

發明專利說明書

200540167

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：94106585

※ 申請日期：94/03/04

※ I P C 分類：

C07D 309/12  
A61K 31/403, 31/343, 31/381  
A61P 3/10

## 一、發明名稱：(中文/英文)

縮合雜環衍生物、含有其之醫藥組成物及其醫藥用途

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

橘生藥品工業股份有限公司

Kissei Pharmaceutical Co., Ltd. (キッセイ薬品工業株式会社)

代表人：(中文/英文)

神澤陸雄 / Kanzawa Mutsuo

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國長野縣松本市芳野 19 番 48 號

19-48, Yoshino, Matsumoto-shi, Nagano 399-8710, JAPAN

國 籍：(中文/英文)

日本 / Japan

## 三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

(1) 伏見信彦 / Nobuhiko FUSHIMI

(2) 藤倉秀紀

(3) 伊佐治正幸 / Masayuki ISAJI

國 籍：(中文/英文)

(1)-(3) 日本 / Japan

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本；2004/03/04；2004-061429
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於作為醫藥品為有用之含氮縮合環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或其前驅藥，及含有該衍生物之醫藥組成物及其醫藥用途。

再詳言之，本發明係關於作為糖尿病、葡萄糖耐性異常、糖尿病性併發症、肥胖症等由高血糖症所引起之疾病的預防或治療藥為有用之具有人體 SGLT 活性抑制作用之含氮縮合環衍生物、其藥理學上所容許之鹽或其前驅藥，及含有該衍生物之醫藥組成物及其醫藥用途。

### 【先前技術】

糖尿病為以飲食習慣之改變或運動不足為背景之生活習慣病之一。因此對糖尿病患者實行飲食療法或運動療法，但在無法充分控制或難於繼續實行的情況下，則併用藥物療法。又，由大規模臨床試驗確認，治療糖尿病以阻止慢性併發症之發病或病情進展，必須長期嚴格控制血糖（例如，參照下述文獻 1 及 2）。再者，有關葡萄糖耐性異常或大動脈障礙之許多流行病學研究，顯示除糖尿病外，屬於邊緣型之葡萄糖耐性異常亦為大動脈障礙之危險因子，故矯正飯後高血糖之必要性亦受注目（例如，參照下述文獻 3）。

目前，正以近年糖尿病患者數之急劇增加為背景而研發各種藥劑作為糖尿病治療藥，而使用有雙胍藥(Biguanide)、磺醯尿素藥(Sulfonylurea)、胰島素敏感性增強藥及  $\alpha$ -

葡萄糖苷酶抑制劑等糖尿病治療藥。但雙胍藥有乳酸酸中毒、磺醯尿素藥有低血糖、胰島素敏感性增強藥有浮腫等副作用，且亦有促進肥胖化之虞。又，為改善飯後高血糖係使用延遲小腸糖質消化、吸收之 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑，而其中之一之阿卡玻糖(Acarbose)因適用於葡萄糖耐性異常者，而報告有其具有預防或延遲糖尿病發病之效果(例如，參照下述文獻4)。但因 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑不作用於攝取單糖之葡萄糖所引起之血糖上升(例如，參照下述文獻5)，故隨著最近飲食中糖質構成之改變，期望更廣泛之糖質吸收抑制作用。

另外，最近推動新型糖尿病治療藥之研發，係藉由在腎臟阻礙再吸收過剩之葡萄糖，以促進尿糖排泄，使血糖值減低(例如，參照下述文獻6)。又，報告有於腎臟近曲小管(proximal uriniferous tubules)之S1領域存在有SGLT2(鈉依賴性葡萄糖輸送載體2)，該SGLT2主要與被腎小球(glomerulus)過濾之葡萄糖之再吸收有關(例如，參照下述文獻7)。是故，藉由抑制人體SGLT2以抑制腎臟中過剩之糖的再吸收，則可由尿排泄過剩之糖而使血糖值正常化。而由於此種尿糖排泄促進藥使過剩之糖由尿排泄，而減少體內糖之蓄積，因此亦可期待其防止或減輕肥胖症之效果及利尿效果。更進一步，認為其對起因於高血糖症而隨糖尿病或肥胖症之進展而發病的各種相關疾病亦為有用。

再者，已知於負責糖質吸收之小腸中存在SGLT1(鈉依賴



性葡萄糖輸送載體 1)。又報告有在因 SGLT1 先天性異常而功能不全之患者中，其葡萄糖與乳糖之吸收將為不良(例如，參照下述文獻 8~10)，而確認了 SGLT1 與葡萄糖及乳糖之吸收有關(例如，參照下述文獻 11 及 12)。除此之外，在 OLETF 鼠或以鏈脲黴素誘發糖尿病鼠上，確認到 SGLT1 之 mRNA 及蛋白質增加、葡萄糖等之吸收亢進等情況(例如，參照下述文獻 13 及 14)。又，於糖尿病患者，通常其糖質之消化、吸收亢進，例如於人體小腸中，確認到 SGLT1 之 mRNA 及蛋白質之高度表現的情況(例如，參照下述文獻 15)。因此，認為藉由抑制人體 SGLT1 則可抑制小腸中葡萄糖等糖質之吸收而抑制血糖值之上升，尤其根據上述之作用機制以延遲糖質之吸收而可矯正飯後高血糖。

從而，為減輕或消除上述問題，期望早日研發出具有人體 SGLT 活性抑制作用之新穎作用機制之糖尿病治療藥。

本發明記載之含氮縮合環衍生物為一完全新穎之化合物，而關於該衍生物為具有 SGLT1 抑制活性及 / 或 SGLT2 抑制活性、於小腸抑制葡萄糖及乳糖之吸收、或於腎臟抑制再吸收過剩之葡萄糖的藥劑為有用者則未有任何報告。

文獻 1：The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 「N. Engl. J. Med.」, 1993 年 9 月, 第 329 卷, 第 14 號, p. 977-986;

文獻 2：UK Prospective Diabetes Study Group, 「Lancet」, 1998 年 9 月, 第 352 卷, 第 9131 號, p. 837-853;

文獻 3：富永真琴，「內分泌・糖尿病料」，2001年11月，第13卷，第5號，p.534-542；

文獻 4：Jean-Louis Chiasson 及其他 5 名，「Lancet」，2002年6月，第359卷，第9323號，p.2072-2077；

文獻 5：小高裕之及其他 3 名，「日本營養/食糧學會誌」，1992年，第45卷，第1號，p.27；

文獻 6：Luciano Rossetti 及其他 4 名，「J.Clin.Invest.」，1987年5月，第79卷，p.1510-1515；

文獻 7：Yoshikatsu Kanai 及其他 4 名，「J.Clin.Invest.」，1994年1月，第93卷，p.397-404；

文獻 8：馬場忠雄及其他 1 名，「別冊日本臨床 領域別症候群系列」，1998年，第19號，p.552-554；

文獻 9：笠原道弘及其他 2 名，「最新醫學」，1996年1月，第51卷，第1號，p.84-90；

文獻 10：土屋友房及其他 1 名，「日本臨床」，1997年8月，第55卷，第8號，p.2131-2139；

文獻 11：金井好克，「腎與透析」，1998年12月，第45卷，臨時增刊號，p.232-237；

文獻 12：E.Turk 及其他 4 名，「Nature」，1991年3月，第350號，p.354-356；

文獻 13：Y.Fujita 及其他 5 名，「Diabetologia」，1998年，第41卷，p.1459-1466；

文獻 14：J.Dyer 及其他 5 名，「Biochem. Soc. Trans.」，1997年，第25卷，p.479S；

文獻 15: J. Dyer 及其他 4 名, 「Am. J. Physiol.」, 2002 年 2 月, 第 282 卷, 第 2 號, p. G241-G248;

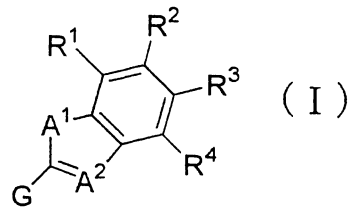
【發明內容】

本發明者等為發現表現人體 SGLT 活性抑制作用之化合物而專心研究, 結果得知以下述一般式 (I) 所示之某種含氮縮合環衍生物, 可如下述表現 SGLT1 及 / 或 SGLT2 抑制活性, 為具有血糖值上升抑制作用或血糖減低作用之優良藥劑, 遂完成本發明。

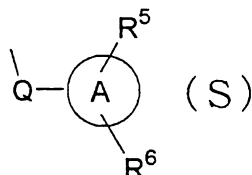
本發明係提供表現人體 SGLT 活性抑制作用之新穎化合物, 含有該化合物之醫藥組成物及其醫藥用途。

亦即本發明為有關於:

[1] 以下述一般式 (I) 所示之縮合雜環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或其前驅藥:



[式中:  $R^1$  及  $R^4$  之一方為以下述一般式 (S) 所示之基



(式中:

$R^5$  及  $R^6$  為各自獨立之氫原子、羥基、鹵素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基 (alkynyl)、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯氧

基、 $C_{1-6}$  烷硫基、 $C_{2-6}$  烯硫基、鹵化( $C_{1-6}$  烷)基、鹵化( $C_{1-6}$  烷氧)基、鹵化( $C_{1-6}$  烷硫)基、羥( $C_{1-6}$  烷)基、羥( $C_{2-6}$  烯)基、羥( $C_{1-6}$  烷氧)基、羥( $C_{1-6}$  烷硫)基、羧基、羧( $C_{1-6}$  烷)基、羧( $C_{2-6}$  烯)基、羧( $C_{1-6}$  烷氧)基、羧( $C_{1-6}$  烷硫)基、 $C_{2-7}$  烷氧羰基、 $C_{2-7}$  烷氧羰( $C_{1-6}$  烷)基、 $C_{2-7}$  烷氧羰( $C_{2-6}$  烯)基、 $C_{2-7}$  烷氧羰( $C_{1-6}$  烷氧)基、 $C_{2-7}$  烷氧羰( $C_{1-6}$  烷硫)基、 $C_{1-6}$  烷亞磺醯基、 $C_{1-6}$  烷磺醯基、 $-U-V-W-N(R^7)-Z$ 、或亦可具有選擇自下述取代基群  $\alpha$  中之 1~3 個任意基作為環取代基之下述取代基(i)~(xxviii)；

(i) $C_{6-10}$  芳基、(ii) $C_{6-10}$  芳基-0-、(iii) $C_{6-10}$  芳基-S-、(iv) $C_{6-10}$  芳( $C_{1-6}$  烷)基、(v) $C_{6-10}$  芳( $C_{1-6}$  烷氧)基、(vi) $C_{6-10}$  芳( $C_{1-6}$  烷硫)基、(vii)雜芳基、(viii)雜芳基-0-、(ix)雜芳基-S-、(x)雜芳( $C_{1-6}$  烷)基、(xi)雜芳( $C_{1-6}$  烷氧)基、(xii)雜芳( $C_{1-6}$  烷硫)基、(xiii) $C_{3-7}$  環烷基、(xiv) $C_{3-7}$  環烷基-0-、(xv) $C_{3-7}$  環烷基-S-、(xvi) $C_{3-7}$  環烷( $C_{1-6}$  烷)基、(xvii) $C_{3-7}$  環烷( $C_{1-6}$  烷氧)基、(xviii) $C_{3-7}$  環烷( $C_{1-6}$  烷硫)基、(xix)雜環烷基、(xx)雜環烷基-0-、(xxi)雜環烷基-S-、(xxii)雜環烷( $C_{1-6}$  烷)基、(xxiii)雜環烷( $C_{1-6}$  烷氧)基、(xxiv)雜環烷( $C_{1-6}$  烷硫)基、(xxv)芳香族環狀胺基、(xxvi)芳香族環狀胺( $C_{1-6}$  烷)基、(xxvii)芳香族環狀胺( $C_{1-6}$  烷氧)基或(xxviii)芳香族環狀胺( $C_{1-6}$  烷硫)基

J 為可具有羥基之  $C_{1-6}$  伸烷基、或  $C_{2-6}$  伸烯基

(alkenylene)；

U 為-0-、-S-、或單鍵(但 U 為-0-或-S-時，V 及 W 不會

同時為單鍵)；

V 為可具有羥基之 C<sub>1-6</sub> 伸烷基、C<sub>2-6</sub> 伸烯基、或單鍵；

W 為 -CO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=NH)-、或單鍵；

Z 為獨立之氫原子、C<sub>2-7</sub> 烷氧羰基、C<sub>6-10</sub> 芳(C<sub>2-7</sub> 烷氧羰)基、甲醯基、-R<sup>A</sup>、-COR<sup>B</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>、-CON(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>、-CSN(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>A</sup>、或 -C(=NR<sup>E</sup>)N(R<sup>F</sup>)R<sup>G</sup>；

R<sup>7</sup>、R<sup>A</sup>、R<sup>C</sup>、及 R<sup>D</sup> 為各自獨立之氫原子、亦可具有選擇自下述取代基群 β 中之 1~5 個任意基之 C<sub>1-6</sub> 烷基、或亦可具有選擇自下述取代基群 α 中之 1~3 個任意基之下述取代基 (xxix)~(xxxii)；

(xxix) C<sub>6-10</sub> 芳基、(xxx) 雜芳基、(xxxii) C<sub>3-7</sub> 環烷基或 (xxxii) 雜環烷基

或，Z 與 R<sup>7</sup> 鍵結並與鄰接之氮原子共同形成可具有選擇自下述取代基群 α 中之 1~3 個任意基之脂環式胺基；或

R<sup>C</sup> 與 R<sup>D</sup> 鍵結並與鄰接之氮原子共同形成可具有選擇自下述取代基群 α 中之 1~3 個任意基之脂環式胺基；

R<sup>B</sup> 為 C<sub>2-7</sub> 烷氧羰基、C<sub>1-6</sub> 烷磺醯胺基、C<sub>6-10</sub> 芳磺醯胺基、可具有選擇自下述取代基群 β 中之 1~5 個任意基之 C<sub>1-6</sub> 烷基、或可具有選擇自下述取代基群 α 中之 1~3 個任意基之下述取代基 (xxxiii)~(xxxvi)；

(xxxiii) C<sub>6-10</sub> 芳基、(xxxiv) 雜芳基、(xxxv) C<sub>3-7</sub> 環烷基或 (xxxvi) 雜環烷基

R<sup>E</sup>、R<sup>F</sup>、及 R<sup>G</sup> 為各自獨立之氫原子、氟基、胺甲醯基、C<sub>2-7</sub> 醯基、C<sub>2-7</sub> 烷氧羰基、C<sub>6-10</sub> 芳(C<sub>2-7</sub> 烷氧羰)基、硝基、

C<sub>1-6</sub> 烷磺醯基、磺醯胺基、甲脞基 (carbamimidoyl)、或可具有選擇自下述取代基群  $\beta$  中之 1~5 個任意基之 C<sub>1-6</sub> 烷基；或

R<sup>E</sup> 與 R<sup>F</sup> 鍵結形成伸乙基；或

R<sup>F</sup> 與 R<sup>G</sup> 鍵結並與鄰接之氮原子共同形成可具有選擇自下述取代基群  $\alpha$  中之任意基之脂環式胺基；

Q 為 -C<sub>1-6</sub> 伸烷基 -、-C<sub>2-6</sub> 伸烯基 -、-C<sub>2-6</sub> 伸炔基 -、-C<sub>1-6</sub> 伸烷基 -O-、-C<sub>1-6</sub> 伸烷基 -S-、-O-C<sub>1-6</sub> 伸烷基 -、-S-C<sub>1-6</sub> 伸烷基 -、-C<sub>1-6</sub> 伸烷基 -O-C<sub>1-6</sub> 伸烷基 -、-C<sub>1-6</sub> 伸烷基 -S-C<sub>1-6</sub> 伸烷基 -、-CON(R<sup>8</sup>)-、-N(R<sup>8</sup>)CO-、-C<sub>1-6</sub> 伸烷基 -CON(R<sup>8</sup>)-、或 -CON(R<sup>8</sup>)-C<sub>1-6</sub> 伸烷基 -；

R<sup>8</sup> 為氮原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基；

環 A 為 C<sub>6-10</sub> 芳基或雜芳基)；

另一方為氮原子、羥基、胺基、鹵素原子、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、氰基、羧基、C<sub>2-7</sub> 烷氧羰基、胺甲醯基、單或二(C<sub>1-6</sub> 烷)胺基、鹵化(C<sub>1-6</sub> 烷)基、羥(C<sub>1-6</sub> 烷)基、氰(C<sub>1-6</sub> 烷)基、羧(C<sub>1-6</sub> 烷)基、C<sub>2-7</sub> 烷氧羰(C<sub>1-6</sub> 烷)基、胺甲醯(C<sub>1-6</sub> 烷)基、胺(C<sub>1-6</sub> 烷)基、單或二(C<sub>1-6</sub> 烷)胺(C<sub>1-6</sub> 烷)基、鹵化(C<sub>1-6</sub> 烷氧)基、羥(C<sub>1-6</sub> 烷氧)基、羧(C<sub>1-6</sub> 烷氧)基、C<sub>2-7</sub> 烷氧羰(C<sub>1-6</sub> 烷氧)基、胺甲醯(C<sub>1-6</sub> 烷氧)基、胺(C<sub>1-6</sub> 烷氧)基、單或二(C<sub>1-6</sub> 烷)胺(C<sub>1-6</sub> 烷氧)基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、C<sub>3-7</sub> 環烷氧基、C<sub>3-7</sub> 環烷(C<sub>1-6</sub> 烷)基、或 C<sub>3-7</sub> 環烷(C<sub>1-6</sub> 烷氧)基；

R<sup>2</sup> 與 R<sup>3</sup> 為各自獨立之氮原子、羥基、胺基、鹵素原子、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、氰基、羧基、C<sub>2-7</sub> 烷氧羰基、胺甲

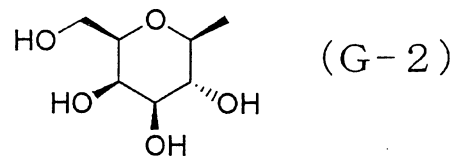
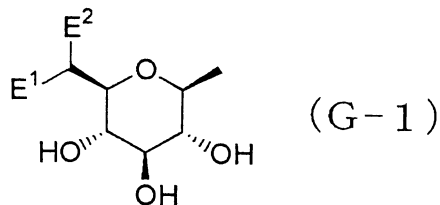
醯基、單或二(C<sub>1-6</sub>烷)胺基、鹵化(C<sub>1-6</sub>烷)基、羥(C<sub>1-6</sub>烷)基、氟(C<sub>1-6</sub>烷)基、羧(C<sub>1-6</sub>烷)基、C<sub>2-7</sub>烷氧羰(C<sub>1-6</sub>烷)基、胺甲醯(C<sub>1-6</sub>烷)基、胺(C<sub>1-6</sub>烷)基、單或二(C<sub>1-6</sub>烷)胺(C<sub>1-6</sub>烷)基、鹵化(C<sub>1-6</sub>烷氧)基、羥(C<sub>1-6</sub>烷氧)基、羧(C<sub>1-6</sub>烷氧)基、C<sub>2-7</sub>烷氧羰(C<sub>1-6</sub>烷氧)基、胺甲醯(C<sub>1-6</sub>烷氧)基、胺(C<sub>1-6</sub>烷氧)基、單或二(C<sub>1-6</sub>烷)胺(C<sub>1-6</sub>烷氧)基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>3-7</sub>環烷氧基、C<sub>3-7</sub>環烷(C<sub>1-6</sub>烷)基、或C<sub>3-7</sub>環烷(C<sub>1-6</sub>烷氧)基；

A<sup>1</sup> 為 O、S、NR<sup>9</sup>；

A<sup>2</sup> 為 CH 或 N；

R<sup>9</sup> 為氫原子或 C<sub>1-6</sub>烷基；

G 為以一般式(G-1)或(G-2)所示之基；



E<sup>1</sup> 為氫原子、氟原子或羥基；

E<sup>2</sup> 為氫原子、氟原子、甲基或羥甲基等；

[取代基群 α]

鹵素原子、羥基、胺基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹵化(C<sub>1-6</sub>烷)基、鹵化(C<sub>1-6</sub>烷氧)基、羥(C<sub>1-6</sub>烷)基、C<sub>2-7</sub>烷氧羰(C<sub>1-6</sub>

烷)基、羥(C<sub>1-6</sub>烷氧)基、胺(C<sub>1-6</sub>烷)基、胺(C<sub>1-6</sub>烷氧)基、單或二(C<sub>1-6</sub>烷)胺基、單或二[羥(C<sub>1-6</sub>烷)]胺基、C<sub>1-6</sub>烷磺醯基、C<sub>1-6</sub>烷磺醯胺基、C<sub>1-6</sub>烷磺醯胺(C<sub>1-6</sub>烷)基、羧基、C<sub>2-7</sub>烷氧羧基、胺磺醯基、及-CON(R<sup>II</sup>)R<sup>I</sup>

[取代基群 β]

鹵素原子、羥基、胺基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、鹵化(C<sub>1-6</sub>烷氧)基、鹵化(C<sub>1-6</sub>烷硫)基、羥(C<sub>1-6</sub>烷氧)基、羥(C<sub>1-6</sub>烷硫)基、胺(C<sub>1-6</sub>烷氧)基、胺(C<sub>1-6</sub>烷硫)基、單或二(C<sub>1-6</sub>烷)胺基、單或二[羥(C<sub>1-6</sub>烷)]胺基、脲基、磺醯胺基、單或二(C<sub>1-6</sub>烷)脲基、單或二[羥(C<sub>1-6</sub>烷)]脲基、單或二(C<sub>1-6</sub>烷)磺醯胺基、單或二[羥(C<sub>1-6</sub>烷)]磺醯胺基、C<sub>2-7</sub>醯胺基、胺(C<sub>2-7</sub>醯胺)基、C<sub>1-6</sub>烷磺醯基、C<sub>1-6</sub>烷磺醯胺基、胺甲醯(C<sub>1-6</sub>烷磺醯胺)基、羧基、C<sub>2-7</sub>烷氧羧基、-CON(R<sup>II</sup>)R<sup>I</sup>、及具有選擇自上述取代基群 α 中之 1~3 個任意基之下述取代基 (xxxvii)~(xxxxviii)；

(xxxvii)C<sub>6-10</sub>芳基、(xxxviii)C<sub>6-10</sub>芳基-O-、(xxxix)C<sub>6-10</sub>芳(C<sub>1-6</sub>烷氧)基、(xxxx)C<sub>6-10</sub>芳(C<sub>1-6</sub>烷硫)基、(xxxxi)雜芳基、(xxxxii)雜芳基-O-、(xxxxiii)C<sub>3-7</sub>環烷基、(xxxxiv)C<sub>3-7</sub>環烷基-O-、(xxxxv)雜環烷基、(xxxxvi)雜環烷基-O-、(xxxxvii)脂環式胺基或(xxxxviii)芳香族環狀胺基

R<sup>II</sup> 與 R<sup>I</sup> 為各自獨立之氮原子、或可具有選擇自下述取代基群 γ 中之 1~3 個任意基之 C<sub>1-6</sub>烷基；或

兩者鍵結並與鄰接之氮原子共同形成可具有選擇自下



述取代基群  $\delta$  中之 1~3 個任意基之脂環式胺基；

[取代基群  $\gamma$ ]

鹵素原子、羥基、胺基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵化 ( $C_{1-6}$  烷氧) 基、羥 ( $C_{1-6}$  烷氧) 基、胺 ( $C_{1-6}$  烷氧) 基、單或二 ( $C_{1-6}$  烷) 胺基、單或二 [羥 ( $C_{1-6}$  烷)] 胺基、脲基、磺醯胺基、單或二 ( $C_{1-6}$  烷) 脲基、單或二 [羥 ( $C_{1-6}$  烷)] 脲基、單或二 ( $C_{1-6}$  烷) 磺醯胺基、單或二 [羥 ( $C_{1-6}$  烷)] 磺醯胺基、 $C_{2-7}$  醯胺基、胺 ( $C_{2-7}$  醯胺) 基、 $C_{1-6}$  烷磺醯基、 $C_{1-6}$  烷磺醯胺基、胺甲醯 ( $C_{1-6}$  烷磺醯胺) 基、羧基、 $C_{2-7}$  烷氧羰基、胺磺醯基、及  $-CON(R^j)$   
 $R^k$

[取代基群  $\delta$ ]

鹵素原子、羥基、胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵化 ( $C_{1-6}$  烷) 基、鹵化 ( $C_{1-6}$  烷氧) 基、羥 ( $C_{1-6}$  烷) 基、 $C_{2-7}$  烷氧羰 ( $C_{1-6}$  烷) 基、羥 ( $C_{1-6}$  烷氧) 基、胺 ( $C_{1-6}$  烷) 基、胺 ( $C_{1-6}$  烷氧) 基、單或二 ( $C_{1-6}$  烷) 胺基、單或二 [羥 ( $C_{1-6}$  烷)] 胺基、 $C_{1-6}$  烷磺醯基、 $C_{1-6}$  烷磺醯胺基、 $C_{1-6}$  烷磺醯胺 ( $C_{1-6}$  烷) 基、羧基、 $C_{2-7}$  烷氧羰基、胺磺醯基、及  $-CON(R^j) R^k$

$R^j$  與  $R^k$  為各自獨立之氫原子、或可具有選擇自羥基、胺基、單或二 ( $C_{1-6}$  烷) 胺基、 $C_{2-7}$  烷氧羰基、及胺甲醯基中之任意 1~3 個基之  $C_{1-6}$  烷基；或

兩者鍵結並與鄰接之氮原子共同形成可具有選擇自羥基、胺基、單或二 ( $C_{1-6}$  烷) 胺基、 $C_{1-6}$  烷基、羥 ( $C_{1-6}$  烷) 基、 $C_{2-7}$  烷氧羰基、 $C_{2-7}$  烷氧羰 ( $C_{1-6}$  烷) 基、及胺甲醯基中之任意 1~3 個基之脂環式胺基。

[2] 前述 [1] 項所記載之縮合雜環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或其前驅藥，其中，Q 為亞甲基、伸乙基、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 。

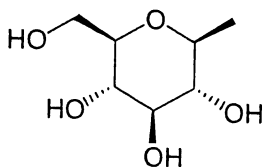
[3] 前述 [2] 項所記載之縮合雜環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或其前驅藥，其中，Q 為伸乙基。

[4] 前述 [2] 項所記載之縮合雜環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或其前驅藥，其中，Q 為亞甲基。

[5] 前述 [1] 項所記載之縮合雜環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或其前驅藥，其中， $R^5$  及  $R^6$  為各自獨立之氫原子、羥基、鹵素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯氧基、 $C_{1-6}$  烷硫基、 $C_{2-6}$  烯硫基、鹵化 ( $C_{1-6}$  烷) 基、鹵化 ( $C_{1-6}$  烷氧) 基、鹵化 ( $C_{1-6}$  烷硫) 基、羥 ( $C_{1-6}$  烷) 基、羥 ( $C_{2-6}$  烯) 基、羥 ( $C_{1-6}$  烷氧) 基或羥 ( $C_{1-6}$  烷硫) 基。

[6] 前述 [1]~[5] 項中任一項所記載之縮合雜環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或其前驅藥，其中，環 A 為苯環或吡啶環。

[7] 前述 [1]~[6] 項中任一項所記載之縮合雜環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或其前驅藥，其中，G 為以下式表示之基。



