



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20220733 T1

HR P20220733 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07D 471/04 (2006.01)

B01J 19/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 02.09.2022.

(21) Broj predmeta: P20220733T

(22) Datum podnošenja: 05.02.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2019052690
Datum podnošenja međunarodne prijave: 05.02.2019.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 19702619.8
Datum podnošenja europske prijave patenta: 05.02.2019.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2019154770
Datum međunarodne objave: 15.08.2019.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3749668 A1
Datum objave europske prijave patenta: 16.12.2020.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3749668 B1
Datum objave europskog patenta: 06.04.2022.

(31) Broj prve prijave: 18155470

(32) Datum podnošenja prve prijave: 07.02.2018.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(73) Nositelj patenta:

**Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A., Viale
Amelia, 70, 00181 Roma, IT**

(72) Izumitelji:

**Tommaso Iacoangeli, Via Baldassarre Orero, 54, 00159 Roma, IT
Leonardo Mario Moro, Via Veneto, 17, 04011 Aprilia (LT), IT
Giuliano Caracciolo Torchiarolo, Via delle Palme, 7, 04011 Aprilia (LT), IT
Claudia Cavarischia, Via Livorno, 36, 00162 Roma, IT
Guido Furlotti, Via Ferdinando Palasciano, 96, 00151 Roma, IT**

(74) Zastupnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., 10000 Zagreb, HR

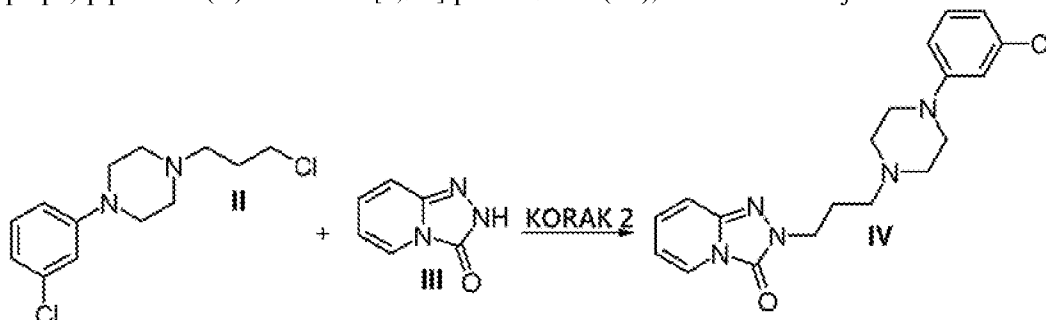
(54) Naziv izuma:

NEPREKIDNI POSTUPAK ZA PROIZVODNJU TRAZODONA

HR P20220733 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Neprekidni postupak za proizvodnju trazodon baze (IV), **naznačen time, da** proizlazi iz N-(3-klorofenil)-N'-(3-kloropropil)-piperazina (II) i s-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-ona (III), u skladu s reakcijskom shemom 2:

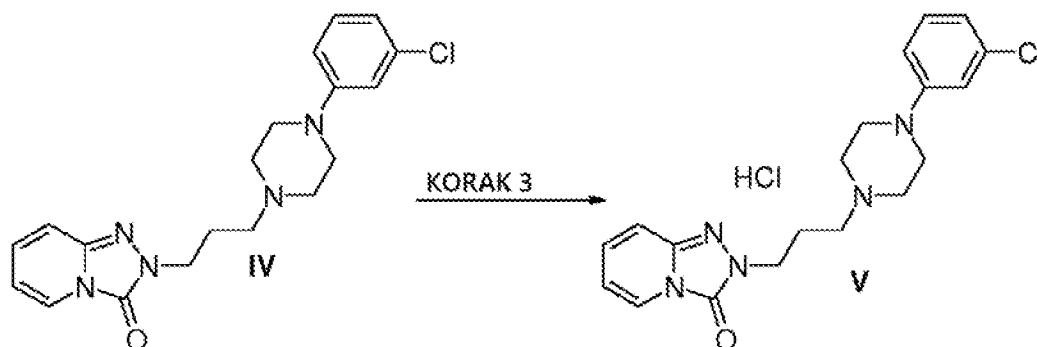


Shema 2

5

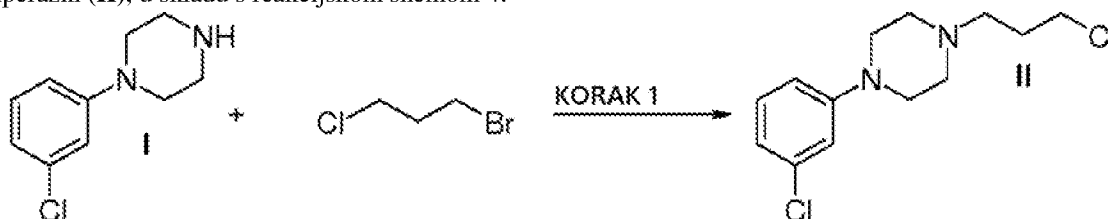
pri čemu obuhvaća neprekidno miješanje alkalne vodene otopine od s-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-ona (III), i organske otopine od N-(3-klorofenil)-N'-(3-kloropropil)-piperazina (II), u protočnom reaktoru, i neprekidno dobivanje trazodon baze (IV).

2. Neprekidni postupak prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time, da** obuhvaća sljedeće korake:
- (i) neprekidna opskrba prvog kanala protočnog reaktora s vodenom otopinom od s-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-ona (III), i najmanje jednim bazičnim spojem;
 - (ii) neprekidna opskrba drugog kanala spomenutog protočnog reaktora s organskom otopinom od N-(3-klorofenil)-N'-(3-kloropropil)-piperazina (II), u najmanje jednom organskom otapalu;
 - (iii) neprekidna reakcija navedenog s-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-ona (III) s navedenim N-(3-klorofenil)-N'-(3-kloropropil)-piperazinom (II), pomoću neprekidnog miješanja navedene alkalne vodene otopine i navedene organske otopine u spomenutom protočnom reaktoru, na temperaturi od najmanje 90 °C; i
 - (iv) neprekidno sakupljanje navedene reakcijske emjese iz spomenutog protočnog reaktora, te izoliranje dobivenog proizvoda trazodon baze (IV).
3. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-2, **naznačen time, da** se trazodon baza (IV) dobiva s iskoristivim prinosom od najmanje 70% putem HPLC.
4. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-3, **naznačen time, da** trazodon baza (IV) posjeduje čistoću od najmanje 90% putem HPLC.
5. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 2-4, **naznačen time, da** vrijeme boravka neprekidne reakcije u skladu s korakom iii), iznosi od 70 do 300 sekundi.
6. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 2-5, **naznačen time, da** temperatura neprekidne reakcije u skladu s korakom iii), iznosi od 130 °C do 160 °C.
7. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 2-6, **naznačen time, da** je bazični spoj u skladu s korakom i) anorganska baza odabrana iz skupine koju čine natrijev hidroksid, kalijev hidroksid, natrijev hidrid, natrijev amid, natrijev karbonat, kalijev karbonat, natrijev bikarbonat, kalijev bikarbonat, natrijev fosfat, kalijev fosfat, amonijev hidroksid, magnezijev oksid, i njihove mješavine.
8. Postupak prema patentnom zahtjevu 7, **naznačen time, da** se anorganska baza bira iz skupine koju čine natrijev hidroksid, kalijev hidroksid, natrijev karbonat, i njihove mješavine.
9. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 2-8, **naznačen time, da** je bazični spoj u skladu s korakom i) organska baza odabrana iz skupine koju čine alifatski i aromatski amini, i njihove mješavine.
10. Postupak prema patentnom zahtjevu 9, **naznačen time, da** se navedeni amini biraju iz skupine koju čine: trimetilamin, trietilamin, N,N-diizopropiletilamin, trietanolamin, N,N-dimetiletanolamin, N-metiletanolamin, i njihove mješavine.
11. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 2-10, **naznačen time, da** je organsko otapalo u skladu s korakom ii) polarno aprotično otapalo odabrano iz skupine koju čine: dimetilformamid, dimetil sulfoksid, aceton, tetrahidrofuran, acetonitril, dioksan; ili je nepolarno otapalo odabrano iz skupine koju čine: toluen, dietil eter; ili je polarno protično otapalo odabrano iz skupine koju čine: metanol, etanol, propanol, izopropanol, butilni alkohol, izobutilni alkohol, benzilni alkohol.
12. Postupak prema patentnom zahtjevu 11, **naznačen time, da** se organsko otapalo bira iz skupine koju čine: izobutilni alkohol, izopropanol, dioksan, i acetonitril.
13. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-12, **naznačen time, da** nadalje obuhvaća korak v) u kojem se trazodon baza (IV) pretvara u trazodon hidroklorid (V) i izolira, u skladu s reakcijskom shemom 3:



Shema 3

14. Neprekidni postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-13, **naznačen time**, da nadalje obuhvaća predreakciju m-klorofenil-piperazina (I) i 1-bromo-3-kloropropana, u N-(3-klorofenil)-N'-(3-kloropropil)-piperazin (II), u skladu s reakcijskom shemom 4:



Shema 4

5

15. Postupak prema patentnom zahtjevu 14, **naznačen time**, da m-klorofenil-piperazin (I) i 1-bromo-3-kloropropan, reagiraju na neprekidan način.

