(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
2017 年 7 月 6 日 (06.07.2017)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2017/113526 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/498 (2006.01) *A23K 20/195* (2016.01)
A61P 31/04 (2006.01) *A23K 20/137* (2016.01)
A61P 1/12 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/077920

(22) 国际申请日: 2016 年 3 月 30 日 (30.03.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201511023319.7 2015 年 12 月 29 日 (29.12.2015) CN

(71) 申请人: **广州英赛特生物技术有限公司 (GUANGZHOU INSIGHTER BIOTECHNOLOGY CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国广东省广州市萝岗区广州高新技术产业开发区科学城掬泉路 3 号广州国际企业孵化器 D 区 415 号, Guangdong 510663 (CN)。

(72) 发明人: **彭险峰 (PENG, Xianfeng)**; 中国广东省广州市萝岗区广州高新技术产业开发区科学城掬泉路 3 号广州国际企业孵化器 D 区 415 号, Guangdong 510663 (CN)。 **覃宗华 (QIN, Zonghua)**; 中国广东省广州市萝岗区广州高新技术产业开发区科学城掬泉路 3 号广州国际企业孵化器 D 区 415 号, Guangdong 510663 (CN)。

(74) 代理人: **广州科粤专利商标代理有限公司 (GUANGZHOU KEYUE I.P. LAW OFFICE)**; 中国广东省广州市越秀区先烈中路 100 号大院 23-1 栋 616 室, Guangdong 510070 (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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, 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)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) **Title**: APPLICATIONS OF QUINOXALINE-1,4-DIOXIDE DERIVATIVE AS COLISTIN SULFATE SYNERGIST

(54) **发明名称** : 喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物作为硫酸粘杆菌素增效剂的应用

(57) **Abstract**: Disclosed are applications of a quinoxaline-1,4-dioxide derivative as a colistin sulfate synergist. The quinoxaline-1,4-dioxide derivative is used as a colistin sulfate collaborative synergist and the compound is used jointly with colistin sulfate in treatment of an animal disease to provide a treatment method for bacterial infectious diarrhea in animals. The colistin sulfate collaborative synergist provided in the present invention is capable of significantly increasing the therapeutic effects of colistin sulfate, is a novel, highly efficient, and safe non-antibiotic colistin sulfate collaborative synergist, is applicable in disease prevention and treatment for animal farming, and increases economic benefits for the farming industry.

(57) **摘要**: 本发明公开了喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物作为硫酸粘杆菌素增效剂的应用。喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物用作硫酸粘杆菌素协同增效剂，并将该化合物与硫酸粘杆菌素联合用于动物疾病的治疗提供一种动物细菌感染性腹泻的治疗方法。本发明提供的硫酸粘杆菌素协同增效剂可明显提高硫酸粘杆菌素的治疗效果，是新型、高效而安全的非抗生素类硫酸粘杆菌素协同增效剂，适合用于动物养殖的疾病防治，提高养殖业的经济效益。

WO 2017/113526 A1

喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物作为硫酸粘杆菌素增效剂的应用

技术领域

本发明属于畜禽药物领域，具体涉及喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物作为硫酸粘杆菌素增效剂的应用和动物细菌感染性腹泻的治疗和预防药物。

背景技术

粘杆菌素由多粘杆菌产生，对革兰氏阴性菌有较强的抗菌作用。硫酸粘杆菌素的敏感菌群有绿脓杆菌、大肠杆菌、肠杆菌属、克雷伯氏菌属、沙门氏菌属、志贺氏菌属、巴斯德氏菌和弧菌等，可用于治疗革兰氏阴性菌引起的肠道疾病和用做饲料添加剂具有明显的促生长作用，被广泛用于饲料工业中作为饲料添加剂使用，防止畜禽疾病、改善畜禽的新陈代谢提高成活率及饲料转化率。硫酸粘杆菌素与其他抗生素的合理配伍能够起到药效增强的效果比单独使用硫酸粘杆菌素更能发挥抗病促生长作用，常用的配伍试剂有杆菌肽锌、吉他霉素、黄霉素等抗生素。然而，由于这些抗生素本身的毒性以及联合应用导致耐药菌株的产生，有些种类逐渐在欧盟等地区被逐渐停用。因此，为了有效的改善畜禽的健康状态以及生长速度、提高饲料转化率从而提高饲养的经济效益，开发新型、安全、有效的硫酸粘杆菌素配伍试剂是提高硫酸粘杆菌素在畜禽养殖业的使用效果的关键因素。

发明内容

本发明的目的是提供一种新型、安全、有效的硫酸粘杆菌素协同增效剂，替代具有一定毒性和引发耐药菌株的常用配伍抗生素杆菌肽锌、吉他霉素、黄霉素等与硫酸粘杆菌素配伍应用于畜禽疾病的防治，即提供喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物作为硫酸粘杆菌素增效剂的应用。

硫酸粘杆菌素对革兰氏阴性菌具有抗菌或杀菌作用，在治疗或控制动物由细菌感染所致的腹泻方面具有很好的效果，在消化道不易被吸收、排泄迅速，配伍协同增效剂的使用将会减少硫酸粘杆菌素的使用量从而减少对畜禽消化道的负担以及对环境造成的污染。

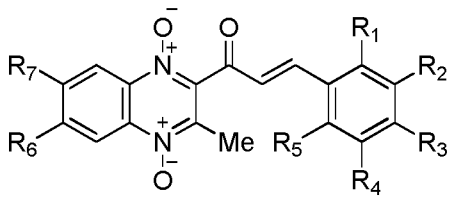
本发明提供的硫酸粘杆菌素协同增效剂是喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物。

