卡巴他赛的合成工艺优化

黄　春，唐春雷*

（江南大学生命科学与健康工程学院，江苏无锡 214122）

摘要：该研究改进了卡巴他赛（**1**）的合成工艺。以 10- 去乙酰基巴卡亭Ⅲ（**2**）为起始原料，经羟基保护得 7,10- 双（2,2,2- 三氯乙氧羰基）-10- 去乙酰基巴卡亭Ⅲ（**3**）。在 *N*,*N*'- 二环己基碳二亚胺和 4- 二甲胺基吡啶作用下，**3** 与多西侧链酸缩合得 7,10- 双（2,2,2- 三氯乙氧羰基）-13- 侧链 -10- 去乙酰基巴卡亭Ⅲ（**5**）。**5** 在锌粉 / 乙酸条件下脱除保护基，得 13- 侧链 -10- 去乙酰基巴卡亭Ⅲ（**6**），**6** 与三甲基氧鎓四氟硼酸反应，经甲基化得 7,10- 二甲氧基 -13- 侧链 -10- 去乙酰基巴卡亭Ⅲ（**7**）。**7** 在盐酸 / 甲醇溶液中开环，得目标产物 **1**。总收率 45.7%（以 **2** 计），HPLC 纯度 99.66%。该工艺在制备化合物 **7** 时，高效实现了 7,10- 位高选择性甲基化，且反应条件温和。另外，开发了新的结晶工艺，提高了纯化效率。优化后的工艺操作简便、安全性高，适合工业化生产。

关键词：卡巴他赛；前列腺癌；紫杉烷类；合成；工艺优化

中图分类号：TQ460.6；R979.1^{+}9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2025)05-0598-07

引用：黄　春，唐春雷．卡巴他赛的合成工艺优化［J］．中国医药工业杂志，2025, 56(5)：598-604．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.05.005

Improved Synthetic Process of Cabazitaxel

HUANG Chun, TANG Chunlei*

(*School of Life Sciences and Health Engineering, Jiangnan University, Wuxi 214122*)

ABSTRACT: The synthetic process of cabazitaxel (**1**) was improved in this report. Starting from 10-deacetylbaccatin Ⅲ (**2**), 7,10-*bis*(2,2,2-trichloroethoxycarbonyl)-10-deacetylbaccatin Ⅲ (**3**) was obtained through hydroxyl protection. Under the condition of *N*,*N*'-dicyclohexyl carbodiimide and 4-dimethylaminopyridine, **3** was condensed with docetaxel sidechain to obtain 7,10-*bis*(2,2,2-trichloroethoxycarbonyl)-13-sidechain-10-deacetylbaccatin Ⅲ (**5**), then **5** was deprotected under zinc powder/acetic acid conditions to obtain 13-sidechain-10-deacetylbaccatin Ⅲ (**6**). Compound **6** was reacted with trimethyloxonium tetrafluoroborate to obtain 7,10-dimethoxy-13-sidechain-10-deacetylbaccatin Ⅲ (**7**), which was then subjected to ring-opening in hydrochloric acid/methanol solution to generate the target product **1** in a total yield of 45.7% (based on **2**) with HPLC purity over than 99.5%. In this process, efficient dimethylation of 7-/10-hydroxyl was achieved with mild reaction conditions. Besides, a new crystallization process improved purification efficiency with high product purity and yield. The optimized process features simple operations, high safety, and cost-effective materials, making it suitable for industrial production.

Key Words: cabazitaxel; prostate cancer; taxanes; synthesis; process improvement

卡巴他赛（cabazitaxel，**1**，图 1），化学名为 4-（乙酰氧基）-13*α*-[[(2*R*,3*S*)-3-[（叔丁氧羰基）氨基]-2- 羟基 -3- 苯丙酰基]氧基]-1- 羟基 -7*β*,10*β*- 二甲氧基 -9- 氧代 -5*β*,20- 环氧紫杉烷 -11- 烯 -2*α*- 苯甲酸酯，是一种化学半合成的紫杉烷类小分子化合物，结构与多西他赛极为类似，仅 7- 和 10- 位的 2 个羟基变为了 2 个甲氧基，因此又被称为 7,10- 二甲氧基多西他赛。**1** 由法国 Sanofi-

