

(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
2008 年 6 月 5 日 (05.06.2008)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2008/064558 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 493/18 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2007/003296

(22) 国际申请日: 2007 年 11 月 21 日 (21.11.2007)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200610144186.3
2006 年 11 月 29 日 (29.11.2006) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 四川科伦药业股份有限公司(SICHUAN KELUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国四川省成都市新都卫星城工业开发区南二路, Sichuan 610500 (CN)。

(71) 申请人及

(72) 发明人: 石雁羽(SHI, Yanyu) [CN/CN]; 中国四川省成都市新都卫星城工业开发区南二路, Sichuan 610500 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 程志鹏(CHENG, Zhipeng) [CN/CN]; 中国四川省成都市新都卫星城工业开发区南二路, Sichuan 610500 (CN)。 梁隆

(LIANG, Long) [CN/CN]; 中国四川省成都市新都卫星城工业开发区南二路, Sichuan 610500 (CN)。 祝华军(ZHU, Huajun) [CN/CN]; 中国四川省成都市新都卫星城工业开发区南二路, Sichuan 610500 (CN)。 李明验(LI, Mingyan) [CN/CN]; 中国四川省成都市新都卫星城工业开发区南二路, Sichuan 610500 (CN)。

(74) 代理人: 北京安博达知识产权代理有限公司(AM-BOYNA INTELLECTUAL PROPERTY AGENT LTD.); 中国北京市海淀区蓟门里小区和景园A座 3-102室, Beijing 100088 (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, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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 (AM, AZ, BY,

[见续页]

(54) Title: BROMO-DIHYDROARTEMISININ AND ITS PREPARATION

(54) 发明名称: 溴代双氢青蒿素及其制备方法

(57) Abstract: The present invention discloses bromo-dihydroartemisinin. The invention also provides a method for preparation of bromo-dihydroartemisinin comprising the following steps: dihydroartemisinin is dissolved in a protecting solvent of bromination; bromine or bromide is added to the mixture at 0-40°C and mixed for 10-200 minutes; then the resultant is filtered and washed by adding debrominating solvent; the organic layer is collected and concentrated in vacuo after dehydration; the residue is recrystallized from n-hexane. The antitumor test in vitro shows that bromo-dihydroartemisinin has good antitumor activity.

(57) 摘要:

本发明涉及溴代双氢青蒿素。本发明还提供了溴代双氢青蒿素的制备方法, 包括如下步骤: 将双氢青蒿素加入溴化反应的保护溶剂中溶解, 于 0~40°C 下加入溴素或溴化物, 搅拌 10~200 分钟后, 过滤, 加入除溴溶液洗涤, 收集有机层, 有机层脱水后减压浓缩, 正己烷重结晶, 即得。体外抗肿瘤实验表明, 所述溴代双氢青蒿素具有较好的抗肿瘤效果。



WO 2008/064558 A1



KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告。

溴代双氢青蒿素及其制备方法

技术领域

本发明涉及化学领域，具体的说，涉及溴代双氢青蒿素及其制备方法。

5 背景技术

恶性肿瘤是目前危害人民生命健康的最严重疾病之一。据世界卫生组织(WHO)统计资料表明，全世界癌症每年发病约 1000 万人，死亡约 700 万人。肿瘤是一种全身性的复杂系统疾病，手术和放疗只能解决局部问题。化学药物在杀灭肿瘤细胞方面，有相当的效果，但有严重的局限：一、毒副作用太大，许多癌症患者并非死于肿瘤，而是死于化学药物的毒副作用。二、耐药性高。药物使用几年后，效力明显下降，为达到原先效果，临床不得不加大药量，从而产生更强的毒副作用，科学家也不得不研发一个又一个新药。从天然动、植物中寻找毒性低、疗效高的抗癌活性成分就成为近年国内、外科学工作者研究的热点之一，其中有代表性药物，如紫杉醇、喜树碱、金钱松、沙尔威辛等。不过，目前的天然药物提取物缺点也很明显：第一是作用靶点单一；第二是耐药性问题依然存在，第三是毒副作用依然很强。

一个突破性的工作是：美国华盛顿大学赖亨利教授及其助理在离体实验中证实，从中草药艾蒿中提炼的青蒿素具有神奇的杀死癌细胞的能力。“它不但有效，而且选择性非常强。对癌细胞有很高的毒性，但对正常细胞的影响很小。”（US 55578637）

青蒿素为我国特有的黄青蒿提取物，在我国作为药用已有 3000 年历史，作为治疗疟疾的特效药物也有 32 年的历史。青蒿素能控制疟疾的机理在于，它能与疟原虫体内的高浓度的铁相互作用。当青蒿素与铁相遇，随之发生化学反应，放出大量的带电原子，化学家称为“自由基团”。自由基团将攻击细胞膜，使之相互分离并杀死单个疟

原虫细胞。

7年前,美国的赖教授开始设想同样的机理一定也能作用于癌症:癌症细胞分裂时需要大量铁质才能复制 DNA,因此癌细胞的铁质含量比正常细胞高出许多。经研究发现,癌细胞比正常细胞含铁高 5-15 倍,高的达 50 倍,最高的白血病癌细胞居然达 1000 倍。赖教授称:“它不但有效,而且选择性非常强。对癌细胞有很高的毒性,但对正常细胞的影响很小。”它有可能成为无毒的高效抗癌药。

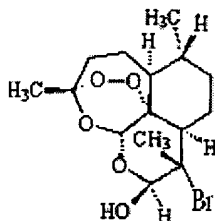
这种推测在临床实验中得到了广泛支持:将若干组乳腺癌细胞和正常乳腺细胞与转铁蛋白接触,8 小时以后,只剩下 25%癌细胞。16 小时过去以后,几乎所有癌细胞都死亡了,而正常细胞不受影响。例如一只患有严重骨癌的狗已经不能行走,在接受青蒿素辅之以铁的治疗下,5 天就完全恢复。

青蒿素作为抗癌药物有以下几大优点:疗效较好,广谱抗癌,治愈时间短;专一性强、无毒副作用;不放疗、不化疗、治疗无痛苦;费用低,还可用作预防用药。但其药效还是不如现在市场上用量较大的阿霉素等化学药物强,限制了临床上的应用。

发明内容

本发明的目的是提供一种抗癌效果好、毒性低的青蒿素的衍生物。

为了实现本发明的目的,本发明提供了溴代双氢青蒿素,其结构通式如下所示:



本发明还提供了一种溴代双氢青蒿素的制备方法,包括如下步骤:将双氢青蒿素加入溴化反应的保护溶剂中溶解,于 0~40℃下加

入溴素或溴化物，搅拌 10~200 分钟后，过滤，加入除溴溶液洗涤，收集有机层，有机层脱水后减压浓缩，正己烷重结晶，即得，其中 0.1mol 双氢青蒿素加入 500~1000ml 保护溶剂和 10~150ml 除溴溶液，0.1mol 双氢青蒿素加入溴素或溴化物 0.1~1mol。

- 5 所述保护溶剂优选为二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、硝基甲烷、二甲基甲酰胺、乙酸或乙腈。

所述除溴溶液优选为硫代硫酸钠水溶液、碳酸氢钠水溶液、碳酸钠水溶液、氯化钠水溶液或水。

- 10 溴化反应时优选加入二氧化锰、硅铝酸盐或卤化亚铜；或钨灯直接照射，以起到催化的作用。

体外抗肿瘤实验表明，所述溴代双氢青蒿素具有较好的抗肿瘤效果。

附图说明

- 图1 溴代双氢青蒿素分子结构示意图。
15 图2 溴代双氢青蒿素分子结构示意图。
图3 溴代双氢青蒿素的红外谱图。
图4 溴代双氢青蒿素的质谱谱图。

具体实施方式

以下实施例用于说明本发明，但不用来限制本发明的范围。

20 实施例 1

- 9g 双氢青蒿素和 300ml 乙腈混合，并于 40℃ 温度下导入溴水 2ml，溴水导管要深入反应物的底部，同时进行搅拌，以便反应物与溴水充分接触，50 分钟后，向反应混合物中加入 9ml 10% 的硫代硫酸钠溶液，收集有机相，再加入 60ml 10% 的碳酸氢钠溶液，加乙酸乙酯收集有
25 机层，有机层用无水硫酸钠脱水后减压浓缩成结晶，干燥，得到溴代双氢青蒿素，为微黄块状结晶，用正己烷重结晶得白色针状结晶。

$\text{IR}_{\text{v}}^{\text{KBr}}_{\text{max}}$: 1745, 1115, 831, 881 cm^{-1} 。溴代双氢青蒿素的红外谱图见图 3，与双氢青蒿素红外谱图相比，多了 995.6、690.5、649.8 等溴峰。特征峰有：青蒿素特有的内氧桥峰值是 831。

溴代双氢青蒿素的质谱见图 4，数据见表 1。质谱报告显示，有同位素现象，溴有同位素，但原双氢青蒿素没有；分子离子峰 m/z 363，与溴代双氢青蒿素分子量相符。

5 表 1 溴代双氢青蒿素的质谱数据

m/z	强度	相 对 强 度 (%)	m/z	强度	相 对 强 度 (%)	m/z	强度	相 对 强 度 (%)	m/z	强度	相 对 强 度 (%)
29	1126	1.72	30	54	.08	34	42	.06	37	65	.1
39	48	.07	41	998	1.52	42	97	15	43	65535	100
44	1137	1.73	45	1404	2.14	46	1421	2.17	47	332	.51
53	378	.58	54	153	.23	55	5834	8.9	56	158	.24
57	2822	4.31	58	3081	4.7	59	1496	2.28	60	507	.77
61	291	.44	66	42	.06	67	2607	3.98	68	565	.86
69	6164	9.41	70	102	.16	71	17209	26.26	72	1417	2.16
73	81	.12	74	121	.18	76	72	.11	77	101	.15
79	2397	3.66	80	10733	16.38	81	11505	17.56	82	9367	14.29
83	4530	6.91	84	2468	3.77	85	2944	4.49	86	167	.25
87	337	.51	91	932	1.42	92	134	.2	93	10251	15.64
94	1742	2.66	95	10107	15.42	96	1156	1.76	97	6798	10.37
98	741	1.13	99	1716	2.62	100	407	.62	101	330	.5
103	69	.11	104	73	.11	105	6284	9.59	106	866	1.32
107	10181	15.54	108	1468	2.24	109	8669	13.23	110	1774	2.71
111	3641	5.56	112	635	.97	113	2661	4.06	114	188	.29
115	244	.37	116	88	.13	117	425	.65	118	84	.13
119	5719	8.73	120	1236	1.89	121	31587	48.2	122	4790	7.31
123	5460	8.33	124	1760	2.69	125	3540	5.4	126	396	.6
127	431	.66	128	62	.09	129	638	.97	130	96	.15
131	2546	3.88	132	1003	1.53	133	12822	19.57	134	1858	2.81
135	7732	11.8	136	1204	1.84	137	7154	10.92	138	2301	3.51
139	3471	5.3	140	315	.48	141	481	.73	142	171	.26
143	525	.8	144	298	.45	145	1308	2	146	423	.65
147	4093	6.25	148	919	1.4	149	8480	12.94	150	25.56	3.9
151	8104	12.37	152	1038	1.38	153	483	.74	154	97	.15
155	467	.71	156	493	.75	157	928	1.42	158	817	1.25
159	2317	3.54	160	2407	3.67	161	11117	16.96	162	5379	8.21
163	8433	12.87	164	1805	2.75	165	9586	14.63	166	1687	2.57
167	3805	5.81	168	168	.26	169	214	.33	170	127	.19
171	325	.5	172	294	.45	173	2124	3.24	174	752	1.15
175	3854	5.88	176	647	.99	177	4799	7.32	178	12161	18.56
179	9506	14.51	180	1638	2.5	181	1125	1.72	182	137	.21
183	486	.74	184	96	.15	185	485	.74	186	366	.56
187	12681.93	188	274	.42	189	2196	3.35	190	698	1.07	

