(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202091834 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.10.22

(22) Дата подачи заявки
2019.02.05

(51) Int. Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
B01J 19/00 (2006.01)

(54) НЕПРЕРЫВНЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТРАЗОДОНА

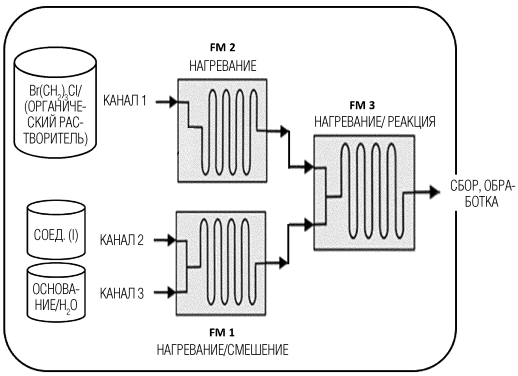
(31) **18155470.0**
(32) **2018.02.07**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2019/052690**
(87) **WO 2019/154770 2019.08.15**

(71) Заявитель:
АЦЬЕНДЕ КИМИКЕ РЬЮНИТЕ АНДЖЕЛИНИ ФРАНЧЕСКО А.К.Р.А.Ф. С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:
Иакоанджели Томмазо, Моро Леонардо Марио, Караччоло Торкиароло Джулиано, Каварискиа Клаудия, Фурлотти Гвидо (IT)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к улучшенному способу получения тразодона. В частности, настоящее изобретение относится к непрерывному способу получения тразодона. Более конкретно, настоящее изобретение относится к новому способу получения тразодона, причем указанный способ включает по меньшей мере одну стадию, состоящую из непрерывного способа, проводимого в проточном реакторе.



202091834 A1

202091834 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-564220EA/019

НЕПРЕРЫВНЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТРАЗОДОНА

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к улучшенному способу получения тразодона, осуществляемому в непрерывном режиме в проточном реакторе.

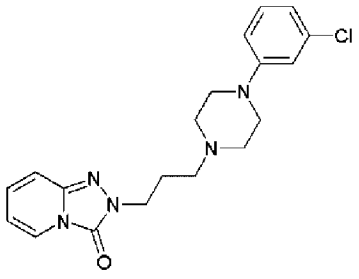
Уровень техники

Тразодон или 2-[3-[4-(3-хлорфенил)-1-пиперазинилпропил]-1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-он, представляет собой многофункциональный и мультимодальный антидепрессант, действующий через 5-НТ рецепторы и ингибирующий 5-НТ транспортер.

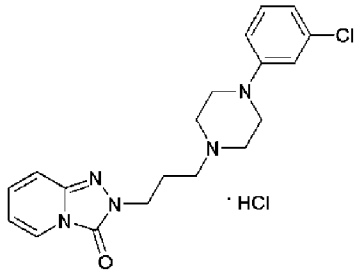
Тразодон классифицируют как «мультимодальный» антидепрессант (Sulcova A., Psychiatrie, 2015, 19 (1), 49-52), с результирующим фармакологическим профилем, отличным от профиля селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI) и ингибиторов обратного захвата серотонина и норэпинефрина (SNRI).

С момента своего появления в 1970-х годах тразодон доказал свою антидепрессантную эквивалентность другим известным антидепрессантам, относящимся к различным классам, таким как трициклические соединения (Bryant S. G. et al., Journal of Clinical Psychiatry, 1990, 51, 27-29), SSRI, включая флуоксетин (Beasley C. M. 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), сертралин (Munizza C. et al., Current Medical Research and Opinion, 2006, 22 (6), 1703-1713) и SNRI, таким как венлафаксин (Cunningham L. A. et al., Journal of Clinical Psychopharmacology, 1994, 14 (2), 99-106).

В общем, тразодон считают эффективным и хорошо переносимым, причем наиболее распространенными побочными эффектами (AE) являются сонливость/седация, головная боль, головокружение и сухость во рту (Fagiolini A. et al., 2012, 26, 1033-1049).



основание тразодона



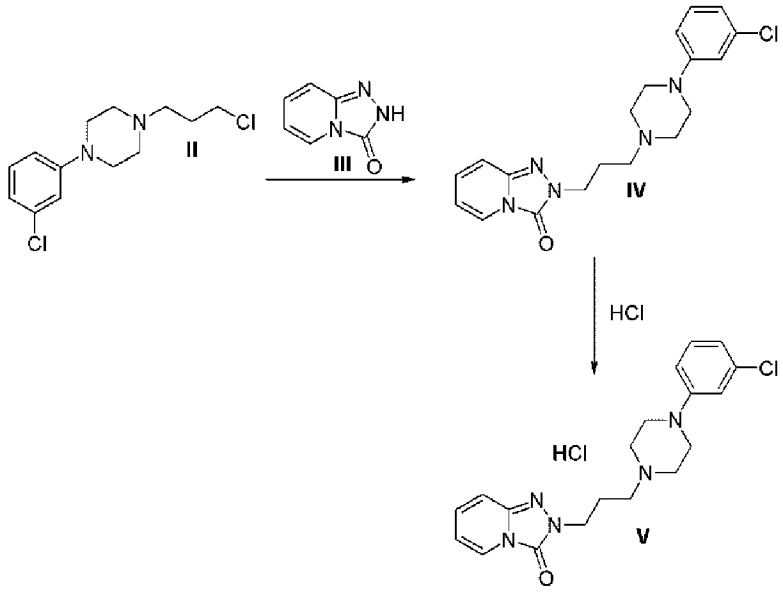
гидрохлорид тразодона

Тразодон в настоящее время выпускается в форме свободного основания и в виде фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты, причем оба изображены выше. Предпочтительной формой является хлористоводородная соль, полученная обработкой свободного основания хлористоводородной кислотой.

Несколько способов получения тразодона являются известными в данной области техники.

US3381009, заявителя настоящего изобретения, описывает различные способы

синтеза основания тразодона (IV), в том числе реакцией N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазина (**II**) и s-триазоло-[4,3-a]пиридин-3-она (**III**), как показано на первой стадии на схеме ниже.

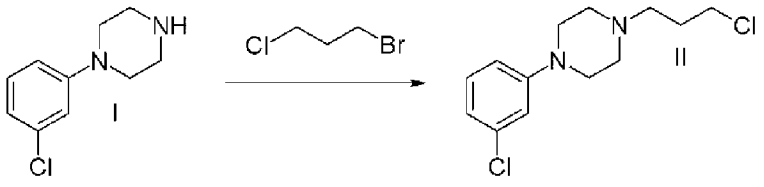


Основание тразодона (**IV**) можно легко превратить в гидрохлорид тразодона (**V**) обработкой хлористоводородной кислотой, как описано, например, в P1108722 тем же заявителем.

CN105777745 описывает получение высокочистых тразодона и гидрохлорида тразодона из N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазина и пиридинтриазолона, в органических растворителях и добавлением основания. Описывают, что реакцию проводят при температуре кипения.

Патент HU201324B описывает описанный выше способ получения тразодона из N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазина (**II**) и s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-она (**III**), проводимый в диполярном апротонном растворителе, таком как диметилацетамид или диметилформамид, добавлением карбоната щелочного металла вместо гидроксида натрия и йодида щелочного металла в каталитическом количестве. Описывают, что данный способ проводят в течение нескольких часов, и он обеспечивает основание тразодона хорошего качества с высокими выходами.

Со своей стороны, N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазин (II) можно легко получить взаимодействием м-хлорфенилпиперазина (I) с 1-бром-3-хлорпропаном (смотри схему ниже), как описано, например, в EP0027002 или US5900485.



Способы получения, описанные в данной области техники, обычно включают длительное время реакции (часы) и большое количество токсичных реагентов, с которыми

необходимо манипулировать.

СУЩНОСТЬ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к получению тразодона непрерывным способом реакцией N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)-пиперазина (**II**) и s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-она (**III**), получая основание тразодона (**IV**).

Затем, основание тразодона (**IV**) превращают без дополнительной очистки в гидрохлорид тразодона (V) (схема 1 ниже), получаемый с очень низким содержанием алкилирующих веществ, причем указанный низкий уровень составляет не более чем 15 ч./млн., предпочтительно 10 ч./млн., даже более предпочтительно 5 ч./млн. и более предпочтительно ниже 2,5 ч./млн., и, по меньшей мере, сравнимый с тем, который получают способом очистки, описанным в EP2178850 того же заявителя.

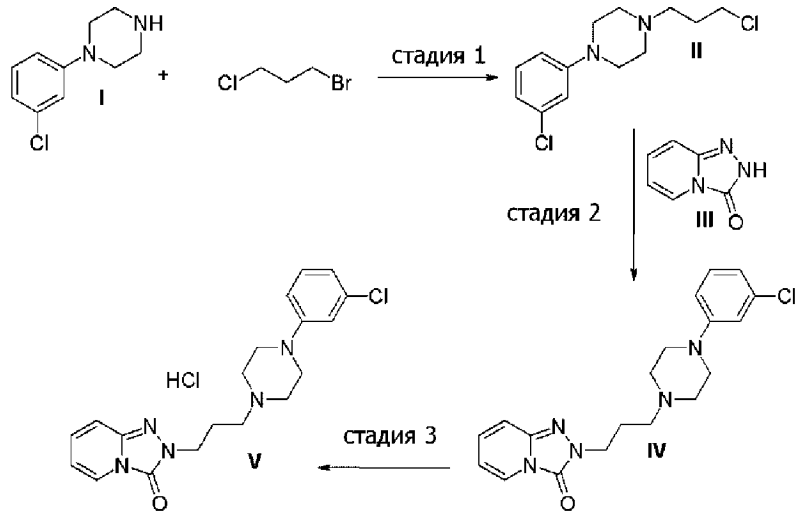


схема 1

Алкилирующие вещества, участвующие в описанных выше реакциях, представляют собой, например, 1-бром-3-хлорпропан, применяемый для получения соединения (**II**), и само соединение (**II**).

Обычные способы реакции, применяемые в так называемых «периодических» способах, вынуждают оператора вступать в контакт с большими количествами указанных веществ.

Кроме того, длительное время реакции при высоких температурах приводит к недостатку реагентов, что отрицательно влияет на выход и качество конечного продукта.

Заявитель считает, что существует необходимость в более безопасном и более эффективном способе получения тразодона.

Данную потребность удовлетворяет настоящее изобретение с непрерывным способом, проводимым в проточном реакторе, позволяющем производить основание тразодона (IV), которое в дальнейшем более эффективно превращают в гидрохлорид тразодона (V), с чрезвычайно сокращенным временем реакции и аналогичным или более высоким выходом и качеством, чем те, которые получают в настоящее время известными «периодическими» способами, что приводит к более эффективному, экономически

выгодному и экологичному способу.

