

(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
2022 年 7 月 7 日 (07.07.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/142159 A1

(51) 国际专利分类号:
C07C 37/00 (2006.01) C07C 67/08 (2006.01)
C07C 39/17 (2006.01) C07C 69/757 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/099948

(22) 国际申请日: 2021 年 6 月 15 日 (15.06.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202011641565.X 2020 年 12 月 31 日 (31.12.2020) CN

(71) 申请人: 中南大学 (CENTRAL SOUTH UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国湖南省长沙市岳麓区桐梓坡路 172 号中南大学湘雅医学院, Hunan 410006 (CN)。

(72) 发明人: 邓旭 (DENG, Xu); 中国湖南省长沙市岳麓区桐梓坡路 172 号中南大学湘雅医学院, Hunan 410006 (CN)。周应军 (ZHOU, Yingjun); 中国湖南省长沙市岳麓区桐梓坡路 172 号中南大学湘雅医学院, Hunan 410006 (CN)。曹伟 (CAO, Wei); 中国湖南省长沙市岳麓区桐梓坡路 172 号中南大学湘雅医学院, Hunan 410006 (CN)。刘婷婷 (LIU, Tingting); 中国湖南省长沙市岳麓区桐梓坡路 172 号中南大学湘雅医学院, Hunan 410006 (CN)。杨舒婷 (YANG, Shuting); 中国湖南省长沙

市岳麓区桐梓坡路 172 号中南大学湘雅医学院, Hunan 410006 (CN)。曾光尧 (ZENG, Guangyao); 中国湖南省长沙市岳麓区桐梓坡路 172 号中南大学湘雅医学院, Hunan 410006 (CN)。

(74) 代理人: 广州嘉权专利商标事务所有限公司 (JIAQUAN IP LAW); 中国广东省广州市天河区黄埔大道西 100 号富力盈泰广场 A 栋 910, Guangdong 510627 (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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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,

(54) Title: PREPARATION METHOD FOR ICETEXANE TYPE ABIETANE DITERPENE

(54) 发明名称: 一种 Icetexane 型松香烷二萜的制备方法

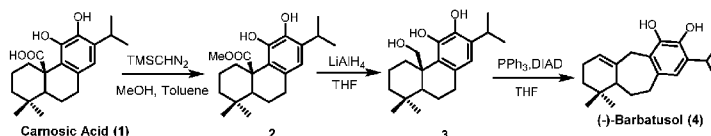


图 1

(57) Abstract: Disclosed is a preparation method for icetexane type abietane diterpene, comprising the following steps: S1: adding carnosic acid into a methylation system, carrying out solid-liquid separation, and collecting a solid phase to obtain an intermediate 2; S2: adding the intermediate 2 into a reduction system, carrying out solid-liquid separation, and collecting a solid phase to obtain a prepared intermediate 3; and S3: adding the intermediate 3 into a rearrangement system, carrying out solid-liquid separation, and collecting a solid phase to obtain and prepare icetexane diterpene. The synthesis method of the present invention has the features of short reaction time, high selectivity, high yield, large-scale preparation and key steps not required protection, and may be widely popularized and applied.

(57) 摘要: 本发明公开了一种 Icetexane 型松香烷二萜的制备方法, 包括以下步骤: S1: 将鼠尾草酸添加至甲基化体系中, 固液分离, 收集固相得到中间体 2; S2: 将所述中间体 2 添加至还原体系中, 固液分离, 收集固相得到制备中间体 3; S3: 将所述中间体 3 添加至重排体系中, 固液分离, 收集固相得到制备所述 Icetexane 型松香烷二萜; 本发明的合成方法具有反应时间短, 选择性高, 产率高, 可规模化制备、关键步骤无需保护的特点, 可广泛应用。

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)。

根据细则4.17的声明:

- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一种 Icetexane 型松香烷二萜的制备方法

技术领域

本发明涉及药物合成技术领域,具体涉及一种 Icetexane 型松香烷二萜的制备方法。

背景技术

IceTexane 型松香烷二萜是一种 B 环扩环型松香烷二萜类成分,目前已经报道的该类天然产物约有 70 余种,分布较为广泛,在多个科的植物中均有发现。(-)-Barbatusol 最早从髯毛鞘蕊花 (Coleus barbatus Benth) 中分离得到一种 Icetexane 型松香烷二萜,动物实验表明其具有较强的降血压活性。(-)-Barbatusol (CAS 88515-76-8) 也存在于甘西鼠尾草 (Salvia przewalskii) 中。

(-)-Barbatusol 在植物体中含量较低,主要通过合成方法制备。IceTexane 型松香烷二萜的全合成基于金属介导的环异构化反应策略。相关技术中,利用路易斯酸催化的分子内傅克反应 (Friedel-Crafts) 环化全合成 barbatusol 消旋体;此外,也有基于丰产天然产物的半合成策略报道;以迷迭香中的丰产天然产物鼠尾草酸为原料,通过强酸催化的碳正离子重排反应得到 Icetexane 型二萜衍生物的混合物,再通过官能团转换得到其他 Icetexane 型松香烷二萜;以 (+)-Pisiferic acid (花柏酸) 为原料合成 (-)-pisiferin (CAS 110659-76-2)、(-)-barbatusol 等 Icetexane 型松香烷二萜,其关键步骤为利用还原的 (+)-Pisiferic acid 衍生物在质子酸条件下,发生碳正离子重排获得扩环型产物。然而上述方法化学选择性差,得到的是混合物。

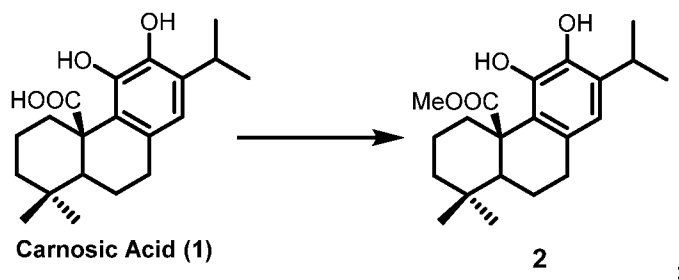
因此,需要一种 Icetexane 型松香烷二萜的制备方法,该方法选择性好。

发明内容

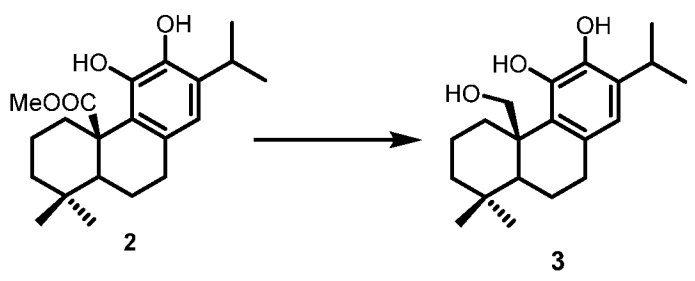
本发明要解决的技术问题为:一种 Icetexane 型松香烷二萜的制备方法,该制备方法选择性好。

为解决上述技术问题,本发明提供的技术方案为:一种 Icetexane 型松香烷二萜的制备方法,包括如下步骤:

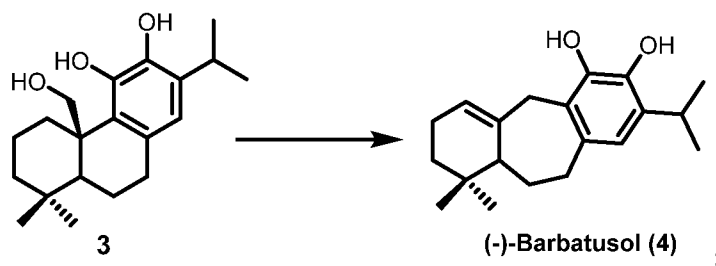
S1、甲基化：将鼠尾草酸（Carnosic Acid）添加至甲基化体系中，固液分离，收集固相得到中间体 2；



