

(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:
2004年11月25日(25.11.2004)

PCT

(10) 国际公布号:
WO 2004/101543 A1

(51) 国际分类号⁷: C07D 311/18, A61P 31/10, A61K 31/343

(21) 国际申请号: PCT/CN2004/000491

(22) 国际申请日: 2004年5月17日(17.05.2004)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
03116952.X 2003年5月15日(15.05.2003) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 中国科学院上海有机化学研究所(SHANGHAI INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市枫林路354号, Shanghai 200032 (CN)。

(72) 发明人;及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 林国强(LIN, Guoqiang) [CN/CN]; 雷建光(LEI, Jianguang) [CN/CN]; 徐明华(XU, Minghua) [CN/CN]; 任进(REN, Jin) [CN/CN]; 中国上海市枫林路354号, Shanghai 200032 (CN)。

(74) 代理人: 上海开祺专利代理有限公司(SHANGHAI KAIJI PATENT AGENT CO. LTD); 中国上海市徐汇区南丹东路60号5楼, Shanghai 200030 (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW,

BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人在国际申请日有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))对除美国以外的所有指定国
- 关于申请人在国际申请日有权要求该在先申请的优先权(细则4.17(iii))对所有指定国
- 发明人资格(细则4.17(iv))仅对美国

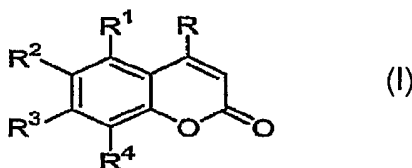
本国际公布:

- 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: COUMARINS COMPOUNDS, THE PREPARATION AND THE USE THEREOF

(54) 发明名称: 香豆素类化合物、合成方法及应用



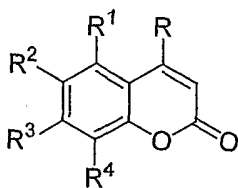
(57) Abstract: The present invention relates to 4-substituted chiral coumarins, the preparation and the use thereof. These compounds have the structure of formula I, wherein R is an aryl substituted by H, CHO, OCH₃, X, NO₂, C₁₋₁₀ alkyl, CN, COOCH₃, wherein aryl is phenyl, naphthyl, or aza-aryl; or a coumarin group substituted by R¹, R², R³ or R⁴; R¹, R², R³, R⁴ represent H, C₁₋₁₀alkyl, X, NO₂, CN, OCH₃, COOCH₃ or OR⁵ respectively; R² and R³ may also together be -O-CH₂O-; R⁵ represents H, C₁₋₁₀alkyl; X is halogen. The compounds of the present invention have evident antifungal activities.

[见续页]



(57) 摘要

本发明涉及手性 4-取代香豆素类化合物、合成方法及其应用。该化合物具有如下结



构式：，其中 R 为 H、CHO、OCH₃、X、NO₂、C₁₋₁₀ 的烃基、CN 或 COOCH₃ 基团取代的芳基，其中芳基为苯基、萘基或氮杂芳基；或者 R¹、R²、R³、R⁴ 取代的香豆素基；R¹、R²、R³、R⁴ 为 H、C₁₋₁₀ 的烃基、X、NO₂、CN、OCH₃、COOCH₃ 或 OR⁵；R² 和 R³ 还可以是 -OCH₂O- (环二氧丙基)；R⁵ 为 H、C₁₋₁₀ 的烃基；X 为卤素。这类化合物具有明显的抗真菌作用。

香豆素类化合物、合成方法及应用

技术领域

本发明涉及香豆素类化合物、合成方法及其应用。该类化合物有明显的抗真菌作用，因而有可能被用于治疗真菌感染以及甲沟炎，灰指甲等疾病。

背景技术

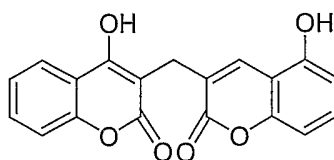
真菌感染是一种常见病及多发病，对人类健康危害很大。近几十年来由于临床广谱抗菌素，激素，抗肿瘤药，免疫抑制剂等药物的广泛使用，加之器官移植等大型手术的开展，AIDS病的流行，包括2003年上半年的SARS，使深部真菌的发病率和由之引起的死亡率大大增加。临床迫切需要高效、低毒的抗真菌药物。然而可供临床选择的抗真菌药物品种有限，仅有两性霉素B，酮康唑以及氟康唑及伊曲康唑等数种。近年来，唑类化合物一直是抗真菌新药研究的热点。各大制药公司给予很大的关注，辉瑞公司开发的伏立康唑于2002年在国际上上市，先令保雅的Posaconazole也即将上市。这些药物虽有其优点，但存在毒性较大或对某些真菌无效、生物利用度不高等问题，难以满足需要。开发综合性能更优的新型抗真菌药物对保障我国人民健康事业具有重大意义。

香豆素属于邻-羟基桂皮酸的内酯，它广泛存在于伞形科、豆科、芸香科、菊科、虎耳草科、瑞香科等植物以及微生物代谢产物中，但是在动物世界中几乎不存在。香豆素在植物中各部分的含量从多到小的次序为：果实>根须>枝干>叶子。到1980年，已发现的香豆素化合物大约有800多个。

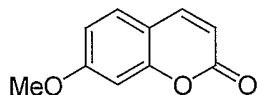
呋喃香豆素(furanocoumarin)在传统药物中已经用了很长时间，印度的神话书藉《Athara Veda》就描述了用Psoralea corylifolia树中提炼出来的膏状药治疗白斑病，古埃及人曾用Ammi majus来治白癫风。第一个呋喃香豆素和5-甲氧基补骨脂素(5-methoxypsoralen)是1838年Kalbrunner (Scott, B.R.; Pathak, M. A.; Mohn, G. R. *Mutat. Res.*, **1976**, 39, 29.)从香柠檬油中分离得到的。

香豆素类化合物具有广泛的生物活性，例如：抗凝血(anticoagulant)，动物激素(estrogenic)，抗皮肤敏感活性(dermal photosensitizing activity)，抗菌(antimicrobial)，血管扩张(vasodilator)，软体动物杀灭剂(molluscacidal)，驱虫剂(anthelmintic)，镇静剂和催眠药(sedative and hypnotic)，止痛剂和降温剂(analgesic and hypothermal activity)((a). Soine, T.O. *J. Pharm. Sci.*, **1964**, 53, 231. (b). Edelson, R.L. *Sci. Am.*, **1988**, August, 68. (c). Dini, A.; Ramundo, E.; Saturnino, P.; Stagno, d' Alcontres, I. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*,

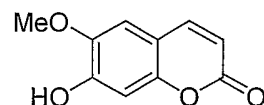
1992, Univ. Lodz.)。事实上, 香豆素类化合物具有如此广泛的生物活性, 以致有人称之为“药理学上的多面手”(pharmacological promiscuity)(Hoult, J.R.; Paya, M. *Gen. Pharmacol.*, **1996**, 27, 713.)。比较显著的生理学效果有: 黄曲霉毒素(aflatoxin)的急性肝毒性和致癌性(acute hepatotoxicity and carcinogenicity), 双香豆醇(dicoumarol)的抗凝血性(Rocha, L.; Marston, A.; Kaplan, M.; Stoeckli-Evans, H.; Thull, U.; Testa, B.; Hostettmann, K. *Phytochem.*, **1994**, 36, 1381.), 新生霉素(novobiocin)和 coumermycin A₁ 的抗生素活性, 一些线性呋喃香豆素在细胞上的光敏性已经引起了生物化学界的广泛兴趣, 被用于协助交叉连接 DNA 片断。以下列出了一些化合物的结构和生理活性(*Stud. Nat. Prod. Chem.*, **2000**, 33 (Bioactive Natural Products(Part D), 350.)。