191	1915	2.92	192	.91	7.77	193	8844	13.5	194	3286	5.01
195	4068	6.21	196	648	.99	197	136	.21	198	152	.23
199	421	.64	200	484	.74	201	228	.35	202	2160	3.3
203	884	1.35	204	1655	2.53	205	469	.72	206	1706	3.3
207	430	.66	207	4469	6.82	209	1659	2.53	210	5103	7.79
211	1196	1.82	212	835	1.27	213	420	.64	214	522	.8
215	444	.68	216	939	1.43	217	620	.95	218	1801	2.75
219	4296	6.56	220	8135	12.41	221	1278	1.95	222	6697	10.22
223	958	1.46	224	724	1.1	225	296	.45	226	214	.33
227	334	.51	228	354	.54	229	4062	6.2	230	779	1.19
231	3816	5.82	232	833	1.27	233	11411	17.41	234	2249	3.43
235	1877	2.86	236	752	1.15	237	3421	5.22	238	736	1.12
239	252	.38	240	100	.15	241	530	.81	242	92	.14
243	588	.9	244	351	.54	245	179	.27	246	528	.81
247	1174	1.79	248	513	.78	249	726	1.11	250	2767	4.22
251	1037	1.58	252	157	.24	253	4585	7	254	675	1.03
255	181	.28	256	283	.43	257	306	.47	258	302	.46
259	2028	3.09	260	238	.36	261	1374	2.1	262	225	.34
263	43	.07	264	177	.27	265	220	.34	266	1235	1.88
267	168	.26	268	56	.09	269	468	.71	270	51	.08
271	3268	4.99	276	399	.61	279	66	.1	280	298	.45
275	3268	4.99	276	399	.61	279	66	.1	280	298	30.17
281	149	.23	282	255	.39	283	155	.24	284	108	.16
286	59	.09	287	1063	1.62	288	102	.16	289	696	1.06
290	156	.24	291	134	.2	292	156	.24	293	130	.24
294	286	.44	295	202	.32	296	99	.15	297	150	.23
298	108	.16	299	48	.12	300	149	.23	301	648	.99
302	201	.31	303	552	.84	304	444	.68	305	93	.14
307	79	.12	308	149	.23	309	100	.15	310	93	.14
312	83	.13	313	745	1.14	314	168	.26	315	614	.94
316	904	1.38	317	198	.3	318	468	.71	319	192	.29
322	45	.07	325	56	.09	326	166	.25	327	302	.46
328	399	.61	329	272	.42	330	4301	6.56	331	540	.82
332	3956	6.04	333	572	.87	334	73	.11			

化学名称为 6-Br- (3R, 5aS, 6R, 8aS, 9R, 12S, 12aR) -八氢

-3-甲基-3, 6, 9 三甲基-3, 12-桥氧-12H-吡喃并[4, 3-j]-1, 2-苯并二噻平-10 (3H) 醇。

无紫外吸收。溶于氯仿、丙酮、乙酸乙酯可溶于乙醇、乙醚、微溶于冷石油醚及苯，不溶于水。

5 分子式: $C_{15}H_{24}O_5Br$, 分子量: 363

无色针状结晶, 熔点: $102^{\circ}C$ (分解)。

氧瓶燃烧法测定溴代双氢青蒿素中溴含量为 22.54%, 与溴代双氢青蒿素溴含量相符。

10 溴代双氢青蒿素单晶 - X 衍射图谱证实了所述结构, 其数据见表 2 ~ 8。

表 2. 晶体学和晶体结构精修数据 Crystal data and structure refinement

Empirical formula	$C_{15}H_{23}O_5Br$	
Formula weight	363.24	
Temperature	153(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system, space group	Monoclinic, $P2(1)$	
Unit cell dimensions	$a = 9.9163(4)$ Å	$\alpha = 90$ deg.
	$b = 6.1621(4)$ Å	$\beta = 92.347(1)$ deg.
	$c = 12.7071(5)$ Å	$\gamma = 90$ deg.
Volume	$775.82(7)$ Å ³	
Z, Calculated density	2, 1.555 Mg/m ³	
Absorption coefficient	2.668 mm ⁻¹	
F(000)	376	
Crystal size	$0.64 \times 0.30 \times 0.25$ mm	
Theta range for data collection	3.21 to 27.47 deg.	
Limiting indices	$-12 \leq h \leq 12$, $-8 \leq k \leq 7$, $-16 \leq l \leq 16$	
Reflections collected / unique	7512 / 3278 [$R(\text{int}) = 0.0629$]	
Completeness to $\theta = 27.47$	99.8 %	
Absorption correction	Empirical	
Max. and min. transmission	0.5552 and 0.2800	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	

Data / restraints / parameters	3278 / 1 / 195
Goodness-of-fit on F^2	0.951
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0318$, $wR2 = 0.0748$
R indices (all data)	$R1 = 0.0329$, $wR2 = 0.0755$
Absolute structure parameter	0.009(7)
Extinction coefficient	0.036(4)
Largest diff. peak and hole	0.438 and -0.703 e. \AA^{-3}

表 3 非氢原子坐标及其等效各向同性热参数 Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	U(eq)	x	y	z
Br	7554(1)	2868(1)	7356(1)	28(1)
O(1)	2706(2)	8059(3)	6749(1)	19(1)
O(2)	3400(2)	7125(2)	7690(1)	17(1)
O(3)	1743(2)	4845(3)	6151(1)	20(1)
O(4)	3953(2)	4486(2)	5819(1)	18(1)
O(5)	6011(2)	3777(3)	5204(1)	27(1)
C(1)	2350(3)	4142(4)	8518(2)	18(1)
C(2)	893(2)	4627(4)	8141(2)	22(1)
C(3)	648(2)	6751(4)	7553(2)	22(1)
C(4)	1463(2)	6968(4)	6559(2)	20(1)
C(5)	2947(2)	3958(4)	6553(2)	15(1)
C(6)	3379(2)	4747(3)	7668(2)	14(1)
C(7)	4840(2)	4055(4)	7984(2)	16(1)
C(8)	4884(3)	1695(4)	8409(2)	21(1)
C(9)	3912(3)	1347(4)	9283(2)	23(1)
C(10)	2480(3)	1789(4)	8913(2)	23(1)
C(11)	5811(2)	4409(4)	7061(2)	17(1)
C(12)	5204(2)	3400(3)	6045(2)	18(1)
C(13)	6209(3)	6789(4)	6902(2)	22(1)
C(14)	1501(3)	1316(5)	9785(2)	36(1)
C(15)	747(3)	8277(4)	5700(2)	29(1)

表 4. 键长和键角 Bond lengths [Å] and angles [deg]