S2、还原：将所述中间体 2 添加至还原体系中，固液分离，收集固相得到中间体 3；



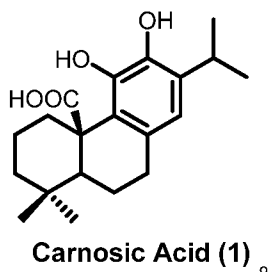
S3、重排：将所述中间体 3 添加至重排体系中，固液分离，收集固相得到所述 Icetexane 型松香烷二萜；



其中，所述重排体系包括重排试剂和重排反应溶剂；

所述重排试剂包括有机磷和偶氮试剂。

根据本发明的一些实施方式，所述制备方法还包括将原料鼠尾草酸(Carnosic Acid (1))是从迷迭香提取物中分离纯化的过程；其中，所述鼠尾草酸的结构式如下：



根据本发明的一些实施方式，所述分离纯化的过程包括以下操作：

以迷迭香提取物为原料，通过溶解、过滤和重结晶制备鼠尾草酸。

根据本发明的一些实施方式，所述迷迭香提取物为质量分数约为 60% 的鼠尾草酸的迷迭香提取物。

根据本发明的一些实施方式，所述溶解过程中的溶剂为石油醚、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙醚、1, 2-二氯乙烷、甲苯、氯苯、环己烷和正庚烷至少一种。

根据本发明的一些实施方式，所述溶解过程中的溶剂石油醚和乙酸乙酯混合溶剂。

根据本发明的一些优选实施方式，所述石油醚和乙酸乙酯的体积之比约为 1: 3。

根据本发明的一些实施方式，所述重结晶溶剂为乙醚、四氢呋喃、丙酮、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇和乙酸乙酯中的至少一种。

根据本发明的一些优选实施方式，所述重结晶溶剂为乙醇。

根据本发明的一些实施方式，所述甲基化体系包括甲基化试剂、碱和甲基化反应溶剂。

根据本发明的一些实施方式，所述甲基化试剂为碘甲烷、硫酸二乙酯、重氮甲烷和三甲硅基重氮甲烷中的至少一种。

根据本发明的一些优选实施方式，所述甲基化试剂为重氮甲烷。

根据本发明的一些实施方式，所述碱为碳酸盐、三乙胺和 4-二甲氨基吡啶中的至少一种。

根据本发明的一些实施方式，所述碳酸盐为碳酸钾和碳酸铯中的至少一种。

根据本发明的一些实施方式，所述甲基化反应溶剂为丙酮、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺、甲醇、四氢呋喃、甲苯和氯苯中的至少一种。

根据本发明的一些优选实施方式，所述甲基化反应溶剂为甲醇。

根据本发明的一些实施方式，所述还原体系包括还原试剂和还原反应溶剂。

根据本发明的一些实施方式，所述还原试剂为氢化锂铝、硼氢化钠、二异丁基氢化铝和二氢双（2-甲氧乙氧基）铝酸钠。

根据本发明的一些实施方式，所述还原试剂为氢化锂铝。

根据本发明的一些实施方式，所述还原反应溶剂为四氢呋喃、甲基四氢呋喃、乙醚、

甲基叔丁基醚和甲苯中的至少一种。

根据本发明的一些优选实施方式，所述还原反应溶剂为四氢呋喃。

根据本发明的一些实施方式，所述偶氮试剂为偶氮二甲酸二异丙酯 (DIAD) 和偶氮二甲酸二乙酯 (DEAD) 中的至少一种。

根据本发明的一些实施方式，所述有机磷包括三苯基磷 (PPh₃)、三叔丁基磷、三环己基磷和联萘二苯基磷 (BINAP) 中的至少一种。

根据本发明的一些实施方式，所述有机磷和偶氮试剂的物质的量之比为 0.5: 1~5: 1。

根据本发明的一些实施方式，所述中间体 3 在重排体系中的浓度范围为 0.01mol/L~5.0 mol/L。

根据本发明的一些实施方式，所述重排试剂为 PPh₃ 和 DIAD。

根据本发明的一些实施方式，所述重排反应溶剂为四氢呋喃、甲基四氢呋喃、1, 4-二氧六环、乙醚、甲基叔丁基醚和甲苯中的至少一种。

根据本发明的一些实施方式，所述重排反应溶剂为四氢呋喃。

根据本发明实施方式的 Icetexane 型松香烷二萜的制备方法，至少具备如下有益效果：利用有机磷和偶氮试剂，将还原的鼠尾草酸衍生物高效、高选择性的制备成 Icetexane 型松香烷二萜；本发明制备方法具有反应时间短，选择性高，产率高，可规模化制备、关键步骤无需保护的特点，可广泛应用。