美国专利 US3344022、3371090、3344022、3644360、4128642、4100284、4303657、4317824、4343942、4684649 等专利公开了一系列的喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物作为动物治疗用药及生长促进剂。部分喹噁啉类衍生物在美国和中国上市用于动物养殖，但是存在一

般毒性或三致毒性以及活性问题。

发明人曾在专利 CN103145631A（中国，申请日 2013 年 03 月 18 日）公开了一种对畜禽低毒或无毒具有更强抗菌活性的喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物，用于动物疾病的治疗和防控以及作为饲料添加剂用于促进动物生长。从专利的试验数据可知在体外抗菌实验所述的喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物的衍生物对大肠杆菌、沙门氏菌不具有抗菌能力而对金黄色葡萄球菌和产气荚膜梭菌具有很强的抑制作用。

因此，本发麻提供喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物、或其顺反异构体、或其药学上可接受的盐及其溶剂合物作为硫酸粘杆菌素协同增效剂的应用，所述的喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物的结构如式（Ⅰ）所示：



式（Ⅰ）

其中，

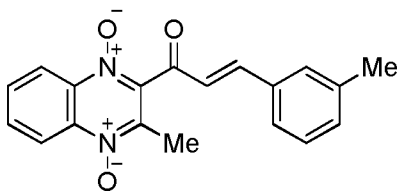
R_1-R_5 为 H、OH、NO_2、O-CH_3、C_1-$_6$ 的直链或支链烷烃、Ph、CH_2-Ph 或卤素；

R_6 和 R_7 为 H、卤素或-O-CH_3；

所述的卤素为 F、Cl、Br 或 I；

所述的 CH_2-Ph 和 Ph 中的苯基是指未被任何取代基取代的苯环。

在另一实施方案中，所述的喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物优选其结构式如式（Ⅱ）所示：



式（Ⅱ）。

发明人在体外抗菌试验中通过试管二倍稀释法考察了所述的喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物存在下硫酸粘杆菌素对革兰氏阴性菌的最小抑菌浓度，在喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物的协同存在下硫酸粘杆菌素对敏感性或耐药性的革兰氏阴性菌抑菌能力增强了 2-4 倍。所述的革兰氏阴性菌包括大肠杆菌、沙门氏菌、绿脓杆菌、志贺氏菌、克雷伯氏菌、巴斯德氏菌、变形杆菌、布鲁氏菌、沙雷氏菌等。

由此可见，喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物对硫酸粘杆菌素的体外抗菌作用具有协同增效

的能力，降低硫酸粘杆菌素对革兰氏阴性菌的最小抑菌浓度，可作为硫酸粘杆菌素在抗菌方面的协同增效剂从而减少硫酸粘杆菌素的使用剂量提高使用效率。

硫酸粘杆菌素作为饲料添加剂应用于饲料加工业中，不仅能防治畜禽疾病，而且能改善畜禽的新陈代谢、提高成活率和饲料转化率，促进畜禽的生长。腹泻是畜禽疾病中最为常见的，往往由细菌感染所致，硫酸粘杆菌素在控制畜禽因细菌感染所致的腹泻方面具有很好的疗效源于本身对菌群的抑菌或杀菌能力从而改善畜禽肠道菌群环境。

在动物的体内试验方案中，不同的喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物与硫酸粘杆菌素在断奶仔猪、肉鸡和肉鸭饲养中的联合应用，通过饲用方式对仔猪、肉鸡和肉鸭的腹泻率、增重和饲料报酬进行研究，结果表现出显著控制动物腹泻的效果。

优选，所述的喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物作为硫酸粘杆菌素协同增效剂的应用是用于制备抗硫酸粘杆菌素敏感菌或耐药菌的药物。

优选，所述的喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物作为硫酸粘杆菌素协同增效剂的应用是用于制备动物饲料添加剂。进一步优选，所述的动物饲料添加剂为动物生长促进剂。

所述的喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物和硫酸粘杆菌素是经口服形式给予动物治疗剂量或预防剂量的硫酸粘杆菌素和喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物。

所述的口服形式为以口服剂型经口罐服或经饲料伴服。

所述的口服剂型包括片剂、胶囊剂、散剂、粉末剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、颗粒剂、预混剂等。

所述的喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物可以独立剂型和硫酸粘杆菌素联合应用于控制动物腹泻疾病。

所述的喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物可与硫酸粘杆菌素联合制备成复方剂型应用于控制动物腹泻疾病。

所述的动物包括家禽和家畜，具体的是各个生长阶段的鸡、鸭、鹅、鸽或鹌鹑和各个生长阶段的猪、牛、羊、马、兔、驴、鹿、狗、猫、狐、貂或貉。

所述的治疗剂量是可以有效控制动物病情并治愈疾病但又不引起影响动物安全的所需剂量。

所述的预防剂量是维持动物在生长过程中足以抵抗致病因素保持正常的生活状态所需的剂量。

所述的喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物的治疗剂量或预防剂量按动物体重计量为1-500mg/kg，优选为10-300mg/kg。

本发明的任一方面的任一实施方案可以与其他实施方案进行组合，只要它们之间不出现矛盾。此外，在本发明任一方面的任一实施方案中，任一技术特征可以适用于其它实施方案中的该技术特征，只要它们之间不会出现矛盾。

