

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2017 年 10 月 5 日 (05.10.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/166050 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/077666

(22) 国际申请日: 2016 年 3 月 29 日 (29.03.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人: 深圳市泛谷药业股份有限公司 (SHEN-THEN FONCOO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区高新园中区科技中三路 5 号国人大厦 A 栋 7 楼 701 单元, Guangdong 518000 (CN)。

(72) 发明人: 彭锦安 (PENG, Jinan); 中国广东省深圳市南山区高新园中区科技中三路 5 号国人大厦 A 栋 7 楼 701 单元, Guangdong 518000 (CN)。王秋成 (WANG, Qiucheng); 中国广东省深圳市南山区高新园中区科技中三路 5 号国人大厦 A 栋 7 楼 701 单元, Guangdong 518000 (CN)。闫鹏 (YAN, Peng); 中国广东省深圳市南山区高新园中区科技中三路 5 号国人大厦 A 栋 7 楼 701 单元, Guangdong 518000 (CN)。朱杭杭 (ZHU, Hanghang); 中国广东省深圳市南山区高新园中区科技中三路 5 号国人大厦 A 栋 7 楼 701 单元, Guangdong 518000 (CN)。

(74) 代理人: 深圳市恒申知识产权事务所 (普通合伙) (HENSEN INTELLECTUAL PROPERTY FIRM); 中国广东省深圳市福田区南园路 68 号上步大厦 10H, Guangdong 518000 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

(54) Title: METHOD FOR PREPARING TRAZODONE HYDROCHLORIDE

(54) 发明名称: 一种盐酸曲唑酮的制备方法

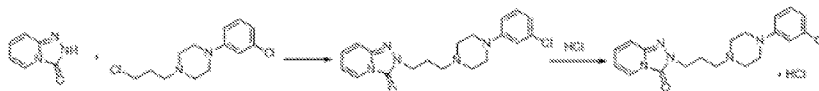


图 2

(57) Abstract: The present invention is applied to the field of chemistry and chemical engineering, and provides a method for preparing trazodone hydrochloride, comprising the following steps: mixing N-(3-chloro-phenyl)-N'-(3-chloropropyl)-piperazine hydrochloride with 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-one in a solvent, adding alkali to the mixture, and refluxing while heating; performing hot filtration in a reaction system, adding alkali liquid, and refluxing while heating again in sequence; obtaining trazodone by crystallization; and reacting the obtained trazodone with hydrochloric acid to obtain trazodone hydrochloride. The method for preparing trazodone hydrochloride provided by the present invention improves the total product yield and significantly reduces the content of the impurity, N-(3-chloro-phenyl)-N'-(3-chloropropyl)-piperazine, and thus can directly meet the requirements speculated in the industry. The method simplifies process steps, reduces production costs, has good process stability, and is applicable to industrial production.

(57) 摘要: 本发明适用于化学化工领域, 提供了一种盐酸曲唑酮的制备方法, 包括以下步骤: 将 N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪盐酸盐与吡啶三唑酮在溶剂中混合, 加入碱, 升温回流; 对反应体系依次进行热过滤、添加碱液并再次升温回流; 析晶, 获得曲唑酮; 以及将所得曲唑酮与盐酸反应, 获得盐酸曲唑酮。本发明提供的盐酸曲唑酮的制备方法, 提高了产品总收率, 显著降低了杂质 N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪的含量, 可直接满足行业限定要求。流程步骤精简, 降低了生产成本; 且工艺稳定, 可进行工业化生产。

WO 2017/166050 A1

发明名称: 一种盐酸曲唑酮的制备方法

技术领域

- [1] 本发明属于化学化工领域, 尤其涉及一种盐酸曲唑酮的制备方法。

背景技术

- [2] 盐酸曲唑酮 (trazodone hydrochloride) 是三唑吡啶的衍生物, 临床上主要用于治疗抑郁症和伴随抑郁症状的焦虑症以及药物依赖者戒断后的情绪障碍。本产品副作用低, 耐受性强, 其作用机理是: 抑制突触神经元对5-HT的摄取, 从而增加突触间隙中5-HT浓度以传递信息, 达到抗抑郁的目的。临床上还证实了盐酸曲唑酮的抗抑郁和抗焦虑特性可用于治疗从可卡因、苯并二氮杂类和酒精的戒断症状。此外, 盐酸曲唑酮对改善睡眠障碍具有明显的疗效。

