



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3749668 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
B01J 19/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

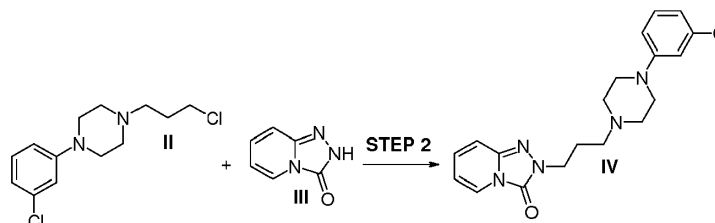
(45)	Translation Published	2022.07.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.04.06
(86)	European Application Nr.	19702619.8
(86)	European Filing Date	2019.02.05
(87)	The European Application's Publication Date	2020.12.16
(30)	Priority	2018.02.07, EP, 18155470
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	BA ; ME
	Designated Validation states	MD
(73)	Proprietor	Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A., Viale Amelia, 70, 00181 Roma, Italia
(72)	Inventor	IACOANGELI, Tommaso, Via Baldassarre Orero, 54, 00159 ROMA, Italia MORO, Leonardo Mario, Via Veneto, 17, 04011 APRILIA (LT), Italia CARACCILO TORCHIAROLO, Giuliano, Via delle Palme, 7, 04011 APRILIA (LT), Italia CAVARISCHIA, Claudia, Via Livorno, 36, 00162 ROMA, Italia FURLOTTI, Guido, Via Ferdinando Palasciano, 96, 00151 ROMA, Italia
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	CONTINUOUS PROCESS FOR THE PREPARATION OF TRAZODONE
(56)	References Cited:	HU-B- 201 324 US-A- 5 900 485 CN-A- 105 777 745 NEAL G. ANDERSON: "Practical Use of Continuous Processing in Developing and Scaling Up Laboratory Processes", ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, vol. 5, no. 6, 1 November 2001 (2001-11-01), pages 613-621, XP055468733, US ISSN: 1083-6160, DOI: 10.1021/op0100605

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. En kontinuerlig fremgangsmåte for fremstilling av trazodonbase (**IV**), med utgangspunkt i N-(3-klorfenyl)-N'-(3-klorpropyl)-piperazin (**II**) og s-triazolo-[4,3-a]-pyridin-3-on (**III**), i henhold til reaksjonsskjema 2:



Skjema 2

omfattende kontinuerlig blanding i en strømningsreaktor av en alkalisk vandig løsning av s-triazolo-[4,3-a]-pyridin-3-on (**III**) og en organisk løsning av N-(3-klorfenyl)-N'-(3-klorpropyl)-piperazin (**II**), og kontinuerlig gjenvinne trazodonbase (**IV**).

2. Den kontinuerlige fremgangsmåten ifølge krav 1, omfattende følgende trinn:

- (i) kontinuerlig tilførsel av en første kanal i en strømningsreaktor med en vandig løsning av s-triazolo-[4,3-a]-pyridin-3-on (**III**) og minst én basisk forbindelse;
- (ii) kontinuerlig tilførsel av en andre kanal i strømningsreaktoren med en organisk løsning av N-(3-klorfenyl)-N'-(3-klorpropyl)-piperazin (**II**) i minst ett organisk løsningsmiddel;
- (iii) kontinuerlig omsetning av s-triazolo-[4,3-a]-pyridin-3-on (**III**) med nevnte N-(3-klorfenyl)-N'-(3-klorpropyl)-piperazin (**II**) ved kontinuerlig å blande den alkaliske vandige løsningen og den organiske løsningen i strømningsreaktoren, ved en temperatur på minst 90°C; og
- (iv) kontinuerlig oppsamling av reaksjonsblandingen fra strømningsreaktoren, og isolering av det oppnådde produkt trazodonbase (**IV**).

3. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-2, hvori trazodonbasen (**IV**) oppnås med et omsetningsutbytte på minst 70 % ved HPLC.

4. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, hvori trazodonbasen (**IV**) har en renhet på minst 90 % ved HPLC.

5. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 2-4, hvori oppholdstiden for den kontinuerlige reaksjonen ifølge trinn iii) er fra 70 til 300 sekunder.

6. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 2-5, hvori temperaturen til den kontinuerlige reaksjonen ifølge trinn iii) er fra 130 °C til 160 °C.

7. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 2-6, hvori den basiske forbindelsen ifølge trinn i) er en uorganisk base valgt fra gruppen som omfatter natriumhydroksid, kaliumhydroksid, natriumhydrid, natriumamid, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumbikarbonat, kaliumbikarbonat, natriumfosfat, kaliumfosfat, ammoniumhydroksyd, magnesiumoksyd og blandinger derav.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvori den uorganiske basen er valgt fra gruppen omfattende natriumhydroksid, kaliumhydroksid, natriumkarbonat og blandinger derav.