[8] 含有上述 [1]~[7] 項中任一項所記載之縮合雜環衍生物

或其藥理學上所容許之鹽或其前驅藥作為有效成分之醫藥組成物。

[9]含有上述[1]~[7]項中任一項所記載之縮合雜環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或其前驅藥作為有效成分之人體SGLT活性抑制劑。

[10]前述[9]項所記載之人體SGLT活性抑制劑，其中，SGLT為SGLT1及/或SGLT2。

[11]前述[9]項所記載之人體SGLT活性抑制劑，其中，人體SGLT活性抑制劑為飯後高血糖抑制劑。

[12]前述[9]項所記載之人體SGLT活性抑制劑，其中，人體SGLT活性抑制劑為由高血糖症所引起疾病之預防或治療劑。

[13]前述[12]項所記載之人體SGLT活性抑制劑，其中，由高血糖症所引起之疾病為選擇自糖尿病、葡萄糖耐性異常、糖尿病性併發症、肥胖症、高胰島素血症、高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油脂血症、脂肪代謝異常、動脈粥樣硬化症、高血壓、鬱血性心竭、浮腫、高尿酸血症、及痛風等所構成群中之疾病。

[14]前述[9]項所記載之人體SGLT活性抑制劑，其中，人體SGLT活性抑制劑為阻止葡萄糖耐性異常者轉移為糖尿病之轉移阻止劑。

[15]前述[8]項所記載之醫藥組成物，其中，劑型為緩釋性製劑。

[16]前述[9]項所記載之人體SGLT活性抑制劑，其中，劑

型為緩釋性製劑。

[17]由有效量投予前述[1]~[7]項中任一項所記載之縮合雜環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或其前驅藥所構成之飯後高血糖抑制方法。

[18]由有效量投予前述[1]~[7]項中任一項所記載之縮合雜環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或其前驅藥所構成之高血糖症所引起疾病之預防或治療方法。

[19]上述[18]項所記載之預防或治療方法，其中，由高血糖症所引起之疾病為選擇自糖尿病、葡萄糖耐性異常、糖尿病性併發症、肥胖症、高胰島素血症、高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油脂血症、脂肪代謝異常、動脈粥樣硬化症、高血壓、鬱血性心竭、浮腫、高尿酸血症、及痛風等所構成群中之疾病。

[20]由有效量投予前述[1]~[7]項中任一項所記載之縮合雜環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或其前驅藥所構成之阻止葡萄糖耐性異常者轉移為糖尿病之轉移阻止方法。

[21]為用於製造飯後高血糖抑制用之醫藥組成物的前述[1]~[7]項中任一項所記載之縮合雜環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或其前驅藥的用途。

[22]為用於製造高血糖症所引起之疾病的預防或治療用醫藥組成物之前述[1]~[7]項中任一項所記載之縮合雜環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或其前驅藥的用途。

[23]上述[22]項所記載之應用，其中，由高血糖症所引起之疾病為選擇自糖尿病、葡萄糖耐性異常、糖尿病性併發

症、肥胖症、高胰島素血症、高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油脂血症、脂肪代謝異常、動脈粥樣硬化症、高血壓、鬱血性心竭、浮腫、高尿酸血症、及痛風等所構成群中之疾病。

[24]為用於製造阻止葡萄糖耐性異常者轉移為糖尿病之轉移阻止用醫藥組成物之前述[1]~[7]項中任一項所記載之縮合雜環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或其前驅藥的用途。

[25]上述[8]項所記載之醫藥組成物，係與由選擇自胰島素敏感性增強劑、糖吸收抑制劑、雙胍藥、胰島素分泌促進劑、SGLT2活性抑制劑、胰島素或胰島素類似物、升糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激劑、三肽酶II抑制劑、二肽酶IV抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶1B抑制劑、肝醣磷酸化酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、果糖二磷酸酶抑制劑、丙酮酸去氫酶抑制劑、肝醣新生抑制劑、D-手肌醇(D-chiroinositol)、肝醣合成酵素激酶-3抑制劑、升糖素樣胜肽-1、升糖素樣胜肽-1類似物、升糖素樣胜肽-1促效劑、香樹素(amylin)、香樹素類似物、香樹素促效劑、醛糖還原酶抑制劑、後期糖化最終產物(advanced glycation endproducts)生成抑制劑、蛋白質激酶C抑制劑、 $\gamma$ -氨基丁酸受體拮抗劑、鈉離子通道拮抗劑、轉錄因子NF- $\kappa$ B抑制劑、脂質過氧化酶抑制劑、N-乙酰化- $\alpha$ -連結酸性二肽酶(N-acetylated- $\alpha$ -linked-acid dipeptidase)抑制劑、胰島素樣生長因

子-I、血小板來源生長因子(PDGF)、血小板來源生長因子(PDGF)類似物、上皮增殖因子(EGF)、神經生長因子、肉鹼衍生物、尿核苷、5-羥基-1-甲基乙內醯脲、EGB-761、必莫克默(bimoclomol)、舒得塞(sulodexide)、Y-128、止瀉劑、瀉劑、羥甲基戊二醯輔酶A還原酶抑制劑、纖維酸衍生物、 $\beta_3$ -腎上腺素受體促效劑、醯基輔酶A:膽固醇醯基轉移酶抑制劑、丙丁酚(Probucol)、甲狀腺受體促效劑、膽固醇吸收抑制劑、脂酶抑制劑、微粒體三酸甘油脂轉移蛋白質抑制劑、脂肪加氧酶抑制劑、肉鹼棕櫚醯基轉移酶抑制劑、鯊烯合成酶抑制劑、低比重脂蛋白受體增強劑、菸鹼酸衍生物、膽汁酸吸附劑、鈉共軛膽汁酸轉移因子抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白抑制劑、食慾抑制劑、血管升壓素轉換酶抑制劑、中性肽鏈內切酶抑制劑、血管升壓素II受體拮抗劑、內皮素轉換酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、利尿劑、鈣離子拮抗劑、血管擴張性降血壓劑、交感神經阻斷劑、中樞性降血壓劑、 $\alpha_2$ -腎上腺素受體促效劑、抗血小板劑、尿酸生成抑制劑、尿酸排泄促進劑、及尿酸性化劑等中之至少1種藥劑組合而成。

[26]上述[9]項所記載之人體SGLT活性抑制劑，係與由選擇自胰島素敏感性增強劑、糖吸收抑制劑、雙胍藥、胰島素分泌促進劑、SGLT2活性抑制劑、胰島素或胰島素類似物、升糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激劑、三肽酶II抑制劑、二肽酶IV抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶1B抑制劑、肝醣磷酸化酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、果

糖二磷酸酶抑制劑、丙酮酸去氫酶抑制劑、肝醣新生抑制劑、D-手肌醇、肝醣合成酵素激酶-3抑制劑、升糖素樣胜肽-1、升糖素樣胜肽-1類似物、升糖素樣胜肽-1促效劑、香樹素、香樹素類似物、香樹素促效劑、醛糖還原酶抑制劑、後期糖化最終產物生成抑制劑、蛋白質激酶C抑制劑、 $\gamma$ -胺基丁酸受體拮抗劑、鈉離子通道拮抗劑、轉錄因子NF- $\kappa$ B抑制劑、脂質過氧化酶抑制劑、N-乙酰化- $\alpha$ -連結酸性二肽酶抑制劑、胰島素樣生長因子-I、血小板來源生長因子(PDGF)、血小板來源生長因子(PDGF)類似物、上皮增殖因子(EGF)、神經生長因子、肉鹼衍生物、尿核苷、5-羥基-1-甲基乙內醯脲、EGB-761、必莫克默、舒得塞、Y-128、止瀉劑、瀉劑、羥甲基戊二醯輔酶A還原酶抑制劑、纖維酸衍生物、 $\beta_3$ -腎上腺素受體促效劑、醯基輔酶A：膽固醇醯基轉移酶抑制劑、丙丁酚、甲狀腺受體促效劑、膽固醇吸收抑制劑、脂酶抑制劑、微粒體三酸甘油酯轉移蛋白質抑制劑、脂肪加氧酶抑制劑、肉鹼棕櫚醯基轉移酶抑制劑、鯊烯合成酶抑制劑、低比重脂蛋白受體增強劑、菸鹼酸衍生物、膽汁酸吸附劑、鈉共軛膽汁酸轉移因子抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白抑制劑、食慾抑制劑、血管升壓素轉換酶抑制劑、中性肽鏈內切酶抑制劑、血管升壓素II受體拮抗劑、內皮素轉換酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、利尿劑、鈣離子拮抗劑、血管擴張性降血壓劑、交感神經阻斷劑、中樞性降血壓劑、 $\alpha_2$ -腎上腺素受體促效劑、抗血小板劑、尿酸生成抑制劑、尿酸排泄促進劑、及尿酸性化

劑等中之至少 1 種藥劑組合而成。

[27] 上述 [17] 項所記載之飯後高血糖抑制方法，係投予由選擇自胰島素敏感性增強劑、糖吸收抑制劑、雙胍藥、胰島素分泌促進劑、SGLT2 活性抑制劑、胰島素或胰島素類似物、升糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激劑、三肽酶 II 抑制劑、二肽酶 IV 抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B 抑制劑、肝醣磷酸化酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、果糖二磷酸酶抑制劑、丙酮酸去氫酶抑制劑、肝醣新生抑制劑、D-手肌醇、肝醣合成酵素激酶-3 抑制劑、升糖素樣胜肽-1、升糖素樣胜肽-1 類似物、升糖素樣胜肽-1 促效劑、香樹素、香樹素類似物、香樹素促效劑、醛糖還原酶抑制劑、後期糖化最終產物生成抑制劑、蛋白質激酶 C 抑制劑、 $\gamma$ -胺基丁酸受體拮抗劑、鈉離子通道拮抗劑、轉錄因子 NF- $\kappa$ B 抑制劑、脂質過氧化酶抑制劑、N-乙酰化- $\alpha$ -連結酸性二肽酶抑制劑、胰島素樣生長因子-1、血小板來源生長因子 (PDGF)、血小板來源生長因子 (PDGF) 類似物、上皮增殖因子 (EGF)、神經生長因子、肉鹼衍生物、尿核苷、5-羥基-1-甲基乙內醯脲、EGB-761、必莫克默、舒得塞、Y-128、止瀉劑、瀉劑、羥甲基戊二醯輔酶 A 還原酶抑制劑、纖維酸衍生物、 $\beta_3$ -腎上腺素受體促效劑、醯基輔酶 A：膽固醇醯基轉移酶抑制劑、丙丁酚、甲狀腺受體促效劑、膽固醇吸收抑制劑、脂酶抑制劑、微粒體三酸甘油酯轉移蛋白質抑制劑、脂肪加氧酶抑制劑、肉鹼棕櫚醯基轉移酶抑制劑、鯊烯合成酶抑制劑、低比重脂蛋白受體增強劑、菸



鹼酸衍生物、膽汁酸吸附劑、鈉共軛膽汁酸轉移因子抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白抑制劑、食慾抑制劑、血管升壓素轉換酶抑制劑、中性肽鏈內切酶抑制劑、血管升壓素 II 受體拮抗劑、內皮素轉換酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、利尿劑、鈣離子拮抗劑、血管擴張性降血壓劑、交感神經阻斷劑、中樞性降血壓劑、 $\alpha_2$ -腎上腺素受體促效劑、抗血小板劑、尿酸生成抑制劑、尿酸排泄促進劑、及尿酸鹼性化劑等中之至少 1 種藥劑。

[28] 上述 [18] 項所記載之高血糖症所引起疾病之預防或治療方法，係投予由選擇自胰島素敏感性增強劑、糖吸收抑制劑、雙胍藥、胰島素分泌促進劑、SGLT2 活性抑制劑、胰島素或胰島素類似物、升糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激劑、三肽酶 II 抑制劑、二肽酶 IV 抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B 抑制劑、肝醣磷酸化酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、果糖二磷酸酶抑制劑、丙酮酸去氫酶抑制劑、肝醣新生抑制劑、D-手肌醇、肝醣合成酵素激酶-3 抑制劑、升糖素樣勝肽-1、升糖素樣勝肽-1 類似物、升糖素樣勝肽-1 促效劑、香樹素、香樹素類似物、香樹素促效劑、醛糖還原酶抑制劑、後期糖化最終產物生成抑制劑、蛋白質激酶 C 抑制劑、 $\gamma$ -胺基丁酸受體拮抗劑、鈉離子通道拮抗劑、轉錄因子 NF- $\kappa$ B 抑制劑、脂質過氧化酶抑制劑、N-乙酰化- $\alpha$ -連結酸性二肽酶抑制劑、胰島素樣生長因子-1、血小板來源生長因子 (PDGF)、血小板來源生長因子 (PDGF) 類似物、上皮增殖因子 (EGF)、神經生長因子、肉鹼

衍生物、尿核苷、5-羥基-1-甲基乙內醯脲、EGB-761、必莫克默、舒得塞、Y-128、止瀉劑、瀉劑、羥甲基戊二醯輔酶 A 還原酶抑制劑、纖維酸衍生物、 $\beta_3$ -腎上腺素受體促效劑、醯基輔酶 A：膽固醇醯基轉移酶抑制劑、丙丁酚、甲狀腺受體促效劑、膽固醇吸收抑制劑、脂酶抑制劑、微粒體三酸甘油脂轉移蛋白質抑制劑、脂肪加氧酶抑制劑、肉鹼棕櫚醯基轉移酶抑制劑、鯊烯合成酶抑制劑、低比重脂蛋白受體增強劑、菸鹼酸衍生物、膽汁酸吸附劑、鈉共軛膽汁酸轉移因子抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白抑制劑、食慾抑制劑、血管升壓素轉換酶抑制劑、中性肽鏈內切酶抑制劑、血管升壓素 II 受體拮抗劑、內皮素轉換酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、利尿劑、鈣離子拮抗劑、血管擴張性降血壓劑、交感神經阻斷劑、中樞性降血壓劑、 $\alpha_2$ -腎上腺素受體促效劑、抗血小板劑、尿酸生成抑制劑、尿酸排泄促進劑、及尿酸性化劑等中之至少 1 種藥劑。

[29] 上述 [20] 項所記載之阻止葡萄糖耐性異常者轉移為糖尿病之轉移阻止方法，係投予由選擇自胰島素敏感性增強劑、糖吸收抑制劑、雙胍藥、胰島素分泌促進劑、SGLT2 活性抑制劑、胰島素或胰島素類似物、升糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激劑、三肽酶 II 抑制劑、二肽酶 IV 抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B 抑制劑、肝醣磷酸化酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、果糖二磷酸酶抑制劑、丙酮酸去氫酶抑制劑、肝醣新生抑制劑、D-手肌醇、肝醣合成酵素激酶-3 抑制劑、升糖素樣胜肽-1、升糖素樣胜肽-1

類似物、升糖素樣胜肽-1 促效劑、香樹素、香樹素類似物、香樹素促效劑、醛糖還原酶抑制劑、後期糖化最終產物生成抑制劑、蛋白質激酶 C 抑制劑、 $\gamma$ -胺基丁酸受體拮抗劑、鈉離子通道拮抗劑、轉錄因子 NF- $\kappa$ B 抑制劑、脂質過氧化酶抑制劑、N-乙酰化- $\alpha$ -連結酸性二肽酶抑制劑、胰島素樣生長因子-1、血小板來源生長因子 (PDGF)、血小板來源生長因子 (PDGF) 類似物、上皮增殖因子 (EGF)、神經生長因子、肉鹼衍生物、尿核苷、5-羥基-1-甲基乙內醯脲、EGB-761、必莫克默、舒得塞、Y-128、止瀉劑、瀉劑、羥甲基戊二醯輔酶 A 還原酶抑制劑、纖維酸衍生物、 $\beta_3$ -腎上腺素受體促效劑、醯基輔酶 A:膽固醇醯基轉移酶抑制劑、丙丁酚、甲狀腺受體促效劑、膽固醇吸收抑制劑、脂酶抑制劑、微粒體三酸甘油脂轉移蛋白質抑制劑、脂肪加氧酶抑制劑、肉鹼棕櫚醯基轉移酶抑制劑、鯊烯合成酶抑制劑、低比重脂蛋白受體增強劑、菸鹼酸衍生物、膽汁酸吸附劑、鈉共軛膽汁酸轉移因子抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白抑制劑、食慾抑制劑、血管升壓素轉換酶抑制劑、中性肽鏈內切酶抑制劑、血管升壓素 II 受體拮抗劑、內皮素轉換酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、利尿劑、鈣離子拮抗劑、血管擴張性降血壓劑、交感神經阻斷劑、中樞性降血壓劑、 $\alpha_2$ -腎上腺素受體促效劑、抗血小板劑、尿酸生成抑制劑、尿酸排泄促進劑、及尿酸性化劑等中之至少 1 種藥劑。

[30] 為製造飯後高血糖抑制用醫藥組成物，使用 (A) 上述 [1]~[7] 項中任一項所記載之縮合雜環衍生物或其藥理學

上所容許之鹽或其前驅藥，及(B)選擇自胰島素敏感性增強劑、糖吸收抑制劑、雙胍藥、胰島素分泌促進劑、SGLT2活性抑制劑、胰島素或胰島素類似物、升糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激劑、三肽酶 II 抑制劑、二肽酶 IV 抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B 抑制劑、肝醣磷酸化酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、果糖二磷酸酶抑制劑、丙酮酸去氫酶抑制劑、肝醣新生抑制劑、D-手肌醇、肝醣合成酵素激酶-3 抑制劑、升糖素樣胜肽-1、升糖素樣胜肽-1 類似物、升糖素樣胜肽-1 促效劑、香樹素、香樹素類似物、香樹素促效劑、醛糖還原酶抑制劑、後期糖化最終產物生成抑制劑、蛋白質激酶 C 抑制劑、 $\gamma$ -胺基丁酸受體拮抗劑、鈉離子通道拮抗劑、轉錄因子 NF- $\kappa$ B 抑制劑、脂質過氧化酶抑制劑、N-乙酰化- $\alpha$ -連結酸性二肽酶抑制劑、胰島素樣生長因子-1、血小板來源生長因子(PDGF)、血小板來源生長因子(PDGF)類似物、上皮增殖因子(EGF)、神經生長因子、肉鹼衍生物、尿核苷、5-羥基-1-甲基乙內醯脲、EGB-761、必莫克默、舒得塞、Y-128、止瀉劑、瀉劑、羥甲基戊二醯輔酶 A 還原酶抑制劑、纖維酸衍生物、 $\beta_3$ -腎上腺素受體促效劑、醯基輔酶 A:膽固醇醯基轉移酶抑制劑、丙丁酚、甲狀腺受體促效劑、膽固醇吸收抑制劑、脂酶抑制劑、微粒體三酸甘油脂轉移蛋白質抑制劑、脂肪加氧酶抑制劑、肉鹼棕櫚醯基轉移酶抑制劑、鯊烯合成酶抑制劑、低比重脂蛋白受體增強劑、菸鹼酸衍生物、膽汁酸吸附劑、鈉共軛膽汁酸轉移因子抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白抑制

劑、食慾抑制劑、血管升壓素轉換酶抑制劑、中性肽鏈內切酶抑制劑、血管升壓素 II 受體拮抗劑、內皮素轉換酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、利尿劑、鈣離子拮抗劑、血管擴張性降血壓劑、交感神經阻斷劑、中樞性降血壓劑、 $\alpha_2$ -腎上腺素受體促效劑、抗血小板劑、尿酸生成抑制劑、尿酸排泄促進劑、及尿酸鹼性化劑等中之至少 1 種藥劑。

[31] 為製造因高血糖症所引起疾病之預防或治療用醫藥組成物，使用 (A) 上述 [1]~[7] 項任一項中所記載之縮合雜環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或其前驅藥，及 (B) 選擇自胰島素敏感性增強劑、糖吸收抑制劑、雙胍藥、胰島素分泌促進劑、SGLT2 活性抑制劑、胰島素或胰島素類似物、升糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激劑、三肽酶 II 抑制劑、二肽酶 IV 抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B 抑制劑、肝醣磷酸化酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、果糖二磷酸酶抑制劑、丙酮酸去氫酶抑制劑、肝醣新生抑制劑、D-手肌醇、肝醣合成酵素激酶-3 抑制劑、升糖素樣胜肽-1、升糖素樣胜肽-1 類似物、升糖素樣胜肽-1 促效劑、香樹素、香樹素類似物、香樹素促效劑、醛糖還原酶抑制劑、後期糖化最終產物生成抑制劑、蛋白質激酶 C 抑制劑、 $\gamma$ -胺基丁酸受體拮抗劑、鈉離子通道拮抗劑、轉錄因子 NF- $\kappa$ B 抑制劑、脂質過氧化酶抑制劑、N-乙酰醯化- $\alpha$ -連結酸性二肽酶抑制劑、胰島素樣生長因子-I、血小板來源生長因子 (PDGF)、血小板來源生長因子 (PDGF) 類似物、上皮增殖因子 (EGF)、神經生長因子、肉鹼衍生物、尿核苷、5-

羥基-1-甲基乙內醯脲、EGB-761、必莫克默、舒得塞、Y-128、止瀉劑、瀉劑、羥甲基戊二醯輔酶A還原酶抑制劑、纖維酸衍生物、 $\beta_3$ -腎上腺素受體促效劑、醯基輔酶A：膽固醇醯基轉移酶抑制劑、丙丁酚、甲狀腺受體促效劑、膽固醇吸收抑制劑、脂酶抑制劑、微粒體三酸甘油脂轉移蛋白質抑制劑、脂肪加氧酶抑制劑、肉鹼棕櫚醯基轉移酶抑制劑、鯊烯合成酶抑制劑、低比重脂蛋白受體增強劑、菸鹼酸衍生物、膽汁酸吸附劑、鈉共軛膽汁酸轉移因子抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白抑制劑、食慾抑制劑、血管升壓素轉換酶抑制劑、中性肽鏈內切酶抑制劑、血管升壓素II受體拮抗劑、內皮素轉換酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、利尿劑、鈣離子拮抗劑、血管擴張性降血壓劑、交感神經阻斷劑、中樞性降血壓劑、 $\alpha_2$ -腎上腺素受體促效劑、抗血小板劑、尿酸生成抑制劑、尿酸排泄促進劑、及尿酸性化劑等中之至少1種藥劑。

[32]為製造阻止葡萄糖耐性異常者轉移為糖尿病之轉移阻止用醫藥組成物，使用(A)上述[1]~[7]項中任一項所記載之縮合雜環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或其前驅藥，及(B)選擇自胰島素敏感性增強劑、糖吸收抑制劑、雙胍藥、胰島素分泌促進劑、SGLT2活性抑制劑、胰島素或胰島素類似物、升糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激劑、三肽酶II抑制劑、二肽酶IV抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶1B抑制劑、肝醣磷酸化酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、果糖二磷酸酶抑制劑、丙酮酸去氫酶抑制劑、肝醣

新生抑制劑、D-手肌醇、肝醣合成酵素激酶-3抑制劑、升糖素樣胜肽-1、升糖素樣胜肽-1類似物、升糖素樣胜肽-1促效劑、香樹素、香樹素類似物、香樹素促效劑、醛糖還原酶抑制劑、後期糖化最終產物生成抑制劑、蛋白質激酶C抑制劑、 $\gamma$ -胺基丁酸受體拮抗劑、鈉離子通道拮抗劑、轉錄因子NF- $\kappa$ B抑制劑、脂質過氧化酶抑制劑、N-乙酰化- $\alpha$ -連結酸性二肽酶抑制劑、胰島素樣生長因子-I、血小板來源生長因子(PDGF)、血小板來源生長因子(PDGF)類似物、上皮增殖因子(EGF)、神經生長因子、肉鹼衍生物、尿核苷、5-羥基-1-甲基乙內醯脲、EGB-761、必莫克默、舒得塞、Y-128、止瀉劑、瀉劑、羥甲基戊二醯輔酶A還原酶抑制劑、纖維酸衍生物、 $\beta_3$ -腎上腺素受體促效劑、醯基輔酶A：膽固醇醯基轉移酶抑制劑、丙丁酚、甲狀腺受體促效劑、膽固醇吸收抑制劑、脂酶抑制劑、微粒體三酸甘油酯轉移蛋白質抑制劑、脂肪加氧酶抑制劑、肉鹼棕櫚醯基轉移酶抑制劑、鯊烯合成酶抑制劑、低比重脂蛋白受體增強劑、菸鹼酸衍生物、膽汁酸吸附劑、鈉共軛膽汁酸轉移因子抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白抑制劑、食慾抑制劑、血管升壓素轉換酶抑制劑、中性肽鏈內切酶抑制劑、血管升壓素II受體拮抗劑、內皮素轉換酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、利尿劑、鈣離子拮抗劑、血管擴張性降血壓劑、交感神經阻斷劑、中樞性降血壓劑、 $\alpha_2$ -腎上腺素受體促效劑、抗血小板劑、尿酸生成抑制劑、尿酸排泄促進劑、及尿酸性化劑等中之至少1種藥劑。

於本發明， $C_{1-6}$  烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、己基等碳原子數 1~6 之直鏈狀或支鏈狀烷基。 $C_{1-6}$  伸烷基或  $-C_{1-6}$  伸烷基為亞甲基、伸乙基、三亞甲基、四亞甲基、伸丙基、1,1-二甲基伸乙基等碳原子數 1~6 之直鏈狀或支鏈狀之伸烷基。 $C_{1-4}$  伸烷基或  $-C_{1-4}$  伸烷基為亞甲基、伸乙基、三亞甲基、四亞甲基、伸丙基、1,1-二甲基伸乙基等碳原子數 1~4 之直鏈狀或支鏈狀之伸烷基。羥 ( $C_{1-6}$  烷) 基為被羥基取代之上述  $C_{1-6}$  烷基。二羥 ( $C_{1-6}$  烷) 基為被 2,3-二羥丙基、1,3-二羥-2-丙基等之二個羥基取代之上述  $C_{1-6}$  烷基。胺 ( $C_{1-6}$  烷) 基為被胺甲基、2-胺乙基等之胺基取代之上述  $C_{1-6}$  烷基。胺甲醯 ( $C_{1-6}$  烷) 基為被胺甲醯基取代之上述  $C_{1-6}$  烷基。羧 ( $C_{1-6}$  烷) 基為被羧基取代之上述  $C_{1-6}$  烷基。

$C_{1-6}$  烷氧基為甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、第三戊氧基、己氧基等碳原子數 1~6 之直鏈狀或支鏈狀之烷氧基。羥 ( $C_{1-6}$  烷氧) 基為被羥基取代之上述  $C_{1-6}$  烷氧基。羧 ( $C_{1-6}$  烷氧) 基為被羧基取代之上述  $C_{1-6}$  烷氧基。胺甲醯 ( $C_{1-6}$  烷氧) 基為被胺甲醯基取代之上述  $C_{1-6}$  烷氧基。胺 ( $C_{1-6}$  烷氧) 基為被胺基取代之上述  $C_{1-6}$  烷氧基。 $C_{1-6}$  烷硫基為甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、異丁硫基、第二丁硫基、第三丁硫基、戊硫基、異戊硫基、新戊硫基、第三戊硫基、己硫基等碳原子



數 1~6 之直鏈狀或支鏈狀之烷硫基。羥 ( $C_{1-6}$  烷硫) 基為被羥基取代之上述  $C_{1-6}$  烷硫基。羧 ( $C_{1-6}$  烷硫) 基為被羧基取代之上述  $C_{1-6}$  烷硫基。胺 ( $C_{1-6}$  烷硫) 基為被胺基取代之上述  $C_{1-6}$  烷硫基。

