

多西他赛合成工艺

徐少杰,袁建勇,周辉,甘勇军,李勤耕

重庆医科大学药学院,重庆 400016

摘要 采用新型合成工艺,以求在高收率的基础上制备高纯度的多西他赛。以 10-DABIII 为起始原料,经氯甲酸苄酯类化合物酯化反应,制得 C-7,C-10-苄氧羰基保护的 10-DABIII,然后与(3R,4S)-1-叔丁氧羰基-4-苯基氮杂环丁烷-2-酮反应,形成 2'-(1-乙氧基乙基)-N-脱苯甲酰-N-叔丁氧羰基-C-7,C-10-二-苄氧羰基-10-去乙酰紫杉醇,又经氢解,得到 2'-(1-乙氧基乙基)-N-脱苯甲酰-N-叔丁氧羰基-10-去乙酰紫杉醇,最后经稀酸水解得目标物多西他赛。该工艺探讨了各主要因素对反应过程的影响,确立了各步反应的最佳反应条件。所制备的目标化合物和各中间体经质谱和核磁的确定。实验结果表明该合成工艺具有成本低、易操作、收率高等优点。

关键词 多西他赛;抗癌药;合成

中图分类号 R914.5

文献标识码 A

文章编号 1000-7857(2010)13-0082-05

Study on Synthesis of Docetaxel

XU Shaojie, YUAN Jianyong, ZHOU Hui, GAN Yongjun, LI Qingeng

College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract For the purpose of preparing docetaxel with a high yield, a mild and convenient semi-synthetic process of docetaxel is adopted. The target compound is prepared in four steps. 10-deacetyl baccatin III, the starting material, is reacted with benzyl chloroformate to form C-7 and C-10-protected 10-deacetyl baccatin III, which is then reacted with (3R,4S)-1-tert-butoxy-carbonyl-3-(1-ethoxy-ethoxy)-4-phenylaz-etidin-2-one and followed by hydrogenolysis to form a 2'-(1-ethoxy-ethoxy)-N-off benzoyl-N-tert-butyl carbonyl oxy-gen-10-deacetyl taxol, and then, the target compound is finally obtained by the acid hydrolysis. The key step is the selective protection of C-7 and C-10 hydroxyl groups of 10-deacetyl baccatin III. The effects of main factors on every reaction process are analyzed, to establish the optimized reaction conditions of every step. The target molecules and intermediates are characterized by MS and NMR. The results indicate that the synthetic process is of low cost, easy for handling and with an overall yield of 50% from 10-deacetyl baccatin III.

Keywords docetaxel; anticancer drugs; synthesis

恶性肿瘤,又称为癌症,是严重威胁人类健康的一种常见疾病。随着人类生存环境、生活方式、人口老龄化等自然和社会环境诸多因素的变化,其发病率和死亡率不断攀升。多西他赛是一种半合成抗肿瘤药,于 1995 年在墨西哥首次上市^[1-2]。上市以来,它凭借疗效好,毒性低,临床联合用药广泛等特点占据抗肿瘤市场越来越大的市场份额。多西他赛属于紫杉醇类药物,其抗癌活性远高于紫杉醇,具有很好的市场

应用前景。然而,由于多西他赛是人造分子结构,所以只能通过人工合成获得。最初,研究人员进行了很多关于此类药物的全合成研究^[3-5],但其合成路线大都非常复杂而且收率很低,因此没有得到广泛的应用。目前国内外研究此类药物最主要的方式是寻找合适的前体进行半合成研究,其中 10-去乙酰基紫杉醇(10-DABIII)是应用最广泛的前体。Ojima 等^[6-8]、David、Commerçon 等^[9-10]、Marder-Karsenti 等^[11]、Nicolaou

收稿日期:2010-05-12

基金项目:国家自然科学基金项目(20902114)

作者简介:徐少杰,硕士研究生,研究方向为新药的设计与合成,电子信箱:romantic831223@126.com;李勤耕(通信作者),教授,研究方向为药物合成工艺、前药、药品质量和新药设计,电子信箱:liqingeng@cqmu.edu.cn