Таким образом, заявитель разработал новый способ получения тразодона, согласно схеме 1 выше, причем указанный способ включает, по меньшей мере, одну стадию, состоящую из непрерывного способа, проводимого в проточном реакторе.

В частности, заявитель разработал непрерывный способ получения тразодона, причем указанный непрерывный способ включает стадию получения основания тразодона (**IV**) в проточном реакторе, исходя из ключевого промежуточного соединения, N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазина (**II**), и s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-она (**III**) (стадия 2, схема 1 выше).

Затем, полученное таким образом основание тразодона (**IV**) превращают в соответствующий гидрохлорид (**V**) способами, известными в данной области техники (стадия 3, схема 1 выше).

Наконец, заявитель также разработал непрерывный способ получения тразодона, исходя из *м*-хлорфенилпиперазина (**I**) и 1-бром-3-хлорпропана, который включает непрерывный способ, описанный выше (стадия 1 и 2, схема 1 выше).

Согласно предпочтительному варианту осуществления, N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазин (**II**), ключевое промежуточное соединение в получении тразодона, получают с высокими выходами и чистотой, и только с несколькими минутами времени реакции, проводя также данную реакцию непрерывным способом в щелочной водной среде и при температурах выше 70°C в проточном реакторе.

Ключевое промежуточное соединение (**II**) превращают в основание тразодона (**IV**) с высокими выходами и чистотой, и только с несколькими минутами времени реакции, проводя реакцию непрерывным способом, в щелочной водной среде и при температурах выше 90°C в проточном реакторе, как описано выше.

Данный результат еще более удивителен тем, что в данной области техники хорошо известно, что алкилгалогениды, такие как N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазин (II), являются нестабильными в щелочных водных растворах при повышенных температурах, как описано, например, в US 4254124, HU 201324 и в J. March, Advanced Organic Chemistry, IV ed., 1992, стр 370.

Таким образом, настоящее изобретение позволяет получить N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазин (**II**) и основание тразодона (**IV**) с высоким выходом и чистотой, с коротким временем реакции, резко сокращая необходимую продолжительность и обращение с реагентами, с резким улучшением безопасности и эффективности способа получения по сравнению с классическими «периодическими» способами.

Таким образом полученное основание тразодона (**IV**) непосредственно превращают, простой обработкой концентрированной хлористоводородной кислотой, в гидрохлорид тразодона (**V**) с качеством, сравнимым с качеством, описанным в EP2178850B1, без дополнительной очистки.

Следовательно, согласно основному аспекту, настоящее изобретение обеспечивает непрерывный способ получения основания тразодона (**IV**) и гидрохлорида тразодона (**V**),

исходя из N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазина (**II**) и s-триазоло-[4,3-a]пиридин-3-она (**III**), согласно стадии 2 схемы 1 выше, включающий непрерывное перемешивание в проточном реакторе щелочного водного раствора s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-она (**III**) и органического раствора N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)-пиперазина (**II**), и непрерывное извлечение основания тразодона (**IV**), предпочтительно с выходом конверсии, по меньшей мере, 70%, более предпочтительно, по меньшей мере, 80%, даже более предпочтительно 90%. Даже более предпочтительно выходы конверсии равны или выше 95%, 97%, 98% или являются количественными.

Кроме того, настоящее изобретение относится к непрерывному способу получения основания тразодона (**IV**) исходя из *м*-хлорфенилпиперазина (**I**) и 1-бром-3-хлорпропана, где способу стадии 2 выше предшествует получение N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазина (**II**) согласно стадии 1 схемы 1 выше, проводимое непрерывным способом в проточном реакторе.

Согласно следующему аспекту, настоящее изобретение относится к получению N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазина (**II**), исходя из *м*-хлорфенилпиперазина (**I**) и 1-бром-3-хлорпропана, согласно стадии 1 схемы 1 выше, непрерывным способом в проточном реакторе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Настоящее изобретение будет лучше понято при прочтении следующих примеров, приведенных в качестве иллюстрации и не ограничения, которые следует читать вместе с прилагаемыми чертежами, на которых

Фигура 1 показывает схематическое изображение предпочтительного варианта осуществления непрерывного способа получения N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазина (**II**) (смотри стадию 1, схема 1), осуществляемого в проточном реакторе.

Фигура 2 показывает схематическое изображение предпочтительного варианта осуществления непрерывного способа получения основания тразодона (**IV**) (смотри стадию 2, схема 1), осуществляемого в проточном реакторе.

Фигура 3 представляет собой предпочтительный вариант осуществления непрерывного способа получения тразодона HCl (**V**), в котором стадию 1 и стадию 2 осуществляют непрерывным способом в различных проточных реакторах (схема 1), и стадию 3 осуществляют в периодическом режиме.

Фигура 4 представляет собой альтернативный вариант осуществления непрерывного способа получения тразодона HCl (**V**), в котором стадию 1 и стадию 3 (схема 1) осуществляют в периодическом режиме. Стадию 2 осуществляют непрерывным способом в проточном реакторе, согласно основному аспекту настоящего изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

Как применяют в настоящем изобретении, термин "проточный реактор" обозначает систему, в которой химическая реакция протекает в непрерывном потоке, и полученная в

результате реакционную смесь непрерывно собирают, в отличие от периодического реактора.

Как применяют в настоящем изобретении, термин “непрерывный способ” обозначает способ, в котором проводят, по меньшей мере, одну синтетическую реакцию в проточном реакторе непрерывным способом.

Как применяют в настоящем изобретении, термины «непрерывно» обозначают операции, выполняемые в непрерывном потоке (материала или времени), в отличие от периодических, прерывистых или последовательных операций. В вариантах осуществления настоящего изобретения термины «непрерывный», «непрерывно» и подобные могут обозначать способ добавления раствора, содержащего один или несколько реагентов, таким способом, чтобы поддерживать эффективную концентрацию указанного одного или нескольких реагентов в реакционной смеси по существу непрерывно. Поэтапное добавление раствора, который не оказывает существенного влияния на природу продукта, все еще является «непрерывным», как данный термин применяют в настоящем изобретении.

Как применяют в настоящем изобретении, термин “время пребывания (времена пребывания)” обозначает среднюю продолжительность времени, в течение которого частица реагента проводит внутри сосуда (как определено на странице 458 McGraw-Hill Dictionary of Engineering, 2E, Copyright (C) 2003 by The McGraw-Hill Companies, Inc.).

Как применяют в настоящем изобретении, термины «флюидное устройство» или «флюидный модуль» и подобные, обозначает устройство, которое работает путем взаимодействия потоков жидкости (как определено на странице 228 McGraw-Hill Dictionary of Engineering, 2E, Copyright (C) 2003 by The McGraw-Hill Companies, Inc.).

Как применяют в настоящем изобретении, предполагается, что термин “приблизительно” относится к диапазону, когда задано точечное значение, причем диапазон содержит, по меньшей мере, 2% +/- от данного значения.

Как применяют в настоящем изобретении, предполагается, что термин “канал” относится к любой точке входа реактора, такой как труба, впускное отверстие и т.д.

Как применяют в настоящем изобретении, термины “конверсионный выход (конверсионные выходы)”, “степень конверсии (степени конверсии)” и “конверсия” обозначают количество продукта, образовавшегося в реакционной смеси, рассчитанное ВЭЖХ относительно стандартного раствора.

Подробное описание

Согласно основному аспекту, настоящее изобретение относится к непрерывному способу получения основания тразодона (**IV**), исходя из N-(3-хлорфенил)-N’-(3-хлорпропил)пиперазина (**II**) и s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-она (**III**) согласно реакционной схеме ниже (схема 2), включающему непрерывное перемешивание в проточном реакторе щелочного водного раствора s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-она (**III**) и органического раствора N-(3-хлорфенил)-N’-(3-хлорпропил)-пиперазина (**II**), и непрерывное извлечение основания тразодона (**IV**), предпочтительно с конверсионным выходом, по меньшей мере,

70%, более предпочтительно, по меньшей мере, 80%, даже более предпочтительно 90%. Даже более предпочтительно конверсионные выходы равны или выше 95%, 97%, 98%, 99% или являются количественными.

Предпочтительно, отношение указанного органического и указанного щелочного водного раствора в реакторе составляет от приблизительно 2:1 до приблизительно 1:2.

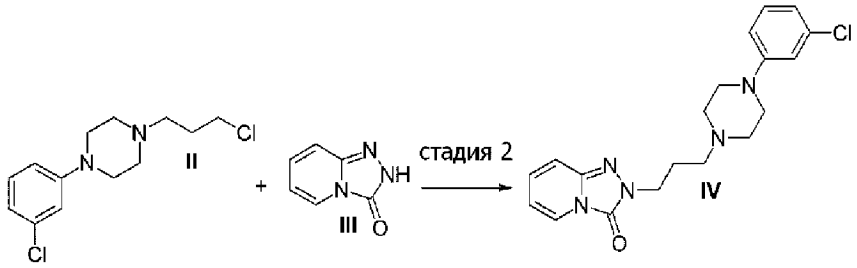


схема 2

В частности, настоящее изобретение относится к непрерывному способу получения тразодона согласно реакционной схеме выше (схема 2), который включает:

(i) непрерывную подачу в первый канал проточного реактора водного раствора s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-она (**III**) и, по меньшей мере, одного основного соединения;

(ii) непрерывную подачу во второй канал указанного проточного реактора органического раствора N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазина (**II**), по меньшей мере, одного органического растворителя;

(iii) непрерывную реакцию указанного s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-она (**III**) с указанным N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазином (**II**) при непрерывном перемешивании указанного щелочного водного раствора и указанного органического раствора в указанном проточном реакторе, при температуре, по меньшей мере, 90°C, предпочтительно со временем пребывания не более чем 180 секунд и, по меньшей мере, 70 секунд; и

(iv) непрерывный сбор указанной реакционной смеси из указанного проточного реактора и выделение основания тразодона (**IV**).

Предпочтительно отношение указанного органического и указанного щелочного водного раствора на стадии iii) составляет от приблизительно 2:1 до приблизительно 1:2.

Собранную реакционную смесь можно проанализировать, например, ВЭЖХ, чтобы определить степень превращения, и затем основание тразодона (**IV**) выделяют из смеси стандартными способами, например, разделением органической и водной фаз и концентрированием, например, упариванием или перегонкой органической фазы, получая оранжевый маслянистый остаток, который, при обработке, например, изобутанолом, дает основание тразодона (IV) осаждением после охлаждения.