$C_{2-6}$  烯基 (alkenyl) 為乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、2-甲烯丙基等碳原子數 2~6 之直鏈狀或支鏈狀之烯基。 $C_{2-6}$  伸烯基 (alkenylene) 或  $-C_{2-6}$  伸烯基 為伸乙烯基、伸丙烯基等碳原子數 2~6 之直鏈狀或支鏈狀之伸烯基。 $C_{2-4}$  伸烯基為伸乙烯基、伸丙烯基等碳原子數 2~4 之直鏈狀或支鏈狀之伸烯基。羥 ( $C_{2-6}$  烯) 基為被羥基取代之上述  $C_{2-6}$  烯基。羧 ( $C_{2-6}$  烯) 基為被羧基取代之上述  $C_{2-6}$  烯基。氰 ( $C_{2-6}$  烯) 基為被氰基取代之上述  $C_{2-6}$  烯基。 $C_{2-6}$  烯氧基為乙烯氧基、烯丙氧基、1-丙烯氧基、異丙烯氧基、1-丁烯氧基、2-丁烯氧基、2-甲烯丙氧基等碳原子數 2~6 之直鏈狀或支鏈狀之烯氧基。 $C_{2-6}$  烯硫基為乙烯硫基、烯丙硫基、1-丙烯硫基、異丙烯硫基、1-丁烯硫基、2-丁烯硫基、2-甲烯丙硫基等碳原子數 2~6 之直鏈狀或支鏈狀之烯硫基。 $C_{2-6}$  炔基 (alkynyl) 為乙炔基、2-丙炔基等碳原子數 2~6 之直鏈狀或支鏈狀炔基。 $-C_{2-4}$  炔基 為伸乙炔基、伸丙炔基等碳原子數 2~4 之直鏈狀或支鏈狀之伸炔基 (alkynylene)。

單或二 ( $C_{1-6}$  烷) 胺基為被上述  $C_{1-6}$  烷基單取代之胺基或被同種或不同種之上述  $C_{1-6}$  烷基雙取代之胺基。單或二 ( $C_{1-6}$  烷) 胺 ( $C_{1-6}$  烷) 基為被上述單或二 ( $C_{1-6}$  烷) 胺基取代之

上述 C<sub>1-6</sub> 烷基。單或二 (C<sub>1-6</sub> 烷) 胺 (C<sub>1-6</sub> 烷氧) 基為被上述單或二 (C<sub>1-6</sub> 烷) 胺基取代之上述 C<sub>1-6</sub> 烷氧基。單或二 [ 羥 (C<sub>1-6</sub> 烷) ] 胺基為被上述羥 (C<sub>1-6</sub> 烷) 基單取代之胺基或被任意之上述羥 (C<sub>1-6</sub> 烷) 基雙取代之胺基。單或二 (C<sub>1-6</sub> 烷) 脲基為被上述 C<sub>1-6</sub> 烷基單取代之脲基或被任意之上述 C<sub>1-6</sub> 烷基雙取代之脲基。單或二 [ 羥 (C<sub>1-6</sub> 烷) ] 脲基為被上述羥 (C<sub>1-6</sub> 烷) 基單取代之脲基或被任意之上述羥 (C<sub>1-6</sub> 烷) 基雙取代之脲基。單或二 (C<sub>1-6</sub> 烷) 磺醯胺基為被上述 C<sub>1-6</sub> 烷基單取代之磺醯胺基或被任意之上述 C<sub>1-6</sub> 烷基雙取代之磺醯胺基。單或二 [ 羥 (C<sub>1-6</sub> 烷) 基 ] 磺醯胺基為被上述羥 (C<sub>1-6</sub> 烷) 基單取代之磺醯胺基或被任意之上述羥 (C<sub>1-6</sub> 烷) 基雙取代之磺醯胺基。C<sub>2-7</sub> 醯基為乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、三甲基乙醯基、己醯基等碳原子數 2~7 之直鏈狀或支鏈狀之醯基。C<sub>2-7</sub> 醯胺基為被上述 C<sub>2-7</sub> 醯基取代之胺基。胺 (C<sub>2-7</sub> 醯胺) 基為 2-胺基乙醯胺基、3-胺基丙醯胺基等被胺基取代之上述 C<sub>2-7</sub> 醯胺基。C<sub>1-6</sub> 烷亞磺醯基為甲亞磺醯基、乙亞磺醯基等碳原子數 1~6 之直鏈狀或支鏈狀之烷亞磺醯基。C<sub>1-6</sub> 烷磺醯基為甲磺醯基、乙磺醯基等碳原子數 1~6 之直鏈狀或支鏈狀烷磺醯基。C<sub>1-6</sub> 烷磺醯胺基為被上述 C<sub>1-6</sub> 烷磺醯基取代之胺基。胺甲醯 (C<sub>1-6</sub> 烷磺醯胺) 基為被胺甲醯甲磺醯胺基等胺甲醯基取代之上述 C<sub>1-6</sub> 烷磺醯胺基。C<sub>1-6</sub> 烷磺醯胺 (C<sub>1-6</sub> 烷) 基為被上述 C<sub>1-6</sub> 烷磺醯胺基取代之上述 C<sub>1-6</sub> 烷基。

鹵素原子為氟原子、氯原子、溴原子、或碘原子。鹵化

(C<sub>1-6</sub> 烷)基為被任意之 1~3 個上述鹵素原子取代之上述 C<sub>1-6</sub> 烷基。鹵化(C<sub>1-6</sub> 烷氧)基為被任意之 1~3 個上述鹵素原子取代之上述 C<sub>1-6</sub> 烷氧基。鹵化(C<sub>1-6</sub> 烷硫)基為被任意之 1~3 個上述鹵素原子取代之上述 C<sub>1-6</sub> 烷硫基。C<sub>2-7</sub> 烷氧羰基為甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、異丙氧羰基、丁氧羰基、異丁氧羰基、第二丁氧羰基、第三丁氧羰基、戊氧羰基、異戊氧羰基、新戊氧羰基、第三戊氧羰基、己氧羰基等碳原子數 2~7 之直鏈狀或支鏈狀之烷氧羰基。C<sub>2-7</sub> 烷氧羰(C<sub>1-6</sub> 烷)基為被上述 C<sub>2-7</sub> 烷氧羰基取代之上述 C<sub>1-6</sub> 烷基。C<sub>2-7</sub> 烷氧羰(C<sub>1-6</sub> 烷氧)基為被上述 C<sub>2-7</sub> 烷氧羰基取代之上述 C<sub>1-6</sub> 烷氧基。C<sub>2-7</sub> 烷氧羰(C<sub>1-6</sub> 烷硫)基為被上述 C<sub>2-7</sub> 烷氧羰基取代之上述 C<sub>1-6</sub> 烷硫基。C<sub>2-7</sub> 烷氧羰(C<sub>2-6</sub> 烯)基為被上述 C<sub>2-7</sub> 烷氧羰基取代之上述 C<sub>2-6</sub> 烯基。

C<sub>3-7</sub> 環烷基或 C<sub>3-7</sub> 環烷基-為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基。C<sub>3-7</sub> 環烷氧為被上述 C<sub>3-7</sub> 環烷基取代之羥基。C<sub>3-7</sub> 環烷(C<sub>1-6</sub> 烷)基為被上述 C<sub>3-7</sub> 環烷基取代之上述 C<sub>1-6</sub> 烷基。C<sub>3-7</sub> 環烷(C<sub>1-6</sub> 烷氧)基為被上述 C<sub>3-7</sub> 環烷基取代之上述 C<sub>1-6</sub> 烷氧基。C<sub>3-7</sub> 環烷(C<sub>1-6</sub> 烷硫)基為被上述 C<sub>3-7</sub> 環烷基取代之上述 C<sub>1-6</sub> 烷硫基。雜環烷基或雜環烷基-為由咪啉、硫代咪啉、四氫咪喃、四氫吡喃、氮丙啶、一氮四環、吡咯啶、咪唑烷、噁唑啉、吡啶、吡啶、吡啶、吡啶、咪唑啉等衍生之在結合部以外之環中含有選擇自氧原子、硫原子、及氮原子之 1~2 個任意雜原子之 3~7 員環脂肪族雜環基，或由吡啶啉、異吡啶啉、四氫吡啶啉、四氫異吡

哞啉、六氫吲哞啉、六氫異吲哞啉等衍生之在結合部以外之環中含有選擇自氧原子、硫原子、及氮原子之 1~2 個任意雜原子之 5 或 6 員環與 6 員環縮合之脂肪族雜環基。雜環烷 ( $C_{1-6}$  烷) 基為被上述雜環烷基取代之上述  $C_{1-6}$  烷基。雜環烷 ( $C_{1-6}$  烷氧) 基為被上述雜環烷基取代之上述  $C_{1-6}$  烷氧基。雜環烷 ( $C_{1-6}$  烷硫) 基為被上述雜環烷基取代之上述  $C_{1-6}$  烷硫基。

$C_{6-10}$  芳基或  $C_{6-10}$  芳基-為苯基、萘基等碳原子數 6 或 10 之芳香族環狀烴基。 $C_{6-10}$  芳 ( $C_{1-6}$  烷) 基為被上述  $C_{6-10}$  芳基取代之上述  $C_{1-6}$  烷基。 $C_{6-10}$  芳 ( $C_{1-6}$  烷氧) 基為被上述  $C_{6-10}$  芳基取代之上述  $C_{1-6}$  烷氧基。 $C_{6-10}$  芳 ( $C_{1-6}$  烷硫) 基為被上述  $C_{6-10}$  芳基取代之上述  $C_{1-6}$  烷硫基。 $C_{6-10}$  芳磺醯胺基為苯磺醯胺基等具有上述  $C_{6-10}$  芳基之磺醯胺基。 $C_{6-10}$  芳 ( $C_{2-7}$  烷氧羰) 基為被上述  $C_{6-10}$  芳基取代之上述  $C_{2-7}$  烷氧羰基。雜芳基或雜芳基-為由噻唑、嘮唑、異噻唑、異嘮唑、吡啶、嘍啶、吡咩、噻咩、吡咯、噻吩、咪唑、吡唑、嘮二唑、噻二唑、四唑、呋咭等衍生之在結合部位以外之環中含有選擇自氧原子、硫原子、及氮原子之 1~4 個任意雜原子之 5 員環或 6 員環芳香族雜環基，或由吲哞、異吲哞、苯并呋喃、異苯并呋喃、苯并噻吩、苯并嘮唑、苯并噻唑、吲唑、苯并咪唑、喹啉、異喹啉、酞咩、喹嘮啉、喹唑啉、嘮啉、吲哞咩、萘啶、喋啶等衍生之在結合部位以外之環中含有選擇自氧原子、硫原子、及氮原子之 1~4 個任意雜原子之 5 或 6 員環與 6 員環縮合之芳香族雜環基。雜芳 ( $C_{1-6}$  烷)

基為被上述雜芳基取代之上述 C<sub>1-6</sub> 烷基。雜芳 (C<sub>1-6</sub> 烷氧)

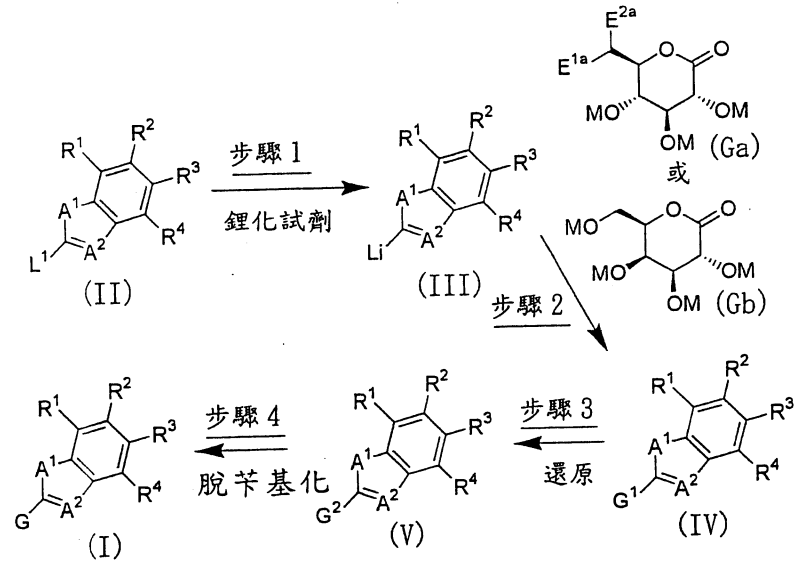
基為被上述雜芳基取代之上述 C<sub>1-6</sub> 烷氧基。雜芳 (C<sub>1-6</sub> 烷硫)

基為被上述雜芳基取代之上述 C<sub>1-6</sub> 烷硫基。

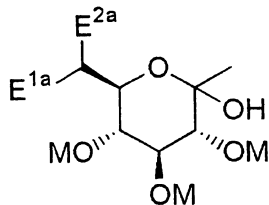
脂環式胺基為咪啉代基、硫代咪啉基、1-氮丙啶基 (aziridinyl)、1-三亞甲五胺 (azetidiny) 基、1-吡咯啉基、哌啶基、1-咪唑啉基、1-哌啶基、吡唑啉基等之結合部位之氮原子以外可在環中具有選擇自氧原子、硫原子、及氮原子之 1 個雜原子之 5 員環或 6 員環脂肪族環狀胺基。芳香族環狀胺基為 1-咪唑基、1-吡咯基、吡唑基、1-四唑基等之結合部位之氮原子以外可在環中具有 1~3 個氮原子之 5 員環芳香族環狀胺基。芳香族環狀胺 (C<sub>1-6</sub> 烷) 基為被上述芳香族環狀胺基取代之上述 C<sub>1-6</sub> 烷基。芳香族環狀胺 (C<sub>1-6</sub> 烷氧) 基為被上述芳香族環狀胺基取代之上述 C<sub>1-6</sub> 烷氧基。芳香族環狀胺 (C<sub>1-6</sub> 烷硫) 基為被上述芳香族環狀胺基取代之上述 C<sub>1-6</sub> 烷硫基。

羥基之保護基為甲基、苄基、甲氧甲基、乙醯基、三甲基乙醯基、苯甲醯基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、烯丙基等一般使用於有機合成反應之羥基的保護基。胺基保護基為苄氧羰基、第三丁氧羰基、苄基、乙醯基、三氟乙醯基等一般使用於有機合成反應之胺基保護基。羧基保護基為甲基、乙基、苄基、第三丁基二甲基矽烷基、烯丙基等一般使用於有機合成反應之羧基保護基。又，於取代基 Q，左方鍵結部位表示與含氮縮合環之鍵結，右方鍵結部位表示與環 A 之鍵結。

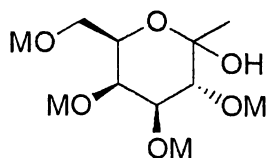
本發明之以上述一般式(I)所示化合物，可依照下述方法以及以此等為準之方法，或其他文獻所記載方法及以此等為準之方法加以製造。



[式中： $E^{1a}$  為氫原子、氟原子或苄氧基； $E^{2a}$  為氫原子、氟原子、甲基或苄氧甲基； $L^1$  為氫原子、氟原子、溴原子、或碘原子；M 為苄基； $G^1$  為以式



或式



表示之基(式中 M、 $E^{1a}$  及  $E^{2a}$  如同上述定義)； $G^2$  為羥基被苄基保護之上述 G； $R^1 \sim R^4$ 、 $A^1$ 、 $A^2$  及 G 如同上述定義。但

如各化合物中存在羥基、胺基及/或羧基時，可適當使用具有保護基者。]

(步驟 1)

將上述一般式(II)所示化合物，在惰性溶劑中，使用正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰、二異丙基醯胺鋰等鋰化試劑進行鋰化，藉以製造上述一般式(III)所示化合物。所使用之溶劑，如四氫呋喃、二乙醚及其混合溶劑等，反應溫度一般為 $-100^{\circ}\text{C}$ ~室溫，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為1分鐘~3小時。

(步驟 2)

將上述一般式(III)所示化合物與上述一般式(Ga)或(Gb)所示糖內酯，在惰性溶劑中進行縮合，可製造上述一般式(IV)所示化合物。所使用溶劑，如四氫呋喃、二乙醚及其混合溶劑等，反應溫度一般為 $-100^{\circ}\text{C}$ ~室溫，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為5分鐘~5小時。

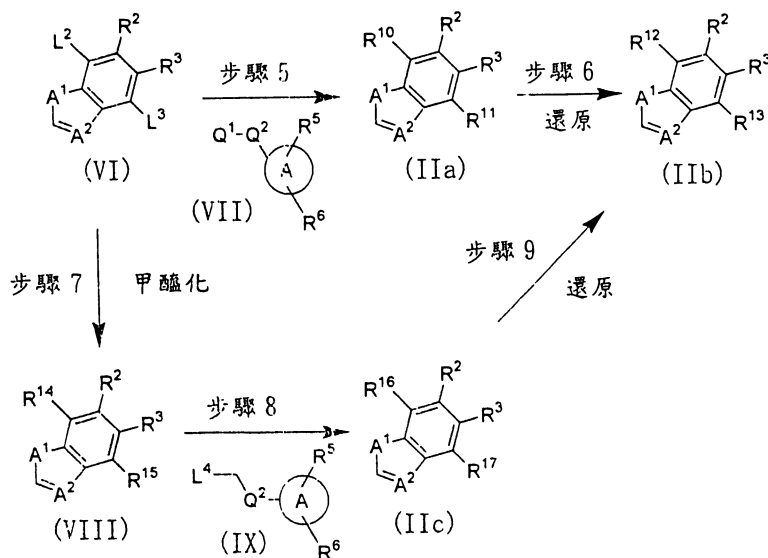
(步驟 3)

將上述一般式(IV)所示化合物，在惰性溶劑中，三氟化硼/二乙醚錯合物存在下，使用三乙基矽烷、三異丙基矽烷等試劑進行還原，以脫去變旋異構(anomer)位之羥基，可製造上述一般式(V)所示化合物。所使用溶劑，如乙腈、氯化甲烷、1,2-二氯乙烷及其混合溶劑等，反應溫度一般為 $-20^{\circ}\text{C}$ ~室溫，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為30分鐘~1日。

(步驟 4)

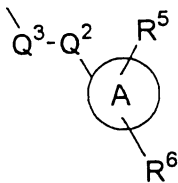
將上述一般式(V)所示化合物：(1)在惰性溶劑中，使用鈀碳粉等鈀類觸媒進行接觸還原；或(2)在惰性溶劑中，三氟化硼/二乙醚錯合物等之酸存在下，使用乙硫醇等試劑進行處理以脫去苄基，藉此可製造本發明之上述一般式(I)所示化合物。接觸還原所使用之溶劑如甲醇、乙醇、醋酸乙酯、四氫呋喃、醋酸及其混合溶劑等，反應溫度一般為 $0^{\circ}\text{C}$ ~迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為1小時~2日。酸處理所使用之溶劑如氯化甲烷、1,2-二氯乙烷、乙腈及其混合溶劑等，反應溫度一般為 $0^{\circ}\text{C}$ ~迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為30分鐘~1日。

上述製造方法之起始原料，可依照文獻所記載方法或以此等為準之方法製造。又，上述一般式(II)所示化合物中，下述一般式(IIa)、(IIb)、或(IIc)所示化合物係依下述步驟5~9製造亦可。

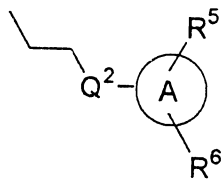




(式中： $L^2$  及  $L^3$  之一方為氫原子、氟原子、溴原子或碘原子，另一方為氫原子、鹵素原子、 $C_{1-6}$  烷基、鹵化 ( $C_{1-6}$  烷) 基、羥 ( $C_{1-6}$  烷) 基、二羥 ( $C_{1-6}$  烷) 基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-7}$  烷氧羰 ( $C_{1-6}$  烷) 基、羧 ( $C_{1-6}$  烷) 基、 $C_{3-7}$  環烷基或  $C_{3-7}$  環烷 ( $C_{1-6}$  烷) 基； $L^4$  為  $-P(=O)(OR^0)_2$  或  $-P^+(PPh_3)_3X^-$ ； $R^0$  為  $C_{1-6}$  烷基；Ph 為苯基；X 為氟原子、溴原子或碘原子； $R^{10}$  及  $R^{11}$  之一方為以下述一般式表示之基，

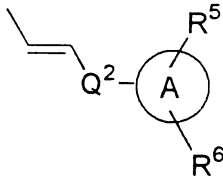


另一方為氫原子、鹵素原子、 $C_{1-6}$  烷基、鹵化 ( $C_{1-6}$  烷) 基、羥 ( $C_{1-6}$  烷) 基、二羥 ( $C_{1-6}$  烷) 基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-7}$  烷氧羰 ( $C_{1-6}$  烷) 基、羧 ( $C_{1-6}$  烷) 基、 $C_{3-7}$  環烷基或  $C_{3-7}$  環烷 ( $C_{1-6}$  烷) 基； $R^{12}$  及  $R^{13}$  之一方為以下述一般式表示之基，



另一方為氫原子、鹵素原子、 $C_{1-6}$  烷基、鹵化 ( $C_{1-6}$  烷) 基、羥 ( $C_{1-6}$  烷) 基、二羥 ( $C_{1-6}$  烷) 基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-7}$  烷氧羰 ( $C_{1-6}$  烷) 基、羧 ( $C_{1-6}$  烷) 基、 $C_{3-7}$  環烷基或  $C_{3-7}$  環烷 ( $C_{1-6}$  烷) 基； $R^{14}$  及  $R^{15}$  之一方為甲醯基，另一方為氫原子、鹵素原子、 $C_{1-6}$  烷基、鹵化 ( $C_{1-6}$  烷) 基、羥 ( $C_{1-6}$  烷) 基、二羥 ( $C_{1-6}$  烷) 基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-7}$  烷氧羰 ( $C_{1-6}$  烷) 基、羧 ( $C_{1-6}$  烷) 基、

$C_{3-7}$  環烷基或  $C_{3-7}$  環烷 ( $C_{1-6}$  烷) 基； $R^{16}$  及  $R^{17}$  之一方為以下述一般式表示之基，



另一方為氫原子、鹵素原子、 $C_{1-6}$  烷基、鹵化 ( $C_{1-6}$  烷) 基、羥 ( $C_{1-6}$  烷) 基、二羥 ( $C_{1-6}$  烷) 基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-7}$  烷氧羰 ( $C_{1-6}$  烷) 基、羧 ( $C_{1-6}$  烷) 基、 $C_{3-7}$  環烷基或  $C_{3-7}$  環烷 ( $C_{1-6}$  烷) 基； $Q^1$  為乙烯基或乙炔基； $Q^2$  為單鍵、 $-C_{1-4}$  伸烷基、 $-C_{2-4}$  伸烯基、 $-C_{2-4}$  伸炔基、 $-C_{1-4}$  伸烷基- $O$ -、 $-C_{1-4}$  伸烷基- $S$ -、 $-C_{1-4}$  伸烷基- $O$ - $C_{1-6}$  伸烷基-或  $-C_{1-4}$  伸烷基- $S$ - $C_{1-6}$  伸烷基-； $Q^3$  為伸乙烯基或伸乙炔基； $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $A^1$ 、 $A^2$  及環  $A$  如同上述定義。

(步驟 5)

將上述一般式 (VI) 所示化合物與上述一般式 (VII) 所示化合物，在惰性溶劑中，使用鈀碳粉、醋酸鈀、四(三苯膦)鈀、二苯亞甲基丙酮鈀、雙(三苯膦)二氯化鈀等鈀類觸媒，於三(2-甲基苯基)膦、三苯膦等配位子存在或不存在下，及三乙胺、 $N,N$ -二異丙基乙胺、第三丁氧化鈉、第三丁氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、氟化鈾等鹼類存在下，及碘化亞銅存在或不存在下進行 Heck 反應或 菌頭反應

(sonogashira-reaction)，藉以製成上述一般式 (IIa) 所示化合物。所使用之溶劑如乙腈、甲苯、四氫呋喃、三乙胺、

N, N-二異丙基乙胺及其混合溶劑等，反應溫度一般為室溫~迴流溫度，反應時間係因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為 1 小時~1 日。

(步驟 6)

將上述一般式 (IIa) 所示化合物：(1) 在惰性溶劑中，使用鈀碳粉等鈀類觸媒進行接觸還原；或 (2) 在惰性溶劑中，三乙胺、N, N-二異丙基乙胺等鹼類存在或不存在下，使用 2, 4, 6-三異丙基苯磺醯肼等試劑進行二醯亞胺還原，可製造上述一般式 (IIb) 所示化合物。接觸還原所使用溶劑如甲醇、乙醇、醋酸乙酯、四氫呋喃、醋酸及其混合溶劑等，反應溫度一般為 0°C~迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為 1 小時~2 日。二醯亞胺還原所使用溶劑如四氫呋喃、二乙醚及其混合溶劑等，反應溫度一般為室溫~迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為 1 小時~3 日。

(步驟 7)

將上述一般式 (VI) 所示化合物：(1) 在惰性溶劑中，N, N, N', N'-四甲基乙基二胺、六甲基磷醯胺等添加劑存在或不存在下，使用正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰等鹼類進行鋰化 (lithiation) 後，或在惰性溶劑中，碘、1, 2-二溴乙烷等添加劑存在下，使用鎂以調製格任亞試劑 (Grignard's reagent) 後；(2) 再使用 N, N-二甲基甲醯胺進行甲醯化，則可製造上述一般式 (VIII) 所示化合物。所使用溶劑如四氫呋喃、二乙醚及其混合溶劑等，反應溫度

於反應(1)一般為 $-100^{\circ}\text{C}$ ~迴流溫度，於反應(2)一般為 $-100^{\circ}\text{C}$ ~室溫；反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但於反應(1)通常為1分鐘~1小時，於反應(2)通常為30分鐘~1日。

(步驟 8)

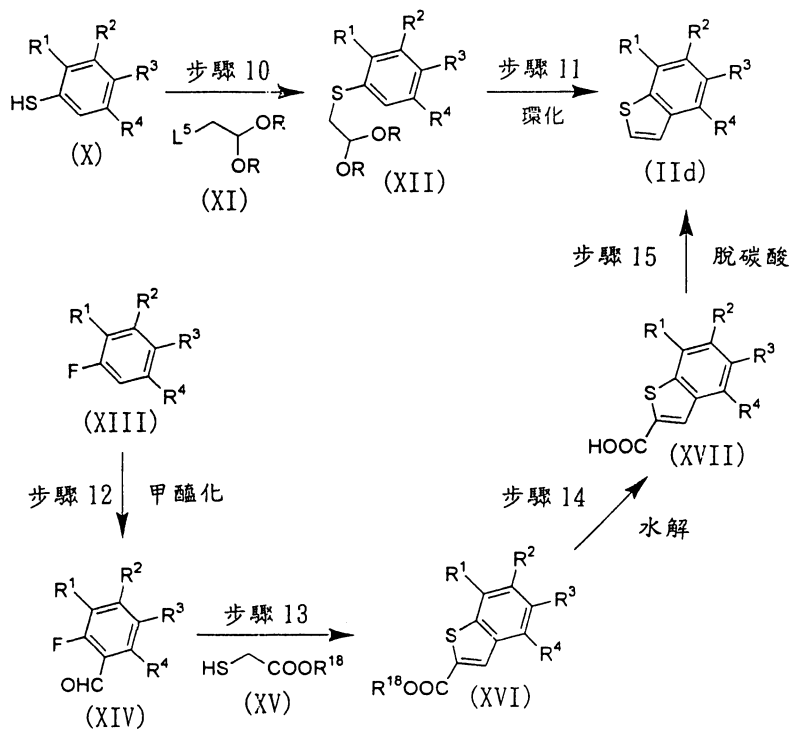
將上述一般式(VIII)所示化合物，在惰性溶劑中，氫化鈉、氫氧化鈉、第三丁氧基鉀、正丁基鋰、第三丁基鋰等鹼類存在下，使用上述一般式(IX)所示化合物進行 Wittig 反應或 Horner-Emmons 反應，則可製造上述一般式(IIc)所示化合物。反應所使用溶劑如四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷、甲醇、乙醇、乙腈、水及其混合溶劑等，反應溫度一般為 $0^{\circ}\text{C}$ ~迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為30分鐘~1日。