等^[12]利用 10-DABIII 作为前体对多西他赛进行了大量的半合成研究,然而大多数的合成路线普遍存在成本高或收率不理想等缺点,图 1 为多西他赛和 10-DABIII 结构对比。

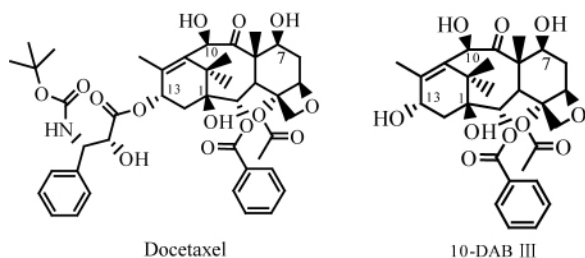


图 1 多西他赛和 10-DABIII 的结构

Fig. 1 Structure of docetaxel and 10-DABIII

鉴于多西他赛的高抗癌活性及在合成方面的困难,寻找合理高效的合成方法成为研究此类药物的关键所在。在此基础上,本研究从低成本和高收率的角度出发,利用 10-DABIII 为前体,采用氯甲酸苄酯作为羟基的保护剂,进行合理高效的工艺优化,从而大幅度提升收率。

1 实验

1.1 仪器及试剂

Agilent1200 高效液相色谱仪(安捷伦科技有限公司),低温恒温槽(重庆银河试验仪器有限公司),红外分光光度计(英国珀金埃尔默公司),质谱仪(美国应用生物系统公司),核磁共振波谱仪 Bruker advance 500(美国 Bruker 公司)。

10-DABIII (自制),1-叔丁氧羰-(3R,4S)-乙氧基乙基-O-4-苄基-氮杂环丁烷-2-酮(成都科杰高新技术有限公司),氢氧化钠(德国 Chemtall 公司),氯化钙(德国 Chemtall 公司),氯甲酸苄酯(江苏常隆化工有限公司),双三甲基硅胺钠的 THF 溶液(德国 Chemtall 公司),四氢呋喃(成都金山化学试剂有限公司),4-二-甲胺基吡啶(上海睿腾化工有限公司),乙酸乙酯、石油醚、氯仿、丙酮、氯化铵、氯化钠(重庆川东化工集团),均为分析纯。

1.2 中间体及目标物的制备

目标化合物的制备依次经历了 10-DABIII 中羟基的选择性保护,C13-羟基与手性侧链的偶联,保护基的脱保护,手性侧链中缩醛基团的酸解 4 个步骤。合成路线如图 2。