	Br-C(11)	1.995(2)
5	O(1)-C(4)	1.416(3)
	O(1)-O(2)	1.473(2)
	O(2)-C(6)	1.466(2)
	O(3)-C(5)	1.391(3)
	O(3)-C(4)	1.439(3)
10	O(4)-C(12)	1.429(3)
	O(4)-C(5)	1.431(2)
	O(5)-C(12)	1.381(2)
	O(5)-H(5O)	0.8400
	C(1)-C(2)	1.533(4)
15	C(1)-C(10)	1.538(3)
	C(1)-C(6)	1.561(3)
	C(1)-H(1)	1.0000
	C(2)-C(3)	1.522(3)
	C(2)-H(2A)	0.9900
20	C(2)-H(2B)	0.9900
	C(3)-C(4)	1.532(3)
	C(3)-H(3A)	0.9900
	C(3)-H(3B)	0.9900
	C(4)-C(15)	1.512(3)
25	C(5)-C(6)	1.543(3)
	C(5)-H(5)	1.0000
	C(6)-C(7)	1.547(3)
	C(7)-C(8)	1.551(3)
	C(7)-C(11)	1.563(3)
30	C(7)-H(7)	1.0000
	C(8)-C(9)	1.516(3)
	C(8)-H(8A)	0.9900
	C(8)-H(8B)	0.9900
	C(9)-C(10)	1.503(4)
35	C(9)-H(9A)	0.9900
	C(9)-H(9B)	0.9900
	C(10)-C(14)	1.531(3)
	C(10)-H(10)	1.0000
	C(11)-C(12)	1.533(3)
40	C(11)-C(13)	1.534(3)
	C(12)-H(12)	1.0000
	C(13)-H(13A)	0.9800
	C(13)-H(13B)	0.9800
	C(13)-H(13C)	0.9800

	C(14)-H(14A)	0.9800
	C(14)-H(14B)	0.9800
	C(14)-H(14C)	0.9800
	C(15)-H(15A)	0.9800
5	C(15)-H(15B)	0.9800
	C(15)-H(15C)	0.9800
	C(4)-O(1)-O(2)	109.11(15)
	C(6)-O(2)-O(1)	111.68(15)
	C(5)-O(3)-C(4)	113.57(17)
10	C(12)-O(4)-C(5)	112.66(15)
	C(12)-O(5)-H(5O)	109.5
	C(2)-C(1)-C(10)	110.5(2)
	C(2)-C(1)-C(6)	111.87(18)
	C(10)-C(1)-C(6)	113.7(2)
15	C(2)-C(1)-H(1)	106.7
	C(10)-C(1)-H(1)	106.7
	C(6)-C(1)-H(1)	106.7
	C(3)-C(2)-C(1)	116.8(2)
	C(3)-C(2)-H(2A)	108.1
20	C(1)-C(2)-H(2A)	108.1
	C(3)-C(2)-H(2B)	108.1
	C(1)-C(2)-H(2B)	108.1
	H(2A)-C(2)-H(2B)	107.3
	C(2)-C(3)-C(4)	113.63(19)
25	C(2)-C(3)-H(3A)	108.8
	C(4)-C(3)-H(3A)	108.8
	C(2)-C(3)-H(3B)	108.8
	C(4)-C(3)-H(3B)	108.8
	H(3A)-C(3)-H(3B)	107.7
30	O(1)-C(4)-O(3)	108.27(19)
	O(1)-C(4)-C(15)	104.44(19)
	O(3)-C(4)-C(15)	108.43(18)
	O(1)-C(4)-C(3)	112.72(17)
	O(3)-C(4)-C(3)	109.51(18)
35	C(15)-C(4)-C(3)	113.2(2)
	O(3)-C(5)-O(4)	106.40(16)
	O(3)-C(5)-C(6)	114.58(17)
	O(4)-C(5)-C(6)	110.62(17)
	O(3)-C(5)-H(5)	108.4
40	O(4)-C(5)-H(5)	108.4
	C(6)-C(5)-H(5)	108.4
	O(2)-C(6)-C(5)	109.62(16)
	O(2)-C(6)-C(7)	104.96(17)
	C(5)-C(6)-C(7)	111.95(16)

	O(2)-C(6)-C(1)	103.58(17)
	C(5)-C(6)-C(1)	113.27(17)
	C(7)-C(6)-C(1)	112.74(17)
	C(6)-C(7)-C(8)	111.2(2)
5	C(6)-C(7)-C(11)	111.42(17)
	C(8)-C(7)-C(11)	112.49(18)
	C(6)-C(7)-H(7)	107.1
	C(8)-C(7)-H(7)	107.1
	C(11)-C(7)-H(7)	107.1
10	C(9)-C(8)-C(7)	112.20(19)
	C(9)-C(8)-H(8A)	109.2
	C(7)-C(8)-H(8A)	109.2
	C(9)-C(8)-H(8B)	109.2
	C(7)-C(8)-H(8B)	109.2
15	H(8A)-C(8)-H(8B)	107.9
	C(10)-C(9)-C(8)	111.48(19)
	C(10)-C(9)-H(9A)	109.3
	C(8)-C(9)-H(9A)	109.3
	C(10)-C(9)-H(9B)	109.3
20	C(8)-C(9)-H(9B)	109.3
	H(9A)-C(9)-H(9B)	108.0
	C(9)-C(10)-C(14)	111.0(2)
	C(9)-C(10)-C(1)	109.8(2)
	C(14)-C(10)-C(1)	111.7(2)
25	C(9)-C(10)-H(10)	108.1
	C(14)-C(10)-H(10)	108.1
	C(1)-C(10)-H(10)	108.1
	C(12)-C(11)-C(13)	111.80(17)
	C(12)-C(11)-C(7)	110.05(17)
30	C(13)-C(11)-C(7)	113.71(17)
	C(12)-C(11)-Br	105.80(14)
	C(13)-C(11)-Br	104.72(16)
	C(7)-C(11)-Br	110.34(14)
	O(5)-C(12)-O(4)	106.93(16)
35	O(5)-C(12)-C(11)	111.32(18)
	O(4)-C(12)-C(11)	106.66(16)
	O(5)-C(12)-H(12)	110.6
	O(4)-C(12)-H(12)	110.6
	C(11)-C(12)-H(12)	110.6
40	C(11)-C(13)-H(13A)	109.5
	C(11)-C(13)-H(13B)	109.5
	H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
	C(11)-C(13)-H(13C)	109.5
	H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5

	H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
	C(10)-C(14)-H(14A)	109.5
	C(10)-C(14)-H(14B)	109.5
	H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5
5	C(10)-C(14)-H(14C)	109.5
	H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5
	H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5
	C(4)-C(15)-H(15A)	109.5
	C(4)-C(15)-H(15B)	109.5
10	H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5
	C(4)-C(15)-H(15C)	109.5
	H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5
	H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5

15 Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

表 5 各向异性参数 Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) .