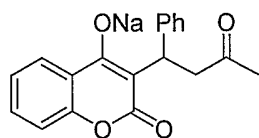
Dicoumarol (抗凝血性)



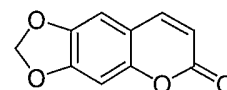
Herniarin (抗真菌性)



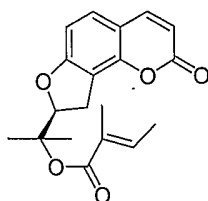
Scopoletin (抗真菌性)



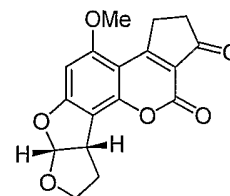
Warfarin sodium salt (抗凝血剂)



Ayapin (抗凝血剂)



Columbianadin (诱导钙离子吸收)

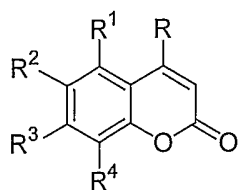


Aflatoxin B₂ (抗血清)

由于香豆素类化合物在植物中存在的广泛性和其优良的生理活性, 其中很多化合物都被用作为药物, 因而引起了化学家, 药学家和生物学家的强烈兴趣。

发明概要

本发明涉及香豆素类化合物、合成方法及其应用。该类化合物具有如下结构式：



，可以用分子式为 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 取代的香豆素磺酸酯类化合物作为底物，用二价或零价的钯或镍化合物和膦配体作为催化剂，在有机溶剂中和 Zn 存在下，以 60~100 °C 的温度下与卤代芳香烃或 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 取代的卤代香豆素类化合物或者另一个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 取代的卤代香豆素磺酸酯类化合物反应 0.5 到 20 小时获得。本发明的香豆素类化合物有明显的抗真菌作用，因而有可能被用于治疗甲沟炎，灰指甲等疾病。

发明内容

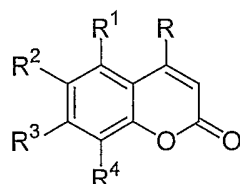
本发明目的是提供一种香豆素类化合物。

本发明目的还提供一种上述香豆素类化合物的合成方法。

本发明另一目的是提供一种香豆素类化合物的应用。

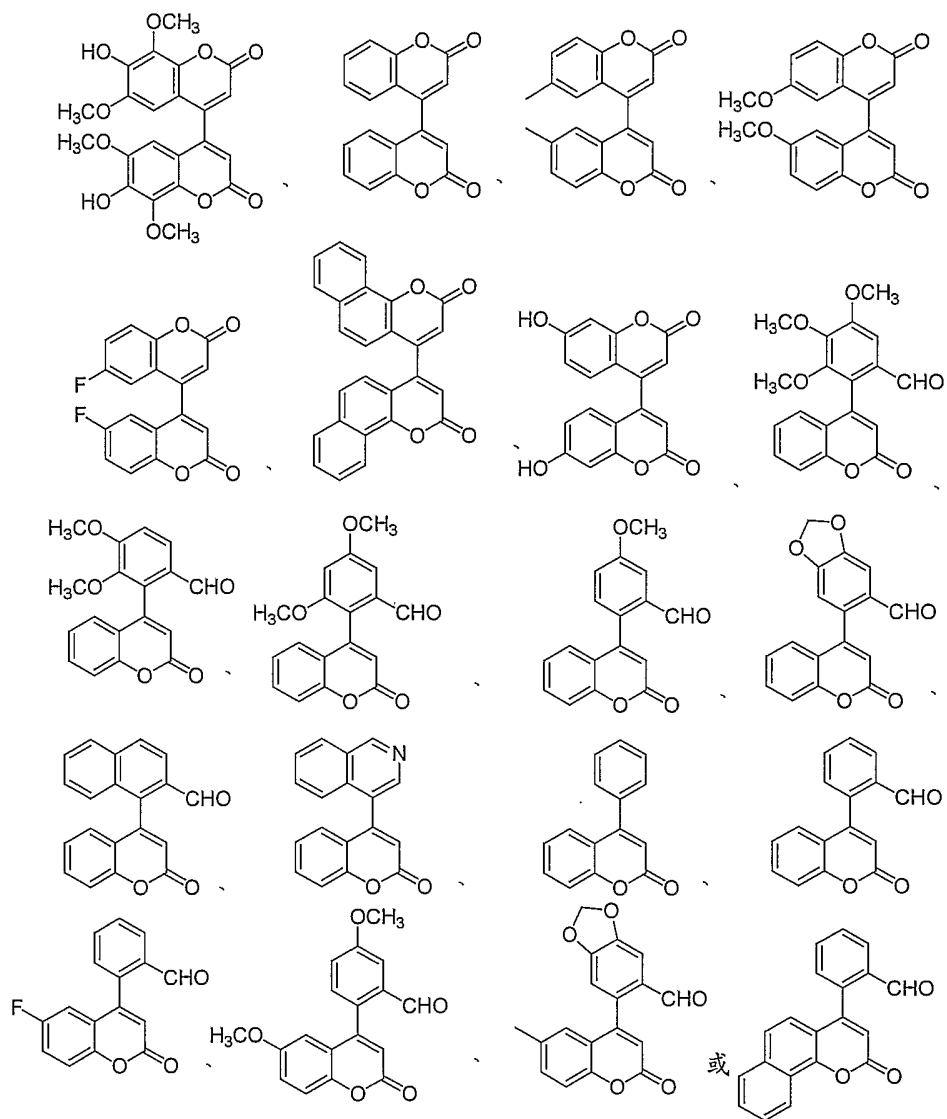
本发明中所涉及的香豆素类化合物，结构新颖独特，经过活性测定表明它们中的一部分具有强效的抗真菌作用。有可能被用于治疗真菌感染甲沟炎，灰指甲等疾病。

本发明的香豆素类化合物具有如下结构式：



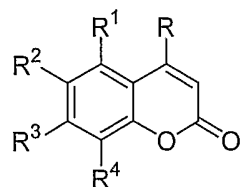
其中 R 为 H、CHO、OCH₃、X、NO₂、C₁₋₁₀ 的烷基、CN 或 COOCH₃ 等基团取代的芳基，其中芳基为苯基、萘基或氮杂芳基；或者 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 取代的香豆素基； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 为 H、C₁₋₁₀ 的烷基、X、NO₂、CN、OCH₃、COOCH₃ 或 OR⁵； R^2 和 R^3 还可以是 -OCH₂O-（环二氧丙基）； R^5 为 H、C₁₋₁₀ 的烷基；X 为卤素。

如以下化合物为例：



本发明的化合物的合成方法可分类描述如下：

用分子式为 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 取代的香豆素磺酸酯类化合物作为底物，用二价或零价的钯或镍化合物和膦配体作为催化剂，在有机溶剂中和 Zn 存在下，以 60~100 °C 的温度下与卤代芳香烃或 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 取代的卤代香豆素类化合物或者另一个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 取代的卤代香豆素磺酸酯类化合物反应 0.5 到 20 小时得到结构式为