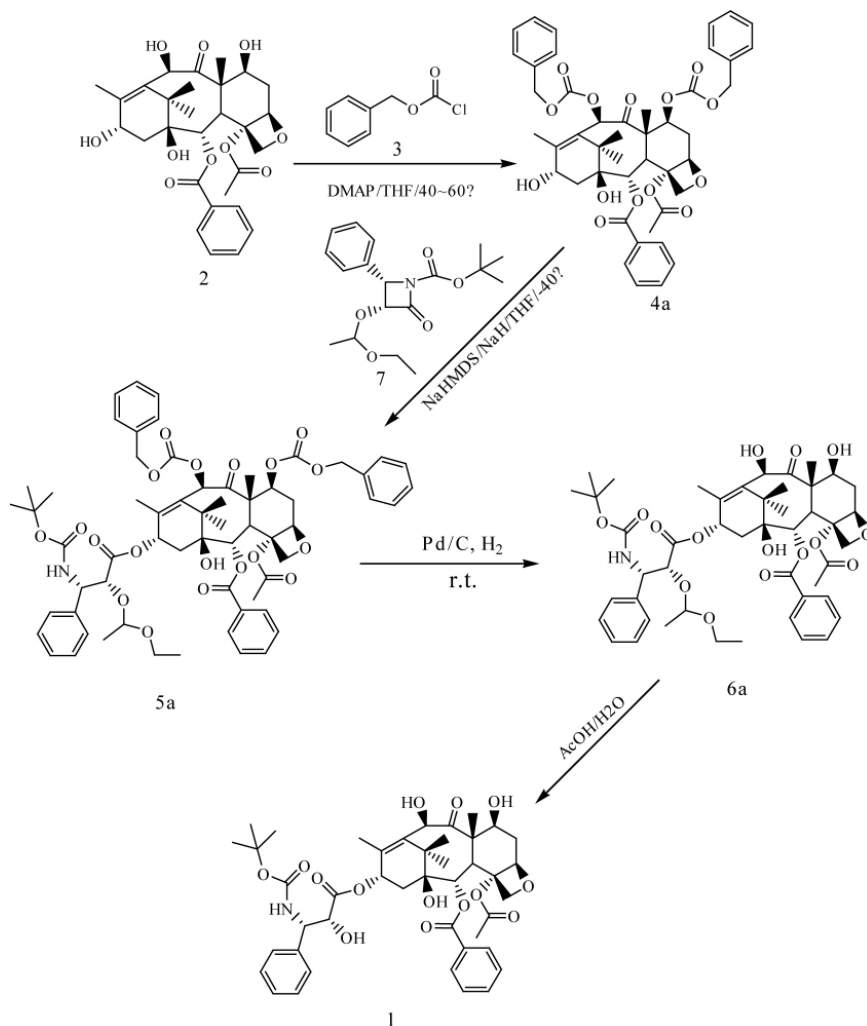


图 2 多西他赛的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of docetaxel

1.2.1 C-7,C-10-二-苄氧酰基-10-去乙酰基浆果赤霉素 III (4a) 的制备

取一只 500mL 三颈烧瓶, 加入 10-去乙酰基浆果赤霉素 III (2) 15g (0.028mol) 和干燥的四氢呋喃 150mL, 然后加入 DMAP 3.4g (0.028mol), 搅拌下加热升温至 40°C, 缓慢滴加含氯甲酸苄酯 (3) 10g (0.056mol) 的四氢呋喃溶液 (滴加时间约 1h), 升温至 60°C, 继续搅拌反应 30min。自然降温至室温, 过滤, 滤饼用四氢呋喃洗涤, 合并滤液, 60°C 减压浓缩得油状物, 硅胶柱层析得白色固体 18g (流动相: 乙酸乙酯/石油醚=1:1, 产物比移值为 0.3), 收率为 81%。核磁数据如下: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 10.61, 15.37, 20.09, 22.56, 25.62, 26.57, 33.44, 38.36, 42.69, 47.43, 56.30, 67.96, 67.98, 69.87, 70.05, 74.31, 75.61, 76.36, 78.71, 78.95, 80.60, 83.94, 128.26, 128.32, 128.36, 128.44, 128.49, 128.60, 128.65, 129.29, 130.10, 131.46, 133.70, 135.24, 135.33, 145.64, 154.18, 154.20, 166.97, 170.73, 201.96; 质谱数据如下: ESI-MS $[\text{C}_{45}\text{H}_{48}\text{O}_{14}+\text{Na}]^+$: 计算值为 835.3, 实验值为 835.6。

1.2.2 2'-(1-乙氧基乙基)-N-脱苯甲酰-N-叔丁氧羰- C-7,C-10-二-苄氧酰基-10-去乙酰紫杉醇 (5a) 的制备

取一只干燥的 500mL 三颈烧瓶, 加入 1.2.1 小节制备的 4a 18g (0.022mol) 和干燥四氢呋喃 120mL, 然后加入 1-叔丁氧羰-(3R,4S)-乙氧基乙基-O-4-苯基-氮杂环丁烷-2-酮 (7) 14.5g (0.043mol), 室温下搅拌溶解, 放置于低温恒温反应槽中, 搅拌至内温为 -40°C, 迅速加入氯化钠 0.905g (0.038mol), 搅拌反应 0.5h, 缓慢加入双-三甲基硅酸钠的四氢呋喃溶液 (2mol/L) 27mL (加入时长约 2h)。继续搅拌反应 0.5h, 缓慢加入饱和氯化铵溶液 35mL, 将反应瓶从低温恒温反应槽中取出, 乙酸乙酯 (120mL \times 3) 萃取, 合并有机层, 用饱和氯化钠洗涤至中性, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤饼用无水乙酸乙酯洗涤, 合并滤液, 50°C 减压浓缩得油状物, 硅胶柱层析得白色固体 19.8g (流动相: 乙酸乙酯/石油醚=1:4, 产物比移值为 0.3), 收率为 80.0%。核磁数据如下: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 10.69, 14.74, 18.45, 20.93, 22.55, 26.34, 28.22, 30.97, 33.44, 35.32, 43.19, 46.98, 56.26, 58.49, 69.98, 70.12, 72.37, 73.57, 74.32, 75.37, 76.42, 78.37, 78.70, 80.25, 80.94, 83.86, 126.81, 128.10, 128.25, 128.27, 128.45, 128.54, 128.63, 128.73, 128.87, 129.07, 130.18, 132.57, 133.77, 135.14, 135.26, 141.76, 154.18, 166.94, 170.25, 201.56; 质谱数据如下: ESI-MS $[\text{C}_{63}\text{H}_{73}\text{NO}_{19}+\text{Na}]^+$: 计算值为: 1170.5, 实验值为: 1170.9。

