

# (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  
2018年5月31日 (31.05.2018)



(10) 国际公布号  
**WO 2018/095377 A1**

(51) 国际专利分类号:

*C07D 209/48* (2006.01) *A61P 1/00* (2006.01)  
*A61K 31/454* (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)

CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, 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)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/112668

(22) 国际申请日: 2017年11月23日 (23.11.2017)

本国际公布:

(25) 申请语言: 中文

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201611041317.5 2016年11月24日 (24.11.2016) CN

(71) 申请人: 天津和美生物技术有限公司 (TIANJIN HEMAY BIO-TECH CO., LTD) [CN/CN]; 中国天津市天津经济技术开发区第六大街110号天润科技园A409-10, Tianjin 300457 (CN)。

(72) 发明人: 张和胜 (ZHANG, Hesheng); 中国天津市天津经济技术开发区第六大街110号天润科技园A409-10, Tianjin 300457 (CN)。曾广怀 (ZENG, Guanghuai); 中国天津市天津经济技术开发区第六大街110号天润科技园A409-10, Tianjin 300457 (CN)。

(74) 代理人: 北京奥文知识产权代理事务所 (普通合伙) (ALLWIN IP); 中国北京市朝阳区南磨房路37号华腾北塘商务大厦2701, Beijing 100022 (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, 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, SM, ST, SV, SY, TH, 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, 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,

(54) Title: PIPERIDINE-2,6-DIONE DERIVATIVE AND TREATMENT FOR ULCERATIVE COLITIS

(54) 发明名称: 哌啶-2,6-二酮衍生物以及溃疡性结肠炎的治疗

(57) Abstract: A piperidine-2,6-dione derivative, a pharmaceutical composition including the compound, and a use thereof in treating ulcerative colitis.

(57) 摘要: 一种哌啶-2,6-二酮衍生物, 包含该化合物的药物组合物及其用于治疗溃疡性结肠炎的用途。



WO 2018/095377 A1

## 哌啶-2,6-二酮衍生物以及溃疡性结肠炎的治疗

### 相关申请

5 本公开要求 2016 年 11 月 24 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的申请号为 201611041317.5、发明名称为“哌啶-2,6-二酮衍生物在治疗炎症性肠病中的应用”的发明专利申请的全部权益，并通过引用的方式将上述发明专利申请的全部内容并入本公开。

### 领域

10 本公开涉及有机化学与药物化学领域。

### 背景

15 溃疡性结肠炎(UC)是一种病因尚不十分清楚的非特异性炎症性疾病。大部分病例是从末端回肠起始的，显微镜下，溃疡性结肠炎局限于粘膜(肠的上皮层)，溃疡性结肠炎病变局限于大肠黏膜及黏膜下层，病变多位于乙状结肠和直肠，也可延伸至降结肠，甚至整个结肠。病程漫长，常反复发作。较少见的溃疡性结肠炎可以并发严重的血性腹泻和中毒性巨结肠，需要手术治疗。溃疡性结肠炎与提高的胃肠道恶性肿瘤风险相关。溃疡性结肠炎出现有不同比例的肠外表现(如肝脏问题、关节炎、皮肤表现和眼部问题)。经研究发现，溃疡性结肠炎与 TH2(type 2 T helper cell, 2 型辅助细胞)介导的体液免疫有关。

20 溃疡性结肠炎临床表现为持续或反复发作的腹泻、黏液脓血便伴腹痛、里急后重和不同程度的全身症状，病程多在 4-6 周以上，可有皮肤、黏膜、关节、眼、肝胆等肠外表现。结肠镜检查并活检是溃疡性结肠炎诊断的主要依据，结肠镜下溃疡性结肠炎病变多从直肠开始，呈连续性、弥漫性分布，表现为：①黏膜血管纹理模糊、紊乱或消失、充血、水肿、质脆、自发性或接触性出血和脓性分泌物附着，亦常见黏膜粗糙、呈细颗粒状；②病变明显处可见弥漫性、多发性糜烂或溃疡；③可见结肠袋变浅、变钝或消失以及假息肉、粘膜桥等。组织学上可见以下主要改变，活动期：①固有膜内弥漫性、急性、慢性炎性细胞浸润，包括中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞等，尤其是上皮细胞间有中性粒细胞浸润和隐窝炎，乃至形成隐窝脓肿；②隐窝结构改变，隐窝大小、形态不规则，排列紊乱，杯状细胞减少等；③可见黏膜表面糜烂、浅溃疡形成和肉芽组织增生。缓解期：①  
25 30 35 粘膜糜烂或溃疡愈合；②固有膜内中性粒细胞浸润减少或消失，慢性炎性细胞减少；③隐窝结构改变可加重，如隐窝减少、萎缩，可见潘氏细胞化生。

活动期溃疡性结肠炎的治疗药物主要有 5-氨基水杨酸(5-ASA)药物(如柳氮磺吡啶和美沙拉嗪)、糖皮质激素类、硫疏嘌呤类、免疫抑

制剂(如环孢素 A)和单克隆抗体类(TNF- $\alpha$  单抗)。轻中度的溃疡性结肠炎以氨基水杨酸类药物单药或合并硫疏嘌呤类药物治疗, 无效后考虑使用全身性激素用药, 氨基水杨酸、硫疏嘌呤和全身激素均无效的中度以及重度溃疡性结肠炎患者推荐使用 TNF- $\alpha$  单克隆抗体。缓解期溃疡性结肠炎以维持治疗为主, 用药一般为氨基水杨酸类、硫疏嘌呤类和 TNF- $\alpha$  单克隆抗体。

5-氨基水杨酸类药物使用过程发现, 50%左右的患者发现呕吐、食欲不振和肝功能障碍等消化器官障碍, 溶血性贫血和叶酸缺乏性贫血等血液系统障碍。另外, 因为具有水杨酸骨架, 所以, 在对水杨酸类药剂显示过敏症状的病例中有出现副作用的可能性, 如腹泻、腹痛、淀粉酶上升和肾功能障碍等。另外, 因为发现柳氮磺吡啶有男性不育和尿带色的副作用, 所以, 对患者也造成精神上的大的压力。由于免疫抑制和短期见效的特性, 皮质类固醇如强的松或布地奈德也可以使用。在皮质类固醇中, 二丙酸氯地米松(beclomethasone dipropionate)对后急性期病人的长期治疗可能有效果。皮质类固醇制剂有骨质疏松症、成长障碍、继发性肾上腺不足、耐糖功能异常、高血压等各种副作用。鉴于其风险大于收益, 皮质类固醇制剂不用于长期治疗。当病人不能通过 5-ASA 和皮质类固醇得到缓解时, 才会在最后给予免疫抑制药物如唑硫嘌呤(azathioprine), 和生物制剂如英夫利昔单抗和阿达木单抗。单抗类药物则可能出现高血压、畏寒、发疹、发热、头痛、湿疹等。由于英夫利昔是嵌合型抗体, 有显示抗原性的可能性, 有时引起急性过敏反应。而且, 患者停用生物制剂会导致疾病的反复发作, 增加疾病的难治性, 生物制剂也会给患者带来较大的经济负担。

溃疡性结肠炎是一种慢性疾病, 需要较长的药物持续时间。以上数据表明还没有可长期有效的治疗溃疡性结肠炎的药物, 尤其是通过口服给药的药物。因此, 存在发展针对慢性用途优化的靶向性更强的溃疡性结肠炎疗法的需求; 或者有效性更好的药物或安全性更好的药物。

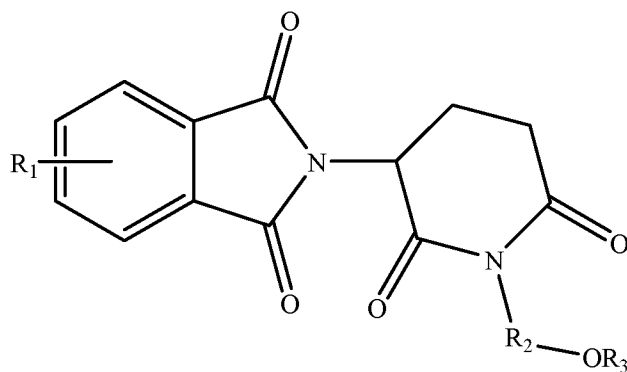
30

### 概述

葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的炎症性肠病模型被广泛用于溃疡性结肠炎产生机理的研究及溃疡性结肠炎治疗药物的开发评估。具体可见参考文献: 李文欣、江倩和马蓓, 雌激素通过雌激素受体  $\alpha$  加重大鼠炎症性肠病, 《第二军医大学学报》, 2016 年 4 月第 37 卷第 4 期, 第 418 页-第 423 页。张静等, GSH 在 DSS 诱导的小鼠实验性肠炎中的作用, 《世界华人消化杂志》, 2005 June 28:13(12): 1400-1403。本文通过引用的方式将上述参考文献的全部内容并入本文。

35

一方面, 某些实施方案公开了式(I)所示的吡啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐:



式(I)

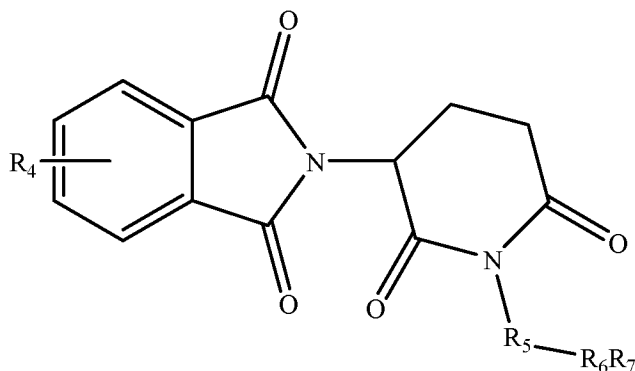
其中，

5  $R_1$ 表示一个或多个H、卤素、-OH、-C<sub>1-4</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH C<sub>1-4</sub>烷基、-N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>或-NHCOC<sub>1-4</sub>烷基；

$R_2$ 表示-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；以及

$R_3$ 表示-H或-C<sub>1-4</sub>烷基。

另一方面，某些实施方案公开了式(II)所示的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐：



式(II)

其中，

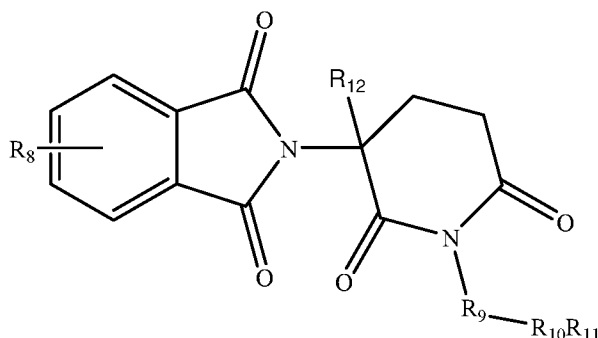
10  $R_4$ 表示一个或多个H、卤素、-C<sub>1-4</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-4</sub>烷基、-N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、-NHCOC<sub>1-4</sub>烷基；

15  $R_5$ 表示-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；

$R_6$ 表示-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NH-或-N(C<sub>1-4</sub>烷基)-；以及

$R_7$ 表示-H或-C<sub>1-4</sub>烷基。

又一方面，某些实施方案公开了式(III)所示的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐：



式(III)

其中,

$R_8$  表示一个或多个 H、卤素、 $-C_{1-4}$  烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$  烷基、 $-N(C_{1-4}$  烷基)<sub>2</sub>、 $-NHCOC_{1-4}$  烷基;

$R_9$  表示  $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$  或  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ;

$R_{10}$  表示  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$  或  $-N(C_{1-4}$  烷基)-;

$R_{11}$  表示  $-H$  或  $-C_{1-4}$  烷基; 以及

$R_{12}$  表示卤素、 $-C_{1-4}$  烷基。

上述式(I)、式(II)和式(III)所示的化合物均属于本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生物。

再一方面, 某些实施方案公开了哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐, 其选自:

4-乙酰氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4-甲基氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4-二甲氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4-氟-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4,5,6,7-四氟-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4-氨基-2-(1-(2-羟基乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

5-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4-氨基-5-羟基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4-氨基-5-氟-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4-氨基-7-羟基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4-氨基-2-(1-(2-甲基硫乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4-氨基-2-(1-(2-甲基亚磺酰乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

5 4-氨基-2-(1-(2-甲基磺酰基乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-3-氟-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

10 4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4-乙酰氨基-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4-氟-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

15 5-氨基-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4-氨基-2-(1-(2-乙氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

20 4-氟基-2-(1-(2-乙氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

5-氟-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4-氨基-2-(1-(2-甲氧丁基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

25 4-羟基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4-甲基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

30 4-氨基-5-甲氧基-2-(1-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4-氨基-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐; 以及

4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐。

35 另一方面,某些实施方案公开了药物组合物,其包含本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生或其药物可接受的盐,以及药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

又一方面,某些实施方案公开了治疗溃疡性结肠炎的方法,其包括对需要所述方法的个体给予治疗有效量的本公开中所述的哌啶-2,6-

二酮衍生物或其药物可接受的盐或治疗有效量的本公开中所述的药物组合物。

再一方面，某些实施方案公开了用于治疗溃疡性结肠炎的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐。

- 5 另一方面，某些实施方案公开了用于治疗溃疡性结肠炎的药物组合物，其包含本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生物或其药物可接受的盐，以及药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

#### 附图简要说明

- 10 图1示出了动物治疗前后体重平均值。  
图2示出了结肠镜下观察到的结肠溃疡点数平均值。

#### 详述

- 15 在以下的说明中，包括某些具体的细节以对各个公开的实施方案提供全面的理解。然而，相关领域的技术人员会认识到，不采用一个或多个这些具体的细节，而采用其他方法、部件、材料等的情况下可实现实施方案。

- 20 除非本公开中另外要求，在整个说明书和其后的权利要求书中，词语“包括”和“包含”应解释为开放式的、含括式的意义，即“包括但不限于”。

- 25 在整个本说明书中提及的“一实施方案”或“另一实施方案”或“实施方案”或“某些实施方案”意指在至少一实施方案中包括与该实施方案所述的相关的具体参考要素、结构或特征。因此，在整个说明书中不同位置出现的短语“一实施方案”或“实施方案”或“另一实施方案”不必全部指同一实施方案。此外，具体要素、结构或特征可以任何适当的方式在一个或多个实施方案中结合。

- 30 应当理解，在本公开的说明书和所附的权利要求书中用到的单数形式的冠词“一”（对应于英文“a”、“an”和“the”）包括复数的对象，除非文中另外明确地规定。因此，例如提到的包含“哌啶-2,6-二酮衍生物”的药物组合物包括一种哌啶-2,6-二酮衍生物，或两种或多种哌啶-2,6-二酮衍生物。

#### 定义

- 35 因此，除非另有相反的说明，否则说明书及所附权利要求中所用的下列术语具有以下的意义：

术语“溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, 溃疡性结肠炎)是一种病因尚不十分清楚的非特异性炎症性疾病。溃疡性结肠炎的最初表现可有许多形式。血性腹泻是最常见的早期症状。其他症状依次有腹痛、便血、体重减轻、里急后重、呕吐等。偶尔主要表现为关节炎，虹膜睫

状体炎，肝功能障碍和皮肤病变。发热则相对是一个不常见的征象，在大多数病人中本病表现为慢性、低恶性，在少数病人(约占15%)中呈急性、灾难性暴发的过程。这些病人表现为频繁血性粪便，可多达30次/天，和高热、腹痛。更具体的定义可见参考文献：炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)，《胃肠病学》，2012年第17卷第12期，第763页-第781页。本文通过引用的方式将其全部内容并入本文。

溃疡性结肠炎可以是轻度溃疡性结肠炎、中度溃疡性结肠炎、重度溃疡性结肠炎或缓解期溃疡性结肠炎。

溃疡性结肠炎上述分类按照以下方法进行划分：

表1. 评估溃疡性结肠炎的改良Mayo评分系统

| 项目                  | 0分        | 1分                   | 2分                      | 3分               |
|---------------------|-----------|----------------------|-------------------------|------------------|
| 排便次数 <sup>a</sup>   | 排便次数正常    | 比正常排便次数增加1-2次/d      | 比正常排便次数增加3-4次/d         | 比正常排便次数增加5次/d或以上 |
| 便血 <sup>b</sup>     | 未检出出血     | 不到一半时间内出现便中混血        | 大部分时间内为便血               | 一直存在出血           |
| 内镜发现                | 正常或无活动性病变 | 轻度病变(红斑、血管纹理减少、轻度易脆) | 中度病变(明显红斑、血管纹理缺乏、易脆、糜烂) | 重度病变(自发性出血、溃疡形成) |
| 医师总体评价 <sup>c</sup> | 正常        | 轻度病情                 | 中度病情                    | 重度病情             |

<sup>a</sup>每位受试者作为自身对照，从而评价排便次数的异常程度；

<sup>b</sup>每日出血评分代表1天中最严重出血情况；

<sup>c</sup>医师总体评价包括3项标准：受试者对于腹部不适的回顾、总体幸福感以及其他表现，如体检发现和受试者表现状态；

评分 $\leq$ 2分且无单个分项评分 $>$ 1分为临床缓解，3-5分为轻度活动，6-10分为中度活动，11-12分为重度活动；有效定义为评分相对于基线数值的降幅 $\geq$ 30%以及 $\geq$ 3分，而且便血的分项评分降幅 $\geq$ 1分或该分项评分为0分或1分。

按照上述改良Mayo评分系统对患者病情进行评分，经评分评价为临床缓解的对应于本公开的缓解期溃疡性结肠炎，轻度活动对应于本公开的轻度溃疡性结肠炎，中度活动对应于本公开的中度溃疡性结肠炎，重度活动对应于本公开的重度溃疡性结肠炎。

本公开中命名的某些化学基团前面所置的简写符号表示在所指示的化学基团存在的碳原子总数。例如，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基描述如下文所定义的

具有总共1至4个碳原子的烷基，而C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基描述如下文所定义的具有总共3至10个碳原子的环烷基。简写符号中的碳总数不包含可能存在于所述基团的取代基中的碳。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

5 术语“烷基”是指直链或支链的烃链基团，仅由碳与氢原子组成，不含有不饱和键，具有1至12个碳原子，且其通过单键连接至分子的其余部份。在某些实施方案中，烷基具有1至8个碳原子。在某些实施方案中，烷基具有1至6个碳原子。在某些实施方案中，烷基具有1至4个碳原子。烷基的示例性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基  
10 己基、2-甲基己基等。

术语“哺乳动物”是指包括例如狗、猫、牛、羊、马和人类等的动物。在某些实施方案中，哺乳动物包括人类。

15 术语“患者”是指动物(例如，人)、伴侣动物(例如，狗、猫或马)和家畜(例如，牛、猪和羊)。在某些实施方案中，患者是包括雄性和雌性的哺乳动物。在某些实施方案中，患者为人类。

本公开所用术语“可药用”或“药物可接受”是指必须与制剂的其它成分相容并且不会对其接受者有害的载体、载剂、稀释剂、赋形剂和/或盐。

20 “任选的”或“任选地”意为随后描述的事件或状况可以发生也可以不发生，且说明书包括该事件或状况发生的情况及未发生的情况。

“药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂”包括但不限于已经被美国食品与药品管理局认可的而可用于人类或动物的任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、香味增强  
25 剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂等对组成药物组合物无副作用的各种形式的载体。

“药物可接受的盐”包括“可以接受的酸加合盐”和“可以接受的碱加合盐”。

30 “可以接受的酸加合盐”指保持游离碱的生物学有效性和性质的那些盐，所述酸加合盐是在生物学或其它方面合适的并且是使用无机酸或有机酸来形成的，所述无机酸例如但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，所述有机酸例如但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、褐藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯羧酸、4-乙酰氨基苯羧酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、  
35 柠檬酸、环己烷基氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基乙烷磺酸、甲酸、富马酸、粘酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖醛酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、

丙二酸、扁桃酸、甲烷磺酸、黏酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸等。

5 “可以接受的碱加合盐”指保持游离酸的生物学有效性和性质的那些盐，所述碱加合盐是在生物学或其它方面合适的。向游离酸中加入无机碱或有机碱来制备这些盐。由无机碱衍生的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。在某些实施方案中，无机盐为铵、钠、钾、钙及镁盐。由有机碱衍生的盐包括但不限于伯、仲和叔胺的盐、包括天然存在的取代的胺在内的取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂的盐，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、10 三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、苜胺、苯乙二胺、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可碱、三乙醇胺、氨基丁三醇、嘌呤、嘧啶、吡啶、N-乙基吡啶、聚胺树脂等。在某些实施方案中，有机碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、15 三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。