(步驟 9)

將上述一般式(IIc)所示化合物：(1)在惰性溶劑中，使用鈀碳粉等鈀類觸媒進行接觸還原；或(2)在惰性溶劑中，三乙胺、N,N-二異丙基乙胺等鹼類存在或不存在下，使用2,4,6-三異丙基苯磺醯肼等試劑進行二醯亞胺還原；可製造上述一般式(IIb)所示化合物。接觸還原所使用溶劑如甲醇、乙醇、醋酸乙酯、四氫呋喃、醋酸及其混合溶劑等，反應溫度一般為 $0^{\circ}\text{C}$ ~迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為1小時~2日。二醯亞胺還原所使用溶劑如四氫呋喃、二乙醚及其混合溶劑等，反應溫度一般為室溫~迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、

反應溫度等而異，但通常為 1 小時~3 日。

上述一般式 (II) 所示化合物中， $A^1$  為硫原子； $A^2$  為碳原子； $L^1$  為氫原子之化合物，依下述步驟 10~11 或 12~15 製造亦可。



(式中： $L^5$  為氯原子、溴原子或碘原子；R 為甲基或乙基，或兩者鍵結形成伸乙基或三亞甲基； $R^{18}$  為甲基或乙基； $R^1 \sim R^4$  如同上述定義。)

## (步驟 10)

將上述一般式(X)所示化合物，在惰性溶劑中，碳酸鉀、碳酸鈉、三乙胺、N,N-二異丙基乙胺等鹼類存在下，使用上述一般式(XI)所示化合物進行S-烷基化，則可製造上述一般式(XII)所示化合物。所使用溶劑如N,N-二甲基甲醯胺、丙酮、氟化甲烷及其混合溶劑等。反應溫度一般為0°C~迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為30分鐘~1日。

## (步驟 11)

將上述一般式(XII)所示化合物，在惰性溶劑中，多磷酸存在下進行環化，則可製造上述一般式(IId)所示之苯并噻吩衍生物。所使用溶劑如苯、氯苯、甲苯等，反應溫度一般為室溫~迴流溫度，反應時間係因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為1小時~1日。

## (步驟 12)

將上述一般式(XIII)所示化合物：(1)在惰性溶劑中，N,N,N',N'-四甲基伸乙基二胺、六甲基磷醯胺等添加劑存在或不存在下，使用正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰、二異丙基醯胺鋰等鹼類進行鋰化後，(2)使用N,N-二甲基甲醯胺進行甲醯化，則可製造上述一般式(XIV)所示化合物。所使用溶劑如四氫呋喃、二乙醚及其混合溶劑等，反應溫度於反應(1)一般為-100°C~0°C，於反應(2)一般為-100°C~室溫；反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但於反應(1)通常為30分鐘~5小時，於反應(2)通常

為 30 分鐘 ~ 1 日。

(步驟 13)

將上述一般式 (XIV) 所示化合物，在惰性溶劑中，三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、碳酸鉀、碳酸鈉、第三丁氧化鉀、氫化鈉等鹼類存在下，使用上述一般式 (XV) 所示之硫醇基醋酸酯進行環化，則可製造上述一般式 (XVI) 所示之苯并噻吩衍生物。所使用溶劑如 N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷、四氫呋喃、甲醇、乙醇、正丁醇及其混合溶劑等，反應溫度一般為室溫 ~ 迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為 1 小時 ~ 1 日。

(步驟 14)

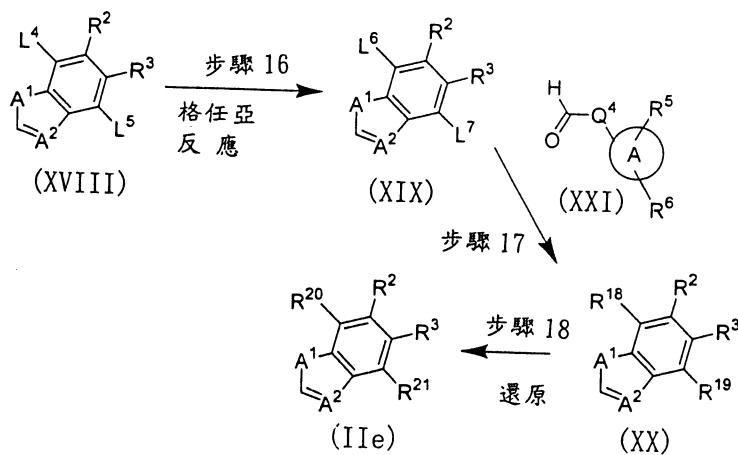
將上述一般式 (XVI) 所示化合物，於氫氧化鈉、氫氧化鉀等鹼性物質存在下進行水解，則可製造上述一般式 (XVII) 所示羧酸衍生物。所使用溶劑如甲醇、乙醇、2-丙醇、四氫呋喃、水及其混合溶劑等，反應溫度一般為室溫 ~ 迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為 1 小時 ~ 1 日。

(步驟 15)

將上述一般式 (XVII) 所示化合物，在惰性溶劑中，使用銅粉等觸媒進行脫碳酸，則可製造上述一般式 (IId) 所示化合物。所使用溶劑如喹啉等，反應溫度一般為 100°C ~ 迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為 30 分鐘 ~ 1 日。

上述一般式 (II) 所示化合物中，L<sup>1</sup> 為氫原子，R<sup>1</sup> 及 R<sup>4</sup>

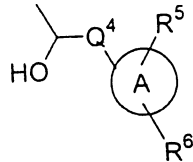
之一方為氯原子、溴原子、或碘原子，另一方為氫原子、鹵素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、鹵化( $C_{1-6}$ 烷)基、羥( $C_{1-6}$ 烷)基、二羥( $C_{1-6}$ 烷)基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-7}$ 烷氧羰( $C_{1-6}$ 烷)基、羧( $C_{1-6}$ 烷)基、 $C_{3-7}$ 環烷基或  $C_{3-7}$ 環烷( $C_{1-6}$ 烷)基， $R^9$  為  $C_{1-6}$ 烷基之化合物，依下述步驟 16~18 製造亦可。



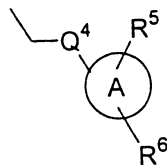
(式中： $L^4$  及  $L^5$  之一方為氯原子、溴原子、或碘原子，另一方為氫原子、鹵素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、鹵化( $C_{1-6}$ 烷)基、羥( $C_{1-6}$ 烷)基、二羥( $C_{1-6}$ 烷)基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-7}$ 烷氧羰( $C_{1-6}$ 烷)基、羧( $C_{1-6}$ 烷)基、 $C_{3-7}$ 環烷基或  $C_{3-7}$ 環烷( $C_{1-6}$ 烷)基；而式中之  $L^6$  及  $L^7$ ，其一方為  $MgCl$ 、 $MgBr$ 、或  $MgI$ ，另一方為氫原子、鹵素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、鹵化( $C_{1-6}$ 烷)基、羥( $C_{1-6}$ 烷)基、二羥( $C_{1-6}$ 烷)基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-7}$ 烷氧羰( $C_{1-6}$ 烷)基、羧( $C_{1-6}$ 烷)基、 $C_{3-7}$ 環烷基或  $C_{3-7}$ 環烷( $C_{1-6}$ 烷)基； $Q^4$  為單鍵、 $-C_{1-5}$ 伸烷基-、 $-C_{2-5}$ 伸烯基-、 $-C_{2-5}$ 伸炔基-、 $-C_{1-5}$



伸烷基-O-、-C<sub>1-5</sub>伸烷基-S-、-C<sub>1-5</sub>伸烷基-O-C<sub>1-6</sub>伸烷基-  
 或-C<sub>1-5</sub>伸烷基-S-C<sub>1-6</sub>伸烷基-或-C<sub>1-5</sub>伸烷基-CON(R<sup>6</sup>)-; R<sup>18</sup>  
 及 R<sup>19</sup>之一方為以下述一般式表示之基，



另一方為氫原子、鹵素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、鹵化(C<sub>1-6</sub>烷)基、  
 羥(C<sub>1-6</sub>烷)基、二羥(C<sub>1-6</sub>烷)基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-7</sub>烷氧羰  
 (C<sub>1-6</sub>烷)基、羧(C<sub>1-6</sub>烷)基、C<sub>3-7</sub>環烷基或 C<sub>3-7</sub>環烷(C<sub>1-6</sub>烷)  
 基；R<sup>20</sup>及 R<sup>21</sup>之一方為以下述一般式表示之基，



另一方為氫原子、鹵素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、鹵化(C<sub>1-6</sub>烷)基、  
 羥(C<sub>1-6</sub>烷)基、二羥(C<sub>1-6</sub>烷)基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-7</sub>烷氧羰  
 (C<sub>1-6</sub>烷)基、羧(C<sub>1-6</sub>烷)基、C<sub>3-7</sub>環烷基或 C<sub>3-7</sub>環烷(C<sub>1-6</sub>烷)  
 基；環 A、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及 R<sup>8</sup>如同上述定義。) )  
 (步驟 16)

在惰性溶劑中，觸媒量之碘等活化劑存在下，將上述一  
 般式(XVII)所示化合物與金屬鎂進行反應，則可製造上述

一般式 (XIX) 所示之格任亞試劑。所使用溶劑如二乙醚、四氫呋喃及其混合溶劑等，反應溫度一般為  $0^{\circ}\text{C}$  ~ 迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為 30 分鐘 ~ 1 日。

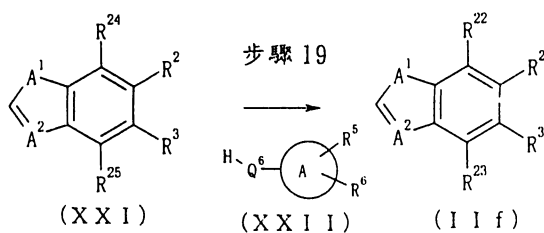
(步驟 17)

在惰性溶劑中，將上述一般式 (XXI) 所示化合物與上述一般式 (XIX) 所示格任亞試劑進行反應，則可製造上述一般式 (XX) 所示醇衍生物。所使用溶劑如二乙醚、四氫呋喃等，反應溫度一般為  $-20^{\circ}\text{C}$  ~ 迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為 30 分鐘 ~ 1 日。

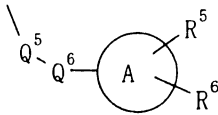
(步驟 18)

在惰性溶劑中，碘化三甲基矽烷存在下，將上述一般式 (XX) 所示醇衍生物進行還原，則可製造上述一般式 (IIe) 所示苯并噻吩衍生物。所使用溶劑如乙腈等，反應溫度一般為  $-20^{\circ}\text{C}$  ~ 迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為 15 分鐘 ~ 1 日。

上述一般式 (II) 所示化合物中，下述一般式 (II f) 所示化合物係依下述步驟 19 製造亦可。



[式中之  $\text{R}^{22}$  及  $\text{R}^{23}$  之一方為以下述一般式表示之基，



(式中： $Q^5$  為  $-C_{1-6}$  伸烷基-； $Q^6$  為氧原子、硫原子、 $-O-C_{1-6}$  烷基-或  $-S-C_{1-6}$  烷基-； $R^5$ 、 $R^6$  及環 A 如同上述定義。)，  
 另一方為氫原子、羥基、胺基、鹵素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、氰基、羧基、 $C_{2-7}$  烷氧羰基、胺甲醯基、單或二  
 ( $C_{1-6}$  烷)胺基、鹵化( $C_{1-6}$  烷)基、羥( $C_{1-6}$  烷)基、氰( $C_{1-6}$  烷)  
 基、羧( $C_{1-6}$  烷)基、 $C_{2-7}$  烷氧羰( $C_{1-6}$  烷)基、胺甲醯( $C_{1-6}$  烷)  
 基、胺( $C_{1-6}$  烷)基、單或二( $C_{1-6}$  烷)胺( $C_{1-6}$  烷)基、鹵化( $C_{1-6}$   
 烷氧)基、羥( $C_{1-6}$  烷氧)基、羧( $C_{1-6}$  烷氧)基、 $C_{2-7}$  烷氧羰  
 ( $C_{1-6}$  烷氧)基、胺甲醯( $C_{1-6}$  烷氧)基、胺( $C_{1-6}$  烷氧)基、單  
 或二( $C_{1-6}$  烷)胺( $C_{1-6}$  烷氧)基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{3-7}$  環烷氧基、  
 $C_{3-7}$  環烷( $C_{1-6}$  烷)基或  $C_{3-7}$  環烷( $C_{1-6}$  烷氧)基； $R^{24}$  及  $R^{25}$  之  
 一方為以一般式  $-Q^5-L^8$  表示之基(式中  $L^8$  為氟原子、溴原  
 子、碘原子、甲磺醯氧基、甲苯磺醯氧基； $Q^5$  如同上述定  
 義。)，另一方為氫原子、羥基、胺基、鹵素原子、 $C_{1-6}$  烷  
 基、 $C_{1-6}$  烷氧基、氰基、羧基、 $C_{2-7}$  烷氧羰基、胺甲醯基、  
 單或二( $C_{1-6}$  烷)胺基、鹵化( $C_{1-6}$  烷)基、羥( $C_{1-6}$  烷)基、氰  
 ( $C_{1-6}$  烷)基、羧( $C_{1-6}$  烷)基、 $C_{2-7}$  烷氧羰( $C_{1-6}$  烷)基、胺甲  
 醯( $C_{1-6}$  烷)基、胺( $C_{1-6}$  烷)基、單或二( $C_{1-6}$  烷)胺( $C_{1-6}$  烷)  
 基、鹵化( $C_{1-6}$  烷氧)基、羥( $C_{1-6}$  烷氧)基、羧( $C_{1-6}$  烷氧)基、  
 $C_{2-7}$  烷氧羰( $C_{1-6}$  烷氧)基、胺甲醯( $C_{1-6}$  烷氧)基、胺( $C_{1-6}$  烷

氧)基、單或二(C<sub>1-6</sub>烷)胺(C<sub>1-6</sub>烷氧)基、C<sub>3-7</sub>環烷基、C<sub>3-7</sub>環烷氧基、C<sub>3-7</sub>環烷(C<sub>1-6</sub>烷)基或C<sub>3-7</sub>環烷(C<sub>1-6</sub>烷氧)基；A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>如同上述定義。)]

(步驟 19)

將上述一般式(XXI)所示化合物，在惰性溶劑中，氫化鈉、氫氧化鉀、第三丁氧化鉀、碳酸鉍等鹼類存在下，與上述一般式(XXII)所示化合物進行縮合，藉此可製造上述一般式(IIIf)所示化合物。縮合反應所使用溶劑如四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷、丙酮、甲醇及其混合溶劑等，反應溫度一般為0°C~迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為1小時~1日。

於上述製造方法，具有羥基、胺基及/或羧基之化合物，可依需要適當以常法任意導入保護基後提供至反應。又，保護基在後續步驟可適當以常法去除。

於前述製造方法所得本發明之上述一般式(I)所示化合物，係可使用慣用分離手段如分離再結晶法、使用色層分析法之精製法，溶劑萃取法、固相萃取法等進行分離精製。

本發明之上述一般式(I)所示之縮合雜環衍生物，可依常法成為其藥理學上容許之鹽。此種鹽可舉例如與鹽酸、溴化氫酸、碘化氫酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸之酸加成鹽，甲酸、醋酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、丙酸、檸檬酸、琥珀酸、酒石酸、丁烯二酸、丁酸、草酸、丙二酸、順丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、碳酸、麩胺酸、天冬胺酸等有機酸之酸加成鹽，鈉鹽、鉀鹽等無機鹼之鹽，N-甲

基-D-還原葡萄糖胺 (glucamine)、N,N'-二苄基乙二胺、2-氨基乙醇、三(羥甲基)胺基甲烷、精胺酸、離胺酸等有機鹼之加成鹽。

本發明之上述一般式(I)表示之化合物，包含與水或乙醇等醫藥品所容許之溶劑的溶劑合物。

本發明之上述一般式(I)表示之縮合雜環衍生物或其前驅藥中，具有不飽和鍵之化合物有順式(Z)化合物及反式(E)化合物之2種幾何異構體存在，但於本發明可使用其任一種化合物。

本發明之上述一般式(I)表示之縮合雜環衍生物或其前驅藥中，除糖部分外具有不對稱碳原子之化合物中，有R構型化合物與S構型化合物之2種旋光異構體存在，但於本發明可使用任一旋光異構體或此等旋光異構體之混合物。

本發明之上述一般式(I)表示之化合物之前驅藥，係可使用相當之鹵化物等前驅藥化試劑，依常法將適當構成前驅藥之基導入於選擇自上述一般式(I)表示之化合物之羥基、胺基及環狀胺基(吡唑環、哌咭環)等中之1個以上任意之基，再依需要以適當常法分離精製而可製成。使用於羥基或胺基之構成前驅藥之基，可舉例如C<sub>2-7</sub>醯基、C<sub>1-6</sub>烷氧(C<sub>2-7</sub>醯)基、C<sub>2-7</sub>烷氧羰(C<sub>2-7</sub>醯)基、C<sub>2-7</sub>烷氧羰基、C<sub>6-10</sub>芳(C<sub>2-7</sub>烷氧羰)基、C<sub>1-6</sub>烷氧(C<sub>2-7</sub>烷氧羰)基等；使用於環狀胺基之構成前驅藥之基，可舉例如C<sub>2-7</sub>醯基、C<sub>1-6</sub>烷氧(C<sub>2-7</sub>醯)基、C<sub>2-7</sub>烷氧羰(C<sub>2-7</sub>醯)基、C<sub>2-7</sub>烷氧羰基、

$C_{6-10}$  芳 ( $C_{2-7}$  烷氧羰) 基、 $C_{1-6}$  烷氧 ( $C_{2-7}$  烷氧羰) 基、( $C_{2-7}$  醯  
 氧基) 甲基、1-( $C_{2-7}$  醯氧基) 乙基、( $C_{2-7}$  烷氧羰) 氧甲基、1-  
 [( $C_{2-7}$  烷氧羰) 氧] 乙基、( $C_{3-7}$  環烷) 氧羰氧甲基、1-[( $C_{3-7}$   
 環烷) 氧羰氧] 乙基等。 $C_{1-6}$  烷氧 ( $C_{2-7}$  醯) 基為被上述  $C_{1-6}$   
 烷氧基取代之上述  $C_{2-7}$  醯基， $C_{2-7}$  烷氧羰 ( $C_{2-7}$  醯) 基為被上  
 述  $C_{2-7}$  烷氧羰基取代之上述  $C_{2-7}$  醯基， $C_{1-6}$  烷氧 ( $C_{2-7}$  烷氧  
 羰) 基為被上述  $C_{1-6}$  烷氧基取代之上述  $C_{2-7}$  烷氧羰基，( $C_{2-7}$   
 醯氧基) 甲基為被上述  $C_{2-7}$  醯基 0-取代之羥甲基，1-( $C_{2-7}$   
 醯氧基) 乙基為被上述  $C_{2-7}$  醯基 0-取代之 1-羥乙基，( $C_{2-7}$   
 烷氧羰) 氧甲基為被上述  $C_{2-7}$  烷氧羰基 0-取代之羥甲基，1-  
 [( $C_{2-7}$  烷氧羰) 氧] 乙基為被上述  $C_{2-7}$  烷氧羰基 0-取代之  
 1-羥乙基。又 ( $C_{3-7}$  環烷) 氧羰基為具有上述  $C_{3-7}$  環烷基之  
 環狀烷氧羰基，( $C_{3-7}$  環烷) 氧羰氧甲基為被上述 ( $C_{3-7}$  環烷)  
 氧羰基 0-取代之羥甲基，1-[( $C_{3-7}$  環烷) 氧羰氧] 乙基為  
 被上述 ( $C_{3-7}$  環烷) 氧羰基 0-取代之 1-羥乙基。再如構成前  
 驅藥之基，可舉例如葡呷喃糖基或呷喃半乳糖基，以導入  
 葡呷喃聚糖基或呷喃半乳糖基之 4 位或 6 位之羥基較好，  
 而以導入葡呷喃聚糖基之 4 位或 6 位之羥基更好。

本發明之上述一般式 (I) 所示之縮合雜環衍生物，於例  
 如下述人體 SGLT1 或 SGLT2 活性抑制作用確認試驗中表現  
 強大之人體 SGLT1 或 SGLT2 活性抑制作用。因此，本發明  
 之上述一般式 (I) 表示之含氮縮合環衍生物，在小腸中表現  
 優異之人體 SGLT1 活性抑制作用，或於腎臟中表現優異之  
 人體 SGLT2 活性抑制作用，可顯著地抑制血糖值之上升，

或顯著地減低血糖值。是故本發明之上述一般式(I)所示之含氮縮合環衍生物、其藥理學上容許之鹽及其前驅藥，作為飯後高血糖抑制劑、葡萄糖耐性異常者轉移至糖尿病之阻止劑，及與小腸中 SGLT1 活性及腎臟 SGLT2 活性相關之如糖尿病、葡萄糖耐性異常、糖尿病性併發症(如視網膜症、神經障礙、腎疾病、潰瘍、動脈疾病)、肥胖症、高胰島素血症、高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、脂肪代謝異常、動脈粥樣硬化症、高血壓、鬱血性心竭、浮腫、高尿酸血症、痛風等因高血糖症所引起之疾病的預防或治療藥係極為有用。

又，本發明之化合物可與下述藥劑之至少 1 種適當組合使用。可與本發明之化合物組合使用之藥劑，為如胰島素敏感性增強劑、糖吸收抑制劑、雙胍藥、胰島素分泌促進劑、SGLT2 活性抑制劑、胰島素或胰島素類似物、升糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激劑、三肽酶 II 抑制劑、二肽酶 IV 抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B 抑制劑、肝糖磷酸化酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、果糖二磷酸酶抑制劑、丙酮酸去氫酶抑制劑、肝糖新生抑制劑、D-手肌醇、肝糖合成酵素激酶-3 抑制劑、升糖素樣胜肽-1、升糖素樣胜肽-1 類似物、升糖素樣胜肽-1 促效劑、香樹素 (amylin)、香樹素類似物、香樹素促效劑、醛糖還原酶抑制劑、後期糖化最終產物 (advanced glycation endproducts) 生成抑制劑、蛋白質激酶 C 抑制劑、 $\gamma$ -胺基丁酸受體拮抗劑、鈉離子通道拮抗劑、轉錄因子 NF- $\kappa$ B 抑

制劑、脂質過氧化酶抑制劑、N-乙酰化- $\alpha$ -連結酸性二肽酶 (N-acetylated- $\alpha$ -linked-acid-dipeptidase) 抑制劑、胰島素樣生長因子-I、血小板來源生長因子 (PDGF)、血小板來源生長因子 (PDGF) 類似物 (如 PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB)、上皮增殖因子 (EGF)、神經生長因子、肉鹼衍生物、尿核苷、5-羥基-1-甲基乙內醯脲、EGB-761、必莫克默 (bimoclomol)、舒得塞 (sulodexide)、Y-128、止瀉劑、瀉劑、羥甲基戊二醯輔酶 A 還原酶抑制劑、纖維酸衍生物、 $\beta_3$ -腎上腺素受體促效劑、醯基酶 A：膽固醇醯基轉移酶抑制劑、丙丁酚 (Probucol)、甲狀腺受體促效劑、膽固醇吸收抑制劑、脂酶抑制劑、微粒體三酸甘油脂轉移蛋白質抑制劑、脂肪加氧酶抑制劑、肉鹼棕櫚醯基轉移酶抑制劑、鯊烯合成酶抑制劑、低比重脂蛋白受體增強劑、菸鹼酸衍生物、膽汁酸吸附劑、鈉共軛膽汁酸轉移因子抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白抑制劑、食慾抑制劑、血管升壓素轉換酶抑制劑、中性肽鏈內切酶抑制劑、血管升壓素 II 受體拮抗劑、內皮素轉換酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、利尿藥、鈣離子拮抗劑、血管擴張性降血壓劑、交感神經阻斷劑、中樞性降血壓劑、 $\alpha_2$ -腎上腺素受體促效劑、抗血小板劑、尿酸生成抑制劑、尿酸排泄促進劑、及尿酸性化劑等。

本發明之化合物與上述藥劑之 1 種或一種以上組合使用，本發明包含作為單一製劑同時投藥、作為各別製劑由相同或不同之投藥途徑同時投藥、及作為各別製劑由相同



或不同之投藥途徑間隔投藥等任一之投藥形態，而本發明之化合物與上述藥劑組合而成之醫藥亦包含如上述作為單一製劑之投藥形態及作為組合各別製劑之投藥形態。

藉由將本發明之化合物與上述藥劑之 1 種或一種以上適當組合使用，可獲得對上述疾病之預防或治療上有相加效果以上之有利效果。又，與單獨使用時相比較，可減少其使用量，或可避免或減輕併用藥劑之副作用。

以下例示組合使用藥劑之具體化合物及適合處理之疾病，但本發明之內容並不限定於此等，而具體化合物包括其遊離體及/或其藥理學上容許之鹽。

胰島素敏感性增強藥可舉例如曲格列酮(troglitazone)、鹽酸比奧格列酮(pyoglitazone HCl)、順丁烯二酸洛西格列酮(rociglitazone maleate)、達格列酮鈉(darglitazone Na)、GI-262570、伊沙格列酮(isaglitazone)、LG-100641、NC-2100、T-174、DRF-2189、CLX-0921、CS-011、GW-1929、西格列酮(ciglitazone)、安格列酮鈉(englitazone Na)、NIP-221 等過氧化體增殖藥活性受體  $\gamma$  促效劑，GW-9578、BM-170744 等過氧化體增殖藥活性受體  $\alpha$  促效劑，GW-409544、KRP-297、NN-622、CLX-0940、LR-90、SB-219994、DRF-4158、DRF-MDX8 等過氧化體增殖藥活性受體  $\alpha/\gamma$  促效劑，ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、倍沙樂添(bexarotene)等類視色素(retinoid)X 受體促效劑，及樂力散(reglixane)、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、

CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516 等其他胰島素敏感性增強藥。胰島素敏感性增強藥特別有利於治療糖尿病、葡萄糖耐性異常、糖尿病性併發症、肥胖症、高胰島素血症、高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、脂肪代謝異常、動脈粥樣硬化症等，同時由於改善在末梢之胰島素刺激傳達機制異常，而促進血液中葡萄糖攝取進入組織以降低血糖值，故對糖尿病、葡萄糖耐性異常、高胰島素血症之治療更好。