1.2.3 2'-(1-乙氧基乙基)-N-脱苯甲酰-N-叔丁氧羰-10-去乙酰紫杉醇 (6a) 的制备

取一只 150mL 圆底烧瓶, 加入 1.2.2 小节制备的 5a 18.5g (0.016mol) 和干燥的四氢呋喃 45mL, 室温 30°C 以下搅拌溶解, 加入钯-炭 1g, 减压排除瓶中的空气后持续通入氢气 3h, 过滤, 滤饼用四氢呋喃洗涤, 合并滤液, 50°C 减压浓缩得白色固体 14.2g, 收率为 98%。核磁数据如下: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 9.86, 14.36, 18.41, 20.64, 22.56, 26.45, 28.20, 30.95, 35.74, 37.00, 43.08, 46.48, 56.19, 57.67, 58.46, 71.99, 72.43, 73.69,

74.54, 74.84, 78.80, 80.21, 81.09, 84.14, 126.76, 128.04, 128.71, 128.92, 129.18, 130.17, 133.69, 135.57, 138.42, 155.34, 167.02, 170.29, 172.70, 199.92, 211.33; 质谱数据如下: ESI-MS $[\text{C}_{47}\text{H}_{61}\text{NO}_{15}+\text{Na}]^+$: 计算值为 902.4, 实验值为 902.6。

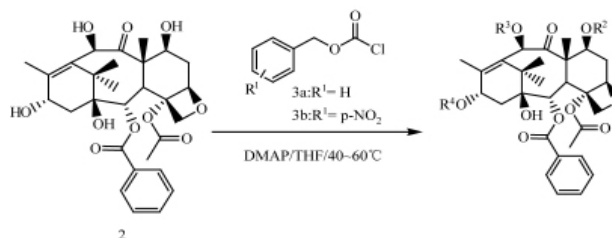
1.2.4 多西他赛 (1) 的制备

取一只 150mL 单口瓶, 加入 1.2.3 小节制备的 6a 7g (0.00796mol), 然后加入稀醋酸 (醋酸/水=4/1) 30mL, 持续搅拌, 30°C 反应 4h, 50°C 减压浓缩, 残留物中依次交替加入乙酸乙酯 (40mL) 和水 (10mL) 萃取 3 次, 共 150mL, 合并有机层, 先后用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠洗涤至中性, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤饼用无水乙酸乙酯洗涤, 合并滤液, 50°C 减压浓缩得油状物, 硅胶柱层析得白色固体 5.01g (流动相: 乙酸乙酯/石油醚=1:1~1:3, 产物比移值为 0.2 左右), 收率为 78%。核磁数据如下: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 9.87, 14.37, 20.66, 22.56, 26.46, 28.21, 35.73, 36.96, 43.08, 46.50, 56.22, 57.68, 71.98, 72.41, 73.68, 74.54, 74.86, 76.60, 78.80, 80.23, 81.10, 84.18, 126.77, 128.05, 128.72, 128.82, 129.19, 130.18, 133.71, 135.96, 138.45, 155.39, 167.03, 170.33, 172.75, 211.33; 质谱数据如下: ESI-MS $[\text{C}_{43}\text{H}_{53}\text{NO}_{14}+\text{Na}]^+$: 计算值为 830.3, 实验值为 830.6。