术语“溶剂或溶剂混合物”是指任何和所有溶剂。在某些实施方案中，溶剂或溶剂混合物为有机溶剂和水，其包括但不限于甲醇、乙醇、20 醇、2-丙醇、正丁醇、异丁醇、丙酮、甲基乙基酮、乙酸乙酯、1,4-二噁烷、乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、乙腈、二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺、环己烷、环戊烷、正己烷、正庚烷、正戊烷、甲苯、邻二甲苯、对二甲苯、二甲基亚砜(DMSO)、吡啶、乙酸、苯甲醚、乙酸丁酯、异丙基苯、甲酸乙酯、甲酸、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、25 乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲基异丁基酮、2-甲基-1-丙醇、1-戊醇、乙酸丙酯、乙二醇和1-甲基-2-吡咯烷酮，以及任何和所有两种或更多种这类溶剂的混合物。在某些实施方案中，溶剂或溶剂混合物为单一溶剂和二元混合物。在某些实施方案中，溶剂或溶剂混合物为水和有机溶剂的单一溶剂以及水和有机溶剂的二元混合物。

30 “药物组合物”指本公开中所述的化合物与通常被本领域所接受的将生物活化化合物输送至诸如人类等哺乳动物的介质所形成的制剂。这样的介质包括所有药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

“治疗有效量”指改善、减弱或消除特定疾病或病况和特定疾病或病况的症状、或者避免或延迟特定疾病或病况或者特定疾病或病况35 的症状的发病的化合物或化合物组合的量。根据化合物、疾病状态及其严重性、以及待治疗哺乳动物的年龄、体重等，构成“治疗有效量”的本公开中所述的化合物的量将会不同，但是本领域的技术人员根据其自身的知识以及本公开可以依惯例确定本公开中所述的化合物的量。

本公开所用的“进行治疗”或“治疗”涵盖患有相关疾病或病症的哺乳动物例如人类中治疗相关的疾病或疾病状态，并且包括：

(i) 预防疾病或疾病状态在哺乳动物中发生，尤其是当该哺乳动物易感于所述疾病状态，但尚未被诊断出患有这种疾病状态时；

5 (ii) 抑制疾病或疾病状态，即阻止其发生；或者

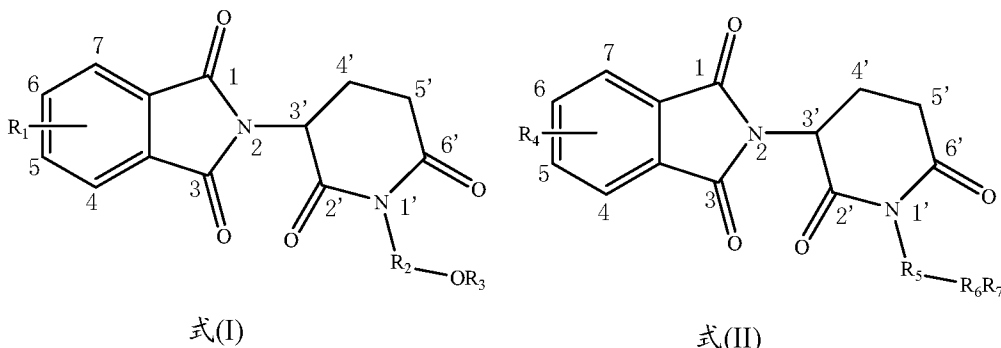
(iii) 缓解疾病或疾病状态，即使疾病或疾病状态消退或不进展。

正如本公开所用的那样，术语“疾病”和“疾病状态”可以相互交换使用，或者可以是不同的，因为特殊的疾病或疾病状态可能并没有已知的致病因子(因此不能用病因学解释)，因此其不被公认为是疾  
10 病，而是被认为是不期望的疾病状态或病症，其中临床医生已经鉴定出或多或少的特定系列的症状。

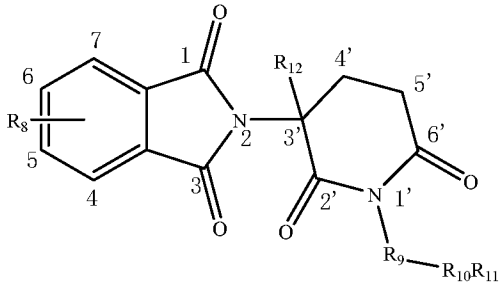
本公开中所述的化合物或其药物可接受的盐可以含一个或多个不对称中心，并且因此可以产生对映异构体、非对映异构体、以及其它立体异构形式，可以根据绝对立体化学将其定义为(R)-或(S)-，或氨基酸  
15 酸的(D)-或(L)-。本公开旨在包括所有这些可能的异构体，以及其外消旋形式和光学纯的形式。可使用手性合成子(chiral synthon)或手性试剂制备旋光的(+)和(-)、(R)-和(S)-、或(D)-和(L)-异构体，或使用常规技术进行拆分，如使用手性柱的HPLC。当本公开中所述的化合物含有烯双键或其它几何不对称中心时，除非另有说明，否则意味着化合物包  
20 括E和Z几何异构体。同样，还意味着包括所有的互变异构形式。

“立体异构体”指由相同的键键合的相同的原子组成的，但具有不可互换的不同三维结构的化合物。本公开涵盖各种立体异构体及其混合物。

本公开中所述的化合物取代基编号如下：



25

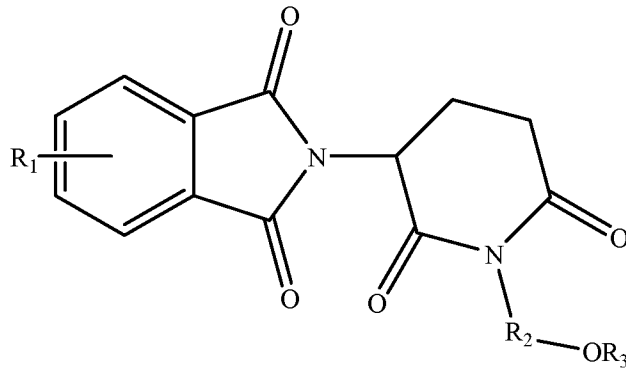


式(III)

式(I)中R<sub>1</sub>的取代位置可以是编号4、5、6、7中的一个位置或者多个位置的组合；式(II)中R<sub>4</sub>的取代位置可以是位置4、5、6、7中的一个位置或者多个位置的组合；式(III)中R<sub>8</sub>的取代位置可以是位置4、5、6、5  
7中的一个位置或者多个位置的组合。

具体实施方案

一方面，某些实施方案公开了式(I)所示的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐：



10

式(I)

其中，

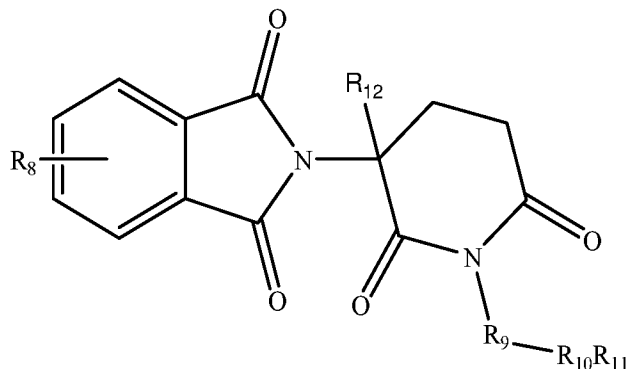
R<sub>1</sub>表示一个或多个H、卤素、-OH、-C<sub>1-4</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH C<sub>1-4</sub>烷基、-N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>或-NHCOC<sub>1-4</sub>烷基；

15

R<sub>2</sub>表示-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；以及

R<sub>3</sub>表示-H或-C<sub>1-4</sub>烷基。

某些实施方案公开了式(I)所示的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐，



## 式(I)

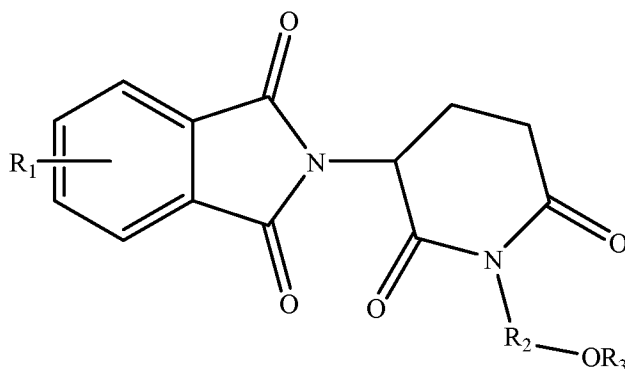
其中：

$R_1$  表示一个或多个 -H、-F、-Cl、-Br、-OH、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、  
5 -NHCOCH<sub>3</sub> 或 -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；

$R_2$  表示 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；以及

$R_3$  表示 -H、-CH<sub>3</sub> 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

某些实施方案公开了式(I)所示的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐，



10

## 式(I)

其中：

$R_1$  表示一个或多个 -H、-F、-OH、-CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、  
15 -NHCOCH<sub>3</sub> 或 -NH<sub>2</sub>；

$R_2$  表示 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；以及

$R_3$  表示 -H、-CH<sub>3</sub> 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

某些实施方案公开了式(I)所示的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐，其选自：

20 4-乙酰基氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-甲基氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

25 4-二甲氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氟-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4,5,6,7-四氟-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

30 4-氨基-2-(1-(2-羟基乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

5-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二

酮及其药物可接受的盐；

4-氨基-5-羟基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

5 4-氨基-5-氟-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氨基-7-羟基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-乙酰氨基-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

10 4-氟-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

5-氨基-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

15 4-氨基-2-(1-(2-乙氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氟基-2-(1-(2-乙氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

5-氟-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

20 4-氨基-2-(1-(2-甲氧丁基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-羟基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

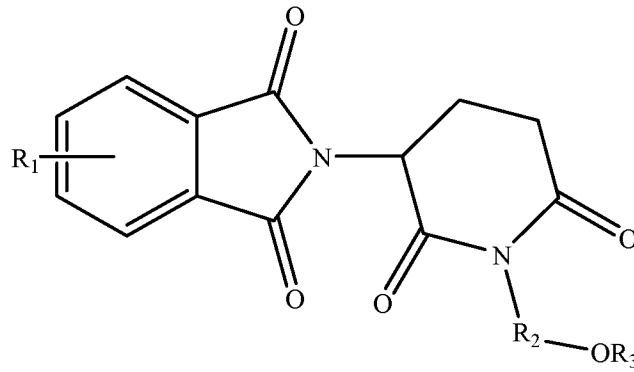
25 4-甲基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氨基-5-甲氧基-2-(1-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氨基-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；以及

30 4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐。

另一方面，某些实施方案公开了式(II)所示的哌啶-2,6-二酮衍生及其药物可接受的盐：



式(II)

其中，

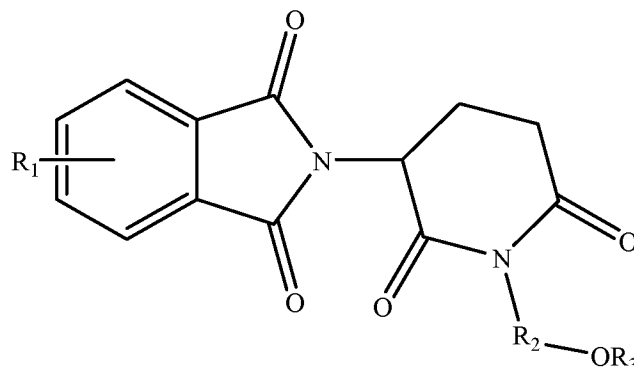
5  $R_4$  表示一个或多个 H、卤素、-OH、-C<sub>1-4</sub> 烷基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-4</sub> 烷基、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub> 或 -NHCOC<sub>1-4</sub> 烷基；

$R_5$  表示 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；

$R_6$  表示 -S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NH- 或 -N(C<sub>1-4</sub> 烷基)-；以及

$R_7$  表示 -H 或 -C<sub>1-4</sub> 烷基。

10 某些实施方案公开了式(II)所示的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐，



式(II)

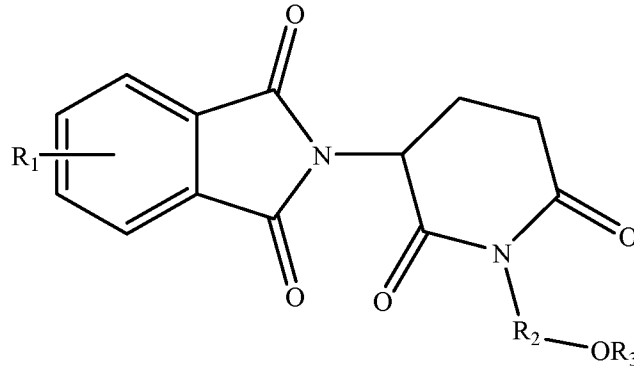
15  $R_4$  表示一个或多个 -H、-F、-Cl、-Br、-OH、-CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOCH<sub>3</sub> 或 -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；

$R_5$  表示 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；

$R_6$  表示 -S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NH- 或 -N(CH<sub>3</sub>)-；以及

$R_7$  表示 -H、-CH<sub>3</sub> 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

20 某些实施方案公开了式(II)所示的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐，



式(II)

其中,

$R_4$  表示  $-NH_2$  或  $-NHCOCH_3$ ;

5  $R_5$  表示  $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$  或  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ;

$R_6$  表示  $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$  或  $-N(CH_3)-$ ; 以及

$R_7$  表示  $-H$ 、 $-CH_3$  或  $-CH_2CH_3$ 。

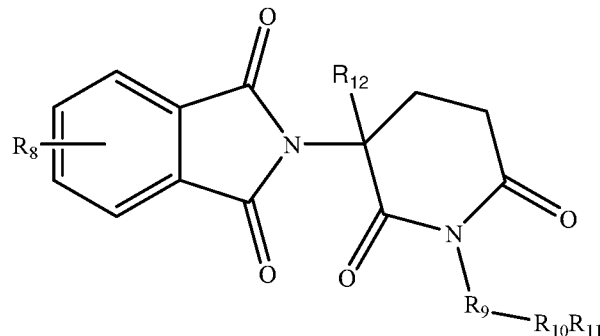
某些实施方案公开了式(II)所示的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐, 其选自:

10 4-氨基-2-(1-(2-甲基硫乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮或其药物可接受的盐;

4-氨基-2-(1-(2-甲基亚磺酰乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮或其药物可接受的盐; 以及

15 4-氨基-2-(1-(2-甲基磺酰基乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮或其药物可接受的盐。

又一方面, 某些实施方案公开了式(III)所示的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐:



式(III)

20 其中,

$R_8$  表示一个或多个 H、卤素、 $-C_{1-4}$  烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$  烷基、 $-N(C_{1-4}$  烷基)<sub>2</sub>、 $-NHCOC_{1-4}$  烷基;

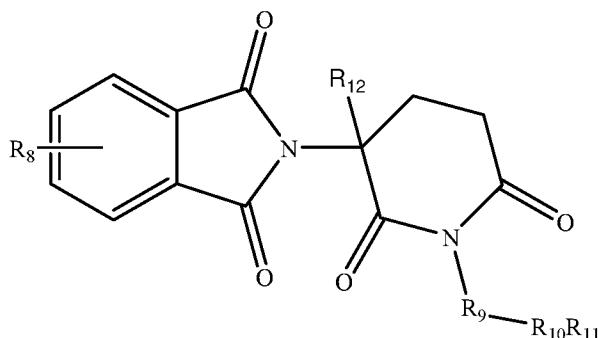
$R_9$  表示  $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$  或  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ;

$R_{10}$  表示  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$  或  $-N(C_{1-4}$  烷基)-;

25  $R_{11}$  表示  $-H$  或  $-C_{1-4}$  烷基; 以及

$R_{11}$  表示卤素、 $-C_{1-4}$  烷基。

某些实施方案公开了式(III)所示的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐,



式(III)

5 其中,

$R_8$  表示一个或多个 -H、-F、-Cl、-Br、-OH、-CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOCH<sub>3</sub> 或 -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

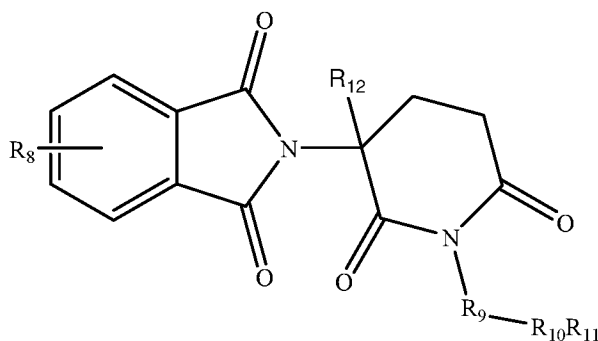
$R_9$  表示 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

10  $R_{10}$  表示 -O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NH- 或 -N(CH<sub>3</sub>)-;

$R_{11}$  表示 -H、-CH<sub>3</sub> 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 以及

$R_{12}$  表示卤素或 -C<sub>1-4</sub> 烷基。

某些实施方案公开了式(III)所示的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐,



式(III)

15 其中,

$R_8$  表示 -NH<sub>2</sub> 或 -NHCOCH<sub>3</sub>;

$R_9$  表示 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

20  $R_{10}$  表示 -O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NH- 或 -N(CH<sub>3</sub>)-;

$R_{11}$  表示 -H、-CH<sub>3</sub> 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 以及

$R_{12}$  表示卤素或 -C<sub>1-4</sub> 烷基。

某些实施方案公开了式(III)所示的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐, 其选自:

25 4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-3-氟-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐; 以及

4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐。

上述式(I)、式(II)和式(III)所示的化合物均属于本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生物。

5 某些实施方案公开了哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐，其选自：

4-乙酰基氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

10 4-甲基氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-二甲氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氟-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

15 4,5,6,7-四氟-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氨基-2-(1-(2-羟基乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

20 5-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氨基-5-羟基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氨基-5-氟-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

25 4-氨基-7-羟基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氨基-2-(1-(2-甲基硫乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

30 4-氨基-2-(1-(2-甲基亚磺酰乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氨基-2-(1-(2-甲基磺酰基乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-3-氟-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

35 4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-乙酰氨基-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氟-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

及其药物可接受的盐；

5-氨基-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氨基-2-(1-(2-乙氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氟基-2-(1-(2-乙氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

5-氟-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氨基-2-(1-(2-甲氧丁基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-羟基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-甲基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氨基-5-甲氧基-2-(1-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氨基-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；以及

4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐。

又一方面，某些实施方案公开了药物组合物，其包含本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生或其药物可接受的盐，以及药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

再一方面，某些实施方案公开了治疗溃疡性结肠炎的方法，其包括对需要所述方法的个体给予治疗有效量的本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生物或其药物可接受的盐或治疗有效量的本公开中所述的药物组合物。

某些实施方案公开了治疗溃疡性结肠炎的方法，其包括对需要所述方法的个体给予1mg-10g的本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生物或其药物可接受的盐。

某些实施方案公开了治疗溃疡性结肠炎的方法，其包括对需要所述方法的个体给予10mg-3000mg的本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生物或其药物可接受的盐。

某些实施方案公开了治疗溃疡性结肠炎的方法，其包括对需要所述方法的个体给予100mg-1000mg的本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生物或其药物可接受的盐。

某些实施方案公开了治疗溃疡性结肠炎的方法，其包括对需要所述方法的个体给予100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、

400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg或1000mg的本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生物或其药物可接受的盐。

5 某些实施方案公开了治疗溃疡性结肠炎的方法，其中溃疡性结肠炎为轻度溃疡性结肠炎、中度溃疡性结肠炎、重度溃疡性结肠炎或缓解期溃疡性结肠炎。

某些实施方案公开了治疗溃疡性结肠炎的方法，其中需要所述方法的个体为哺乳动物。

10 某些实施方案公开了治疗溃疡性结肠炎的方法，其中需要所述方法的个体为人类。

某些实施方案公开了溃疡性结肠炎维持治疗的方法，其包括对需要所述方法的个体给予治疗有效量的本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生物或其药物可接受的盐或治疗有效量的本公开中所述的药物组合物。

15 某些实施方案公开了治疗溃疡性结肠炎的方法，其中口服给予本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生物或其药物可接受的盐或含有本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生物或其药物可接受的盐的药物组合物。

20 某些实施方案公开了治疗溃疡性结肠炎的方法，其中以固体制剂或液体制剂形式口服给予本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生物或其药物可接受的盐或含有本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生物或其药物可接受的盐的药物组合物。

能够用于本公开的治疗溃疡性结肠炎的方法的固体制剂的示例性实例包括但不限于片剂、胶囊剂和糖丸。

25 能够用于本公开的治疗溃疡性结肠炎的方法的片剂的示例性实例包括但不限于素片、糖衣片和薄膜衣片。

能够用于本公开的治疗溃疡性结肠炎的方法的液体制剂的示例性实例包括但不限于溶液剂和混悬剂。

另一方面，某些实施方案公开了用于治疗溃疡性结肠炎的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐。

30 又一方面，某些实施方案公开了用于治疗溃疡性结肠炎的药物组合物，其包含本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生物或其药物可接受的盐，以及药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生物具有良好的治疗作用。