附图说明

图 1 为本发明实施例的合成路线图。

具体实施方式

以下将结合实施例对本发明的构思及产生的技术效果进行清楚、完整地描述，以充分地理解本发明的目的、特征和效果。显然，所描述的实施例只是本发明的一部分实施例，而不是全部实施例，基于本发明的实施例，本领域的技术人员在不付出创造性劳动的前提下所获得的其他实施例，均属于本发明保护的范围。

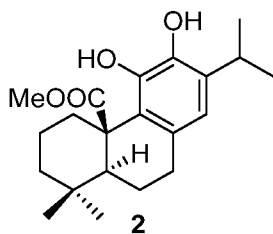
以下各步反应所用的化学试剂都是商业可得的原料，无须进一步处理。各步反应产

率计算为柱层析分离收率，各步反应由青岛硅胶薄层分析板，在 UV 下检测，以及硫酸和磷钼酸的乙醇溶液浸润后加热显色。

核磁谱图由 Bruker Advance 500 (1H: 500MHz, 13C: 125MHz) 分析获得。以下缩写用于届时裂分情况，s 代表 singlet, d 代表 doublet, t 代表 triplet, q 代表 quartet, m 代表 multiplet, b 代表 broad。

本发明的实施例为：一种 Icetexane 型松香烷二萜的制备方法，如图 1 所示，包括以下步骤：

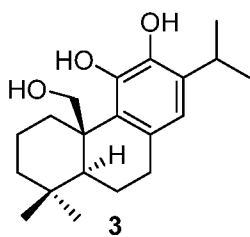
S1、甲基化：



称取 1.0 g (3 mmol) 化合物 1 (鼠尾草酸) 置于 100 mL 圆底烧瓶中，加入 12.5 mL 甲苯和 2.5 mL 甲醇溶解，0 °C 下缓慢滴加 3 mL 三甲基硅基重氮甲烷的正己烷溶液 (2.0mol/L, 6 mmol)。TLC 监测，反应完全后向反应液中滴加 1 mL 冰醋酸，旋蒸除去反应溶剂，加入 50 mL 饱和食盐水，用乙酸乙酯萃取 3 次，每次乙酸乙酯的用量为 30ml，乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥，进行硅胶柱层析 (PE (石油醚) 与 EA (丙烯酸乙酯) 的体积比为 10:1)，得到 945 mg 中间体 (黄色固体，产率 91%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.35 (dd, $J = 11.1, 2.7$ Hz, 1H), 3.25 (dt, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 9.4, 4.5$ Hz, 2H), 2.39 – 2.27 (m, 1H), 1.94 – 1.87 (m, 1H), 1.74 (dt, $J = 14.0, 3.3$ Hz, 1H), 1.69 – 1.64 (m, 1H), 1.61 (dd, $J = 12.7, 1.9$ Hz, 1H), 1.54 – 1.47 (m, 1H), 1.37 (dd, $J = 13.3, 4.6$ Hz, 1H), 1.31 (dd, $J = 9.2, 4.2$ Hz, 1H), 1.25 (dd, $J = 6.9, 4.4$ Hz, 6H), 1.05 (s, 3H), 0.84 (s, 3H).