收稿日期：2024-10-31

作者简介：黄　春（1989—），男，工程师，从事抗肿瘤原料药研发及产业化的研究。

通信作者：唐春雷（1983—），男，副教授，从事抗肿瘤靶向药物的研究。E-mail：tangcl@jiangnan.edu.cn

Aventis 公司研发，商品名为 Jevtana®，2010 年 6 月经 FDA 批准上市，主要用于治疗晚期的激素难治性、多西他赛治疗期间或治疗之后恶化的前列腺癌症[1—2]。前列腺癌在全球男性中的发病率高居第二位[3]，是近 10 年来增速较快的男性恶性肿瘤之一[4—5]。**1** 的开发为晚期前列腺癌患者提供了潜在的治疗选择。

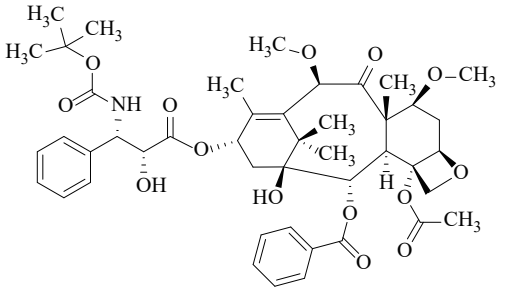


图 1　1 的化学结构

Fig.1　Chemical Structure of **1**

1 的化学结构复杂，存在多个手性中心，合成难度高。另外，**1** 结构中的反应位点较多，合成过程中极易产生杂质。

目前，**1** 的合成路线主要分为以下 2 种，具体如图 2 所示。

路线一：10- 去乙酰基巴卡亭Ⅲ（**2**，10-DAB）的 7- 和 10- 位羟基经甲基化[6—12]（通过直接甲基化或分步甲基化），得关键中间体 7,10- 二甲氧基 -10- 去乙酰基巴卡亭Ⅲ（**8**），后 **8** 与多西侧链酸（**4**、**12** 或 **14**）经缩合、脱保护 / 开环等反应[9—10,13—14]，得目标产物 **1**[1,15—16]。该路线总收率低于 20%（以 **2** 计），纯度 99%。但该类方法的直接甲基化步骤存在选择性差的问题，导致 **8** 的收率较低；另外，合成过程中涉及使用危险试剂氢化钠和碘甲烷，以及价格昂贵的多西侧链酸 **12** 和 **14**；分步甲基化制备 **8** 的步骤偏多，收率低，中间体均需要采用柱色谱法纯化[17]，不适合工业化生产。

路线二：**2** 先进行 7- 和 10- 位羟基的保护得到 7,10- 双（2,2,2- 三氯乙氧羰基）-10- 去乙酰基巴卡亭Ⅲ（**3**），**3** 与多西侧链酸 **4** 进行耦合并脱去保护基团得到 13- 侧链 -10- 去乙酰基巴卡亭Ⅲ（**6**），**6** 再在 7- 和 10- 位的羟基实现甲基化得到 7,10- 二甲氧基 -13- 侧链 -10- 去乙酰基巴卡亭Ⅲ（**7**），最后 **7** 开环得到 **1**[18—20]。该路线总收率 42%（以 **5** 计），纯度 99.61%。该路线同样涉及使用危险试剂氢化钠和碘甲烷，且 **7** 和 **1** 均通过柱色谱纯化，不易实现产业化。

本课题组研究并改进了 **1** 的合成工艺，具体如图 3 所示。

以 **2** 为起始原料，与氯甲酸 -2,2,2- 三氯乙酯经亲核取代反应使其 7- 和 10- 位的羟基得到保护，得 **3**。在 *N*,*N*'- 二环己基碳二亚胺和 4- 二甲胺基吡啶作用下，**3** 与多西侧链酸 **4** 经耦合反应，得 7,10- 双（2,2,2- 三氯乙氧羰基）-13- 侧链 -10- 去乙酰基巴卡亭Ⅲ（**5**）。**5** 在锌粉 / 乙酸条件下脱除保护基，得 13- 侧链 -10- 去乙酰基巴卡亭Ⅲ（**6**）。**6** 在温和的反应条件下，与 Meerwein 试剂三甲基氧鎓四氟硼酸反应，一步反应将 7- 位和 10- 位羟基高效甲基化，得 7,10- 二甲氧基 -13- 侧链 -10- 去乙酰基巴卡亭Ⅲ（**7**），**7** 在乙酸酐和 4- 二甲胺基吡啶的作用下进行乙酰化衍生处理以去除杂质，而 **7** 在乙酰化衍生过程中不发生反应。**7** 在盐酸 / 甲醇溶液中脱保护，得目标产物 **1**。经重结晶纯化后 HPLC 纯度达 99.66%，总收率 45.7%（以 **2** 计）。