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

20

		U11	U22	U33	U23	U13	U12
	Br	15(1)	31(1)	38(1)	0(1)	0(1)	3(1)
	O(1)	19(1)	18(1)	20(1)	4(1)	1(1)	0(1)
25	O(2)	21(1)	13(1)	17(1)	0(1)	-1(1)	-1(1)
	O(3)	17(1)	22(1)	20(1)	-4(1)	-2(1)	1(1)
	O(4)	18(1)	22(1)	13(1)	0(1)	4(1)	0(1)
	O(5)	26(1)	31(1)	24(1)	-7(1)	11(1)	1(1)
	C(1)	17(1)	20(1)	16(1)	-4(1)	7(1)	0(1)
30	C(2)	17(1)	27(1)	22(1)	-1(1)	7(1)	-2(1)
	C(3)	15(1)	22(1)	28(1)	-2(1)	5(1)	0(1)
	C(4)	18(1)	19(1)	23(1)	-2(1)	2(1)	2(1)
	C(5)	14(1)	17(1)	15(1)	-1(1)	1(1)	0(1)
	C(6)	15(1)	13(1)	14(1)	-3(1)	4(1)	-3(1)
35	C(7)	17(1)	16(1)	15(1)	-3(1)	1(1)	-2(1)
	C(8)	21(1)	18(1)	24(1)	2(1)	1(1)	1(1)
	C(9)	31(2)	22(1)	17(1)	5(1)	2(1)	-1(1)

	C(10)	27(1)	23(1)	19(1)	2(1)	8(1)	-4(1)
	C(11)	13(1)	17(1)	21(1)	-3(1)	1(1)	0(1)
	C(12)	19(1)	18(1)	18(1)	-3(1)	4(1)	1(1)
	C(13)	20(1)	20(1)	25(1)	-3(1)	5(1)	-5(1)
5	C(14)	40(2)	38(2)	33(1)	11(1)	17(1)	-2(1)
	C(15)	28(1)	30(2)	29(1)	5(1)	-1(1)	6(1)

表 6. 氢坐标及其各向同性热参数 Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

		x	y	z	U(eq)
	H(5O)	6047	2651	4834	32
15	H(1)	2553	5101	9139	21
	H(2A)	578	3424	7676	26
	H(2B)	324	4620	8763	26
	H(3A)	882	7972	8033	26
	H(3B)	-325	6868	7353	26
20	H(5)	2847	2344	6572	18
	H(7)	5159	5023	8575	19
	H(8A)	4656	681	7824	25
	H(8B)	5812	1358	8676	25
	H(9A)	3987	-169	9537	28
25	H(9B)	4159	2320	9880	28
	H(10)	2252	799	8308	28
	H(12)	5054	1808	6140	22
	H(13A)	5410	7628	6674	26
	H(13B)	6887	6879	6364	26
30	H(13C)	6585	7381	7567	26
	H(14A)	1614	2411	10341	44
	H(14B)	1691	-126	10082	44
	H(14C)	572	1358	9492	44

H(15A)	1337	8437	5105	35
H(15B)	522	9714	5972	35
H(15C)	-84	7528	5464	35

5

表 7. 扭角数据 Torsion angles [deg].

	C(4)-O(1)-O(2)-C(6)	46.0(2)
	C(10)-C(1)-C(2)-C(3)	-169.74(18)
10	C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-41.9(3)
	C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	58.4(3)
	O(2)-O(1)-C(4)-O(3)	-73.45(18)
	O(2)-O(1)-C(4)-C(15)	171.17(15)
	O(2)-O(1)-C(4)-C(3)	47.8(2)
15	C(5)-O(3)-C(4)-O(1)	33.0(2)
	C(5)-O(3)-C(4)-C(15)	145.80(19)
	C(5)-O(3)-C(4)-C(3)	-90.2(2)
	C(2)-C(3)-C(4)-O(1)	-93.4(2)
	C(2)-C(3)-C(4)-O(3)	27.2(3)
20	C(2)-C(3)-C(4)-C(15)	148.3(2)
	C(4)-O(3)-C(5)-O(4)	-94.27(19)
	C(4)-O(3)-C(5)-C(6)	28.3(2)
	C(12)-O(4)-C(5)-O(3)	-171.03(16)
	C(12)-O(4)-C(5)-C(6)	63.9(2)
25	O(1)-O(2)-C(6)-C(5)	13.7(2)
	O(1)-O(2)-C(6)-C(7)	134.11(15)
	O(1)-O(2)-C(6)-C(1)	-107.45(16)
	O(3)-C(5)-C(6)-O(2)	-53.1(2)
	O(4)-C(5)-C(6)-O(2)	67.1(2)
30	O(3)-C(5)-C(6)-C(7)	-169.19(18)
	O(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-48.9(2)
	O(3)-C(5)-C(6)-C(1)	62.0(3)
	O(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-177.77(17)

	C(2)-C(1)-C(6)-O(2)	73.0(2)
	C(10)-C(1)-C(6)-O(2)	-160.88(19)
	C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-45.7(3)
	C(10)-C(1)-C(6)-C(5)	80.5(2)
5	C(2)-C(1)-C(6)-C(7)	-174.10(18)
	C(10)-C(1)-C(6)-C(7)	-48.0(2)
	O(2)-C(6)-C(7)-C(8)	158.35(15)
	C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-82.80(19)
	C(1)-C(6)-C(7)-C(8)	46.3(2)
10	O(2)-C(6)-C(7)-C(11)	-75.30(19)
	C(5)-C(6)-C(7)-C(11)	43.5(2)
	C(1)-C(6)-C(7)-C(11)	172.65(17)
	C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-52.6(2)
	C(11)-C(7)-C(8)-C(9)	-178.40(19)
15	C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	60.1(3)
	C(8)-C(9)-C(10)-C(14)	177.0(2)
	C(8)-C(9)-C(10)-C(1)	-59.1(2)
	C(2)-C(1)-C(10)-C(9)	-179.75(18)
	C(6)-C(1)-C(10)-C(9)	53.4(2)
20	C(2)-C(1)-C(10)-C(14)	-56.2(2)
	C(6)-C(1)-C(10)-C(14)	176.9(2)
	C(6)-C(7)-C(11)-C(12)	-49.9(2)
	C(8)-C(7)-C(11)-C(12)	75.7(2)
	C(6)-C(7)-C(11)-C(13)	76.4(2)
25	C(8)-C(7)-C(11)-C(13)	-158.0(2)
	C(6)-C(7)-C(11)-Br	-166.33(14)
	C(8)-C(7)-C(11)-Br	-40.7(2)
	C(5)-O(4)-C(12)-O(5)	171.11(16)
	C(5)-O(4)-C(12)-C(11)	-69.7(2)
30	C(13)-C(11)-C(12)-O(5)	49.8(2)
	C(7)-C(11)-C(12)-O(5)	177.17(18)
	Br-C(11)-C(12)-O(5)	-63.63(18)
	C(13)-C(11)-C(12)-O(4)	-66.5(2)