16. Postupak prema patentnom zahtjevu 14, **naznačen time**, da m-klorofenil-piperazin (I) i 1-bromo-3-kloropropan, reagiraju na periodičan način.

17. Postupak prema patentnom zahtjevu 15, **naznačen time**, da obuhvaća sljedeće korake:

(a) neprekidna opskrba prvog kanala protočnog reaktora s m-klorofenil-piperazinom (I) i vodenom otopinom od najmanje jednog bazičnog spoja, kako bi se omogućila alkalna vodena faza;

(b) neprekidna opskrba drugog kanala spomenutog protočnog reaktora s organskom fazom od 1-bromo-3-kloropropana, opcionalno u kombinaciji s najmanje jednim organskim otapalom;

(c) neprekidna reakcija navedenog m-klorofenil-piperazina (I) s navedenim 1-bromo-3-kloropropanom pomoću neprekidnog miješanja navedene alkalne vodene faze i navedene organske faze u spomenutom protočnom reaktoru, na temperaturi od najmanje 70 °C; i

(d) neprekidno odstranjivanje navedene reakcijske smjese iz spomenutog protočnog reaktora i izoliranje dobivenog proizvoda N-(3-klorofenil)-N'-(3-kloropropil)-piperazina (II) koji se dalje miješa s najmanje jednim organskim otapalom;

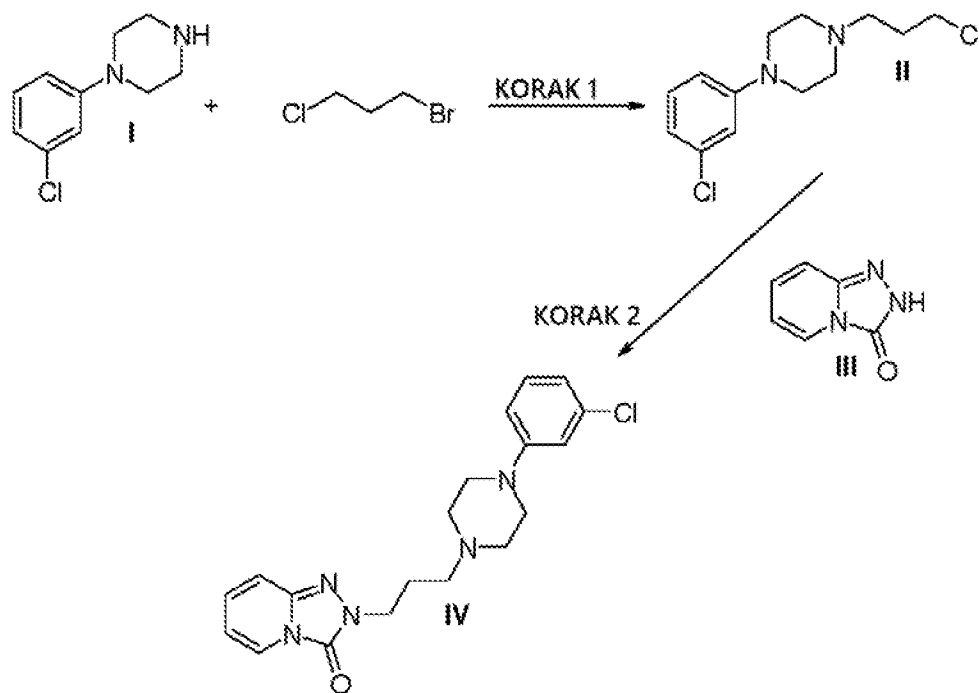
(i) neprekidna opskrba prvog kanala protočnog reaktora s vodenom otopinom od s-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-ona (III) i najmanje jednog bazičnog spoja;