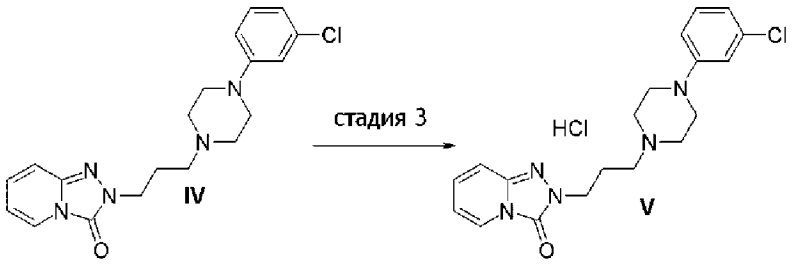


схема 3

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения, затем основание тразодона (**IV**) превращают в его соответствующую соль, гидрохлорид тразодона (**V**) (стадия 3, схема 3), согласно стадии v), которую осуществляют растворением основания тразодона (**IV**), по меньшей мере, в одном органическом растворителе и обработкой хлористоводородной кислотой, получая осадок кристаллов гидрохлорида тразодона (**V**).

Затем, осадок гидрохлорида тразодона (**V**) фильтруют, промывают и сушат согласно способам, известным специалистам в данной области техники.

Таким образом, основание тразодона (**IV**), полученное непрерывным способом настоящего изобретения, характеризуется качеством, позволяющим прямое превращение в гидрохлорид тразодона (**V**), без необходимости в дополнительных стадиях очистки, требуемых, когда основание тразодона получают обычными периодическими способами.

Тразодон HCl (**V**) получают с высокой чистотой, и с очень низкой концентрацией алкилирующих веществ, причем указанная низкая концентрация составляет не более чем 15 ч./млн., предпочтительно 10 ч./млн. даже более предпочтительно 5 ч./млн., и более предпочтительно ниже 2,5 ч./млн., и, по меньшей мере, сравнимое с концентрацией, описанной в EP2178850B1, без необходимости в дополнительной очистке.

Следовательно, согласно стадии i) настоящего способа, s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-он (**III**) растворяют в щелочном водном растворе, при концентрации от 0,3 М до 1,5 М, предпочтительно от 0,5 М до 1,0 М, даже более предпочтительно от 0,6 М до 0,8 М.

В предпочтительном варианте осуществления, указанный s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-он (**III**) растворяют в указанном щелочном водном растворе при концентрации приблизительно 0,6-0,8 М.

Предпочтительно, раствор указанного s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-она (**III**) получают так, чтобы получить на iii) молярное соотношение от 0,8 до 2,0 моля на моль N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазина (**II**), более предпочтительно от 1,0 до 1,6 моля на моль N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазина (**II**), и даже более предпочтительно от 1,2 до 1,4 моля на моль N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазина (**II**).

В предпочтительном варианте осуществления, указанный s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-он (**III**) добавляют в молярном соотношении приблизительно 1 моль на моль N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)-пиперазина (**II**).

Предпочтительно, водный раствор s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-она (**III**) содержит, по меньшей мере, одно основное соединение, выбранное из группы, состоящей, по меньшей мере, из одного неорганического основания, по меньшей мере, одного органического основания, и их смеси.

Предпочтительно, неорганическое основание выбирают из группы, состоящей из гидроксида натрия, гидроксида калия, гидрида натрия, амида натрия, карбоната натрия, карбоната калия, бикарбоната натрия, бикарбоната калия, фосфата натрия, фосфата калия, гидроксида аммония, оксида магния и их смесей.

Предпочтительно, органическое основание выбирают из группы, состоящей из алифатических и ароматических аминов, предпочтительно, триметиламина, триэтиламина, N,N-диизопропилэтиламина, триэтаноламина, N,N-диметилэтаноламина, N-метилэтаноламина и их смесей.

Предпочтительно, указанное основное соединение представляет собой неорганическое основание, и его выбирают из группы, состоящей из: гидроксида натрия, гидроксида калия, карбоната натрия, и их смесей.

В более предпочтительном варианте осуществления, основные соединения представляют собой гидроксид натрия и гидроксид калия.

Предпочтительно, основное соединение добавляют в молярном соотношении от 1,0 до 1,5 моля на моль s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-она (**III**), более предпочтительно от 1,0 до 1,3 моля на моль s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-она (**III**).

В предпочтительном варианте осуществления, указанное основное соединение добавляют в молярном соотношении приблизительно 1 моль на моль s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-она (**III**).

Предпочтительно, указанное основное соединение растворяют в указанном водном растворе при концентрации от 0,3 М до 3,0 М, предпочтительно от 0,5 М до 1,5 М, даже более предпочтительно от 0,6 М до 1,0 М.

В предпочтительном варианте осуществления, указанное основное соединение растворяют в указанном водном растворе при концентрации приблизительно 0,6-0,8 М.

Согласно стадии ii) настоящего способа, N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазин (**II**) растворяют, по меньшей мере, в одном органическом растворителе при концентрации от 0,3 М до 1,5 М, предпочтительно от 0,5 М до 1,0 М.

В предпочтительном варианте осуществления, указанный N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазин (**II**) растворяют, по меньшей мере, в указанном одном органическом растворителе при концентрации приблизительно 0,6-0,8 М.

Предпочтительно, указанный органический растворитель на стадии ii) выбирают из группы, состоящей из полярных апротонных растворителей, предпочтительно диметиформамида, диметисульфоксида, ацетона, тетрагидрофурана, ацетонитрила, диоксана; неполярных растворителей, предпочтительно толуола, диэтилового эфира; полярных протонных растворителей, предпочтительно метанола, этанола, пропанола, изопропанола, бутилового спирта, изобутилового спирта, бензилового спирта; и их

смесей.

Предпочтительно, указанный органический растворитель выбирают из группы, состоящей из изобутилового спирта, изопропанола, диоксана, ацетонитрила и их смесей.

В предпочтительном варианте осуществления, указанный органический растворитель выбирают из изобутилового спирта и ацетонитрила.

Отношение указанного органического и указанного щелочного водного раствора в реакторе является переменным и может находиться в диапазоне от приблизительно 2:1 до приблизительно 1:2.

Предпочтительно, указанный щелочной водный раствор и указанный органический раствор непрерывно подают и смешивают в указанном проточном реакторе со временем пребывания, по меньшей мере, 70 секунд, предпочтительно от 70 до 300 секунд, более предпочтительно от 100 до 150 секунд.

В предпочтительном варианте осуществления, указанный щелочной водный раствор и указанный органический раствор непрерывно подают и смешивают в указанном проточном реакторе со временем пребывания от приблизительно 110 до 130 секунд.

Предпочтительно, указанный щелочной водный раствор и указанный органический раствор непрерывно подают и смешивают в указанном проточном реакторе при температуре, по меньшей мере, 90 °С, предпочтительно от 90°С до 170°С, более предпочтительно от 130°С до 160°С, даже более предпочтительно 135°С-155°С.

В предпочтительном варианте осуществления, указанный щелочной водный раствор и указанный органический раствор непрерывно подают и смешивают в указанном проточном реакторе при температуре, по меньшей мере, 130°С.

В другом предпочтительном варианте осуществления, указанный щелочной водный раствор и указанный органический раствор непрерывно подают и смешивают в указанном проточном реакторе при температуре не более чем 160°С.

Например, с соотношением 1:1 между соединением (**II**) и соединением (**III**), когда реакцию осуществляют при 125°С, время пребывания приблизительно 290 секунд необходимо для получения оптимальных конверсионных выходов, с другой стороны, когда реакцию осуществляют при 150°С, оптимальные конверсионные выходы получают со временем пребывания приблизительно 115 секунд.

Прочитав настоящее описание, вместе с прилагаемыми рабочими примерами, специалисты в данной области техники смогут понять, как адаптировать условия реакции, такие как температура и время пребывания и т.д., для дальнейшего улучшения конверсионных выходов.

Предпочтительно, непрерывный способ получения основания тразодона (**IV**) настоящего изобретения приводит к конверсионному выходу, как измерено ВЭЖХ, по меньшей мере, 70%, более предпочтительно, по меньшей мере, 80% даже более предпочтительно 90%. Даже более предпочтительно конверсионные выходы равны или выше 95%, 97%, 98% или являются количественными.

Предпочтительно, непрерывный способ настоящего изобретения приводит к

основанию тразодона (**IV**) с выходом, по меньшей мере, 65%, предпочтительно, по меньшей мере, 75%, даже более предпочтительно, по меньшей мере, 85%.

Предпочтительно, непрерывный способ настоящего изобретения приводит к основанию тразодона (**IV**) с чистотой, измеренной ВЭЖХ, по меньшей мере, 90%, предпочтительно, по меньшей мере, 95%, более предпочтительно с чистотой, равной или выше 96%, 97%, 98% и пригодной для непосредственного превращения в фармацевтически активный ингредиент.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, непрерывный способ настоящего изобретения приводит к основанию тразодона (**IV**) с чистотой, по меньшей мере, 99% по ВЭЖХ.

Гидрохлорид тразодона (**V**), полученный способом настоящего изобретения характеризуется низким содержанием алкилирующих веществ, как определено выше и предпочтительно, ниже 2,5 ч./млн., таким образом, соблюдая требования фармакопеи, представленные в USP 40 NF 35 (1, декабря 2017).

Предпочтительно, стадия v) настоящего способа настоящего изобретения является высокоэффективной и приводит к гидрохлориду тразодона (**V**) с выходом, по меньшей мере, 70%, предпочтительно, по меньшей мере, 80%, даже более предпочтительно, по меньшей мере, 85%.

В предпочтительном варианте осуществления, стадия v) настоящего способа настоящего изобретения приводит к гидрохлориду тразодона (**V**) с выходом приблизительно 90%.

Предпочтительно, стадия v) настоящего способа настоящего изобретения приводит к гидрохлориду тразодона (**V**) с чистотой, по меньшей мере, 90%, как измерено ВЭЖХ, даже более предпочтительно, по меньшей мере, 95%. Даже более предпочтительно чистота является равной или выше 96%, 97%, 98%, 99%.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, непрерывный способ настоящего изобретения приводит к гидрохлориду тразодона (**V**) с чистотой, по меньшей мере, 99,5% по ВЭЖХ.