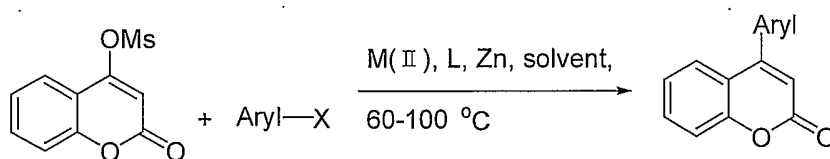
的香豆素类化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 取代的香豆素磺酸酯类化合物与二价或零价的钯或镍化合物、膦配体、Zn 和卤代芳香烃或 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 取代的卤代香豆素类化

合物或者另一个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 取代的卤代香豆素磺酸酯类化合物的摩尔比为 1:0.05~1:0.05~1:1~5:1~10, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 如上所述, 卤素为碘, 溴, 氯, 所述的芳香烃是 H、CHO、OCH₃、X、NO₂、C₁₋₁₀ 的烃基、CN、COOCH₃ 等基团取代的卤代芳基或卤代萘基或卤代氮杂芳基。

换言之, 在本发明的方法中, 底物不仅可以与卤代芳香烃或 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 取代的卤代香豆素类化合物反应外, 底物也可以进行自偶合反应。

上述的反应中, 所述的二价或零价的钯或镍化合物可以是二(三苯基膦)二氯化钯 (PdCl₂(PPh₃)₂)、二(三苯基膦)二氯化镍 (NiCl₂(PPh₃)₂)、四(三苯基膦)钯 (Pd(PPh₃)₄)、四(三苯基膦)镍 (Ni(PPh₃)₄) 等, 所述的膦配体可以是 1,2-二(二苯基膦)乙烷、1,3-二(二苯基膦)丙烷、1,4-二(二苯基膦)丁烷、1,1'-二(二苯基膦)二茂铁或 2,2'-二(二苯基膦)联萘 (BINAP)、三苯膦, 其中 X 为卤素碘, 溴, 氯。所述的有机溶剂可以是苯、甲苯、石油醚、四氢呋喃。

本发明的方法也可以由下述典型反应式表示:



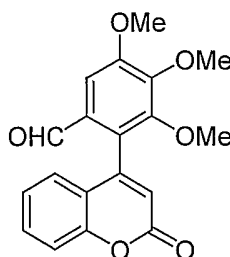
本发明的方法不仅简便, 而且该类化合物有很好的抗真菌作用, 可以用作治疗真菌感染以及甲沟炎, 灰指甲等疾病的药物。

具体实施方式

通过下述实施例将有助于理解本发明, 但并不限制本发明的内容。

实施例 1

4-(4,5,6-三甲氧基-2-苯甲醛)香豆素(1)的合成



将底物 4-香豆素甲烷磺酸酯(1~100 mmol), NiCl₂(PPh₃)₂ (0.2~20 mmol),

PPh₃ (0.4~40 mmol), 活化的锌粉(3~300 mmol)一起加入 10~1000 毫升(ml)的干燥反应瓶, 加入 4~400ml 的无水甲苯, 油浴升温到 90 °C, 用自动注射器慢慢滴加溶于 4~400ml 的无水甲苯的 3, 4, 5-三甲氧基 2-碘苯甲醛(1~100 mmol), 搅拌 0.5~20 小时, 然后自然降温到室温, 往反应瓶中加入 4~400ml 5%的稀盐酸和 4~400ml 二氯甲烷(CH₂Cl₂), 搅拌 1 小时, 待体系变澄清后, 用 CH₂Cl₂ 萃取水相 (3×10~1000 ml), 然后先后用饱和碳酸氢钠水溶液(aq NaHCO₃), 饱和氯化钠水溶液(brine)洗有机相(10~1000 ml), 收集有机相之后, 用无水硫酸钠干燥 2 小时, 过滤, 浓缩, 残余物经柱层析得产物 4-(4, 5, 6-三甲氧基-2-苯甲醛)香豆素(1), 产率为 71%;

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 9.70(s, CHO, 1H), 7.56(s, Ph, 1H), 7.45-7.03(m, Ph, 4H), 6.41(s, CH, 1H), 4.02(s, OMe, 3H), 3.99(s, OMe, 3H), 3.73(s, OMe, 3H);

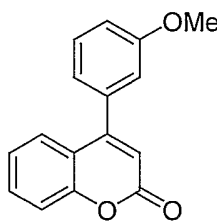
EI-MS (m/z, %): 341(M⁺+1, 100), 340(M⁺, 91.40), 325(76.86), 297(47.70), 282(23.64), 281(34.42), 237(22.72), 155(17.46);

IR (KBr, cm⁻¹): 3007, 2987, 2941, 1726, 1677, 1603, 1587, 1562, 1484, 1365, 1331;

HRMS. C₁₉H₁₆O₆, 计算值: 340.09469; 实测值: 340.09561.

实施例 2

4-(3-甲氧基苯基)香豆素(2)的合成



将底物 4-香豆素甲磺酸酯(1~100 mmol), NiCl₂(PPh₃)₂(0.2~20 mmol), PPh₃(0.4~40 mmol), 活化的锌粉(3~300 mmol)一起加入 10~1000 毫升(ml)的干燥反应瓶, 加入 4~400ml 的无水甲苯, 油浴升温到 90 °C, 用自动注射器慢慢滴加溶于 4~400ml 的无水甲苯的 3-甲氧基 2-碘苯(1~100 mmol), 搅拌 0.5~20 小时, 然后自然降温到室温, 往反应瓶中加入 4~400ml 5%的稀盐酸和 4~400ml 二氯甲烷(CH₂Cl₂), 搅拌 1 小时, 待体系变澄清后, 用 CH₂Cl₂ 萃取水相 (3×10~1000 ml), 然后先后用饱和碳酸氢钠水溶液(aq NaHCO₃), 饱和氯化钠水

溶液(brine)洗有机相(10~1000 ml), 收集有机相之后, 用无水硫酸钠干燥 2 小时, 过滤, 浓缩, 残余物经柱层析得产物 4-(3-甲氧基苯基)香豆素(2), 产率为 70%;

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.56-7.05(m, Ph, 6H), 6.99(s, Ph, 1H), 6.40(s, CH, 1H), 3.87(s, OMe, 3H) ppm;

EI-MS (m/z , %): 263($M^+ + 1$, 19.70), 262(M^+ , 100), 261($M^+ - 1$, 20.31), 205(9.38), 184(13.98), 183(64.62), 108(22.78), 107(12.53);

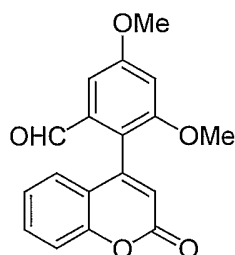
IR (KBr, cm^{-1}): 3068, 2846, 1755, 1720, 1596, 1583, 1558, 1470, 1430, 875, 803, 779, 767, 752, 700;

HRMS. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3$, 计算值: 252.07814; 实测值: 252.07507.

