

(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

PCT



(10) 国际公布号

W O 2012/000308 A I

(43) 国际公布日

2012 年 1 月 5 日 (05.01.2012)

- (51) 国际分类号 :
C07D 455/06 (2006.01) C07B 57/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号 : PCT/CN20 11/001060
- (22) 国际申请日 : 2011 年 6 月 27 日 (27.06.2011)
- (25) 申请语言 : 中文
- (26) 公布语言 : 中文
- (30) 优先权 :
201010222617.X 2010 年 6 月 29 日 (29.06.2010) CN
- (71) 申请人 (除美国外的所有指定国): 中国药科大学 (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY)
[CN/CN]; 中国江苏省南京市童家巷 24 号, Jiangsu 210009 (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, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- () 发明人 ;及
- () 发明人 / 申请人 (仅对美国): 孙宏斌 (SUN, Hongbin) [CN/CN]; 中国江苏省南京市童家巷 24 号, Jiangsu 210009 (CN)。姚彰或 (YAO, Zhangyu) [CN/CN]; 中国江苏省南京市童家巷 24 号, Jiangsu 210009 (CN)。
- (74) 代理人 : 上海新天专利代理有限公司 (SHANG - HAI XIN TIAN PATENT AGENCY CO., LTD.); 中国上海市南昌路 59 号 1606 室, Shanghai 200020 (CN)。
- 本国际公布 :
- 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: A METHOD FOR RESOLUTION OF TETRABENAZINE

(54) 发明名称 : 丁苯那嗪的拆分方法

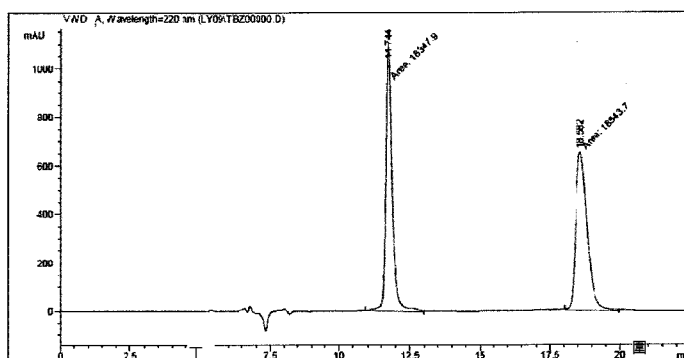


图 1 | Fig. 1

(57) Abstract: A method for resolution of tetrabenazine is disclosed. Racemic tetrabenazine is used as starting material and salified with D- or L-chiral acid to form the corresponding tetrabenazine enantiomer chiral acid salt according to dissolubility distinction. The tetrabenazine enantiomer chiral acid salt is further dissociated to obtain (3R,1 lbR)-tetrabenazine or (3S,1 lbS)-tetrabenazine with high optical purity.

(57) 摘要 :

公开一种丁苯那嗪的拆分方法, 该方法以丁苯那嗪消旋体为原料, 与右旋或左旋手性酸成盐, 根据溶解度的差异获得相应的丁苯那嗪对映体的手性酸盐。将丁苯那嗪对映体的手性酸盐解离即得到 β 光学纯度的 (3R,1 lbR)- 丁苯那嗪或 (3S,1 lbS)- 丁苯那嗪。



2012/000308 A1

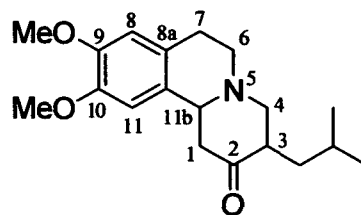
丁苯那嗪的拆分方法

技术领域

本发明涉及化学领域，具体涉及丁苯那嗪的拆分方法。

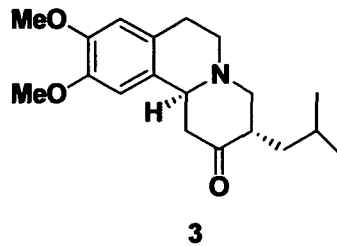
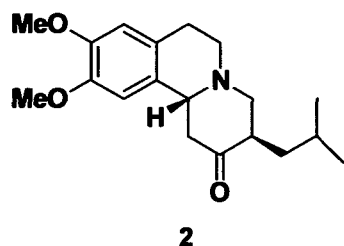
背景技术

丁苯那嗪 (Tetrabenazine, TBZ) 是苯并喹嗪类衍生物，它的化学名称为 2-氧-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,2,3,4,6,7-六氢苯并[α]喹嗪 (见式 1)。

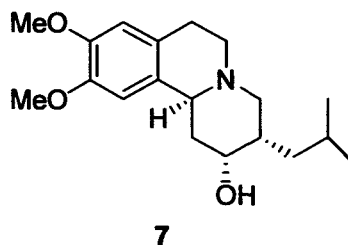
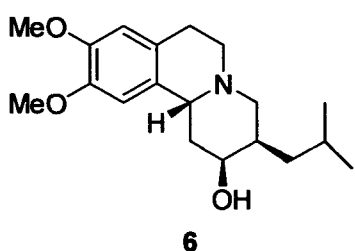
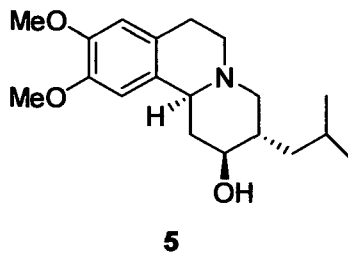
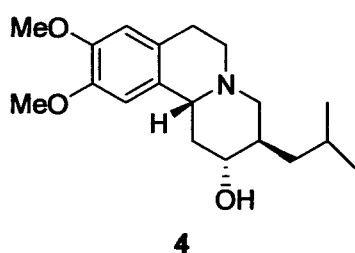