本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生物具有更好的安全性。

35 本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生物具有更好的耐受性。

### 药物组合物

某些实施方案公开了药物组合物，其包含本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生物或其药物可接受的盐，以及药物可接受的载体、稀释剂

或赋形剂。

在某些实施方案中，本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生物用于治疗溃疡性结肠炎给予哺乳动物时的给药途径可以为非肠胃外途径。

在某些实施方案中，本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生物用于治疗  
5 溃疡性结肠炎给予哺乳动物时的给药途径可以为口服途径。

在某些实施方案中，本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生物用于治疗溃疡性结肠炎给予哺乳动物时的给药途径可以为直肠内途径。

可以以任何合适的形式如片剂、胶囊剂、粉剂、口服溶液、悬浮液、直肠凝胶、直肠泡沫、直肠灌肠剂或直肠栓剂等获得本公开中所  
10 述的哌啶-2,6-二酮衍生物。所述的片剂的示例性实例包括但不限于素片、糖衣片和薄膜衣片。

能够用于本公开的药物组合物中的药物可接受的载体的实例包括但不限于已经被美国食品与药品管理局认可的而可用于人类或动物的任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/  
15 着色剂、香味增强剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗透压剂、溶剂或乳化剂等对组成药物组合物无副作用的各种形式的载体。用于治疗用途的可接受载体或稀释剂在药物领域是公知的，并且例如在Remington's Pharmaceutical Sciences (雷明顿制药学), 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990))中有描述，本文将其  
20 全部内容引入作为参考。

本公开中的药物组合物可以通过任何实现其预期目的的方法被施用。例如，施用可以通过口服、胃肠外、局部、肠内、静脉内、肌内、吸入、鼻、关节内、脊柱内、经气管、经眼、皮下、腹膜内、经皮或  
25 内含等途径进行。给药途径可以为非肠胃外途径、口服途径以及直肠内途径。所施用的剂量将取决于接受者的年龄、健康状况和体重，如果有并行治疗，还取决于并行治疗的种类、治疗的频率，以及所需效果的性质。

合适的剂型包括但不限于胶囊剂、片剂、小丸、糖锭剂(dragee)、半固体制剂、散剂、颗粒剂、栓剂、软膏剂、乳膏剂、洗剂、吸入剂、  
30 注射剂、泥罨剂、凝胶剂、带剂(tape)、滴眼剂、溶液剂、糖浆剂、气雾剂、混悬剂、乳剂，其可以根据本领域已知的方法制备。

特别适合口服施用的是普通片剂(素片)、糖衣片、薄膜衣片、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、糖浆剂、汁液(juice)或滴剂，适合直肠施用的是栓剂，适合胃肠外施用的是溶液剂，也可以是基于油的溶液  
35 或水溶液，此外还有混悬剂、乳剂或植入剂，适合局部使用的是软膏剂、乳膏剂或散剂。本公开中的产品也可以被冻干，生成的冻干物用于例如制备注射剂。所给出的制剂可以被灭菌和/或包含辅助剂(assistant)，如润湿剂、防腐剂、稳定剂和/或润湿剂、乳化剂、用于改变渗透压的盐、缓冲物质、染料、矫味剂和/或众多另外的活性成分，

例如一种或多种维生素。

在某些实施方案中，本公开中的药物组合物被制备成胃肠外、经皮、粘膜、鼻、口颊、舌下或经口使用的片剂、溶液剂、颗粒剂、贴剂、膏剂、胶囊剂、气雾剂或栓剂。

5 在药物组合物中可以提供防腐剂、稳定剂、染料、甜味剂、芳香剂、香料等。例如，可加入作为防腐剂的苯甲酸钠、抗坏血酸以及对羟基苯甲酸的酯。另外，可以使用抗氧化剂和混悬剂。

在不同的实施方案中，醇、酯、硫酸化脂族醇等可用作表面活性剂；蔗糖、葡萄糖、乳糖、淀粉、结晶纤维素、甘露醇、轻质无水硅酸盐、铝酸镁、铝酸甲基硅酸镁、合成硅酸铝、碳酸钙、碳酸氢钙、10 磷酸氢钙、羟甲基纤维素钙等可用作赋形剂；硬脂酸镁、滑石、硬化油等可用作光滑剂；椰子油、橄榄油、麻油、花生油、大豆可用作混悬剂或润滑剂；作为诸如纤维素或糖等糖类的衍生物的醋酸纤维素、或作为聚乙烯的衍生物的乙酸甲酯-异丁烯酸酯共聚物可用作混悬剂；15 以及诸如酞酸酯等的增塑剂可用作混悬剂。

合适的给药途径可以例如包括口服给药、直肠给药、透膜给药、肠胃外输送、局部给药或肠内给药；肠胃外输送包括肌肉注射、皮下注射、静脉注射、髓内注射以及鞘内注射、直接心室内注射、腹膜内注射、鼻内注射或眼内注射。化合物也能够在包括储库型注射(depot20 injections)、渗透泵、丸剂、透皮(包括电迁移)贴片等在内的缓释或控释的剂型中以预先确定的速率进行延长和/或定时、脉冲给药。

本公开中的药物组合物可按已知的方法进行生产，例如，通过常规的混合、溶解、粒化、制造锭剂、研磨、乳化、包囊、截留或压片等操作方法进行生产。

25 因此根据本公开，所使用的药物组合物可使用一种或多种包含赋形剂和辅助剂的生理可接受的载体以常规方法配制，该赋形剂和辅助剂有利于将活性化合物处理成为药学可用的制剂。合适的制剂取决于所选的给药途径。可以如本领域中适合的并理解的那样使用任何公知的技术、载体和赋形剂。

30 能够将注射剂制备成下列常规形式：作为溶液或混悬液，在注射前适合制成溶液或混悬液的固体剂型，或作为乳剂。合适的赋形剂是，例如水、盐水、葡萄糖、甘露醇、乳糖、卵磷脂、白蛋白、谷氨酸钠、盐酸半胱氨酸等。另外，如果需要，注射剂药物组合物可以含有少量无毒的辅助物，例如湿润剂、pH缓冲剂等。生理适合的缓冲剂包括但35 不限于 Hank 溶液、Ringer 溶液或生理盐水缓冲液。如果需要，可使用吸收增强剂(例如脂质体)。

对于口服给药，通过组合所述活性化合物与本领域公知的药物可接受的载体，能够容易地组方所述化合物。为了使待治疗患者口服摄取，这样的载体能使本发明化合物被配制为片剂、丸剂、锭剂、胶囊、

液体、凝胶、糖浆、膏剂、混悬液、溶液、粉剂等。能够通过下述方法获得用于口服的药物制剂：将活性化合物与固体赋形剂混合，任意研磨所得混合物并且将加工颗粒混合物，如果需要，在加入合适的辅助剂后进行加工以获得片剂或锭剂核。合适的赋形剂特别是诸如糖等的填充剂，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；纤维素制剂，例如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯酮(PVP)。如果需要可加入崩解剂，例如交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或诸如海藻酸钠的海藻酸盐。对锭剂核进行合适的包被。出于该目的，可使用浓缩的糖溶液，该糖溶液可任选地包含阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝胶(carbopol gel)、聚乙二醇和/或二氧化钛、紫胶漆溶液以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。为了识别或表征活性化合物剂量的不同组合，可向片剂或锭剂包衣中加入染料或色素。出于该目的，可使用浓缩的糖溶液，该糖溶液可任选地包含阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、紫胶漆溶液、以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。

能够用于口服的药物制剂包括明胶制成的推入配合胶囊，以及诸如甘油或山梨醇的明胶和增塑剂制成的软的、密封的胶囊。推入配合胶囊能够包含与诸如乳糖的填充剂、诸如淀粉的粘合剂和/或诸如滑石或硬脂酸镁的润滑剂以及任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中，活性成分可溶解或悬浮在合适的液体中，例如脂肪油、液状石蜡或液状聚乙二醇。另外，可加入稳定剂。所有口服给药的制剂应该达到适于这种给药的剂量。

在某些实施方案中，本公开中的药物组合物可以包含0.1%-95%的本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生物或其药物可接受的盐。

在某些实施方案中，本公开中的药物组合物可以包含1%-70%的本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生物或其药物可接受的盐。

在任何情况下，待施用的组合物或制剂将含有一定量的本公开中所述的哌啶-2,6-二酮衍生物或其药物可接受的盐，其量可有效治疗受治疗的受试对象疾病/病况。

### 给药方法

可将本公开中所述的至少一种化合物或包含至少一种本公开中所述的化合物的药物组合物以任何适宜系统的和/或局部的输送本公开中所述的化合物的任何方法进行的方法对患者进行给药。给药方法的非限制性实例包括(a)通过口服途径给药，该给药包括以胶囊、片剂、颗粒剂、喷雾剂、糖浆剂或其它这类形式进行给药；(b)通过非口服途径给药，例如直肠、阴道、尿道内、眼内、鼻内或耳内，所述给药包括以水性悬浮液、油性制剂等或以滴剂、喷雾剂、栓剂、药膏、软膏

等方式进行给药；(c)经皮下注射、腹膜内注射、静脉内注射、肌内注射、皮内注射、眶内注射、囊内注射、脊柱内注射、胸骨内注射等进行给药，包括输液泵输送；(d)诸如直接在肾脏区域或心脏区域中进行注射的局部(locally)给药，例如通过储库型植入；以及(e)局部(topically)给药；如本领域中技术人员所认为的适当的给药方式是本公开中所述的化合物与活组织接触。

5 最适合途径取决于被治疗疾病状态的性质与严重性。本领域技术人员也熟悉确定给药方法(口腔、静脉内、吸入、皮下、直肠等)、剂型、适当医药赋形剂及与将化合物传递至有需要的对象有关的其它事项。

10 适于给药的药物组合物包括其中含有有效量的活性成分以达到其预期效果的组合物。本公开中所述的药物组合物的治疗有效量所需的剂量取决于给药途径、包括人在内的被治疗动物的类型以及所考虑的特定动物的身体特征。可以调整剂量以达到期望的效果，但是这将取  
15 决于下列因素：体重、饮食、同时的药物治疗以及其它医学领域的技术人员公认的其它因素。更具体地，治疗有效量指有效阻止、减轻或改善疾病症状，或延长接受治疗个体寿命的化合物的量。本领域技术人员的实际能力可很好地确定治疗有效量，特别是按照本公开所提供的详细公开。

20 正如本领域技术人员所显而易见的，用于体内给药的剂量和具体的给药方式的变化将取决于年龄、体重和所治疗的哺乳动物的种类、所使用的具体化合物以及所使用的这些化合物的具体用途。本领域技术人员使用常规的药理学方法可达到确定有效剂量水平的目的，即达到确定预期效果所必需的剂量水平的目的。通常，以较低剂量水平开始进行产物的人体临床应用，随着剂量水平的增加直至达到所期望的  
25 效果。或者，采用已确立的药理学方法，能够使用可接受的体外研究来建立本方法鉴定的组合物的有效剂量和给药途径。

在非人动物研究中，潜在产物的应用以较高剂量水平开始，随着剂量的减少直至不再实现所期望的效果或者不良副作用消失。取决于  
30 预期效果和治疗适应症，剂量范围可较宽泛。通常，剂量可为约 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重至 1000  $\text{mg}/\text{kg}$  体重，在某些实施方案中为约 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重至 300  $\text{mg}/\text{kg}$  体重。或者，正如本领域技术人员所理解的，剂量可基于患者的体表面积并且按照其计算。

35 各医师能够根据患者的状况来选择本公开中所述的药物组合物的确切制剂、给药途径和剂量。通常，向患者给药的组合物的剂量范围可以为约 0.5  $\text{mg}/\text{kg}$  至 1000  $\text{mg}/\text{kg}$  患者体重。根据患者需要，剂量可在一天或数天期间单独一次给予或两次或多次给予。在化合物的人用剂量因至少某些条件已确立的情况下，本公开将使用那些相同的剂量，或剂量范围为约 0.1%至 500%的确定的人用剂量，在某些实施方案中

剂量范围为 25%至 250%已确定的人用剂量。在没有确定的人用剂量的情况下，如新发现的药物化合物的情况，适宜的人用剂量能够从半数有效量或感染剂量中位数数值，或来自体外或体内研究的其它合适的值进行推断，正如在动物中的毒性研究和效能研究所量化的。

5 应当指出，由于毒性和器官功能障碍，主治医师将知道如何且何时终止、中断或调整给药。相反，如果临床反应不充分(排除毒性)，则主治医生也将知道将治疗调整至较高水平。在所关注病症的治疗中给药剂量的大小将随着待治疗疾病状态的严重性和给药途径的变化而变化。例如部分通过标准的预后评价方法可评价所述疾病状态的严重性。此外，所述剂量和可能的剂量频率也将根据个体患者的年龄、体  
10 重、以及反应的变化而变化。与上述讨论方案相当的方案可用于兽医学中。

虽然可基于逐一的药物分析(drug-by-drug)可决定确切的剂量，但是在大多数情况下，能够就药剂进行某些概括。成人患者的日给药方案为，例如口服剂量为 0.1 mg 至 2000 mg 各活性成分，在某些实施方案中为 1 mg 至 2000 mg 各活性成分，例如 5 mg 至 1500 mg 各活性成分。在其它实施方案中，所使用的各活性成分的静脉内、皮下或肌肉  
15 剂量为 0.01 mg 至 1000 mg，在某些实施方案中为 0.1 mg 至 1000 mg，例如 1 mg 至 800 mg。在给予药物可接受盐的情况下，可按照游离碱来计算剂量。在某些实施方案中，每日 1 至 4 次将所述组合物进行给药。或者，本公开中所述的组合物可通过连续的静脉输注进行给药，在某些实施方案中以每日高达 2000 mg 的各活性成分的剂量进行给药。正如本领域技术人员所理解的，在某些情形中，为了有效且迅速地治疗迅速发展的疾病或感染，以超过或远远超过上述剂量范围的量  
20 给予本公开中所述的化合物是必要的。在某些实施方案中，将所述化合物在连续治疗期间进行给药，例如一周或数周、或数月或数年。

可以个别地调整剂量和用药间隔以提供足以维持调整效果或最低有效浓度(MEC)的活性部分的血浆水平。每种化合物的 MEC 不同，但是能够从体外数据评估 MEC。达到 MEC 的所需剂量取决于个体特征  
30 和给药途径。然而，能够使用 HPLC(高效液相色谱)测定或生物测定来确定血浆浓度。

使用 MEC 值还能够测定用药间隔。应使用在 10-90%的时间内、在某些实施方案中在 30-90%的时间内、以及在某些实施方案中在 50-90%的时间内将血浆水平维持在 MEC 以上的治疗方案对组合物进行  
35 给药。

在局部给药或选择性吸收的情况下，药物的有效局部浓度与血浆浓度无关。

当然，被给药的组合物的量取决于待治疗的个体，取决于所述个体的体重、痛苦的严重性、给药方式以及开处方医师的判断。

使用已知的方法能够对本公开中所述的化合物的效能和毒性进行评估。例如，通过在体外测定细胞系的毒性可建立特定化合物或共享某些化学部分的该化合物子集的毒理学，所述细胞系例如哺乳动物细胞系并且在某些实施方案中为人的细胞系。这类研究的结果通常可预测诸如哺乳动物等的动物体内的毒性，或更具体地，可预测人体内的毒性。或者，使用已知方法可测定特定化合物在诸如小鼠、大鼠、家兔或猴等动物模型中的毒性。使用若干公认的方法，例如体外方法、动物模型或人体临床试验，可确定特定化合物的效能。几乎对每类疾病状态都存在着公认的体外模型，该疾病状态包括但不限于癌症、心血管疾病和多种免疫机能障碍。类似地，可接受的动物模型可用于确定治疗这些疾病状态的化学药物的效能。当选择模型测定效能时，技术人员能够在本领域现有技术的指导下选择合适的模型、剂量和给药途径以及治疗方案。当然，人体临床试验还能够用于测定化合物在人体内的效能。

如果需要，可将所述组合物置于包装或分配装置中，该包装或分配装置可以包含一种或多种含有活性成分的单位剂型。所述包装可以例如包括金属或塑料箔，例如泡罩包装。所述包装或分配装置可带有给药说明书。所述包装或分配装置还可以带有与所述容器相关的注意事项，该注意事项是由管理药物生产、使用或销售的政府机构规定的，该注意事项反映了所述药物形式已经由该机构批准用于人类或兽类给药。这类注意事项，例如，可以由国家食品药品监督管理局或美国食品和药物管理局批准的用于处方药的标签，或者是批准的产品说明书。还可以在合适的容器中制备、放置在相容的药物载体中组方的包含本发明化合物在内的组合物，并对其标记以用于指定的疾病状态的治疗。

### 实施例

在本公开中，使用了以下缩写：

- LPS：细菌脂多糖；
- 30    PBS：磷酸盐缓冲液；
- Tween-20：吐温-20；
- PBST：0.05%吐温-20的磷酸盐缓冲液溶液；
- HRP：辣根过氧化物酶；
- TMB：3,3',5,5'-四甲基联苯胺；
- 35    DSS：葡聚糖硫酸钠；
- 5-ASA：5-氨基水杨酸；
- CMC-Na：羧甲基纤维素钠；
- 1%CMC-Na：CMC-Na浓度为1%(重量/体积)的水溶液；
- 1.6%DSS：DSS浓度为1.6%(重量/体积)的水溶液；

0.9 %DSS: DSS 浓度为 0.9%(重量/体积)的水溶液;

mg/kg: 毫克/公斤;

mg/kg/d: 毫克/公斤/天;

ml/kg: 毫升/公斤;

5 cm: 厘米;

Mean±SD: 平均值±标准差;

30%乙醇: 乙醇浓度为 30%(体积/体积)的水溶液;

cm<sup>2</sup>: 平方厘米;

U/mg: 单位/毫克;

10 g: 克;

mmol: 毫摩尔;

mol/L: 摩尔/升;

i.g: 灌胃;

ml: 毫升;

15 μl: 微升;

nm: 纳米;

s: 秒;

OD 值: 光密度值;

μm: 微米;

20 Qd、QD、Q.D 或 qd: 每天 1 次;

实验中可能使用的设备或仪器:

| 设备         | 型号                     | 厂家                        |
|------------|------------------------|---------------------------|
| 动物电子内窥镜    | VET-6011               | 上海澳华光电内窥镜有限公司             |
| 全自动生化分析仪   | Cobas c 311            | 罗氏(Roche)                 |
| 酶标仪        | Multiskan GO           | 赛默飞世尔 (Thermo Scientific) |
| 酶标仪        | Model 680              | 伯乐(Biorad)                |
| 洗板机        | Model 1575             | 伯乐(Biorad)                |
| 动物固定器      | 专利号 ZL 2008 00089997.7 | 苏州猴皇动物实验设备科技有限公司          |
| 高速离心机      | TGL-16B                | 上海安亭科学仪器厂                 |
| 三重四极杆串联质谱仪 | API3000                | 美国应用生物系统公司                |
| 高效液相色谱仪    | LC-20A                 | 日本岛津公司                    |
| 涡旋振荡器      | QL901                  | 其林贝尔                      |
| 低温高速离心     | Heraeus Multifuge X3R  | 赛默飞世尔 (Thermo)            |

|               |                              |             |
|---------------|------------------------------|-------------|
| 机             |                              | Scientific) |
| 全自动真空脱水机      | Leica ASP200S                | 德国徕卡仪器有限公司  |
| 包埋机           | Leica EG1150H+C              | 德国徕卡仪器有限公司  |
| 手动石蜡切片机       | Leica RM2235                 | 德国徕卡仪器有限公司  |
| 摊片机           | Leica-HI1210                 | 德国徕卡仪器有限公司  |
| 全自动染色机        | Leica-ST5020                 | 德国徕卡仪器有限公司  |
| 全自动机械式盖片机     | Leica CV5030                 | 德国徕卡仪器有限公司  |
| 液相色谱-质谱/质谱联用仪 | AUQUITY UPLC-Xevo TQD        | Waters      |
| 核磁共振波谱仪       | Bruker AVANCE III 400MHz NMR | Bruker      |

中国专利 ZL200510013292.3 中公开了 4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备方法。本文通过引用的方式将其全部内容并入本文。

5

#### 实施例1

#### 4-乙酰基氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备

按照中国专利 ZL200510013292.3 中公开的制备方法制备 4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮。