实施例 3

4-(4, 6-二甲氧基-2-苯甲醛)香豆素(3)的合成

操作同上, 产率 67%。



$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 9.80(s, CHO, 1H), 7.23-7.03(m, Ph, 3H), 7.01(s, Ph, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 6.83(s, Ph, 1H), 6.50(s, Ph, 1H), 6.37(s, CH, 1H), 3.88(s, OMe, 3H), 3.76(s, OMe, 3H) ppm;

EI-MS (m/z , %): 311($M^+ + 1$, 20.33), 310(M^+ , 100), 282(32.64), 281(23.59), 267(19.94), 262(23.04), 57(24.13), 43(19.92);

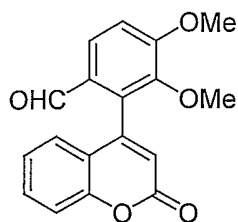
IR (KBr, cm^{-1}): 3091, 2874, 1729, 1689, 1600, 1564, 1449, 1349, 1361, 1326, 1290;

元素分析. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_5$, 计算值: C, 69.67; H, 4.55; 实测值: C, 69.58; H, 4.37.

实施例 4

4-(5, 6-二甲氧基-2-苯甲醛)香豆素(4)的合成

操作同上, 产率 72%。



^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 9.69(s, CHO, 1H), 7.86(Ph, 1H), 7.54(Ph, 1H), 7.45(Ph, 1H), 7.22-7.16(Ph, 2H), 7.01(Ph, 1H), 6.40(s, CH, 1H), 4.05(s, OMe, 3H), 3.70(s, OMe, 3H) ppm;

EI-MS (m/z , %): 310(M^+ , 70.50), 296(19.68), 295(100), 267(46.51), 252(29.37), 251(34.84), 236(21.91), 139(27.83);

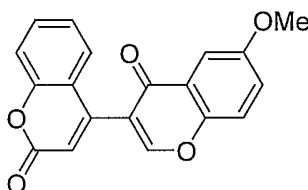
IR (KBr, cm^{-1}): 3088, 2947, 2837, 2733, 1729, 1695, 1683, 1604, 1584, 1566;

元素分析. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_5$, 计算值: C, 69.67; H, 4.55; 实测值: C, 69.86; H, 4.57.

实施例 5

(5) 的合成

操作同上, 产率 83%。



^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 8.08(d, CH, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.64(s, Ph, 1H), 7.54(d, Ph, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.51(d, Ph, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.21(m, Ph, 4H), 6.45(d, CH, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 3.93(s, OMe, 3H) ppm;

^{13}C NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 175.12, 160.67, 157.84, 154.08, 153.90, 151.45, 148.05, 132.41, 127.02, 124.91, 124.52, 120.90, 120.03, 118.95, 117.70, 117.45, 105.45, 56.28 ppm;

EI-MS (m/z , %): 320(M^+ , 4.26), 292(10.00), 277(34.89), 262(92.13), 183(69.87), 105(100), 71(49.36), 69(40.64);

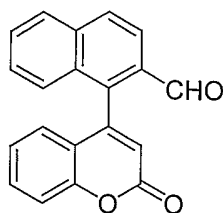
IR (KBr, cm^{-1}): 3078, 2963, 1720, 1649, 1610, 1488, 1446, 1334, 1271;

HRMS. $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_5$, 计算值: 320.06848; 实测值: 320.07339.

实施例 6

4-(2-萘甲醛)香豆素(6)的合成

操作同上，产率 63%。



^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 10.06(s, CHO, 1H), 8.63-6.82(m, Ph, 10H), 6.56(s, CH, 1H) ppm;

^{13}C NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 190.09, 159.34, 153.34, 150.99, 135.78, 132.49, 130.55, 129.35, 128.43, 127.78, 126.71, 126.15, 124.63, 124.17, 122.44, 120.13, 118.28, 117.06, 116.50, 116.32 ppm;

EI-MS (m/z , %): 300(M^+ , 63.03), 271(30.50), 215(29.10), 118(100), 90(43.25), 89(45.81), 63(27.80), 46(92.08);

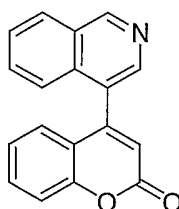
IR (KBr, cm^{-1}): 3068, 2855, 1728, 1687, 1606, 1562, 1452;

HRMS. $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{O}_3$, 计算值: 300.08064; 实测值: 300.08357.

实施例 7

4-(3-N 蔡基)香豆素 (7) 的合成

操作同上，产率 30%。



^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 9.42(s, NCH, 1H), 8.13(d, Ph, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.73-7.46(m, Ph, 5H), 7.13-7.01(m, Ph, 2H), 6.55(s, CH, 1H) ppm;

^{13}C NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 160.50, 154.00, 132.63, 132.24, 132.07, 131.77, 128.67, 128.60, 128.54, 128.49, 128.47, 128.45, 127.26, 124.70, 124.69, 124.51, 117.90, 117.58 ppm;

EI-MS (m/z , %): 274(M^++1 , 23.33), 273(M^+ , 84.23), 272(M^+-1 , 100), 256(49.31), 245(22.69), 244(26.37), 216(31.90), 189(28.37);

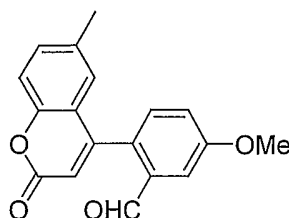
IR (KBr, cm^{-1}): 2925, 1752, 1723, 1605, 1560, 1501, 1448, 1360, 757;

HRMS. 计算值 $C_{18}H_{11}NO_2$: 273.07900; 实测值: 273.08120.

实施例 8

6-甲基-4-(4-甲氧基-2-苯甲醛)香豆素(8)的合成

操作同上, 产率 85%。



1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 9.82(s, CHO, 1H), 7.58(s, Ph, 1H), 7.32-7.29(m, Ph, 4H), 6.81(s, Ph, 1H), 6.33(s, CH, 1H), 3.94(s, OMe, 3H), 2.26(s, CH_3 , 3H) ppm;

EI-MS (m/z , %): 294(M^+ , 9.09), 268(25.37), 256(20.23), 240(21.80), 225(33.97), 199(100), 212(19.84), 105(51.00);

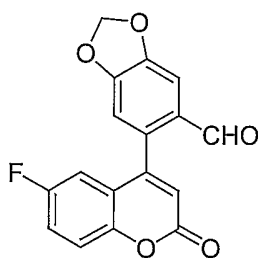
IR (KBr, cm^{-1}): 3442, 2927, 2850, 1726, 1606, 1572, 1487, 1423, 1280, 1251;

HRMS. 计算值 $C_{18}H_{14}O_4$: 294.08921; 实测值: 294.08517.

实施例 9

(9)的合成

操作同上, 产率 90%。



1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 9.70(s, CHO, 1H), 7.54-7.30(m, Ph, 5H), 6.80(s, CH, 1H), 6.39(d, CH_2 , $J=15Hz$, 2H) ppm;

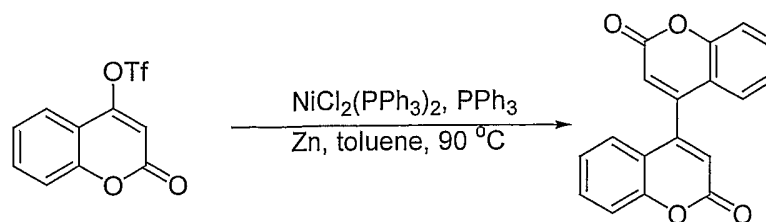
EI-MS (m/z , %): 312(M^+ , 70.62), 284(83.77), 283(26.33), 270(28.03), 269(100), 256(44.59), 255(20.62), 170(24.33);

IR (KBr, cm^{-1}): 3075, 2913, 2861, 1725, 1682, 1610, 1571, 1504, 1482, 1440, 1369, 1268, 1253;

HRMS. $C_{18}H_{11}FO_4$, 计算值: 312.04340; 实测值: 312.03852.