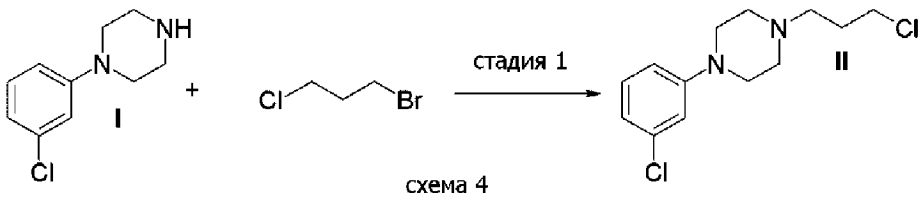


схема 4

Согласно предпочтительному варианту осуществления, способ настоящего изобретения дополнительно включает, и ему предшествует, непрерывный способ получения N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)-пиперазина (**II**), ключевого промежуточного соединения в получении тразодона, согласно реакционной схеме выше (стадия 1, схема 4), включающий или состоящий из следующих стадий:

(a) непрерывной подачи в первый канал проточного реактора *м*-хлорфенилпиперазина (**I**) и водного раствора, по меньшей мере, одного основного

соединения, получая щелочную водную фазу;

(b) непрерывной подачи во второй канал указанного проточного реактора органической фазы 1-бром-3-хлорпропан, необязательно в комбинации, по меньшей мере, с одним органическим растворителем;

(c) непрерывной реакции указанного *м*-хлорфенилпиперазина (**I**) с указанным 1-бром-3-хлорпропаном при непрерывном перемешивании указанной щелочной водной фазы и указанной органической фазы в указанном проточном реакторе, при температуре, по меньшей мере, 70°C, предпочтительно со временем пребывания не более чем 180 секунд и, по меньшей мере, 40 секунд; и

(d) непрерывного удаления указанной реакционной смеси из указанного проточного реактора и выделения полученного продукта N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазинового основания (**II**).

Продукт можно выделить с помощью следующего способа: органическую и водную фазу отделяют, а воду добавляют к органической фазе. pH смеси нейтрализуют кислотой. Водную фазу выбрасывают, и упаривание органического растворителя в вакууме дает соединение (II) в виде маслянистого остатка.

Затем, полученное основание N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазина (**II**) применяют как есть, без необходимости превращения в гидрохлоридную форму, для последующего получения основания тразодона (**IV**) (схема 1, стадия 2).

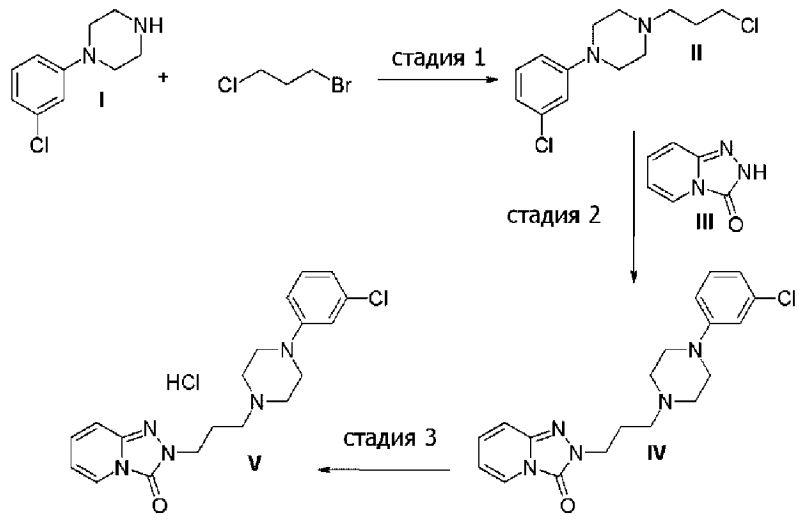


схема 1

Согласно данному предпочтительному варианту осуществления непрерывный способ включает стадии i)-iv) и необязательно стадию v), как определено выше, так что весь способ получения основания тразодона (**IV**) и/или гидрохлорида тразодона (**V**), исходя из м-хлорфенилпиперазина (**I**) и 1-бром-3-хлорпропана, осуществляемый согласно схеме 1 выше, включает следующие фазы:

(a) непрерывную подачу в первый канал проточного реактора м-хлорфенилпиперазина (**I**) и водного раствора, по меньшей мере, одного основного соединения, получая щелочную водную фазу;

(b) непрерывную подачу во второй канал указанного проточного реактора органической фазы 1-бром-3-хлорпропана, необязательно в комбинации, по меньшей мере, с одним органическим растворителем;

(c) непрерывную реакцию указанного м-хлорфенилпиперазина (**I**) с указанным 1-бром-3-хлорпропаном при непрерывном перемешивании указанной щелочной водной фазы и указанной органической фазы в указанном проточном реакторе при температуре, по меньшей мере, 70°C, предпочтительно со временем пребывания не более чем 180 секунд и, по меньшей мере, 40 секунд; и

(d) непрерывное удаление указанной реакционной смеси из указанного проточного реактора и выделение полученного продукта, N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазина, (**II**), который дополнительно смешивают, по меньшей мере, с одним органическим растворителем;

(i) непрерывную подачу в первый канал проточного реактора водного раствора s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-она (**III**) и, по меньшей мере, одного основного соединения;

(ii) непрерывную подачу во второй канал указанного проточного реактора органического раствора N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)-пиперазина (II) и, по меньшей мере, одного органического растворителя;

(iii) непрерывную реакцию указанного s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-она (**III**) с указанным N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазином (**II**) при непрерывном перемешивании указанного щелочного водного раствора и указанного органического раствора в указанном проточном реакторе при температуре, по меньшей мере, 90°C, предпочтительно со временем пребывания не более чем 180 секунд и, по меньшей мере, 70 секунд; и

(iv) непрерывное удаление указанной реакционной смеси из указанного проточного реактора и выделение полученного продукта основания тразодона (**IV**), которое предпочтительно превращают в его соответствующую соль, гидрохлорид тразодона (**V**) (стадия 3, схема 1), согласно стадии v),

Где реагенты, реактанты и органические растворители представляют собой, как определено выше для стадий i)-iv) и v).

Предпочтительно, согласно стадии a) настоящего способа, водный раствор содержит, по меньшей мере, одно основное соединение, выбранное из группы, состоящей, по меньшей мере, одного неорганического основания, по меньшей мере, одного органического основания и их смесей.

Предпочтительно, неорганическое основание выбирают из группы, состоящей из гидроксида натрия, гидроксида калия, карбоната натрия, карбоната калия, бикарбоната натрия, бикарбоната калия, фосфата натрия, фосфата калия, гидроксида аммония, оксида магния, гидразина, гидроксиламина и их смесей.

Предпочтительно, органическое основание выбирают из группы, состоящей из, предпочтительно триметиламина, триэтиламина, N,N-диизопропилэтиламина, триэтаноламина, N,N-диметилэтаноламина, хинолина, пиридина, морфолина, N-

метилморфолина и их смесей.

Предпочтительно, указанное основное соединение выбирают из группы, состоящей из гидроксида натрия, гидроксида калия, триэтиламина, N,N-диизопропилэтиламина и их смесей.

В предпочтительном варианте осуществления, указанное основное соединение представляет собой гидроксид натрия.

Предпочтительно, указанное основное соединение добавляют в молярном соотношении 0,8-3,0 моля на моль *м*-хлорфенилпиперазина (**I**), более предпочтительно 0,9-2,0 моля на моль м-хлорфенилпиперазина (**I**), и даже более предпочтительно 1,0-1,5 моля на моль *м*-хлорфенилпиперазина (**I**).

В предпочтительном варианте осуществления, указанное основное соединение добавляют в молярном соотношении приблизительно 1,1 моля на моль *м*-хлорфенилпиперазина (**I**).

Предпочтительно, указанное основное соединение растворяют в указанном водном растворе при концентрации 1,0М-11,0М, предпочтительно 1,3М-10,5М, даже более предпочтительно 8,0М-10,0 М.

В предпочтительном варианте осуществления, указанное основное соединение растворяют в указанном водном растворе при концентрации приблизительно 9,5 М.

Согласно стадии b), как определено выше, предпочтительно, 1-бром-3-хлорпропан добавляют в молярном соотношении 1,0-5,0 моль на моль *м*-хлорфенилпиперазина (**I**), более предпочтительно 1,5-4,0 моля на моль *м*-хлорфенилпиперазина (**I**), и даже более предпочтительно 2,5-3,5 моля на моль *м*-хлорфенилпиперазина (**I**).

В предпочтительном варианте осуществления, указанный 1-бром-3-хлорпропан добавляют в молярном соотношении, составляющем от приблизительно 3,0 до приблизительно 4,0 моля на моль *м*-хлорфенилпиперазина (**I**).

В этой связи, заявитель определи, что оптимальное молярное соотношение алкилирующего агента на моль *м*-хлорфенилпиперазина (**I**) находится в диапазоне от приблизительно 1,5 до 4,0 моль, и даже более предпочтительно от 2,5 до 3,5 моль.

Предпочтительно, органический растворитель, необязательно добавляемый к 1-бром-3-хлорпропану в органической фазе, как определено на стадии b) настоящего способа, применяют в количестве от 10% до 20% по массе, относительно суммарного веса указанной органической фазы.

В предпочтительном варианте осуществления, указанный органический растворитель применяют в количестве от 15% до 20% по массе, относительно суммарного веса указанной органической фазы.

Предпочтительно, указанный органический растворитель выбирают из группы, состоящей из полярных апротонных растворителей, предпочтительно N-метилпирролидона, диметиформамида, диметисульфоксида, ацетона, этилацетата, тетрагидрофурана, ацетонитрила; и неполярных растворителей, предпочтительно толуола, бензола, диэтилового эфира; и их смесей.

В предпочтительном варианте осуществления, указанный органический растворитель представляет собой N-метилпирролидон.

Предпочтительно, указанную щелочную водную фазу и указанную органическую фазу непрерывно подают и смешивают в указанном проточном реакторе со временем пребывания, по меньшей мере, 40 секунд, предпочтительно от 50 до 120 секунд, более предпочтительно от 55 до 90 секунд.

В предпочтительном варианте осуществления, указанную щелочную водную фазу и указанную органическую фазу непрерывно подают и смешивают в указанном проточном реакторе со временем пребывания приблизительно 60 секунд.

Предпочтительно, указанную щелочную водную фазу и указанную органическую фазу непрерывно подают и смешивают в указанном проточном реакторе при температуре, по меньшей мере, 70°C, предпочтительно от 80°C до 100°C, более предпочтительно от 85°C до 95°C.

В предпочтительном варианте осуществления, указанную щелочную водную фазу и указанную органическую фазу непрерывно подают и смешивают в указанном флюидном модуле указанного проточного реактора при температуре приблизительно 88°C.

Согласно стадии d), как определено выше, предпочтительно, N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазин (**II**) полученный непрерывным способом настоящего изобретения и выделенный, как описано выше, можно применять как есть, без предварительного превращения в его соль HCl, в следующем непрерывном способе получения тразодона.

Это представляет собой еще одно преимущество, поскольку продукт реакции, N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазин (II), сам по себе является алкилирующим агентом, и ограничение на манипуляции является более безопасным и обеспечивает лучшее соответствие всегда более строгим промышленным стандартам для манипулирования с токсичными веществами.

Предпочтительно, непрерывный способ настоящего изобретения приводит к N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазину (**II**) с выходом, по меньшей мере, 60%, предпочтительно, по меньшей мере, 70%, даже более предпочтительно, по меньшей мере, 80%.

В предпочтительном варианте осуществления, непрерывный способ настоящего изобретения приводит к N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазину (**II**) с выходом приблизительно 85%.