优化后的工艺，收率提高，同时纯度提高，且具有以下优点。①避免了剧毒试剂（如碘甲烷）的使用以及苛刻条件（氢化、低温、无水条件等），以更安全、绿色的条件实现了关键步骤甲基化；②结晶工艺纯化效率高，巧妙利用 **1** 与乙酸乙酯形成卡巴他赛乙酸乙酯溶剂合物，而其余杂质无法形成溶剂合物的特点，使得卡巴他赛乙酸乙酯合物[21]（在乙酸乙酯中的溶解度很低）能在结晶过程中析出而杂质仍溶于结晶母液中，实现了高效纯化；③ **1** 的特征杂质 7- 甲氧基多西他赛（**18**）极性与 **1** 极为相似，难以通过柱色谱或重结晶除去，本工艺设计了乙酰化衍生的操作处理 **7**（**7** 中主要杂质为 **17**，如图 4 所示），使得 **17** 发生结构变化，最终衍生化为 **20**，易除去，**1** 粗品仅通过重结晶即可除去 **20**，得到高纯度 **1** 成品，避免了柱色谱纯化，有利于放大生产。

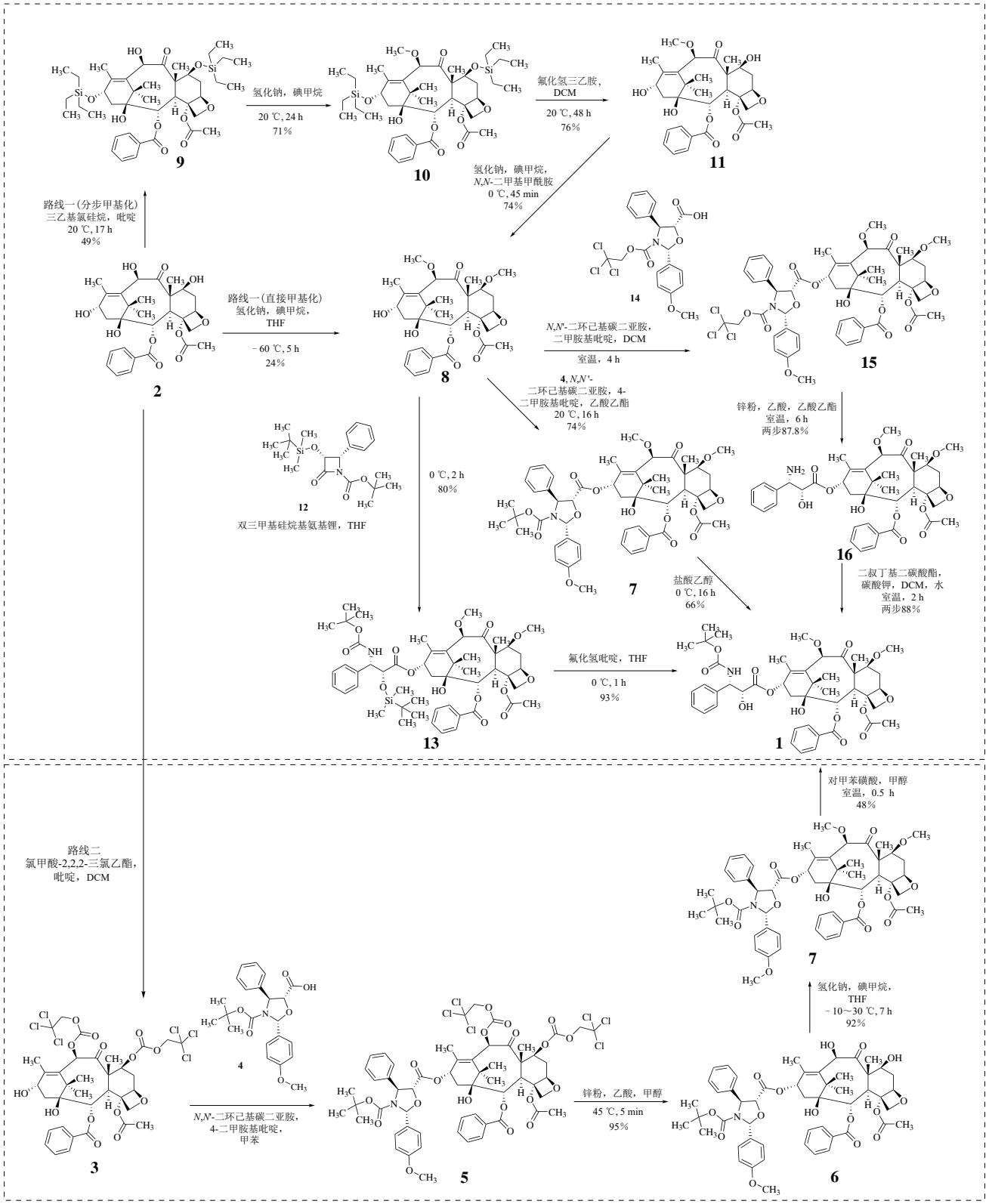


图 2　1 的文献合成路线

Fig.2　The Synthetic Routes of **1** in the Literature

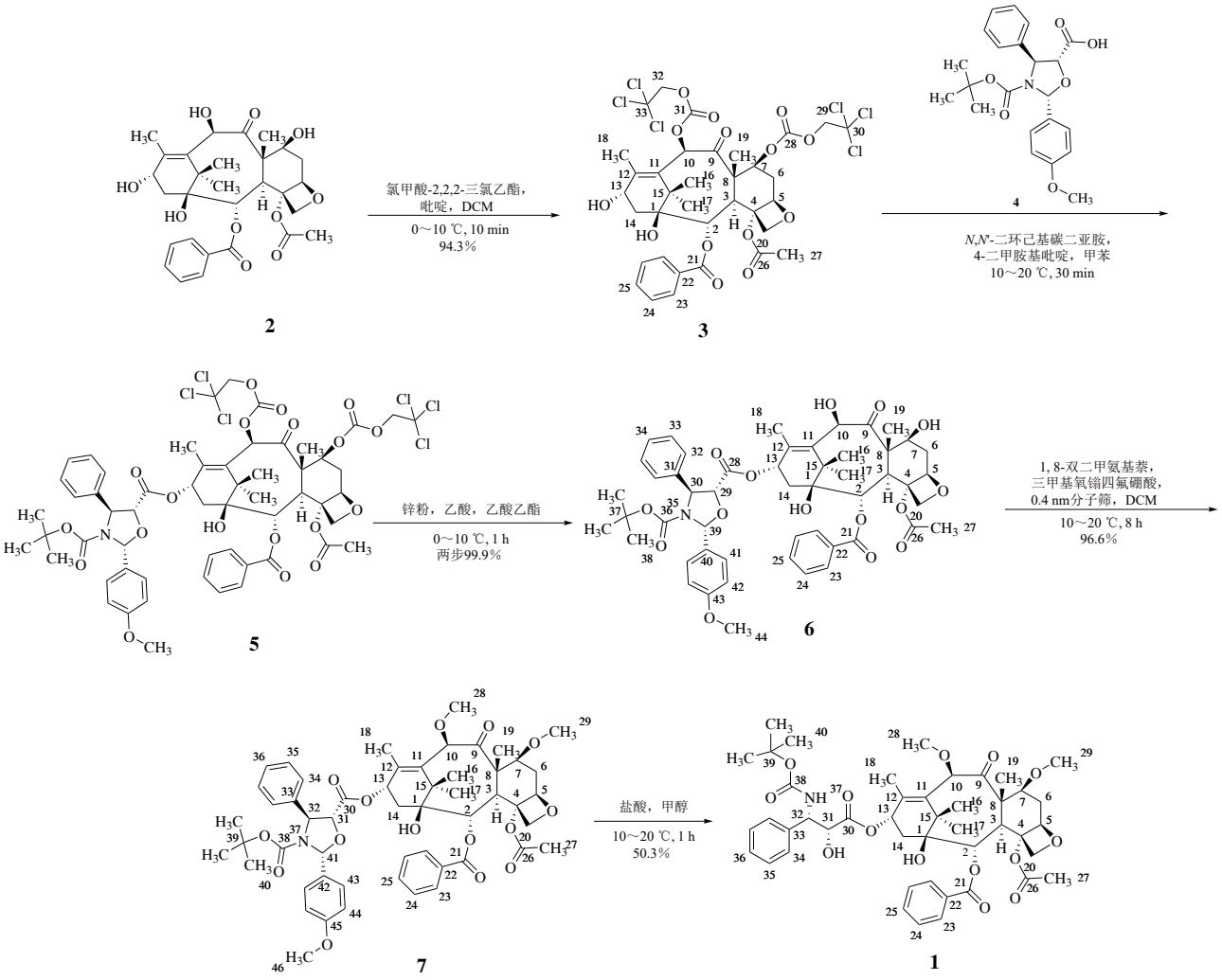


图 3　1 的改进合成路线

Fig.3　The Improved Synthetic Route of **1**

实验部分

7,10- 双（2,2,2- 三氯乙氧羰基）-10- 去乙酰基巴卡亭Ⅲ（3）