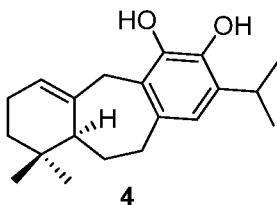
S2、还原：



称取 228 mg (6 mmol) 氢化铝锂置于干燥的两口瓶中, 加入 5 mL 无水四氢呋喃, 0 °C 下滴加 10 mL 溶解了 692 mg (2 mmol) 化合物 2 的无水四氢呋喃, N₂ 保护下回流。反应完全后, 0 °C 下向反应液中缓慢加入十水合硫酸钠至没有气泡产生, 反应液用硅藻土抽滤, 滤液旋干后进行硅胶柱层析 (PE 与 EA 的体积比为 10:1), 得到 458 mg 中间体 3 (白色固体, 产率 72%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.74 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.26 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 13.8$, 6.9 Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 8.7$, 3.7 Hz, 2H), 1.74 – 1.60 (m, 2H), 1.53 – 1.41 (m, 3H), 1.24 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 1.12 (dd, $J = 6.9$, 4.3 Hz, 6H), 1.00 (dd, $J = 13.4$, 10.6 Hz, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).

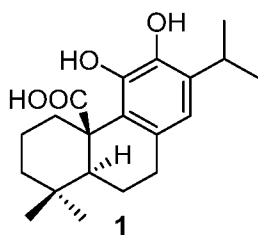
S3、重排:



称取 636 mg (2.0 mmol) 化合物 3 和 786 mg 三苯基膦 (3.0 mmol) 置于 100 mL 干燥的圆底烧瓶中, 加入 20 mL 无水四氢呋喃溶解, 0 °C 下滴加 606 mg DIAD (3.0 mmol)。室温下反应 10 min 左右。反应完全后, 旋转蒸发蒸干反应液, 进行硅胶柱层析 (PE 与 EA 的体积比为 10:1), 得到 552 mg 化合物 4 (棕色油状物, 产率 92%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.54 (s, 1H), 5.53 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 49.9$ Hz, 2H), 3.70 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.16 – 3.04 (m, 2H), 2.89 – 2.70 (m, 2H), 2.09 – 1.91 (m, 3H), 1.83 (dd, $J = 11.7$, 4.3 Hz, 1H), 1.41 – 1.35 (m, 1H), 1.27 (dd, $J = 6.9$, 4.3 Hz, 6H), 1.23 – 1.16 (m, 1H), 1.12 (ddd, $J = 12.9$, 6.1, 2.4 Hz, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

本发明的实施例还包括鼠李草酸的提纯, 包括以下操作:



室温条件下，将迷迭香提取物（60%，20 g）溶于乙酸乙酯（500 mL）中，搅拌下向其中慢慢加入石油醚（150 mL），室温条件下搅拌半小时后，滤除不溶物，收集滤液部分浓缩，再用乙醇重结晶即可得到高纯度鼠尾草酸（95%，9g）。

综上所述，本发明提供的 Icetexane 型松香烷二萜的制备方法，利用三苯基膦和偶氮试剂，将还原的鼠尾草酸衍生物高效、高选择性的制备了 Icetexane 型松香烷二萜；本发明制备方法具有选择性高，产率高，可规模化制备、关键步骤无需保护的特点，可推广应用。

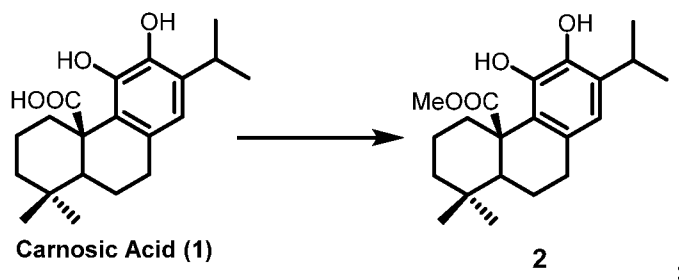
上面结合附图对本发明实施例作了详细说明，但是本发明不限于上述实施例，在所属技术领域普通技术人员所具备的知识范围内，还可以在不脱离本发明宗旨的前提下作出各种变化。此外，在不冲突的情况下，本发明的实施例及实施例中的特征可以相互组合。

以上所述仅为本发明的实施例，并非因此限制本发明的专利范围，凡是利用本发明说明书内容所作的等同变换，或直接或间接运用在相关的技术领域，均同理包括在本发明的专利保护范围内。