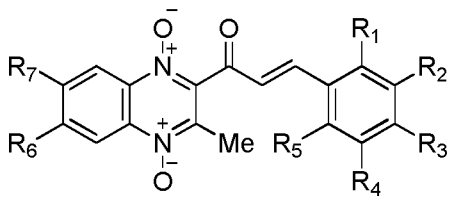
由此可见，本发明提供的喹噁啉-1，4-二氧化物可作为新型有效安全的硫酸粘杆菌素协同增效剂用于动物疾病的治疗。

具体实施方式：

以下实施例是对本发明的进一步说明，而不是对本发明的限制。

以下实施例涉及的喹噁啉-1，4-二氧化物如表 1 所示

表 1 喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物

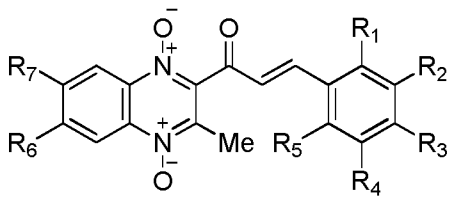


化合物编号	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	R_7
003001	F	H	H	H	H	H	H
003002	H	F	H	H	H	H	H
003003	H	H	F	H	H	H	H
003007	O-CH_3	H	H	H	H	H	H
003008	H	O-CH_3	H	H	H	H	H
003009	H	H	O-CH_3	H	H	H	H
003010	F	H	H	H	Cl	H	H
003011	F	H	H	H	F	H	H
003014	H	H	Cl	H	H	H	H
003016	H	Cl	Cl	H	H	H	H
003017	H	H	CH_3	H	H	H	H
003018	CH_3	H	H	H	H	H	H
003020	H	F	F	H	H	H	H
003029	H	F	H	F	H	H	H
003042	H	CH_3	H	H	H	H	H

003043	H	Cl	H	H	H	H	H
003044	H	CH_3	H	CH_3	H	H	H
003045	H	Cl	H	Cl	H	H	H
003049	H	CH_2CH_3	H	H	H	H	H
003051	H	NO_2	H	H	H	H	H
003052	H	CF_3	H	H	H	H	H

实施例 1：喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物的制备

喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物，其结构式如式（I）所示：



式（Ⅰ）。

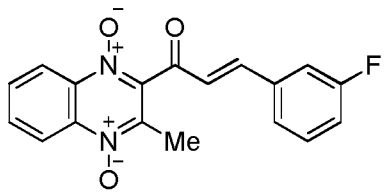
其中，R_1-R_5 为 H、OH、NO_2、O-CH_3、C_{1-6} 的直链或支链烷烃、Ph、CH_2-Ph 或卤素；R_6 和 R_7 为 H、卤素或 O-CH_3。

所述的卤素为 F、Cl、Br 或 I；

所述的 CH_2-Ph 和 Ph 中的苯基是指未被任何取代基取代的苯环。

上述喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物的制备方法与 CN103145631A（中国，专利号 ZL201310087021.7 ，申请日 2013 年 03 月 18 日）公开的一致，因此可以参考该专利制备获得喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物。反应历程大概如下：以 2-乙酰基-3-甲基喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物为起始原料与苯甲醛衍生物在甲醇中以氢氧化钠为碱在冰浴中反应，TLC 监控反应至终点，以过滤操作为后处理方法，300 目硅胶柱层析进行产物正反异构体拆分。

化合物 003002 的制备：



式（III）

取氢氧化钠（0.6g, 15mmol, 1eq）和 100mL 甲醇加入到 250mL 的茄形瓶中，冰浴降温至 0℃。2-乙酰基-3-甲基喹噁啉-1，4-二氧化物（3.27g, 15mmol, 1eq）加入其中，同时保持

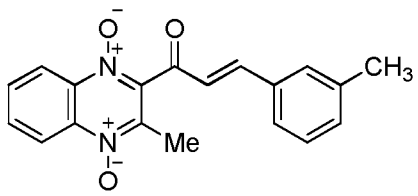
溶液的温度在 0℃，加入 3-氟苯甲醛（2.23g, 18mmol, 1.2eq）冰浴下搅拌 10～15 分钟有固体析出且 TLC 显示原料 2-乙酰基-3-甲基喹噁啉-1，4-二氧化物反应完全。过滤，滤饼用甲醇（100mL×3）洗涤，得到黄色的固体，旋干溶剂得产物 2-(3-(3-氟苯)丙烯酰基)-3-甲基喹噁啉-1，4-二氧化物。

顺反异构体拆分过程：TLC（DCM 100%）显示有三个点,且产物在 DCM 中溶解性比较好，取 5g 该产品硅胶柱层析分离（300 目硅胶）DCM:MeOH=100:1～10:1 得到黄色絮状固体， (E)-2-(3-(3-氟苯基)丙烯酰基)-3-甲基喹噁啉-1，4-二氧化物 4.5g，收率 90%。

^{1}H（400MHz, $CDCl_3$) δ（ppm): 8.7(1H, d), 8.57 (1H, d), 7.86(2H, m), 7.58(1H, d), 7.37(2H, m), 7.29(1H, m), 7.15 (2H, m), 2.57(3H, s).

^{1}H（400MHz, DMSO-d_6) δ（ppm): 8.5 (1H, d, Ar-H, J=9.6Hz), 8.4(1H, d, Ar-H, J=9.2Hz), 7.99(2H, m), 7.8(1H, d, J=16.4Hz), 7.64(1H, d, Ar-H, J=10Hz), 7.57(1H, d, Ar-H, J=8Hz), 7.48(1H, m), 7.3(2H, m), 2.35(3H, s).