Предпочтительно, непрерывный способ настоящего изобретения приводит к N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазину (**II**) с чистотой, по меньшей мере, 80%, как определено способом ВЭЖХ, предпочтительно, по меньшей мере, 85%, даже более предпочтительно, по меньшей мере, 90%.

В предпочтительном варианте осуществления, непрерывный способ настоящего изобретения приводит к N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазину (**II**) с чистотой 95%, как определено способом ВЭЖХ.

Тем не менее, N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазин (**II**) можно получить стандартными "периодическими" способами, как описано, например, в US 5900485, или его можно приобрести.

Следовательно, согласно следующему варианту осуществления, способ согласно настоящему изобретению включает периодический способ, в котором м-хлорфенилпиперазин (**I**) и 1-бром-3-хлорпропан реагируют периодически, давая N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазин (**II**), который выделяют, предпочтительно превращают в его соль присоединения HCl, и затем применяют для подачи в непрерывную реакцию согласно стадиям i)-iv), и предпочтительно i)-v).

Предпочтительно, настоящее изобретение можно осуществлять, применяя любые подходящие установки для непрерывного способа.

Система проточного реактора, система, в которой непрерывные реакции, изображенные на схеме 1, стадии 1 и 2, проводят отдельно и которая описана в конкретном варианте осуществления, показанном на фигуре 3, представляет собой микромасштабный проточный реактор, микрочиповый проточный реактор, микрофлюидный проточный реактор, проточный реактор катушечного типа, трубчатый проточный реактор, тарелочный реактор, реактор с уплотненным слоем, реактор с псевдоожиженным слоем, реактор с неподвижным слоем или крупномасштабный проточный реактор.

Системы проточного реактора можно получить из множества материалов (стекло, кремний, полимеры, металлы, керамика), которые позволяют выбрать подходящий материал для проведения органических превращений с учетом совместимости реагентов, условий и масштабов производства.

Предпочтительно, проточный реактор представляет собой мелкомасштабный, мезомасштабный или крупномасштабный проточный реактор, выбранный из группы, состоящей: микрочипных проточных реакторы, микрофлюидных проточных реакторов, проточных реакторов катушечного типа, трубчатых проточных реакторов, тарелочных реакторов, реакторов с уплотненным слоем, реакторов с псевдоожиженным слоем и реакторов с неподвижным слоем.

Даже более предпочтительно, реактор выбирают из группы, состоящей из: микрофлюидных проточных реакторов, чиповых мезомасштабных проточных реакторов, мезомасштабных проточных реакторов катушечного типа, крупномасштабных проточных реакторов и их комбинаций.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, стадию 1 осуществляют в керамическом тарелочном непрерывном проточном реакторе, и стадию 2 осуществляют в микро- или мезомасштабном непрерывном проточном реакторе чипового или комбинированного чипового и катушечного типа.

ПРИМЕРЫ

Общее описание стадии 1:

м-Хлорфенилпиперазин (**I**) и 1-бром-3-хлорпропан непрерывно реагировали в

проточном реакторе, как химически представлено на фигуре 1, давая N-хлорфенил-N'-пропилпиперазин (**II**), ключевое промежуточное соединение в получении тразодона.

Соединение (**I**) (канал 2) и щелочной водный раствор (канал 3) применяли для подачи во флюидный модуль 1 (представленный на фигуре 1 как FM1). 1-Бром-3-хлорпропан (3,34 эквивалента относительно соединения (**I**)), или раствор 1-бром-3-хлорпропана (3,34 эквивалента относительно соединения (**I**)) и N-метилпирролидон (NMP) (канал 1) применяли для подачи во флюидный модуль 2 (представленный на фигуре 1 как FM2).

Оба раствора нагревали, и затем соединения реагировали при непрерывном перемешивании двух фаз в следующих модулях (представленных на фигуре 1 как FM3) при одинаковой температуре.

После сбора, соединение (**II**) выделяли из органической фазы следующей обработкой: органическую и водную фазы разделяли, и к органической фазе добавляли воду. pH смеси нейтрализовали кислотой. Водную фазу выбрасывали, и упаривание органического растворителя в вакууме давало соединение (**II**) в виде маслянистого остатка.

Пример 1-3:

Способ, описанный в общем описании стадии 1, применяли для проведения реакций, применяя различные щелочные водные растворы. Применяемым реактором был реактор Advanced-Flow™ Reactor (AFR) G1 фирмы Корнинг, оснащенный шестью флюидными модулями (внутренний объем 9 мл каждый), двумя модулями предварительного нагрева и охлаждающим флюидном модулем.

Таблица 1 ниже показывает применяемые условия реакции и полученные результаты.

ТАБЛИЦА 1

Образец	**T (°C)**	**продолжительность (с)**	**основание (экв.)**	**концентрация NaOH**	**выход (%)**	**чистота соединения II[a] (%)**	**Основной побочный продукт (%)**
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] как измерено ВЭЖХ;

[b]TEA: триэтиламин

Таблица 1 показывает, что все испытанные условия позволили получить выходы выше или равные 65% с чистотой выше 94%.

Пример 4-6:

Способ, описанный в общем описании этапа 1, применяли для проведения реакций при различных средних температурах (таблица 2). Все реакции проводили, применяя 1,7 М раствор NaOH (1,1 эквивалента по отношению к м-хлорфенилпиперазину (**I**)). Применяемым реактором был реактор Advanced-Flow™ Reactor (AFR) G1 фирмы Корнинг, оснащенный шестью флюидными модулями (внутренний объем 9 мл каждый), двумя модулями предварительного нагрева и охлаждающим флюидном модулем.

ТАБЛИЦА 2

Образец	**T (°C)**	**Продолжительность (с)**	**выход (%)**	**чистота соединения II[a] (%)**	**Основной побочный продукт[a] (%)**
4	77	109	42	98	<5
5	107	112	97	90	>5
6	121	109	100	83	>5

[a] измеренный по ВЭЖХ

Из результатов, приведенных в приведенной выше таблице 2, ясно видно, что повышение температуры приводило к увеличению выхода, но также к увеличению количества основного побочного продукта и снижению чистоты.

Примеры 7-9:

Способ, описанный в общем описании стадии 1, применяли для проведения реакций, в которых концентрацию основания в водном растворе увеличивали до 9,5 М и варьировали % NMP (таблица 3). Применяемым реактором был реактор Advanced-Flow™ Reactor (AFR) G1 фирмы Корнинг, оснащенный шестью флюидными модулями (внутренний объем 9 мл каждый), двумя модулями предварительного нагрева и охлаждающим флюидном модулем.

Реакции проводили, применяя 9,5 М раствор NaOH (1,1 эквивалента относительно *м*-хлорфенилпиперазина (**I**)).

ТАБЛИЦА 3

Образец	**T (°C)**	**продолжительность (с)**	**NMP (%)**	**выход (%)**	**чистота соединения II[b] (%)**	**Основной побочный 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]как измерено ВЭЖХ

Результаты, обобщенные в таблице 3, показывают, что во всех случаях можно получить соединение (II) с выходами, равными или большими 84%, и чистотой приблизительно 95%.

Общее описание стадии 2:

Соединение (**II**) и s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-он (**III**) непрерывно реагировали в проточном реакторе, как схематически представлено на фигуре 2, давая основание тразодона (**IV**).

Щелочной водный раствор s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-она (**III**) применяли для подачи в канал 1 первого флюидного модуля проточного реактора (показанный как FM1 на фигуре 2). Органический раствор соединения (**II**) применяли для подачи в канал 2 второго флюидного модуля проточного реактора (показан как FM2 на фигуре 2).

Оба раствора нагревали и затем соединения реагировали при непрерывном перемешивании двух растворов в третьем флюидном модуле проточного реактора (обозначен как FM3 на фигуре 2) при той же температуре.

После сбора для определения конверсии в основание тразодона (**IV**) смесь анализировали способом ВЭЖХ, описанным в Фармакопее USP 40 NF 35 (1 декабря 2017 г.), и пик, относящийся к основанию тразодона (**IV**), оценивали относительно пиков кривой титрования стандартного раствора чистого основания тразодона (**IV**).

Примеры 10-15:

Способ, описанный в общем описании стадии 2, применяли для проведения реакций, смешивая 0,6 М водный раствор соединения (**III**) и NaOH (1 экв.) с 0,6 М раствором соединения (**II**) в изобутаноле, варьируя время пребывания и среднюю температуру (таблица 4). Применяемым реактором был UltraFlex Labtrix® Start система, Device Type 3227 с PTFE держателем реактора, ETFE обратными клапанами и FEP трубами.

Все эксперименты проводили с молярным соотношением соединение (**III**)/соединение (**II**) 1:1.

ТАБЛИЦА 4

Образец	**Продолжительность (с)**	**T (°C)**	**Соединение 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] конверсия, как измерено ВЭЖХ

Таблица 4 показывает, что все испытуемые условия позволяли получить конверсию, большую чем или равную 80%.

Пример 16-21:

Способ, описанный в общем описании стадии 2, применяли для проведения реакций, смешивая 0,6 М водный раствор соединения (**III**) и NaOH (1,25 экв.) с 0,6 М

раствором соединения (**II**) в изобутаноле, варьируя время пребывания, средние температуры, а также скорость потока обоих растворов с целью получения различных молярных соотношений соединение (**III**)/соединение (**II**) (таблица 5). Применяемым реактором был UltraFlex Labtrix® Start система, тип устройства 3227 с PTFE держателем реактора, ETFE обратными клапанами и FEP трубами.

ТАБЛИЦА 5

Образец	**продолжительность (с)**	**T (°C)**	**соотношение соединение (III)/соединение (II)**	**Соединение 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] конверсия, как измерено ВЭЖХ

Был также проведен ряд испытаний с поддержанием молярного соотношения 1:1 и изменением скорости потока обоих растворов с целью получения соотношения водная фаза/органическая фаза от 2:1 до 1:2. Во всех случаях полученные результаты были сопоставимы по степени конверсии (по данным ВЭЖХ).

Примеры 22-25:

Способ, описанный в общем описании стадии 2, применяли для проведения реакций, применяя ацетонитрил в качестве органического растворителя.

В таблице 6 ниже приведены результаты, полученные при проведении реакций смешивания 0,6 М щелочного водного раствора соединения (**III**) с 0,6 М раствором соединения (**II**) (мольное соотношение соединение (**III**)/соединение (**II**) 1:1) в ацетонитриле со временем пребывания 117 секунд, варьируя среднюю температуру и применяемое основание (таблица 6). Применяемый реактор представлял собой систему UltraFlex Labtrix® Start, тип устройства 3227 с PTFE держателем реактора, ETFE обратными клапанами и FEP трубами.