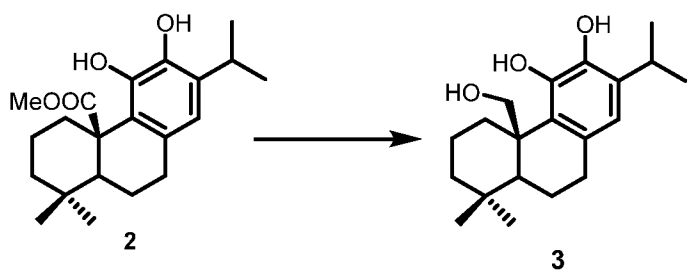
权 利 要 求 书

1、一种 Icetexane 型松香烷二萜的制备方法，其特征在于：包括如下步骤：

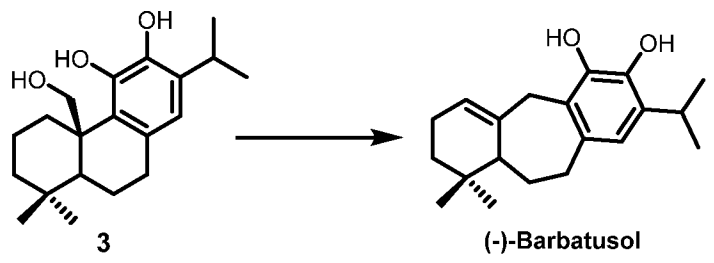
S1、甲基化：将鼠尾草酸添加至甲基化体系中，固液分离，收集固相得到中间体 2；



S2、还原：将所述中间体 2 添加至还原体系中，固液分离，收集固相得到中间体 3；



S3、重排：将所述中间体 3 添加至重排体系中，固液分离，收集固相得到所述 Icetexane 型松香烷二萜；



其中，所述重排体系包括重排试剂和重排反应溶剂；

所述重排试剂包括有机磷和偶氮试剂。

2、根据权利要求 1 所述的一种 Icetexane 型松香烷二萜的制备方法，其特征在于：所述制备方法还包括鼠尾草酸的分离纯化。

3、根据权利要求 1 所述的一种 Icetexane 型松香烷二萜的制备方法，其特征在于：所述甲基化体系包括甲基化试剂、碱和甲基化反应溶剂。

4、根据权利要求 3 所述的一种 Icetexane 型松香烷二萜的制备方法，其特征在于：

所述甲基化试剂为碘甲烷、硫酸二乙酯、重氮甲烷和三甲硅基重氮甲烷中的至少一种；优选地，所述碱为碳酸盐、三乙胺和 4-二甲氨基吡啶中的至少一种；优选地，所述甲基化反应溶剂为丙酮、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、甲醇、四氢呋喃、甲苯和氯苯中的至少一种。

5、根据权利要求 1 所述的一种 Icetexane 型松香烷二萜的制备方法，其特征在于：所述还原体系包括还原试剂和还原反应溶剂。

6、根据权利要求 5 所述的一种 Icetexane 型松香烷二萜的制备方法，其特征在于：所述还原试剂为氢化锂铝、硼氢化钠、二异丁基氢化铝和二氢双（2-甲氧乙氧基）铝酸钠。

7、根据权利要求 5 所述的一种 Icetexane 型松香烷二萜的制备方法，其特征在于：所述还原反应溶剂为四氢呋喃、甲基四氢呋喃、乙醚、甲基叔丁基醚和甲苯中的至少一种。

8、根据权利要求 1 所述的一种 Icetexane 型松香烷二萜的制备方法，其特征在于：所述偶氮试剂为 DIAD 和 DEAD 中的至少一种；优选地，所述有机膦包括三苯基膦、三叔丁基膦、三环己基膦和联萘二苯基膦中的至少一种。

9、根据权利要求 8 所述的一种 Icetexane 型松香烷二萜的制备方法，其特征在于：有机膦和偶氮试剂的物质的量之比为 0.5：1~5：1；优选地，所述中间体 3 在重排体系中浓度范围为 0.01mol/L~5.0 mol/L。