- [3] 目前制备盐酸曲唑酮过程中会伴随有多种杂质产生, 其中杂质烷基化合物N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪被定为疑似基因毒性杂质, 其在USP38中被列为关键杂质, 考虑到盐酸曲唑酮的最大日剂量为600mg, 该杂质被限定为不应超过2.5ppm。由于该杂质为合成曲唑酮的反应物之一, 根据化学反应平衡原理, 其无法彻底转化成曲唑酮, 因此控制其残留成为了制备盐酸曲唑酮的难点和关键工艺, 如何在盐酸曲唑酮合成过程中控制杂质N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪的产量, 提供一种杂质产生较少的盐酸曲唑酮的制备方法, 已成为本领域内亟待解决的技术问题。

对发明的公开

技术问题

- [4] 为解决上述技术问题, 本发明提供了一种盐酸曲唑酮的制备方法, 旨在减少盐酸曲唑酮的制备产物中杂质N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪的含量。

问题的解决方案

技术解决方案

- [5] 本发明是这样实现的, 一种盐酸曲唑酮的制备方法, 包括以下步骤:
- [6] 将N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪盐酸盐与吡啶三唑酮在溶剂中混合, 加入

碱，升温回流；

- [7] 对反应体系依次进行热过滤、添加碱液并再次升温回流；
- [8] 析晶，获得曲唑酮；以及
- [9] 将所得曲唑酮与盐酸反应。
- [10] 进一步地，所述吡啶三唑酮与所述N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪盐酸盐的物质的量之比为1~1.5:1。
- [11] 进一步地，所述碱为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、三乙胺、吡啶中的一种；所述碱与所述N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪盐酸盐的物质的量之比为2~3:1。
- [12] 进一步地，所述溶剂为正丁醇、异丁醇、正丙醇、异丙醇、乙醇、甲醇、四氢呋喃、1,4-二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺或N,N-二甲基乙酰胺中的一种；所述溶剂与所述N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪盐酸盐的体积质量比为10~30mL:1g。
- [13] 进一步地，所述升温回流的产物包括N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪，所述升温回流的终点为HPLC检测到所述N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪的含量低于0.05%。
- [14] 进一步地，所述热过滤的温度为50~75℃。
- [15] 进一步地，所述碱液的浓度为5%~20%wt；所述碱液的溶质为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、三乙胺、吡啶中的一种。
- [16] 进一步地，所述碱液与所述溶剂的体积比为1%~15%:1。
- [17] 进一步地，所述升温回流的温度为80~85℃。
- [18] 进一步地，所述再次升温回流的温度为82~87℃，时间为6~8小时。
- [19] 进一步地，所述析晶的温度为-5~15℃，时间为1~4小时。
- [20] 进一步地，所述制备方法在结晶之后还包括：过滤，干燥。
- [21] 进一步地，所述盐酸的浓度为12mol/L，所述曲唑酮与盐酸反应的条件为将反应体系调节至pH为1~5。
- [22] 本发明还提供了一种盐酸曲唑酮制备中杂质N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪的含量降低方法，采用上述所述的制备方法进行反应。

发明的有益效果

有益效果

- [23] 本发明与现有技术相比，有益效果在于：本发明通过改进盐酸曲唑酮的制备工艺，通过调整反应过程中各反应参数，且在合成反应结束后补加碱水溶液继续反应，进行升温回流及降温结晶等操作，使杂质N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪的残留量在2.5ppm以内，达到了行业限定标准。本发明的盐酸曲唑酮的制备方法，提高了产品总收率；流程精简步骤，降低了生产成本；且工艺稳定，可进行工业化生产。

对附图的简要说明

附图说明

- [24] 图1是本发明制备的盐酸曲唑酮的化学结构式。
- [25] 图2是本发明实施例提供的制备盐酸曲唑酮的化学反应式。
- [26] 图3是本发明实施例提供的检测设备。
- [27] 图4是本发明实施例提供的MS/MS方法参数。
- [28] 图5是本发明实施例提供的检测结果。

发明实施例

本发明的实施方式

- [29] 为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白，以下结合附图及实施例，对本发明进行进一步详细说明。应当理解，此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明，并不用于限定本发明。
- [30] 按照本发明的技术方案制备盐酸曲唑酮，过程如下：
- [31] 步骤一：将N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪盐酸盐与吡啶三唑酮混合，加入碱，升温回流；
- [32] 步骤二：对反应体系依次进行热过滤、添加碱液并再次升温回流；
- [33] 步骤三：析晶，过滤，干燥，获得曲唑酮；
- [34] 步骤四：将所得曲唑酮与盐酸反应，获得盐酸曲唑酮。
- [35] 具体过程为：室温下，向反应瓶中依次加入N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪

盐酸盐，吡啶三唑酮，反应溶剂，开动机械搅拌，加入碱，氮气保护，升温至回流，反应到达终点后，控制温度趁热过滤，滤液补加碱水溶液，升温回流继续反应滤液降温析晶，保温，过滤，50°C真空干燥得淡黄色固体。

- [36] 具体地，步骤一中，吡啶三唑酮与所述N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪盐酸盐的物质的量之比为1~1.5:1，优选1.1~1.3:1。碱为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、三乙胺、吡啶中的一种；其中，碱与所述N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪盐酸盐的物质的量之比为2.0~3.0:1，优选2.1~2.4:1。溶剂为正丁醇、异丁醇、正丙醇、异丙醇、乙醇、甲醇、四氢呋喃、1,4-二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺或N,N-二甲基乙酰胺中的一种；溶剂与N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪盐酸盐的体积质量比为10~30mL:1g，优选15~20mL:1g。
- [37] 在升温回流的过程中，反应产物包括N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪，升温回流的温度为80~85°C，升温回流的终点判断为HPLC检测到N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪的含量低于0.05%，优选低于0.02%，时间一般为24~28小时，优选26小时。
- [38] 具体地，步骤二中，热过滤的温度为50~75°C，优选60~70°C。添加的碱液的浓度为5%~20%wt，优选10%~15%wt；碱液的溶质为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、三乙胺、吡啶中的一种，优选氢氧化钠、氢氧化钾。其中，碱液与所述溶剂的体积比为1%~15%:1，优选5%~10%:1。再次升温回流的温度为82~87°C，时间为6~8小时，优选8小时。
- [39] 具体地，步骤三中，析晶的温度为-5~15°C，优选0~5°C；时间为1~4小时，优选2~3小时。过滤在常温下进行，干燥为自然风干。
- [40] 具体地，步骤四中，所用盐酸的浓度为12mol/L，所述曲唑酮与盐酸反应的条件为将反应体系调节至pH为1~5，优选2.5~3.5。
- [41] 现有的盐酸曲唑酮的制备工艺中不存在补加碱水溶液以继续反应的步骤，所得的盐酸曲唑酮的关键杂质N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪残留在100ppm以上，若不经单独纯化该杂质的步骤而直接获得盐酸曲唑酮，即使纯化多次也难以达到2.5ppm以下的要求。而专利CN 101772490 B的方法则需要增加曲唑酮或盐酸曲唑酮单独纯化该杂质的步骤，尽管专利报道高于85%的收率，但是该方法较

为繁琐，用到高沸点且不常用溶剂；水相比比例大；采用与水互溶溶剂时，回收曲唑酮困难，用到共沸蒸馏等操作，在生产上耗能耗时。本发明的制备方法，所用溶剂较低，水相比比例小；在曲唑酮常规制备方法的基础上直接进行热过滤、补加碱水并再次升温回流操作，将改进的操作与原有工艺相结合，降低能耗、节省了时间。本发明的制备方法解决了现有技术中存在的问题，且效果显著。

[42] 以下结合对比例和具体实施例对发明的技术方案进行进一步地说明。

[43] 对比例1 现有工艺制备曲唑酮

[44] 室温下往2L三口烧瓶中，依次加入100 g (0.323 mol) N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪盐酸盐，52.4g (0.388 mol) 吡啶三唑酮（化合物II），1500 mL异丙醇，开动机械搅拌，加入29.7g (0.743 mol) 氢氧化钠，氮气保护，升温至回流，反应26小时，HPLC检测N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪含量为0.02%。控制温度至60~70°C热过滤，滤液降温至5°C析晶，保温搅拌2小时，过滤，50°C真空干燥得107g (0.288 mol) 曲唑酮，收率89%。