1

丁苯那嗪于五十年代末在瑞士上市，最初用于精神分裂症的治疗。临床使用一段时间后发现，丁苯那嗪更是一个多巴胺受体阻断药。经过测试发现丁苯那嗪具有更加广泛的用途，特别是在运动机能亢进方面。2008年，丁苯那嗪成为美国首个通过FDA认证用于治疗亨廷顿舞蹈症的药物。丁苯那嗪主要通过可逆性的抑制中枢神经系统的单胺转运蛋白2 (VMAT2) 来降低单胺类物质，如5-羟色胺，多巴胺和去甲肾上腺素等，的供应从而产生药理活性。丁苯那嗪除了抑制VMAT2外，同时还对突触前和突触后多巴胺受体有一定的拮抗作用。丁苯那嗪是一个安全有效的治疗各种运动机能亢进障碍性疾病的药物，与传统的抗精神病药相比，它不会引起迟发性运动障碍。然而，丁苯那嗪还是会带来一些剂量相关的副反应，如镇静，帕金森综合症，抑郁，失眠和静坐不能等，所有副反应都是可逆的。虽然丁苯那嗪可能会引起一些副反应，但是总的来说还是相对安全的，出现严重副反应的几率很小，具有较好的耐受性。丁苯那嗪有2个手性中心：3位和11b位。因为3位和11b位的氢处于反式时是热力学稳定构型，所以上市的丁苯那嗪是(3R,11bR)-丁苯那嗪(见式2)和(3S,11bS)-丁苯那嗪(见式3)的消旋体混合物。



丁苯那嗪在人体内迅速代谢成为二氢丁苯那嗪 (Dihydrotetrabenazine, DHTBZ), 这也是它的主要活性形式。因为丁苯那嗪是 RR 构型和 SS 构型的消旋体混合物, 所以二氢丁苯那嗪也有四种形式: (+)- 二氢丁苯那嗪 (2R, 3R, 11bR) (见式 4), (-)- 二氢丁苯那嗪 (2S, 3S, 11bS) (见式 5), (+)- β -二氢丁苯那嗪 (2S, 3R, 11bR) (见式 6) 和 (-)- β -二氢丁苯那嗪 (2R, 3S, 11bS) (见式 7)。



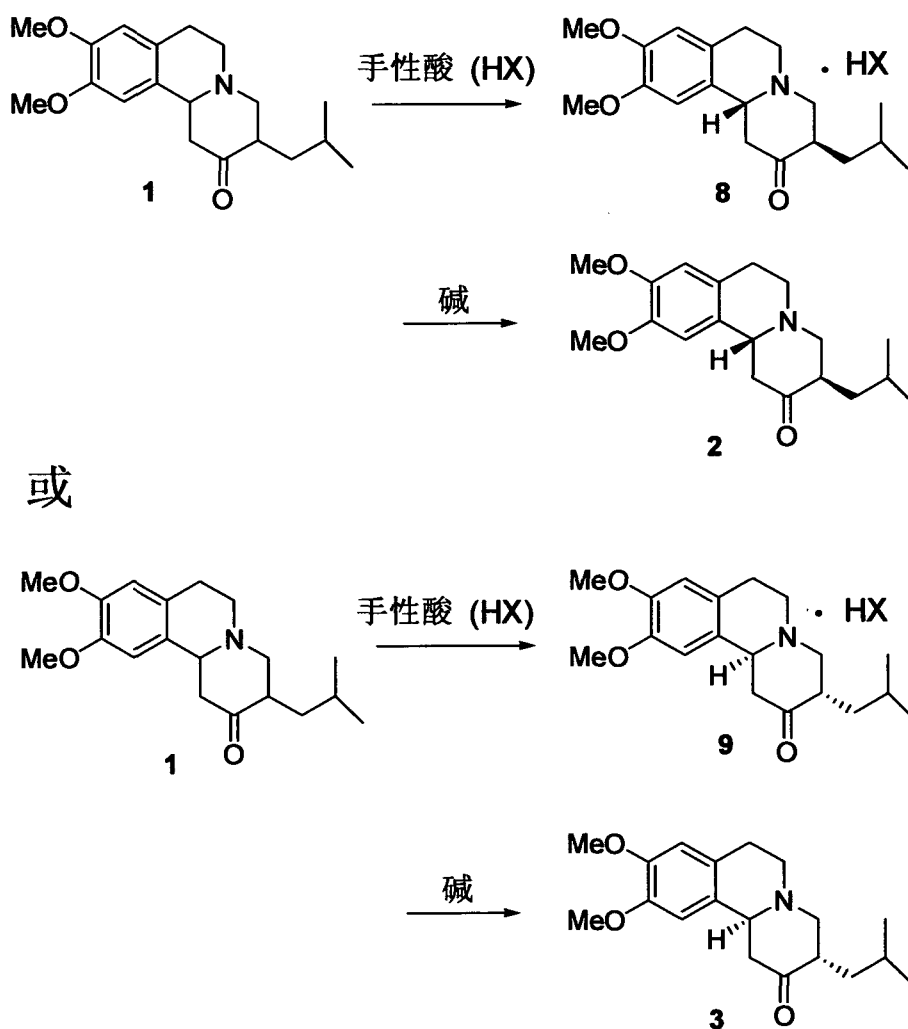
其中, (+)- 二氢丁苯那嗪 (2R, 3R, 11bR) (式 4) 与 VMAT 2 具有最高的结合力, 并在体内实验中体现出远强于其他三个异构体的药理活性 (Mol. Pharmacol. 1987, 33, 72-77; Eur. J. Pharmacol. 1995, 278, 249-252; Appl. Radiat. Isot. 1993, 44, 1487-1489)。相应的, 光学纯的 (3R, 11bR) - 丁苯那嗪 (式 2) 的活性也强于 (3S, 11bS) - 丁苯那嗪 (式 3)。由于手性药物的对映异构体在疗效和安全性方面一般都存在显著差异, 因此, 制备光学纯的 (3R, 11bR) - 丁苯那嗪具有重要的现实意义。