化合物 15042 的制备：



式（IV）

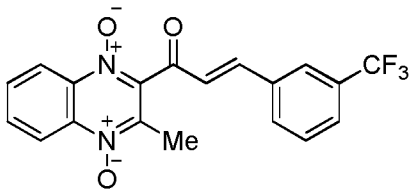
取氢氧化钠（0.6g, 15mmol, 1eq）和 100mL 甲醇加入到 250mL 的茄形瓶中，冰浴降温至 0℃。2-乙酰基-3-甲基喹噁啉-1，4-二氧化物（3.27g, 15mmol, 1eq）加入其中，同时保持溶液的温度在 0℃，加入间甲苯甲醛（2.16g, 18mmol, 1.2eq）冰浴下搅拌 10～15 分钟有固体析出且 TLC 显示原料 2-乙酰基-3-甲基喹噁啉-1，4-二氧化物反应完全。过滤，滤饼用甲醇（100mL×3）洗涤，得到黄色的固体，旋干溶剂得产物 2-甲基-3-（3-间甲苯基丙烯酰基）喹噁啉-1，4-二氧化物。

顺反异构体拆分过程如化合物 003002。

^{1}H（400MHz, $CDCl_3$) δ（ppm): 8.65(1H, d), 8.58 (1H, d), 7.89(2H, m), 7.55(1H, d), 7.37(2H, d), 7.27(2H, m), 7.1(1H, d), 2.56(3H, s), 2.35(3H, s).

^{1}H（400MHz, DMSO-d_6) δ（ppm): 8.65(1H, d), 8.58 (1H, d), 7.99(2H, m), 7.8(1H, d, J=16.4Hz), 7.55(2H, s), 7.27(2H, m), 7.1(1H, d, J=16.4Hz), 2.36(3H, s), 2.29(3H, s).

化合物 15052 的制备：



式（V）

取四氢吡咯（1g, 15mmol, 1eq）和 100mL 二氯甲烷加入到 250mL 的茄形瓶中，冰浴降温至 0℃。2-乙酰基-3-甲基喹噁啉-1，4-二氧化物（3.27g, 15mmol, 1eq）加入其中，同时保持溶液的温度在 0℃，加入 3-三氟甲基苯甲醛（3.13g, 18mmol, 1.2eq）冰浴下搅拌 20 分钟，TLC 显示原料 2-乙酰基-3-甲基喹噁啉-1，4-二氧化物反应完全。加入约 100mL 水，萃取分层，旋干有机相，然后加入甲醇有固体析出，过滤，滤饼用甲醇（100mL×3）洗涤，得到黄色的固体，旋干溶剂得产物 2-甲基-3-(3-(3-(三氟甲基)苯基)丙烯酰基)喹噁啉-1，4-二氧化物。

顺反异构体拆分过程如化合物 003002。

^{1}H（400MHz, DMSO-d_6）δ（ppm): 8.56(1H, d), 8.4(1H, d), 8.1(1H, d), 8.0(4H, m), 7.8(1H, d), 7.6(1H,m), 7.4(1H, d), 2.5(3H, s).

实施例 2：喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物对硫酸粘杆菌素敏感大肠杆菌抑制活性的协同增效作用。

利用试管二倍稀释法测试硫酸粘杆菌素和喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物对大肠杆菌（对硫酸粘杆菌素敏感，MIC 值小于 4.0 ppm）的体外最小抑制浓度（MIC），同时测试在培养的培养液中分别含有 50.0 ppm 喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物时硫酸粘杆菌素对相应菌株的体外最小抑制浓度（其是以喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物和硫酸粘杆菌素联用作为测试药物，测试时，喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物的浓度固定为 50.0 ppm，而硫酸粘杆菌素进行梯度稀释，其目的是测试在含有 50.0 ppm 喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物时硫酸粘杆菌素对相应菌株的体外最小抑制浓度），结果如表 2 所示。从表 2 可以看出，所有试验菌株对硫酸粘杆菌素敏感而所有试验用喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物对试验菌株无抑制活性。而含有 50.0 ppm 喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物的测试组硫酸粘杆菌素对相应试验菌株的最小抑制浓度有不同程度的降低，约 2-4 倍（表 3）。

表 2 喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物对硫酸粘杆菌素敏感大肠杆菌的体外最小抑制浓度（MIC，ppm）

	大肠杆菌 3Y-9	大肠杆菌 2S-19	大肠杆菌 5W-7	大肠杆菌 3B-24
硫酸粘杆菌素	2.0	2.0	1.0	2.0
003001	>500	>500	>500	>500
003002	>500	>500	>500	>500
003003	>500	>500	>500	>500
003007	>500	>500	>500	>500
003008	>500	>500	>500	>500
003009	>500	>500	>500	>500
003010	>500	>500	>500	>500
003011	>500	>500	>500	>500
003014	>500	>500	>500	>500
003016	>500	>500	>500	>500
003017	>500	>500	>500	>500
003018	>500	>500	>500	>500
003020	>500	>500	>500	>500
003029	>500	>500	>500	>500
003042	>500	>500	>500	>500
003043	>500	>500	>500	>500
003044	>500	>500	>500	>500
003045	>500	>500	>500	>500
003049	>500	>500	>500	>500
003051	>500	>500	>500	>500
003052	>500	>500	>500	>500

表 3 喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物存在下硫酸粘杆菌素对硫酸粘杆菌素敏感大肠杆菌的体外最小抑制浓度（MIC，ppm）