Таблица 6

Образец	**T (°C)**	**основание (1 экв.)**	**Соединение IV**[a] **(%)**
22	125	NaOH	92,2
23	150	NaOH	>99,0
24	125	KOH	71,2
25	150	KOH	89,6

[a] конверсия, как измерено ВЭЖХ

Примеры 26-29

Также в случае реакции, проводимой в ацетонитриле, проводили ряд испытаний, поддерживая молярное соотношение 1:1 и изменяя концентрацию и скорость потока обоих растворов, чтобы получить соотношение водная фаза/органическая фаза от 2:1 до 1:2. Во всех случаях полученные результаты были сопоставимы по степени конверсии (как измерено ВЭЖХ).

Кроме того, реакции проводили, смешивая водный раствор соединения (**III**) при различных концентрациях и NaOH или KOH с 0,6 М раствором соединения (**II**) в ацетонитриле со временем пребывания 117 секунд, и варьируя среднюю температуру, а также скорости потока для того, чтобы получить различное молярное соотношение соединение (**III**)/соединение (**II**) (таблица 7). Применяемым реактором был UltraFlex Labtrix® Start система, тип устройства 3227 с PTFE держателем реактора, ETFE обратными клапанами и FEP трубами.

ТАБЛИЦА 7

Образец	**T (°C)**	**Отношение соединение (III)/соединение (II)**	**основание (экв.)[a]**	**концентрация (М) соединения III**	**Соединение 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] относительно соединения III

[b] конверсия, как измерено ВЭЖХ

Пример 30

Способ, описанный в общем описании стадии 2, применяли для проведения реакции, смешивая 0,6 М водный раствор соединения (**III**) и NaOH (1 экв.) с 0,6 М раствором соединения (**II**) в изобутаноле при температуре 145°C и временем пребывания 120 секунд, сохраняя молярное соотношение соединение (**III**)/соединение (**II**) 1:1. Реакцию проводили в системе Flow Syn UNIQSIS, оснащенной двумя насосами высокого давления, подающими реагенты в 2-канальный чиповый реактор из боросиликатного стекла с неподвижной мешалкой из для предварительного нагрева и предварительного смешения реагентов в сочетании с (PTFE -политетрафторэтилен) реактором катушечного типа с электрическим подогревом.

300 мл собранного объема давали основание тразодона (**IV**) после обработки. Вкратце, фазы разделяли, и органическую фазу концентрировали, получая маслянистый остаток оранжевого цвета, который разбавляли в изобутаноле.

Основание тразодона (**IV**) выделяли осаждением после охлаждения (желтоватый

твердый остаток, выход 66%), и его анализировали ВЭЖХ (чистота: 99,4%).

Общее описание стадии 3:

Основание тразодона (**IV**), полученное, как описано на стадии 2, растворяли в ацетоне. Добавляли воду, и смесь нагревали до приблизительно 50°C при перемешивании. Затем добавляли хлористоводородную кислоту (12 N), поддерживая температуру ниже 50°C до pH=3-4.

Полученный раствор медленно охлаждали. Когда достигали температуру 5°C, охлажденную суспензию фильтровали на фильтре Бюхнера, дважды промывали ацетоном, и растворитель удаляли в вакууме при 60°C.

Полученный гидрохлорид тразодона (**V**) анализировали ВЭЖХ.

Пример 31

Способ, описанный в общем описании стадии 3, применяли для получения гидрохлоридной соли основания тразодона (**IV**), полученного в примере 30 (20 г). Гидрохлорид тразодона (**V**) выделяли в виде грязно-белого твердого остатка с выходом 90%, и его анализировали ВЭЖХ (чистота 99,8%).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Непрерывный способ получения основания тразодона (**IV**), исходя из N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазина (**II**) и s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-она (**III**), согласно реакционной схеме 2:

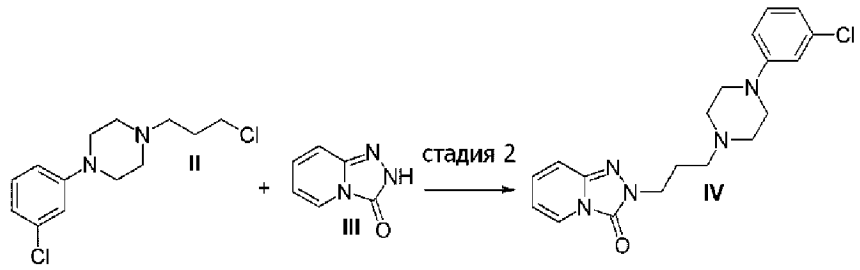


схема 2

включающий непрерывное перемешивание в проточном реакторе щелочного водного раствора s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-она (**III**) и органического раствора N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазина (**II**), и непрерывное извлечение основания тразодона (**IV**).

2. Непрерывный способ по п. 1, включающий следующие стадии:

непрерывную подачу в первый канал проточного реактора водного раствора s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-она (**III**) и, по меньшей мере, одного основного соединения;

непрерывную подачу во второй канал указанного проточного реактора органического раствора N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)-пиперазина (**II**), по меньшей мере, в одном органическом растворителе;

непрерывную реакцию указанного s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-она (**III**) с указанным N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазином (**II**) при непрерывном перемешивании указанного щелочного водного раствора и указанного органического раствора в указанном проточном реакторе, при температуре, по меньшей мере, 90°C; и

непрерывный сбор указанной реакционной смеси из указанного проточного реактора, и выделение полученного продукта, основания тразодона (**IV**).

3. Способ по любому из пунктов 1-2, где основание тразодона (**IV**) получают с конверсионным выходом, по меньшей мере, 70% по ВЭЖХ.

4. Способ по любому из пунктов 1-3, где основание тразодона (**IV**) имеет чистоту, по меньшей мере, 90% по ВЭЖХ.

5. Способ по любому из пунктов 2-4, где время пребывания непрерывной реакции согласно стадии iii) составляет 70-300 секунд.

6. Способ по любому из пунктов 2-5, где температура непрерывной реакции согласно стадии iii) составляет 130°C-160°C.

7. Способ по любому из пунктов 2-6, где основное соединение согласно стадии i) представляет собой неорганическое основание, выбранное из группы, включающей гидроксид натрия, гидроксид калия, гидрид натрия, амид натрия, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, фосфат натрия, фосфат калия, гидроксид аммония, оксид магния и их смеси.

8. Способ по п. 7, где неорганическое основание выбирают из группы, включающей гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия и их смеси.

9. Способ по любому из пунктов 2-8, где основное соединение согласно стадии i) представляет собой органическое основание, выбранное из группы, включающей алифатические и ароматические амины и их смеси.

10. Способ по п. 9, где указанные амины выбирают из группы, включающей: триметиламин, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, триэтаноламин, N,N-диметилэтаноламин, N-метилэтаноламин и их смеси.

11. Способ по любому из пунктов 2-10, где органический растворитель согласно стадии ii) представляет собой полярный апротонный растворитель, выбранный из группы, включающей диметиформамид, диметисульфоксид, ацетон, тетрагидрофуран, ацетонитрил, диоксан; или представляет собой неполярный растворитель, выбранный из группы, включающей толуол, диэтиловый эфир; или представляет собой полярный протонный растворитель, выбранный из группы, включающей метанол, этанол, пропанол, изопропанол, бутиловый спирт, изобутиловый спирт, бензиловый спирт.

12. Способ по п. 11, где органический растворитель выбирают из группы, включающей изобутиловый спирт, изопропанол, диоксан и ацетонитрил.

13. Способ по любому из пунктов 1-12, дополнительно включающий стадию v), где основание тразодона (**IV**) превращают в гидрохлорид тразодона (**V**) и выделяют, согласно реакционной схеме 3:

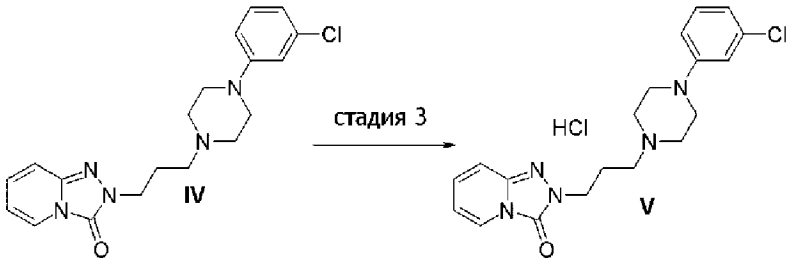


схема 3

14. Непрерывный способ по любому из пунктов 1-13, дополнительно включающий предварительную реакцию м-хлорфенилпиперазина (**I**) и 1-бром-3-хлорпропана до N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)-пиперазина (**II**) согласно реакционной схеме 4:

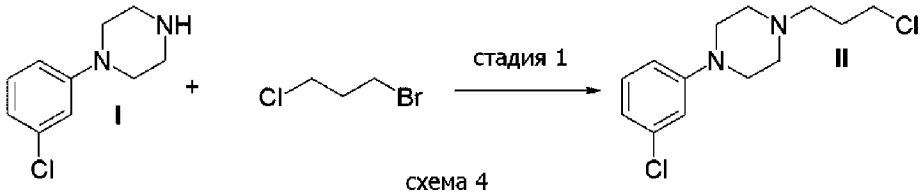


схема 4

15. Способ по п. 14, где м-хлорфенилпиперазин (**I**) и 1-бром-3-хлорпропан реагируют непрерывным способом.

16. Способ по п. 14, где м-хлорфенилпиперазин (**I**) и 1-бром-3-хлорпропан реагируют в периодическом режиме.