现有的制备光学活性丁苯那嗪的方法主要是通过手性色谱柱拆分法 (wo 2008058261) 或不对称合成方法 (wo 2008154243; US 20080306267; US 20080306269);

J. Org. Chem. 2009, 74, 4001-4004)。上述两种制备光学活性丁苯那嗪的方法均不适用于工业化生产。因此，迫切需要建立一种经济、简便的制备光学活性丁苯那嗪的方法。

发明内容

本发明提供了一种丁苯那嗪的拆分方法。该方法以消旋体丁苯那嗪为原料，与右旋或左旋手性酸成盐，根据溶解度的差异获得相应的丁苯那嗪的手性酸盐，进一步解离即得到相应构型的丁苯那嗪，如下式所示：



其中，HX 代表右旋或左旋手性酸。

如上式所示，本发明提供了 (3R, 11bR)- 丁苯那嗪的手性酸盐 (见式 8) 或 (3S, 11bS)- 丁苯那嗪的手性酸盐 (见式 9) 及其制备方法。

本发明提供 (3R, 11bR) - 丁苯那嗪或 (3S, 11bS) - 丁苯那嗪的制备方法, 包括: 将消旋体丁苯那嗪和右旋或左旋手性酸溶于溶剂中成盐, 然后冷却析晶, 过滤即得到 (3R, 11bR) - 丁苯那嗪的手性酸盐或 (3S, 11bS) - 丁苯那嗪的手性酸盐, 用溶剂进一步重结晶得到纯品, 再用碱性水溶液调至碱性, 解离生成 (3R, 11bR) - 丁苯那嗪或 (3S, 11bS) - 丁苯那嗪。

所采用的手性酸可选自樟脑磺酸、酒石酸、二苯甲酰酒石酸、2'-硝基苯胺酒石酰胺酸、扁桃酸、苹果酸、樟脑酸或苯氧丙酸。优先采用樟脑磺酸、樟脑酸、酒石酸或二苯甲酰酒石酸。

消旋体丁苯那嗪与右旋或左旋手性酸的摩尔比为 1 : 0.2~1.8, 优先选择的摩尔比为 1 : 0.4~1.2。

与手性酸成盐所采用的溶剂可选自水、二氯甲烷、乙腈、丙酮、四氢呋喃、1,2-二氯乙烷、氯仿、甲苯、 R_1COOR_2 、 R_2OR_3 、 R_2OH 或二氧六环中的一种或多种的混合物。其中, R_1 代表氢原子或广5个碳原子的直链或支链烷基; R_2, R_3 独立代表广5个碳原子的直链或支链烷基, 优选水、甲醇、乙醇、乙腈、丙酮或乙酸乙酯中的一种或多种的混合物作为拆分溶剂, 更优选乙酸乙酯、甲醇、乙腈或丙酮作为拆分溶剂。

消旋体丁苯那嗪与拆分溶剂的比例为 1 g : 3 mL~100 mL, 优选比例为 1 g : 10 mL~50 mL。

消旋体丁苯那嗪与手性酸的成盐温度为 0 °C~150 °C, 优选的成盐温度为 20 °C~100 °C。

在上述拆分过程中, 析晶温度为 -20 °C~50 °C, 优选的析晶温度为 5 °C~35 °C。

将上述拆分过程中所析出的高纯度的 (3R, 11bR) - 丁苯那嗪或 (3S, 11bS) - 丁苯那嗪的手性酸盐直接进行解离即可制备 (3R, 11bR) - 丁苯那嗪或 (3S, 11bS) - 丁苯那嗪。

此外, 也可将上述拆分过程中所析出的 (3R, 11bR) - 丁苯那嗪或 (3S, 11bS) - 丁苯那嗪的手性酸盐粗品在适当溶剂中进行 1 次或多次重结晶, 重结晶所采用的溶剂可选自水、二氯甲烷、乙腈、丙酮、四氢呋喃、1,2-二氯乙烷、氯仿、甲苯、 R_1COOR_2 、 R_2OR_3 、 R_2OH 或二氧六环中的一种或多种的混合物。其中, R_1 代表氢原子或广5个碳原子的直链或支链烷基; R_2, R_3 独立代表广5个碳原子的直链或支链烷基, 优选水、甲醇、乙醇、乙腈、丙酮或乙酸乙酯中的一种或多种的混合物作为重结晶溶剂, 优

选乙酸乙酯、甲醇、乙腈或丙酮作为重结晶溶剂。

本发明方法操作简单，成本低，拆分得到的产品纯度高，有利于规模化的工业生产，有较大的应用价值。

附图说明

图1 消旋体丁苯那嗪的手性 HPLC 图谱；

图2 (3R, 11bR) - 丁苯那嗪的手性 HPLC 图谱；

图3 (3S, 11bS) - 丁苯那嗪的手性 HPLC 图谱。

具体实施方式

下面通过实施例对本发明做进一步的说明，但实施例并不限制本发明的保护范围。

熔点用 RY-1 型熔点仪，温度计未校正；¹H NMR 用 BRUKER ACF-300 型核磁共振仪完成 (TMS 内标)。光学纯度测定采用 Chiralpak IC 手性柱 (4.6 X 250 mm)，流动相用乙醇/二乙胺=100/0.1，流速为 0.5 mL/min。