将 4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(3.0 克)溶于二氯甲烷(DCM)(30 毫升),加入三乙胺(TEA)(2.75 克, 3.77 毫升)和 4-二甲氨基吡啶(DMAP)(0.126 克),以氩气置换空气。将反应体系降温至 0 摄氏度,搅拌下加入乙酰氯(4.59 克, 4.16 毫升),缓慢升至室温,至反应完全。向反应液中加入水(60 毫升)淬灭反应,以二氯甲烷萃取一次;有机相以饱和氯化钠水溶液洗涤一次,有机相以无水硫酸镁干燥、过滤、减压浓缩得到粗产品。粗产品用硅胶柱层析纯化得到产品 1.8 克固体;用二氯甲烷溶解固体,滴加乙醚,析出产品,所得产品再用二氯甲烷溶解,加乙醚析出产品,减压干燥得到实施例 1 白色固体产品 1.3 克(HPLC 纯度 98.06%);收率 38.3%。核磁共振氢谱  $^1\text{H NMR}$ (氘代氯仿( $\text{CDCl}_3$ ), 400MHz)  $\delta$  9.411(bs, 1H), 8.823-8.802(d, 1H), 7.730-7.690(dd, 1H), 7.557-7.537(dd, 1H), 4.995-4.950(m, 1H), 4.146-4.001(m, 2H), 3.555-3.521(m, 2H), 3.345(s, 3H), 3.048-2.956(m, 1H), 2.848-2.719(m, 2H), 2.267(s, 3H), 2.186-2.086(m, 1H)。MS(m/e): 374.21(M+H<sup>+</sup>)。

25

## 实施例2

## 4-甲基氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备

5 将4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(4.0 克)、二碳酸二叔丁酯(10.528克)和4-二甲氨基吡啶(0.147克)加入反应瓶中,加入四氢呋喃(40毫升),室温搅拌反应过夜。将反应液减压浓缩得到粗产品。粗产品用硅胶柱层析纯化得到白色固体产品4-叔丁氧羰基氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮3.3克;收率74.1%。MS(m/e): 554.40(M+Na<sup>+</sup>)。

10 将4-叔丁氧羰基氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮(2.05 克)溶于二氯甲烷(600 毫升),加入四氢呋喃(3 毫升),室温搅拌反应至反应完全。向反应液中加入饱和碳酸钠水溶液淬灭反应;分液,有机相以无水硫酸镁干燥、过滤,滤液减压浓缩得到4-叔丁氧羰基氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮 1.66 克(HPLC 纯度 98.62%);收率 100%。MS(m/e): 454.29(M+Na<sup>+</sup>)。

20 将4-叔丁氧羰基氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮(3.0 克)、碘甲烷(2.96克)和碳酸钾(2.88克)加入反应瓶中,加入N,N-二甲基甲酰胺(30毫升),室温搅拌反应过夜。将反应液以二氯甲烷(100毫升)稀释,用水洗涤有机相;水相以二氯甲烷萃取。合并有机相,以饱和氯化钠水溶液洗涤有机相,有机相以无水硫酸镁干燥、过滤、滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品用硅胶柱层析纯化得到4-叔丁氧羰基甲基氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮黄色油状物2.91克(HPLC纯度96.43%);收率94.0%。MS(m/e): 468.31(M+Na<sup>+</sup>)。

30 将4-叔丁氧羰基甲基氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮(2.9 克)溶于二氯甲烷(30毫升),加入四氢呋喃(6毫升),室温搅拌反应2小时。将反应液减压浓缩得到粗产品,粗产品以甲基叔丁基醚(35毫升)溶解固体,搅拌过夜,析出黄色固体产品,过滤,收集固体减压干燥得到黄色固体产品1.83克(HPLC纯度98.62%);收率 81.6%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.538-7.499(dd, 1H), 7.112-7.094(d, 1H), 6.887-6.866(d, 1H), 4.949-4.904(m, 1H), 4.122-3.999(m, 2H), 3.543-3.510(m, 2H), 3.341(s, 3H), 2.989-2.950(m, 1H), 2.981(s, 3H), 2.820-2.700(m, 2H), 2.115-2.060(m, 1H)。MS(m/e): 346.24(M+H<sup>+</sup>)。

## 实施例3

## 4-二甲氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二

## 酮的制备

将 4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(3.0 克)、碘甲烷(14.2 克)和碳酸钾(6.25 克)加入耐压反应管中，加入 N,N-二甲基甲酰胺(20 毫升)，密封，置于油浴中加热至 80 摄氏度，搅拌反应 80 小时。将反应液以二氯甲烷(200 毫升)稀释，过滤，滤液减压浓缩得到黑色油状粗产品。粗产品用硅胶柱层析纯化得到棕色固体 3.2 克；棕色固体以乙酸乙酯(20 毫升)搅拌打浆过夜，过滤，收集固体减压干燥得到黄色粉末状固体产品 1.67 克(HPLC 纯度 97.22%)；收率 51.4%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.543-7.504(dd, 1H), 7.308-7.287(d, 1H), 7.121-7.100(d, 1H), 5.004-4.959(m, 1H), 4.115-3.999(m, 2H), 3.537-3.507(m, 2H), 3.337(s, 3H), 3.108(s, 6H), 2.982-2.944(m, 1H), 2.803-2.751(m, 2H), 2.094-2.079(m, 1H)。MS(m/e): 360.27(M+H<sup>+</sup>)。

15

## 实施例4

4-氟-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备

将 1-(2-甲氧乙基)-3-苄氧酰胺基-2,6-哌啶二酮醋酸盐(35 克)、钡碳(3.5 克，钡含量 10%)和乙酸(13 毫升)加入反应瓶中，以氩气球置换空气三次，室温下搅拌反应 72 小时。将反应液过滤，收集滤液直接用于下步反应。

将上述滤液(含 1-(2-甲氧乙基)-3-氨基-2,6-哌啶二酮醋酸盐理论量 2.0 克)、3-氟酞酐(1.35 克)、乙酸钠(0.67 克)和乙酸(43 毫升)加入反应瓶中，置于油浴中加热至 140 摄氏度，搅拌反应 5 小时。将反应液减压浓缩，得到黑色粗产品。粗产品用硅胶柱层析纯化，得到白色固体产品 1.56 克(HPLC 纯度 99.88%)；收率 57.4%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.796-7.746(m, 1H), 7.717-7.700(d, 1H), 7.447-7.403(m, 1H), 5.028-4.982(m, 1H), 4.127-3.998(m, 2H), 3.541-3.510(m, 2H), 3.340(s, 3H), 3.019-2.951(m, 1H), 2.895-2.739(m, 2H), 2.171-2.085(m, 1H)。MS(m/e): 357.19(M+Na<sup>+</sup>)。

30

## 实施例5

4,5,6,7-四氟-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备

用实施例 4 中的合成方法，由 2,3,4,5-四氟邻苯二甲酸酐和 1-(2-甲氧乙基)-3-氨基-2,6-哌啶二酮醋酸盐反应制得标题化合物。得到白色固体产品 2.93 克(HPLC 纯度 97.58%)；收率 78.6%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 4.999-4.953(m, 1H), 4.118-3.984(m, 2H), 3.530-3.500(m, 2H), 3.333(s, 3H), 3.029-2.991(m, 1H), 2.803-2.764(m, 2H), 2.136-2.117(m, 1H)。MS(m/e): 389.22(M+H<sup>+</sup>)。

40

## 实施例6

## 4-氨基-2-(1-(2-羟基乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备

5 将 3-氨基-N-(2,6-二氧-3-哌啶基)苯邻二甲酰亚胺(3.5 克)、2-溴乙醇(4.8 克)、碳酸钾(1.77 克)和 N,N-二甲基甲酰胺(35 毫升)加入反应瓶中,置于油浴中加热至 40 摄氏度,搅拌反应 80 小时。将反应体系降至室温,加入水(80 毫升)淬灭反应,加入乙酸乙酯,搅拌,有固体析出;将此混合物减压抽滤,滤饼舍弃,收集滤液;将滤液分液,水相以乙酸乙酯反萃 4 次,合并有机相,以饱和氯化钠水溶液洗涤;有机相以无水硫酸镁干燥、过滤、减压浓缩得到粗产品。粗产品用硅胶柱层析纯化得到黄色固体产品 2.0 克(HPLC 纯度 95.53%);收率 49.2%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.457-7.419(t, 1H), 7.176-7.158(d, 1H), 6.886-6.865(d, 1H), 4.990-4.945(m, 1H), 4.135-4.065(m, 2H), 10 3.813-3.785(m, 2H), 3.006-2.966(m, 1H), 2.829-2.714(m, 2H), 2.153-2.114(m, 1H)。MS(m/e): 340.18(M+Na<sup>+</sup>)。15

## 实施例7

## 5-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备

20 用实施例 4 中的合成方法,由 4-硝基邻苯二甲酸酐和 1-(2-甲氧乙基)-3-氨基-2,6-哌啶二酮醋酸盐反应制得 5-硝基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮。得到白色固体产品 2.8 克(HPLC 纯度 99.62%);收率 54.5。MS(m/e): 384.18(M+Na<sup>+</sup>)。25

将 5-硝基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮(2.6 克)、钨碳(0.26 克)和四氢呋喃(30 毫升)加入反应瓶中,以氩气球置换空气三次,室温下搅拌反应 20 小时,反应完全。将反应液过滤,收集滤液,以水泵减压浓缩得到粗产品。粗产品以乙酸乙酯打浆纯化,得到黄色固体产品 1.56 克(HPLC 纯度 95.74%);收率 65.4%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.607-7.587(d, 1H), 7.012-7.007(d, 1H), 6.846-6.820(dd, 1H), 4.970-4.925(m, 1H), 4.135-3.982(m, 2H), 3.540-3.509(m, 2H), 3.340(s, 3H), 3.024-2.903(m, 1H), 2.829-2.710(m, 2H), 2.117-2.062(m, 1H)。MS(m/e): 354.22(M+Na<sup>+</sup>)。30

## 实施例8

## 4-氨基-5-羟基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备

35 将 4-羟基邻苯二甲酸二甲酯(125 克)和浓硫酸(600 毫升)加入反应瓶中,搅拌下降温至 0 摄氏度;向体系中缓慢滴加发烟硝酸(39.44 克),控制体系温度小于 5 摄氏度,约 1 小时滴加完毕。撤掉冰浴,升至室40

温, 搅拌反应 22 小时, 反应完全。将反应液缓慢倒入冰水中淬灭反应, 加乙酸乙酯萃取水相 5 次; 合并有机相, 以无水硫酸镁干燥、过滤, 收集滤液, 依次以水泵、油泵减压浓缩得到 4-羟基-3-硝基邻苯二甲酸二甲酯 169 克(HPLC 纯度 36.54%), 直接用于下步反应。MS(m/e): 254.07 (M-H)<sup>-</sup>。

5 将 4-羟基-3-硝基邻苯二甲酸二甲酯(164 克)、溴化苄(135.9 克)、碳酸钾(400 克)和丙酮(1730 毫升)加入反应瓶中, 置于油浴中加热至 70 摄氏度, 搅拌反应 23 小时, 反应完全。将反应体系降至室温, 减压抽滤, 滤饼以二氯甲烷淋洗, 收集滤液; 将滤液减压浓缩, 向浓缩物中加入二氯甲烷(2000 毫升)和饱和氯化钠水溶液(1000 毫升)萃取分液, 有机相以无水硫酸镁干燥、过滤、减压浓缩得到黄色固体粗品。粗品以乙酸乙酯重结晶纯化, 得到 4-苄氧基-3-硝基邻苯二甲酸二甲酯白色固体产品 40 克(HPLC 纯度 96.96%); 收率 18.1%。MS(m/e): 346.14(M+H)<sup>+</sup>。

15 将 4-苄氧基-3-硝基邻苯二甲酸二甲酯(30 克)和乙醇(300 毫升)加入反应瓶中, 将预配制好的氢氧化钠水溶液(24 克氢氧化钠溶于 300 毫升水中)加入反应瓶中, 置于油浴中加热至 70 摄氏度, 搅拌反应 7 小时, 反应完全。将反应体系降至室温, 减压浓缩, 至缩出大部分乙醇; 室温下, 向浓缩物中加入 4 N 盐酸水溶液酸化, 至 pH=2, 有大量白色固体析出; 将此混合物减压抽滤, 收集滤饼, 以油泵减压干燥, 得到 4-苄氧基-3-硝基邻苯二甲酸白色固体产品 27.5 克(HPLC 纯度 99.55%); 收率 100%。MS(m/e): 316.15 (M-H)<sup>-</sup>。

25 将 4-苄氧基-3-硝基邻苯二甲酸(19.1 克)和乙酸酐(120 毫升)加入反应瓶中, 置于油浴中加热至 140 摄氏度, 搅拌反应 6 小时。将反应体系降至室温, 反应液减压浓缩得到粗品, 粗品以甲基叔丁基醚和正己烷打浆纯化得到 4-苄氧基-3-硝基邻苯二甲酸酐棕色固体产品 16.8 克; 收率 93.3%。

30 用实施例 4 中的合成方法, 由 4-苄氧基-3-硝基邻苯二甲酸酐和 2-甲氧乙基)-3-氨基-2,6-吡啶二酮醋酸盐反应制得 4-硝基-5-苄氧基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代吡啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮白色固体产品 22.3 克(HPLC 纯度 99.69%); 收率 85.0%。MS(m/e): 468.22(M+H)<sup>+</sup>。

35 用实施例 7 中的合成方法, 由 4-硝基-5-苄氧基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代吡啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮反应制得标题化合物。得到黄色固体产品 18.4 克(HPLC 纯度 99.03%); 收率 86.8%。<sup>1</sup>H NMR(二甲基亚砜(DMSO), 400MHz)  $\delta$  10.820(s, 1H), 6.974-6.955(d, 1H), 6.915-6.896(d, 1H), 5.936-5.935(bs, 2H), 5.099-5.053(q, 1H), 3.917-3.730(m, 2H), 3.363-3.331(t, 2H), 3.217(s, 3H), 3.002-2.911(m, 1H), 2.762-2.702(m, 1H), 2.560-2.450(m, 1H), 2.027-1.963(m, 1H)。

MS(m/e): 348.17(M+H<sup>+</sup>)。

#### 实施例9

4-氨基-5-氟-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备

5

将4-氟邻苯二甲酸(1.0克)和浓硫酸(5毫升)加入反应瓶中，搅拌下降温至0摄氏度；向体系中缓慢滴加浓硝酸(1.05克，65%含量)，滴加完毕后，转入油浴，升至80摄氏度，搅拌反应7小时，HPLC显示反应完全。将反应液缓慢倒入冰水(20克)中淬灭反应，加乙酸乙酯萃取水相；合并有机相，以饱和氯化钠水溶液洗涤，有机相以无水硫酸镁干燥、过滤，收集滤液，依次以水泵、油泵减压浓缩得到粗产品黄色固体1.3克，直接用于下步反应。

10

取氯化亚砷5毫升加入反应瓶中，置于油浴中加热至90摄氏度，搅拌反应11小时。将反应体系降至室温，反应液以水泵减压浓缩得到粗品黄色油状物0.56克；直接用于下步反应。

15

用实施例4中的合成方法，将上述所得4-氟-3-硝基邻苯二甲酸酐和1-(2-甲氧乙基)-3-氨基-2,6-哌啶二酮醋酸盐反应制得到黑色固体5-氟-4-硝基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮0.3克(HPLC纯度90.63%)。MS(m/e): 380.21(M+H<sup>+</sup>)。

20

用实施例7中的合成方法，由5-氟-4-硝基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮反应制得标题化合物。得到黄色固体产品0.137克(HPLC纯度97.59%)；收率57.2%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.256-7.208(dd, 1H), 7.158-7.129(dd, 1H), 5.269(bs, 2H), 4.959-4.914(m, 1H), 4.140-3.988(m, 2H), 3.544-3.512(m, 2H), 3.341(s, 3H), 3.000-2.961(m, 1H), 2.795-2.745(m, 2H), 2.121-2.081(m, 1H)。MS(m/e): 350.2(M+H<sup>+</sup>)。

25

#### 实施例10

4-氨基-7-羟基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备

30

4-叔丁氧羰基氨基-7-羟基邻苯二甲酸二甲酯参照 Journal of Organic Chemistry, 62(12), 4088-4096; 1997 方法制备。

35

将3-叔丁氧羰基氨基-6-羟基邻苯二甲酸二甲酯(3.0克)、1-(2-甲氧乙基)-3-氨基-2,6-哌啶二酮醋酸盐(4.5克)和吡啶(60毫升)加入反应瓶中，置于油浴中加热至100摄氏度，搅拌反应40小时。将反应液降至室温，减压浓缩得到粗产品。粗产品用硅胶柱层析纯化，得到4-叔丁基氧羰基氨基-7-羟基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮黄色固体产品2.35克(HPLC纯度95.96%)；收率48.8%。MS(m/e): 470.28(M+Na<sup>+</sup>)。

将 4-叔丁基氧羰基氨基-7-羟基-2-(1-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮(2.25 克)溶于二氯甲烷(20 毫升),加入四氢呋喃(4 毫升),室温搅拌反应 6 小时,反应完全。将反应液减压浓缩得到粗产品,粗产品以甲基叔丁基醚打浆纯化,得到棕色固体产品  
5 1.413 克(HPLC 纯度 95.35%);收率 77.4%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.020-6.998(d, 1H), 6.858-6.835(d, 1H), 4.934-4.889(m, 1H), 4.145-3.995(m, 2H), 3.555-3.521(m, 2H), 3.346(s, 3H), 3.031-2.926(m, 1H), 2.827-2.742(m, 2H), 2.140-2.059(m, 1H)。MS(m/e): 348.22(M+H<sup>+</sup>)。

#### 10 实施例11

4-氨基-2-(1-(2-甲基硫乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备

将 3-氨基-N-(2,6-二氧-3-哌啶基)苯邻二甲酰亚胺(2.5 克)、2-氯乙基甲基硫醚(2.55 克)、碳酸钾(3.8 克)、碘化钠(0.28 克)和 N,N-二甲基甲酰胺(35 毫升)加入反应瓶中,置于油浴中加热至 50 摄氏度,搅拌反  
15 应 20 小时,反应完全。将反应体系降至室温,加入二氯甲烷和水萃取分液,水相以二氯甲烷反萃 2 次,合并有机相,以无水硫酸镁干燥、过滤,减压浓缩得到粗产品。粗产品用硅胶柱层析纯化得到黄色固体产品 2.111 克(HPLC 纯度 96.68%);收率 55.3%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  
20 δ 7.457-7.418(dd, 1H), 7.180-7.161(dd, 1H), 6.885-6.863(dd, 1H), 4.966-4.921(m, 1H), 4.110-3.973(m, 2H), 2.994-2.926(m, 1H), 2.820-2.753(m, 2H), 2.683-2.646(t, 2H), 2.144(s, 3H), 2.125-2.079(m, 1H)。MS(m/e): 348.19(M+H<sup>+</sup>)。

#### 25 实施例12

4-氨基-2-(1-(2-甲基亚磺酰乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备

将 4-氨基-2-(1-(2-甲基硫基乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮 4.85 克、间氯过氧苯甲酸(3.13 克)和二氯甲烷(170 毫升)加入  
30 反应瓶中,室温搅拌反应 18 小时。向反应体系中加入饱和碳酸氢钠水溶液(100 毫升),萃取分液,水相以二氯甲烷(150 毫升×3)反萃,合并有机相,以无水硫酸镁干燥、过滤,减压浓缩得到粗产品。粗产品用硅胶柱层析纯化,得到黄色固体 4-氨基-2-(1-(2-甲基亚磺酰基乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮 0.846 克(HPLC 纯度  
35 95.09%);收率 16.7%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.462-7.423(dd, 1H), 7.172-7.155(d, 1H), 6.895-6.874(d, 1H), 4.974-4.931(m, 1H), 4.371-4.192(m, 2H), 3.073-2.909(m, 3H), 2.827-2.696(m, 2H), 2.650-2.647(d, 3H), 2.144-2.104(m, 1H)。MS(m/e): 364.22(M+H<sup>+</sup>)。

#### 40 实施例13

4-氨基-2-(1-(2-甲基磺酰基乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备

参照实施例 12 中的合成方法, 由 4-氨基-2-(1-(2-甲硫基乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮反应制得黄色固体产品 1.78 克 (HPLC 纯度 99.47%); 收率 33.6%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.470-7.431(dd, 1H), 7.184-7.167(d, 1H), 6.896-6.876(d, 1H), 4.988-4.943(m, 1H), 4.400-4.231(m, 2H), 3.311-3.277(t, 2H), 2.999(s, 3H), 3.012-2.932(m, 1H), 2.834-2.697(m, 2H), 2.153-2.110(m, 1H)。MS(m/e): 380.23(M+H<sup>+</sup>)。

10

实施例 14

4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-3-氟-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备

4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮参照 PCT Int. Appl., 2006105697, 12 Oct 2006 方法制备。

将 4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮(5g)溶于四氢呋喃(100ml)中, 氩气保护, 降温至-78°C, 缓慢滴加六甲基二硅基氨基锂(40ml), 完毕, 继续搅拌 1h。加入 N-氟代双苯磺酰胺(11.67g溶于 30ml 四氢呋喃中), 完毕, 搅拌 1h 后, 缓慢升至室温, 反应过夜。反应混合物加入 150ml 饱和氯化铵水溶液, 150ml 乙酸乙酯, 分液, 水相用 100ml 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 200ml 饱和食盐水洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物柱层析(乙酸乙酯/石油醚=1/3), 得黄色固体 968mg(HPLC 纯度 97.20%), 收率 18.4%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.461-7.499(dd, 1H), 7.171-7.153(d, 1H), 6.931-6.899(d, 1H), 4.193-4.024(m, 2H), 3.670-3.640(t, 2H), 3.606-3.5558(m, 1H), 3.020(s, 3H), 2.371-2.960(m, 1H), 2.656-2.555(m, 1H), 2.433-2.342(m, 1H)。MS(m/e): 372.22(M+Na<sup>+</sup>)。