10、根据权利要求 1 所述的一种 Icetexane 型松香烷二萜的制备方法，其特征在于：所述重排反应溶剂为四氢呋喃、甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙醚、甲基叔丁基醚和甲苯中的至少一种。

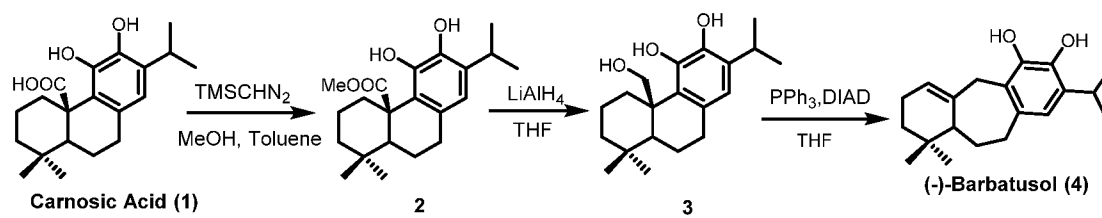


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/099948

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 37/00(2006.01)i; C07C 39/17(2006.01)n; C07C 67/08(2006.01)i; C07C 69/757(2006.01)n

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)

C07C37, C07C39, C07C67, C07C69

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)

CNABS, VEN, CJFD, CAPLUS, CASREACT: 中南大学, 邓旭, 周应军, 曹伟, 刘婷婷, 杨舒婷, 曾光尧, 松香烷, 二萜, 鼠尾草酸, 甲基化, 还原, 重排, Barbatusol, Icetexane, rosinane, diterpene, Carnosic acid, methylat+, rearrang+, 3650-09-7, 88515-76-8P

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 112707795 A (CENTRAL SOUTH UNIVERSITY) 27 April 2021 (2021-04-27) claims 1-10	1-10
Y	Eri Nisigaki et al. "Semisynthesis of (-)-Barbatusol, (+)-Demethylsalvicanol, and (+)-Rosmaridiphenol from (+)-Pisiferic Acid" <i>Chemistry Letters</i> , Vol. 45, 06 April 2016 (2016-04-06), ISSN: 0366-7022, pages 746-748, in particular page 746, figure 1, process 1, page 747, process 2, table 1, page 748, table 2	1-10
Y	George Majetich et al. "Total Synthesis of (-)-Barbatusol, (+)-Demethylsalvicanol, (-)-Brussonol, and (+)-Grandione" <i>Organic Letters</i> , Vol. 10, No. 1, 31 December 2008 (2008-12-31), ISSN: 1523-7060, pages 81-83, in particular page 82, process 2	1-10
A	CN 108191812 A (KUNMING MEDICAL UNIVERSITY) 22 June 2018 (2018-06-22) entire document	1-10
A	WO 2008061720 A3 (DSM IP ASSETS B.V. et al.) 23 October 2008 (2008-10-23) entire document	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"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

"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)

"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

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 August 2021

Date of mailing of the international search report

26 August 2021

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/099948

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 111606917 A (HANGZHOU JISONG PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 01 September 2020 (2020-09-01) entire document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/099948

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	112707795	A	27 April 2021	None			
CN	108191812	A	22 June 2018	CN	108191812	B	23 March 2021
WO	2008061720	A3	23 October 2008	EP	2083810	A2	05 August 2009
				JP	2013255495	A	26 December 2013
				CN	101600420	A	09 December 2009
				EP	2083805	A2	05 August 2009
				WO	2008061720	A2	29 May 2008
				KR	20090089883	A	24 August 2009
				KR	20090083478	A	03 August 2009
				US	2010056615	A1	04 March 2010
				JP	2010510266	A	02 April 2010
				US	2010056634	A1	04 March 2010
				JP	5633856	B2	03 December 2014
				CN	101594859	A	02 December 2009
				KR	101550073	B1	03 September 2015
				CN	101594859	B	08 August 2012
				JP	5633855	B2	03 December 2014
				JP	5487520	B2	07 May 2014
				US	8680147	B2	25 March 2014
				EP	1925301	A1	28 May 2008
				WO	2008061724	A3	21 August 2008
				JP	2013227328	A	07 November 2013
				JP	5517124	B2	11 June 2014
				KR	101526611	B1	05 June 2015
				WO	2008061724	A2	29 May 2008
				JP	2010510267	A	02 April 2010
CN	111606917	A	01 September 2020	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/099948