17. Способ по п. 15, включающий следующие стадии:

(a) непрерывную подачу в первый канал проточного реактора м-хлорфенилпиперазина (**I**) и водного раствора, по меньшей мере, одного основного соединения, получая щелочную водную фазу;

(b) непрерывную подачу во второй канал указанного проточного реактора органической фазы 1-бром-3-хлорпропана, необязательно в комбинации, по меньшей мере, с одним органическим растворителем;

(c) непрерывную реакцию указанного м-хлорфенилпиперазина (**I**) с указанным 1-бром-3-хлорпропаном при непрерывном перемешивании указанной щелочной водной фазы и указанной органической фазы в указанном проточном реакторе, при температуре, по меньшей мере, 70°C; и

(d) непрерывное удаление указанной реакционной смеси из указанного проточного реактора и выделение полученного продукта, N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазина (**II**), который дополнительно смешивают, по меньшей мере, с одним органическим растворителем;

(i) непрерывную подачу в первый канал проточного реактора водного раствора s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-она (**III**) и, по меньшей мере, одного основного соединения;

(ii) непрерывную подачу во второй канал указанного проточного реактора органического раствора N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)-пиперазина (**II**) и, по меньшей мере, одного органического растворителя;

(iii) непрерывную реакцию указанного s-триазоло[4,3-a]пиридин-3-она (**III**) с указанным N-(3-хлорфенил)-N'-(3-хлорпропил)пиперазином (**II**) при непрерывном перемешивании указанного щелочного водного раствора и указанного органического раствора в указанном проточном реакторе, при температуре, по меньшей мере, 90°C; и

(iv) непрерывное удаление указанной реакционной смеси из указанного проточного реактора и выделение полученного продукта, основания тразодона (**IV**),

согласно реакционной схеме 5:

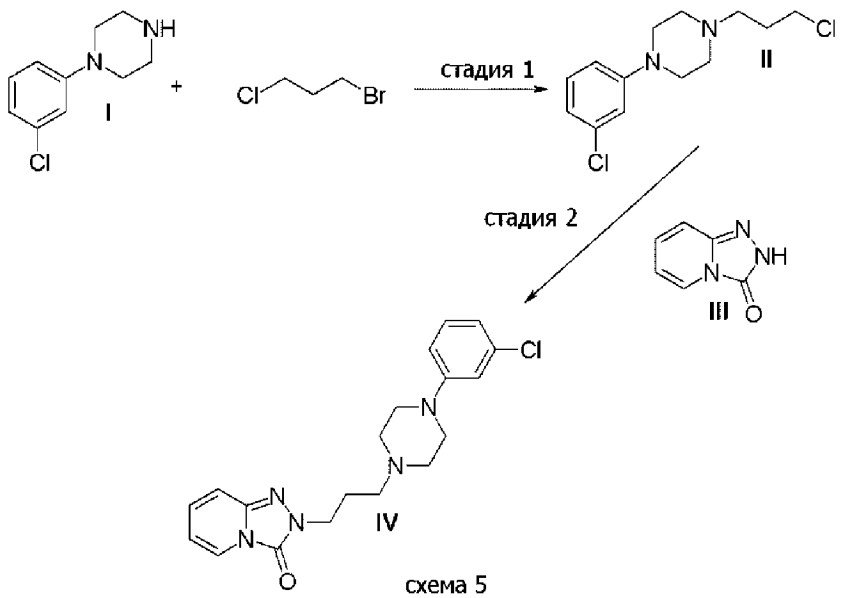


схема 5

18. Способ по любому из пунктов 14-17, дополнительно включающий стадию v), где основание тразодона (**IV**) превращают в гидрохлорид тразодона (**V**) и выделяют согласно реакционной схеме 3:

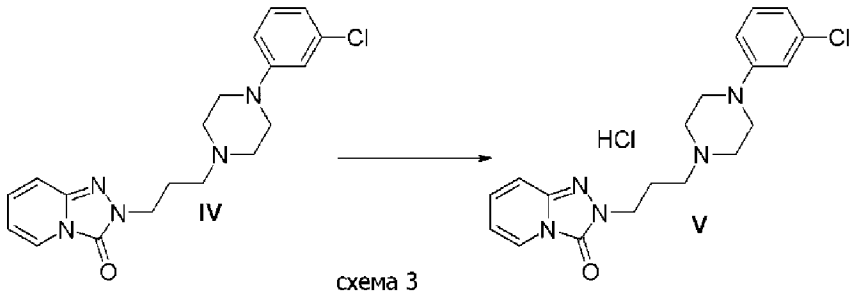


схема 3

19. Способ по любому из пунктов 17-18, где температура непрерывной реакции согласно стадии c) составляет 80°C-100°C.

20. Способ по любому из пунктов 17-19, где основное соединение на стадии a) представляет собой неорганическое основание, выбранное из группы, включающей гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, фосфат натрия, фосфат калия, гидроксид аммония, оксид магния, гидразин, гидроксиламин и их смеси.

21. Способ по любому из пунктов 17-20, где основное соединение на стадии a) представляет собой органическое основание, выбранное из группы, включающей триметиламин, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, триэтаноламин, N,N-диметилэтаноламин, хинолин, пиридин, морфолин, N-метилморфолин и их смеси.

22. Способ по любому из пунктов 17-21, где органический растворитель согласно стадии b) представляет собой полярный апротонный растворитель, выбранный из группы, включающей N-метилпирролидон, диметиформамид, диметисульфоксид, ацетон, этилацетат, тетрагидрофуран и ацетонитрил; или представляет собой неполярный

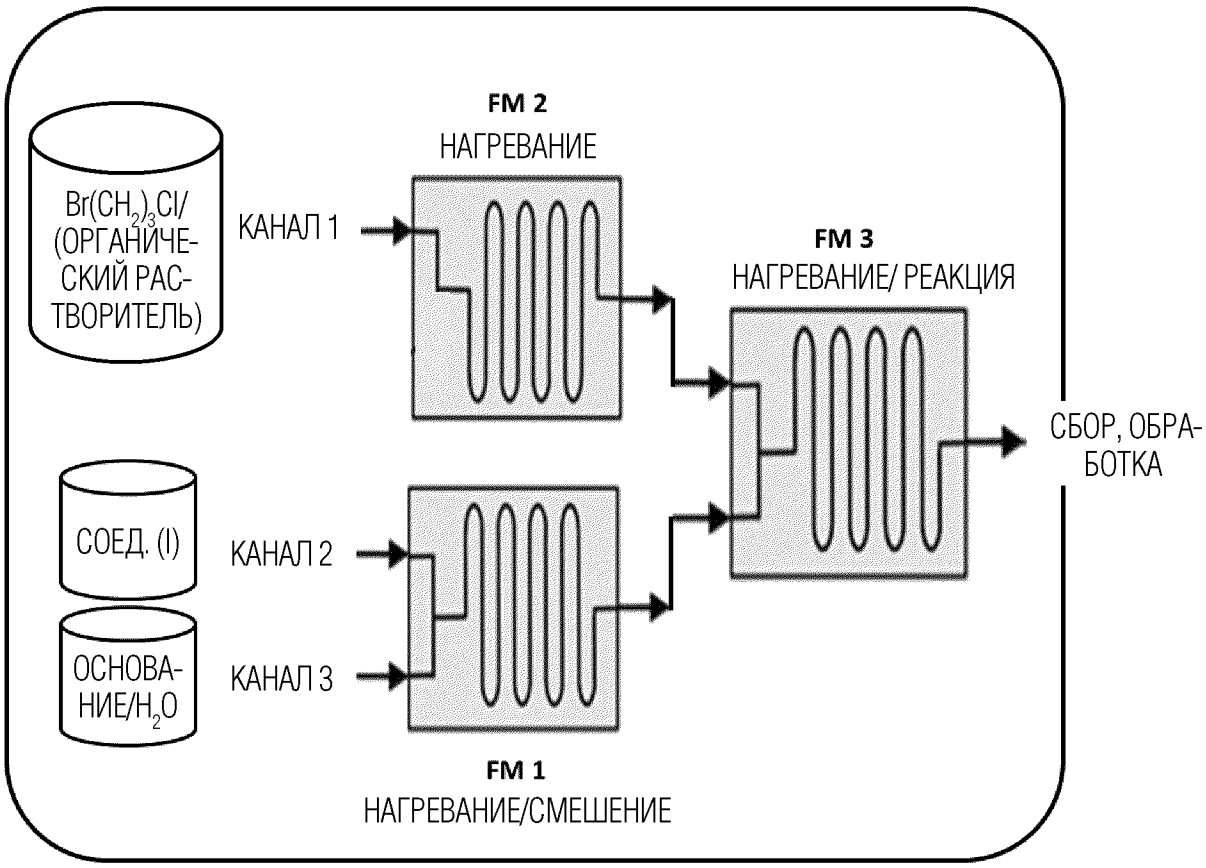
растворитель, выбранный из группы, включающей толуол, бензол и диэтиловый эфир.

23. Способ по п. 22, где растворитель представляет собой N-метилпирролидон.

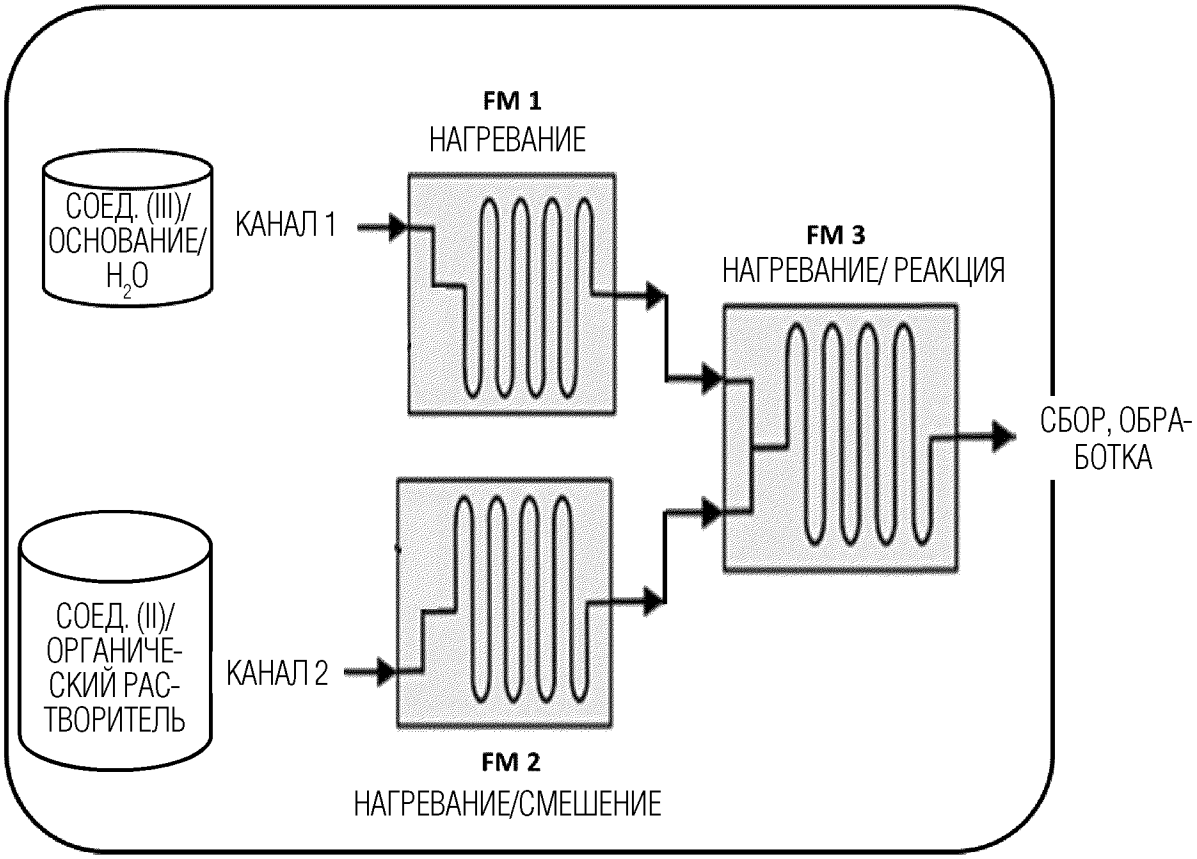
24. Способ по любому из пунктов 1-23, где проточный реактор представляет собой мелкомасштабный, мезомасштабный или крупномасштабный проточный реактор, выбранный из группы, включающей микрочипные проточные реакторы, микрофлюидные проточные реакторы, проточные реакторы катушечного типа, трубчатые проточные реакторы, тарелочные реакторы, реакторы с уплотненным слоем, реакторы с псевдоожиженным слоем, реакторы с неподвижным слоем и их комбинаций.

