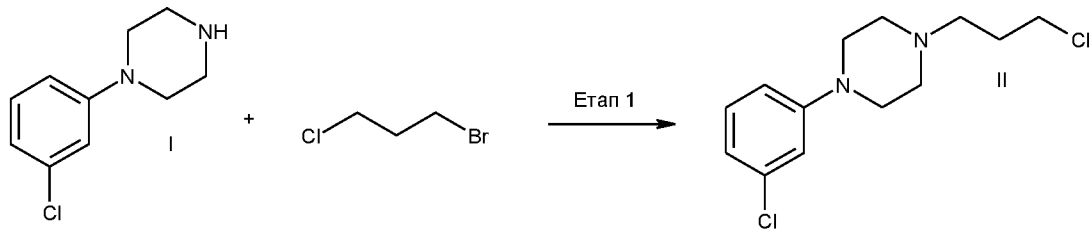


Схема 4

13. Спосіб за п. 12, у якому м-хлорфенілпіперазин (I) та 1-бром-3-хлорпропан вводять у реакцію у безперервному режимі.

5 14. Спосіб за п. 12, у якому м-хлорфенілпіперазин (I) та 1-бром-3-хлорпропан вводять у реакцію партіями.

15. Спосіб за п. 13, що включає наступні етапи:

(a) безперервне подавання у перший канал проточного реактора м-хлорфенілпіперазину (I) та водного розчину щонайменше однієї основної сполуки для отримання лужної водної фази;

10 (b) безперервне подавання у другий канал зазначеного проточного реактора органічної фази 1-бром-3-хлорпропану, необов'язково у комбінації щонайменше з одним органічним розчинником;

(c) безперервне проведення реакції між зазначеним м-хлорфенілпіперазином (I) та зазначеним 1-бром-3-хлорпропаном шляхом безперервного перемішування зазначеної лужної водної фази та зазначеної органічної фази у зазначеному проточному реакторі при температурі щонайменше 70 °C; та

(d) безперервне відведення зазначеної реакційної суміші із зазначеного проточного реактора та виділення отриманого продукту N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)піперазину (II), який додатково змішують з щонайменше одним органічним розчинником;

20 (i) безперервне подавання у перший канал проточного реактора водного розчину s-триазоло-[4,3-a]-піридин-3-ону (III) та щонайменше однієї основної сполуки;

(ii) безперервне подавання у другий канал зазначеного проточного реактора органічного розчину N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)піперазину (II) та щонайменше одного органічного розчинника;

(iii) безперервне проведення реакції між зазначеним s-триазоло-[4,3-a]-піридин-3-оном (III) та зазначеним N-(3-хлорфеніл)-N'-(3-хлорпропіл)піперазином (II) шляхом безперервного перемішування зазначеного лужного водного розчину та зазначеного органічного розчину у зазначеному проточному реакторі при температурі щонайменше 90 °C; та

(iv) безперервне відведення зазначеної реакційної суміші з зазначеного проточного реактора та виділення отриманого продукту - тразодонової основи (IV),

30 відповідно до схеми реакції 5:

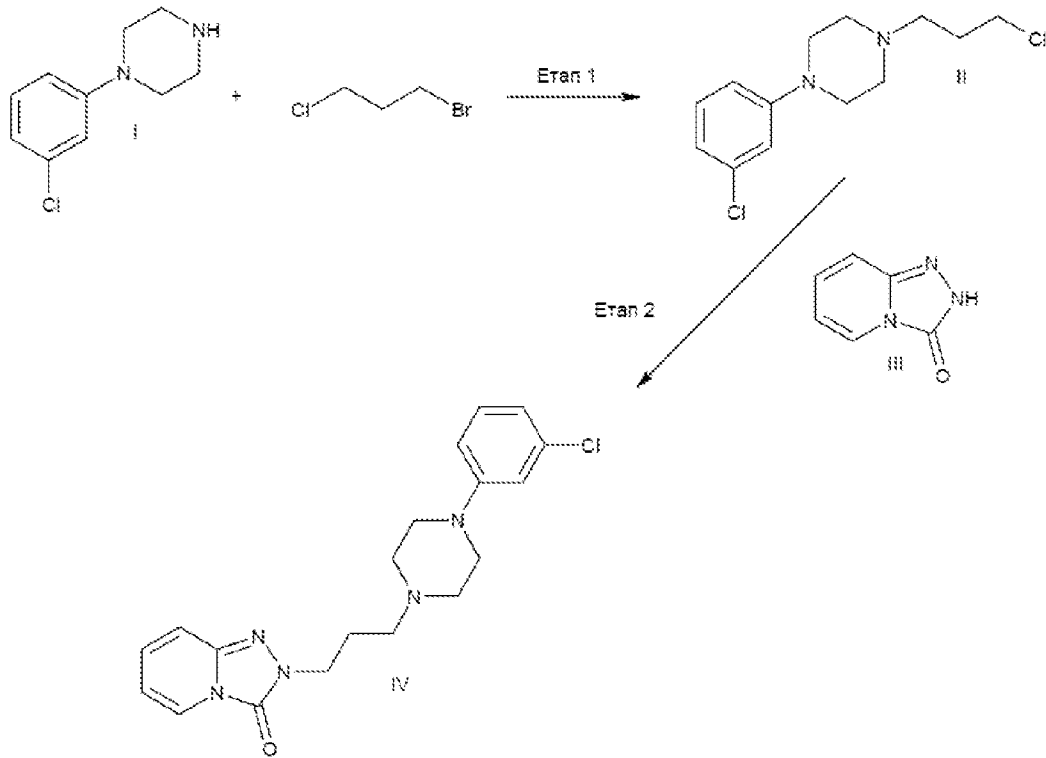


Схема 5

16. Спосіб за будь-яким з пп. 12-15, який додатково включає етап v), у якому тразодонову основу (IV) перетворюють у тразодону гідрохлорид (V) та виділяють, відповідно до схеми реакції 3:

5

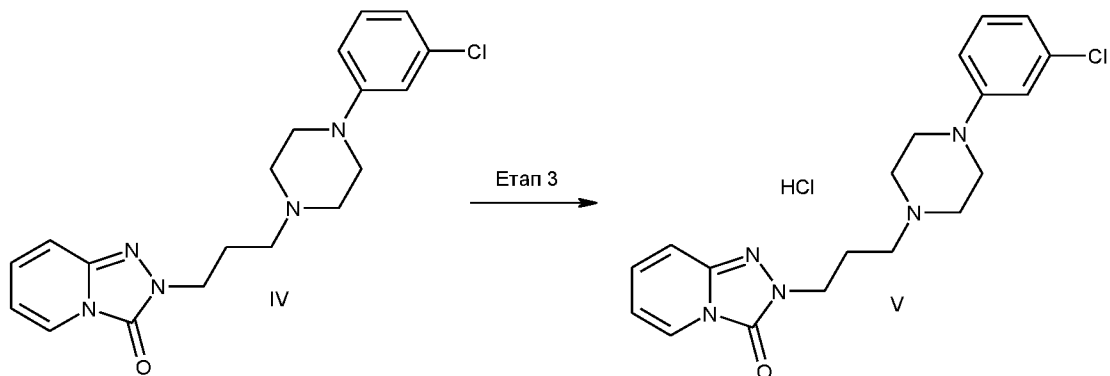


Схема 3

17. Спосіб за будь-яким з пп. 15-16, у якому температура безперервної реакції, відповідно до етапу с), становить від 80 до 100 °С.

10

18. Спосіб за будь-яким з пп. 15-17, у якому основна сполука на етапі а) являє собою неорганічну основу, вибрану з групи, що включає гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат натрію, карбонат калію, гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію, фосфат натрію, фосфат калію, гідроксид амонію, оксид магнію, гідразин, гідроксиламін та їх суміші.