实施例 10

(10)4, 4'-双香豆素(10)的合成



干燥的 10ml 反应瓶中通高纯氩气，加入 0.5mmol 底物，0.1mmol $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ，0.2mmol PPh_3 ，1.5mmol 活化的锌粉，3ml 干燥的甲苯，小心地抽气，通高纯氩气，如此反复两次，尽量除去体系中的氧气。升温(90 °C)搅拌，跟踪反应，待反应结束后，冷却至室温，加入 3ml 5%稀盐酸，3ml CH_2Cl_2 ，剧烈搅拌至体系呈澄清透明，然后用 CH_2Cl_2 萃取水相，和并有机相， NaHCO_3 水溶液，水，brine 洗涤有机相，干燥，浓缩，硅胶(300-400 目)柱层析纯化。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 7.64(d, Ph, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.48(d, Ph, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.22(m, Ph, 1H), 6.50(s, CH, 1H) ppm;

EI-MS (m/z , %): 290(M^+ , 38.52), 263(23.14), 262(100), 245(44.28), 234(31.48), 218(24.63), 205(37.60), 176(23.22);

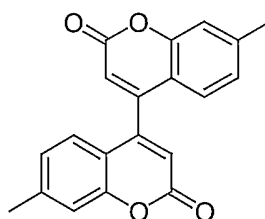
IR (KBr, cm^{-1}): 1973, 1854, 1720, 1604, 1560, 1487, 1376, 1357;

HRMS.计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{O}_4$: 290.05791. 实测值: 290.05670.

实施例 11

(11)4, 4'-双(7-甲基)香豆素(11)的合成

操作同上, 产率 38%。



^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 7.43(d, Ph, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.37(d, Ph, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.98(s, Ph, 1H), 6.44(s, CH, 1H), 2.31(s, CH_3 , 3H) ppm;

EI-MS (m/z , %): 318(M^+ , 38.85), 291(21.48), 290(100), 275(32.52), 273(67.88), 262(19.23), 261(19.01), 246(26.38);

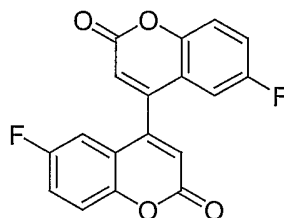
IR (KBr, cm^{-1}): 1973, 1724, 1613, 1573, 1560, 1489, 1418, 1180, 1130, 935, 814;

HRMS.计算值 $C_{20}H_{14}O_4$: 318.08921. 实测值: 318.08975.

实施例 12

(12)4, 4'-双(6-氟)香豆素(12)的合成

操作同上, 产率 22%。



1H NMR (300MHz, d-DMSO) δ : 7.86(d, Ph, $J=7.5Hz$, 1H), 7.55(s, Ph, 1H), 7.09(d, Ph, $J=8.1Hz$, 1H), 5.95(s, CH, 1H) ppm;

EI-MS (m/z , %): 329(M^++3 , 19.83), 328(M^++2 , 100), 326(M^+ , 14.10), 310 (17.48), 299(16.14), 298(13.89), 258(13.10), 257(50.74);

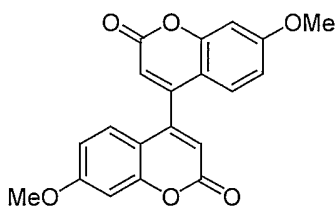
IR (KBr, cm^{-1}): 3053, 2925, 1766, 1721, 1568, 1485, 1430, 1263, 1226, 1189, 1170, 942, 926, 820;

HRMS.计算值 $C_{24}H_6F_2O_4$: 326.03906. 实测值: 326.03667.

实施例 13

(13)4, 4'-双(7-甲氧基)香豆素(13)的合成

操作同上, 产率 55%。



1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 7.65(d, Ph, $J=9.3Hz$, 1H), 7.38(d, Ph, $J=8.1Hz$, 1H), 6.84(s, Ph, 1H), 6.27(s, CH, 1H), 3.88(s, OMe, 3H) ppm;

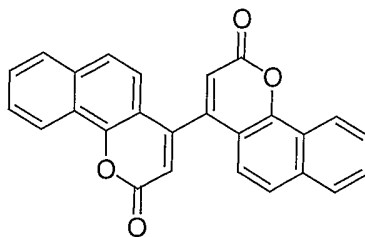
^{13}C NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ : 163.06, 161.55, 156.12, 143.74, 132.38, 132.25, 129.02, 128.85, 128.69, 113.30, 112.88, 112.76, 101.04, 56.03 ppm;

IR (KBr, cm^{-1}): 1721, 1706, 1614, 1558, 1506, 1465, 1400, 1353, 1284, 1234.

实施例 14

(14) 4, 4'-双(7, 8-苯基)香豆素(14)的合成

操作同上, 63%。



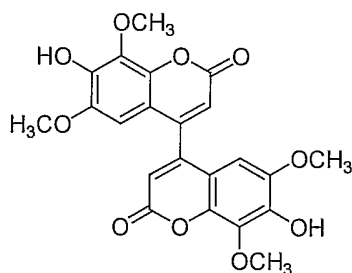
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 8.66(d, Ar, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.89-7.57(m, Ar, 4H), 7.15(d, Ar, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 6.62(s, CH, 1H) ppm;

EI-MS (m/z , %): 390(M^+ , 69.95), 363(30.42), 362(100), 345(31.52), 318(30.22), 305(32.67), 276(37.38), 138(38.32);

IR (KBr, cm^{-1}): 1720, 1632, 1548, 1502, 1469, 1376, 1355, 1327.

实施例 15

本发明的化合物经江苏恒瑞医药股份有限公司测试其中一个化合物 4, 4'-双异秦皮定的体外抗真菌活性, 结果如下;



4, 4'-双异秦皮定

在抗真菌感染的生理活性的测试中, 左氧沙星等抗生素没有表现出明显的活性, 而本发明的化合物 4, 4'-双异秦皮定对所试表皮葡萄球菌有抗菌活性, 较敏感菌株的 MIC 值为 $128\mu\text{g/L}$ 。对白色念珠菌也呈现有抑菌作用, $10\mu\text{g/ml}$ 浓度下其抑菌圈约为 10mm。

实施例 16 体内保护试验

实验方法

1. 实验菌液的制备

挑取试验菌的 2~3 个单菌落接种于沙氏液体培养基中, 37°C 培养 18 小时, 用 5%灭菌干酵母液适当稀释备用。

2. 最小致死菌量(MLD)的测定

3. 取健康昆明种小鼠, 体重 18~22 克, 随机分组, 每组 5 只小鼠, 每鼠 0.5ml, 感染后连续观察 7 天, 并记录小鼠死亡数, 以引起小鼠 100%死亡的

最低菌量作为最小致死菌量(MLD)。用该菌量作为体内保护试验的感染菌量。

4. 药液的配制

试验用药均用 0.5%CMC 配制，氟康唑、4, 4’ -双异秦皮定配制成所需浓度。

5. 感染及治疗实验方法

将实验动物按性别、体重随机均匀分组，每组 10 只小鼠，雌雄各半，分别给小鼠腹腔注射感染菌液，0.5ml/鼠，感染前 2h 和感染后 4 小时分别给小鼠口服灌胃不同浓度的氟康唑和 4, 4’ -双异秦皮定，给药量为 0.5ml/次，20g，同时设感染对照组，记录感染后 7 天内小鼠死亡数按 Bliss 法计算半数有效剂量 ED₅₀ 及 95%可信限。