2 结果与讨论

2.1 10-DABIII 的选择性保护

卤甲酸苄酯类保护剂常用于羟基的保护, 如对硝基-氯甲酸苄酯、对氯-氯甲酸苄酯、对甲基-氯甲酸苄酯等; 从反应机制考虑, 苯环上有吸电子基的氯甲酸苄酯更容易发生酯化反应。因此, 选择了对硝基-氯甲酸苄酯和氯甲酸苄酯作为保护剂进行了酯化反应实验, 反应式为



4a: R^2 =苄氧羰基, R^3 =苄氧羰基, R^4 =氢

4b: R^2 =对硝基苄氧羰基, R^3 =对硝基苄氧羰基, R^4 =氢

反应经 HPLC 监测, 检测条件: 色谱柱 Kromasil C18 (250mm \times 4.6mm, 5 μm), 流速 1.0mL/min, 柱温 30°C, 检测波长 232nm。流动相 (甲醇:水): 0~1min, 50% 50%; 1~8min, 50%~95% 50%~5%; 8~13min, 95% 5%; 13~15min, 95%~50% 5%~50%; 15~17min, 50% 50%。比较了形成产物的转化率。

由表 1 可以看出, 对硝基-氯甲酸苄酯反应稍好, 转化率可达 98.7%, 且副产物较少。但实验证明, 在脱保护时对硝基-氯甲酸苄酯的二保物 (4b) 比氯甲酸苄酯的二保物 (4a) 反应慢, 同时还须加热, 脱保护不完全, 且形成较多副产物, 而氯甲酸苄酯的脱保护室温即可完成, 而且条件温和, 所以该步

骤所使用的保护剂最终确定为氯甲酸苄酯。

表 1 不同保护剂对酯化反应转化率的影响
Table 1 Effects of different esterification agents on the conversion ratio of esterification

保护剂	转化率/%			
	一保物 1	一保物 2	二保物(4a/4b)	三保物
对硝基-氯甲酸苄酯	0.3	1.0	98.7	未检出
氯甲酸苄酯	0.4	2.4	97.2	未检出

氯甲酸苄酯作为保护剂在该反应过程中不是很活泼,另外还需要将反应过程中生成的氯化氢气体除去,因此考查了三乙胺、吡啶和二甲氨基吡啶(DMAP)等有机碱在相同温度条件下的催化能力,比较了各转化率。

由表 2 可知,在相同的温度条件下,用三乙胺进行催化时,没有目标物形成,且存在较多副反应;用吡啶催化时,也没有形成二保物;而用 DMAP 催化时,反应进行很快,两个一保物基本转化完全,同时没有生成三保物,因此该步骤的催化剂最终确定为 DMAP。

表 2 不同有机碱对酯化反应转化率的影响
Table 2 Effects of different organic bases on the conversion ratio of esterification

有机碱	转化率/%			
	一保物 1	一保物 2	二保物(4a)	三保物
三乙胺	未检出	未检出	未检出	未检出
吡啶	1.0	3.0	未检出	未检出
DMAP	0.1	1.8	97.9	未检出

2.2 C13-羟基与手性侧链的偶联

由于 C13-羟基的酸性很低,因此要形成偶联物(5a)必须使用强的有机碱,而且要在低温干燥的条件下进行反应,同时尽可能不与 β -内酰胺化合物形成新的副反应。因此实验中使用氢氧化钠和双-三甲基硅胺钠催化反应,并考查其转化率。结果表明,当单独使用氢氧化钠和双-三甲基硅胺钠进行催化反应时,转化率都不理想。但将氢氧化钠和双-三甲基硅胺钠混合使用时,C-7, C-10-二-苄氧酰基-10-去乙酰基浆果赤霉素 III 的转化率却大幅度的提高。故该步骤选择了氢氧化钠和双-三甲基硅胺钠同时进行低温恒温反应过程的催化。

实验证明,反应温度过高对反应不利,但反应温度过低,能耗大。因此在相同时间内,比较了各温度下形成偶联物的转化率。

从表 3 可以看出,-60~-40℃反应时未检测到副产物,-30℃时检测到少量副产物,-20~-10℃时检测到大量副产物而且未检测到偶联物。所以,反应温度为-40℃时不发生副反应,转化率最为理想。