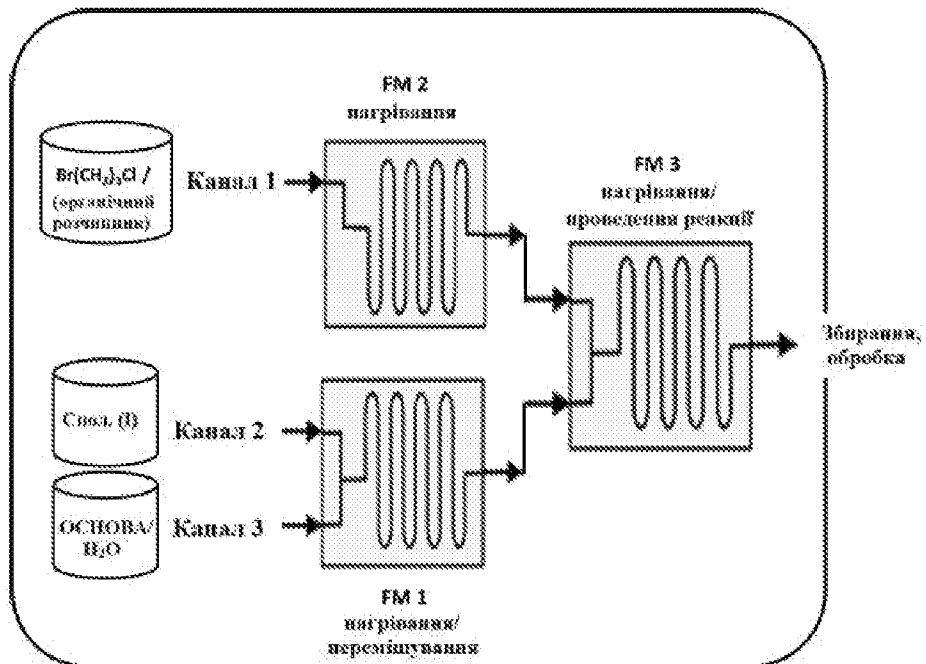
15

19. Спосіб за будь-яким з пп. 15-18, у якому основна сполука на етапі а) являє собою органічну основу, вибрану з групи, що включає: триметиламін, триетиламін, N,N-діізопропілетиламін, триетаноламін, N,N-диметилетаноламін, хінолін, піридин, морфолін, N-метилморфолін та їх суміші.

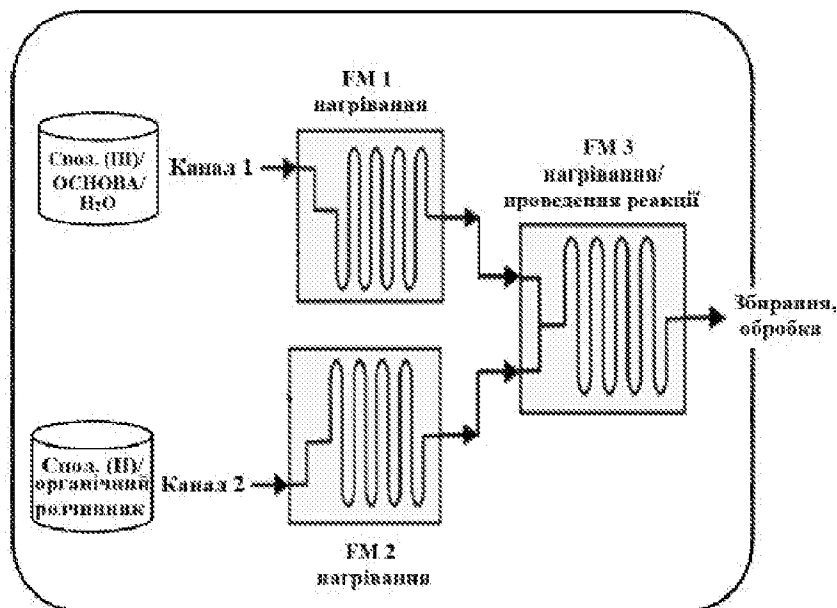
20

20. Спосіб за будь-яким з пп. 15-19, у якому органічний розчинник, відповідно до етапу b), являє собою полярний апротонний розчинник, вибраний з групи, що включає: N-метилпіролідон, диметилформаїд, диметилсульфоксид, ацетон, етилацетат, тетрагідрофуран та ацетонітрил;

або являє собою аполлярний розчинник, вибраний з групи, що включає: толуол, бензол та діетиловий ефір.