实验结果

氟康唑、4, 4’ -双异秦皮定对白色念珠菌 02-6 感染小鼠的体内保护作用按 Bliss 法计算半数有效剂量 ED₅₀ 及 95%可信限。

表 1 CD-011，氟康唑对小鼠体内感染白色念珠菌 02-6 的保护作用

感染菌株 (感染菌量 CFU/ml)	药物	给药剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	存活数 (只)	存活率 (%)	ED ₅₀ 及 95% 可信限 (mg/kg)
白色念珠菌 02-6 (2.07×10 ⁴)	氟康唑	200	10	8	80	
		160	10	6	60	135.89
		128	10	4	40	(114.98-
		102.4	10	4	40	170.95)
		89.2	10	2	20	
		65.5	10	0	0	
	4, 4’ -双 异秦皮定	200	10	7	70	
		160	10	6	60	149.50
		128	10	4	40	(127.97-
		102.4	10	3	20	130.7)
		89.2	10	1	10	
		65.5	10	0	0	
感染对照组		-	10	0	0.0	

结论

4, 4’ -双异秦皮定口服给药对小鼠体内感染白色念珠菌 02-6 具有一定保护作用，给药剂量为 200mg/kg 时，其存活率为 70%，4, 4’ -双异秦皮定口服给药对小鼠体内感染白色念珠菌的体内保护作用与氟康唑基本相当。

实施例 17 体外药敏 MIC 试验

方法：将各测试菌用生理盐水制成菌悬液，并稀释成浊度为 2.0McF(湿菌浓度 mg/ml 以上菌悬液，再用生理盐水稀释 100 倍，RPMI1640 稀释 10 倍，样品二倍稀释，96 孔培养板中培养 72-96h，轻微振荡，490nm 处进行光电比色。

试验菌：酵母菌，白色念珠菌 01-5，01-1，02-6，白色念珠菌 CMCC，黑曲霉，新型隐球菌，红色隐球菌，疣状毛菌。

结果(MIC)如下表：

	氟康唑 ($\mu\text{g/ml}$)	4, 4' -双异秦皮定 ($\mu\text{g/ml}$)
酵母菌	64	>128
白色念珠菌	> 128	64
白色念珠菌	>128	>128
白色念珠菌 01-5	128	64
白色念珠菌 CMCC	64	>128
白色念珠菌 02-6	64	32
白色念珠菌 01-1	128	64
黑曲霉	>128	128
新型隐球菌	16	64
红色隐球菌	16	16
疣状毛菌	128	128

结论：4, 4' -双异秦皮定对白色念珠菌的抗菌活性弱，MIC 为 128、>128 $\mu\text{g/ml}$ ，对霉菌中的黑曲霉菌、新型隐球菌、红色隐球菌、疣状毛菌具有抗菌活性，MIC 值各为 128, 64, 16, 128 $\mu\text{g/ml}$ ，其抗菌作用强弱与氟康唑基本相同。

实施例 18 细菌回复突变试验

按照《新药（西药）临床前研究指导原则汇编（药理学、毒理学）》中致突变实验的要求，设定 5、50、500、1000、5000 $\mu\text{g}/\text{皿}$ 5 个剂量组，在无 S_0 实验系统中，对于 4, 4' -双异秦皮定进行了检测。结果显示，4, 4' -双异秦皮定高剂量(5000 $\mu\text{g}/\text{皿}$)可抑制 TA97、TA98、TA100、TA102 各菌株的细菌生长，其它 4 个剂量未见对各菌株的菌落数增加或抑制。提示，在本实验条件下，4, 4' -双异秦皮定在高剂量时有抑制细菌生长作用，其余剂量对鼠沙门氏菌各菌株无诱变作用。

实施例 19 4, 4' -双异秦皮定诱发哺乳动物细胞 CHL 染色体畸变试验
用 CHL 细胞评价 4, 4' -双异秦皮定的诱变作用。先按常规方法求得 IC_{50} ，将其设为最高浓度剂量，再按 0.5 倍数依次稀释，共设 3 个剂量组。实验在 $-S_0$ 实验

系统进行。4,4'-双异秦皮定的 IC_{50} 为 $248\mu\text{g/ml}$ ，其剂量设定为：62、124、 $248\mu\text{g/ml}$ ，将药物加入细胞培养直接作用至 24h，以观察 4,4'-双异秦皮定对 CJL 细胞有否诱变作用。结果显示，在本实验条件下，在 $-S_9$ 实验系统中，4,4'-双异秦皮定高剂量 ($248\mu\text{g/ml}$) 畸变率为 12%，而中、低剂量组畸变率均为 1%，三个剂量组的畸变率未显示出剂量相关关系。重复了两次试验，结果相似。因此，在此实验条件下，认为 4,4'-双异秦皮定在较高剂量时为弱诱变剂。

实施例 20 4,4'-双异秦皮定小鼠骨髓微核试验

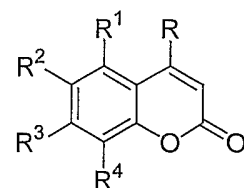
试验选用 ICR 小鼠 70 只，随机分为 7 组，每组 10 只，雌雄各半。小鼠单次灌胃 4,4'-双异秦皮定的 $MTD > 5000\text{mg/kg}$ ，因此最高剂量选择 5000mg/kg ，共设 5000、2500、1250、625 mg/kg 4 个剂量组、1 个阴性和 1 个阳性对照组。每天灌胃 1 次，连续 2 天。于末次投药后 24h 取样，镜检。结果表明，在本实验条件下，4,4'-双异秦皮定化合物无诱发小鼠骨髓嗜多染红细胞微核率增加的作用。

实施例 21 毒性试验：

考虑 4,4'-双异秦皮定具有抗真菌作用，因此在细菌回复突变试验中，在高剂量时具有抑制细菌生长作用，是符合它本身的药效学作用的。在 CHL 染色体畸变试验中，只在较高的剂量显示出弱的诱变活性，如有必要，可进一步试验确定。