将 **2**（100.0 g，183.6 mmol，无锡紫杉药业股份有限公司）加至 5 000 mL 反应瓶中，加入 DCM（1 000 mL）和吡啶（500 mL），搅拌至溶清，降至 0 ～ 5 ℃。将氯甲酸 -2,2,2- 三氯乙酯（120.0 g，566.4 mmol，上海泰坦科技股份有限公司）用 DCM（50 mL）溶解后滴加至反应瓶中，滴毕，于 0 ～ 10 ℃搅拌反应 5 min，TLC［展开剂：二氯甲烷和甲醇（体积比 20 ∶ 1）］跟踪反应。加入纯化水（100 mL）淬灭反应后，加入 3 mol/L 盐酸（2 000 mL），搅拌，静置分层。有机相用饱和碳酸氢钠溶液（250 mL）和饱和氯化钠溶液（500 mL）洗涤，后减压蒸除溶剂，向剩余物中加甲苯（400 mL），溶清，减压蒸馏至大量类白色固体析出，抽滤，滤饼于 50 ℃减压干燥后得白色固体 **3**（155.0 g，94.3%）。mp 201.1 ～ 203.2 ℃（文献[22]：229 ～ 230 ℃）。HPLC 纯度 98.61%［HPLC 归一化法：色谱柱 Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为水，B 为乙腈，梯度洗脱（0—5 min，A 45%—25%；5—20 min，A 25%—20%；20—40 min，A 20%—5%）；检测波长 230 nm；柱温 40 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL］。^{1}H NMR（500 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.47 ～ 8.11（m, 5H），6.28（s, 1H），5.65（d, *J*=7.0 Hz,

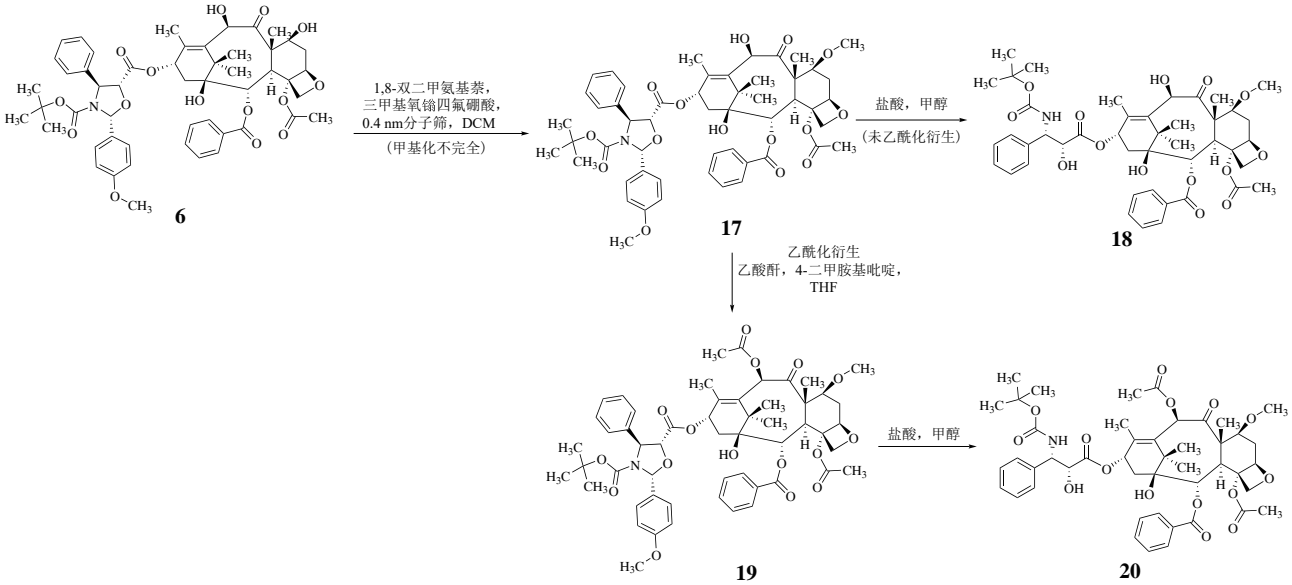


图 4　化合物 17 乙酰化衍生的原理

Fig.4　Principle of Acetylation Derivation of **17**

1H), 5.60 (dd, *J*=10.7、7.3 Hz, 1H), 4.98 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.90 (m, 2H), 4.74 ～ 4.81 (m, 2H), 4.61 (d, *J*=11.8 Hz, 1H), 4.33 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.16 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.98 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.30 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.12 (s, 3H)；^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 201.11, 170.81, 166.95, 153.27, 153.19, 146.43, 133.76, 131.02, 130.09, 129.23, 128.68, 94.30, 94.25, 83.74, 80.48, 79.78, 78.66, 77.40, 76.74, 76.67, 76.30, 74.20, 67.97, 56.33, 47.39, 42.66, 38.40, 33.29, 26.60, 22.51, 20.08, 15.33, 10.62；HRMS-ESI (*m*/*z*): 917.027 8 $[M+Na]^+$。