20

25

实施例 15

4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备

3-氨基-3-甲基哌啶-2,6-二酮盐酸盐参照 PCT Int. Appl., 2006081251, 03 Aug 2006 方法制备。

用实施例 4 中的合成方法, 由 3-氨基-3-甲基哌啶-2,6-二酮盐酸盐和 3-硝基邻苯二甲酸酐反应得到白色固体 2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-硝基异吲哚啉-1,3-二酮 2.7 克(HPLC 纯度 66.03%); 收率 69.1%。MS(m/e): 318.12(M+H<sup>+</sup>)。

35

用实施例 11 中的合成方法, 由 2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-硝基异吲哚啉-1,3-二酮反应制得黄色固体 4-硝基-2-(1-(2-甲氧基乙

基)-3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮0.736克(HPLC纯度96.45%);收率28.3%。MS(m/e): 376.26(M+H<sup>+</sup>)。

用实施例7中的合成方法,由4-硝基-2-(1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮反应制得标题化合物。得到黄色固体产品0.572克(HPLC纯度94.51%);收率84.1%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.430-7.391(t, 1H), 7.104-7.086(d, 1H), 6.854-6.833(d, 1H), 4.112-4.074(m, 2H), 3.615-3.580(m, 2H), 3.373(s, 3H), 2.844-2.793(m, 1H), 2.734-2.690(m, 2H), 2.046-1.993(m, 1H), 1.969(s, 3H)。MS(m/e): 368.22(M+Na<sup>+</sup>)。

10

#### 实施例16

4-乙酰氨基-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备

N-((苄氧基)羰基)-谷氨酸酐参照Archives of Pharmacal Research, 31(7), 834-837; 2008方法制备。

将N-((苄氧基)羰基)-谷氨酸酐(19克)、3-甲氧基丙胺(6.4克)、三乙胺(7.3克)、4-二甲氨基吡啶(0.88克)和四氢呋喃(270毫升)加入反应瓶中,室温下搅拌反应40小时,反应完全。所得反应液即为产物的四氢呋喃溶液,直接用于下步反应。

称取N,N'-羰基二咪唑(23.4克),分批加入上述反应液溶液中,室温下搅拌反应72小时,反应完全。反应液减压浓缩,向浓缩物中加入二氯甲烷(500毫升)溶解,依次以1 N盐酸水溶液(250毫升)、饱和碳酸氢钠水溶液(250毫升)和饱和氯化钠水溶液(250毫升)洗涤,有机相以无水硫酸镁干燥、过滤,减压浓缩得到棕色油状产品1-(2-甲氧丙基)-3-苄氧酰胺基-2,6-哌啶二酮23.7克;直接用于下步反应。MS(m/e): 357.24(M+Na<sup>+</sup>)。

用实施例4中的合成方法,由1-(2-甲氧丙基)-3-苄氧酰胺基-2,6-哌啶二酮反应制得标题化合物,得到白色固体产品0.434克(HPLC纯度97.71%);收率12.5%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 9.411(bs, 1H), 8.822-8.801(d, 1H), 7.729-7.689(dd, 1H), 7.555-7.535(dd, 1H), 4.943-4.987(m, 1H), 3.993-3.879(m, 2H), 3.428-3.397(t, 2H), 3.304(s, 3H), 3.005-2.936(m, 1H), 2.825-2.705(m, 2H), 2.266(s, 3H), 2.146-2.092(m, 1H), 1.880-1.802(m, 2H)。MS(m/e): 410.31(M+Na<sup>+</sup>)。

35

#### 实施例17

4-氟-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备

用实施例4中的合成方法,由1-(2-甲氧丙基)-3-氨基-2,6-哌啶二酮醋酸盐和3-氟酞酐反应制得标题化合物。得到淡黄色粘稠状产品0.631

克(HPLC纯度97.42%);收率31.1%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz) δ 7.792-7.743(m,1H),7.715-7.697(d,1H),7.444-7.400(m,1H),4.978-4.932(m,1H),3.988-3.871(m,2H),3.421-3.390(t,2H),3.300(s,3H),3.000-2.938(m,1H),2.851-2.691(m,2H),2.142-2.091(m,1H),  
5 1.872-1.797(m,2H)。MS(m/e):349.22(M+H<sup>+</sup>)。

#### 实施例18

##### 5-氨基-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备

10 用实施例4中的合成方法,由5-硝基邻苯二甲酸酐和1-(2-甲氧丙基)-3-氨基-2,6-哌啶二酮醋酸盐反应制得5-硝基-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮。得到浅黄色油状产品1.118克(HPLC纯度98.44%);收率20%。MS(m/e):376.25(M+H<sup>+</sup>)。

15 用实施例7中的合成方法,由5-硝基-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮反应制得浅黄色固体产品0.697克(HPLC纯度97.79%);收率67.7%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz) δ 7.624-7.603(d,1H),7.031-7.027(d,1H),6.861-6.835(dd,1H),4.925-4.879(m,1H),3.977-3.863(m,2H),3.421-3.390(t,2H),3.301(s,3H),2.969-2.922(m,1H),2.820-2.676(m,2H),2.108-2.056(m,1H),1.869-1.794(m,2H)。  
20 MS(m/e):346.24(M+H<sup>+</sup>)。

#### 实施例19

##### 4-氨基-2-(1-(2-乙氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备

25 用实施例16中的合成方法,由N-((苄氧基)羰基)-谷氨酸酐反应制得棕色油状产物粗品1-(2-乙氧乙基)-3-苄氧酰胺基-2,6-哌啶二酮17.2克。

30 用实施例4中的合成方法,由1-(2-乙氧乙基)-3-氨基-2,6-哌啶二酮醋酸盐和3-硝基邻苯二甲酸酐反应制得4-硝基-2-(1-(2-乙氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮灰白色固体产品1.326克(HPLC纯度95.24%);收率39.4%。MS(m/e):376.23(M+H<sup>+</sup>)。

35 用实施例7中的合成方法,由4-硝基-2-(1-(2-乙氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮反应制得黄色固体4-氨基-2-(1-(2-乙氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮0.631克(HPLC纯度94.95%);收率51.7%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz) δ 7.450-7.411(dd,1H),7.174-7.156(d,1H),6.881-6.860(d,1H),4.963-4.918(m,1H),4.119-3.994(m,2H),3.575-3.480(m,4H),3.023-2.921(m,1H),2.839-2.714(m,2H),2.140-2.035(m,1H),1.180-1.145(t,3H)。MS(m/e):346.24(M+H<sup>+</sup>)。

40

## 实施例20

## 4-氟基-2-(1-(2-乙氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备

用实施例 4 中的合成方法, 由 1-(2-乙氧乙基)-3-氨基-2,6-哌啶二酮醋酸盐和 3-氟酞酐反应制得标题化合物淡黄色粘稠状产品 1.566 克 (HPLC 纯度 98.63%); 收率 74.7%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.792-7.743(m, 1H), 7.715-7.698(d, 1H), 7.444-7.400(m, 1H), 5.019-4.974(m, 1H), 4.147-3.984(m, 2H), 3.570-3.475(m, 4H), 3.045-2.941(m, 1H), 2.862-2.733(m, 2H), 2.167-2.087(m, 1H), 1.178-1.143(t, 3H)。MS(m/e): 349.23(M+H<sup>+</sup>)。

## 实施例21

## 5-氟-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮的制备

用实施例 4 中的合成方法, 由 4-氟邻苯二甲酸酐和 1-(2-甲氧乙基)-3-氨基-2,6-哌啶二酮醋酸盐反应制得标题化合物白色固体产品 2.905 克(HPLC 纯度 99.64%); 收率 77.9%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.912-7.880(dd, 1H), 7.572-7.549(dd, 1H), 7.457-7.408(dt, 1H), 5.023-4.978(m, 1H), 4.144-3.988(m, 2H), 3.544-3.512(m, 2H), 3.342(s, 3H), 3.056-2.933(m, 1H), 2.859-2.738(m, 2H), 2.175-2.080(m, 1H)。MS(m/e): 357.20(M+Na<sup>+</sup>)。

## 实施例22

## 4-氨基-2-(1-(2-甲氧丁基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备

用实施例 11 中的合成方法, 由 3-氨基-N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)邻苯二甲酰亚胺和 1-溴-4-甲氧基丁烷反应制得标题化合物黄色固体产品 2.625 克(HPLC 纯度 99.02%); 收率 79.9%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.455-7.416(dd, 1H), 7.178-7.160(dd, 1H), 6.884-6.863(dd, 1H), 4.927-4.882(m, 1H), 3.858-3.816(m, 2H), 3.402-3.371(t, 2H), 3.317(s, 3H), 3.007-2.916(m, 1H), 2.819-2.685(m, 2H), 2.117-2.067(m, 1H), 1.651-1.571(m, 4H)。MS(m/e): 360.28(M+H<sup>+</sup>)。

## 实施例23

## 4-羟基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备

用实施例 4 中的合成方法, 由 3-羟基邻苯二甲酸酐和 1-(2-甲氧乙基)-3-氨基-2,6-哌啶二酮醋酸盐反应制得标题化合物白色固体产品 2.833 克(HPLC 纯度 99.54%); 收率 80.1%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.649-7.609(dd, 1H), 7.539(bs, 1H), 7.430-7.412(d, 1H), 7.214-7.193(d,

1H), 4.980-4.934(m, 1H), 4.146-3.991(m, 2H), 3.549-3.516(m, 2H), 3.342(s, 3H), 3.048-2.941(m, 1H), 2.843-2.724(m, 2H), 2.165-2.083(m, 1H)。MS(m/e): 333.19(M+H<sup>+</sup>)。

#### 5 实施例24

4-甲基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮的制备

用实施例4中的合成方法,由3-甲基邻苯二甲酸酐和1-(2-甲氧乙基)-3-氨基-2,6-哌啶二酮醋酸盐反应制得标题化合物白色固体产品  
10 2.348克(HPLC纯度98.36%);收率68.1%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.716-7.697(d, 1H), 7.623-7.586(t, 1H), 7.508-7.489(d, 1H), 5.017-4.972(m, 1H), 4.143-3.996(m, 2H), 3.547-3.516(t, 2H), 3.344(s, 3H), 3.006-2.944(m, 1H), 2.855-2.732(m, 2H), 2.698(s, 3H), 2.153-2.084(m, 1H)。MS(m/e): 353.23(M+Na<sup>+</sup>)。

15

#### 实施例25

4-氨基-5-甲氧基-2-(1-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮的制备

将4-氨基-5-羟基-2-(1-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮(2.5克)、碘甲烷(1.02克)、碳酸钾(1.99克)和N,N-二甲基甲酰胺(25毫升)加入反应瓶中,室温搅拌反应16小时,反应完全。室温下,将反应液加入水中,搅拌,过滤,收集滤饼即为粗品。粗品以叔丁基甲基醚/乙酸乙酯打浆纯化得到黄色固体产品1.94克(HPLC纯度96.08%);收率74.6%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.180-7.160(d, 1H),  
20 6.891-6.871(d, 1H), 5.388(bs, 2H), 4.954-4.909(m, 1H), 4.136-3.987(m, 2H), 3.943(s, 3H), 3.541-3.511(t, 2H), 3.340(s, 3H), 2.983-2.944(m, 1H), 2.793-2.744(m, 2H), 2.130-2.035(m, 1H)。MS(m/e): 362.22(M+H<sup>+</sup>)。

25

#### 实施例26

30 4-氨基-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮或其药物可接受的盐

将3-硝基邻苯二甲酸酐(5g, 25.9mmol), L-谷氨酰胺(3.782g, 25.9mmol), 45ml乙腈置于100ml三口瓶中,氩气保护,磁力搅拌,于90°C回流反应,14小时,完毕,降温,室温下加入N,N'-羰基二咪唑(12.591g, 77.7mmol),室温下搅拌至无气泡放出,重新置于84°C油浴中反应1小时,停止加热,冷却至室温,剧烈搅拌下将反应液加入到225ml 1mol/L盐酸中,搅拌,过滤,所得滤饼用25ml无水乙醇打浆,过滤,所得固体真空干燥得黄色产品2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-硝基异吲哚啉-1,3-二酮 5.125g,收率65.3%。

40 取 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-硝基异吲哚啉-1,3-二酮(3g,

9.9mmol), 45ml N,N-二甲基甲酰胺置于 100ml 单口瓶中, 一次性加入  
氯化钠(60%含量, 0.872g, 21.8mmol), 室温下搅拌 15 分钟, 将 3-溴丙  
基甲基醚(1.8g, 12mmol)溶于 4ml N,N-二甲基甲酰胺中缓慢滴入, 完  
毕, 继续反应 2.5 小时, 将反应液倾入 400ml 饱和氯化铵水溶液中,  
5 乙酸乙酯萃取(200ml/次,共 3 次), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过  
滤, 滤液浓缩, 残余物用柱层析分离得 4-硝基-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-  
二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.211g), 收率 32.3%。

取 4-硝基-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-  
二酮(1.875g, 5 mmol), 钯碳(10%, 0.4g), 10ml 甲醇, 10ml 四氢呋喃置  
10 于 100ml 单口瓶中, 置换体系气体为氢气, 常压室温下搅拌过夜, 原  
料反应完毕, 将反应液通过硅藻土过滤, 滤液浓缩, 残余物硅胶柱层  
析, 得 4-氨基-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-  
二酮(1.135g), HPLC 纯度 96.51%, 收率: 65.8%。MS(m/e): 346(M+H<sup>+</sup>)。

## 15 实施例 27

### 4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的 制备

中国专利 ZL200510013292.3 中公开了 4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙  
基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备方法。本文通过引  
20 用的方式将其全部内容并入本文。

也可以参照实施例 26 的制备方法使用 3-溴乙基甲基醚替换 3-溴  
丙基甲基醚制备标题化合物。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 600MHz) δ 7.38(t, 1H),  
7.11(d, 1H), 6.85(d, 1H), 5.30(bs, 2H), 4.95-4.98(m, 1H), 4.09-4.13(m,  
1H), 4.00-4.04(m, 1H), 3.52-3.54(m, 2H), 3.34(s, 3H), 2.96-2.99(m, 1H),  
25 2.76-2.75(m, 1H), 2.78-2.80(m, 1H), 2.08-2.11(m, 1H)。MS(m/e):  
332(M+H<sup>+</sup>)。

## 生物学实施例 1

### 哌啶-2,6-二酮衍生物对 DSS 诱导小鼠炎症性肠炎模型治疗作用实验

#### 30 1.1 实验材料

实验动物: C57BL/6J 小鼠, 体重 16-18g。

5-ASA, 环孢素 A, DSS, 羧甲基纤维素钠;

哌啶-2,6-二酮衍生物、5-ASA 或环孢素 A: 配制方法: 以  
1%CMC-Na 混悬, 现用现配。

#### 35 1.2 实验方法

筛选出 54 只 C57BL/6 小鼠, 随机分为 6 组: 正常对照组、模型  
对照组、实施例 27 设 3 个剂量组, 分别为 5、10 和 20mg/kg 剂量组和  
环孢素 A-25mg/kg 组, 每组 9 只(见下表 2)。除正常对照组外, 其余各  
组用 1.6%DSS 诱导 8 天, 然后均恢复正常饮用水 3 天; 正常对照组则

一直饮用正常饮用水；诱导当天为实验第 1 天。实验第 1 天至实验结束，模型对照组、实施例 27 各剂量组每天给予 1%CMC-Na 或相应药物，直至实验结束；正常对照组则每天给予相应体积 1%CMC-Na；环孢素 A 组从实验第 1 天至第 8 天每天给予相应药物，由于毒性原因第 9 天至实验结束每天给予相应体积 1%CMC-Na。实验结束处理动物测量结肠长度等检测指标。

表 2. 分组表

| 组别       | 给药方式 | DSS 浓度(%) | 每天给药剂量(mg/kg/d) | 给药频率 | 给药体积 (ml/kg) | 动物数 (只) |
|----------|------|-----------|-----------------|------|--------------|---------|
| 正常对照组    | i.g  | 0         | 0               | Q.D  | 10           | 9       |
| 模型对照组    | i.g  | 1.6       | 0               | Q.D  | 10           | 9       |
| 实施例 27 组 | i.g  | 1.6       | 5               | Q.D  | 10           | 9       |
| 实施例 27 组 | i.g  | 1.6       | 10              | Q.D  | 10           | 9       |
| 实施例 27 组 | i.g  | 1.6       | 20              | Q.D  | 10           | 9       |
| 环孢素 A 组  | i.g  | 1.6       | 25              | Q.D  | 10           | 9       |

注：i.g：灌胃；Q.D：每天给药 1 次。

10

1.3 数据处理方法及统计学方法

运用 Spss13.0 进行数据方差齐性检验，如果数据方差齐性 (P>0.05)，则进行单因素方差分析 LSD 检验；如果方差不齐 (P≤0.05)，将数据进行开方处理转换，再检验数据方差是否齐性，如果方差齐性 (P>0.05)，可进行单因素方差分析 LSD 检验；若数据方差分析仍显著 (P≤0.05)，则进行 Dunnett’s 多重比较(参数法)。

15

1.4 实验结果

实验第 8 天后，模型对照组动物体重有下降趋势，同时约一半动物粪便有异常如粪便松散和血便等。实验期间，实施例 27 的 20mg/kg 剂量组，动物体重呈持续增长趋势，与正常对照组相当，可以很好的改善模型动物体重下降，对模型动物起到较好保护作用，从而体现出对模型动物的治疗作用；环孢素 A 治疗组动物体重普遍低于正常对照组。

20

疾病活动指数(disease activity index, DAI)，实验期间实施例 27 的 20mg/kg 剂量组的 DAI 与正常对照组和环孢素 A 治疗的 DAI 相当；实施例 27 的 5、10 和 20mg/kg 组的 DAI 均优于模型对照组。

25

实验结束时，结肠长度结果显示，与正常对照组相比，模型对照组动物结肠长度显著缩短(5.9±0.2cm, P<0.05)，环孢素 A 和实施例 27 各剂量组均对结肠缩短起到缓解作用。其中，实施例 27 在 20mg/kg(6.4±0.4cm, P<0.05)和环孢素 A 在 25mg/kg(6.4±0.5cm, P<0.05)可显著缓解结肠缩短趋势，表明实施例 27 及环孢素 A 对该模型起到

30

较好作用。

实施例 27 在缓解该模型结肠缩短作用中具有较好的剂量效应, 实施例 27 在 5mg/kg 对该模型即可起到一定的改善作用, 在 20mg/kg 对该模型则有显著改善作用, 实施例 27 对该模型可起到较好的作用。

5

表 3. 各实验组动物结肠长度结果(单位: cm)

| 组别               | Mean±SD  |
|------------------|----------|
| 正常对照组            | 6.6±0.7  |
| 模型对照组            | 5.9±0.2* |
| 环孢素 A-25mg/kg 组  | 6.4±0.5# |
| 实施例 27-5mg/kg 组  | 6.1±0.4  |
| 实施例 27-10mg/kg 组 | 6.2±0.4  |
| 实施例 27-20mg/kg 组 | 6.4±0.4# |

注: \*: 与正常对照组相比, P<0.05; #: 与模型对照组相比, P<0.05; Mean±SD: 平均值±标准差。

10

生物学实施例 2

吡啶-2,6-二酮衍生物对 DSS 诱导小鼠炎症性肠炎模型治疗作用实验

2.1 实验材料

同生物学实施例 1 中 1.1

2.2 实验方法

15

将 66 只雌性 C57BL/6 小鼠随机分为 6 组: 正常对照组、模型对照组、环孢素 A(25mg/kg)、5-ASA(100mg/kg)、实施例 27(30mg/kg)和实施例 26(30mg/kg)组, 每组 11 只(见下表 4)。除正常对照组外, 其余各组分别用 0.9 %DSS 诱导 5 天, 诱导当天为实验第 1 天, 然后恢复正常饮用水 4 天; 正常对照组则一直饮用正常饮用水。模型对照组、

20

5-ASA 组、实施例 27 组和实施例 26 组从实验第 1 天至实验结束, 每天给予 1%CMC-Na 或相应药物; 环孢素 A 组从实验第 1 天至实验第 5 天, 每天给予环孢素 A, 由于毒性原因从第 6 天至实验结束每天给予相应体积 1%CMC-Na; 正常对照组则每天给予相应体积 1%CMC-Na。实验结束处理动物, 检测指标。