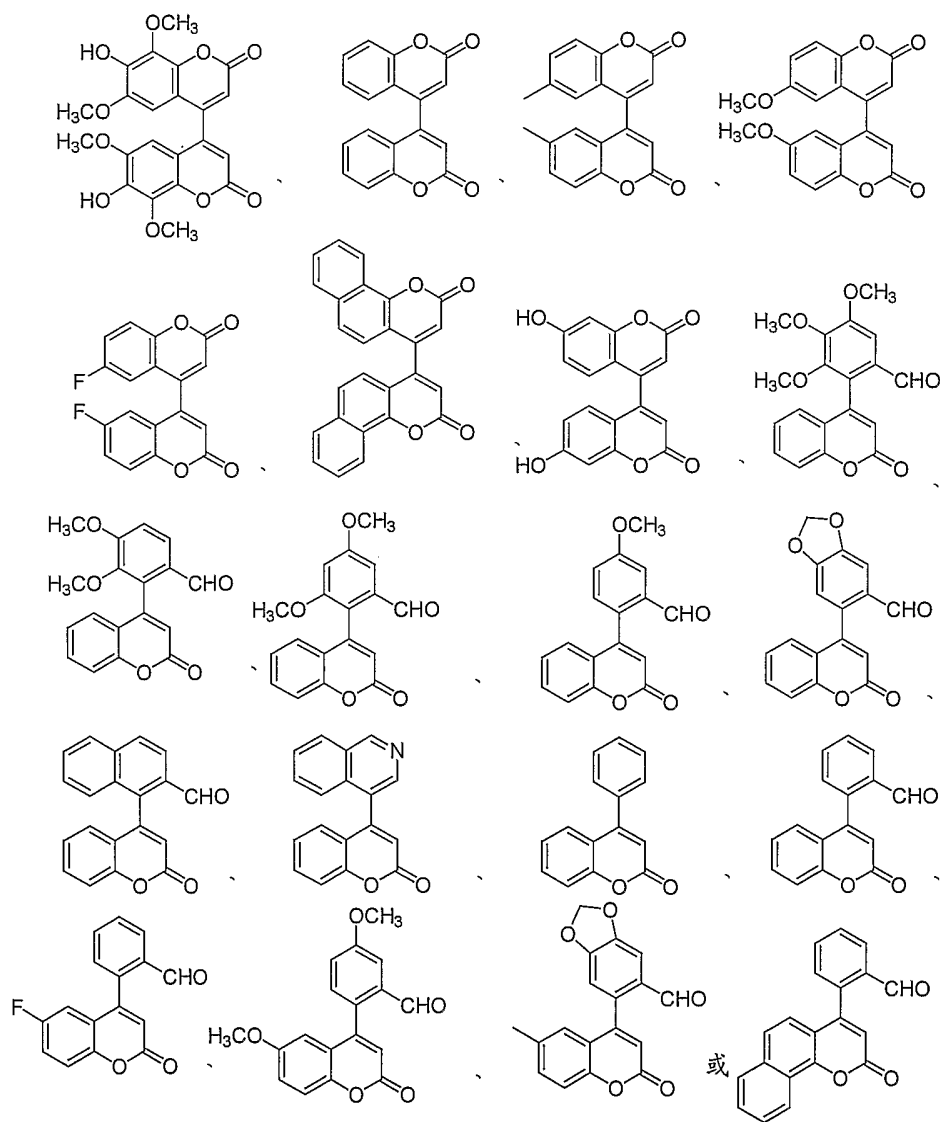
体内小鼠急毒试验结果表明：4,4'-双异秦皮定的 LD_{50} 测不出，只能检测最大耐受量为 $MTD > 5\text{g/kg}$ (14 只小鼠，观察 14 天，无死亡)，说明毒性很小。我们同时检测了氟康唑的 LD_{50} 约为 1.6g/kg (4 只小鼠，观察 14 天，死亡 2 只)，因此 4,4'-双异秦皮定的毒性比氟康唑大约小 3 倍。更重要的是无诱发小鼠骨髓微核率增加的作用。因此，4,4'-双异秦皮定很可能是一个毒性小于氟康唑，而抗真菌作用较强的新型化合物。

权利要求书

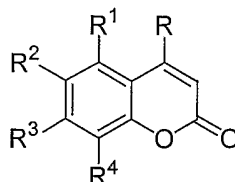


1. 一种 4-取代香豆素类化合物，其具有如下结构式：，其中 R 为 H、CHO、OCH₃、X、NO₂、C₁₋₁₀ 的烃基、CN 或 COOCH₃ 基团取代的芳基，其中芳基为苯基、萘基或氮杂芳基；或者 R¹、R²、R³、R⁴ 取代的香豆素基；R¹、R²、R³、R⁴ 为 H、C₁₋₁₀ 的烃基、X、NO₂、CN、OCH₃、COOCH₃ 或 OR⁵；R² 和 R³ 还可以是 -OCH₂O-；R⁵ 为 H、C₁₋₁₀ 的烃基；X 为卤素。

2. 如权利要求 1 所述的一种 4-取代香豆素类化合物，其特征是具有如下结构式：



3. 一种如权利要求 1 所述的 4-取代香豆素类化合物的合成方法, 其特征是用分子式为 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 取代的香豆素磺酸酯类化合物作为底物, 用二价或零价的钚或镍化合物和膦配体作为催化剂, 在有机溶剂中和 Zn 存在下, 以 60~100 °C 的温度下, 与卤代芳香烃、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 取代的卤代香豆素类化合物或另一个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 取代的香豆素磺酸酯类化合物反应 0.5 到 20 小时得到结构式为



的香豆素类化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 取代的香豆素磺酸酯类化合物与二价或零价的钚或镍化合物、膦配体、Zn 和卤代芳香烃、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 取代的卤代香豆素类化合物或另一个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 取代的香豆素磺酸酯类化合物的摩尔比为 1:0.05~1:0.05~1:1~5:1~10, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 或 R_4 如权利要求 1 所述, 所述的芳香烃是 H、CHO、OCH₃、X、NO₂、C₁₋₁₀ 的烃基、CN、COOCH₃ 等基团取代的卤芳基或卤代萘基或卤代氮杂芳基;

4. 如权利要求 3 所述的一种 4-取代香豆素类化合物的合成方法, 其特征是所述的二价或零价的钚或镍化合物是二(三苯基膦)二氯化钚、二(三苯基膦)二氯化镍、四(三苯基膦)钚或四(三苯基膦)镍。

5. 如权利要求 3 所述的一种 4-取代香豆素类化合物的合成方法, 其特征是所述的膦配体是 1, 2-二(二苯基膦)乙烷、1, 3-二(二苯基膦)丙烷、1, 4-二(二苯基膦)丁烷、1, 1'-二(二苯基膦)二茂铁、2, 2'-二(二苯基膦)联萘或三苯基膦。

6. 权利要求 1 所述的一种 4-取代香豆素类化合物的用途, 其特征是用于抗真菌的药物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2004/000491

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D311/18,A61P31/10,A61K31/343

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)

IPC7, C07D, A61P, A61K

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)

PAJ,WPI,EPODOC,CA,STN,CNPAT Coumarin,naphthopyran, naphthopyrone, benzopran, benzopyrone, neoflzvoid, bicoumarin,

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP-2876129B2 (DAISO CO. LT) ,22 Jan.1999 (22.01.1999) , claims, example 1-74,table 1	1
X	WO-9825608A(BIO'S SR L et al), 18.June.1998 (18.06.1998), claims, example 4,6	1
X	Lei jianguang et al, "the first total synthesis of 4,4-bisoxfraxidin",Chinese J. Chem., (2002),20,1263-1267, the whole document	1-5
X	Pharkphoom P. et al; "a new biscoumarin from impatiens balsamina root cultures" , Planta Medica, (1998),64,774-775,compound1	1,2
X	Paradkar M. V. et al; "a facile synthesis of new [4,4-bi-2H-1-benzopyran]-2,2-diones", Synthetic Communications,(1988), 18(6),589-596, 表 1, compound 3a-c	1,2

☒ 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	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search

01/08/2004

Date of mailing of the international search report

26 · AUG 2004 (26 · 08 · 2004)

Name and mailing address of the ISA/

State Intellectual Property Office Of the People's Republic of China
No. 6, Xi Tu Chneg Road, Haidian District, Beijing 100088
Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No. (86-10)62085590