	大肠杆菌 3Y-9	大肠杆菌 2S-19	大肠杆菌 5W-7	大肠杆菌 3B-24
硫酸粘杆菌素	2.00	2.00	1.00	2.00
003001	1.00	1.00	0.50	1.00
003002	0.50	1.00	1.00	0.50
003003	0.50	0.50	0.25	0.50
003007	1.00	1.00	0.50	1.00
003008	2.00	1.00	1.00	2.00
003009	1.00	1.00	0.50	1.00
003010	2.00	2.00	1.00	2.00
003011	1.00	1.00	0.50	1.00
003014	1.00	1.00	0.50	1.00
003016	1.00	1.00	0.50	1.00
003017	1.00	1.00	0.50	2.00
003018	1.00	1.00	0.50	1.00
003020	1.00	1.00	0.50	0.50
003029	1.00	1.00	0.50	1.00
003042	0.25	0.50	0.25	0.50
003043	2.00	1.00	0.50	1.00
003044	1.00	1.00	1.00	1.00
003045	1.00	1.00	0.50	2.00
003049	1.00	1.00	1.00	1.00
003051	2.00	2.00	0.50	2.00
003052	1.00	1.00	0.50	1.00
注：硫酸粘杆菌素组不添加喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物对照组。				

实施例 3 喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物对硫酸粘杆菌素耐药大肠杆菌抑制活性的协同增效作用。

利用试管二倍稀释法测试硫酸粘杆菌素和喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物对硫酸粘杆菌素

耐药大肠杆菌（对硫酸粘杆菌素耐药，MIC 值大于 4.0 ppm）的体外最小抑制浓度（MIC），同时测试在培养时培养液中分别含有 50.0 ppm 喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物时硫酸粘杆菌素对相应菌株的体外最小抑制浓度。结果显示，所有试验菌株对硫酸粘杆菌素耐药而所有试验的喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物对耐药大肠杆菌无抑制活性（表 4）；而在含有 50.0 ppm 喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物的测试组硫酸粘杆菌素对相应试验菌株的最小抑制浓度均有不同程度的降低，降低 50-100 倍（表 5）。

表 4 不同喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物对硫酸粘杆菌素耐药大肠杆菌的体外最小抑制浓度（MIC，ppm）

	大肠杆菌 2G-7	大肠杆菌 5F-1	大肠杆菌 4D-6	大肠杆菌 3H-4
硫酸粘杆菌素	64	128	256	64
003001	>800	>800	>800	>800
003002	>800	>800	>800	>800
003003	>800	>800	>800	>800
003007	>800	>800	>800	>800
003008	>800	>800	>800	>800
003009	>800	>800	>800	>800
003010	>800	>800	>800	>800
003011	>800	>800	>800	>800
003014	>800	>800	>800	>800
003016	>800	>800	>800	>800
003017	>800	>800	>800	>800
003018	>800	>800	>800	>800
003020	>800	>800	>800	>800
003029	>800	>800	>800	>800
003042	>800	>800	>800	>800
003043	>800	>800	>800	>800
003044	>800	>800	>800	>800
003045	>800	>800	>800	>800
003049	>800	>800	>800	>800

003051	>800	>800	>800	>800
003052	>800	>800	>800	>800

表 5 喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物存在下硫酸粘杆菌素对硫酸粘杆菌素耐药大肠杆菌的体外最小抑制浓度（MIC，ppm）

	大肠杆菌 2G-7	大肠杆菌 5F-1	大肠杆菌 4D-6	大肠杆菌 3H-4
硫酸粘杆菌素	64.0	128.0	256.0	64.0
003001	1.0	2.0	4.0	2.0
003002	64.0	128.0	256.0	64.0
003003	1.0	1.0	2.0	0.5
003007	4.0	8.0	16	4
003008	8	16	32	8
003009	4	8	16	4
003010	64.0	128.0	256.0	64.0
003011	4	8	16	4
003014	4	8	16	4
003016	4	8	16	4
003017	16	16	64	16
003018	4	8	16	4
003020	4	8	16	4
003029	16	32	32	8
003042	1	2	4	1
003043	64.0	128.0	256.0	64.0
003044	4	8	16	4
003045	4	8	16	4
003049	16	16	64	16
003051	64.0	128.0	256.0	64.0
003052	16	32	32	8
注：硫酸粘杆菌素组为空白组；其余试验组为培养时培养液中含有 50.0 ppm 的不同的喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物。				

实施例 4 不同浓度化合物 003042 对不同种类的硫酸粘杆菌素耐药菌株的耐药性逆转作用。

利用试管二倍稀释法测试硫酸粘杆菌素和化合物 003042 对不同种类硫酸粘杆菌素耐药的革兰氏阴性细菌（对硫酸粘杆菌素耐药，MIC 值大于 4.0 ppm）的体外最小抑制浓度，同时测试在培养中分别含有不同浓度化合物 003042 时硫酸粘杆菌素对相应菌株的体外最小抑制浓度。结果显示，所有试验菌株对硫酸粘杆菌素均耐药；化合物 003042 对所有测试菌株无抑制活性；而含有化合物 003042 的测试组硫酸粘杆菌素对相应菌株的最小抑制浓度均有不同程度的降低，呈明显的剂量效应（表 6）。