糖吸收抑制劑可舉例如糖祿 (acarbose)、包格里糖 (voglibose)、米格里多 (miglitol)、CKD-711、易美格列替 (emiglitate)、MDL-25,637、甘味格里糖 (camiglibose)、MDL-73,945 等  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑，AZM-127 等  $\alpha$ -澱粉酶抑制劑、國際公開 W002/098893 號說明書、國際專利公開 W02004/014932 號說明書等記載之 SGLT1 活性抑制劑等化合物。糖吸收抑制劑特別有利於治療糖尿病、葡萄糖耐性異常、糖尿病性併發症、肥胖症、高胰島素血症，同時由於抑制食物中所含碳水化合物在消化道中進行酵素消化，而抑制或延緩體內吸收葡萄糖，故對葡萄糖耐性異常之治療更好。

雙胍藥可舉例如苯乙雙胍 (phenformin)、鹽酸丁福明 (buformin HCl)、鹽酸甲福明 (methoformin HCl) 等。雙胍藥特別有利於治療糖尿病、葡萄糖耐性異常、糖尿病性併

發症、高胰島素血症，同時由於以在肝臟抑制糖質新生之作用、在組織促進厭氣性解糖作用、及在末梢之胰島素拮抗性改善作用等而降低血糖值，故對糖尿病、葡萄糖耐性異常、高胰島素血症之治療更好。

胰島素分泌促進藥可舉例如甲苯磺丁脲(tolbutamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、妥拉明(tolazamide)、醋磺環己脲(acetohexamide)、格列克比邁(glyclopyramide)、格列本脲(乙磺己脲)[glyburide (glibenclamide)]、格列齊特(gliclazide)、1-丁基-3-間胺醯尿素(1-butyl-3-metanilylurea)、卡丁邁(carbutamide)、甲磺冰脲(glibornuride)、格列吡啉(glipizide)、格列喹酮(gliquidon)、格列索沙比得(glisoxepid)、格列丁噻唑(glybuthiazol)、格列布唑(glybuzole)、格列六邁(glyhexamide)、格列密定鈉(glymidine Na)、格列平脲(glypinamide)、苯磺丁脲(phenbutamide)、甲磺環己脲(tolcyclamide)、格列美脲(glimepiride)、納得格列耐(nateglinide)、米地格列耐鈣水合物(mitiglinide Ca-hydrate)、瑞巴格列耐(repaglinide)等，並包含R0-28-1675等葡萄糖激酶活性化劑。胰島素分泌促進藥特別有利於治療糖尿病、葡萄糖耐性異常、糖尿病性併發症，同時由於作用於胰臟 $\beta$ 細胞以增加胰島素分泌而降低血糖值，故對糖尿病、葡萄糖耐性異常之治療更好。

SGLT2 活性抑制劑可舉例如 T-1095、及日本專利特開平 10-237089 號公報、日本專利特開 2001-288178 號公報、

國際專利公開 W001/16147 號說明書、國際專利公開 W001/27128 號說明書、國際專利公開 W001/68660 號說明書、國際專利公開 W001/74834 號說明書、國際專利公開 W001/74835 號說明書、國際專利公開 W002/28872 號說明書、國際專利公開 W002/36602 號說明書、國際專利公開 W002/44192 號說明書、國際專利公開 W002/53573 號說明書、國際專利公開 W003/000712 號說明書、國際專利公開 W003/020737 號說明書等記載之化合物。SGLT2 活性抑制劑特別適合於糖尿病、葡萄糖耐性異常、糖尿病性併發症、肥胖症、高胰島素血症等之治療，同時由於抑制腎臟泌尿小管中葡萄糖再吸收而減低血糖值，故對糖尿病、葡萄糖耐性異常、肥胖症、高胰島素血症之治療更好。

胰島素或胰島素類似物可舉例如人體胰島素、動物來源胰島素、人體或動物來源胰島素類似物等。此等藥劑特別有利於治療糖尿病、葡萄糖耐性異常、糖尿病性併發症，同時對糖尿病、葡萄糖耐性異常之治療更好。

升糖素受體拮抗劑如 BAY-27-9955、NNC-92-1687 等；胰島素受體激酶刺激劑如 TER-17411、L-783281、KRX-613 等；三肽酶 II 抑制劑如 UCL-1397 等；二肽酶 IV 抑制劑如 NVP-DPP728A、TSL-225、P-32/98 等；蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B 抑制劑如 PTP-112、OC-86839、PNU-177496 等；肝糖磷酸化酶抑制劑如 NN-4201、CP-368296，果糖二磷酸酶抑制劑如 R-132917，丙酮酸去氫酶抑制劑如 AZD-7545 等；肝糖新生抑制劑如 FR-225659 等；升糖素樣肽 -1 類似物

如易希定-4(exendin-4)、CJC-1131等；升糖素樣胜肽-1促效劑如AZM-134、LY-315902等；香樹素、香樹素類似物、及香樹素促效劑如醋酸普拉林替(pramlintide acetate)等。以上各藥劑及葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、D-手肌醇、肝醣合成酵素激酶-3抑制劑、升糖素樣胜肽-1等特別有利於治療糖尿病、葡萄糖耐性異常、糖尿病性併發症、高胰島素血症，同時對糖尿病、葡萄糖耐性異常之治療更好。

醛糖還原酶抑制劑可舉例如抗壞血酸加莫利酸(ascorbyl gamolenate)、托爾司他(tolrestat)、依帕司他(epalrestat)、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、菲達司他(fidarestat)、索維尼(sorbinil)、鉍拿司他(ponalrestat)、利沙司他(risarestat)、善那司他(zenarestat)、米那司他(minalrestat)、甲索維尼(methosorbinil)、AL-1567、伊米司他(imirestat)、M-16209、TAT、AD-5467、佐伯司他(zopolrestat)、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、林多司他(lindolrestat)等。醛糖還原酶抑制劑由於抑制醛糖還原酶，使在糖尿病性併發症組織發生持續性高血糖狀態之聚醇代謝途徑亢進而降低過剩蓄積之細胞內山梨糖醇濃度，故特別有利於糖尿病性併發症之治療。

後期糖化最終產物生成抑制劑如比哆胺(pyridoxamine)、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、鹽酸皮馬蓋定(pimagedine HCl)等。後期糖化最終產物生成抑制劑由於抑制在糖尿病狀態下因持續性高血糖而亢進之後期

糖化最終產物的生成，藉此減輕細胞障礙，故特別有利於糖尿病性併發症之治療。

蛋白質激酶 C 抑制劑如 LY-333531、米度斯塔林 (midostaurin) 等。蛋白質激酶 C 抑制劑由於抑制在糖尿病狀態因持續性高血糖而亢進之蛋白質激酶 C 的活性，故特別有利於糖尿病性併發症之治療。

$\gamma$ -胺基丁酸受體拮抗劑如多必拉美 (topiramate)，鈉離子通道拮抗劑如鹽酸美西律 (mexiletine HCl)、氧溴隱亭 (oxcarbazepin) 等，轉錄因子 NF- $\kappa$ B 抑制劑如得力寶丹 (dexlipotam) 等，脂質過氧化酶抑制劑如甲磺酸替利拉撤 (tirilazad mesylate) 等，N-乙酰化- $\alpha$ -連結酸性二肽酶抑制劑如 GPI-5693 等，肉鹼衍生物如肉鹼 (carnitine)、鹽酸左旋西卡敏 (levacarnine HCl)、氯化左旋肉毒鹼 (levocarnitine chloride)、左旋肉毒鹼 (levocarnitine)、ST-261 等。以上各藥劑及胰島素樣生長因子-1、血小板來源生長因子、血小板來源生長因子類似物、上皮增殖因子、神經生長因子、尿核苷、5-羥基-1-甲基乙內醯脲、EGB-761、必莫克默 (bimoclomol)、舒得塞 (sulodexide)、Y-128 為特別有利於糖尿病性併發症之治療。

止瀉劑或瀉劑可舉例如聚卡波菲爾鈣 (polycarbophil Ca)、鞣酸蛋白、次硝酸鉍等。此等藥劑特別有利於伴隨糖尿病等之下痢、便秘等之治療。

羥甲基戊二基輔酶 A 還原酶抑制劑可舉例如西里伐他丁

(serivastatin Na)、普拉伐他丁鈉 (pravastatin Na)、洛伐他丁 (lovastatin)、新伐他丁 (simvastatin)、氟伐他丁鈉 (fluvastatin Na)、阿托伐他丁 (atorvastatin Ca-trihydrate)、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BAY-x-2678、BAY-10-2987、必他伐他丁鈣 (pitavastatin Ca)、樂施伐他丁鈣 (rosuvastatin Ca)、可列史特隆 (colestolone)、達伐他丁 (dalvastatin)、阿昔達美 (acitemate)、美伐他丁 (mevastatin)、克利伐他丁 (crilvastatin)、BMS-180431、BMY-21950、格林伐他丁 (glenvastatin)、卡伐他丁 (carvastatin)、BMY-22089、巴伐他丁 (bervastatin) 等。羥甲基戊二基輔酶 A 還原酶抑制劑特別有利於治療高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、脂肪代謝異常、動脈粥樣硬化症，並由於抑制羥甲基戊二基輔酶 A 還原酶而使血中膽固醇降低，故更適合高脂血症、高膽固醇血症、動脈粥樣硬化症之治療。

纖維酸 (fibrate) 衍生物可舉例如必降脂

(bezafibrate)、倍氯貝特 (beclobrate)、必寧貝特 (binifibrate)、環丙貝特 (ciprofibrate)、可麗諾貝特 (clinofibrate)、氯貝特 (clofibrate)、鋁氯貝特 (clofibrate Al)、氯纖維酸 (clofibric acid)、易得貝特 (etofibrate)、非諾貝特 (fenofibrate)、健菲布脂 (gemfibrate)、尼可貝特 (nicofibrate)、必利貝特 (pirifibrate)、樂你貝特 (ronifibrate)、新貝特

(simfibrate)、茶貝特(theofibrate)、AHL-157等。纖維酸系化合物特別有利於治療高胰島素血症、高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、脂肪代謝異常、動脈粥樣硬化症，並由於在肝臟活化脂蛋白脂酶及促進脂肪酸氧化以降低血中三酸甘油酯，故更適合高脂血症、高三酸甘油酯血症、動脈粥樣硬化症之治療。

$\beta_3$ -腎上腺素受體促效劑可舉例如 BRL-28410、SR-58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449、BRL-37344、CP-331679、CP-114271、L-750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-210285、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427353、N-5984、GW-2696、YM178等。 $\beta_3$ -腎上腺素受體促效劑特別有利於治療肥胖症、高胰島素血症、高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、脂肪代謝異常，並由於刺激脂肪 $\beta_3$ -腎上腺素受體而促進脂肪酸氧化以消耗熱能，故更適合肥胖症、高胰島素血症之治療。

醯輔酶A：膽固醇醯基轉移酶抑制劑可舉例如 NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、U-73482、U-76807、RP-70676、P-06139、CP-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、EAB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2591、J-104127、R-755、FCE-28654、YIC-C8-434、阿伐西米(avasimibe)、CI-976、RP-64477、F-1394、易達西米(eldacimibe)、CS-505、CL-283546、YM-17E、力西米



(lecimibide)、447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004、易福西米(eflucimibe)等。醯輔酶 A：膽固醇醯基轉移酶抑制劑特別有利於治療高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、脂肪代謝異常，並由於抑制醯輔酶 A：膽固醇醯基轉移酶以降低血中膽固醇，故更適合高脂血症、高膽固醇血症之治療。

甲狀腺荷爾蒙受體促效劑如三碘甲腺胺酸鈉(liothyronine Na)、左旋甲狀腺素鈉(levothyroxine Na)、KB-2611 等，膽固醇吸收抑制劑如易希替米(ezetimibe)、SCH-48461，脂酶抑制劑如歐力司他(oristat)、ATL-962、AZM-131、RED-103004 等，肉鹼棕櫚醯基轉移酶抑制劑如依托莫西(etomoxir)等，鯊烯合成酶抑制劑如 SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856、TAK-475 等，菸鹼酸衍生物如菸鹼酸、菸鹼醯胺、菸酸環己醇酯(Nicomol)、菸酸戊四醇酯(Niceritrol)、阿西莫司(acipimox)、尼可地爾(nicorandil)等，膽汁酸吸附劑如膽苯烯胺(cholestyramine)、固樂司替蘭(colestilan)、鹽酸固樂西維蘭(colesevelam HCl)、GT-102-279 等，鈉共軛膽汁酸轉移因子抑制劑如 264W94、S-8921、SD-5613 等，膽固醇酯轉移蛋白抑制劑如 PNU-107368E、SC-795、JTT-705、CP-529414 等。以上各藥劑及丙丁酚、微粒體三酸甘油脂轉移蛋白質抑制劑、脂肪加氧酶抑制劑、低比重脂蛋白受體增強劑等特別有利於

治療高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、脂肪代謝異常。

食慾抑制劑可舉例如一元胺再吸收抑制劑、血清素再吸收抑制劑、血清素釋放刺激劑、血清素促效劑(尤其 5HT<sub>2c</sub>-促效劑)、去甲腎上腺素再吸收抑制劑、去甲腎上腺素釋放刺激劑、 $\alpha_1$ -腎上腺素受體促效劑、 $\beta_2$ -腎上腺素受體促效劑、多巴胺促效劑、木麻素(Cannabinoid)受體拮抗劑、 $\gamma$ -氨基丁酸受體拮抗劑、H<sub>3</sub>-組織胺受體拮抗劑、L-組胺酸、萊普亭(leptine)、萊普亭類似物、萊普亭受體促效劑、黑皮質素(Melanocortin)受體促效劑(尤其 MC3-R 促效劑、MC4-R 促效劑)、 $\alpha$ -黑色素細胞刺激荷爾蒙、古柯鹼及安非他命調節轉錄物、桃花心木蛋白質、腸抑制素促效劑、抑鈣素、抑鈣素基因相關胜肽、蛙皮素(Bombesin)、縮膽囊素促效劑(尤其 CCK-A 促效劑)、皮促素釋放荷爾蒙、皮促素釋放荷爾蒙類似物、皮促素釋放荷爾蒙促效劑、尿皮質素(Urocortin)、體抑素、體抑素類似物、體抑素受體促效劑、垂體腺苷酸環化酶活性化胜肽、腦來源神經生長因子、睫狀神經營養因子(ciliary neurotrophic factor)、促甲狀腺激素釋放荷爾蒙、神經調壓素、舒巴淨(sauvagine)、神經肽 Y 拮抗劑、鴉片胜肽(opioid peptide)拮抗劑、甘丙胺素拮抗劑、黑色素濃縮荷爾蒙受體拮抗劑、刺鼠(agouti)相關蛋白質抑制劑、阿來新(Orexin)受體拮抗劑等。具體而言，一元胺再吸收抑制劑如馬淨多(mazindol)等，血清素再吸收抑制劑如鹽酸右芬氟拉明(dexfenfluramine

HCl)、芬氟拉明(fenfluramine)、鹽酸西布得拉明(sibutramine HCl)、順丁烯二酸氟戊肟胺(flvoxamine maleate)、鹽酸血得林(sertraline HCl)等，血清素促效劑如伊諾得利普丹(inotriptan)、諾芬氟拉明((+)norfenfluramine)等，去甲腎上腺素再吸收抑制劑如丁普羅比恩(bupropione)、GW-320659等，去甲腎上腺素釋放刺激藥如樂利普蘭(rolipram)、YM-992等， $\beta_2$ -腎上腺素受體促效劑如安非他命、右旋安非他命、芬他命(Phentermine)、甲苯異丙胺(Benzphetamine)、甲基安非他命、二苯甲嗎、苯甲嗎、雙乙基四(diethylpropion)、去甲麻黃鹼(phenylpropanolamine)、氯苄佐樂(clobenzorex)，多巴胺促效劑如ER-230、多普利辛(doprexin)、甲磺酸溴隱亭(bromocriptine mesylate)，木麻素受體拮抗劑如利莫那邦(rimonabant)等， $\gamma$ -氨基丁酸受體拮抗劑如多必拉美(topiramate)等， $H_3$ -組織胺受體拮抗劑如GT-2394等，萊普亭、萊普亭類似物、萊普亭受體促效劑如LY-355101等，縮膽囊素促效劑(尤其CCK-A促效劑)如SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等，神經肽Y拮抗劑如SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814等。食慾抑制劑特別有利於治療糖尿病、葡萄糖耐性異常、糖尿病性併發症、肥胖症、高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、脂肪代謝異常、動脈粥樣硬

化症、高血壓、鬱血性心竭、浮腫、高尿酸血症、痛風等，並由於在中樞食慾調節系中促進或抑制腦內一元胺及生理活性胜肽之作用以抑制食慾、減少能量之攝取，故更適合肥胖症之治療。

血管升壓素轉換酶抑制劑可舉例如卡托普利(captopril)、順丁烯二酸恩納普利(enalapril-maleate)、阿拉西普利(alacepril)、鹽酸得拉普利(delapril HCl)、雷米普利(ramipril)、賴諾普利(lisinopril)、咪唑普利(imidapril HCl)、鹽酸洛丁新片(benazepril-HCl)、西樂那普利水合物(Ceronapril-hydrate)、西拉查普利(cilazapril)、福西諾普利鈉(fosinopril Na)、皮林多普利(perindopril)、莫弗地普利鈣(moveltipril calcium)、鹽酸基那普利(Quinapril HCl)、鹽酸螺旋普利(spirapril HCl)、鹽酸替莫卡普利(temocapril HCl)、都蘭多普利(trandolapril)、佐芬普利鈣(calcium zofenopril)、鹽酸莫西普利(moexipril)、樂替普利(rentiapril)等。血管升壓素轉換酶抑制劑特別有利於治療糖尿病性併發症、高血壓。

中性肽鏈內切酶抑制劑如奧馬巴得樂(omapatrilat)、MDL-100240、法西度得利(fasidotril)、新巴得樂(sampatrilat)、GW-660511X、美山普利(mixanpril)、SA-7060、E-4030、SLV-306、益加得利(ecadotril)等。中性肽鏈內切酶抑制劑特別有利於治療糖尿病性併發症、高血壓。

血管升壓素 II 受體拮抗劑如康得沙丹西利得(candesartan cilexetil)、康得沙丹西利得/氫氣噻

哂(candesartan cilexetil / hydrochlorothiazide)、樂沙丹鉀  
(losarten K)、益普樂沙丹(eprosartan mestlate)、汎沙  
丹(valsartan)、得美沙丹(telmisartan)、益必沙丹  
(irbesartan)、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、歐美沙  
丹(olmesartan)、大索沙丹(tasosartan)、KT-3-671、  
GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等。血管升壓  
素 II 受體拮劑特別有利於治療糖尿病性併發症、高血  
壓。

內皮素轉換酶抑制劑如 CGS-31447、CGS-35066、  
SM-19712等，內皮素受體拮劑如 L-749805、TBC-3214、  
BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、  
西他仙丹(sitaxsentan)、BMS-193884、達樂仙丹  
(darusentan)、TBC-3711、寶仙丹(bosentan)、替佐仙丹  
鈉(tezosentan)、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、  
RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、印拉仙  
丹(enrasentan)、BMS-207940等。此等藥劑有利於治療糖  
尿病性併發症、高血壓，並特別適合於高血壓之治療。

利尿劑可舉例如氯噻酮(chlorthalidone)、美多拉松  
(metolazone)、環戊氯噻哂(cyclopenthiazide)、三氯甲  
哂(trichlormethazide)、氫氯噻哂  
(hydrochlorothiazide)、氫氟噻哂  
(hydroflumethiazide)、苄氫氯噻  
哂(benzylhydrochlorothiazide)、五氟替噻  
(penflutizide)、甲氯噻哂(methyclothiazide)、咧達胺

(indapamide)、麴帕胺(tripamide)、阿佐噻米  
 (azosemide)、益他克力寧酸(ethacrynic acid)、多拉西  
 邁(toraseamide)、吡咯他尼(piretanide)、呋噻米  
 (furosemide)、丁尿胺(bumetanide)、美地克侖(meticrane)、康  
 樂酸鉀(potassium canrenoate)、螺內酯(spironolactone)、胺  
 苯蝶啶(triamterene)、胺苯鹼(aminophylline)、鹽酸喜克力他寧  
 (cicletanine HCl)、LLU- $\alpha$ 、PNU-80873A、異山梨酯  
 (isosorbide)、D-甘露醇、D-山梨糖醇、果糖、甘油、乙醯唑胺  
 (acetazolamide)、美他佐拉邁(metazolamide)、FR-179544、  
 OPC-31260、力善伐丹(lixivaptan)、鹽酸可尼伐丹(conivaptan  
 HCl)等。利尿劑有利於治療糖尿病性併發症、高血壓、鬱  
 血性心竭、浮腫等，並由於增加排尿量以降低血壓、改善  
 浮腫，故特別適合於高血壓、鬱血性心竭、浮腫之治療。

鈣離子拮抗劑可舉例如阿拉尼地平(aranidipine)、鹽  
 酸益福尼地平(efonidipine HCl)、尼卡地平(nicardipine  
 HCl)、鹽酸巴尼地平(barnidipine HCl)、鹽酸必尼地平  
 (benidipine HCl)、鹽酸馬尼地平(manidipine HCl)、喜  
 爾尼地平(cilnidipine)、尼索地平(nisoldipine)、尼群  
 地平(nitrendipine)、尼弗地平(nifedipine)、尼伐地平  
 (nilvadipine)、費樂地平(felodipine)、鹼性安樂地平  
 (amlodipine basylate)、普拉尼地平(pranidipine)、鹽  
 酸樂加尼地平(lercanidipine HCl)、依拉地平  
 (isradipine)、益高地平(elgodipine)、阿塞爾尼地平  
 (azelnidipine)、樂息平(lacidipine)、鹽酸伐他尼地平

(vatanidipine HCl)、樂美地平(lemildipine)、鹽酸地爾  
硫卓(diltiazem HCl)、順丁烯二酸可倫替善(clentiazem  
maleate)、鹽酸維拉帕米(verapamil HCl)、S維拉帕米  
(S-verapamil)、鹽酸法蘇替(fasudil HCl)、鹽酸苜丙洛  
(bepridil HCl)、鹽酸甲氧帕米(gallopamil HCl)等。血  
管擴張性降血壓藥如吲達胺(indapamide)、鹽酸多樂拉肼  
(todralazine HCl)、鹽酸海卓拉肼(hydralazine HCl)、  
卡樂拉肼(cadralazine)、布酞吡(budralazine)等。交感  
神經阻斷劑如鹽酸阿莫斯洛爾(amosulalol HCl)、鹽酸特  
拉唑吡(terazosin HCl)、鹽酸布那唑吡(bunazosin HCl)、  
鹽酸布拉唑吡(prazosin HCl)、甲磺酸多沙唑吡(doxazosin  
mesylate)、鹽酸普萘洛爾(propranolol-HCl)、阿替洛爾  
(atenolol)、酒石酸美多普洛(metoprolol tartrate)、卡  
維地洛爾(carvedilol)、尼普拉洛爾(nipradilol)、鹽酸  
塞利洛爾、尼必洛爾(nebivolol)、倍他索洛爾  
(betaxolol)、吲哚洛爾(pindolol)、鹽酸特他洛爾  
(tertatolol HCl)、鹽酸貝凡洛爾(bevantolol HCl)、順  
丁烯二酸噻嗎洛爾(timolol maleate)、卡地洛爾  
(carteolol HCl)、反丁烯二酸比索洛爾(bisoprolol  
fumarate)、丙二酸波吡洛爾(bopindolol malonate)、尼  
普拉洛爾(nipradilol)、硫酸噴布洛爾(penbutolol  
sulfate)、鹽酸醋丁洛爾(acebutolol HCl)、鹽酸替利索  
洛爾(tilisolol HCl)、納多洛爾(nadolol)、烏拉地爾  
(urapidil)、吲哚拉明(indoramin)等。中樞性降血壓藥如

利血平(reserpine)等， $\alpha_2$ -腎上腺素受體促效劑如鹽酸可尼定(colnidine HCl)、甲基苯丙胺酸(methyldopa)、CHF-1035、氯苯胺胍(guanabenz acetate)、鹽酸胍法新(guanfacine HCl)、莫索尼定(moxonidine)、洛非西定(lofexidine)、鹽酸他利必索(talipexole HCl)等。以上各藥劑特別適合治療高血壓。

抗血小板劑如鹽酸噻氣匹定(ticlopidine HCl)、雙嘧達莫(dipyridamole)、西洛斯他唑(cilostazol)、二十五酸乙酯(ethyl icosapentate)、鹽酸沙寶格列替(sarpogrelate HCl)、二鹽酸地拉齊普(dilazep 2HCl)、唑嘧胺(trapidil)、倍拉普羅斯鈉(beraprost Na)、阿司匹靈等。抗血小板劑特別有用於治療動脈粥樣硬化症、鬱血性心竭。

尿酸生成抑制劑如別嘌醇(allopurinol)、氧普利諾(oxyipurinol)等，尿酸排泄促進藥如苯溴馬隆(benzbromarone)、丙磺舒(probenecid)等，尿鹼性化劑如碳酸氫鈉、檸檬酸鉀、檸檬酸鈉等。以上各藥劑特別適合治療高尿酸血症、痛風。

例如與本發明之化合物組合使用時，於治療糖尿病最好由胰島素敏感性增強劑、糖吸收抑制劑、雙胍藥、胰島素分泌促進劑、SGLT2 活性抑制劑、胰島素或胰島素類似物、升糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激劑、三肽酶 II 抑制劑、二肽酶 IV 抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B 抑制劑、肝糖磷酸化酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、果糖



二磷酸酶抑制劑、丙酮酸去氫酶抑制劑、肝醣新生抑制劑、D-手肌醇、肝醣合成酵素激酶-3抑制劑、升糖素樣胜肽-1、血糖素樣胜肽-1類似物、血糖素樣胜肽-1促效劑、香樹素、香樹素類似物、香樹素促效劑、及食慾抑制劑等所構成群中至少選取1種藥劑組合使用較好；而由胰島素敏感性增強劑、糖吸收抑制劑、雙胍藥、胰島素分泌促進劑、SGLT2活性抑制劑、胰島素或胰島素類似物、升糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激劑、三肽酶II抑制劑、二肽酶IV抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶1B抑制劑、肝醣磷酸化酶抑制劑、葡糖-6-磷酸酶抑制劑、果糖二磷酸酶抑制劑、丙酮酸去氫酶抑制劑、肝醣新生抑制劑、D-手肌醇、肝醣合成酵素激酶-3抑制劑、升糖素樣胜肽-1、血糖素樣胜肽-1類似物、血糖素樣胜肽-1促效劑、香樹素、香樹素類似物、及香樹素促效劑等所構成群中至少選取1種藥劑組合使用更好；並由胰島素敏感性增強劑、糖吸收抑制劑、雙胍藥、胰島素分泌促進劑、SGLT2活性抑制劑、及胰島素或胰島素類似物等所構成群中至少選取1種藥劑組合使用為最好。同樣地於治療糖尿病性併發症中，由胰島素敏感性增強劑、糖吸收抑制劑、雙胍藥、胰島素分泌促進劑、SGLT2活性抑制劑、胰島素或胰島素類似物、升糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激劑、三肽酶II抑制劑、二肽酶IV抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶1B抑制劑、肝醣磷酸化酶抑制劑、葡糖-6-磷酸酶抑制劑、果糖二磷酸酶抑制劑、丙酮酸去氫酶抑制劑、肝醣新生抑制劑、D-手肌醇、