25

实施例 27、实施例 26、5-ASA 或环孢素 A: 配制方法: 以 1%CMC-Na 混悬, 现用现配。

表 4. 分组表

| 组别    | 给药方式 | DSS 浓度 (%) | 每天给药剂量(mg/kg/d) | 给药频率 | 动物数 (只) | 药物溶剂     |
|-------|------|------------|-----------------|------|---------|----------|
| 正常对照组 | i.g  | 0.0        | 0               | Q.D  | 11      | 1%CMC-Na |

|          |     |     |     |     |    |          |
|----------|-----|-----|-----|-----|----|----------|
| 模型对照组    | i.g | 0.9 | 0   | Q.D | 11 | 1%CMC-Na |
| 5-ASA 组  | i.g | 0.9 | 100 | Q.D | 11 | 1%CMC-Na |
| 环孢素 A 组  | i.g | 0.9 | 25  | Q.D | 11 | 1%CMC-Na |
| 实施例 27 组 | i.g | 0.9 | 30  | Q.D | 11 | 1%CMC-Na |
| 实施例 26 组 | i.g | 0.9 | 30  | Q.D | 11 | 1%CMC-Na |

注：i.g：灌胃；Q.D：每天给药一次；mg/kg/d：毫克/千克/天。

2.3 数据处理方法及统计学方法：应用 SPSS17.0 进行 One-Way Anova 检验，对结肠长度等进行组间统计学分析。

5 2.4 实验结果：

表 5. 各实验组动物结肠长度平均值(单位：cm)

| 组别               | Mean±SD   |
|------------------|-----------|
| 正常对照组            | 6.6±0.4   |
| 模型对照组            | 5.9±0.4** |
| 5-ASA-100mg/kg 组 | 6.1±0.4   |
| 环孢素 A-25mg/kg 组  | 6.2±0.5   |
| 实施例 27-30mg/kg 组 | 6.3±0.5   |
| 实施例 26-30mg/kg 组 | 6.3±0.5   |

注：\*\*：与正常对照组相比，P<0.01。

10 实验结束时，各治疗组动物体重平均值均高于模型对照组。在整个实验周期中，环孢素 A、实施例 27 和实施例 26 组体重均高于模型对照组，可以很好的改善模型动物体重下降，对模型动物起到较好保护作用。

15 实验结束时，结肠长度结果显示，与正常对照组相比，模型对照组结肠长度显著缩短；与模型对照组相比，各治疗组均可缓解结肠缩短，其中，环孢素 A(P=0.12)、实施例 27(P=0.07)和实施例 26(P=0.06)缓解结肠缩短 40%以上，对模型动物结肠损伤起到很好的改善作用。

综上所述，本实验中，实施例 27 和实施例 26 均可减小模型动物体重下降程度并缓解结肠缩短，对模型动物起到较好的防治作用。

20

### 生物学实施例 3

哌啶-2,6-二酮衍生物对 DSS 诱导小鼠炎症性肠炎模型治疗作用实验

#### 3.1 实验材料

同生物学实施例 1 中 1.1

25

#### 3.2 实验方法

取健康雌性 C57BL/6 小鼠 40 只，体重 16-19g，按照体重随机分为 4 组，每组 10 只(详见分组表 6)。实验开始记为第 0 天，各组给药

方案以及诱导方案详见分组表 6，每天记录受试动物体重变化，模型组动物体重出现明显下降后两至三天结束实验，对动物结肠进行取材，测量其长度。应用 SPSS22 对小鼠体重进行 One-Way Anova 单因素方差分析，对各组间进行统计学分析，对结肠长度进行 Mann-Whitney U 非参数检验。

表 6. 分组表

| 组别    | DSS 浓度 (%) | 给药方式 | 剂量 (mg/kg) | 给药频率 | 药物溶媒     | 例数 |
|-------|------------|------|------------|------|----------|----|
| 空白对照组 | —          | —    | —          | —    | —        | 10 |
| 模型对照组 | 1.0        | i.g  | —          | Q.D  | 1%CMC-Na |    |
| 实施例 7 |            |      | 30         |      |          |    |
| 实施例 4 |            |      |            |      |          |    |

表 7. 每日实际 DSS 诱导饮水诱导浓度(%)

| 天数         | 0   | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   | 10 | 11 | 12 | 13 |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| DSS 浓度 (%) | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 0  | 0  | 0  | 0  |

10

3.3 实验结果

表 8. 受试小鼠 13 天内体重表(g, Mean±SD)

|        | 空白对照组    | 模型对照组    | 实施例 7 组  | 实施例 4 组  |
|--------|----------|----------|----------|----------|
| 第 0 天  | 17.7±1.0 | 17.4±0.8 | 17.4±0.8 | 17.4±1.3 |
| 第 1 天  | 17.4±0.9 | 17.5±0.7 | 17.5±0.7 | 17.6±1.1 |
| 第 2 天  | 17.7±0.9 | 18.0±0.8 | 18.2±0.8 | 18.0±0.9 |
| 第 3 天  | 17.8±0.9 | 17.8±0.8 | 17.8±0.8 | 17.8±1.0 |
| 第 4 天  | 18.0±0.9 | 17.9±0.8 | 17.7±0.7 | 17.9±0.9 |
| 第 5 天  | 18.1±0.8 | 17.9±0.8 | 17.9±0.8 | 18.1±1.1 |
| 第 6 天  | 17.8±0.9 | 17.5±0.8 | 17.8±0.8 | 17.7±0.9 |
| 第 7 天  | 18.4±0.8 | 17.7±0.7 | 17.9±0.8 | 18.1±0.9 |
| 第 8 天  | 18.3±1.0 | 17.1±0.7 | 17.4±0.7 | 17.8±0.8 |
| 第 9 天  | 18.7±1.0 | 16.8±0.8 | 17.4±0.7 | 17.6±0.8 |
| 第 10 天 | 18.4±1.0 | 16.0±0.8 | 16.8±0.9 | 17.0±0.7 |
| 第 11 天 | 18.8±1.0 | 15.7±0.8 | 16.8±1.0 | 16.7±0.7 |
| 第 12 天 | 18.8±0.9 | 15.8±0.8 | 17.3±1.0 | 17.0±0.9 |

表 9. 各组受试动物平均结肠长度(cm, Mean±SD)及抑制结肠缩短率(%)

|        | 空白对照组   | 模型对照组      | 实施例 7 组   | 实施例 4 组   |
|--------|---------|------------|-----------|-----------|
| 长度(cm) | 6.8±0.4 | 5.7±0.3*** | 6.4±0.4## | 6.3±0.3## |

|                |      |      |
|----------------|------|------|
| 抑制结肠<br>缩短率(%) | 63.6 | 54.5 |
|----------------|------|------|

注：\*\*\*:与空白对照组相比 P<0.001。##: 与模型对照组相比 0.001≤P<0.01。

5 抑制结肠缩短率计算公式：(给药组结肠长长度-模型组结肠长长度)/(空白组结肠长长度-模型组结肠长长度)

实验结束时，各治疗组动物体重平均值均高于模型对照组。在整个实验周期中，实施例 7 和实施例 4 组体重均高于模型对照组，可以很好的改善模型动物体重下降，对模型动物起到较好保护作用。

10 实验结束时，结肠长度结果显示，与正常对照组相比，模型对照组结肠长度显著缩短；与模型对照组相比，各治疗组均可缓解结肠缩短。

生物学实施例 4

15 哌啶-2,6-二酮衍生物对 DSS 诱导小鼠炎症性肠炎模型治疗作用实验

4.1 实验材料

同生物学实施例 1 中 1.1

4.2 实验方法

同生物学实施例 3 中 3.2

20 表 10. 分组表

| 组别     | DSS 浓度 (%) | 给药方式 | 剂量 (mg/kg) | 给药频率 | 药物溶媒     | 例数 |
|--------|------------|------|------------|------|----------|----|
| 空白对照组  | —          | —    | —          | —    | —        | 10 |
| 模型对照组  | 1.3        | i.g  | —          | Q.D  | 1%CMC-Na |    |
| 实施例 2  |            |      | 30         |      |          |    |
| 实施例 19 |            |      |            |      |          |    |
| 实施例 16 |            |      |            |      |          |    |
| 实施例 6  |            |      |            |      |          |    |

表 11. 每日实际 DSS 诱导饮水诱导浓度(%)

|           | 0   | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6 | 7 | 8 | 9 |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|---|---|
| DSS 浓度(%) | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 0 | 0 | 0 | 0 |

4.3 实验结果

25

表 12. 受试小鼠 9 天内体重表(g, Mean±SD)

| 空白 | 模型 | 实施例 | 实施例 | 实施例 | 实施例 6 |
|----|----|-----|-----|-----|-------|
|----|----|-----|-----|-----|-------|

|       | 对照组      | 对照组      | 2 组      | 19 组     | 16 组     | 组        |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 第 0 天 | 19.7±0.9 | 19.7±1.0 | 20.1±0.8 | 19.6±0.7 | 19.8±0.6 | 19.8±0.6 |
| 第 1 天 | 19.5±0.8 | 19.8±0.8 | 20.0±0.7 | 19.6±0.8 | 19.9±0.4 | 19.9±0.7 |
| 第 2 天 | 19.4±0.6 | 19.7±0.6 | 19.8±0.6 | 19.7±0.7 | 19.7±0.4 | 19.7±0.7 |
| 第 3 天 | 19.9±0.6 | 20.0±0.7 | 20.2±0.8 | 19.9±0.7 | 19.9±0.6 | 20.0±0.6 |
| 第 4 天 | 19.8±0.7 | 20.0±0.7 | 20.2±0.8 | 20.0±0.7 | 19.7±0.5 | 20.0±0.6 |
| 第 5 天 | 19.8±0.7 | 19.6±0.9 | 20.0±0.6 | 19.7±0.5 | 19.6±0.5 | 19.9±0.7 |
| 第 6 天 | 19.8±0.8 | 18.7±1.1 | 18.9±0.6 | 19.2±0.7 | 19.3±0.7 | 19.5±0.6 |
| 第 7 天 | 20.0±0.7 | 18.6±1.0 | 18.8±0.7 | 18.9±0.8 | 19.0±1.0 | 19.4±0.8 |
| 第 8 天 | 19.9±0.6 | 17.8±1.5 | 18.8±1.0 | 19.0±1.0 | 18.9±1.2 | 19.5±0.7 |
| 第 9 天 | 20.2±0.5 | 18.1±1.5 | 19.0±1.1 | 19.4±0.8 | 18.9±1.1 | 19.6±1.1 |

表 13. 各组受试动物平均结肠长度(cm, Mean±SD)

|                    | 空白<br>对照组 | 模型<br>对照组 | 实施例<br>2 组 | 实施例 19<br>组 | 实施例<br>16 组 | 实施例 6<br>组 |
|--------------------|-----------|-----------|------------|-------------|-------------|------------|
| 长度                 | 7.4±0.6   | 5.9±0.7** | 6.9±0.2#   | 6.9±0.4#    | 7.0±0.4#    | 6.9±0.3#   |
| 抑制结<br>肠缩短<br>率(%) |           |           | 66.7       | 66.7        | 73.3        | 66.7       |

注：由于单位长度下重量整体数据方差不齐，在进行单因素方差分析时使用 Dunnett's T3 分析。\*\*：与空白对照组相比  $0.001 \leq P < 0.01$ 。

5 #：与模型对照组相比  $P < 0.05$ 。

抑制结肠缩短率计算公式：(给药组结肠长长度-模型组结肠长长度)/(空白组结肠长长度-模型组结肠长长度)

10 实验结束时，各治疗组动物体重平均值均高于模型对照组。在整个实验周期中，治疗组可以很好的改善模型动物体重下降，对模型动物起到较好保护作用。

实验结束时，结肠长度结果显示，与正常对照组相比，模型对照组结肠长度显著缩短；与模型对照组相比，各治疗组均可缓解结肠缩短。

5 生物学实施例 5

哌啶-2,6-二酮衍生物对 DSS 诱导小鼠炎症性肠炎模型治疗作用实验

5.1 实验材料

同生物学实施例 1 中 1.1

5.2 实验方法

10 同生物学实施例 3 中 3.2

表 14. 分组表

| 组别     | DSS 浓度 (%) | 给药方式 | 剂量 (mg/kg) | 给药频率 | 药物溶媒     | 例数 |
|--------|------------|------|------------|------|----------|----|
| 空白对照组  | —          | —    | —          | —    | —        | 10 |
| 模型对照组  | 1.3        | i.g  | —          | Q.D  | 1%CMC-Na |    |
| 实施例 27 |            |      | 30         |      |          |    |
| 实施例 21 |            |      |            |      |          |    |
| 实施例 15 |            |      |            |      |          |    |
| 实施例 24 |            |      |            |      |          |    |
| 实施例 23 |            |      |            |      |          |    |
| 实施例 22 |            |      |            |      |          |    |
| 实施例 13 |            |      |            |      |          |    |
| 实施例 12 |            |      |            |      |          |    |
| 实施例 17 |            |      |            |      |          |    |
| 实施例 20 |            |      |            |      |          |    |
| 实施例 25 |            |      |            |      |          |    |

表 15. 每日实际 DSS 诱导饮水诱导浓度(%)

|           | 0   | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6 | 7 | 8 |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|---|
| DSS 浓度(%) | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 0 | 0 | 0 |

15 应用 SPSS22 对小鼠体重、结肠单位长度下重量进行 One-Way Anova 单因素方差分析，对各组间进行统计学分析。

5.3 实验结果

20 表 16. 各组受试动物平均结肠长度(cm, Mean±SD)及抑制结肠缩短率

(%)

| 组别     | 长度(cm, Mean±SD) | 抑制结肠缩短率(%) |
|--------|-----------------|------------|
| 空白对照组  | 6.9±0.2         |            |
| 模型对照组  | 5.8±0.2***      |            |
| 实施例 27 | 6.7±0.4##       | 81.8       |
| 实施例 21 | 6.9±0.4###      | 100.0      |
| 实施例 15 | 6.6±0.4#        | 72.7       |
| 实施例 24 | 6.7±0.6#        | 81.8       |
| 实施例 23 | 6.9±0.5##       | 100.0      |
| 实施例 22 | 6.9±0.4###      | 100.0      |
| 实施例 13 | 6.9±0.4##       | 100.0      |
| 实施例 12 | 7.0±0.5##       | 109.1      |
| 实施例 17 | 7.0±0.4###      | 109.1      |
| 实施例 20 | 6.9±0.6#        | 100.0      |
| 实施例 25 | 6.7±0.5#        | 81.8       |

注：\*\*\*：与空白对照组相比 P<0.001。#：与模型对照组相比 P<0.05。  
##：与模型对照组相比 0.001≤P<0.01。###：与模型对照组相比 P<0.001。

5

抑制结肠缩短率计算公式： $(\text{给药组结肠长长度}-\text{模型组结肠长长度})/(\text{空白组结肠长长度}-\text{模型组结肠长长度})$

实验结束时，各治疗组动物体重平均值均高于模型对照组。在整个实验周期中，治疗组可以很好的改善模型动物体重下降，对模型动物起到较好保护作用。

10

实验结束时，结肠长度结果显示，与正常对照组相比，模型对照组结肠长度显著缩短；与模型对照组相比，各治疗组均可缓解结肠缩短。

15

生物物实施例 6

哌啶 2,6-二酮衍生物小鼠单次口服急性毒性实验

实验步骤

实验前一天对小鼠进行禁食处理，实验当天每个实验组分别选取 6 只小鼠(ICR 小鼠，体重范围 19-21g，雌性各三只)。首先选取雌雄各一只动物进行 1000mg/kg 口服灌胃，观察 5-10 分钟，如无明显毒副作用，将剩余 4 只动物依此剂量进行口服灌胃，观察 10-15 分钟，如无死亡装盒，平衡饲养 7 天，每日观察状态并记录体重。动物分组计划及药物初始剂量如下表所示：

20

25

表 17. 动物分组信息表

| 日程    | 组别     | 给药剂量<br>mg/kg | 给药体积<br>ml/kg | 药物浓度<br>mg/ml | 溶媒       | 例数    |
|-------|--------|---------------|---------------|---------------|----------|-------|
| 第 1 天 | 空白对照   | —             | 15            | —             | 1%CMC-Na | 雌雄各三只 |
|       | 实施例 1  | 1000          |               |               |          |       |
|       | 实施例 8  |               |               |               |          |       |
|       | 实施例 3  |               |               |               |          |       |
|       | 实施例 2  |               |               |               |          |       |
|       | 实施例 4  |               |               |               |          |       |
|       | 实施例 24 |               |               |               |          |       |
| 第 2 天 | 实施例 23 |               |               |               |          |       |
|       | 实施例 10 |               |               |               |          |       |
|       | 实施例 2  |               |               |               |          |       |
|       | 实施例 11 |               |               |               |          |       |
|       | 实施例 20 |               |               |               |          |       |
|       | 实施例 17 |               |               |               |          |       |
|       | 实施例 13 |               |               |               |          |       |
| 第 3 天 | 实施例 12 |               |               |               |          |       |
|       | 实施例 19 |               |               |               |          |       |
|       | 实施例 26 |               |               |               |          |       |
|       | 实施例 6  |               |               |               |          |       |
|       | 实施例 3  |               |               |               |          |       |
|       | 实施例 9  |               |               |               |          |       |

给药后 0-15 分钟观察指标

行动：不安定 多动 发生

神经系统反应：震颤 痉挛 惊厥 运动失调 姿态异常等

5 自主神经：眼球突出 流涎 流泪 排尿(血尿) 腹泻 竖毛 呼吸等

七日内观察指标

体重

动物状态：嗜睡 多动 兴奋 脱毛 腹泻 行为异常 死亡等

实验结果

10

表 18. 受试动物 7 天内毒性反应概述表

注：表 18 中组别未标注剂量的均为 1000mg/kg；“n=1”表示本组中的受试动物例数为 1 只，未标注“n=1”的组中的受试动物例数为 3 只。观察指标未说明的为未发现异常。

15

| 组别     | 性别 | 受试动物 7 天内毒性反应概述                                |
|--------|----|--|
| 实施例 23 | 雄性 | 在受试 7 天内均无异常                                   |
|        | 雌性 | 在受试 7 天内均无异常                                   |
| 实施例 10 | 雄性 | 给药后全部动物在 30 分钟内活动减少, 并在期间恢复; 2-7 天全部受试动物均无异常   |
|        | 雌性 | 给药后全部动物在 30 分钟内活动减少, 并在期间恢复; 2-7 天全部受试动物均无异常   |
| 实施例 2  | 雄性 | 两只动物活动偶发轻微异常, 30 分钟内恢复; 2-7 天全部受试动物均无异常        |
|        | 雌性 | 在受试 7 天内均无异常                                   |
| 实施例 11 | 雄性 | 在受试 7 天内均无异常                                   |
|        | 雌性 | 给药后一只动物活动减少, 3 分钟内恢复; 2-7 天全部受试动物均无异常          |
| 实施例 20 | 雄性 | 给药后一只动物 11 分钟出现活动减少, 稍后恢复; 2-7 天全部受试动物均无异常     |
|        | 雌性 | 给药后两只动物在 10 分钟内出现活动减少, 稍后恢复; 2-7 天全部受试动物均无异常   |
| 实施例 17 | 雄性 | 给药后两只动物 30 分钟出现运动功能异常, 稍后恢复; 2-7 天全部受试动物均无异常   |
|        | 雌性 | 给药后一只动物 10 分钟出现运动功能异常, 稍后恢复; 2-7 天全部受试动物均无异常   |
| 实施例 13 | 雄性 | 在受试 7 天内均无异常                                   |
|        | 雌性 | 在受试 7 天内均无异常                                   |
| 实施例 12 | 雄性 | 在受试 7 天内均无异常                                   |
|        | 雌性 | 在受试 7 天内均无异常                                   |
| 实施例 19 | 雄性 | 2 只 30 分钟内出现较严重运动功能异常, 约两小时恢复; 2-7 天全部受试动物均无异常 |
|        | 雌性 | 3 只 30 分钟内出现较严重运动功能异常, 约两小时恢复; 2-7 天全部受试动物均无异常 |
| 实施例 26 | 雄性 | 在受试 7 天内均无异常                                   |
|        | 雌性 | 在受试 7 天内均无异常                                   |
| 实施例 6  | 雄性 | 在受试 7 天内均无异常                                   |
|        | 雌性 | 在受试 7 天内均无异常                                   |
| 实施例 3  | 雄性 | 在受试 7 天内均无异常                                   |
|        | 雌性 | 在受试 7 天内均无异常                                   |
| 实施例 9  | 雄性 | 在受试 7 天内均无异常                                   |
|        | 雌性 | 在受试 7 天内均无异常                                   |