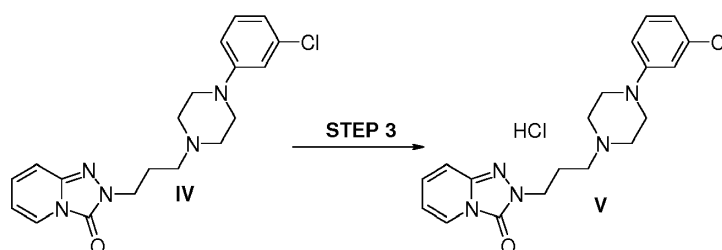
9. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 2-8, hvori den basiske forbindelsen ifølge trinn i) er en organisk base valgt fra gruppen omfattende alifatiske og aromatiske aminer, og blandinger derav.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvori aminene er valgt i gruppen som omfatter: trimetylamin, trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, trietanolamin, N,N-dimetyletanolamin, N-metyletanolamin og blandinger derav.

11. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 2-10, hvori det organiske løsningsmidlet ifølge trinn ii) er et polart aprotisk løsningsmiddel valgt fra gruppen omfattende: dimetylformamid, dimetylsulfoksid, aceton, tetrahydrofuran, acetonitril, dioksan; eller er et apolart løsningsmiddel valgt fra gruppen omfattende: toluen, dietyler; eller er et polart protisk løsningsmiddel valgt fra gruppen som omfatter: metanol, etanol, propanol, isopropanol, butylalkohol, isobutylalkohol, benzylalkohol.

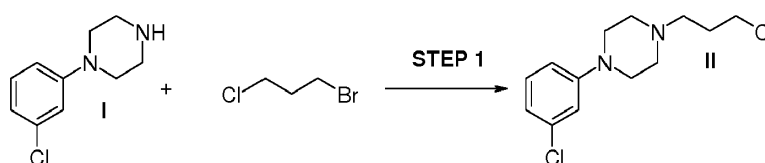
12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvori det organiske løsningsmidlet er valgt fra gruppen omfattende: isobutylalkohol, isopropanol, dioksan og acetonitril.

13. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-12, videre omfattende trinn v) hvori trazodonbase (**IV**) omdannes til trazodonhydroklorid (**V**) og isolert, i henhold til reaksjonsskjema 3:



Skjema 3

14. Kontinuerlig fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-13, videre omfattende en tidligere reaksjon av m-klorfenyl-piperazin (**I**) og 1-brom-3-klorpropan, til N-(3-klorfenyl)-N'-(3-klorpropyl)-piperazin (**II**) i henhold til reaksjonsskjema 4:



Skjema 4

15. Fremgangsmåte ifølge krav 14, hvori m-klorfenyl-piperazin (**I**) og 1-brom-3-klorpropan omsettes i en kontinuerlig modus.

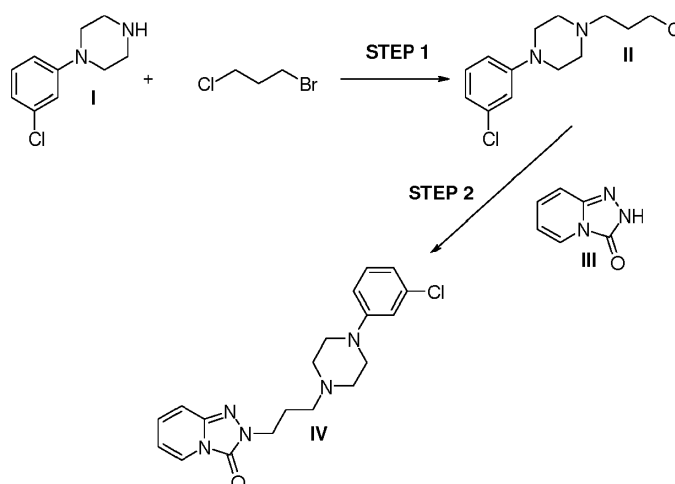
16. Fremgangsmåte ifølge krav 14, hvori m-klorfenyl-piperazin (**I**) og 1-brom-3-klorpropan omsettes i en batch-modus.