Фіг. 1



Фіг. 2

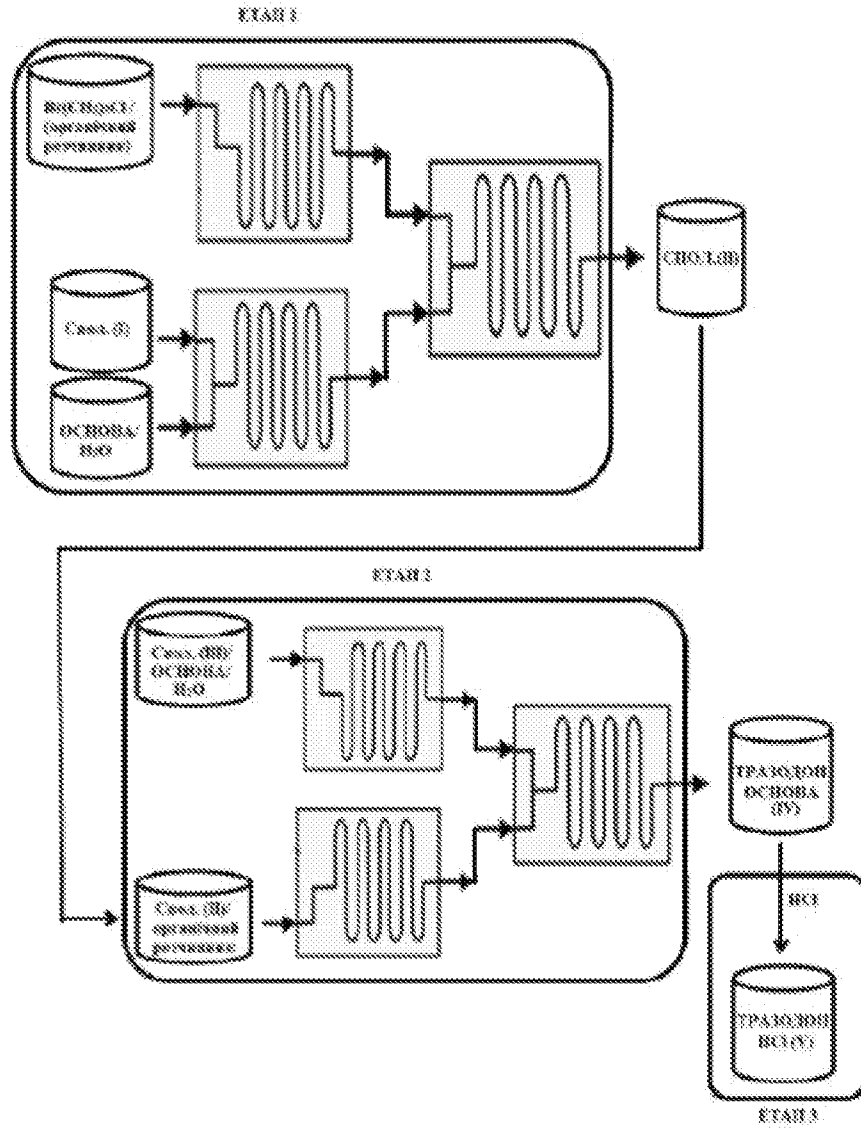


Fig. 3

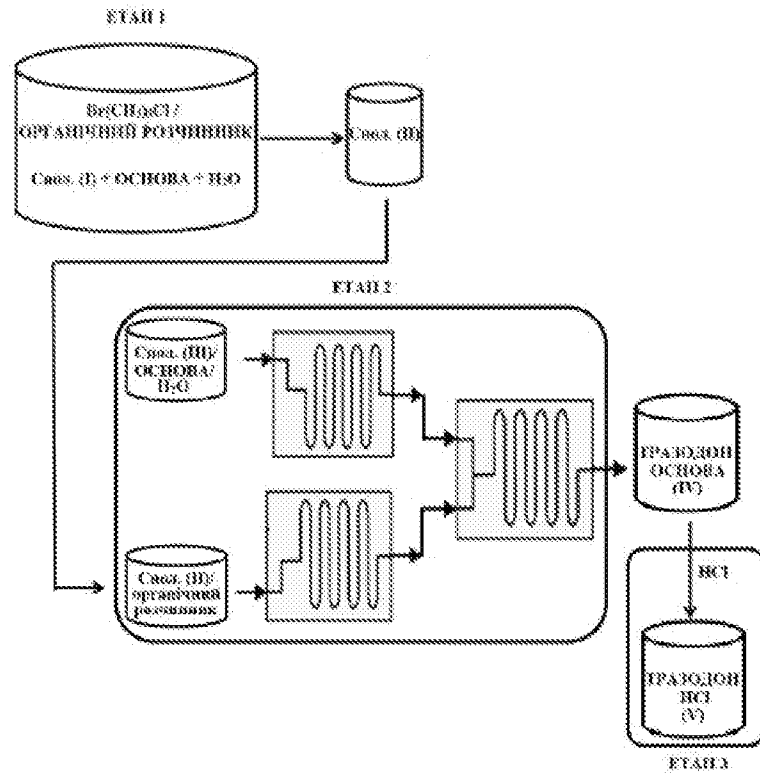


Fig. 4