表 19. 受试雄性小鼠每日体重变化表(g, Mean±SD)

|        | 第 1 天    | 第 2 天    | 第 3 天    | 第 4 天    | 第 5 天    | 第 6 天    | 第 7 天    |
|--------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 空白对照组  | 17.4±1.4 | 23.1±1.5 | 24.6±2.0 | 25.9±1.5 | 26.9±0.7 | 27.9±1.5 | 28.7±1.7 |
| 实施例 1  | 20.1±1.4 | 23.8±1.4 | 24.9±1.0 | 26.3±1.2 | 27.7±1.3 | 29.2±1.4 | 29.4±1.4 |
| 实施例 8  | 18.0±1.3 | 23.1±0.9 | 24.6±1.0 | 25.6±1.7 | 27.2±2.2 | 28.2±2.2 | 29.2±2.6 |
| 实施例 3  | 18.0±0.2 | 22.9±0.3 | 24.3±0.9 | 25.2±1.1 | 27.0±1.3 | 28.2±1.9 | 28.5±2.7 |
| 实施例 4  | 17.6±0.2 | 22.2±0.3 | 23.6±0.6 | 24.7±0.6 | 26.7±0.4 | 27.6±0.8 | 28.2±0.1 |
| 实施例 22 | 17.1±0.3 | 22.9±0.8 | 23.5±0.9 | 25.2±0.5 | 27.2±1.9 | 27.1±1.8 | 27.4±1.9 |
| 实施例 18 | 18.2±0.4 | 23.0±0.7 | 24.1±0.4 | 25.6±0.8 | 28.1±1.1 | 29.0±1.4 | 29.0±1.0 |
| 实施例 24 | 17.7±0.2 | 22.3±0.7 | 24.5±1.0 | 25.2±1.0 | 27.2±1.3 | 28.1±2.0 | 28.9±1.9 |
| 实施例 23 | 19.4±0.8 | 24.6±1.2 | 24.5±0.6 | 24.5±0.6 | 25.4±1.2 | 28.1±0.8 | 29.0±0.8 |
| 实施例 10 | 19.4±0.3 | 24.4±0.6 | 25.5±0.9 | 25.5±0.9 | 26.8±0.9 | 29.2±0.7 | 30.3±0.7 |
| 实施例 2  | 18.6±0.5 | 24.1±0.4 | 24.7±0.2 | 24.7±0.2 | 26.2±0.6 | 28.8±0.5 | 29.2±0.8 |
| 实施例 11 | 19.5±0.6 | 23.7±0.8 | 25.4±0.4 | 25.4±0.4 | 27.0±0.5 | 29.0±0.7 | 29.8±1.0 |
| 实施例 20 | 18.8±1.0 | 24.0±1.1 | 25.3±1.2 | 25.3±1.2 | 26.7±1.2 | 29.0±1.1 | 29.3±0.7 |
| 实施例 17 | 19.0±0.7 | 24.0±0.7 | 24.6±0.8 | 24.6±0.8 | 26.1±0.7 | 28.1±0.6 | 29.3±1.0 |
| 实施例 13 | 19.6±0.7 | 23.1±0.6 | 24.4±0.9 | 24.4±0.9 | 26.5±0.5 | 28.3±1.3 | 28.4±0.8 |
| 实施例 12 | 18.5±0.2 | 24.3±0.6 | 24.9±0.1 | 24.9±0.1 | 26.1±0.7 | 27.8±0.7 | 28.5±0.7 |
| 实施例 19 | 18.9±1.2 | 20.7±1.1 | 21.3±0.6 | 25.0±2.0 | 24.8±1.9 | 26.5±1.9 | 27.7±2.2 |
| 实施例 26 | 18.7±0.8 | 23.4±0.5 | 25.0±0.6 | 26.6±1.4 | 27.3±1.3 | 28.3±1.3 | 28.8±1.4 |
| 实施例 6  | 18.4±0.6 | 21.5±0.9 | 21.6±1.3 | 25.5±0.5 | 25.9±0.9 | 26.9±1.1 | 27.1±1.1 |
| 实施例 3  | 18.8±0.7 | 23.3±0.1 | 24.3±0.1 | 25.6±0.7 | 26.9±0.8 | 27.9±0.9 | 28.6±0.4 |
| 实施例 9  | 18.3±0.7 | 23.6±0.7 | 24.1±1.0 | 25.9±1.1 | 27.2±0.5 | 26.9±1.4 | 27.9±1.5 |

表 20. 受试雌性小鼠每日体重变化表(g, Mean±SD)

|        | 第 1 天    | 第 2 天    | 第 3 天    | 第 4 天    | 第 5 天    | 第 6 天    | 第 7 天    |
|--------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 空白对照组  | 17.4±1.4 | 22.2±0.3 | 23.4±0.7 | 23.1±0.2 | 24.3±1.6 | 24.7±1.6 | 24.1±1.1 |
| 实施例 1  | 18.5±0.1 | 22.8±0.3 | 23.2±0.7 | 24.0±0.2 | 25.3±1.6 | 25.7±1.6 | 27.1±1.1 |
| 实施例 8  | 18.9±0.9 | 22.9±0.9 | 24.3±0.7 | 24.3±1.1 | 25.3±1.4 | 25.8±1.5 | 26.0±2.5 |
| 实施例 3  | 18.8±0.4 | 22.1±1.2 | 22.7±0.8 | 23.0±1.4 | 23.7±1.9 | 24.1±1.2 | 24.4±1.8 |
| 实施例 4  | 18.4±0.4 | 21.8±0.5 | 23.2±0.6 | 23.5±1.2 | 24.7±0.9 | 24.2±1.2 | 24.0±0.8 |
| 实施例 22 | 18.5±0.6 | 21.8±0.3 | 22.9±0.4 | 24.0±1.0 | 25.0±0.4 | 25.3±0.6 | 25.6±0.2 |
| 实施例 18 | 18.4±0.7 | 22.5±0.8 | 23.8±1.1 | 24.8±1.5 | 24.8±0.6 | 25.4±0.7 | 25.2±1.1 |
| 实施例 24 | 18.4±0.7 | 22.4±1.0 | 23.4±1.0 | 23.6±0.9 | 24.3±0.6 | 24.7±0.6 | 24.8±1.5 |
| 实施例 23 | 19.1±0.6 | 22.4±0.4 | 23.0±0.1 | 23.0±0.1 | 24.6±0.4 | 24.8±0.7 | 24.6±0.4 |
| 实施例 10 | 19.2±0.5 | 21.9±0.4 | 22.4±0.2 | 22.4±0.2 | 22.9±0.6 | 24.1±1.5 | 24.2±1.8 |
| 实施例 2  | 19.2±0.5 | 22.7±0.6 | 23.2±0.5 | 23.2±0.5 | 24.4±0.2 | 24.6±1.1 | 24.5±1.9 |
| 实施例 11 | 18.1±0.2 | 21.7±0.2 | 22.4±0.1 | 22.4±0.1 | 23.5±0.4 | 23.2±0.8 | 23.2±0.9 |
| 实施例 20 | 18.7±0.4 | 21.6±1.0 | 22.1±1.0 | 22.1±1.0 | 23.0±1.4 | 23.3±0.2 | 23.7±0.8 |
| 实施例 17 | 18.6±1.0 | 21.9±0.4 | 22.7±0.4 | 22.7±0.4 | 23.0±0.4 | 23.1±1.0 | 22.7±1.2 |
| 实施例 13 | 18.8±1.1 | 21.3±0.3 | 21.8±0.4 | 21.8±0.4 | 23.0±0.5 | 23.2±0.9 | 23.6±0.9 |
| 实施例 12 | 18.7±0.7 | 21.8±0.6 | 22.6±0.1 | 22.6±0.0 | 23.7±0.6 | 25.3±1.0 | 25.7±1.6 |
| 实施例 19 | 18.0±0.6 | 20.7±1.1 | 21.3±0.6 | 22.8±0.3 | 23.2±0.7 | 23.3±1.2 | 23.0±1.7 |
| 实施例 26 | 18.0±0.7 | 21.9±0.3 | 22.1±0.5 | 22.4±0.2 | 22.7±0.3 | 22.6±0.3 | 22.4±0.2 |

|       |          |          |          |          |          |          |          |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 实施例 6 | 17.5±0.9 | 21.5±0.9 | 21.6±1.3 | 22.0±1.2 | 22.3±1.9 | 22.4±2.3 | 22.9±2.0 |
| 实施例 3 | 18.3±0.4 | 21.7±0.2 | 22.3±0.2 | 22.6±0.8 | 23.0±1.4 | 22.6±1.3 | 22.7±0.4 |
| 实施例 9 | 17.5±0.6 | 22.1±0.9 | 22.1±0.7 | 22.8±0.8 | 22.8±1.0 | 22.7±1.6 | 23.6±1.7 |

各组别动物体重轻微波动上升态势，在 1000mg/kg 剂量下各化合物对小鼠体重变化均无不良影响。

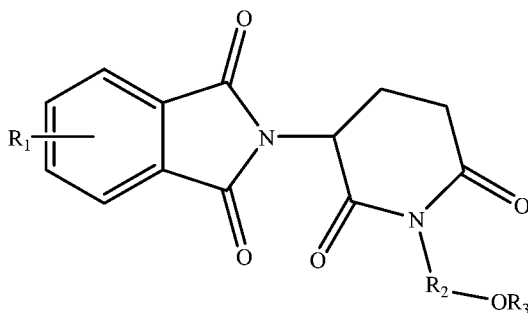
- 5 本公开中所引用的所有专利、专利申请公开、专利申请及非专利出版物，通过引用的方式将其全部内容并入本公开中。

应该理解，前文涉及本公开的示例性实施方式，并且可以在不背离权利要求中所述的本公开的实质和范围的情况下进行修改。

10

## 权利要求书

1. 式(I)所示的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐:



式(I)

5

其中,

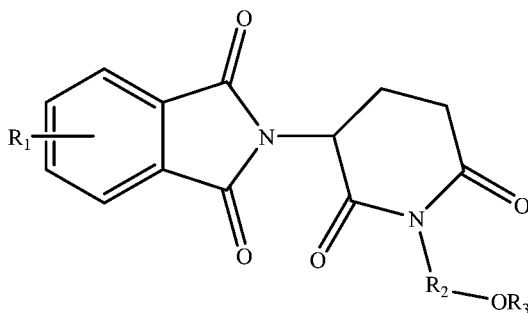
$R_1$  表示一个或多个 H、卤素、-OH、-C<sub>1-4</sub> 烷基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-4</sub> 烷基、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub> 或-NHCOC<sub>1-4</sub> 烷基;

$R_2$  表示-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; 以及

$R_3$  表示-H 或-C<sub>1-4</sub> 烷基。

10

2. 如权利要求 1 所述的式(I)所示的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐:



式(I)

15

其中,

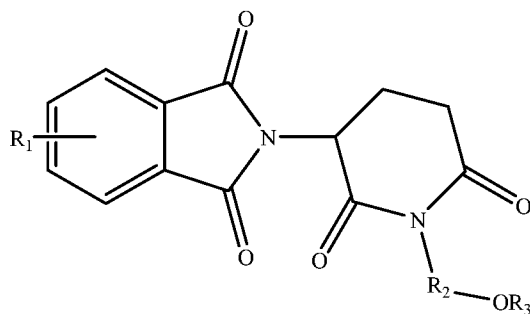
$R_1$  表示一个或多个-H、-F、-Cl、-Br、-OH、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOCH<sub>3</sub> 或-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

$R_2$  表示-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; 以及

20

$R_3$  表示-H、-CH<sub>3</sub> 或-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

3. 如权利要求 1 所述的式(I)所示的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐:

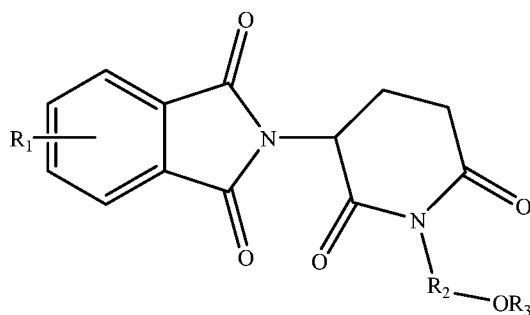


式(I)

其中,

- 5  $R_1$  表示一个或多个-H、-F、-OH、-CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、  
-NHCOCH<sub>3</sub> 或-NH<sub>2</sub>;  
 $R_2$  表示-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; 以及  
 $R_3$  表示-H、-CH<sub>3</sub> 或-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

- 10 4. 如权利要求 1 所述的式(I)所示的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐:



式(I)

其选自:

- 15 4-乙酰基氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;  
4-甲基氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;  
4-二甲氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;  
20 4-氟-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;  
4,5,6,7-四氟-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;  
4-氨基-2-(1-(2-羟基乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二  
25 酮及其药物可接受的盐;  
5-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;  
4-氨基-5-羟基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉

-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氨基-5-氟-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉

-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氨基-7-羟基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉

5 -1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-乙酰氨基-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉

-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氟-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

10 5-氨基-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氨基-2-(1-(2-乙氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氟基-2-(1-(2-乙氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

15 5-氟-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氨基-2-(1-(2-甲氧丁基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

20 4-羟基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-甲基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二及其药物可接受的盐；

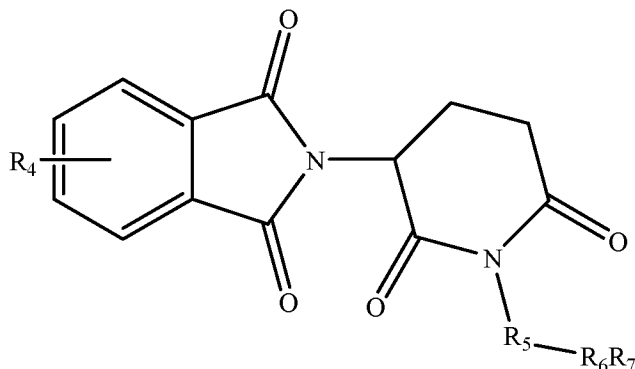
25 4-氨基-5-甲氧基-2-(1-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氨基-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；以及

4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐。

30

5. 式(II)所示的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐：



式(II)

其中,

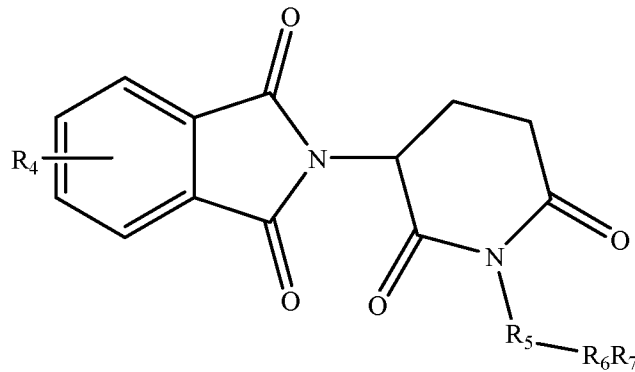
R<sub>4</sub> 表示一个或多个 H、卤素、-OH、-C<sub>1-4</sub> 烷基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-4</sub> 烷基、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub> 或-NHCOC<sub>1-4</sub> 烷基;

5 R<sub>5</sub> 表示-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

R<sub>6</sub> 表示-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NH-或-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)-; 以及

R<sub>7</sub> 表示-H 或-C<sub>1-4</sub> 烷基。

6. 如权利要求 5 所述的式(II)所示的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药  
10 物可接受的盐:



式(II)

其中,

R<sub>4</sub> 表示一个或多个-H、-F、-Cl、-Br、-OH、-CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、  
15 -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOCH<sub>3</sub> 或  
-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

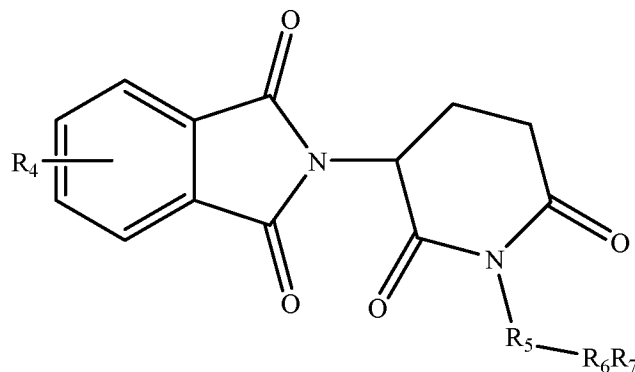
R<sub>5</sub> 表示-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

R<sub>6</sub> 表示-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NH-或-N(CH<sub>3</sub>)-; 以及

R<sub>7</sub> 表示-H、-CH<sub>3</sub> 或-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

20

7. 如权利要求 5 所述的式(II)所示的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药  
物可接受的盐:



式(II)

其中,

25

R<sub>4</sub> 表示-NH<sub>2</sub> 或-NHCOCH<sub>3</sub>;

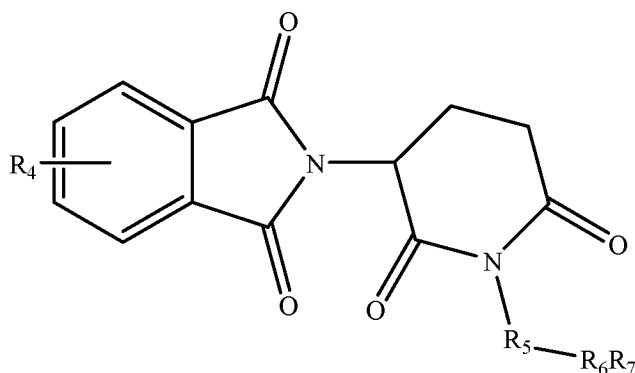
R<sub>5</sub> 表示-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

R<sub>6</sub> 表示-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NH-或-N(CH<sub>3</sub>)-; 以及

R<sub>7</sub> 表示-H、-CH<sub>3</sub> 或-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

5

8. 如权利要求 5 所述的式(II)所示的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐:



式(II)

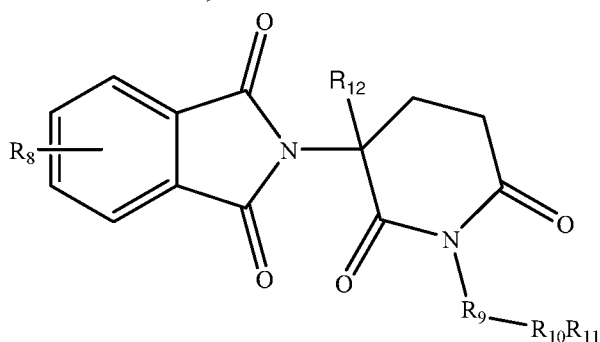
10 其选自:

4-氨基-2-(1-(2-甲基硫乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4-氨基-2-(1-(2-甲基亚磺酰乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐; 以及

15 4-氨基-2-(1-(2-甲基磺酰基乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐。

9. 式(III)所示的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐:



式(III)

20

其中,

R<sub>8</sub> 表示一个或多个 H、卤素、-C<sub>1-4</sub> 烷基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-4</sub> 烷基、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub> 或-NHCOC<sub>1-4</sub> 烷基;

R<sub>9</sub> 表示-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

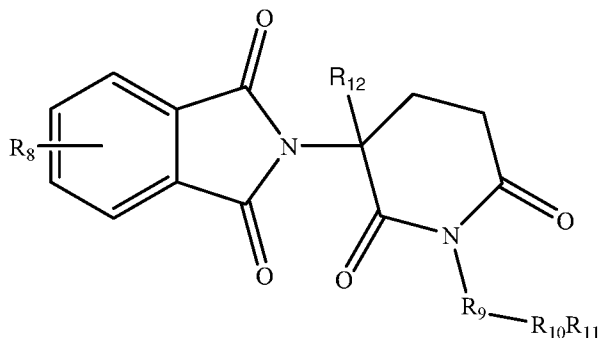
25 R<sub>10</sub> 表示-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NH-或-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)-;

R<sub>11</sub> 表示-H 或-C<sub>1-4</sub> 烷基; 以及

$R_{12}$  表示卤素或  $-C_{1-4}$  烷基。

10. 如权利要求 9 所述的式(III)所示的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐，

5



式(III)

$R_8$  表示一个或多个  $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$  或  $-NHCOCH_2CH_3$ ；

10

$R_9$  表示  $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$  或  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ；

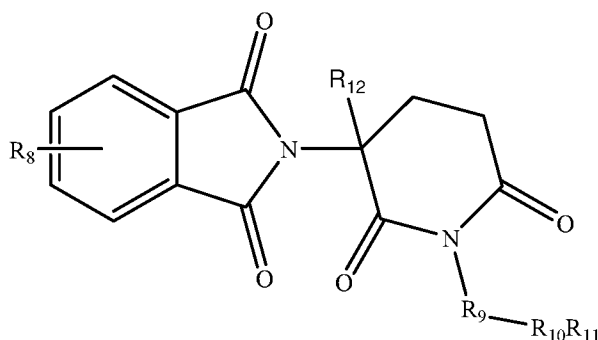
$R_{10}$  表示  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SH-$  或  $-N(CH_3)-$ ；

$R_{11}$  表示  $-H$ 、 $-CH_3$  或  $-CH_2CH_3$ ；以及

$R_{12}$  表示卤素或  $-C_{1-4}$  烷基。

15

11. 某如权利要求 9 所述的式(III)所示的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐，



式(III)