表 6 不同浓度化合物 003042 存在下硫酸粘杆菌素对不同种类细菌的体外最小抑制浓度（MIC，ppm）

化合物 3 (ppm)	大肠杆菌 5F-1	绿脓杆菌 E543	沙门氏菌 3087	志贺氏菌 2D89	克雷伯氏菌 4125
0	128.00	64.00	128.00	32.00	64.00
3.13	128.00	64.00	128.00	32.00	64.00
6.25	64.00	32.00	64.00	32.00	32.00
12.5	8.00	4.00	8.00	4.00	4.00
25	1.00	0.50	2.00	0.25	1.00
50	0.50	0.50	1.00	0.25	1.00
100	0.50	0.50	1.00	0.25	1.00
200	0.25	0.25	0.50	0.25	1.00
003042	>800	>800	>800	>800	>800
注：化合物 3 的 003042 组为无硫酸粘杆菌素存在下的化合物 003042 对不同种类细菌的体外最小抑制浓度。					

实例例 5 喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物与硫酸粘杆菌素在断奶仔猪料中的协同应用效果。

150 头 28 日龄体重相近的杜长大三元杂瘦肉型断奶仔猪分成 15 组，每组 10 头。各组在不含抗生素的教槽料中添加硫酸粘杆菌素和/或不同种类的喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物，试验期间自由采食和饮水，统计 10 天内各试验组试验猪的增重、饲料报酬和腹泻率。结果显示（表 7），在断奶仔猪料中仅添加硫酸粘杆菌素不能有效降低试验猪的腹泻率，对增重

和饲料报酬未见明显改善；而同时添加喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物和硫酸粘杆菌素的测试组可不同程度降低试验组的腹泻率并对生产性能有不同程度改善。

表 7 喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物和硫酸粘杆菌素在断奶仔猪料中的协同应用效果

组别	动物数量	抗菌剂	剂量（ppm）	腹泻率（%）	平增日增重（g）	料肉比
1	10	空白组	0	36	216	1.663
2	10	对照组	20	33	219	1.649
3	10	003001	150	18	243	1.529
4	10	003002	150	8	258	1.441
5	10	003003	150	19	239	1.532
6	10	003007	150	25	231	1.565
7	10	003009	150	31	226	1.642
8	10	003011	150	16	240	1.576
9	10	003014	150	33	220	1.608
10	10	003016	150	20	235	1.505
11	10	003018	150	18	242	1.462
12	10	003020	150	31	228	1.552
13	10	003042	150	8	268	1.320
14	10	003044	150	25	229	1.545
15	10	003045	150	16	242	1.462
注：空白组为教槽料中不添加硫酸粘杆菌素和喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物；对照组为教槽料中仅添加 20 ppm 的硫酸粘杆菌素；其余各组为教槽料中添加 20 ppm 的硫酸粘杆菌素和 150 ppm 的喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物。						

实施例 6 化合物 003042 和硫酸粘杆菌素在断奶仔猪料中协同应用的效果。

120 头 28 日龄体重相近的杜长大三元杂瘦肉型断奶仔猪分 12 组，每组 10 头。各组在不含抗生素的教槽料中添加硫酸粘杆菌素和/或化合物 003042。试验期间自由采食和饮水，统计 10 天内各试验组试验猪的增重、饲料报酬和腹泻率。结果显示在断奶仔猪料中仅添加硫酸粘杆菌素或化合物 003042 均不能有效降低试验猪的腹泻率，对增重和饲料报酬未见明

显改善；而添加硫酸粘杆菌素和化合物 003042 的试验组（组 10、11 和 12）可降低腹泻率，平均日增重和饲料报酬均显著改善（表 8）。

表 8 化合物 003042 和硫酸粘杆菌素在断奶仔猪料中的应用效果

组别	动物数量	抗菌剂	剂量（ppm）	腹泻率（%）	平增日增重（g）	料肉比
1	10	空白组	0	35	204	1.648
2	10	空白组	0	37	201	1.672
3	10	空白组	0	34	196	1.656
4	10	对照组 1	20	31	215	1.654
5	10	对照组 1	20	29	208	1.598
6	10	对照组 1	20	33	217	1.623
7	10	对照组 2	150	36	200	1.666
8	10	对照组 2	150	38	205	1.639
9	10	对照组 2	150	34	211	1.647
10	10	测试组	20+150	7	251	1.453
11	10	测试组	20+150	8	268	1.361
12	10	测试组	20+150	10	254	1.435
注：空白组为教槽料中不添加硫酸粘杆菌素和喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物；对照组为教槽料中仅添加的硫酸粘杆菌素；测试组为教槽料中添加 20 ppm 的硫酸粘杆菌素和 150 ppm 的化合物 003042。						

实施例 7 不同剂量化合物 003042 和硫酸粘杆菌素对猪大肠杆菌人工感染的治疗试验效果。

60 头 28 日龄体重相近的杜长大三元杂瘦肉型断奶仔猪如表 9 分 6 组，每组 10 头，各组在不含抗生素的教槽料中添加硫酸粘杆菌素和/或不同剂量的化合物 003042，试验期间自由采食和饮水。33 日龄经口灌服致病性大肠杆菌，观察试验猪的腹泻及死亡情况，连续观察一周，统计各试验组试验猪发病和死亡情况，比较不同剂量的喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物 003042 与硫酸粘杆菌素对致病性大肠杆菌人工感染性保护效果。其中，第 1 组为不给药攻毒对照组 1，第二组为仅给与硫酸粘杆菌素的攻毒对照组 2（硫酸粘杆菌素），其余试验组为攻毒并给与固定剂量的硫酸粘杆菌素和不同剂量的 003042。