[45] 实施例1 本发明补加氢氧化钠溶液制备曲唑酮

[46] 室温下往2L三口烧瓶中，依次加入100 g (0.323 mol) N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪盐酸盐，52.4g (0.388 mol) 吡啶三唑酮，1500 mL异丙醇，开动机械搅拌，加入29.7g (0.743 mol) 氢氧化钠，氮气保护，升温至回流，反应26小时，HPLC检测N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪含量为0.02%。控制温度至60~70°C热过滤，滤液转入反应瓶中，补加120 mL 10%氢氧化钠水溶液，搅拌升温回流8小时，降温至5°C析晶，保温搅拌2小时，过滤，50°C真空干燥得110g (0.296 mol) 曲唑酮，收率92%。

[47] 实施例2 本发明补加氢氧化钾溶液制备曲唑酮

[48] 室温下往2L三口烧瓶中，依次加入100 g (0.323 mol) N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪盐酸盐，52.4g (0.388 mol) 吡啶三唑酮，1500 mL异丙醇，开动机械搅拌，加入29.7g (0.743 mol) 氢氧化钠，氮气保护，升温至回流，反应26小时，HPLC法检测N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪含量为0.02%。控制温度至60~70°C热过滤，滤液转入反应瓶

中，补加120 mL 10%氢氧化钾水溶液，搅拌升温回流8小时，降温至5°C析晶，保温搅拌2小时，过滤，50°C真空干燥得108g (0.290 mol) 曲唑酮，收率90%。

[49] 实施例3 使用本发明制备的曲唑酮合成盐酸曲唑酮

[50] 室温下往500 mL三口烧瓶中，依次加入50 g (0.134 mol) 曲唑酮，300 mL乙醇，开动机械搅拌，升温至60°C，固体溶解后，滴加12mol/L HCl水溶液，调节体系pH至3，然后缓慢降温至0°C，析出大量白色固体，保温搅拌2小时，过滤，50°C真空干燥得51g (0.125 mol) 盐酸曲唑酮，收率93%。

[51] 分别检测对比例1和实施例1-3中杂质N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪残留量。所用的检测方法过程为：

[52] 1.1 仪器设备，如下图3。

[53] 1.2 溶液配制

[54] 标准溶液 (0.025 μ g/mL)

[55] 稀释剂：乙腈、水和甲酸(100:900:1, v/v/v)

[56] 样品溶液

[57] 样品溶液(10 mg/mL)。

[58] 稀释剂(乙腈、水和甲酸(100:900:1, v/v/v))。

[59] 1.2.1 MS/MS方法参数，如下图4。

[60] 检测结果如下图5。

[61] 由以上检测结果可知，本发明提供的盐酸曲唑酮的制备方法，可以做到将其制备过程中的产生的关键杂质N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪的残留量控制在2.5 ppm以内，显著低于现有制备工艺中杂质N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪的含量，因此可直接满足行业内对该杂质的含量限定要求。

[62] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已，并不用以限制本发明，凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等，均应包含在本发明的保护范围之内。

- [权利要求 1] 一种盐酸曲唑酮的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：
将N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪盐酸盐与吡啶三唑酮在溶剂中混合，加入碱，升温回流；
对反应体系依次进行热过滤、添加碱液并再次升温回流；
析晶，获得曲唑酮；以及
将所得曲唑酮与盐酸反应。
- [权利要求 2] 如权利要求1所述的制备方法，其特征在于，所述吡啶三唑酮与所述N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪盐酸盐的物质的量之比为1~1.5:1。
- [权利要求 3] 如权利要求1所述的制备方法，其特征在于，所述碱为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、三乙胺、吡啶中的一种；所述碱与所述N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪盐酸盐的物质的量之比为2~3:1。
- [权利要求 4] 如权利要求1所述的制备方法，其特征在于，所述溶剂为正丁醇、异丁醇、正丙醇、异丙醇、乙醇、甲醇、四氢呋喃、1,4-二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺或N,N-二甲基乙酰胺中的一种；所述溶剂与所述N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪盐酸盐的体积质量比为10~30mL:1g。
- [权利要求 5] 如权利要求1所述的制备方法，其特征在于，所述热过滤的温度为50~75℃。
- [权利要求 6] 如权利要求1所述的制备方法，其特征在于，所述碱液的浓度为5%~20%wt；所述碱液的溶质为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、三乙胺、吡啶中的一种。
- [权利要求 7] 如权利要求1所述的制备方法，其特征在于，所述碱液与所述溶剂的体积比为1%~15%:1。
- [权利要求 8] 如权利要求1所述的制备方法，其特征在于，所述升温回流的产物包括N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪，所述升温回流的终点为HPLC检测到所述N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪的含量低于0.05%。
- [权利要求 9] 如权利要求1所述的制备方法，其特征在于，所述析晶的温度为-5~15