肝醣合成酵素激酶-3 抑制劑、升糖素樣胜肽-1、血糖素樣胜肽-1 類似物、血糖素樣胜肽-1 促效劑、香樹素、香樹素類似物、香樹素促效劑、醛糖還原酶抑制劑、後期糖化最終產物生成抑制劑、蛋白質激酶 C 抑制劑、 $\gamma$ -氨基丁酸受體拮抗劑、鈉離子通道拮抗劑、轉錄因子 NF- $\kappa$ B 抑制劑、脂質過氧化酶抑制劑、N-乙酰化- $\alpha$ -連結酸性二肽酶抑制劑、胰島素樣生長因子-1、血小板來源生長因子、血小板來源生長因子類似物、上皮增殖因子、神經生長因子、肉鹼衍生物、尿核苷、5-羥基-1-甲基乙內醯脲、EGB-761、必莫克默、舒得塞、Y-128、止瀉劑、瀉劑、血管升壓素轉換酶抑制劑、中性肽鏈內切酶抑制劑、血管升壓素 II 受體拮抗劑、內皮素轉換酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、及利尿藥等所構成群中至少選取 1 種藥劑組合使用較好；而由醛糖還原酶抑制劑、血管升壓素轉換酶抑制劑、中性肽鏈內切酶抑制劑、及血管升壓素 II 受體拮抗劑等所構成群中至少選取 1 種藥劑組合使用更好。又，於治療肥胖症方面，由胰島素敏感性增強劑、糖吸收抑制劑、雙胍藥、胰島素分泌促進劑、SGLT2 活性抑制劑、胰島素或胰島素類似物、升糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激劑、三肽酶 II 抑制劑、二肽酶 IV 抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B 抑制劑、肝醣磷酸化酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、果糖二磷酸酶抑制劑、丙酮酸去氫酶抑制劑、肝醣新生抑制劑、D-手肌醇、肝醣合成酵素激酶-3 抑制劑、升糖素樣胜肽-1、血糖素樣胜肽-1 類似物、血糖素樣胜肽-1 促效劑、

香樹素、香樹素類似物、香樹素促效劑、 $\beta_3$ -腎上腺素受體促效劑、及食慾抑制劑等所構成群中至少選取 1 種藥劑組合使用較好；而由糖吸收抑制劑、SGLT2 活性抑制劑、 $\beta_3$ -腎上腺素受體促效劑、及食慾抑制劑等所構成群中至少選取 1 種藥劑組合使用更好。

使用本發明之醫藥組成物於實際治療時，可因應用法而使用各種劑型。此種劑型可為散劑、顆粒劑、細粒劑、乾糖漿劑、錠劑、膠囊劑、注射劑、液劑、軟膏劑、栓塞劑、貼付劑等，以經口或非經口方式投藥。又本發明之醫藥組成物亦包括包含有消化道黏膜附著性製劑等緩釋性製劑（例如，國際公開專利第 W099/10010 號說明書、國際公開專利第 W099/26606 號說明書、日本專利特開 2001-2567 號公報）。

此等醫藥組成物，因應其劑型，可以調劑學上使用之方法而與適當之賦形劑、分解劑、黏合劑、潤滑劑、稀釋劑、緩衝劑、等滲透壓劑、防腐劑、濕潤劑、乳化劑、分散劑、穩定劑、助溶劑等醫藥品添加物適當混合或稀釋・溶解，依常法進行調劑而予以製造。又，與其他藥劑組合使用時，各活性成分可同時或各別以上述相同方法製劑化而予以製造。

使用本發明之醫藥組成物於實際治療時，其有效成分之上述一般式 (I) 表示之化合物或其藥理學上容許之鹽或其等之前驅藥之投藥量，係依患者之年齡、性別、體重、疾病及治療程度等而適當決定，但經口投藥時成人每日約

0.1~1000mg 之範圍，非經口投藥時則成人每日約 0.01~300mg 範圍，並以每日 1 次或分成數次適當投藥。又，與其他藥劑組合使用時，本發明之化合物之投藥量可隨其他藥劑之投藥量而減量。

### 【實施方式】

#### [實施例]

以下以參考例、實施例及試驗例再詳細說明本發明之內容，但本發明不受該內容之限制。

#### (參考例 1)

##### 2-溴-6-氟苯甲醛

在  $-78^{\circ}\text{C}$  及氬氣環境下，添加正丁基鋰 (2.44mol/L 正己烷溶液、7.03mL) 於二異丙基胺 (2.65mL) 之四氫呋喃 (30mL) 溶液中，在相同溫度下攪拌 5 分鐘。添加 3-溴基氟苯 (3g) 於反應混合物中，在相同溫度下攪拌 1 小時。添加 N,N-二甲基甲醯胺 (1.45mL) 於反應混合物中，在相同溫度下攪拌 10 分鐘後，添加飽和氯化銨水溶液，在冰冷狀態下攪拌 5 分鐘。將混合物注入水中，以二乙醚萃取。萃取物用水及飽和食鹽水洗清後，利用無水硫酸鎂進行乾燥，在減壓下餾除溶劑，得到標的化合物 (3.43g)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

7.1-7.2 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m),

10.36 (1H, s)

#### (參考例 2)

##### 4-溴苯并 [b] 噻吩

在室溫下，添加硫醇乙酸甲酯(1.53 mL)於氫化鈉(55%、1.11 g)之二甲亞砷(20 mL)懸浮液中，攪拌 15 分鐘。添加 2-溴-6-氟苯甲醛(3.43 g)之二甲亞砷(4 mL)溶液至反應混合物，室溫下攪拌 5 分鐘。將反應混合物注入至水中，濾取所析出結晶，用水洗清後，減壓下進行乾燥，得到 2-甲氧羰基-4-溴苯并[b]噻吩(1.52 g)。將此懸浮於甲醇(20 mL)-水(10 mL)混合溶劑中，添加氫氧化鈉(0.91 g)，在 50°C 下攪拌 5 小時。將反應混合物冰冷，添加 2 mol/L 鹽酸使成酸性，濾取所析出結晶，用水洗清後，減壓下進行乾燥，得 2-羧基苯并[b]噻吩(1.27 g)。對此添加銅粉(0.42 g)與喹啉(10 mL)，190°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫，添加 2 mol/L 鹽酸(40 mL)與醋酸乙酯(20 mL)，攪拌 15 分鐘。由混合物濾除不溶物，由濾液分離有機層。濾液之水層則以醋酸乙酯進行萃取。合併有機層，依序使用 2 mol/L 鹽酸、水及飽和食鹽水洗清後，以無水硫酸鎂進行乾燥，減壓下餾除溶劑。殘渣以矽膠管柱色層分析法精製(溶出溶劑：正己烷)，得到標的化合物(0.55 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  ppm :

7.15-7.25(1H, m), 7.45-7.6(3H, m), 7.82(1H, d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ )

(參考例 3)

7-溴苯并[b]噻吩

在室溫下，添加碳酸鉀(5.48 g)於 2-溴硫酚(5 g)與 2-溴甲基-1,3-二噁啉(dioxolan)(2.98 mL)之 N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)混合物中，攪拌 1 夜。將反應混合物注入水中，

利用二乙醚萃取。將萃取物依序用水、1mol/L 氫氧化鈉水溶液、水及飽和食鹽水洗清後，以無水硫酸鎂進行乾燥，減壓下餾除溶劑，得(2-溴苯基硫甲基)-1,3-二噁唛(7.25g)。在100°C下，添加(2-溴苯基硫甲基)-1,3-二噁唛(7.25g)之氯苯(20mL)溶液至多磷酸(20g)與氯苯(40mL)之混合物中，加熱迴流8小時。將反應混合物冷卻至室溫，採取上清液。添加甲苯至殘渣，並於攪拌後再次採取上清液。合併上清液並於減壓下進行濃縮。將殘渣溶解於醋酸乙酯，依序使用飽和碳酸氫鈉水溶液、水及飽和食鹽水洗清後，以無水硫酸鎂進行乾燥，減壓下餾除溶劑。將殘渣以矽膠管柱色層分析法精製(溶出溶劑：正己烷)，得到標的化合物(2.27g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  ppm :

7.25(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.44(1H, d,  $J = 5.6\text{Hz}$ ), 7.45-7.55  
(2H, m), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ )

(參考例 4)

4-[(*E*)-2-苯乙烯基]苯并[b]噻吩

將4-溴苯并[b]噻吩(0.55g)、苯乙烯(0.89mL)、三乙胺(1.81mL)、醋酸鈮(II)(59mg)及三(2-甲苯基)磷(0.16g)之乙腈(10mL)混合物，在氬氣環境下加熱迴流1夜。利用二乙醚稀釋反應混合物，濾除不溶物。將濾液依序使用1mol/L 鹽酸、水及飽和食鹽水洗清後，以無水硫酸鎂進行乾燥，減壓下餾除溶劑。將殘渣以矽膠管柱色層分析法精製(溶出溶劑：正己烷~正己烷/醋酸乙酯=5/1)，得到標的

化合物 (0.56 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  ppm :

7.2-7.45 (6H, m), 7.51 (1H, d,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ ), 7.55-7.7 (4H, m),

7.81 (1H, d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ )

(參考例 5)

7-[(*E*)-2-苯乙烯基]苯并[b]噻吩

使用 7-溴苯并[b]噻吩以替代 4-溴苯并[b]噻吩，與參考例 4 相同方法製得到標的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  ppm :

7.25-7.45 (7H, m), 7.5 (1H, d,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ ), 7.55-7.65 (3H, m),

7.77 (1H, dd,  $J = 7.9 \text{ Hz}, 1.1 \text{ Hz}$ )

(參考例 6)

4-(2-苯乙基)苯并[b]噻吩

添加 2,4,6-三異丙基苯磺醯肼 (5g) 於 4-[(*E*)-2-苯乙烯基]苯并[b]噻吩 (0.56g) 與三乙胺 (2.63mL) 之四氫呋喃 (25mL) 溶液中，在氫氣環境下加熱迴流 1 夜。將反應混合物冷卻至室溫，添加 2mol/L 鹽酸，攪拌 10 分鐘。將混合物注入水中，以二乙醚萃取。萃取物用水及飽和食鹽水洗清後，以無水硫酸鎂進行乾燥，減壓下餾除溶劑。將殘渣以矽膠管柱色層分析法精製 (溶出溶劑：正己烷)，得到原料與標的化合物之混合物 (0.43g)。將此溶解於三乙胺 (2.04mL) 與四氫呋喃 (18mL)，添加 2,4,6-三異丙基苯磺醯肼 (3.28g)，在氫氣環境下加熱迴流 1 夜。將反應混合物冷卻至室溫，添加 2mol/L 鹽酸，攪拌 10 分鐘。將混合物注

入水中，以二乙醚萃取。萃取物用水及飽和食鹽水洗清後，以無水硫酸鎂進行乾燥，減壓下餾除溶劑。將殘渣以矽膠管柱色層分析法精製（溶出溶劑：正己烷），得到標的化合物（0.4g）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  ppm :

3.0-3.05(2H, m), 3.2-3.3(2H, m), 7.1-7.35(7H, m), 7.4-7.5(2H, m), 7.75(1H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ )

(參考例 7)

7-(2-苯乙基)苯并[b]噻吩

使用 7-[(*E*)-2-苯乙烯基]苯并[b]噻吩以替代 4-[(*E*)-2-苯乙烯基]苯并[b]噻吩，與參考例 6 相同方法製得到標的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  ppm :

3.05-3.15(2H, m), 3.15-3.25(2H, m), 7.1-7.35(7H, m), 7.38(1H, d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ), 7.44(1H, d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.9\text{ Hz}$ )

(參考例 8)

2-(2,3,4,6-四-*O*-苄基- $\beta$ -D-葡呷喃聚糖基)-4-(2-苯乙基)苯并[b]噻吩

在  $-78^\circ\text{C}$  及 氬氣 環境下，添加正丁基鋰 (2.44mol/L 正己烷溶液、0.69mL) 於 4-(2-苯乙基)苯并[b]噻吩 (0.4g) 之四氬呷喃 (15mL) 溶液中，在相同溫度下攪拌 30 分鐘。添加 2,3,4,6-四-*O*-苄基-D-葡萄糖酸-1,5-內酯 (0.82g) 之四氬呷喃 (3mL) 溶液於反應混合物，冰冷下攪拌 10 分鐘。將反



應混合物注入至飽和氯化銨水溶液中，以二乙醚萃取。將萃取物用水及飽和食鹽水洗清後，以無水硫酸鎂進行乾燥，減壓下餾除溶劑。將殘渣以矽膠管柱色層分析法精製（溶出溶劑：正己烷/醋酸乙酯=4/1），得到 2,3,4,6-四-O-苄基-1-[4-(2-苯乙基)苯并[b]噻吩-2-基]-D-葡呷喃聚糖(1.02g)。將此溶解於乙腈(13mL)，添加三乙基矽烷(0.42mL)，在-20℃下添加三氯化硼/二乙醚錯合物(0.18mL)，於室溫下攪拌1小時。添加飽和碳酸鉀水溶液於反應混合物，以二乙醚萃取。將萃取物用水及飽和食鹽水洗清後，以無水硫酸鎂進行乾燥，減壓下餾除溶劑。將殘渣以矽膠管柱色層分析法精製（溶出溶劑：正己烷/醋酸乙酯=8/1），得到標的化合物(0.58g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  ppm:

2.9-3.05(2H, m), 3.1-3.25(2H, m), 3.6-3.7(2H, m), 3.75-3.9(4H, m), 4.11(1H, d,  $J = 10.4\text{ Hz}$ ), 4.55-4.75(5H, m), 4.88(1H, d,  $J = 10.7\text{ Hz}$ ), 4.92(1H, d,  $J = 11.0\text{ Hz}$ ), 4.96(1H, d,  $J = 11.0\text{ Hz}$ ), 6.9-7.0(2H, m), 7.05-7.4(25H, m), 7.47(1H, s), 7.7(1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ )

(參考例 9)

2-(2,3,4,6-四-O-苄基- $\beta$ -D-葡呷喃聚糖基)-7-(2-苯乙基)苯并[b]噻吩

使用 7-(2-苯乙基)苯并[b]噻吩以替代 4-(2-苯乙基)苯并[b]噻吩，與參考例 8 相同方法製得標的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  ppm:

3.0-3.2(4H, m), 3.6-3.7(2H, m), 3.75-3.9(4H, m), 4.11(1H, d, J = 10.3 Hz), 4.5-4.75(5H, m), 4.87(1H, d, J = 10.7 Hz), 4.92(1H, d, J = 11.0 Hz), 4.97(1H, d, J = 11.0 Hz), 6.95-7.0(2H, m), 7.1-7.45(26H, m), 7.62(1H, d, J = 7.8 Hz)

(實施例 1)

2-( $\beta$ -D-葡呷喃聚糖基)-4-(2-苯乙基)苯并[b]噻吩

在室溫下，添加三氯化硼/二乙醚錯合物(1.43 mL)於 2-(2,3,4,6-四-O-苄基- $\beta$ -D-葡呷喃聚糖基)-4-(2-苯乙基)苯并[b]噻吩(0.58 g)及乙硫醇(1.13 mL)之氯化甲烷(10 mL)溶液中，攪拌 3 小時。添加飽和碳酸鉀水溶液於反應混合物，以醋酸乙酯萃取。將萃取物用水及飽和食鹽水洗清後，以無水硫酸鎂進行乾燥，減壓下餾除溶劑。將殘渣以矽膠管柱色層分析法精製(溶出溶劑：氯化甲烷/甲醇=10/1)，得到標的化合物(94 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta \text{ ppm} :$

2.95-3.05(2H, m), 3.15-3.25(2H, m), 3.35-3.55(4H, m), 3.72(1H, dd, J = 12.1 Hz, 6.0 Hz), 3.92(1H, dd, J = 12.1 Hz, 2.1 Hz), 4.55(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.06(1H, d, J = 6.8 Hz), 7.1-7.3(6H, m), 7.54(1H, s), 7.66(1H, d, J = 8.3 Hz)

(實施例 2)

2-( $\beta$ -D-葡呷喃聚糖基)-7-(2-苯乙基)苯并[b]噻吩

使用 2-(2,3,4,6-四-O-苄基- $\beta$ -D-葡呷喃聚糖基)-7-(2-苯乙基)苯并[b]噻吩以替代 2-(2,3,4,6-四-O-苄基- $\beta$ -D-葡呷喃聚糖基)-4-(2-苯乙基)苯并[b]噻吩，與實

施例 1 相同方法製得標的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta \text{ ppm} :$

3.0-3.1(2H, m), 3.1-3.2(2H, m), 3.35-3.55(4H, m), 3.73(1H, dd,  $J = 12.1\text{ Hz}, 5.8\text{ Hz}$ ), 3.93(1H, dd,  $J = 12.1\text{ Hz}, 2.0\text{ Hz}$ ), 4.54(1H, d,  $J = 8.6\text{ Hz}$ ), 7.06(1H, d,  $J = 6.5\text{ Hz}$ ), 7.1-7.3(6H, m), 7.41(1H, s), 7.55-7.65(1H, m)

(實施例 3)

### 第 1 步驟

苯并[b]噻吩-7-基-對甲苯甲酸基甲醇

由 7-溴苯并[b]噻吩(1.0g)、鎂(0.13g)、觸媒量之碘及四氫呋喃(3mL)，依循常法調製格任亞試劑。在氬氣環境及 0°C 下，添加 4-甲基苯甲醛(0.62g)之四氫呋喃(5mL)溶液於格任亞試劑溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌 1 夜，添加飽和氯化銨水溶液，以二乙醚萃取。將有機層用飽和食鹽水洗清，以無水硫酸鎂進行乾燥。減壓下餾除溶劑，將殘渣以胺基丙基矽膠管柱色層分析法精製(溶出溶劑：四氫呋喃)。隨後再以矽膠管柱色層分析法精製(溶出溶劑：正己烷/醋酸乙酯=6/1)，得到黃色油狀物之標的化合物(0.68g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta \text{ ppm} :$

2.32(3H, s), 2.38(1H, d,  $J = 3.6\text{ Hz}$ ), 6.11(1H, d,  $J = 3.4\text{ Hz}$ ), 7.10-7.20(2H, m), 7.30-7.45(5H, m), 7.45-7.50(1H, m), 7.70-7.80(1H, m)

### 第 2 步驟

## 7-(4-甲苄基)-苯并[b]噻吩

在室溫下，添加三甲基氯化矽烷(1.5g)於碘化鈉(2.0g)之乙腈(15mL)懸浮液中。將混合物在室溫下攪拌15分鐘後，添加苯并[b]噻吩-7-基-對甲苯甲酸基甲醇(0.68g)，再於室溫下攪拌15分鐘。將反應混合物注入水中，利用己烷萃取。將有機層用水及飽和食鹽水洗清，以無水硫酸鎂進行乾燥。減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱色層分析法精製(溶出溶劑：正己烷)，得到無色油狀物之標的化合物(0.57g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  ppm:

2.31(3H, s), 4.20(2H, s), 7.05-7.14(3H, m), 7.14-7.20(2H, m), 7.25-7.45(3H, m), 7.65-7.75(1H, m)

## 第3步驟

2,3,4,6-四-O-苄基-1-[7-(4-甲苄基)-苯并[b]噻吩-2-基]-D-葡呷喃聚糖

在 $-78^\circ\text{C}$ 及氬氣環境下，添加正丁基鋰(2.71mol/L四氫呋喃溶液、0.88mL)於7-(4-甲苄基)苯并[b]噻吩(0.57g)之四氫呋喃(10mL)溶液中。在相同溫度下攪拌30分鐘，添加2,3,4,6-四-O-苄基-D-葡萄糖酸-1,5-內酯(1.2g)之四氫呋喃(5mL)溶液。將反應混合物升溫至 $0^\circ\text{C}$ ，攪拌10分鐘。將反應混合物注入至飽和氯化銨水溶液中，以二乙醚萃取。將有機層用飽和食鹽水洗清，以無水硫酸鎂進行乾燥。減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱色層分析法精製(溶出溶劑：正己烷/醋酸乙酯=4/1)，得到標的化合物

(1.2 g)。

#### 第 4 步驟

2-(2, 3, 4, 6-四-O-苄基-β-D-葡呷喃聚糖基)-7-(4-甲苄基) 苳并 [b] 噻吩

在 -20°C 下添加三氟化硼 / 二乙醚錯合物 (2.0 mL) 於 2, 3, 4, 6-四-O-苄基-1-[7-(4-甲苄基)-苳并 [b] 噻吩-2-基]-D-葡呷喃聚糖 (1.2 g) 及三乙基矽烷 (0.49 mL) 之乙腈 (15 mL) 溶液中，攪拌 1 小時。添加飽和碳酸鉀水溶液，以二乙醚萃取。將有機層用水及飽和食鹽水洗清，以無水硫酸鎂進行乾燥。減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱色層分析法精製 (溶出溶劑：正己烷 / 醋酸乙酯 = 6 / 1)，得到標的化合物 (0.95 g)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

2.28 (3H, s), 3.55-3.70 (2H, m), 3.75-3.85 (4H, m), 4.09 (1H, d, J = 10.5 Hz), 4.15-4.20 (2H, m), 4.52 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.56-4.62 (2H, m), 4.62-4.72 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.00-7.40 (25H, m), 7.55-7.65 (1H, m)

#### 第 5 步驟

2-(β-D-葡呷喃聚糖基)-7-(4-甲苄基) 苳并 [b] 噻吩

在室溫下，添加三氟化硼 / 二乙醚錯合物 (2.1 mL) 於 2-(2, 3, 4, 6-四-O-苄基-β-D-葡呷喃聚糖基)-7-(4-甲苄基) 苳并 [b] 噻吩 (0.95 g) 及乙硫醇 (1.8 mL) 之氯化甲烷 (15 mL) 溶液中。反應混合物於室溫下攪拌 3 小時，添加飽和碳酸鉀水溶液，以醋酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗清，

以無水硫酸鎂進行乾燥。減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱色層分析法精製（溶出溶劑：氯化甲烷/甲醇=10/1），得到標的化合物（0.16g）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta \text{ ppm} :$

2.27(3H, s), 3.30-3.50(4H, m), 3.69(1H, dd,  $J = 5.9, 12.1\text{Hz}$ ), 3.90(1H, dd,  $J = 2.0, 12.1\text{Hz}$ ), 4.10-4.15(2H, m), 4.50(1H, d,  $J = 9.0\text{Hz}$ ), 7.00-7.15(5H, m), 7.25-7.35(1H, m), 7.35-7.40(1H, m), 7.55-7.70(1H, m)

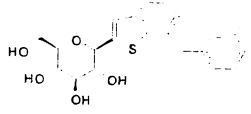
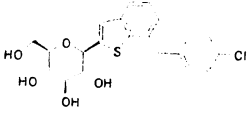
（實施例 4~11）

使用相對應起始原料之化合物，與實施例 3 相同方法製得表 1 或表 2 所載化合物。

[ 表 1 ]

實施例編號	化學構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ p p m
實施例 4		1.19 (3H, t, J=7.5Hz), 2.58 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.8, 12.1Hz), 3.90 (1H, dd, J=1.9, 12.1 Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 4.50 (1H, d, J=8.8Hz), 7.00-7.20 (5H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m)
實施例 5		3.35-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=6.0, 12.1Hz), 3.74 (3H, s), 3.90 (1H, dd, J=1.8, 12.1Hz), 4.12 (2H, s), 4.50 (1H, d, J=9.2Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.20 (3H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m)
實施例 6		1.35 (3H, t, J=7.0Hz), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.8, 12.2Hz), 3.90 (1H, dd, J=2.0, 12.2Hz), 3.98 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.11 (2H, s), 4.50 (1H, d, J=9.0Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.20 (3H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m)
實施例 7		2.42 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.9, 12.1Hz), 3.90 (1H, dd, J=2.0, 12.1Hz), 4.15 (2H, s), 4.50 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.10-7.20 (5H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m)
實施例 8		3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=6.0, 12.0Hz), 3.90 (1H, dd, J=2.0, 12.0Hz), 4.17 (2H, s), 4.50 (1H, d, J=9.2Hz), 6.90-7.00 (2H, m), 7.10-7.15 (1H, m), 7.20-7.35 (3H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m)
實施例 9		2.21 (3H, s), 3.30-3.55 (4H, m), 3.70 (1H, dd, J=6.0, 12.2Hz), 3.91 (1H, dd, J=2.0, 12.2Hz), 4.17 (2H, s), 4.52 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.80-6.85 (1H, m), 7.00-7.30 (5H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m)

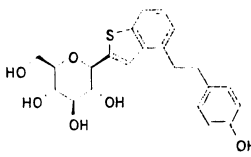
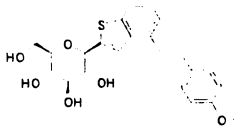
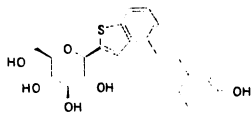
[ 表 2 ]

實施例編號	化學構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm
實施例 10		2.26 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=6.0, 12.0Hz), 3.90 (1H, dd, J=2.2, 12.0Hz), 4.14 (2H, s), 4.50 (1H, d, J=9.1 Hz), 6.95-7.15 (5H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m)
實施例 11		3.30-3.50 (4H, m), 3.70 (1H, dd, J=5.9, 12.0Hz), 3.90 (1H, dd, J=2.2, 12.0Hz), 4.12 (2H, s), 4.50 (1H, d, J=9.3Hz), 7.10-7.17 (1H, m), 7.18-7.27 (4H, m), 7.18-7.35 (1H, m), 7.36-7.45 (1H, m)

( 實施例 12~16 )

使用相對應起始原料之化合物，與實施例 1 相同方法製得表 3 或表 4 所載化合物。

[ 表 3 ]

實施例編號	化學構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm
實施例 12		2.80-2.95 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.30-3.55 (4H, m), 3.72 (1H, dd, J=5.7, 12.1Hz), 3.92 (1H, dd, J=2.1, 12.1Hz), 4.54 (1H, d, J=9.2Hz), 6.65-6.70 (2H, m), 6.95-7.02 (2H, m), 7.03-7.08 (1H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m)
實施例 13		2.80-3.00 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.30-3.55 (4H, m), 3.72 (1H, dd, J=6.0, 11.8Hz), 3.75 (3H, s), 3.92 (1H, dd, J=1.9, 11.8Hz), 4.55 (1H, d, J=9.7Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.00-7.12 (3H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=8.5Hz)
實施例 14		2.85-2.95 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.30-3.55 (4H, m), 3.72 (1H, dd, J=6.0, 12.1Hz), 3.92 (1H, dd, J=2.3, 12.1Hz), 4.55 (1H, d, J=8.9Hz), 6.55-6.70 (3H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=7.7Hz)



[ 表 4 ]