(ii) neprekidna opskrba drugog kanala spomenutog protočnog reaktora s organskom otopinom od N-(3-klorofenil)-N'-(3-kloropropil)-piperazina (II) i najmanje jednog organskog otapala;

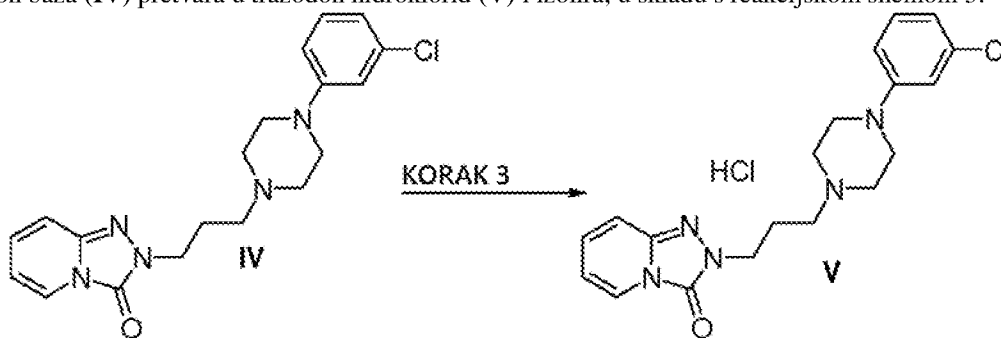
(iii) neprekidna reakcija navedenog s-triazolo-[4,3-a]-piridin-3-ona (III) s navedenim N-(3-klorofenil)-N'-(3-kloropropil)-piperazinom (II) pomoću neprekidnog miješanja navedene alkalne vodene otopine i navedene organske otopine u spomenutom protočnom reaktoru, na temperaturi od najmanje 90 °C; i

(iv) neprekidno odstranjivanje navedene reakcijske smjese iz spomenutog protočnog reaktora, i izoliranje dobivenog proizvoda trazodon baze (IV), u skladu s reakcijskom shemom 5:

25



18. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 14-17, **naznačen time**, da nadalje obuhvaća korak v) u kojem se trazodon baza (IV) pretvara u trazodon hidroklorid (V) i izolira, u skladu s reakcijskom shemom 3:



- 5 19. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 17-18, **naznačen time**, da temperatura neprekidne reakcije u skladu s korakom c), iznosi od 80 °C do 100 °C.
- 10 20. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 17-19, **naznačen time**, da je bazični spoj u koraku a) anorganska baza odabrana iz skupine koju čine natrijev hidroksid, kalijev hidroksid, natrijev karbonat, kalijev karbonat, natrijev bikarbonat, kalijev bikarbonat, natrijev fosfat, kalijev fosfat, amonijev hidroksid, magnezijev oksid, hidrazin, hidrosilamin, i njihove mješavine.
- 15 21. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 17-20, **naznačen time**, da je bazični spoj u koraku a) organska baza odabrana iz skupine koju čine: trimetilamin, trietilamin, N,N-diizopropiletilamin, trietanolamin, N,N-dimetiletanolamin, kinolin, piridin, morfolin, N-metilmorfolin, i njihove mješavine.
- 20 22. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 17-21, **naznačen time**, da je organsko otapalo u skladu s korakom b) polarno aprotično otapalo odabrano iz skupine koju čine: N-metilpirolidon, dimetilformamid, dimetil sulfoksid, aceton, etil acetat, tetrahidrofuran, i acetonitril; ili je nepolarno otapalo odabrano iz skupine koju čine: toluen, benzen, i dietil eter.
- 25 23. Postupak prema patentnom zahtjevu 22, **naznačen time**, da otapalo jest N-metilpirolidon.
24. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-23, **naznačen time**, da protočni reaktor je protočni reaktor s mikroprotočnim sustavom, mezoprotočnim sustavom ili s velikim protočnim sustavom, koji se bira iz skupine koju čine: mikročip protočni reaktori, mikrofluidni protočni reaktori, spiralni protočni reaktori, cijevni protočni reaktori, pločasti reaktori, šaržni reaktori s napunjenim slojem, reaktori s fluidiziranim slojem, reaktori s nepokretnim slojem i njihove kombinacije.
- 25 25. Postupak prema patentnom zahtjevu 24, **naznačen time**, da se reaktor bira iz skupine koju čine: mikrofluidni protočni reaktori, čip mezoprotočni reaktori, spiralni mezoprotočni reaktori, i protočni reaktori s velikim protočnim sustavom.