C(7)-C(11)-C(12)-O(4)	60.9(2)
Br-C(11)-C(12)-O(4)	-179.93(13)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

5 表 8. 氢键数据 Hydrogen bonds [A and deg.].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(5)-H(5O)...O(4)#1	0.84	2.12	2.947(2)	168.6

10 Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+1,y-1/2,-z+1

实施例 2

1.5g 双氢青蒿素和 50ml 二甲基甲酰胺混合，并于 25℃下导入溴素 0.3ml，5 分钟后，向反应混合物中加入 15ml 10%的硫代硫酸钠溶液，收集有机相，再加入 30ml 10%的碳酸氢钠溶液，加乙酸乙酯收集有机层，有机层用无水硫酸钠脱水后减压浓缩成结晶，晶体用正己烷洗涤，滤出结晶，干燥，得到溴代双氢青蒿素，为微黄块状结晶。用正己烷重结晶得白色针状结晶。

实施例 3

20 1.5g 双氢青蒿素和 50ml 乙酸混合，并于 0℃下溴水共 0.3ml，搅拌搅拌反应 200 分钟后，加入水搅拌脱溴，收集有机层减压浓缩成结晶，晶体用正己烷洗涤，滤出结晶，干燥，得到溴代双氢青蒿素，干燥，得白色针状结晶。

实施例 4

25 反应釜用 N₂ 干燥，加入 0.1mol 双氢青蒿素和 1000ml 氯仿，溶解，加入 15g MnO₂，搅匀，并于 30℃温度下导入液溴 0.1mol，同时进行搅拌，60 分钟后，过滤反应物，向过滤物中加入 1000ml 10%的硫代硫酸钠水溶液洗涤，收集有机层。有机层用无水硫酸钠脱水后减压浓缩成白色结晶，晶体用正己烷洗涤，滤出结晶，干燥，得到溴代双氢

青蒿素，为白色针状结晶。

实施例 5

反应釜用 N_2 干燥，加入 0.1mol 双氢青蒿素和 1000ml 四氯化碳，溶解；加入 14g MnO_2 ，搅匀。并于 20℃ 温度下导入液溴，同时进行
5 搅拌反应。200 分钟后，过滤反应物。过滤物用 3000ml 的水搅拌洗涤脱残溴，收集有机层。有机层用无水硫酸钠脱水后减压浓缩成白色结晶，晶体用正己烷洗涤，滤出结晶，干燥，得到溴代双氢青蒿素，为白色针状结晶。

实施例 6

10 反应釜用 N_2 干燥，加入 0.1mol 双氢青蒿素和 1500ml 乙腈，溶解。于 30℃ 下导入液溴 0.15mol，同时进行搅拌。在 1000W 卤素灯光催化下，反应 6 小时。向反应物中加入 30ml 10% 的硫代硫酸钠水溶液洗涤，收集有机层。再加入 100ml 10% 的碳酸氢钠溶液洗涤，收集有机层。有机层用无水硫酸钠脱水后减压浓缩成白色结晶，晶体用正己烷
15 洗涤，滤出结晶，干燥，得到溴代双氢青蒿素，为白色针状结晶。

实施例 7

15g 双氢青蒿素和 500ml 二氯化碳混合，溶解，加入 14g MnO_2 ，搅匀。并于 40℃ 温度下导入液溴共 3ml，同时进行搅拌。90 分钟后，过滤反应物，过滤物再用氯仿精制一次。用无水硫酸钠脱水后减压浓
20 缩成白色结晶，晶体用正己烷洗涤，滤出结晶，干燥，得到溴代双氢青蒿素，为白色针状结晶。

实施例 8

容器充 N_2 后，加入 15g 双氢青蒿素和 500ml 氯仿混合，加入硅铝酸盐催化剂，并于约 30℃ 温度下导入溴和空气的混和物，同时进
25 行搅拌，200 分钟后，过滤，滤液减压蒸馏得粗品。再加入氯仿，用无水硫酸钠脱水后减压浓缩成为溴代双氢青蒿素的白色针状结晶。

实验例 溴代双氢青蒿素体外抗肿瘤活性的研究

1. 材料

1.1 细胞株

人肝癌细胞株 - HepG2, 购自美国 ATCC;

人肺癌细胞株 - A549, 购自中国科学院上海细胞所。

5 1.2 培养基

Dulbecco's Modified Eagle Medium(DMEM): GIBCOBRL, Cat NO:12100-038,

RPMI1640: GIBCOBRL, Cat NO:430-1800EB,

Fetal Bovines Serum:Hyclone, Cat NO:CH30160.03

10 GIBCOBRL, Cat NO:27250-018。

1.3 受试品

溴代双氢青蒿素: 白色粉末, 平均分子量 320。

辅剂: 白色粉末, 大陆蓉东, 批号 20041116。

转移因子: 白色晶状粉末, 平均分子量 79000, 购自 sigma。

15 2. 方法

2.1 细胞培养

HepG2 与 A549 细胞分别常规培养于 10 % FBS/DMEM 与 10 % FBS/RPMI 1640 中, 2 ~ 3 天换液。

2.2 药物配制

20 用十万分之一电子天平精密移取转移因子、辅剂、溴代双氢青蒿素, 其中转移因子、辅剂直接溶于细胞培养基后过滤除菌, 转移因子 $C_0=17.6\text{nM}$, 辅剂 $C_0=5\text{mg/L}$; 而溴代双氢青蒿素先溶于 DMSO 后, 再用细胞培养基稀释到所需浓度, 过滤除菌, $C_0=6.4\text{mg/L}$ 。受试品的不同浓度由低比稀释配制。