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2004/000491

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Zhang yanying et al, "a study on the synthesis and spectra characteristics of coumarins", Dyestuffs and Coloration,(2002),40 (2) , 68—70, the whole document	1
X	Min-liang Yao et al , "a novel and convenient method to 4-substituted coumarins",Heteroatom Chem., (2000),11(6),380-382, table 1	1,2
X	Laurent Schio et al , "tosylates in palladium-catalysed coupling reactions. Application to the synthesis of arylcoumarin inhibitors of gyrase B", Tetrahedron Lett., (2000),41,1543-1547,table1	1,2
X	Jayati et al , "Palladium in organic synthesis:Part IV palladium(0) catalyzed arylation of coumarin",Indian J. Chem. , (1996),35B,588-589, table 1	1,2
X	Bose et al , "synthesis of 4-phenylcoumarins" , Indian J. Chem. , (1990),29B,422-424, table 1	1
X	Dervilla, "a new approach to neoflavonoid synthesis" ,J. Chem. Soc. Perkin Trans.,(1990),1,2851-2852, table 1	1
X	Zhang yanying et al, "current development in synthetic methods for arylcoumarins", Dyestuffs and Coloration, (2002),40(1),39-41, the whole document	1
A	Mohammad et al, "biomimetic synthesis of some novel coumarin dimers" ,Tetrahedron , (1996), 52(11),3991-3996	1,2
A	Johannes, "synthesis of the natural coumarins (E)-suberenol, cyclobisubero diene and two other related new coumarins", J. Reisch, Natural Products Chem., (1990),139,931-933	1,2
A	Soroush et al, "synthesis and antifungal activity of coumarins and angular furanocoumarins", Bioorg. Med. Chem.,(1999),7,1933-1940	1,2
A	Hao xiaojang et al, "the chemical constituents of boenninghausenia sessilicarpa" , Acta Botanica Yunnanica, (1994) , 16 (3) , 310—312	1,2
A	Zhao yajun et al , "a reverse friedel-crafts reaction and the synthesis of enzo[h]coumarin", Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Perkinensis, (1994) , 30 (4) , 421—424	1
A	WO-9804572A(Kureha Chem. Industry CO. LTD.), 05.Feb.1998(05.02.1998),the whole documents	1
A	US-4083857A(Fisons Lim.),11.Apr.1978(11.04.1978), the whole documents	1
A	US-5554611A(Cassella Aktiengesellschaft),10. Sep. 1996(10.09.1996),the whole documents	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2004/000491

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
JP2876129B2	22-05-1999	JP2191269A	27-07-1990
		JP2876129B2	22-05-1999
WO9825608A	18-06-1998	ITRM960851A	10-06-1998
		WO9825608A	18-06-1998
		AU7845098A	03-07-1998
		IT1289238B	29-09-1998
WO9804572A	05-02-1998	None	
US4083857A	11-04-1978	GB1518291A	19-07-1978
		US4083857A	11-04-1978
US5554611A	10-09-1996	DE4337906A	11-05-1995
		EP0655242A	31-05-1995
		EP19940116789	25-10-1994
		JP7252147A	03-10-1995

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2004/000491

A. 主题的分类

C07D311/18,A61P31/00,A61K31/343

按照国际专利分类表(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 7 C07D A61P A61K

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))

PAJ,WPI,EPODOC,CA,STN,CNPAT

Coumarin,naphthopyran, naphthopyrone, benzopran, benzopyrone, neoflvoid, bicoumarin, dicoumarin, biscoumarin

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
X	JP2876129B2, 22.1月.1999年(22-01-1999), 权利要求, 实施例1—74, 表1	1
X	WO9825608A, 18.6月1998年(18-06-1998), 权利要求, 实施例4, 6	1
X	Lei jianguang et al, "the first total synthesis of 4,4-bisoxfraxidin", Chinese J. Chem., (2002), 20, 1263-1267	1-5
X	Pharkphoom P. et al; "a new biscoumarin from impatiens balsamina root cultures", Planta Medica, (1998), 64, 774-775, 化合物1	1,2
X	Paradkar M. V. et al; "a facile synthesis of new [4,4-bi-2H-1-benzopyran]-2,2-diones", Synthetic Communication, (1988), 18(6), 589-596, 表1, 化合物3a-c	1,2
X	张彦英等, "香豆素类化合物的合成及其光谱性质的研究", 染料与染色, (2003), 40(2), 68-70, 试验部分	1
X	Min-liang Yao et al, "a novel and convenient method to 4-substituted coumarins", Heteroatom Chem., (2000), 11(6), 380-382, 表1	1-2
X	Laurent Schio et al, "tosylates in palladium-catalysed coupling reactions. Application to the synthesis of arylcoumarin inhibitors of gyrase B", Tetrahedron Lett., (2000), 41, 1543-1547, 表1	1-2

☒ 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, 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

“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

01/08/2004

国际检索报告邮寄日期

26.8月2004(26.08.2004)

中华人民共和国国家知识产权局(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

电话号码: (86-10)62085590



C(续). 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
X	Jayati et al, "Palladium in organic synthesis:Part IV palladium(0) catalyzed arylation of coumarin", Indian J. Chem. , (1996),35B,588-589,表 1	1-2
X	Bose et al, "synthesis of 4-phenylcoumarins" , Indian J. Chem. , (1990),29B,422-424,表 1	1
X	Dervilla, "a new approach to neoflavonoid synthesis" ,J. Chem. Soc. Perkin Trans.,(1990),1,2851-2852,表 1	1
X	张彦英等, "芳基取代香豆素的合成方法的研究" ,染料与染色, (2003) ,40(1),39-41,试验部分	1
A	Mohammad et al, "biomimetic synthesis of some novel coumarin dimers" ,Tetrahedron , (1996), 52(11),3991-3996,全文	1-2
A	Johannes, "synthesis of the natural coumarins (E)-suberenol, cyclobisubero diene and two other related new coumarins", J. Reisch, Natural Products Chem., (1990),139,931-933,全文	3-5
A	Soroush et al, "synthesis and antifungal activity of coumarins and angular furanocoumarins", Bioorg. Med. Chem.,(1999),7,1933-1940,全文	1-2
A	郝小江等, "石椒草的化学成分" , 云南植物研究, (1994) , 16 (3) , 310—312	1
A	赵亚军等, "一种逆付克反应及苯并[h]香豆素的合成" ,北京大学学报 (1994) ,30 (4) ,421—424	1
A	WO-9804572A, 05.2 月.1998 年 (05-02-1998) , 全文	1
A	US-4083857A, 11.4 月.1978 年 (11-04-1978) , 全文	1
A	US-5554611A,10.9 月.1996 年 (10-09-1996) ,全文	1

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2004/000491

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
JP 2876129 B2	22-01-1999	JP 2191269 A	27-07-1990
		JP 2876129 B2	22-01-1999
WO 9825608 A	18-06-1998	ITRM 960851 A	10-06-1998
		WO 9825608 A	18-06-1998
		AU 7845098 A	03-07-1998
		IT 1289238 B	29-09-1998
WO 9804572 A	05-02-1998	WO 9804572 A	05-02-1998
US 4083857 A	11-04-1978	GB 1518291 A	19-07-1978
		US 4083857 A	11-04-1978
US 5554611 A	10-9-1996	DE 4337906 A	11-05-1995
		EP 0655242 A	31-05-1995
		EP 19940116789	25-10-1994
		JP 7252147 A	03-10-1995
		US 5554611 A	10-09-1996