表 9 不同剂量的 003042 与硫酸粘杆菌素对大肠杆菌攻击感染的协同保护效果的试验分组

组别	试验样品	剂量* （mg/kg）	试验猪 （头）	攻毒菌株	攻毒剂量 （$\times 10^9$CFU/猪）
1	对照组 1	-	10	大肠杆菌 SGD 株	5.0
2	硫酸粘杆菌素	20	10	大肠杆菌 SGD 株	5.0
3	硫酸粘杆菌素 +003042	20+50	10	大肠杆菌 SGD 株	5.0
4	硫酸粘杆菌素 +003042	20+100	10	大肠杆菌 SGD 株	5.0
5	硫酸粘杆菌素 +003042	20+200	10	大肠杆菌 SGD 株	5.0
6	硫酸粘杆菌素 +003042	20+300	10	大肠杆菌 SGD 株	5.0
注：*所有试验剂量是以动物体重计；					

人工感染致病性大肠杆菌 SGD 株后，不给药攻毒对照组（对照组 1）的所有试验猪均表现腹泻，其中有 6 头在试验期间死亡。所有给药组均对大肠杆菌人工感染具有不同程度的保护效果（表 10）。

表 10 不同剂量的 003042 与硫酸粘杆菌素对大肠杆菌攻击感染的协同保护效果

组别	试验样品	试验猪 （头）	攻毒 （是/否）	发病率 （%，以腹泻计）	死亡率 （%）
1	对照组 1	10	是	100	10
2	硫酸粘杆菌素	10	是	80	0
3	硫酸粘杆菌素+003042	10	是	50	0
4	硫酸粘杆菌素+003042	10	是	0	0
5	硫酸粘杆菌素+003042	10	是	0	0
6	硫酸粘杆菌素+003042	10	是	0	0

实施例 8 喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物 003042 对鸡大肠杆菌攻击感染的保护效果.

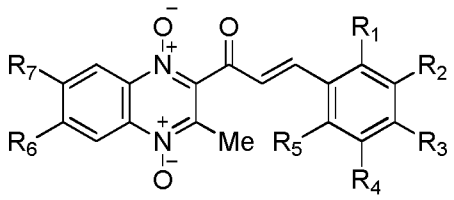
120 只 1 日龄快大黄羽肉鸡如表 10 随机分成 6 个试验组，经口给与攻击感染鸡大肠杆菌 2×10^7CFU/鸡，攻毒的同时经口灌服给药。其中第一组为供毒不给药组（对照组 1），第二组为攻毒并给与硫酸粘杆菌素，其他组为攻毒并给与硫酸粘杆菌素和不同浓度的化合物 003042，然后观察试验鸡的发病和死亡情况，死亡鸡剖检确认是否是鸡大肠杆菌感染导致的死亡，观察期 7 天。试验结束时处死所有试验鸡，剖检确认发病情况。统计结果如表 10 所示，表 10 显示喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物 003042 能保护鸡大肠杆菌对鸡的攻击感染并呈剂量关系。

表 10 喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物 003042 对鸡大肠杆菌攻击感染的保护效果

组别	试验鸡（只）	攻毒剂量（CFU/鸡）	药物	剂量（mg/kg 体重）	发病率（%）
1	20	-	对照组 1	-	100
2	20	2×10^7	硫酸粘杆菌素	20	55
3	20	2×10^7	硫酸粘杆菌素+003042	20+50	45
4	20	2×10^7	硫酸粘杆菌素+003042	20+100	0
5	20	2×10^7	硫酸粘杆菌素+003042	20+200	0
6	20	2×10^7	硫酸粘杆菌素+003042	20+300	0

权利要求书

1、喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物、或其顺反异构体、或其药学上可接受的盐及其溶剂合物作为硫酸粘杆菌素协同增效剂的应用，所述的喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物的结构如式（Ⅰ）所示：



式（Ⅰ）

其中，

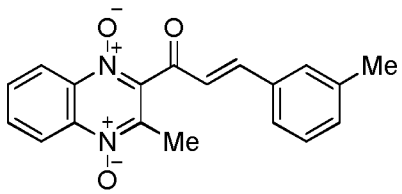
R_1-R_5为 H、OH、NO_2、O-CH_3、C_1-$_6$的直链或支链烷烃、Ph、CH_2-Ph 或卤素；

R_6和 R_7为 H、卤素或-O-CH_3；

所述的卤素为 F、Cl、Br 或 I；

所述的 CH_2-Ph 和 Ph 中的苯基是指未被任何取代基取代的苯环。

2、根据权利要求 1 所述的应用，其特征在于，所述的喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物具有式（Ⅱ）所示的结构：



式（Ⅱ）

3、根据权利要求 1 或 2 所述的应用，其特征在于，所述的喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物作为硫酸粘杆菌素协同增效剂的应用是用于制备抗硫酸粘杆菌素敏感菌或耐药菌的药物。

4、根据权利要求 3 所述的应用，其特征在于，所述的抗硫酸粘杆菌素敏感菌或耐药菌的药物为动物细菌感染性腹泻的治疗和预防药物

5、根据权利要求 1 或 2 所述的应用，其特征在于，所述的喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物作为硫酸粘杆菌素协同增效剂的应用是用于制备动物饲料添加剂。

6、根据权利要求 5 所述的应用，其特征在于，所述的动物饲料添加剂为动物生长促进剂。

7、根据权利要求 5 所述的应用，其特征在于，所述喹噁啉-1，4-二氧化物衍生物以口

服形式给与动物的剂量是 10-300mg/kg 体重。

8、根据权利要求 5 所述的应用，其特征在于，所述的动物为家禽或家畜。

9、根据权利要求 8 所述的应用，其特征在于，所述的家禽是各个生长阶段的鸡、鸭、鹅、鸽或鹌鹑。

10、根据权利要求 8 所述的应用，其特征在于，所述的家畜是各个生长阶段的猪、牛、羊、马、兔、驴、鹿、狗、猫、狐、貂或貉。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/077920