20

其中，

$R_8$  表示  $-NH_2$  或  $-NHCOCH_3$ ；

$R_9$  表示  $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$  或  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ；

$R_{10}$  表示  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$  或  $-N(CH_3)-$ ；

25

$R_{11}$  表示  $-H$ 、 $-CH_3$  或  $-CH_2CH_3$ ；以及

$R_{12}$  表示卤素或  $-C_{1-4}$  烷基。

12. 如权利要求9所述的式(III)所示的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐, 其选自:

4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-3-氟-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐; 以及

5 4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐。

13. 哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐, 其选自:

10 4-乙酰基氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4-甲基氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4-二甲氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

15 4-氟-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4,5,6,7-四氟-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

20 4-氨基-2-(1-(2-羟基乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

5-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-3-氟-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

25 4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4-乙酰氨基-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

30 4-氨基-5-氟-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4-氨基-7-羟基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4-氨基-2-(1-(2-甲基硫乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

35 4-氨基-2-(1-(2-甲基亚磺酰乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4-氨基-2-(1-(2-甲基磺酰基乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐;

4-氨基-2-(1-(2-二甲氨基乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉

-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-3-氟-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉

-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉

5 -1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-乙酰氨基-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉

-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氟-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

10 5-氨基-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氨基-2-(1-(2-乙氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氟基-2-(1-(2-乙氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

15 5-氟-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氨基-2-(1-(2-甲氧丁基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

20 4-羟基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-甲基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

25 4-氨基-5-甲氧基-2-(1-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；

4-氨基-2-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐；以及

4-氨基-2-(1-(2-甲氧丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮及其药物可接受的盐。

30

14. 药物组合物，其包含权利要求 1 至 13 中任一权利要求所述的哌啶-2,6-二酮衍生物或其药物可接受的盐，以及药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

35

15. 治疗溃疡性结肠炎的方法，其包括对需要所述方法的个体给予治疗有效量的权利要求 1 至 13 中任一权利要求所述的哌啶-2,6-二酮衍生物或其药物可接受的盐或治疗有效量的权利要求 14 所述的药物组合物。

16. 如权利要求 15 所述的方法，其中所述溃疡性结肠炎为轻度溃疡性结肠炎、中度溃疡性结肠炎、重度溃疡性结肠炎或缓解期溃疡性结肠炎。

5 17. 如权利要求 15 或 16 所述的方法，其中所述个体为人类。

18. 如权利要求 15 至 17 中任一权利要求所述的方法，其中口服给予所述哌啶-2,6-二酮衍生物或其药物可接受的盐或含有所述哌啶-2,6-二酮衍生物或其药物可接受的盐的药物组合物。

10

19. 如权利要求 18 所述的方法，其中以固体制剂或液体制剂形式口服给予所述哌啶-2,6-二酮衍生物或其药物可接受的盐或含有所述哌啶-2,6-二酮衍生物或其药物可接受的盐的药物组合物。

15

20. 如权利要求 19 所述的方法，其中所述固体制剂为片剂、胶囊剂或糖丸。

21. 如权利要求 20 所述的方法，其中所述片剂为素片、糖衣片或薄膜衣片。

20

22. 如权利要求 19 所述的方法，其中所述液体制剂为溶液剂或混悬剂。

23. 用于治疗溃疡性结肠炎的权利要求 1 至 13 中任一权利要求所述的哌啶-2,6-二酮衍生物及其药物可接受的盐。

24. 用于溃疡性结肠炎的药物组合物，其包含权利要求 1 至 13 中任一权利要求所述的哌啶-2,6-二酮衍生物或其药物可接受的盐，以及药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

30

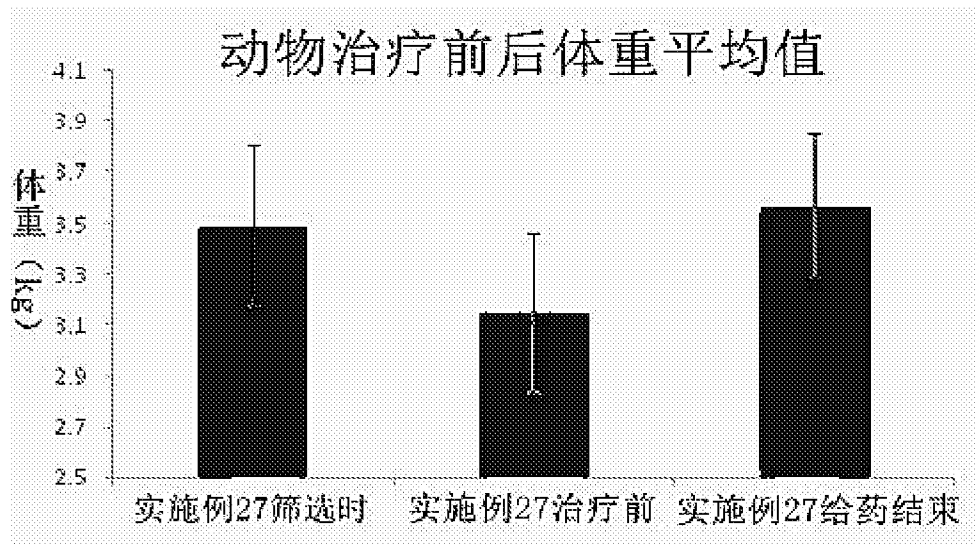


图 1

2/2

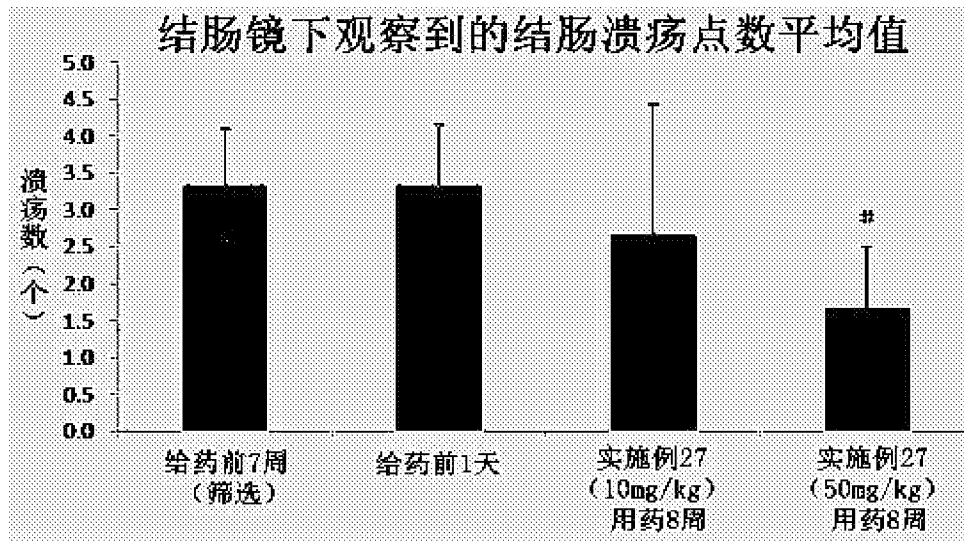


图 2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN2017/112668

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 209/48 (2006.01) i; A61K 31/454 (2006.01) i; A61P 1/00 (2006.01) i; A61P 37/00 (2006.01) i  
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)

C07D 409/- A61K 31/- A61P 1/- A61P 37/-

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, WPI, EPODOC, CNKI, ISI WEB OF KNOWLEDGE, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN): 天津和美生物技术有限公司, 张和胜, 曾广怀, 异吡啶, 二酮, 哌啶, 溃疡性结肠炎, isoindol+, dione, piperid+, ulcerative, colitis

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X         | CN 1844118 A (TIANJIN HEMEI BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 11 October 2006 (11.10.2006), description, page 3, paragraph 3, pages 4, 6, 7 and 13 and page 15, the last paragraph   | 1-24                  |
| X         | CN 1961876 A (BEIJING ENHUA ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES et al.) 16 May 2007 (16.05.2007), embodiments 2-6, description, page 4, paragraph 3 and page 7, paragraph 2   | 5, 6, 23, 24          |
| X         | WO 02070480 A1 (FUNDACION UNIVERSITARIA SAN PABLO CEU et al.) 12 September 2002 (12.09.2002), description, page 16, embodiment 13   | 5, 6, 23              |
| X         | CHENG, Jinping et al. Nanotherapeutics in Angiogenesis: Synthesis and in Vivo Assessment of Drug Efficacy and Biocompatibility in Zebrafish Embryos. International Journal of Nanomedicine. 14 September 2011 (14.09.2011), vol. 6, pp. 2007-2021, and see p. 2019, figure S1 | 5, 6, 23              |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

|   |  |
|---|--|
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> | <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;”document member of the same patent family</p> |
|---|--|

|  |   |
|--|---|
| <p>Date of the actual completion of the international search</p> <p style="text-align: center;">16 January 2018</p>  | <p>Date of mailing of the international search report</p> <p style="text-align: center;">26 January 2018</p>    |
| <p>Name and mailing address of the ISA</p> <p>State Intellectual Property Office of the P. R. China</p> <p>No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao</p> <p>Haidian District, Beijing 100088, China</p> <p>Facsimile No. (86-10) 62019451</p> | <p>Authorized officer</p> <p style="text-align: center;">MA, Xiaojing</p> <p>Telephone No. (86-10) 53962166</p> |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN2017/112668

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X         | RN 937844-58-1, REGISTRY, enter STN: 19 June 2007 (19.06.2007),                    | 5, 23                 |
| X         | RN 937844-57-0, REGISTRY, enter STN: 19 June 2007 (19.06.2007),                    | 5, 23                 |
| X         | RN 937844-56-9, REGISTRY, enter STN: 19 June 2007 (19.06.2007),                    | 5, 6, 23              |
| X         | RN 710935-25-4, REGISTRY, enter STN: 16 July 2004 (16.07.2004),                    | 5, 23                 |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN2017/112668

### Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 15-22  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
[1] Claims 15-22 relate to methods of treatment of diseases, and the present search report is made on the basis of the use of the compounds and pharmaceutically acceptable salts or compositions thereof in the preparation of a medicament for the treatment of diseases.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

### Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
  - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
  - No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2017/112668

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date  | Patent Family    | Publication Date  |
|---|-------------------|------------------|-------------------|
| CN 1844118 A                            | 11 October 2006   | US 2015272940 A1 | 01 October 2015   |
|   |                   | CA 2604021 A1    | 12 October 2006   |
|   |                   | WO 2006105697 A1 | 12 October 2006   |
|   |                   | KR 20080004485 A | 09 January 2008   |
|   |                   | EP 1867649 A1    | 19 December 2007  |
|   |                   | CN 100383139 C   | 23 April 2008     |
|   |                   | US 2008051432 A1 | 28 February 2008  |
|   |                   | JP 5059745 B2    | 31 October 2012   |
|   |                   | US 9669015 B2    | 06 June 2017      |
|   |                   | US 8637545 B2    | 28 January 2014   |
|   |                   | US 2014179737 A1 | 26 June 2014      |
|   |                   | BR PI0519893 A2  | 31 March 2009     |
|   |                   | JP 2008534631 A  | 28 August 2008    |
|   |                   | EP 1867649 A4    | 18 February 2009  |
|   |                   | US 9085563 B2    | 21 July 2015      |
|   |                   | ZA 200709122 A   | 31 December 2008  |
|   |                   | ZA 200709122 B   | 31 December 2008  |
| ES 2401281 T3                           | 18 April 2013     |                  |                   |
| EP 1867649 B1                           | 12 December 2012  |                  |                   |
| AU 2005330099 A1                        | 12 October 2006   |                  |                   |
| CN 1961876 A                            | 16 May 2007       | None             |                   |
| WO 02070480 A1                          | 12 September 2002 | ES 2172474 B1    | 16 January 2004   |
|   |                   | ES 2172474 A1    | 16 September 2002 |

| <p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 209/48(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i</p> <p>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</p>   |  |  |     |                   |         |   |   |      |   |  |           |   |   |        |   |  |        |   |  |      |   |  |      |
|--|--|--|-----|-------------------|---------|---|---|------|---|--|-----------|---|---|--------|---|--|--------|---|--|------|---|--|------|
| <p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D 409/- A61K 31/- A61P 1/- A61P 37/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNABS, WPI, EPODOC, CNKI, ISI WEB OF Knowledge, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN): 天津和美生物技术有限公司, 张和胜, 曾广怀, 异吡啶, 二酮, 哌啶, 溃疡性结肠炎, isoindol+, dione, piperid+, ulcerative, colitis</p>   |  |  |     |                   |         |   |   |      |   |  |           |   |   |        |   |  |        |   |  |      |   |  |      |
| <p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 1844118 A (天津和美生物技术有限公司) 2006年 10月 11日 (2006 - 10 - 11)<br/>说明书第3页第3段, 第4、6-7、13页, 第15页最后一段</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1961876 A (北京恩华医药研究院等) 2007年 5月 16日 (2007 - 05 - 16)<br/>实施例2-6, 说明书第4页第3段, 第7页第2段</td> <td>5-6、23-24</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 02070480 A1 (FUNDACION UNIVERSITARIA SAN PABLO CEU等) 2002年 9月 12日 (2002 - 09 - 12)<br/>说明书第16页实施例13</td> <td>5-6、23</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CHENG Jinping et al. "Nanotherapeutics in angiogenesis: synthesis and in vivo assessment of drug efficacy and biocompatibility in zebrafish embryos" International Journal of Nanomedicine, 第6卷, 2011年 9月 14日 (2011 - 09 - 14),<br/>2007-2021页, 参见第2019页Figure S1</td> <td>5-6、23</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>"RN 937844-58-1"<br/>REGISTRY 进入STN: , 2007年 6月 19日 (2007 - 06 - 19),</td> <td>5、23</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>"RN 937844-57-0"<br/>REGISTRY 进入STN: , 2007年 6月 19日 (2007 - 06 - 19),</td> <td>5、23</td> </tr> </tbody> </table> |  |  | 类型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | X | CN 1844118 A (天津和美生物技术有限公司) 2006年 10月 11日 (2006 - 10 - 11)<br>说明书第3页第3段, 第4、6-7、13页, 第15页最后一段 | 1-24 | X | CN 1961876 A (北京恩华医药研究院等) 2007年 5月 16日 (2007 - 05 - 16)<br>实施例2-6, 说明书第4页第3段, 第7页第2段 | 5-6、23-24 | X | WO 02070480 A1 (FUNDACION UNIVERSITARIA SAN PABLO CEU等) 2002年 9月 12日 (2002 - 09 - 12)<br>说明书第16页实施例13 | 5-6、23 | X | CHENG Jinping et al. "Nanotherapeutics in angiogenesis: synthesis and in vivo assessment of drug efficacy and biocompatibility in zebrafish embryos" International Journal of Nanomedicine, 第6卷, 2011年 9月 14日 (2011 - 09 - 14),<br>2007-2021页, 参见第2019页Figure S1 | 5-6、23 | X | "RN 937844-58-1"<br>REGISTRY 进入STN: , 2007年 6月 19日 (2007 - 06 - 19), | 5、23 | X | "RN 937844-57-0"<br>REGISTRY 进入STN: , 2007年 6月 19日 (2007 - 06 - 19), | 5、23 |
| 类型*  | 引用文件, 必要时, 指明相关段落  | 相关的权利要求  |     |                   |         |   |   |      |   |  |           |   |   |        |   |  |        |   |  |      |   |  |      |
| X  | CN 1844118 A (天津和美生物技术有限公司) 2006年 10月 11日 (2006 - 10 - 11)<br>说明书第3页第3段, 第4、6-7、13页, 第15页最后一段  | 1-24   |     |                   |         |   |   |      |   |  |           |   |   |        |   |  |        |   |  |      |   |  |      |
| X  | CN 1961876 A (北京恩华医药研究院等) 2007年 5月 16日 (2007 - 05 - 16)<br>实施例2-6, 说明书第4页第3段, 第7页第2段   | 5-6、23-24  |     |                   |         |   |   |      |   |  |           |   |   |        |   |  |        |   |  |      |   |  |      |
| X  | WO 02070480 A1 (FUNDACION UNIVERSITARIA SAN PABLO CEU等) 2002年 9月 12日 (2002 - 09 - 12)<br>说明书第16页实施例13  | 5-6、23   |     |                   |         |   |   |      |   |  |           |   |   |        |   |  |        |   |  |      |   |  |      |
| X  | CHENG Jinping et al. "Nanotherapeutics in angiogenesis: synthesis and in vivo assessment of drug efficacy and biocompatibility in zebrafish embryos" International Journal of Nanomedicine, 第6卷, 2011年 9月 14日 (2011 - 09 - 14),<br>2007-2021页, 参见第2019页Figure S1 | 5-6、23   |     |                   |         |   |   |      |   |  |           |   |   |        |   |  |        |   |  |      |   |  |      |
| X  | "RN 937844-58-1"<br>REGISTRY 进入STN: , 2007年 6月 19日 (2007 - 06 - 19),   | 5、23   |     |                   |         |   |   |      |   |  |           |   |   |        |   |  |        |   |  |      |   |  |      |
| X  | "RN 937844-57-0"<br>REGISTRY 进入STN: , 2007年 6月 19日 (2007 - 06 - 19),   | 5、23   |     |                   |         |   |   |      |   |  |           |   |   |        |   |  |        |   |  |      |   |  |      |
| <p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>   |  |  |     |                   |         |   |   |      |   |  |           |   |   |        |   |  |        |   |  |      |   |  |      |
| <p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"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)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" 同族专利的文件</p>  |  |  |     |                   |         |   |   |      |   |  |           |   |   |        |   |  |        |   |  |      |   |  |      |
| <p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2018年 1月 16日</p>   |  | <p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2018年 1月 26日</p>              |     |                   |         |   |   |      |   |  |           |   |   |        |   |  |        |   |  |      |   |  |      |
| <p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)<br/>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>  |  | <p>受权官员</p> <p>马晓婧</p> <p>电话号码 (86-10)53962166</p> |     |                   |         |   |   |      |   |  |           |   |   |        |   |  |        |   |  |      |   |  |      |

| 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       | "RN 937844-56-9"<br>REGISTRY 进入STN: , 2007年 6月 19日 (2007 - 06 - 19), | 5-6、23  |
| X       | "RN 710935-25-4"<br>REGISTRY 进入STN: , 2004年 7月 16日 (2004 - 07 - 16), | 5、23    |

## 第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1.  权利要求： 15-22  
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：  
[1] 权利要求15-22涉及疾病的治疗方法，本检索报告是以化合物及其药物可接受的盐或其组合物在制备治疗疾病的药物中的用途为基础做出的。
2.  权利要求：  
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3.  权利要求：  
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/112668

| 检索报告引用的专利文件 |          |    | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 |             |    | 公布日<br>(年/月/日) |
|-------------|----------|----|----------------|------|-------------|----|----------------|
| CN          | 1844118  | A  | 2006年 10月 11日  | US   | 2015272940  | A1 | 2015年 10月 1日   |
|             |          |    |                | CA   | 2604021     | A1 | 2006年 10月 12日  |
|             |          |    |                | WO   | 2006105697  | A1 | 2006年 10月 12日  |
|             |          |    |                | KR   | 20080004485 | A  | 2008年 1月 9日    |
|             |          |    |                | EP   | 1867649     | A1 | 2007年 12月 19日  |
|             |          |    |                | CN   | 100383139   | C  | 2008年 4月 23日   |
|             |          |    |                | US   | 2008051432  | A1 | 2008年 2月 28日   |
|             |          |    |                | JP   | 5059745     | B2 | 2012年 10月 31日  |
|             |          |    |                | US   | 9669015     | B2 | 2017年 6月 6日    |
|             |          |    |                | US   | 8637545     | B2 | 2014年 1月 28日   |
|             |          |    |                | US   | 2014179737  | A1 | 2014年 6月 26日   |
|             |          |    |                | BR   | PI0519893   | A2 | 2009年 3月 31日   |
|             |          |    |                | JP   | 2008534631  | A  | 2008年 8月 28日   |
|             |          |    |                | EP   | 1867649     | A4 | 2009年 2月 18日   |
|             |          |    |                | US   | 9085563     | B2 | 2015年 7月 21日   |
|             |          |    |                | ZA   | 200709122   | A  | 2008年 12月 31日  |
|             |          |    |                | ZA   | 200709122   | B  | 2008年 12月 31日  |
|             |          |    |                | ES   | 2401281     | T3 | 2013年 4月 18日   |
|             |          |    |                | EP   | 1867649     | B1 | 2012年 12月 12日  |
|             |          |    |                | AU   | 2005330099  | A1 | 2006年 10月 12日  |
| CN          | 1961876  | A  | 2007年 5月 16日   | 无    |             |    |                |
| WO          | 02070480 | A1 | 2002年 9月 12日   | ES   | 2172474     | B1 | 2004年 1月 16日   |
|             |          |    |                | ES   | 2172474     | A1 | 2002年 9月 16日   |

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)