13- 侧链 -10- 去乙酰基巴卡亭Ⅲ (6)

将中间体 **3** (150.0 g，167.5 mmol)、4- 二甲胺基吡啶 (10.5 g，8.6 mmol，上海特伯化学科技有限公司) 和多西侧链酸 **4** (93.0g，232.8 mmol，宁波天衡制药有限公司) 加至 5 000 mL 反应瓶中，再加入甲苯 (1 500 mL)，搅拌，控温于 5 ～ 10 ℃，将 *N*,*N*'- 二环己基碳二亚胺 (60.0 g，290.8 mmol，上海麦克林生化科技有限公司) 用甲苯 (100 mL) 溶解后，滴加至反应瓶中，滴毕，控温于 10 ～ 20 ℃搅拌反应 30 min，TLC[展开剂：乙酸乙酯和正庚烷 (体积比 1 ∶ 1)，下同] 跟踪反应。加入纯化水 (500 mL) 和乙酸乙酯 (500 mL) 终止反应，搅拌 1.5 h，抽滤，滤液用 0.2 mol/L 稀盐酸 (600 mL) 和饱和氯化钠溶液 (500 mL) 洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩至干，向剩余物中加入乙酸乙酯 (2 000 mL) 和乙酸 (630 g，10.5 mol)，搅拌溶清。控温于 0 ～ 5 ℃，分批缓慢加入锌粉 (32.8 g，501.7 mmol，国药集团化学试剂有限公司)，于 0 ～ 10 ℃搅拌反应 1 h，TLC 跟踪反应。反应液过滤，滤液用纯化水 (1 500 mL) 萃取，有机相用饱和碳酸氢钠溶液调至 pH 7 左右，溶液减压蒸除溶剂，向剩余物中加入乙酸乙酯 (500 mL)，搅拌溶清，再缓慢加入正庚烷 (1 000 mL)，搅拌析晶 1.0 ～ 1.5 h，抽滤，滤饼于 50 ℃减压干燥得白色固体 **6** (155.0 g，99.9 %)。mp 199.3 ～ 202.5 ℃。纯度 95.53%[HPLC 归一化法：色谱柱 Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 A 为水，B 为乙腈，梯度洗脱 (0—10 min，A 70 %—40 %；10—20 min，A 40 %—30 %；20—25 min，A 30%—15%；25—35 min，A 15%—5%；35—45 min，A 5%)；检测波长 230 nm；柱温 40 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL]。^{1}H NMR (500 MHz,

$CDCl_3$) δ: 6.90 ～ 8.03 (m, 14H), 6.37 (s, 1H), 6.13 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.62 (d, *J*=7.2 Hz, 1H,), 5.43 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.86 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.56 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.24 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J*=11.0、6.5 Hz, 1H), 4.11 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.82 (m, 4H), 2.53 (m, 1H), 2.03 ～ 2.18 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 9H)；^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 211.50, 169.89, 169.36, 166.99, 160.45, 151.50, 138.79, 135.55, 133.75, 130.06, 129.26, 128.94, 128.63, 128.58, 128.10, 126.57, 113.97, 92.62, 84.08, 80.82, 80.68, 79.13, 76.42, 74.95, 74.41, 71.77, 71.58, 63.58, 57.48, 55.37, 46.41, 42.96, 36.85, 35.90, 27.82, 26.33, 21.50, 20.65, 13.70, 9.88；HRMS-ESI (*m*/*z*): 948.376 8 $[M+Na]^+$。

7,10- 二甲氧基 -13- 侧链 -10- 去乙酰基巴卡亭Ⅲ (7)