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/498 (2006.01) i; A61P 31/04 (2006.01) i; A61P 1/12 (2006.01) i; A23K 20/195 (2016.01) i; A23K 20/137 (2016.01) 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)

A61K 31/-; A61P; A23K 20/-

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)

CNKI; CNABS; VEN; REGISTRY; CAPLUS: quinoxaline, colistin, polymyxin, structure search for a compound represented by formula (I)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 103145631 A (GUANGZHOU INSIGHTER BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 12 June 2013 (12.06.2013) claims 1-9	1-10
A	CN 1197068 A (CHINESE VETERINARIAN INST., CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 28 October 1998 (28.10.1998) the whole document	1-10
A	JP 60176550 A (ASAHI CHEMICAL IND) 10 September 1985 (10.09.1985) the whole document	1-10
A	US 4343942 A (RESEARCH CORP.) 10 August 1982 (10.08.1982) the whole document	1-10
A	CN 1409638 A (ASAHI KASEI K.K.) 09 April 2003 (09.04.2003) the whole document	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 September 2016	10 October 2016
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer ZHOU, Ning Telephone No. (86-10) 62086359

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/077920

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.:1-10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claims 1-10 relate to a method of treatment of the human or animal body by therapy (PCT Rule 39. 1(iv)). In despite of it, the research is performed on the basis of the technical subject matter, the use of the compound in preparing colistin sulfate synergist. The compound of claims 3 and 5 is used as the colistin sulfate synergist and used for preparing anti-colistin sulfate sensitive bacteria and colistin sulfate resistant bacteria drugs, and used as animal feed additive, and research is performed on the basis of the technical subject matter.
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

International application No.
PCT/CN2016/077920

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101473900 A (ZHONGGU GROUP AGRIC&HUSBANDRY TECHNOLOGY CO., LTD. et al.) 08 July 2009 (08.07.2009) the whole document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/077920

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103145631	12 June 2013	CN 103145631 B	19 August 2015
CN 1197068	28 October 1998	None	
JP 60176550	10 September 1985	JP S60176550 A	10 September 1985
US 4343942	10 August 1982	None	
CN 1409638	09 April 2003	TW I228032 B	21 February 2005
		CN 1192795 C	16 March 2005
		EP 1238673 A1	11 September 2002
		EP 1238673 A4	09 March 2005
		AU 5105500 A	25 June 2001
		WO 0143766 A1	21 June 2001
CN 101473900 A	08 July 2009	None	

国际检索报告

国际申请号 PCT/CN2016/077920

A. 主题的分类

A61K 31/498(2006.01)i; A61P 31/04(2006.01)i; A61P 1/12(2006.01)i; A23K 20/195(2016.01)i; A23K 20/137(2016.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K31/-; A61P; A23K20/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNKI, CNABS, VEN, REGISTRY, CAPLUS:喹恶啉，喹噁啉，喹喔啉，硫酸粘菌素，硫酸黏菌素，硫酸粘杆菌素，硫酸黏杆菌素，抗敌素，克利斯汀，多粘菌素，多黏菌素，quinoxaline, colistin, polymyxin，对式（I）化合物进行结构检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 103145631 A (广州英赛特生物技术有限公司) 2013年 6月 12日 (2013-06-12) 权利要求1-9	1-10
A	CN 1197068 A (中国农业科学院中兽医研究所) 1998年 10月 28日 (1998-10-28) 全文	1-10
A	JP 60176550 A (ASAHI CHEMICAL IND) 1985年 9月 10日 (1985-09-10) 全文	1-10
A	US 4343942 A (RESEARCH CORP) 1982年 8月 10日 (1982-08-10) 全文	1-10
A	CN 1409638 A (旭化成株式会社) 2003年 4月 9日 (2003-04-09) 全文	1-10
A	CN 101473900 A (中谷集团农牧科技有限公司等) 2009年 7月 8日 (2009-07-08) 全文	1-10

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2016年 9月 18日	2016年 10月 10日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 周宇 电话号码 (86-10)62086359

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2009年7月)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2016/077920

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： 1-10
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1-10均涉及对人体或动物体实施的治疗方法（PCT细则39.1(iv)）。尽管如此，仍基于所述化合物在制备硫酸粘杆菌素协同增效剂中的用途的技术主题进行了检索。在此基础上，预期权利要求3和5中化合物作为硫酸粘杆菌素协同增效剂分别进一步用于制备抗硫酸粘杆菌素敏感菌或耐药菌的药物，以及用于制备动物饲料添加剂，并对此技术主题进行检索。

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/CN2016/077920

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	103145631	A	2013年 6月 12日	CN	103145631	B	2015年 8月 19日
CN	1197068	A	1998年 10月 28日		无		
JP	60176550	A	1985年 9月 10日	JP	S60176550	A	1985年 9月 10日
US	4343942	A	1982年 8月 10日		无		
CN	1409638	A	2003年 4月 9日	TW	I228032	B	2005年 2月 21日
				CN	1192795	C	2005年 3月 16日
				EP	1238673	A1	2002年 9月 11日
				EP	1238673	A4	2005年 3月 9日
				AU	5105500	A	2001年 6月 25日
				WO	0143766	A1	2001年 6月 21日
CN	101473900	A	2009年 7月 8日		无		