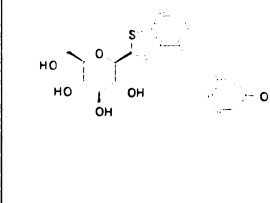
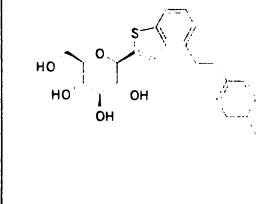
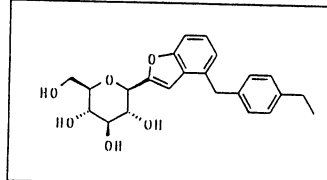
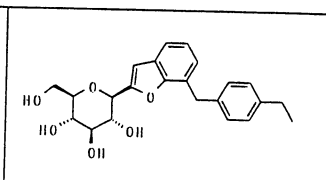
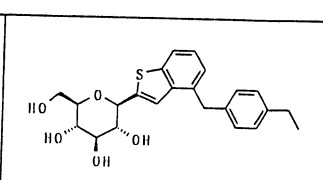
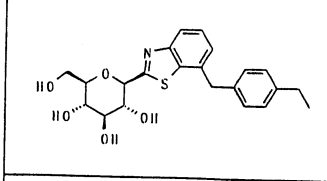
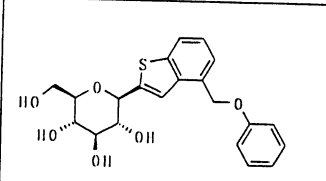
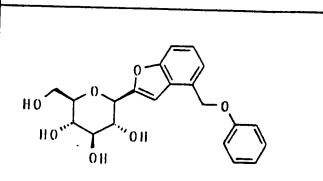
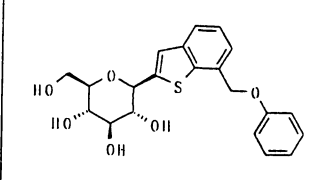
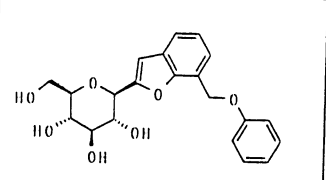
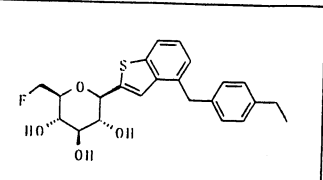
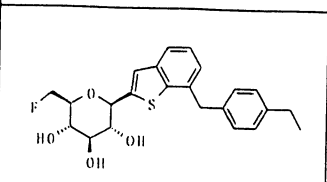
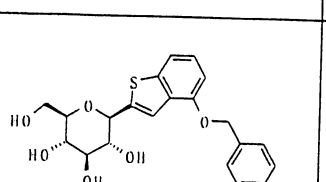
實施例編號	化學構造式	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ p p m
實施例 15		2.90-3.05 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.30-3.55 (4H, m), 3.72 (1H, dd, J=6.1, 11.9Hz), 3.72 (3H, s), 3.92 (1H, dd, J=2.4, 11.9Hz), 4.55 (1H, d, J=8.9Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 6.75-6.80 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.10-7.25 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=8.4Hz)
實施例 16		2.28 (3H, s), 2.85-3.00 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.35-3.55 (4H, m), 3.72 (1H, dd, J=6.0, 12.1Hz), 3.92 (1H, dd, J=2.3, 12.1 Hz), 4.55 (1H, d, J=8.8Hz), 7.00-7.10 (5H, m), 7.10-7.25 (1H, m), 7.52 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=7.9Hz)

表 5 所載化合物係可以與上述實施例或參考例所記載之相同方法製造。

[ 表 5 ]

(試驗例 1)

人體 SGLT1 活性抑制作用確認試驗

(1) 選殖人體 SGLT1 及表現載體之基因重組

將人體小腸來源之全 RNA(total RNA)(Ori gene 公司製品)以寡去氧胸腺核苷(oligo dT)為引子進行反轉錄，製成 PCR 放大用 cDNA 基因庫。以此 cDNA 基因庫為模板，用 PCR 法放大 Hediger 等報告之人體 SGLT1(ACCESSION: M24847)之第 1 至第 2005 之鹼基序列，並插入於

pcDNA3.1(-)(Invitrogen 公司製品)之多選殖位點(Multiple Cloning Site)。所插入之 DNA 鹼基序列與已報告之鹼基序列為完全相同。

(2) 確立人體 SGLT1 安定表現株

人體 SGLT1 表現載體以 Sca I 消化成直鏈狀 DNA 後，以脂轉染法(lipofection)(Effectene Transfection Reagent: QIAGEN)導入至 CHO-K1 細胞中。使用 G418 1mg/mL(LIFE TECHNOLOGIES 公司製品)獲得新黴素耐性細胞株，並用後述方法測定甲基- $\alpha$ -D-葡萄糖哌喃苷之攝取活性。選取顯示最大攝取活性之株作為 CS1-5-11D，隨後在 200 $\mu$ g/mL 之 G418 存在下培養。

(3) 測定甲基- $\alpha$ -D-葡萄糖哌喃苷( $\alpha$ -MG)攝取之抑制活性

CS1-5-11D 細胞株以每孔  $3 \times 10^4$  個之濃度接種於 96 孔微量培養盤，經培養 2 日後供攝取實驗之用。攝取用緩衝液(含 140mM 氯化鈉、2mM 氯化鉀、1mM 氯化鈣、1mM 氯化鎂、10mM 2-[4-(2-羥乙基)-1-哌咻基]乙磺酸、5mM 三(羥甲基)

胺基甲烷之緩衝液，pH7.4)中混合添加有非放射性標識體 (Sigma 公司製品)與  $^{14}\text{C}$  標識體 (Amersham Pharmacia Biotech 公司製品)之  $\alpha$ -MG 混合物，其最終濃度調整為 1mM。供試驗化合物溶解於二甲亞砷後，用蒸餾水適當稀釋後添加於含有 1mM $\alpha$ -MG 之攝取用緩衝液，即為測定用緩衝液。對照組為不含試驗化合物之測定用緩衝液，而基礎攝取測定用則以 140mM 氯化膽鹼取代氯化鈉調製基礎攝取測定用緩衝液。將上述培養之 CS1 細胞之培養基去除，每孔加入 180 $\mu\text{L}$  前處理用緩衝液 (不含  $\alpha$ -MG 之基礎攝取測定用緩衝液)，於 37 $^{\circ}\text{C}$  靜置 10 分鐘。此操作再重複 1 次後，去除前處理用緩衝液，每孔各加入 75 $\mu\text{L}$  測定用緩衝液及基礎攝取用緩衝液，於 37 $^{\circ}\text{C}$  下靜置。1 小時後去除測定用緩衝液，每孔以 180 $\mu\text{L}$  清洗用緩衝液 (含 10mM 非放射性標識體  $\alpha$ -MG 之基礎攝取測定用緩衝液)洗清 2 次。隨後每孔加入 75 $\mu\text{L}$  之 0.2mol/L 氫氧化鈉以溶解細胞，移動此細胞溶液於 Pico-Plate(Packard 公司製品)。加入 150 $\mu\text{L}$  之 Microscint-40(Packard 公司製品)並混合後，以微量閃爍計數器 TopCount(Microscintillation counter、Packard 公司製品)測定放射活性。以對照組之攝取量減去基本攝取量之值為 100%，計算試驗化合物各濃度之甲基- $\alpha$ -D-葡萄糖哌喃苷攝取量。以對元標繪 (logit plot)計算試驗化合物抑制 50% 甲基- $\alpha$ -D-葡萄糖哌喃苷之攝取的濃度 ( $\text{IC}_{50}$  值)。結果如表 6 所示。

[表 6]

試驗化合物	IC <sub>50</sub> 值 (nM)
實施例 1	220

(試驗例 2)

人體 SGLT2 活性抑制作用確認試驗

(1) 選殖人體 SGLT2 及表現載體之基因重組

將人體腎臟來源之全 RNA (Origene 公司製品) 以寡去氧胸腺核苷為引子進行反轉錄，製成 PCR 放大用 cDNA 基因庫。以此 cDNA 基因庫為模板，用 PCR 法放大 R.G. Wells 等報告之人體 SGLT2 (ACCESSION: M95549、M95299) 之第 2 至第 2039 之鹼基序列 (base sequence)，並插入於 pCDNA3.1(-) (Invitrogen 公司製品) 之多選殖位點。此所插入之 DNA 鹼基序列與已報告之鹼基序列為完全相同。

(2) 確立人體 SGLT2 安定表現株

人體 SGLT2 表現載體以 Sca I 消化成直鏈狀 DNA 後，以脂轉染法 (lipofection) (Effectene Transfection Reagent: QIAGEN) 導入至 CHO-K1 細胞中。使用 G418 1mg/mL (LIFE TECHNOLOGIES 公司製品) 獲得新黴素耐性細胞株，並用後述方法測定甲基- $\alpha$ -D-葡萄糖哌喃苷之攝取活性。選取顯示最大攝取活性之株作為 CS2-5E，隨後在 200 $\mu$ g/mL 之 G418 存在下培養。

(3) 測定甲基- $\alpha$ -D-葡萄糖哌喃苷 ( $\alpha$ -MG) 攝取之抑制活性

CS2-5E 細胞株以每孔  $3 \times 10^4$  個之濃度接種於 96 孔微量培養盤，經培養 2 日後供攝取實驗之用。攝取用緩衝液 (含 140mM 氯化鈉、2mM 氯化鉀、1mM 氯化鈣、1mM 氯化鎂、10mM

2-[4-(2-羥乙基)-1-哌啶基]乙磺酸、5mM 三(羥甲基)胺基  
甲烷之緩衝液，pH7.4)中混合添加有非放射性標識體  
(Sigma 公司製品)與  $^{14}\text{C}$  標識體 (Amersham Pharmacia  
Biotech 公司製品)之  $\alpha$ -MG 混合物，其最終濃度調整為  
1mM。試驗化合物溶解於二甲亞砷後，用蒸餾水適當稀釋後  
添加於含有 1mM $\alpha$ -MG 之攝取用緩衝液，即為測定用緩衝  
液。對照組為不含試驗化合物之測定用緩衝液，而基礎攝  
取測定用則以 140mM 氯化膽鹼取代氯化鈉調製基礎攝取測  
定用緩衝液。將上述培養之細胞之培養基去除，每孔加入  
180 $\mu\text{L}$  前處理用緩衝液(不含  $\alpha$ -MG 之基礎攝取測定用緩衝  
液)，於 37 $^{\circ}\text{C}$  靜置 10 分鐘。此操作再重複 1 次後，去除前  
處理用緩衝液，每孔各加入 75 $\mu\text{L}$  測定用緩衝液或基礎攝  
取用緩衝液，於 37 $^{\circ}\text{C}$  靜置。1 小時後去除測定用緩衝液，  
每孔以 180 $\mu\text{L}$  之清洗用緩衝液(含 10mM 非放射性標識體  
 $\alpha$ -MG 之基礎攝取測定用緩衝液)洗清 2 次。隨後每孔加入  
75 $\mu\text{L}$  之 0.2mol/L 氫氧化鈉以溶解細胞，移動此細胞溶液  
於 Pico-Plate(Packard 公司製品)。加入 150 $\mu\text{L}$  之  
Microscint-40 (Packard 公司製品)並混合後，以微量閃  
爍計數器 TopCount (Packard 公司製品)測定放射活性。以  
對照組之攝取量減去基本攝取量之值為 100%，計算試驗化  
合物各濃度之甲基- $\alpha$ -D-葡萄糖哌喃苷攝取量。以對元標  
繪計算試驗化合物抑制 50% 甲基- $\alpha$ -D-葡萄糖哌喃苷之攝  
取的濃度(IC<sub>50</sub> 值)。結果如表 7 所示。

[表 7]

試驗化合物	IC <sub>50</sub> 值 (nM)
實施例 1	58
實施例 2	130
實施例 3	2.0

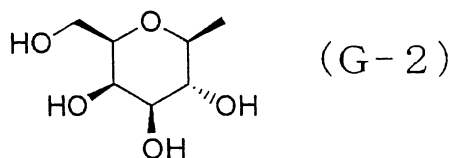
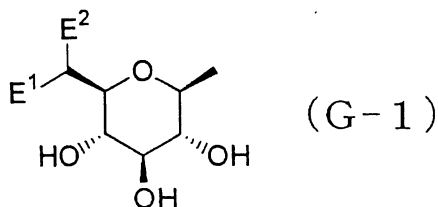
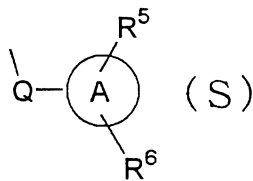
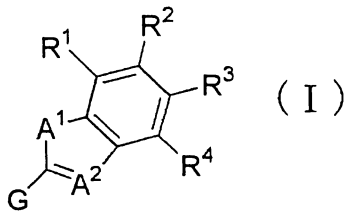
(產業上之可利用性)

本發明之上述一般式(I)所示之縮合雜環衍生物、其藥理學上容許之鹽及其等之前驅藥，係表現抑制人體 SGLT 活性作用，能夠抑制小腸中之葡萄糖吸收或能夠抑制腎臟再吸收葡萄糖，而抑制血糖值之上升或使血糖值減低。因此，依據本發明，可提供優良之糖尿病、飯後高血糖、葡萄糖耐性異常、糖尿病性併發症、肥胖症等因高血糖症引起之疾病之預防或治療劑。

## 五、中文發明摘要：

本發明之目的在於提供一種以下述一般式(I)所示之含氮縮合環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或其前驅藥，其能夠表現優異之人體 SGLT 活性抑制作用，有用於作為糖尿病、飯後高血糖、葡萄糖耐性異常、糖尿病性併發症、肥胖症等由高血糖症所引起之疾病之預防或治療藥，並提供含該衍生物之醫藥組成物及其醫藥用途者。

[ $R^1$  及  $R^4$  之一方為以上述一般式(S)所示之基 ( $R^5$  與  $R^6$  為 H、OH、鹵素原子等；Q 為伸烷基等；環 A 為芳基等)，另一方為 H、OH、胺基等； $R^2$  與  $R^3$  為 H、OH、胺基、鹵素原子、可取代之烷基等； $A^1$  為 O、S 等； $A^2$  為 CH 或 N；G 為以上述一般式(G-1)或(G-2)所示之基 ( $E^1$  為 H、F 或 OH； $E^2$  為 H、F、甲基等)]。

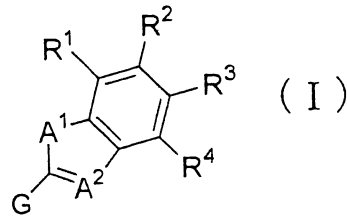


六、英文發明摘要：

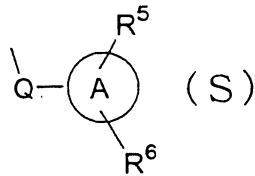


## 十、申請專利範圍：

1. 一種縮合雜環衍生物或其藥理學上容許之鹽或該等之前驅藥，其特徵為，以下述一般式(I)所示：



[式中：R<sup>1</sup>及R<sup>4</sup>之一方為以下述一般式(S)所示之基



(式中：

R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>各自獨立為氫原子、羥基、鹵素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基(alkynyl)、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯氧基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>2-6</sub>烯硫基、鹵化(C<sub>1-6</sub>烷)基、鹵化(C<sub>1-6</sub>烷氧)基、鹵化(C<sub>1-6</sub>烷硫)基、羥(C<sub>1-6</sub>烷)基、羥(C<sub>2-6</sub>烯)基、羥(C<sub>1-6</sub>烷氧)基、羥(C<sub>1-6</sub>烷硫)基、羧基、羧(C<sub>1-6</sub>烷)基、羧(C<sub>2-6</sub>烯)基、羧(C<sub>1-6</sub>烷氧)基、羧(C<sub>1-6</sub>烷硫)基、C<sub>2-7</sub>烷氧羰基、C<sub>2-7</sub>烷氧羰(C<sub>1-6</sub>烷)基、C<sub>2-7</sub>烷氧羰(C<sub>2-6</sub>烯)基、C<sub>2-7</sub>烷氧羰(C<sub>1-6</sub>烷氧)基、C<sub>2-7</sub>烷氧羰(C<sub>1-6</sub>烷硫)基、C<sub>1-6</sub>烷亞磺醯基、C<sub>1-6</sub>烷磺醯基、-U-V-W-N(R<sup>7</sup>)-Z、或可具有選擇自下述取代基群α中之1~3個任意基作為環取代基之下述取代基(i)~(xxviii)；

(i) C<sub>6-10</sub> 芳基、(ii) C<sub>6-10</sub> 芳基-O-、(iii) C<sub>6-10</sub> 芳基-S-、  
 (iv) C<sub>6-10</sub> 芳(C<sub>1-6</sub> 烷)基、(v) C<sub>6-10</sub> 芳(C<sub>1-6</sub> 烷氧)基、(vi) C<sub>6-10</sub>  
 芳(C<sub>1-6</sub> 烷硫)基、(vii) 雜芳基、(viii) 雜芳基-O-、(ix)  
 雜芳基-S-、(x) 雜芳(C<sub>1-6</sub> 烷)基、(xi) 雜芳(C<sub>1-6</sub> 烷氧)基、  
 (xii) 雜芳(C<sub>1-6</sub> 烷硫)基、(xiii) C<sub>3-7</sub> 環烷基、(xiv) C<sub>3-7</sub> 環  
 烷基-O-、(xv) C<sub>3-7</sub> 環烷基-S-、(xvi) C<sub>3-7</sub> 環烷(C<sub>1-6</sub> 烷)基、  
 (xvii) C<sub>3-7</sub> 環烷(C<sub>1-6</sub> 烷氧)基、(xviii) C<sub>3-7</sub> 環烷(C<sub>1-6</sub> 烷硫)  
 基、(xix) 雜環烷基、(xx) 雜環烷基-O-、(xxi) 雜環烷  
 基-S-、(xxii) 雜環烷(C<sub>1-6</sub> 烷)基、(xxiii) 雜環烷(C<sub>1-6</sub> 烷  
 氧)基、(xxiv) 雜環烷(C<sub>1-6</sub> 烷硫)基、(xxv) 芳香族環狀胺  
 基、(xxvi) 芳香族環狀胺(C<sub>1-6</sub> 烷)基、(xxvii) 芳香族環狀  
 胺(C<sub>1-6</sub> 烷氧)基或(xxviii) 芳香族環狀胺(C<sub>1-6</sub> 烷硫)基；

J 為可具有羥基之 C<sub>1-6</sub> 伸烷基或 C<sub>2-6</sub> 伸烯基

(alkenylene)；

U 為 -O-、-S- 或單鍵(但 U 為 -O- 或 -S- 之情況，V 及 W 不  
 同時為單鍵)；

V 為可具有羥基之 C<sub>1-6</sub> 伸烷基、C<sub>2-6</sub> 伸烯基或單鍵；

W 為 -CO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=NH)- 或單鍵；

Z 為獨立之氫原子、C<sub>2-7</sub> 烷氧羰基、C<sub>6-10</sub> 芳(C<sub>2-7</sub> 烷氧羰)  
 基、甲醯基、-R<sup>A</sup>、-COR<sup>B</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>、-CON(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>、  
 -CSN(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>A</sup> 或 -C(=NR<sup>E</sup>)N(R<sup>F</sup>)R<sup>G</sup>；

R<sup>T</sup>、R<sup>A</sup>、R<sup>C</sup> 及 R<sup>D</sup> 為各自獨立之氫原子、可具有選擇自下  
 述取代基群 β 中之 1~5 個任意基之 C<sub>1-6</sub> 烷基或可具有選擇  
 自下述取代基群 α 中之 1~3 個任意基之下述取代基

(xxix)~(xxxii)；

(xxix)C<sub>6-10</sub> 芳基、(xxx)雜芳基、(xxxii)C<sub>3-7</sub> 環烷基或

(xxxii)雜環烷基；

或，Z 與 R<sup>7</sup> 鍵結並與鄰接之氮原子共同形成可具有選擇自下述取代基群 α 中之 1~3 個任意基之脂環式胺基；或

R<sup>c</sup> 與 R<sup>d</sup> 鍵結並與鄰接之氮原子共同形成可具有選擇自下述取代基群 α 中之 1~3 個任意基之脂環式胺基；

R<sup>b</sup> 為 C<sub>2-7</sub> 烷氧羰基、C<sub>1-6</sub> 烷磺醯基胺基、C<sub>6-10</sub> 芳磺醯基胺基、可具有選擇自下述取代基群 β 中之 1~5 個任意基之 C<sub>1-6</sub> 烷基或可具有選擇自下述取代基群 α 中之 1~3 個任意基之下述取代基 (xxxiii)~(xxxvi)；

(xxxiii)C<sub>6-10</sub> 芳基、(xxxiv)雜芳基、(xxxv)C<sub>3-7</sub> 環烷基或 (xxxvi)雜環烷基；

R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup> 及 R<sup>g</sup> 各自獨立為氫原子、氟基、胺甲醯基、C<sub>2-7</sub> 醯基、C<sub>2-7</sub> 烷氧羰基、C<sub>6-10</sub> 芳(C<sub>2-7</sub> 烷氧羰)基、硝基、C<sub>1-6</sub> 烷磺醯基、磺醯胺基、甲脒基(carbamimidoyl)或可具有選擇自下述取代基群 β 中之 1~5 個任意基之 C<sub>1-6</sub> 烷基；或

R<sup>e</sup> 與 R<sup>f</sup> 鍵結形成伸乙基；或

R<sup>f</sup> 與 R<sup>g</sup> 鍵結並與鄰接之氮原子共同形成可具有選擇自下述取代基群 α 中之任意基之脂環式胺基；

Q 為 -C<sub>1-6</sub> 伸烷基 -、-C<sub>2-6</sub> 伸烯基 -、-C<sub>2-6</sub> 伸炔基 -  
 、-C<sub>1-6</sub> 伸烷基 -O-、-C<sub>1-6</sub> 伸烷基 -S-、-O-C<sub>1-6</sub> 伸烷基 -  
 、-S-C<sub>1-6</sub> 伸烷基 -、-C<sub>1-6</sub> 伸烷基 -O-C<sub>1-6</sub> 伸烷基 -、-C<sub>1-6</sub> 伸  
 烷基 -S-C<sub>1-6</sub> 伸烷基 -、-CON(R<sup>8</sup>)-、-N(R<sup>8</sup>)CO-、-C<sub>1-6</sub> 伸烷

基  $-\text{CON}(\text{R}^8)-$  或  $-\text{CON}(\text{R}^8)-\text{C}_{1-6}$  伸烷基 - ；

$\text{R}^8$  為氫原子或  $\text{C}_{1-6}$  烷基 ；

環 A 為  $\text{C}_{6-10}$  芳基或雜芳基) ；

另一方為氫原子、羥基、胺基、鹵素原子、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、氰基、羧基、 $\text{C}_{2-7}$  烷氧羰基、胺甲醯基、單或二( $\text{C}_{1-6}$  烷)胺基、鹵化( $\text{C}_{1-6}$  烷)基、羥( $\text{C}_{1-6}$  烷)基、氰( $\text{C}_{1-6}$  烷)基、羧( $\text{C}_{1-6}$  烷)基、 $\text{C}_{2-7}$  烷氧羰( $\text{C}_{1-6}$  烷)基、胺甲醯( $\text{C}_{1-6}$  烷)基、胺( $\text{C}_{1-6}$  烷)基、單或二( $\text{C}_{1-6}$  烷)胺( $\text{C}_{1-6}$  烷)基、鹵化( $\text{C}_{1-6}$  烷氧)基、羥( $\text{C}_{1-6}$  烷氧)基、羧( $\text{C}_{1-6}$  烷氧)基、 $\text{C}_{2-7}$  烷氧羰( $\text{C}_{1-6}$  烷氧)基、胺甲醯( $\text{C}_{1-6}$  烷氧)基、胺( $\text{C}_{1-6}$  烷氧)基、單或二( $\text{C}_{1-6}$  烷)胺( $\text{C}_{1-6}$  烷氧)基、 $\text{C}_{3-7}$  環烷基、 $\text{C}_{3-7}$  環烷基氧基、 $\text{C}_{3-7}$  環烷( $\text{C}_{1-6}$  烷)基或  $\text{C}_{3-7}$  環烷( $\text{C}_{1-6}$  烷氧)基 ；

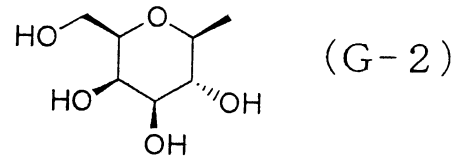
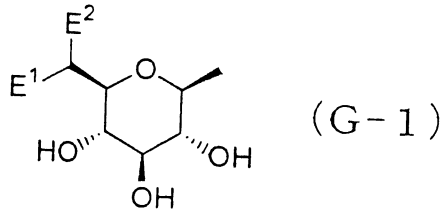
$\text{R}^2$  與  $\text{R}^3$  各自獨立為氫原子、羥基、胺基、鹵素原子、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、氰基、羧基、 $\text{C}_{2-7}$  烷氧羰基、胺甲醯基、單或二( $\text{C}_{1-6}$  烷)胺基、鹵化( $\text{C}_{1-6}$  烷)基、羥( $\text{C}_{1-6}$  烷)基、氰( $\text{C}_{1-6}$  烷)基、羧( $\text{C}_{1-6}$  烷)基、 $\text{C}_{2-7}$  烷氧羰( $\text{C}_{1-6}$  烷)基、胺甲醯( $\text{C}_{1-6}$  烷)基、胺( $\text{C}_{1-6}$  烷)基、單或二( $\text{C}_{1-6}$  烷)胺( $\text{C}_{1-6}$  烷)基、鹵化( $\text{C}_{1-6}$  烷氧)基、羥( $\text{C}_{1-6}$  烷氧)基、羧( $\text{C}_{1-6}$  烷氧)基、 $\text{C}_{2-7}$  烷氧羰( $\text{C}_{1-6}$  烷氧)基、胺甲醯( $\text{C}_{1-6}$  烷氧)基、胺( $\text{C}_{1-6}$  烷氧)基、單或二( $\text{C}_{1-6}$  烷)胺( $\text{C}_{1-6}$  烷氧)基、 $\text{C}_{3-7}$  環烷基、 $\text{C}_{3-7}$  環烷基氧基、 $\text{C}_{3-7}$  環烷( $\text{C}_{1-6}$  烷)基或  $\text{C}_{3-7}$  環烷( $\text{C}_{1-6}$  烷氧)基 ；

$\text{A}^1$  為 O、S、 $\text{NR}^9$  ；

$\text{A}^2$  為 CH 或 N ；

$\text{R}^9$  為氫原子或  $\text{C}_{1-6}$  烷基 ；

G 為以一般式 (G-1) 或 (G-2) 所示之基；



$E^1$  為氫原子、氟原子或羥基；

$E^2$  為氫原子、氟原子、甲基或羥甲基等；

[取代基群  $\alpha$ ]

鹵素原子、羥基、胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵化 ( $C_{1-6}$  烷) 基、鹵化 ( $C_{1-6}$  烷氧) 基、羥 ( $C_{1-6}$  烷) 基、 $C_{2-7}$  烷氧羰 ( $C_{1-6}$  烷) 基、羥 ( $C_{1-6}$  烷氧) 基、胺 ( $C_{1-6}$  烷) 基、胺 ( $C_{1-6}$  烷氧) 基、單或二 ( $C_{1-6}$  烷) 胺基、單或二 [羥 ( $C_{1-6}$  烷)] 胺基、 $C_{1-6}$  烷磺醯基、 $C_{1-6}$  烷磺醯基胺基、 $C_{1-6}$  烷磺醯基胺 ( $C_{1-6}$  烷) 基、羧基、 $C_{2-7}$  烷氧羰基、胺磺醯基及  $-\text{CON}(\text{R}^{\text{II}}) \text{R}^{\text{I}}$ ；