25 转移因子、辅剂、溴代双氢青蒿素的溶液均于临用前新鲜配制, 每孔加 $50\mu\text{L}$ 。

2.3 细胞毒试验方法

取对数生长期的 HepG2 与 A549 细胞，常规方法消化后，以 8×10^3 的密度接种于 24 孔细胞培养板。接种 24h 后，分别按表 1、2 分别加入转移因子、相应剂量的辅剂，孵育 8h。加入各剂量的溴代双氢青蒿素，药物作用 72 小时后，常规方法细胞计数结果见表 9、10。

5 3. 结果

表 9 溴代双氢青蒿素对人肝癌细胞株 - HepG2 体外抗肿瘤活性

组别	样本数	药物剂量		溴代双氢青蒿素 (nM)	细胞生存率 (%)
		转移因子 (nM)	辅剂 (mg/L)		
空白对照	4	-	-	-	100.0±9.1
转移因子	4	880	0.25	-	44.7±5.6
	4	880	0.25	1000	23.3±5.3
	4	880	0.05	200	32.7±14.1
溴代双氢青蒿素	4	880	0.01	40	31.3±10.6
	4	880	0.002	8	41.6±3.6

注：辅剂：溴代双氢青蒿素 = 250ng:1nM

表 10 溴代双氢青蒿素对人肺癌细胞株 - A549 体外抗肿瘤活性

组别	样本数	药物剂量		溴代双氢青蒿素 (nM)	细胞生存率 (%)
		转移因子 (nM)	辅剂 (mg/L)		
空白对照	4	-	-	-	100.0±14.9
转移因子	4	880	0.25	-	59.0±9.8
	4	880	0.25	1000	17.4±7.5
溴代双氢青蒿素	4	880	0.025	100	39.0±5.2
	4	880	0.0025	10	58.2±5.2
	4	880	0.00025	1	59.0±13.0

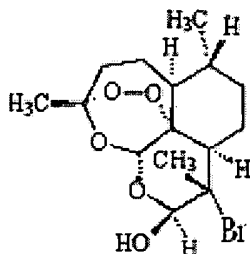
注：辅剂：溴代双氢青蒿素 = 250ng:1nM

10 4. 结论

本实验表明, 溴代双氢青蒿素对人肝癌细胞株 - HepG2 和人肺癌细胞株 - A549 均有非常明显的体外抗肿瘤活性, 对 HepG2 和 A549 细胞的 IC_{50} 分别 $<8nM$ 和 $31.6nM$ 。

权 利 要 求

1、溴代双氢青蒿素，其结构式如下所示：



2、一种溴代双氢青蒿素的制备方法，包括如下步骤：将双氢青蒿素加入溴化反应的保护溶剂中溶解，于 0~40℃ 下加入溴素或溴化物，搅拌 10~200 分钟后，过滤，加入除溴溶液洗涤，收集有机层，有机层脱水后减压浓缩，正己烷重结晶，即得，其中 0.1mol 双氢青蒿素加入 500~1000ml 保护溶剂和 10~150ml 除溴溶液，加入量为 0.1~1mol。

3、如权利要求 2 所述的制备方法，其特征在于，所述保护溶剂为二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、硝基甲烷、二甲基甲酰胺、乙酸或乙腈。