向 5 000 mL 反应瓶中加入化合物 **6** (134.0 g, 144.7 mmol) 和 DCM (2 000 mL)，搅拌溶清，加入 1,8- 双二甲基氨基萘 (309.2 g，1 442.8 mmol，泰州福德科技有限公司) 和 0.4 nm 分子筛 (134.0 g，国药集团化学试剂有限公司)，控温于 10 ～ 20 ℃，将三甲基氧鎓四氟硼酸 (120.0 g，811.3 mmol，潍坊鲁泽新材料有限公司) 分批加至反应瓶中，于 10 ～ 20 ℃搅拌反应 8 h，TLC (条件同化合物 **3**) 跟踪反应。反应液抽滤，滤液减压浓缩干，剩余物中加入甲醇 (2 000 mL)，搅拌溶解，缓慢加入纯化水 (2 000 mL)，搅拌析晶 1.0 ～ 1.5 h。抽滤，滤饼用纯化水 (500 mL) 洗涤，于 50 ℃鼓风干燥后得类白色固体粗品 **7** (171.7 g)。

将粗品 **7** (171.7 g) 和 THF (1 700 mL) 加至 5 000 mL 反应瓶中，搅拌溶解，加入 4- 二甲胺基吡啶 (87.9 g，719.5 mmol，上海特伯化学科技有限公司)，控温于 20 ～ 25 ℃，缓慢滴加乙酸酐 (73.5 g，720.0 mmol，国药集团化学试剂有限公司)，于 20 ～ 25 ℃反应 1 h。加入纯化水 (200 mL) 淬灭反应，再加入纯化水 (500 mL) 和 DCM (1 000 mL)，搅匀后静置分层，有机相减压浓缩至干，剩余物中加入甲醇 (2 000 mL)，溶清，搅拌 30 min，缓慢加入纯化水 (2 000 mL)，搅拌析晶 1.0 ～ 1.5 h，抽滤，滤饼用纯化水 (500 mL) 洗涤，于 50 ℃鼓风干燥后得淡黄色粉末 **7** (133.3 g，96.6 %)。mp 218.8 ～ 222.3 ℃ (文献[23]：219 ～ 221 ℃)。纯度 73.22 % [HPLC 归一化法：色谱柱 Ultimate® PFP 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 A 为水，B 为乙腈，梯度洗脱 (0—60 min，A 60 % —30 %；60—61 min，A 30%—5%；61—70 min，A 5%)；检测波长 230 nm；柱温 40 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL]。无需纯化，直接用于下一步反应。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 6.98 ～ 7.97 (m, 14H), 6.39 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.40 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.87 (d, *J*=10.0 Hz,1H), 4.74 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.59 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (m, 12H)；^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ: 204.54, 169.78, 169.43, 165.07, 159.81, 150.76, 138.18, 134.69, 133.37, 129.88, 129.51, 128.66, 128.59, 128.47, 127.71, 126.88, 113.49, 91.26, 83.15, 81.90, 80.17, 80.04, 79.43, 76.82, 75.13, 74.27, 71.63, 62.95, 56.56, 56.34, 55.96, 55.13, 46.36, 42.88, 35.24, 31.60, 27.37, 26.63, 21.23；HRMS-ESI (*m*/*z*): 976.404 3 $[M+Na]^+$。

卡巴他赛 (1)

向 5 000 mL 反应瓶中加入中间体 **7** (130.0 g, 136.3 mmol) 和甲醇 (3 900 mL)，溶清。控温于 10 ～ 20 ℃滴加 1 mol/L 盐酸甲醇溶液 (270 mL)，10 ～ 20 ℃反应 1 h，TLC (条件同化合物 **3**) 跟踪反应。用饱和碳酸氢钠溶液调至 pH 7，转移至 20 L 浓缩瓶中，缓慢加入纯化水 (4 600 mL) 至溶液浑浊，减压蒸除甲醇，抽滤，滤饼于 50 ℃鼓风干燥得类白色固体 (105.0 g)，加入乙酸乙酯 (630 mL)，搅拌溶清，升至 78 ℃回流，降温析晶，抽滤，用正庚烷 (100 mL) 冲洗滤饼，滤饼按上述结晶工艺重复结晶 1 次。所得滤饼于 50 ℃减压干燥得白色固体 **1** (57.2 g，50.3 %)。mp 156.3 ～ 157.4 ℃ (文献[24]：

156.5 ～ 160 ℃）。纯度 99.66%［HPLC 归一化法，色谱柱 Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.02 mol/L 磷酸二氢钠水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0—7 min，A 55 %；7—12 min，A 55 % —37 %；12—25 min，A 37 %；25—45 min，A 37 % —15 %）；检测波长 230 nm；柱温 40 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL］。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.11 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.62 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.51 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.34 (m, 1H), 6.24 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.66 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 5.55 (d, *J*=9 Hz, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.99 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.31 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.20 (d, *J*=8 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J*=10、6.5 Hz, 1H), 3.84 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.24 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)；^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 206.82, 204.83, 172.59, 170.32, 166.84, 155.27, 138.62, 138.47, 135.59, 133.50, 130.05, 129.24, 128.68, 128.54, 127.90, 126.78, 84.04, 82.58, 81.66, 80.68, 80.05, 78.66, 77.25, 74.56, 73.69, 72.37, 57.23, 56.91, 56.85, 56.21, 47.34, 43.24, 35.26, 32.05, 30.77, 28.14, 26.76, 22.57, 20.66, 14.50。HRMS-ESI (*m/z*): 858.367 0 $[M+Na]^+$。