实施例 1

消旋体丁苯那嗪 (0.3 g, 0.95 mmol) 和 (+)-樟脑磺酸 (0.2 g, 0.95 mmol) 溶于 5 mL 丙酮中，回流 30 分钟后，冷却至室温析晶，过滤得到白色晶体 (3R, 11bR) - 丁苯那嗪的 (+)-樟脑磺酸盐 (0.19 g)。将该盐溶于 2 mL 甲醇，用氨水调 pH 至 8，再加入水 15 mL，将析出的固体过滤，水洗，常温真空干燥，得 (3R, 11bR) - 丁苯那嗪，ee = 47.8%。

实施例 2

消旋体丁苯那嗪 (0.3 g, 0.95 mmol) 和 (+)-樟脑磺酸 (0.11 g, 0.48 mmol) 溶于 5 mL 丙酮中，回流 30 分钟后，冷却至室温析晶，过滤得到白色晶体 (3R, 11bR) - 丁苯那嗪的 (+)-樟脑磺酸盐 (0.10 g)， $[\alpha]_D^{25}$: +33.2 (MeOH)；¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ : 6.85 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.64—4.39 (m, 1H), 4.06—3.68 (m, 7H), 3.53—3.30 (m, 3H), 3.23—2.99 (m, 3H), 2.73—2.57 (m, 2H), 2.34 (t, 1H), δ 9.3

Hz), 2.28 (t, 1H, $J=9.4$ Hz), 2.20-1.49 (m, 9H), 1.22—1.16 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 0.98-0.91 (m, 6H), 0.82 (s, 3H). 将该盐溶于 2 mL 甲醇, 用氨水调 pH 至 8, 再加入水 15 mL, 将析出的固体过滤, 水洗, 常温真空干燥, 得 (3R, 11bR) - 丁苯那嗪, ee = 98.4%。

实施例 3

消旋体丁苯那嗪 (0.8 g, 2.52 mmol) 和 (-)-樟脑磺酸 (0.3 g, 1.29 mmol) 溶于 13 mL 丙酮中, 回流 30 分钟后, 冷却至室温析晶, 过滤得到白色晶体 (3S, 11bS) - 丁苯那嗪的 (-)-樟脑磺酸盐 (0.22 g), $[\alpha]_D^{25}$: -36.4 (MeOH). 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ : 6.86 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.51-4.38 (m, 1H), 3.84-3.68 (m, 7H), 3.50—3.07 (m, 6H), 2.75—2.58 (m, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.21—1.51 (m, 7H), 1.41-1.30 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.99-0.92 (m, 6H), 0.83 (s, 3H). 将该盐溶于 3 mL 甲醇, 用氨水调 pH 至 8, 再加入水 20 mL, 将析出的固体过滤, 水洗, 常温真空干燥, 得 (3S, 11bS) - 丁苯那嗪, ee = 97.7%。

实施例 4

(3R, 11bR) - 丁苯那嗪的 (+)-樟脑磺酸盐 (0.2 g, de = 96.8%) 悬浮于 10 mL 水中, 在剧烈搅拌下用氨水调至 pH 8, 将得到的固体抽滤, 水洗, 常温真空干燥, 得 (3R, 11bR) - 丁苯那嗪 (0.1 g, ee = 99.2%)。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.62 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.29 (dd, 1H, $J_a=6.2$ Hz, $J_b=11.5$ Hz), 3.17-3.06 (m, 2H), 2.90 (dd, 1H, $J_a=3.1$ Hz, $J_b=10.6$ Hz), 2.77-2.49 (m, 4H), 2.35 (t, 1H, $J=11.7$ Hz), 1.85—1.76 (m, 1H), 1.71—1.59 (m, 1H), 1.08-0.99 (m, 1H), 0.93-0.89 (m, 6H)。

实施例 5

(3R, 11bR) - 丁苯那嗪的 (+)-樟脑磺酸盐 (0.5 g, de = 98.1%) 溶于 1.5 mL 甲醇中, 用氨水调溶液至 pH 至 7.5-8, 加入 15 mL 水, 有大量固体析出, 搅拌 15 分钟, 抽滤, 水洗, 常温真空干燥, 得 (3R, 11bR) - 丁苯那嗪 (0.26 g, ee = 98.9%), $[\alpha]_D^{25}$: +67.5 (MeOH)。

实施例 6

(3S, 11bS) - 丁苯那嗪的 (-)-樟脑磺酸盐 (0.6 g, de=97.7%) 溶于 2.5 mL 甲醇中, 用氨水调溶液 pH 至 7.5-8, 加入 15 mL 水, 有大量固体析出, 搅拌 15 分钟, 抽滤, 水洗, 常温真空干燥, 得 (3S, 11bS) - 丁苯那嗪 (0.3 g, ee =98.1%), $[\alpha]_D^{25}$: -65.7 (MeOH)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.62 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.28 (dd, 1H, $J_a=6.2$ Hz, $J_{\frac{3}{4}}=11.5$ Hz), 3.20—3.05 (m, 2H), 2.89 (dd, 1H, $J_a=3.1$ Hz, $J_b=10.6$ Hz), 2.79—2.48 (m, 4H), 2.35 (t, 1H, $J=11.6$ Hz), 1.85—1.57 (m, 2H), 1.07—0.96 (m, 1H), 0.92—0.89 (m, 6H)。