17. Fremgangsmåte ifølge krav 15, omfattende følgende trinn:

(a) kontinuerlig tilførsel til en første kanal i en strømningsreaktor med m-klorfenyl-piperazin (**I**) og en vandig løsning av minst én basisk forbindelse, for å tilveiebringe en alkalisk vandig fase;

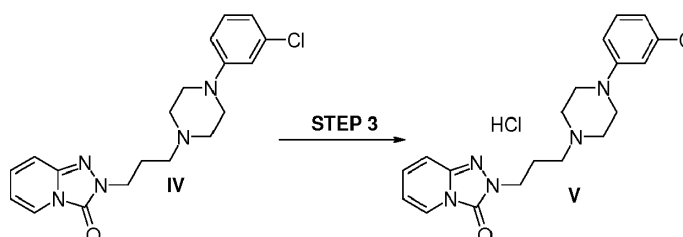
- (b) kontinuerlig tilførsel av en andre kanal i strømningsreaktoren med en organisk fase av 1-brom-3-klorpropan valgfritt i kombinasjon med minst ett organisk løsningsmiddel;
- (c) kontinuerlig omsetning av nevnte m-klorfenyl-piperazin (**I**) med nevnte 1-brom-3-klorpropan ved kontinuerlig å blande nevnte alkaliske vandige fase og nevnte organiske fase i strømningsreaktoren, ved en temperatur på minst 70 °C; og
- (d) kontinuerlig fjerning av reaksjonsblandingen fra strømningsreaktoren og isolering av det oppnådde produkt N-(3-klorfenyl)-N'-(3-klorpropyl)-piperazin (**II**) som er ytterligere blandet med minst ett organisk løsningsmiddel;

- (i) kontinuerlig tilførsel av en første kanal i en strømningsreaktor med en vandig løsning av s-triazolo-[4,3-a]-pyridin-3-on (**III**) og minst én basisk forbindelse;
- (ii) kontinuerlig tilførsel av en andre kanal i strømningsreaktoren med en organisk løsning av N-(3-klorfenyl)-N'-(3-klorpropyl)-piperazin (**II**) og minst ett organisk løsningsmiddel;
- (iii) kontinuerlig omsetning av s-triazolo-[4,3-a]-pyridin-3-on (**III**) med nevnte N-(3-klorfenyl)-N'-(3-klorpropyl)-piperazin (**II**) ved kontinuerlig å blande den alkaliske vandige løsningen og den organiske løsningen i strømningsreaktoren, ved en temperatur på minst 90°C; og
- (iv) kontinuerlig fjerning av reaksjonsblandingen fra strømningsreaktoren og isolering av den oppnådde produkttrazodonbase (**IV**), i henhold til reaksjonsskjema 5:



Skjema 5

18. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 14-17, videre omfattende trinn v) hvori trazodonbase (**IV**) omdannes til trazodonhydroklorid (**V**) og isolert, i henhold til reaksjonsskjema 3:



Skjema 3

- 19.** Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 17-18, hvori temperaturen til den kontinuerlige reaksjonen ifølge trinn c) er fra 80°C til 100°C.
- 20.** Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 17-19, hvori den basiske forbindelsen i trinn a) er en uorganisk base valgt fra gruppen som omfatter natriumhydroksid, kaliumhydroksid, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumbikarbonat, kaliumbikarbonat, natriumfosfat, kaliumfosfat, ammoniumhydroksid, magnesiumoksid, hydrazin, hydroksylamin og blandinger derav.
- 21.** Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 17-20, hvori den basiske forbindelsen i trinn a) er en organisk base valgt fra gruppen som omfatter: trimetylamin, trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, trietanolamin, N,N-dimetyletanolamin, kinolin, pyridin, morfolin, N-metylmorfolin og blandinger derav.
- 22.** Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 17-21, hvori det organiske løsningsmidlet ifølge trinn b) er et polart aprotisk løsningsmiddel valgt fra gruppen omfattende: N-metylpyrrolidon, dimetylformamid, dimetylsulfoksid, aceton, etylacetat, tetrahydrofuran og acetonitril; eller er et apolart løsningsmiddel valgt fra gruppen som omfatter: toluen, benzen og dietyleter.
- 23.** Fremgangsmåte ifølge krav 22, hvori løsningsmidlet er N-metylpyrrolidon.
- 24.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-23, hvori strømningsreaktoren er en strømningsreaktor i mikroskala, mesoskala eller storskala strømningsreaktor valgt fra gruppen som omfatter: strømningsreaktorer for mikrochip, strømningsreaktorer for mikrofluid, strømningsreaktorer av spiraltype, strømningsreaktorer av rørform, platereaktorer, reaktorer med pakket sjikt, reaktorer med fluidisert sjikt, reaktorer med fast sjikt og deres kombinasjoner.
- 25.** Fremgangsmåte ifølge krav 24, hvori reaktoren er valgt fra gruppen omfattende: mikrofluidisk strømningsreaktorer, chip mesoscale strømningsreaktorer, mesoskala strømningsreaktorer av spiraltype og storskala strømningsreaktorer.