°C，时间为1~4小时。

[权利要求 10] 一种盐酸曲唑酮制备中杂质N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪的含量降低方法，其特征在于，采用权利要求1~9所述的制备方法进行反应。

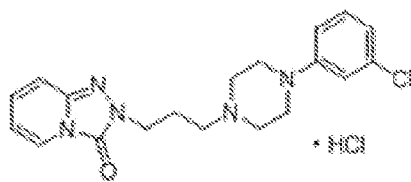


图 1

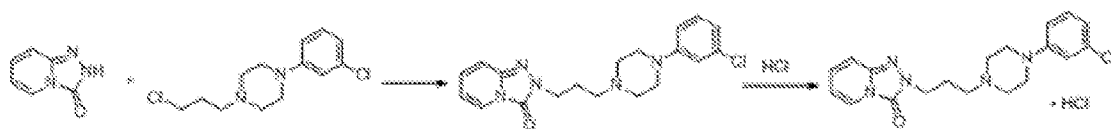


图 2

仪器设备	型号
液质连用仪	LCMS-8040
天平	Sartorius CPA225D

图 3

仪器:	LCMS-8040 (SHIMADZU)		
色谱柱:	waters Xbrige™C18 (4.6mm*75mm; 3.5μm)		
检测器	MSMS		
样品温度:	40℃		
流动相	A 相: 5mmol/L 碳酸氢铵溶液 B 相: 乙腈		
流速:	1.5 ml/min		
清洗溶液	异丙醇: 水: 甲酸 (800:200:1, v/v/v)		
梯度	时	间	流动相 A 流动相 B
	(min)	(%)	(%)
	0	90	10
	6.5	20	80
	6.51	90	10
	8.0	Stop	
采集时间	8 min		
进样量:	20 μL		
MSMS 参数	Ion source		ESI
	ESI scan type		MRM
	Scan segments:		
	Transition	142→63 (环磷酰胺相关物质 A)	
		272→114 (曲唑酮杂质 F)	
	DwellTime(msec)	100.0	
	Q1 Pre Bias (V)	-22(A) -17(F)	
	Collision Energy	-17(A) -23(F)	
	Q3 Pre Bias (V)	-25(A) -19(F)	
	Polarity	Positive	
	Source parameters:		
	NebulizingGas		
	Flow	3.0 L/min	
	Drying Gas Flow	10.0 L/min	
	CID Gas	230KPa	
DL Temp	250℃		
Heat Block Temp	400℃		
Detector Voltage	1.7kV		

图 4

	对比例 1	实施例 1	实施例 2	实施例 3
N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪含量/ppm	181.28	0.30	0.29	0.15

图 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/077666

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CASREACT: Trazodone, N-(3-chloro-phenyl)-N'-(3-chloropropyl)-piperazine, pyridinium triazolone, synthesis, preparation, structural search, etc.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	XUE, Xuming et al., "Synthesis of Trazodone Hydrochloride", CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS, volume 39, number 11, 31 December 2008 (31.12.2008), ISSN: 1001-8255, pages 808-810, especially page 809, figure 1, and right column, last paragraph	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 December 2016 (21.12.2016)

Date of mailing of the international search report
04 January 2017 (04.01.2017)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer

XIAO, Ying

Telephone No.: (86-10) **62089320**

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/077666

A. 主题的分类 C07D 471/04 (2006.01) i 按照国际专利分类 (IPC) 或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献 (标明分类系统和分类号) C07D		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库 (数据库的名称, 和使用的检索词 (如使用)) WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CASREACT: 曲唑酮, Trazodone, N-(3-氯-苯基)-N'-(3-氯丙基)-哌嗪, N-(3-chloro-phenyl)-N'-(3-chloropropyl)-piperazine, 吡啶三唑酮, pyridinium triazolone, 合成, synthesis, 制备, preparation, 结构式检索 等		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	薛叙明 等. "盐酸曲唑酮的合成." 《中国医药工业杂志》, 第39卷, 第11期, 2008年 12月 31日 (2008 - 12 - 31), ISSN: 1001-8255, 第808-810页, 尤其是第809页图1, 右栏最后一段。	1-10
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☐ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2016年 12月 21日		国际检索报告邮寄日期 2017年 1月 4日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10) 62019451		受权官员 肖瑛 电话号码 (86-10) 62089320