实施例 7

消旋体丁苯那嗪 (1.7 g, 5.36 mmol) 和 (+)-樟脑磺酸 (0.62 g, 2.67 mmol) 溶于 23 mL 丙酮中, 回流 30 分钟后, 冷却至室温析晶, 过滤得到白色晶体 (3R, 11bR) - 丁苯那嗪的 (+)-樟脑磺酸盐 0.8 g。将该盐悬浮在 8 mL 丙酮中搅拌回流 15 分钟, 室温放置过夜, 抽滤得 (3R, 11bR) - 丁苯那嗪的 (+)-樟脑磺酸盐 0.65 g。将该盐溶于 2.6 mL 甲醇中, 用氨水调溶液 pH 至 8, 加 19 mL 水, 有大量固体析出, 搅拌 15 分钟, 抽滤, 水洗, 常温真空干燥, 得白色固体 (3R, 11bR) - 丁苯那嗪 (0.34 g, ee =98.7%)。

实施例 8

消旋体丁苯那嗪 (0.5 g, 1.6 mmol) 和 (+)-樟脑磺酸 (0.37 g, 1.6 mmol) 溶于 7 mL 丙酮中, 回流 30 分钟, 冷却至 15 度析晶, 过滤得到白色晶体 0.36 g。该粗品盐经过丙酮两次重结晶 (每次丙酮用量为 5 mL, 加热至回流溶解固体, 再冷却析晶) 得白色固体 (3R, 11bR) - 丁苯那嗪的 (+)-樟脑磺酸盐 (50 mg), $[\alpha]_D^{20}$: +37.5 (MeOH)。

将上述 (3R, 11bR) - 丁苯那嗪的 (+)-樟脑磺酸盐悬浮于 5 mL 水中, 用 NaHCO_3 调溶液 pH 至 8, 用二氯甲烷萃取 (10 mL $\times$ 3), 合并有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸干得 (3R, 11bR) - 丁苯那嗪, $[\alpha]_D^{20}$: +44.0 (CH_2Cl_2), ee =98.60%。

实施例 9

消旋体丁苯那嗪 (0.5 g, 1.6 mmol) 和 (+)-樟脑磺酸 (0.37 g, 1.6 mmol) 溶于6 mL 乙酸乙酯中, 回流30分钟, 冷却至5度析晶, 过滤得到白色晶体。该粗品盐经过丙酮3次重结晶 (每次丙酮用量为5 mL, 加热至回流溶解固体, 再冷却析晶) 得白色固体 (3R, IIbR) - 丁苯那嗪 的 (+)- 樟脑磺酸盐。

将上述 (3R, IIbR) - 丁苯那嗪 的 (+)- 樟脑磺酸盐悬浮于5 mL 水中, 用Na₂CO₃水溶液调溶液pH至8, 用 乙酸乙酯萃取 (10 mL x 3), 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸干, 得 (3R, IIbR) - 丁苯那嗪。

实施例 10

消旋体丁苯那嗪 (0.5 g, 1.6 mmol) 和 (+)-樟脑磺酸 (0.37 g, 1.6 mmol) 溶于4 mL 甲醇中, 回流30分钟, 冷却至5度析晶, 过滤得到白色晶体。该粗品盐经过丙酮3次重结晶 (每次丙酮用量为5 mL, 加热至回流溶解固体, 再冷却析晶), 得白色固体 (3R, IIbR) - 丁苯那嗪 的 (+)- 樟脑磺酸盐。

将上述 (3R, IIbR) - 丁苯那嗪 的 (+)- 樟脑磺酸盐溶于2 mL 甲醇中, 用氨水调溶液pH至8, 加水 10 mL, 有固体析出, 搅拌 15分钟, 抽滤, 水洗, 常温真空干燥, 得 (3R, 議) - 丁苯那嗪。