A. 主题的分类

C07C 37/00(2006.01)i; C07C 39/17(2006.01)n; C07C 67/08(2006.01)i; C07C 69/757(2006.01)n

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)

C07C37, C07C39, C07C67, C07C69

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))

CNABS, VEN, CJFD, CAPLUS, CASREACT: 中南大学, 邓旭, 周应军, 曹伟, 刘婷婷, 杨舒婷, 曾光尧, 松香烷, 二萜, 鼠尾草酸, 甲基化, 还原, 重排, Barbatusol, Icetexane, rosinane, diterpene, Carnosic acid, methylat+, rearrang+, 3650-09-7, 88515-76-8P

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	CN 112707795 A (中南大学) 2021年 4月 27日 (2021 - 04 - 27) 权利要求1-10	1-10
Y	Eri Nisigaki等. "Semisynthesis of (-)-Barbatusol, (+)-Demethylsalvicanol, and (+)-Rosmaridiphenol from (+)-Pisiferic Acid" Chem. Lett., 第45卷, 2016年 4月 6日 (2016 - 04 - 06), ISSN: 0366-7022, 第746 - 748页, 尤其是第746页图1、流程1, 第747页流程2、表1, 第748页表2	1-10
Y	George Majetich等. "Total Synthesis of (-)-Barbatusol, (+)-Demethylsalvicanol, (-)-Brussonol, and (+)-Grandione" ORGANIC LETTERS, 第10卷, 第1期, 2008年 12月 31日 (2008 - 12 - 31), ISSN: 1523-7060, 第81-83页, 尤其是第82页流程2	1-10
A	CN 108191812 A (昆明医科大学) 2018年 6月 22日 (2018 - 06 - 22) 全文	1-10
A	W0 2008061720 A3 (DSM IP ASSETS BV等) 2008年 10月 23日 (2008 - 10 - 23) 全文	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

2021年 8月 13日

国际检索报告邮寄日期

2021年 8月 26日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(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

李勇

电话号码 62084574

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
A	CN 111606917 A (杭州济蒿医药科技有限公司) 2020年 9月 1日 (2020 - 09 - 01) 全文	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/099948

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	112707795	A	2021年 4月 27日	无	
CN	108191812	A	2018年 6月 22日	CN	108191812 B 2021年 3月 23日
WO	2008061720	A3	2008年 10月 23日	EP	2083810 A2 2009年 8月 5日
				JP	2013255495 A 2013年 12月 26日
				CN	101600420 A 2009年 12月 9日
				EP	2083805 A2 2009年 8月 5日
				WO	2008061720 A2 2008年 5月 29日
				KR	20090089883 A 2009年 8月 24日
				KR	20090083478 A 2009年 8月 3日
				US	2010056615 A1 2010年 3月 4日
				JP	2010510266 A 2010年 4月 2日
				US	2010056634 A1 2010年 3月 4日
				JP	5633856 B2 2014年 12月 3日
				CN	101594859 A 2009年 12月 2日
				KR	101550073 B1 2015年 9月 3日
				CN	101594859 B 2012年 8月 8日
				JP	5633855 B2 2014年 12月 3日
				JP	5487520 B2 2014年 5月 7日
				US	8680147 B2 2014年 3月 25日
				EP	1925301 A1 2008年 5月 28日
				WO	2008061724 A3 2008年 8月 21日
				JP	2013227328 A 2013年 11月 7日
				JP	5517124 B2 2014年 6月 11日
				KR	101526611 B1 2015年 6月 5日
				WO	2008061724 A2 2008年 5月 29日
				JP	2010510267 A 2010年 4月 2日
CN	111606917	A	2020年 9月 1日	无	