2.3 保护基的脱保护

实验采用钨-碳催化氢解的方法来进行脱保护。通过对

表 3 反应温度对偶联反应转化率的影响

Table 3 Effects of temperature on the conversion ratio of coupling reaction

序号	温度/℃	转化率/%
1	-60	87.6
2	-50	88.2
3	-40	88.7
4	-30	54.3
5	-20	0
6	-10	0

各种溶剂进行筛选,四氢呋喃对反应物显示了很好的溶解性,而且不会造成催化剂中毒,故该步骤选用四氢呋喃作为反应溶剂。该实验中催化剂的用量,反应时间,温度都很关键,实验中考查了催化剂用量、反应温度、反应时间等因素的影响。

由表 4 可知,钨-碳用量为 10%时,反应转化率已经非常理想,而且无副产物产生。从节约成本的角度考虑,选择钨碳的用量为 10%。

表 4 催化剂用量对氢解转化率的影响
Table 4 Effects of content of catalyst on the conversion ratio

序号	钨-碳用量	转化率/%
1	5%	32.1
2	7%	55.2
3	10%	98.1
4	20%	98.3

从表 5 结果显示,反应温度为 30℃时反应 5h 即可反应完全,随着反应时间延长转化率不再增加。温度超过 30℃反应速率增大,但是随着时间的延长有副产物产生。因此,该步骤的最佳反应条件为:10%的钨-碳作为催化剂,反应温度为 30℃,反应时间 5h。

表 5 温度和反应时间对氢解转化率的影响

Table 5 Effects of temperature and reaction time on the conversion ratio of hydrogenolysis

温度	转化率/%						
	1h	2h	3h	4h	5h	6h	24h
20℃	37.1	65.2	77.8	80.1	81.3	86.9	92.4
30℃	43.2	81.1	90.6	93.4	98.2	98.1	98.2
40℃	49.9	87.3	92.8	88.8	87.1	—	—
50℃	60.5	91.7	87.5	85.5	—	—	—

2.4 手性侧链中缩醛基团的酸解

此酸解催化反应过程中,酸的选择非常重要。通常缩醛的酸解是在弱的稀酸中进行,实验中考查了各种酸(醋酸、盐酸、硫酸、甲磺酸、磷酸等)催化缩醛水解情况,比较了其转化率。

从表 6 可以看出,醋酸的效果最好,因此实验选择醋酸作为催化剂。

表 6 不同稀酸对水解转化率的影响
Table 6 Effects of different diluted acids on the conversion ratio of hydrolysis

序号	酸	转化率/%
1	醋酸	93.5
2	盐酸	84.2
3	稀硫酸(6mol/L)	67.6
4	稀甲磺酸(12mol/L)	72.2
5	磷酸	56.0

为了寻求最佳的反应条件,实验中考查了反应温度和反应时间对水解转化率的影响(表 7)。结果显示,反应时间为 3~4h 之后转化率不再增加,而且温度超过 40℃,转化率会逐渐下降,这是由该化合物本身的不稳定性造成的。因此该步骤最佳的反应条件是反应温度 30℃和反应时间 4h。

表 7 反应时间和温度对水解转化率的影响
Table 7 Effects of temperature and time on the conversion ratio of hydrolysis

序号	反应时间/h	转化率/%						
		10℃	20℃	30℃	40℃	50℃	60℃	70℃
1	1	15	19	26	33	60	60	70
2	2	28	56	78	88	89	90	91
3	3	49	82	93	88	90	92	87
4	4	78	84	94	88	90	86	70
5	5	78	84	94	88	88	73	69
6	6	78	84	93	88	87	73	67
7	24	78	84	93	88	74	71	53