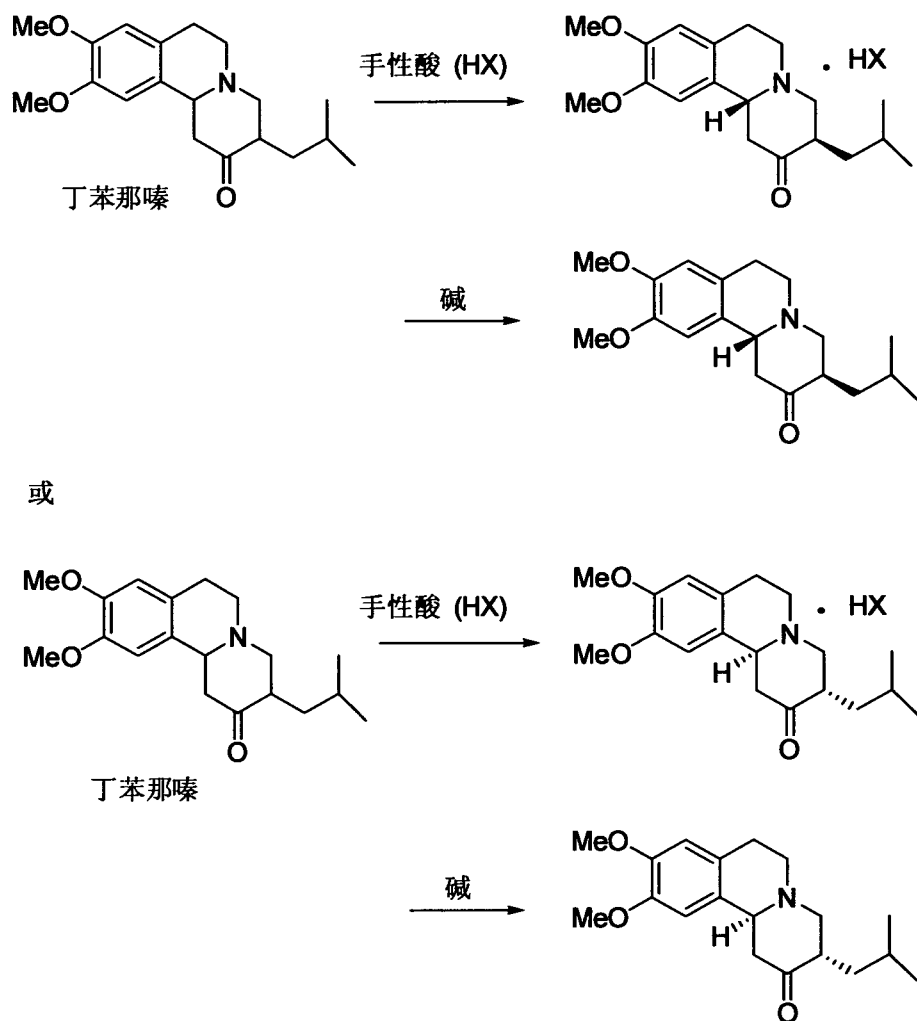
实施例 11

消旋体丁苯那嗪 (0.5 g, 1.6 mmol) 和 (+)-樟脑磺酸 (0.19 g, 0.8 mmol) 溶于3 mL 乙腈中, 回流30分钟, 冷却至5度析晶, 过滤得到白色晶体。该粗品盐经过丙酮3次重结晶 (每次丙酮用量为5 mL, 加热至回流溶解固体, 再冷却析晶), 得白色固体 (3R, IIbR) - 丁苯那嗪 的 (+)- 樟脑磺酸盐。

将上述 (3R, IIbR) - 丁苯那嗪 的 (+)- 樟脑磺酸盐溶于2 mL 甲醇中, 用氨水调溶液pH至8, 加水 10 mL, 有固体析出, 搅拌 15分钟, 抽滤, 水洗, 常温真空干燥, 得 (3R, IIbR) - 丁苯那嗪。

权 利 要 求

1、丁苯那嗪的拆分方法，其特征在于，所述拆分方法以消旋的丁苯那嗪为原料，与右旋或左旋手性酸在溶剂中成盐，得到相应丁苯那嗪的手性酸盐，进一步解离即得到相应构型的光学活性丁苯那嗪，如下式所示：



其中，HX 代表右旋或左旋手性酸。

2、根据权利要求 1 所述的拆分方法，其特征在于，所述方法将消旋的丁苯那嗪与右旋或左旋手性酸溶于溶剂中成盐，然后冷却析晶，过滤得到 (3R, 11bR)- 丁苯那嗪的手性酸盐或 (3S, 11bS)- 丁苯那嗪的手性酸盐，用溶剂进一步重结晶得到纯品；(3R, 11bR)- 丁苯那嗪的手性酸盐或 (3S, 11bS)- 丁苯那嗪的手性酸盐与溶剂混合，用

性水溶液调至碱性，解离生成 (β R, IIbR) - 丁苯那嗪或 (β S, IIbS) - 丁苯那嗪。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其特征在于，所述手性酸选自樟脑磺酸、酒石酸、二苯甲酰酒石酸、2'-硝基苯胺酒石酰胺酸、扁桃酸、苹果酸、樟脑酸或苯氧丙酸。

4、根据权利要求 3 所述的方法，其特征在于，所述手性酸为樟脑磺酸、樟脑酸、酒石酸或二苯甲酰酒石酸。

5、根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其特征在于，消旋的丁苯那嗪与手性酸的摩尔比为 1 : 0.2~1.8，优选的摩尔比为 1 : 0.4~1.2。

6、根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其特征在于，所采用的溶剂选自水、二氯甲烷、乙腈、丙酮、四氢呋喃、1,2-二氯乙烷、氯仿、甲苯、 C_{100}R_2 、 R_2OR_3 、 R_2OH 或二氧六环中的一种或多种的混合物；其中， R_1 代表氢原子或广 5 个碳原子的直链或支链烷基； R_2 ， R_3 独立代表广 5 个碳原子的直链或支链烷基，优选溶剂为乙酸乙酯、甲醇、乙腈或丙酮。

7、根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其特征在于，丁苯那嗪与拆分溶剂的比例为 1 g : 3 mL~100 mL，优选比例为 1 g : 10 mL~50 mL。

8、根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其特征在于，(β R, IIbR)- 丁苯那嗪或 (β S, IIbS)- 丁苯那嗪与手性酸的成盐温度为 0 °C~150 °C，优选的成盐温度为 20 °C~100 °C。

9、根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其特征在于，(β R, IIbR)- 丁苯那嗪或 (β S, IIbS) - 丁苯那嗪的手性酸盐析晶温度为 -20 °C~50 °C，优选的析晶温度为 5 °C~35 °C。

10、根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于，(β R, IIbR)- 丁苯那嗪或 (β S, IIbS)- 丁苯那嗪手性酸盐的重结晶溶剂选自水、二氯甲烷、乙腈、丙酮、四氢呋喃、1,2-二氯乙烷、氯仿、甲苯、 R_1COOR_2 、 R_2OR_3 、 R_2OH 或二氧六环中的一种或多种的混合物；其中， R_1 代表氢原子或广 5 个碳原子的直链或支链烷基； R_2 ， R_3 独立代表广 5 个碳原子的直链或支链烷基，优选溶剂为乙酸乙酯、甲醇、乙腈或丙酮。

