



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101265243 B

(45) 授权公告日 2010.12.29

(21) 申请号 200810066890.0

(22) 申请日 2008.04.29

(73) 专利权人 深圳万乐药业有限公司

地址 518029 广东省深圳市福田区八卦三路  
万乐药业大厦

(72) 发明人 苏军 张广明 王庆秋

(51) Int. Cl.

*C07D 305/14* (2006.01)

*A61P 35/00* (2006.01)

审查员 李哲

权利要求书 1 页 说明书 2 页

(54) 发明名称

一种多西他赛的精制方法

(57) 摘要

本发明公开了一种多西他赛的精制方法。该方法包括如下步骤：第一次精制：用乙酸乙酯溶解多西他赛粗品，再加入石油醚，结晶，过滤，干燥得多西他赛第一次精制品；第二次精制：用低级醇溶解步骤(1)中第一次精制品，再加入水，结晶，过滤，干燥得多西他赛第二次精制品。本发明与传统的柱色谱精制方法相比具操作简单，无需特殊设备，易于工业化生产等优点。

1. 一种多西他赛的精制方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1) 第一次精制:用乙酸乙酯溶解多西他赛粗品,再加入石油醚,结晶,过滤,干燥得多西他赛第一次精制品,所述乙酸乙酯与石油醚的体积比为 1 : 3 ~ 300 ;

(2) 第二次精制:用低级醇溶解步骤(1)中第一次精制品,再加入水,结晶,过滤,干燥得多西他赛第二次精制品,所述低级醇与水的体积比为 1 : 3 ~ 300,所述低级醇为乙醇、甲醇、丙醇中任意一种。

2. 根据权利要求 1 所述的一种多西他赛的精制方法,其特征在于,所述步骤(2)中水为纯化水。

3. 根据权利要求 1 所述的一种多西他赛的精制方法,其特征在于,所述步骤(1)和(2)中的干燥为真空减压干燥。

4. 根据权利要求 3 所述的一种多西他赛的精制方法,其特征在于,所述真空减压干燥的温度 25 ~ 40℃。

## 一种多西他赛的精制方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种多西他赛的精制方法。

### 背景技术

[0002] 多西他赛为紫杉醇类抗肿瘤药,通过干扰细胞有丝分裂和分裂间期细胞功能所必需的微管网络而起抗肿瘤作用。它具有吸收快、副作用小等优点。对多西他赛粗品,现有技术中大多采用柱色谱的方法进行精制。该方法局限于操作人员对仪器的熟练掌握,不适宜工业化生产。

### 发明内容

[0003] 本发明所要解决的技术问题是提供一种操作简单、易于工业化生产的多西他赛精制方法。

[0004] 本发明包括如下步骤:

[0005] (1) 第一次精制:用乙酸乙酯溶解多西他赛粗品,再加入石油醚,结晶,过滤,干燥得多西他赛第一次精制品;

[0006] (2) 第二次精制:用低级醇溶解步骤(1)中第一次精制品,再加入水,结晶,过滤,干燥得多西他赛第二次精制品。

[0007] 上述步骤的进一步优化为步骤(1)中乙酸乙酯与石油醚的体积比为1:3~300。步骤(2)中低级醇与水的体积比为1:3~300;低级醇为乙醇、甲醇、丙醇中任意一种。所述水为纯化水。步骤(1)和(2)中的干燥步骤优选真空减压干燥;其温度25~40℃。

[0008] 本发明多西他赛的精制方法与传统的柱色谱精制相比具有操作简单,无需特殊设备,易于工业化生产等优点。

[0009] 下面结合具体实施方式的实施例对本发明作进一步详细说明,但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实施例。在不脱离本发明上述技术思想情况下,根据本领域普通技术知识和惯用手段做出的各种替换或变更,均包括在本发明的范围内。