3 结论

设计并采用了新的多西他赛合成工艺:首先用氯甲酸苄酯作为羟基的保护剂,在 DMAP 催化下对 10-DABIII 的 C-7 和 C-10 羟基进行选择保护得到 C-7, C-10-二-苄氧酰基-10-去乙酰基紫杉素 III(4a);然后用氢氧化钠和双-三甲硅酸钠的混合体系作催化剂,在-40℃下用 1-叔丁氧羰-(3R, 4S)-乙氧基乙基-O-4-苄基-氮杂环丁烷-2-酮(7)与 4a 的 C-13 羟基偶联得到 5a;再用四氢呋喃作溶剂,10%的钨-碳作为催化剂,30℃下氢解 5h 制得 2'-(1-乙氧基乙基)-N-脱苯甲酰-N-叔丁氧羰-10-去乙酰紫杉醇(6a);最后在稀醋酸中,30℃反应 4h 将缩醛水解得到目标化合物多西他赛(1)。此工艺具有以下特点:① 采用的原料价格低廉,降低了生产成本;② 反应条件得到合理的优化,后处理简单,易于操作;③ 提高了收率(收率 50%),并且产物纯度高(99.6%)。

参考文献(References)

- [1] 冯刚,张湘如.紫杉类药物治疗卵巢癌[J].中国新药杂志,1998,7(4): 273-276.

Feng Gang, Zhang Xiangru. *Chinese Journal of New Drugs*, 1998, 7(4): 273-276

- [2] Lyseng-williamson K A, Fenton C. Docetaxel: A review of its use in metastatic breast cancer[J]. *Drugs*, 2005, 65(17): 2513-2531.
- [3] Holton R A, Somoza C, Kim H-B, et al. First total synthesis of taxol. 1. functionalization of the B ring[J]. *J Am Chem Soc*, 1994, 116(4): 1597-1598.
- [4] Nicolaou K C, Yang Z, Liu J J. Total synthesis of taxol [J]. *Nature*, 1994, 367: 630-634.
- [5] Wender P A, Badham N F. The pinene path to taxanes. 5. stereocontrolled synthesis of a versatile taxane precursor [J]. *J Am Chem Soc*, 1997, 119 (11): 2755-2756.
- [6] Ojima I, Habus I, Zhao M. New and efficient approaches to the semisynthesis of taxol and its C-13 side chain analogs by means of β -lactam synthon method[J]. *Tetrahedron*, 1992, 48(34): 6985-7012.
- [7] Ojima I, Borella C P, Wu X, et al. Design, synthesis and structure-activity relationships of novel taxane-based multidrug resistance reversal agents[J]. *J Med Chem*, 2005, 48(6): 2218-2228.
- [8] Ojima I, Habus I, Zhao M. Efficient and practical asymmetric synthesis of the taxol C-13 side chain N-benzoyl-(2R,3S)-3-phenylisoserine, and its analogues via chiral 3-hydroxyl-4-aryl- β -lactams through chiral ester enolate-Imine cyclo-condensation [J]. *J Org Chem*, 1991, 56(5): 1681-1683.
- [9] Commerçon A, Bézard D, Bernard F, et al. Improved protection and esterification of a precursor of the taxotere and side chains [J]. *Tetrahedron Letters*, 1992, 33(36): 5185-5188.
- [10] David D. Chemical studies of 10-deacetyl baccatinIII hemisynthesis of taxol derivatives[J]. *Tetrahedron*, 1986, 42(16): 4451-4460.
- [11] Marder-Karsenti R, Dubois J, Bricard L, et al. Synthesis and biological evaluation of D-ring-modified taxanes 5 (20)-azadocetaxol analogs [J]. *J Org Chem*, 1997, 62(19): 6631-6637.
- [12] Nicolaou K C, Renaud J, Nantemmet P G, et al. Chemical synthesis and biological evaluation of C-2 taxoids [J]. *J Am Chem Soc*, 1995, 117(9): 2409-2420.

(责任编辑 吴晓丽)

·学术动态·



“2010中国宇航学会 学术年会”征文

中国宇航学会将于 2010 年 10 月召开“2010 中国宇航学会学术年会”。本届年会主题是“扩大航天技术的应用”,内容将涵盖空间技术、空间科学和空间应用及相关领域。

征文范围:空间技术、空间应用、空间科学、空间政策、工程教育、国际合作等。截稿日期为 2010 年 8 月 16 日。

联系方式:北京 838 信箱,中国宇航学会(100830);电话:010-68768623;传真:010-68768624;电子信箱:nianhui_csa@yahoo.com.cn。

会议网址: <http://www.csaspace.org.cn/CMS/UploadFiles/Academic/2010-5/2010051116065784964.pdf>。