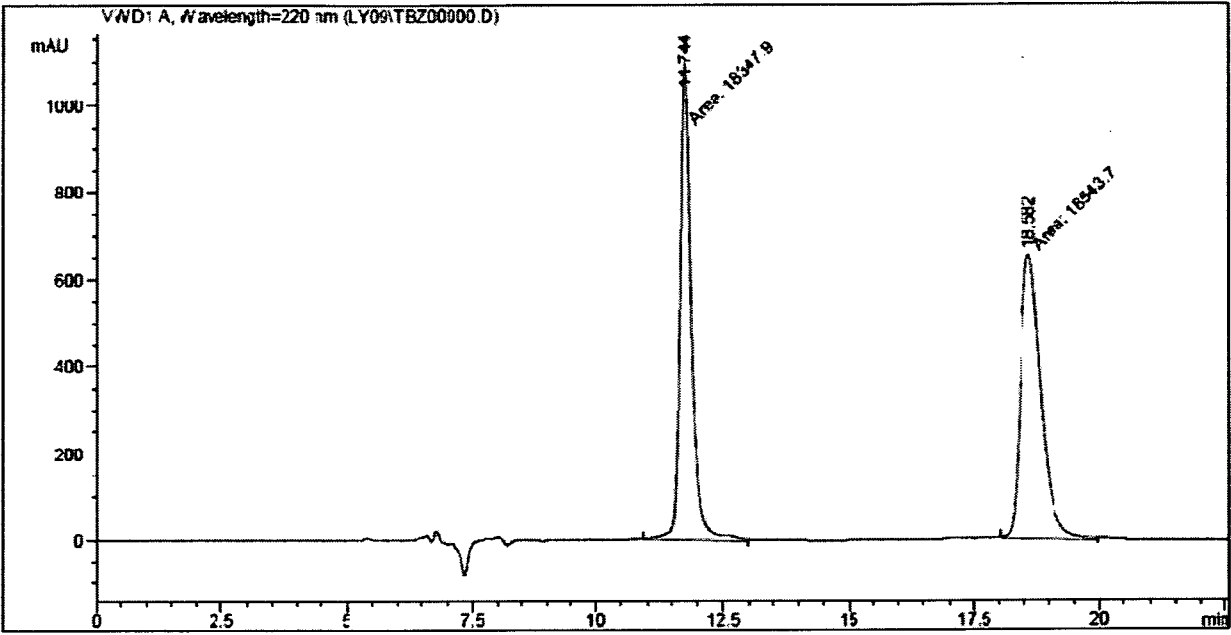


图 1

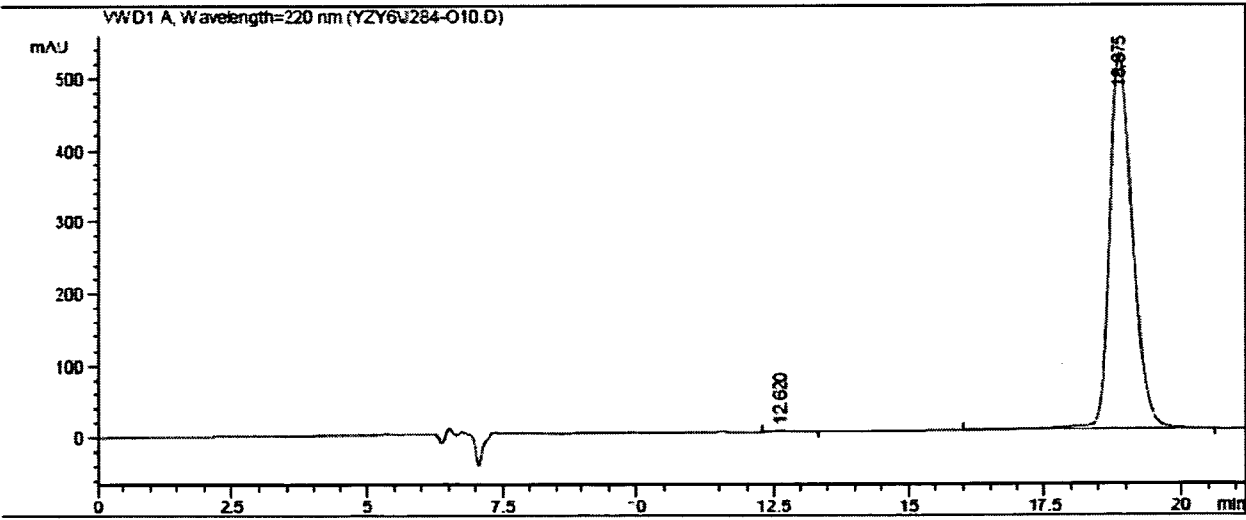


图 2

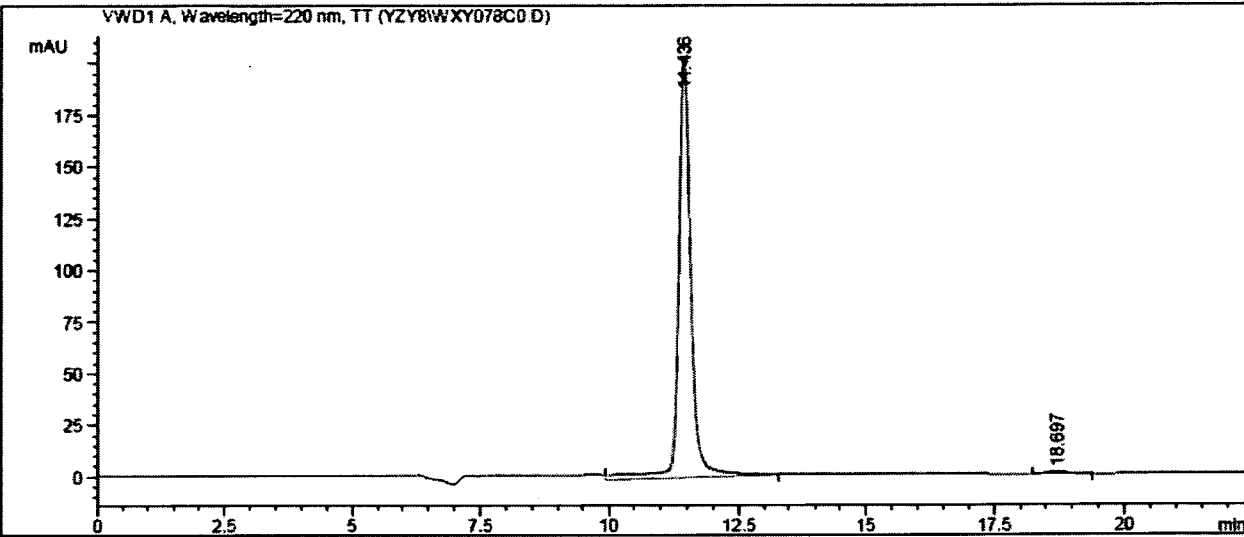


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/001060

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

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)

IPC: C07D455/-, C07B57/-

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, CNKI, CNPAT, REQ CAPLUS, tetrabenazine, dimethoxy, benzo, quinolizin, chiral, resolution

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CNI 01985447 A (UNIV CHINA PHARM) 16 Mar.2011 (16.03.2011) See pages 2-5 of the description and claims	1-10
PX	Zhangyu Yao, et al., Preparation and evaluation of tetrabenazine enantiomers and all eight stereoisomers of dihydrotetrabenazine as VMAT2 inhibitors, European Journal of Medicinal Chemistry, May 2011, Vol.46, No.5, pages 1841-1848	1-10
A	WO2008058261A1 (NEUROCRINE BIOSCIENCES INC) 15 May 2008 (15.05.2008), see example 1, step 1C	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 09 Sep. 2011 (09.09.2011)	Date of mailing of the international search report 20 Oct. 2011 (20.10.2011)
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd. Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer YANGYI Telephone No. (86-10) 62086352

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN201 1/001060

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category: *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO20081 54243 A I (GENERAL ELECTRIC CO) 18 Dec. 2008 (18.12.2008), see the whole document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN201 1/001060

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN101985447A	16.03.2011	NONE	
WO2008058261A1	15.05.2008	CA2668689A	15.05.2008
		AU2007317242A	15.05.2008
		US2008167337A	10.07.2008
		KR20090079257A	21.07.2009
		MX2009004910A	24.07.2009
		EP2081929A	29.07.2009
		CN101553487A	07.10.2009
		EA200970461A	30.12.2009
		JP2010509366T	25.03.2010
WO20081 54243 A I	18.12.2008	US2008306269A	11.12.2008