### 具体实施方式

[0010] 实施例1

[0011] 1. 第一次精制

[0012] 向5L三口瓶中加入已合成的10g多西他赛粗品,用200ml乙酸乙酯溶解,过滤出不溶物。把2000ml石油醚置于滴液漏斗中,一边搅拌一边向瓶中滴加石油醚。滴加完后把三口瓶置于-15℃的冰箱内,放置1h后,捣碎析出的固体。过滤,真空度-0.08Mp,25℃真空减压干燥2小时,得多西他赛第一次精制品9.7g。收率97%,纯度97.8%,含量98.5%。

[0013] 2. 第二次精制

[0014] 向5L三口瓶中加入9.7g经第一次精制的多西他赛,用100ml乙醇溶解,过滤出不溶物。把2000ml纯化水置于滴液漏斗中,一边搅拌一边向瓶中滴加纯化水。滴加完后把三

口瓶置于 $-15^{\circ}\text{C}$ 的冰箱内,放置 1h 后,捣碎析出的固体。过滤,真空度 $-0.08\text{Mp}$ , $25^{\circ}\text{C}$ 真空减压干燥 2 小时,得多西他赛第二次精制品 9.3g。收率 96%,纯度 99.8%,含量 99.5%。

[0015] 实施例 2

[0016] 1. 第一次精制

[0017] 向 50L 三口瓶中加入已合成的 100g 多西他赛粗品,用 2L 乙酸乙酯溶解,过滤出不溶物。把 20L 石油醚置于滴液漏斗中,一边搅拌一边向瓶中滴加石油醚。滴加完后把三口瓶置于 $-15^{\circ}\text{C}$ 的冰箱内,放置 1h 后,捣碎析出的固体。过滤,真空度 $-0.08\text{Mp}$ , $35^{\circ}\text{C}$ 真空减压干燥 2 小时,得多西他赛第一次精制品 94g。收率 94%,纯度 98.2%,含量 98.3%。

[0018] 2. 第二次精制

[0019] 向 50L 三口瓶中加入 94g 经第一次精制的多西他赛,用 1L 乙醇溶解,过滤出不溶物。把 20L 纯化水置于滴液漏斗中,一边搅拌一边向瓶中滴加纯化水。滴加完后把三口瓶置于 $-15^{\circ}\text{C}$ 的冰箱内,放置 1h 后,捣碎析出的固体。过滤,真空度 $-0.08\text{Mp}$ , $35^{\circ}\text{C}$ 真空减压干燥 2 小时,得多西他赛第二次精制品 91.2g。收率 97%,纯度 99.9%,含量 99.5%。

[0020] 实施例 3

[0021] 1. 第一次精制

[0022] 向 5L 三口瓶中加入已合成的 30g 多西他赛粗品,用 500ml 乙酸乙酯溶解,过滤出不溶物。把 1000ml 石油醚置于滴液漏斗中。其余步骤与实施例 1 中的第一次精制步骤相同,最后得多西他赛第一次精制品 27.9g。收率 93%,纯度 97.8%,含量 98.5%。

[0023] 2. 第二次精制

[0024] 向 5L 三口瓶中加入 27.9g 第一次精制的多西他赛,用 100ml 甲醇溶解,过滤出不溶物。把 2000ml 纯化水置于滴液漏斗中。其余步骤与实施例 1 中的第二次精制步骤相同,最后得多西他赛第二次精制品 27.4g。收率 98%,纯度 99.8%,含量 99.5%。

[0025] 实施例 4

[0026] 1. 第一次精制

[0027] 向 30L 三口瓶中加入已合成的 50g 多西他赛粗品,用 1L 乙酸乙酯溶解,过滤出不溶物。把 10L 石油醚置于滴液漏斗中。其余步骤与实施例 2 中的第一次精制步骤相同,最后得多西他赛第一次精制品 48g。收率 96%,纯度 98.4%,含量 99.1%。

[0028] 2. 第二次精制

[0029] 向 30L 三口瓶中加入 48g 经第一次精制的多西他赛,用 0.5L 丙醇溶解,过滤出不溶物。把 10L 纯化水置于滴液漏斗中。其余步骤与实施例 2 中的第二次精制步骤相同,最后得多西他赛第二次精制品 45g。收率 94%,纯度 99.9%,含量 99.5%。