4、如权利要求 2 所述的制备方法，其特征在于，所述除溴溶液为硫代硫酸钠水溶液、碳酸氢钠水溶液、碳酸钠水溶液、氯化钠水溶液或水。

5、如权利要求 2~4 任一所述的制备方法，其特征在于，溴化反应时加入二氧化锰、硅铝酸盐或溴化亚铜。

6、如权利要求 2~4 任一所述的制备方法，其特征在于，溴化反应时钨灯直接照射。

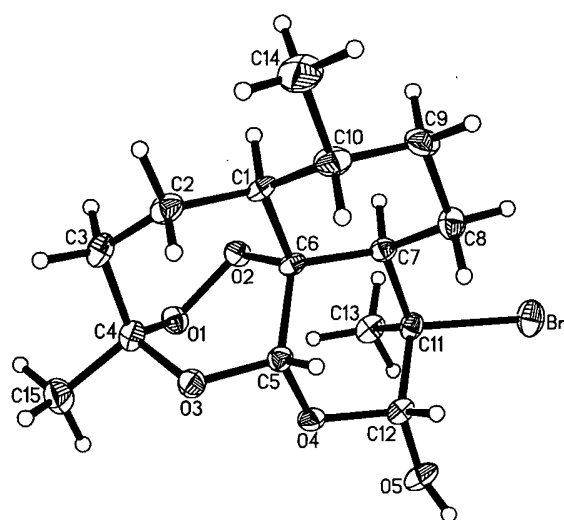


图 1

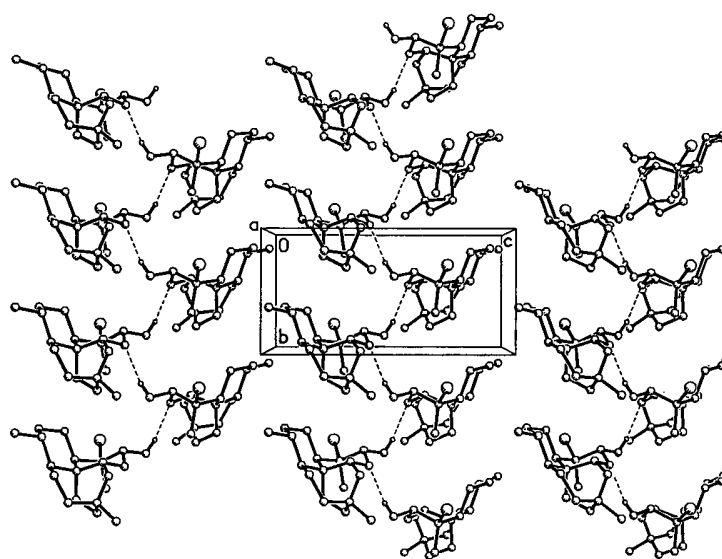


图 2

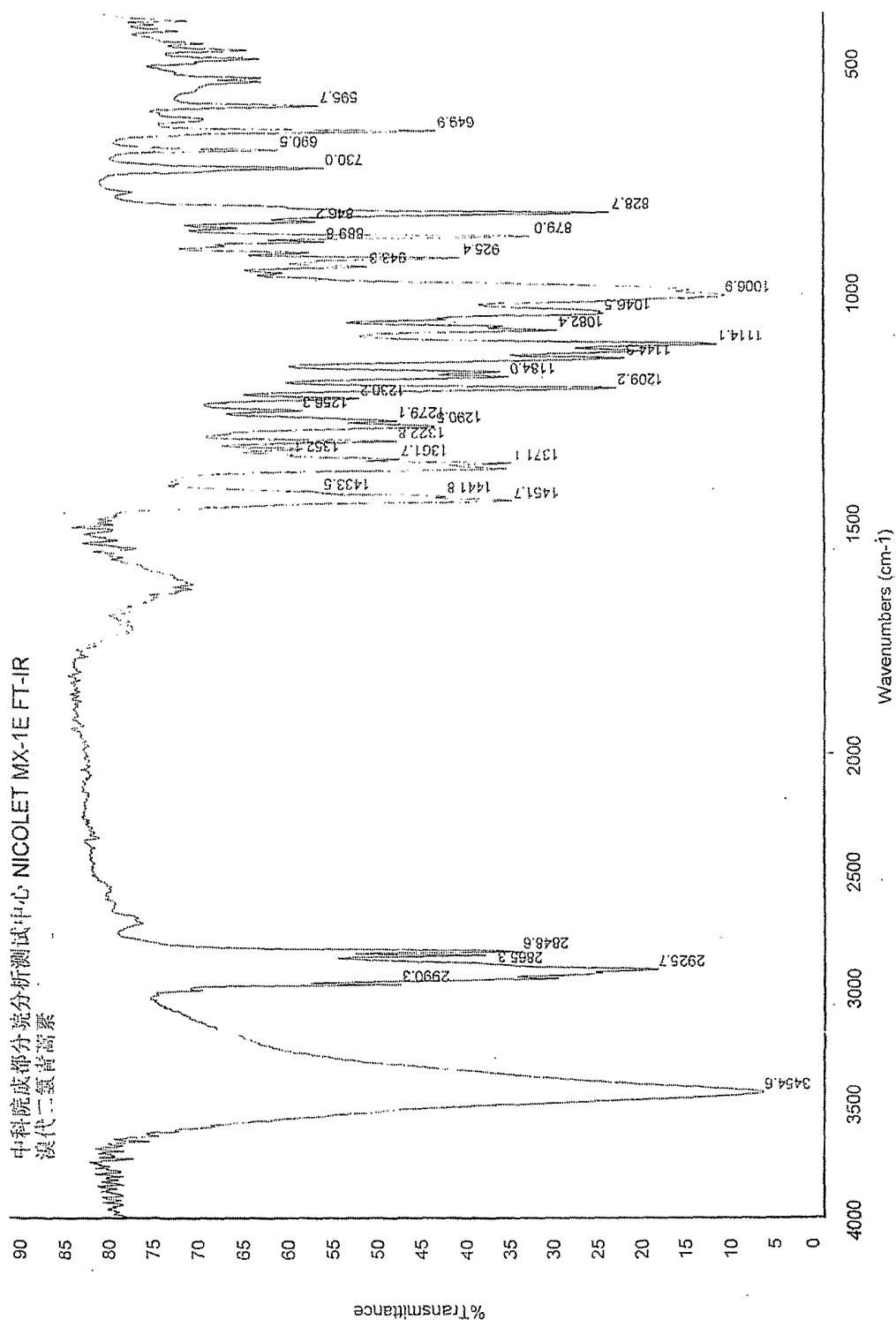


图 3

中国科学院成都分院分析测试中心
有机质谱分析图

文件名: c:\msdata\kd050803a
仪器型号: VG7070E
离子源: EI
分析日期及时间:
扫描次数: 61-4
基峰: 43
峰高: 65535

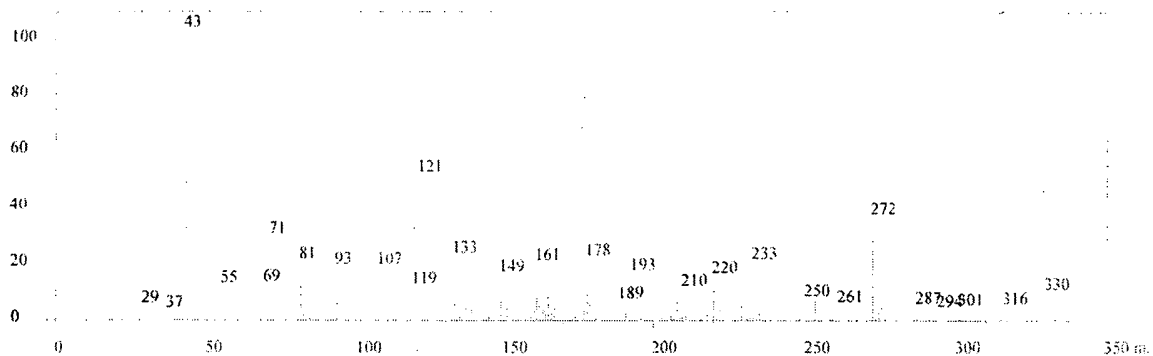


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2007/003296

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

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)

IPC: C07D493/-

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)

CNPAT, EPODOC, WPI, PAJ, CNKI, CAPLUS, REG, +artemisinin+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1680389 A (SICHUAN DALURONGDONG PHARM CO LTD) 12 Oct. 2005 (12.10.2005), see the description, pages 4, 7-8 and 13-20	1-6

☐ 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

04 Jan. 2008 (04.01.2008)

Date of mailing of the international search report

24 Jan. 2008 (24.01.2008)

Name and mailing address of the ISA/CN

The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088

Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

XU Chi

Telephone No. (86-10)62086336

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2007/003296

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

C07D493/18(2006.01)i

A61K 31/357(2006.01)i

A61P 35/00(2006.01)i

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2007/003296

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1680389 A	2005-10-12	none	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2007/003296

A. 主题的分类

参见附加页

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: C07D493/-

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))

CNPAT, EPODOC, WPI, PAJ, CNKI, CAPLUS, REG, 青蒿素, +artemisinin+

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	CN 1680389 A (四川大陆蓉东制药有限公司) 12.10 月 2005 (12.10.2005), 参见说明书第 4 页、说明书第 7-8 页和第 13-20 页	1-6

☐ 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

“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
04.1 月 2008 (04.01.2008)

国际检索报告邮寄日期
24.1 月 2008 (24.01.2008)

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

徐赤
电话号码: (86-10) 62086336

A. 主题的分类

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

C07D493/18(2006.01)i

A61K 31/357(2006.01)i

A61P 35/00(2006.01)i

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2007/003296

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 1680389 A	2005-10-12	无	