		US2008306267A	11.12.2008
		EP2 176226 A	21.04.2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN201 1/001060

VA. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

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

C07D455/06 (2006.01)i

C07B57/00 (2006.01)i

A. 主题的分类

参见附加页

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)

IPC: C07D455/-, C07B57/-

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, CNKI, CNPAT, REG, CAPLUS, 丁苯那嗪, 二甲氧基, 苯并喹嗪, 拆分, 手性, 旋光, 分离, tetrabenazine, dimethoxy, benzo, quinolizin, chiral, resolution

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
PX	CN101985447A (中国药科大学) 16.3 月 201 1 (16.03.201 1) 参见说明书第 2-5 页和权利要求书	1-10
PX	Zhangyu Yao 等, Preparation and evaluation of tetrabenazine enantiomers and all eight stereoisomers of dihydrotetrabenazine as VMAT2 inhibitors, European Journal of Medicinal Chemistry, 201 1 年 5 月, 第 46 卷, 第 5 期, 第 1841-1848 页	1-10
A	WO2008058261A1 (NEUROCRINE BIOSCIENCES INC) 15.5 月 2008 (15.05.2008), 参见实施例 1 步骤 1C	1-10
A	WO20081 54243 A I (GENERAL ELECTRIC CO) 18.12 月 2008 (18.12.2008), 参见全文	1-10



其余文件在 C 栏的续页中列出。

因 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 % 之前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

09. 9 月 201 1 (09.09.201 1)

国际检索报告邮寄日期

20.10 月 2011 (20.10.2011)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局
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

杨轶

电话号码: (86-10) 62086352

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN201 1/001060

检索报告中引用的 专利文件	公布 日期	同族专利	公布 日期
CN101985447A	16.03.201 1	无	
WO2008058261A1	15.05.2008	CA2668689A	15.05.2008
		AU2007317242A	15.05.2008
		US2008167337A	10.07.2008
		KR20090079257A	21.07.2009
		MX2009004910A	24.07.2009
		EP2081929A	29.07.2009
		CN101553487A	07.10.2009
		EA200970461A	30.12.2009
		JP2010509366T	25.03.2010
WO20081 54243 A 1	18.12.2008	US2008306269A	11.12.2008
		US2008306267A	11.12.2008
		EP2 176226 A	21.04.2010

A. 主题的分类

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

C07D455/06 (2006.01)i

C07B57/00 (2006.01)i