25. Способ по п. 24, где реактор выбирают из группы, включающей микрофлюидные проточные реакторы, чиповые мезомасштабные проточные реакторы, мезомасштабные проточные реакторы катушечного типа и крупномасштабные проточные реакторы.

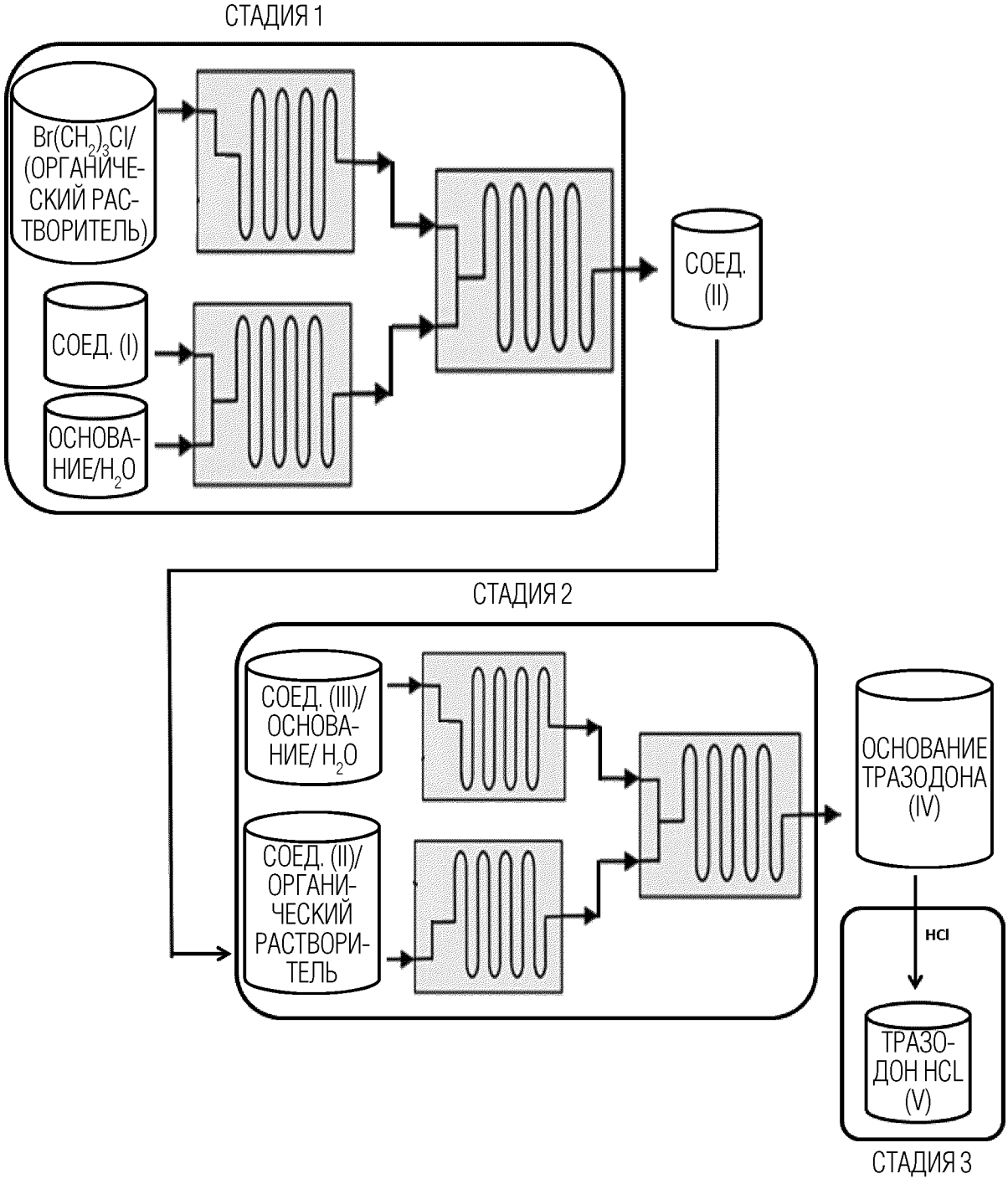
ФИГ. 1


FM 2
НАГРЕВАНИЕ
Br(CH2)3Cl/
(ОРГАНИЧЕ-
СКИЙ РАС-
ТВОРИТЕЛЬ)
КАНАЛ 1
FM 3
НАГРЕВАНИЕ/ РЕАКЦИЯ
СБОР, ОБРА-
БОТКА
СОЕД. (I)
КАНАЛ 2
ОСНОВА-
НИЕ/H2O
КАНАЛ 3
FM 1
НАГРЕВАНИЕ/СМЕШЕНИЕ

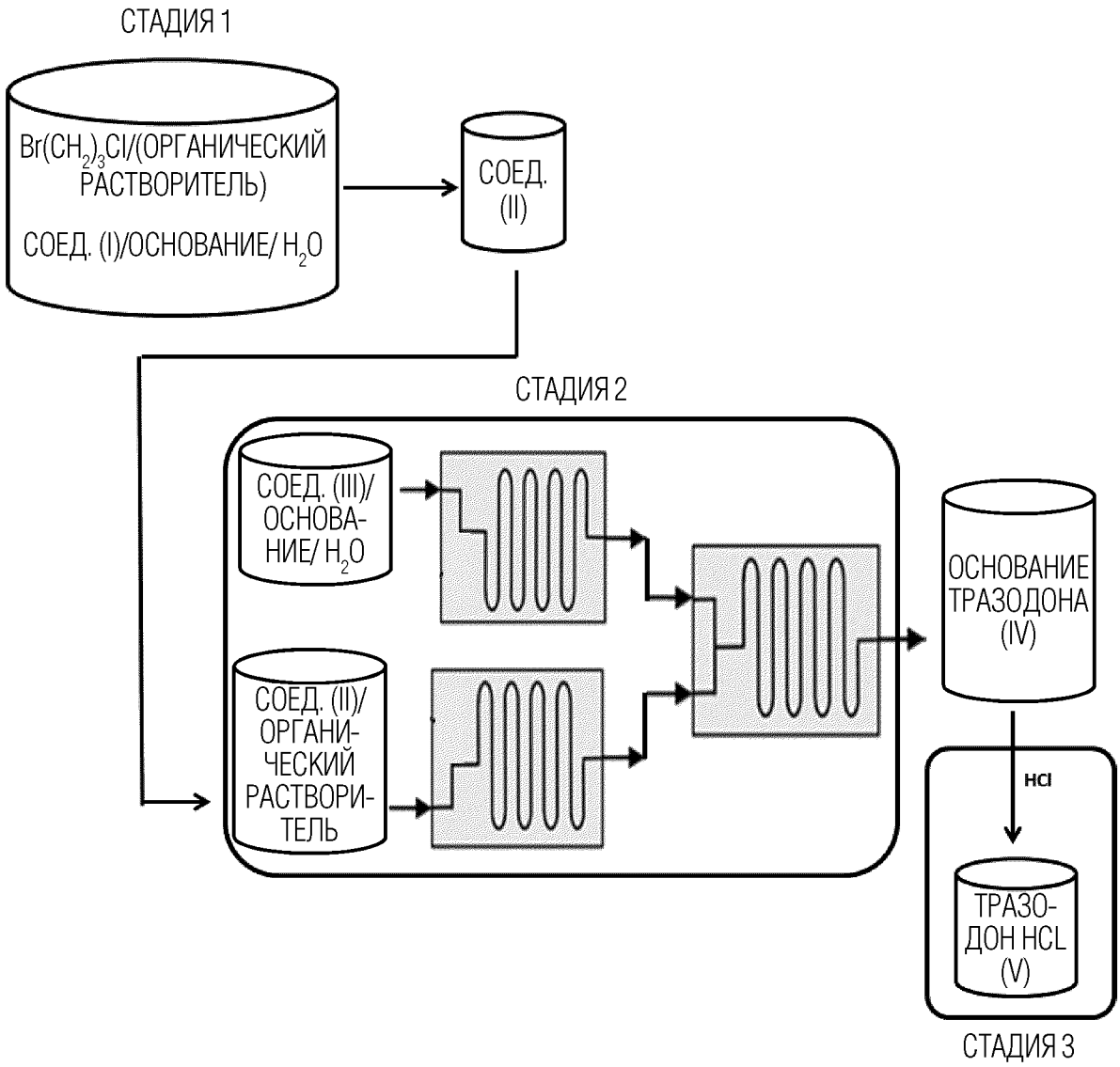
ФИГ. 2


FM 1
НАГРЕВАНИЕ
СОЕД. (III)/ ОСНОВАНИЕ/ H_2O
КАНАЛ 1
FM 3
НАГРЕВАНИЕ/ РЕАКЦИЯ
СБОР, ОБРА-БОТКА
СОЕД. (II)/ ОРГАНИЧЕ-СКИЙ РАС-ТВОРИТЕЛЬ
КАНАЛ 2
FM 2
НАГРЕВАНИЕ/СМЕШЕНИЕ

ФИГ. 3


СТАДИЯ 1
Br(CH2)3Cl/ (ОРГАНИЧЕСКИЙ РАСТВОРИТЕЛЬ)
СОЕД. (I)
ОСНОВАНИЕ/H2O
СОЕД. (II)
СТАДИЯ 2
СОЕД. (III)/ ОСНОВАНИЕ/ H2O
СОЕД. (II)/ ОРГАНИЧЕСКИЙ РАСТВОРИТЕЛЬ
ОСНОВАНИЕ ТРАЗОДОНА (IV)
HCl
ТРАЗОДОН HCL (V)
СТАДИЯ 3

ФИГ. 4


СТАДИЯ 1
Br(CH2)3Cl/(ОРГАНИЧЕСКИЙ РАСТВОРИТЕЛЬ)
СОЕД. (I)/ОСНОВАНИЕ/ H2O
СОЕД. (II)
СТАДИЯ 2
СОЕД. (III)/ ОСНОВА-НИЕ/ H2O
СОЕД. (II)/ ОРГАНИ-ЧЕСКИЙ РАСТВОРИ-ТЕЛЬ
ОСНОВАНИЕ ТРАЗОДОНА (IV)
HCl
ТРАЗО-ДОН HCL (V)
СТАДИЯ 3