参考文献：

［1］ BOUCHARD H, BOURZAT J D, COMMERON A. Methods of treating cell lines expressing multidrug resistance P-glycoprotein: US, 6372780B1［P］. 2002-04-16.

［2］ OUDARD S. TROPIC: phase Ⅲ trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer［J］. *Future Oncol*, 2011, **7**(4): 497-506.

［3］ SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries［J］. *CA Cancer J Clin*, 2021, **71**(3): 209-249.

［4］ XIA C, DONG X, LI H, *et al*. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants［J］. *Chin Med J* (*Engl*), 2022, **135**(5): 584-590.

［5］ 郑兴旺，刘　珍，尹　波. ^{225}Ac-PSMA 治疗转移型去势抵抗性前列腺癌研究进展［J］. 现代肿瘤医学，2024, **32**(8): 1543-1549.

［6］ DIDIER E, LEON P, ODDON G, *et al*. Process for preparing derivatives of the taxoid family: US, 5962705A［P］. 1999-10-05.

［7］ 李　靖，姚全兴，王信见，等. 抗肿瘤药卡巴他赛的合成［J］. 化学与生物工程，2013, **30**(10): 51-53.

［8］ 陈　明，郭丰洁，赵冠人. 抗肿瘤药物卡巴他赛的合成方法研究［J］. 中国药物化学杂志，2018, **28**(2): 113-118.

［9］ 江苏宁录科技股份有限公司. 卡巴他赛的合成方法：中国，102285947A［P］. 2011-12-21.

［10］ BOURZAT J D, MAILLIET P, BOUCHARD H. Taxoids, their preparation and pharmaceutical compositions containing them: US, 5847170［P］. 1998-12-08.

［11］ 张国宁，方唯硕. 一种合成卡巴他赛的新方法（英文）［J］. 中国药学（英文版），2012, **21**(5): 472-476.

［12］ REN S, ZHANG M M, WANG Y J, *et al*. Synthesis and biological evaluation of novel cabazitaxel analogues［J］. *Bioorg Med Chem*, 2021, **41**(1): 116224.

［13］ 郑云满，许天惠. 新的紫杉烷类衍生物及其制备方法：中国，102408397A［P］. 2012-04-11.

［14］ 沈　鑫，杨继东，何　晓，等. 卡巴他赛及其中间体的制备方法及卡巴他赛中间体：中国，103242267A［P］. 2013-08-14.

［15］ 陈　波，姚全兴，李　靖. 一种卡巴他赛的制备方法：中国，102336726A［P］. 2012-02-01.

［16］ KUNG L R, CHANG S S, FANG T S, *et al*. Process for preparing taxoids from baccatin derivatives using lewis acid catalysis: US, 20120149925A1［P］. 2012-06-14.

［17］ 罗纳 - 布朗克罗莱尔股份有限公司. 新型紫杉化合物、其制备方法及其药物组合物：中国，1179776A［P］. 1998-04-22.

［18］ 张伟中，张爱平，王权勇，等. 一种卡巴他赛的制备方法：中国，102311410A［P］. 2012-01-11.

［19］ 李　诚，李　靖，姚全兴. 一种紫杉烷类化合物的制备方法：中国，102060815A［P］. 2011-05-18.

［20］ 白金生，陈大海，陈从均. 卡巴他赛的合成方法：中国，102675256A［P］. 2012-09-19.

［21］ 安晓霞，余利兵，杨勤刚，等. 一种卡巴他赛溶剂化物及其制备方法和应用：中国，103804323A［P］. 2014-05-21.

［22］ 夏春年，沈海伟，周涵睿，等. 利用微通道反应器制备 7,10-双三氯乙氧基甲酰氯 -10- 去乙酰基巴卡亭Ⅲ的方法：中国，107353263A［P］. 2017-11-17.

［23］ HSIAO T, HENSCHKE J P, TSENG H. Process for cabazitaxel, and intermediates thereof: US, 20130116444A1［P］. 2013-05-09.

［24］ 台湾神隆股份有限公司. 卡巴他赛的晶型：中国，103814018A［P］. 2014-05-21.