[取代基群  $\beta$ ]

鹵素原子、羥基、胺基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷硫基、鹵化 ( $C_{1-6}$  烷氧) 基、鹵化 ( $C_{1-6}$  烷硫) 基、羥 ( $C_{1-6}$  烷氧) 基、羥 ( $C_{1-6}$  烷硫) 基、胺 ( $C_{1-6}$  烷氧) 基、胺 ( $C_{1-6}$  烷硫) 基、單或二 ( $C_{1-6}$  烷) 胺基、單或二 [羥 ( $C_{1-6}$  烷)] 胺基、脲基、磺醯胺基、單或二 ( $C_{1-6}$  烷) 脲基、單或二 [羥 ( $C_{1-6}$  烷)] 脲基、單或二 ( $C_{1-6}$  烷) 磺醯胺基、單或二 [羥 ( $C_{1-6}$  烷)] 磺醯胺基、 $C_{2-7}$  醯基胺

基、胺(C<sub>2-7</sub> 醯基胺)基、C<sub>1-6</sub> 烷磺醯基、C<sub>1-6</sub> 烷磺醯基胺基、  
 胺甲醯(C<sub>1-6</sub> 烷磺醯基胺)基、羧基、C<sub>2-7</sub> 烷氧羰基、-CON(R<sup>II</sup>)  
 R<sup>I</sup> 及可具有選擇自上述取代基群 α 中之 1~3 個任意基之下  
 述取代基 (xxxvii)~(xxxxviii)；

(xxxvii)C<sub>6-10</sub> 芳基、(xxxviii)C<sub>6-10</sub> 芳基-O-、(xxxix)C<sub>6-10</sub>  
 芳(C<sub>1-6</sub> 烷氧)基、(xxxx)C<sub>6-10</sub> 芳(C<sub>1-6</sub> 烷硫)基、(xxxxi)雜  
 芳基、(xxxxii)雜芳基-O-、(xxxxiii)C<sub>3-7</sub> 環烷基、(xxxxiv)  
 C<sub>3-7</sub> 環烷基-O-、(xxxxv)雜環烷基、(xxxxvi)雜環烷  
 基-O-、(xxxxvii)脂環式胺基或(xxxxviii)芳香族環狀胺  
 基；

R<sup>II</sup> 與 R<sup>I</sup> 各自獨立為氫原子或可具有選擇自下述取代基  
 群 γ 中之 1~3 個任意基之 C<sub>1-6</sub> 烷基；或

兩者鍵結並與鄰接之氮原子共同形成可具有選擇自下  
 述取代基群 δ 中之 1~3 個任意基之脂環式胺基；

[取代基群 γ]

鹵素原子、羥基、胺基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、鹵化(C<sub>1-6</sub> 烷氧)基、  
 羥(C<sub>1-6</sub> 烷氧)基、胺(C<sub>1-6</sub> 烷氧)基、單或二(C<sub>1-6</sub> 烷)胺基、  
 單或二[羥(C<sub>1-6</sub> 烷)]胺基、脲基、磺醯胺基、單或二(C<sub>1-6</sub>  
 烷)脲基、單或二[羥(C<sub>1-6</sub> 烷)]脲基、單或二(C<sub>1-6</sub> 烷)磺醯  
 胺基、單或二[羥(C<sub>1-6</sub> 烷)]磺醯胺基、C<sub>2-7</sub> 醯基胺基、胺(C<sub>2-7</sub>  
 醯基胺)基、C<sub>1-6</sub> 烷磺醯基、C<sub>1-6</sub> 烷磺醯基胺基、胺甲醯(C<sub>1-6</sub>  
 烷磺醯基胺)基、羧基、C<sub>2-7</sub> 烷氧羰基、胺磺醯基及 -CON(R<sup>I</sup>)  
 R<sup>K</sup>；

[取代基群 δ]

鹵素原子、羥基、胺基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、鹵化( $C_{1-6}$ 烷)基、鹵化( $C_{1-6}$ 烷氧)基、羥( $C_{1-6}$ 烷)基、 $C_{2-7}$ 烷氧羰( $C_{1-6}$ 烷)基、羥( $C_{1-6}$ 烷氧)基、胺( $C_{1-6}$ 烷)基、胺( $C_{1-6}$ 烷氧)基、單或二( $C_{1-6}$ 烷)胺基、單或二[羥( $C_{1-6}$ 烷)]胺基、 $C_{1-6}$ 烷磺醯基、 $C_{1-6}$ 烷磺醯基胺基、 $C_{1-6}$ 烷磺醯基胺( $C_{1-6}$ 烷)基、羧基、 $C_{2-7}$ 烷氧羰基、胺磺醯基及 $-\text{CON}(\text{R}^{\text{J}})\text{R}^{\text{K}}$ ;

$\text{R}^{\text{J}}$ 與 $\text{R}^{\text{K}}$ 各自獨立為氫原子或可具有選擇自羥基、胺基、單或二( $C_{1-6}$ 烷)胺基、 $C_{2-7}$ 烷氧羰基、胺甲醯基中之任意1~3個基之 $C_{1-6}$ 烷基；或

兩者鍵結並與鄰接之氮原子共同形成可具有選擇自羥基、胺基、單或二( $C_{1-6}$ 烷)胺基、 $C_{1-6}$ 烷基、羥( $C_{1-6}$ 烷)基、 $C_{2-7}$ 烷氧羰基、 $C_{2-7}$ 烷氧羰( $C_{1-6}$ 烷)基及胺甲醯基中之任意1~3個基之脂環式胺基。

2. 如申請專利範圍第1項之縮合雜環衍生物或其藥理學上容許之鹽或該等之前驅藥，其中，Q為亞甲基、伸乙基、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 。

3. 如申請專利範圍第2項之縮合雜環衍生物或其藥理學上容許之鹽或該等之前驅藥，其中，Q為伸乙基。

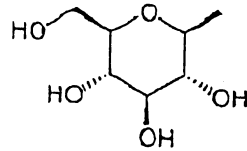
4. 如申請專利範圍第2項之縮合雜環衍生物或其藥理學上容許之鹽或該等之前驅藥，其中，Q為亞甲基。

5. 如申請專利範圍第1項之縮合雜環衍生物或其藥理學上容許之鹽或該等之前驅藥，其中， $\text{R}^5$ 及 $\text{R}^6$ 各自獨立為氫原子、羥基、鹵素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 烯氧基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{2-6}$ 烯硫基、鹵化

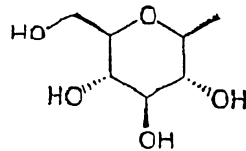
(C<sub>1-6</sub> 烷)基、鹵化(C<sub>1-6</sub> 烷氧)基、鹵化(C<sub>1-6</sub> 烷硫)基、羥(C<sub>1-6</sub> 烷)基、羥(C<sub>2-6</sub> 烯)基、羥(C<sub>1-6</sub> 烷氧)基或羥(C<sub>1-6</sub> 烷硫)基。

6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之縮合雜環衍生物或其藥理學上容許之鹽或該等之前驅藥，其中，環 A 為苯環或吡啶環。

7. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之縮合雜環衍生物或其藥理學上容許之鹽或該等之前驅藥，其中，G 為以下式表示之基：



8. 如申請專利範圍第 6 項之縮合雜環衍生物或其藥理學上容許之鹽或該等之前驅藥，其中，G 為以下式表示之基：



9. 一種醫藥組成物，其特徵為，含有申請專利範圍第 1 項之縮合雜環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或該等之前驅藥作為有效成分。

10. 一種人體 SGLT 活性抑制劑，其特徵為，含有申請專利範圍第 1 項之縮合雜環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或該等之前驅藥作為有效成分。

11. 如申請專利範圍第 10 項之人體 SGLT 活性抑制劑，



其中，SGLT 為 SGLT1 及 / 或 SGLT2。

12. 如申請專利範圍第 10 項之人體 SGLT 活性抑制劑，其為飯後高血糖抑制劑。

13. 如申請專利範圍第 10 項之人體 SGLT 活性抑制劑，其為由高血糖症所引起疾病之預防或治療劑。

14. 如申請專利範圍第 13 項之人體 SGLT 活性抑制劑，其中，由高血糖症所引起之疾病為選擇自糖尿病、葡萄糖耐性異常、糖尿病性併發症、肥胖症、高胰島素血症、高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、脂肪代謝異常、動脈粥樣硬化症、高血壓、鬱血性心竭、浮腫、高尿酸血症及痛風所構成群組中之疾病。

15. 如申請專利範圍第 10 項之人體 SGLT 活性抑制劑，其為阻止葡萄糖耐性異常者轉移為糖尿病之轉移阻止劑。

16. 如申請專利範圍第 9 項之醫藥組成物，其中，劑型為緩釋性製劑。

17. 如申請專利範圍第 10 項之人體 SGLT 活性抑制劑，其中，劑型為緩釋性製劑。

18. 一種飯後高血糖之抑制方法，其特徵為，係有效量投予申請專利範圍第 1 項之縮合雜環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或該等之前驅藥而成。

19. 一種因高血糖症所引起疾病之預防或治療方法，其特徵為，係有效量投予申請專利範圍第 1 項之縮合雜環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或該等之前驅藥而成。

20. 如申請專利範圍第 19 項之預防或治療方法，其中，

由高血糖症所引起之疾病為選擇自糖尿病、葡萄糖耐性異常、糖尿病性併發症、肥胖症、高胰島素血症、高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、脂肪代謝異常、動脈粥樣硬化症、高血壓、鬱血性心竭、浮腫、高尿酸血症及痛風所構成群組中之疾病。

21. 一種阻止葡萄糖耐性異常者轉移為糖尿病之轉移阻止方法，其特徵為，係有效量投予申請專利範圍第 1 項之縮合雜環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或該等之前驅藥而成。

22. 一種申請專利範圍第 1 項之縮合雜環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或該等之前驅藥之應用，係用以製造飯後高血糖抑制用醫藥組成物。

23. 一種申請專利範圍第 1 項之縮合雜環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或該等之前驅藥之應用，係用以製造因高血糖症所引起疾病之預防或治療用醫藥組成物。

24. 如申請專利範圍第 23 項之應用，其中，由高血糖症所引起之疾病為選擇自糖尿病、葡萄糖耐性異常、糖尿病性併發症、肥胖症、高胰島素血症、高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、脂肪代謝異常、動脈粥樣硬化症、高血壓、鬱血性心竭、浮腫、高尿酸血症及痛風所構成群組中之疾病。

25. 一種申請專利範圍第 1 項之縮合雜環衍生物或其藥理學上所容許之鹽或該等之前驅藥之應用，係用以製造阻止葡萄糖耐性異常者轉移為糖尿病之轉移阻止用醫藥組成

物。

26. 如申請專利範圍第 9 項之醫藥組成物，其中，係與選擇自胰島素敏感性增強劑、糖吸收抑制劑、雙胍藥、胰島素分泌促進劑、SGLT2 活性抑制劑、胰島素或胰島素類似物、升糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激劑、三肽酶 II 抑制劑、二肽酶 IV 抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B 抑制劑、肝醣磷酸化酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、果糖二磷酸酶抑制劑、丙酮酸去氫酶抑制劑、肝醣新生抑制劑、D-手肌醇(D-chiroinositol)、肝醣合成酵素激酶-3 抑制劑、升糖素樣胜肽-1、升糖素樣胜肽-1 類似物、升糖素樣胜肽-1 促效劑、香樹素(amylin)、香樹素類似物、香樹素促效劑、醛糖還原酶抑制劑、後期糖化最終產物(advanced glycation endproducts)生成抑制劑、蛋白質激酶 C 抑制劑、 $\gamma$ -胺基丁酸受體拮抗劑、鈉離子通道拮抗劑、轉錄因子 NF- $\kappa$ B 抑制劑、脂質過氧化酶抑制劑、N-乙酰化- $\alpha$ -連結酸性二肽酶(N-acetylated- $\alpha$ -linked-acid dipeptidase)抑制劑、胰島素樣生長因子-I、血小板來源生長因子、血小板來源生長因子類似物、上皮增殖因子、神經生長因子、肉鹼衍生物、尿核苷、5-羥基-1-甲基乙內醯脲、EGB-761、必莫克默(bimoclomol)、舒得塞(sulodexide)、Y-128、止瀉劑、瀉劑、羥甲基戊二醯輔酶 A 還原酶抑制劑、纖維酸衍生物、 $\beta_3$ -腎上腺素受體促效劑、醯基輔酶 A：膽固醇醯基轉移酶抑制劑、丙丁酚(Probucol)、甲狀腺受體促效劑、膽固醇吸收抑制劑、脂

酶抑制劑、微粒體三酸甘油酯轉移蛋白質抑制劑、脂肪加  
 氧酶抑制劑、肉鹼棕櫚醯基轉移酶抑制劑、薰烯合成酶抑  
 制劑、低比重脂蛋白受體增強劑、菸鹼酸衍生物、膽汁酸  
 吸附劑、鈉共軛膽汁酸轉移因子抑制劑、膽固醇酯轉移蛋  
 白抑制劑、食慾抑制劑、血管升壓素轉換酶抑制劑、中性  
 肽鏈內切酶抑制劑、血管升壓素 II 受體拮抗劑、內皮素轉  
 換酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、利尿劑、鈣離子拮抗劑、  
 血管擴張性降血壓劑、交感神經阻斷劑、中樞性降血壓劑、  
 $\alpha_2$ -腎上腺素受體促效劑、抗血小板劑、尿酸生成抑制劑、  
 尿酸排泄促進劑及尿酸性化劑所構成群組中之至少 1 種藥  
 劑組合而成。

27. 如申請專利範圍第 10 項之人體 SGLT 活性抑制劑，  
 其中，係與選擇自胰島素敏感性增強劑、糖吸收抑制劑、  
 雙胍藥、胰島素分泌促進劑、SGLT2 活性抑制劑、胰島素  
 或胰島素類似物、升糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺  
 激劑、三肽酶 II 抑制劑、二肽酶 IV 抑制劑、蛋白質酪胺  
 酸磷酸酶 1B 抑制劑、肝糖磷酸化酶抑制劑、葡萄糖-6-磷  
 酸酶抑制劑、果糖二磷酸酶抑制劑、丙酮酸去氫酶抑制劑、  
 肝糖新生抑制劑、D-手肌醇、肝糖合成酵素激酶-3 抑制  
 劑、升糖素樣胜肽-1、升糖素樣胜肽-1 類似物、升糖素樣  
 胜肽-1 促效劑、香樹素、香樹素類似物、香樹素促效劑、  
 醛糖還原酶抑制劑、後期糖化最終產物生成抑制劑、蛋白  
 質激酶 C 抑制劑、 $\gamma$ -氨基丁酸受體拮抗劑、鈉離子通道拮  
 抗劑、轉錄因子 NF- $\kappa$ B 抑制劑、脂質過氧化酶抑制劑、N-

乙醯化- $\alpha$ -連結酸性二肽酶抑制劑、胰島素樣生長因子-I、血小板來源生長因子、血小板來源生長因子類似物、上皮增殖因子、神經生長因子、肉鹼衍生物、尿核苷、5-羥基-1-甲基乙內醯脲、EGB-761、必莫克默、舒得塞、Y-128、止瀉劑、瀉劑、羥甲基戊二醯輔酶 A 還原酶抑制劑、纖維酸衍生物、 $\beta_3$ -腎上腺素受體促效劑、醯基輔酶 A：膽固醇醯基轉移酶抑制劑、丙丁酚、甲狀腺受體促效劑、膽固醇吸收抑制劑、脂酶抑制劑、微粒體三酸甘油酯轉移蛋白質抑制劑、脂肪加氧酶抑制劑、肉鹼棕櫚醯基轉移酶抑制劑、鯊烯合成酶抑制劑、低比重脂蛋白受體增強劑、菸鹼酸衍生物、膽汁酸吸附劑、鈉共軛膽汁酸轉移因子抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白抑制劑、食慾抑制劑、血管升壓素轉換酶抑制劑、中性肽鏈內切酶抑制劑、血管升壓素 II 受體拮抗劑、內皮素轉換酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、利尿劑、鈣離子拮抗劑、血管擴張性降血壓劑、交感神經阻斷劑、中樞性降血壓劑、 $\alpha_2$ -腎上腺素受體促效劑、抗血小板劑、尿酸生成抑制劑、尿酸排泄促進劑及尿酸性化劑所構成群組中之至少 1 種藥劑組合而成。

28. 如申請專利範圍第 18 項之飯後高血糖抑制方法，其中，投予選擇自胰島素敏感性增強劑、糖吸收抑制劑、雙胍藥、胰島素分泌促進劑、SGLT2 活性抑制劑、胰島素或胰島素類似物、升糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激劑、三肽酶 II 抑制劑、二肽酶 IV 抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B 抑制劑、肝醣磷酸化酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸

酶抑制劑、果糖二磷酸酶抑制劑、丙酮酸去氫酶抑制劑、肝醣新生抑制劑、D-手肌醇、肝醣合成酵素激酶-3抑制劑、升糖素樣胜肽-1、升糖素樣胜肽-1類似物、升糖素樣胜肽-1促效劑、香樹素、香樹素類似物、香樹素促效劑、醛糖還原酶抑制劑、後期糖化最終產物生成抑制劑、蛋白質激酶C抑制劑、 $\gamma$ -胺基丁酸受體拮抗劑、鈉離子通道拮抗劑、轉錄因子NF- $\kappa$ B抑制劑、脂質過氧化酶抑制劑、N-乙酰化- $\alpha$ -連結酸性二肽酶抑制劑、胰島素樣生長因子-I、血小板來源生長因子、血小板來源生長因子類似物、上皮增殖因子、神經生長因子、肉鹼衍生物、尿核苷、5-羥基-1-甲基乙內醯脲、EGB-761、必莫克默、舒得塞、Y-128、止瀉劑、瀉劑、羥甲基戊二醯輔酶A還原酶抑制劑、纖維酸衍生物、 $\beta_3$ -腎上腺素受體促效劑、醯基輔酶A：膽固醇醯基轉移酶抑制劑、丙丁酚、甲狀腺受體促效劑、膽固醇吸收抑制劑、脂酶抑制劑、微粒體三酸甘油脂轉移蛋白質抑制劑、脂肪加氧酶抑制劑、肉鹼棕櫚醯基轉移酶抑制劑、鯊烯合成酶抑制劑、低比重脂蛋白受體增強劑、菸鹼酸衍生物、膽汁酸吸附劑、鈉共軛膽汁酸轉移因子抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白抑制劑、食慾抑制劑、血管升壓素轉換酶抑制劑、中性肽鏈內切酶抑制劑、血管升壓素II受體拮抗劑、內皮素轉換酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、利尿劑、鈣離子拮抗劑、血管擴張性降血壓劑、交感神經阻斷劑、中樞性降血壓劑、 $\alpha_2$ -腎上腺素受體促效劑、抗血小板劑、尿酸生成抑制劑、尿酸排泄促進劑及尿酸性化劑

所構成群組中之至少 1 種藥劑而成。

29. 如申請專利範圍第 19 項之因高血糖症所引起疾病之預防或治療方法，其中，組合並投予選擇自胰島素敏感性增強劑、糖吸收抑制劑、雙胍藥、胰島素分泌促進劑、SGLT2 活性抑制劑、胰島素或胰島素類似物、升糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激劑、三肽酶 II 抑制劑、二肽酶 IV 抑制劑、蛋白質酪氨酸磷酸酶 1B 抑制劑、肝糖磷酸化酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、果糖二磷酸酶抑制劑、丙酮酸去氫酶抑制劑、肝糖新生抑制劑、D-手肌醇、肝糖合成酵素激酶-3 抑制劑、升糖素樣胜肽-1、升糖素樣胜肽-1 類似物、升糖素樣胜肽-1 促效劑、香樹素、香樹素類似物、香樹素促效劑、醛糖還原酶抑制劑、後期糖化最終產物生成抑制劑、蛋白質激酶 C 抑制劑、 $\gamma$ -胺基丁酸受體拮抗劑、鈉離子通道拮抗劑、轉錄因子 NF- $\kappa$ B 抑制劑、脂質過氧化酶抑制劑、N-乙酰化- $\alpha$ -連結酸性二肽酶抑制劑、胰島素樣生長因子-1、血小板來源生長因子、血小板來源生長因子類似物、上皮增殖因子、神經生長因子、肉鹼衍生物、尿核苷、5-羥基-1-甲基乙內醯脲、EGB-761、必莫克默、舒得塞、Y-128、止瀉劑、瀉劑、羥甲基戊二醯輔酶 A 還原酶抑制劑、纖維酸衍生物、 $\beta_3$ -腎上腺素受體促效劑、醯基輔酶 A：膽固醇醯基轉移酶抑制劑、丙丁酚、甲狀腺受體促效劑、膽固醇吸收抑制劑、脂酶抑制劑、微粒體三酸甘油酯轉移蛋白質抑制劑、脂肪加氧酶抑制劑、肉鹼棕櫚醯基轉移酶抑制劑、鯊烯合成酶抑制劑、低比重脂蛋白受體

增強劑、菸鹼酸衍生物、膽汁酸吸附劑、鈉共軛膽汁酸轉移因子抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白抑制劑、食慾抑制劑、血管升壓素轉換酶抑制劑、中性肽鏈內切酶抑制劑、血管升壓素 II 受體拮抗劑、內皮素轉換酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、利尿劑、鈣離子拮抗劑、血管擴張性降血壓劑、交感神經阻斷劑、中樞性降血壓劑、 $\alpha_2$ -腎上腺素受體促效劑、抗血小板劑、尿酸生成抑制劑、尿酸排泄促進劑及尿酸性化劑所構成群組中之至少 1 種藥劑而成。

30. 如申請專利範圍第 21 項之阻止葡萄糖耐性異常者轉移為糖尿病之阻止轉移方法，其中，組合並投予選擇自胰島素敏感性增強劑、糖吸收抑制劑、雙胍藥、胰島素分泌促進劑、SGLT2 活性抑制劑、胰島素或胰島素類似物、升糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激劑、三肽酶 II 抑制劑、二肽酶 IV 抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B 抑制劑、肝醣磷酸化酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、果糖二磷酸酶抑制劑、丙酮酸去氫酶抑制劑、肝醣新生抑制劑、D-手肌醇、肝醣合成酵素激酶-3 抑制劑、升糖素樣勝肽-1、升糖素樣勝肽-1 類似物、升糖素樣勝肽-1 促效劑、香樹素、香樹素類似物、香樹素促效劑、醛糖還原酶抑制劑、後期糖化最終產物生成抑制劑、蛋白質激酶 C 抑制劑、 $\gamma$ -胺基丁酸受體拮抗劑、鈉離子通道拮抗劑、轉錄因子 NF- $\kappa$ B 抑制劑、脂質過氧化酶抑制劑、N-乙酰醯化- $\alpha$ -連結酸性二肽酶抑制劑、胰島素樣生長因子-1、血小板來源生長因子、血小板來源生長因子類似物、上皮增殖因子、神經生長因



子、肉鹼衍生物、尿核苷、5-羥基-1-甲基乙內醯脲、  
EGB-761、必莫克默、舒得塞、Y-128、止瀉劑、瀉劑、羥  
甲基戊二醯輔酶 A 還原酶抑制劑、纖維酸衍生物、 $\beta_3$ -腎上  
腺素受體促效劑、醯基輔酶 A:膽固醇醯基轉移酶抑制劑、  
丙丁酚、甲狀腺受體促效劑、膽固醇吸收抑制劑、脂酶抑  
制劑、微粒體三酸甘油脂轉移蛋白質抑制劑、脂肪加氧酶  
抑制劑、肉鹼棕櫚醯基轉移酶抑制劑、鯊烯合成酶抑制劑、  
低比重脂蛋白受體增強劑、菸鹼酸衍生物、膽汁酸吸附劑、  
鈉共軛膽汁酸轉移因子抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白抑制  
劑、食慾抑制劑、血管升壓素轉換酶抑制劑、中性肽鏈內  
切酶抑制劑、血管升壓素 II 受體拮抗劑、內皮素轉換酶抑  
制劑、內皮素受體拮抗劑、利尿劑、鈣離子拮抗劑、血管  
擴張性降血壓劑、交感神經阻斷劑、中樞性降血壓劑、 $\alpha_2$ -  
腎上腺素受體促效劑、抗血小板劑、尿酸生成抑制劑、尿  
酸排泄促進劑及尿酸性化劑所構成群組中之至少 1 種藥劑  
而成。

31. 一種包含下述 (A) 及 (B) 之藥物的用途，係用於製造  
飯後高血糖抑制用醫藥組成物，

(A) 為申請專利範圍第 1 項之縮合雜環衍生物或其藥理  
學上容許之鹽或該等之前驅藥，及

(B) 為選擇自胰島素敏感性增強劑、糖吸收抑制劑、雙  
胍藥、胰島素分泌促進劑、SGLT2 活性抑制劑、胰島素或  
胰島素類似物、升糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激  
劑、三肽酶 II 抑制劑、二肽酶 IV 抑制劑、蛋白質酪胺酸

磷酸酶 1B 抑制劑、肝醣磷酸化酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、果糖二磷酸酶抑制劑、丙酮酸去氫酶抑制劑、肝醣新生抑制劑、D-手肌醇、肝醣合成酵素激酶-3 抑制劑、升糖素樣胜肽-1、升糖素樣胜肽-1 類似物、升糖素樣胜肽-1 促效劑、香樹素、香樹素類似物、香樹素促效劑、醛糖還原酶抑制劑、後期糖化最終產物生成抑制劑、蛋白質激酶 C 抑制劑、 $\gamma$ -胺基丁酸受體拮抗劑、鈉離子通道拮抗劑、轉錄因子 NF- $\kappa$ B 抑制劑、脂質過氧化酶抑制劑、N-乙醯化- $\alpha$ -連結酸性二肽酶抑制劑、胰島素樣生長因子-1、血小板來源生長因子、血小板來源生長因子類似物、上皮增殖因子、神經生長因子、肉鹼衍生物、尿核苷、5-羥基-1-甲基乙內醯脲、EGB-761、必莫克默、舒得塞、Y-128、止瀉劑、瀉劑、羥甲基戊二醯輔酶 A 還原酶抑制劑、纖維酸衍生物、 $\beta_3$ -腎上腺素受體促效劑、醯基輔酶 A：膽固醇醯基轉移酶抑制劑、丙丁酚、甲狀腺受體促效劑、膽固醇吸收抑制劑、脂酶抑制劑、微粒體三酸甘油脂轉移蛋白質抑制劑、脂肪加氧酶抑制劑、肉鹼棕櫚醯基轉移酶抑制劑、鯊烯合成酶抑制劑、低比重脂蛋白受體增強劑、菸鹼酸衍生物、膽汁酸吸附劑、鈉共軛膽汁酸轉移因子抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白抑制劑、食慾抑制劑、血管升壓素轉換酶抑制劑、中性肽鏈內切酶抑制劑、血管升壓素 II 受體拮抗劑、內皮素轉換酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、利尿劑、鈣離子拮抗劑、血管擴張性降血壓劑、交感神經阻斷劑、中樞性降血壓劑、 $\alpha_2$ -腎上腺素受體促效劑、抗血

小板劑、尿酸生成抑制劑、尿酸排泄促進劑及尿酸鹼性化劑所構成群組中之至少 1 種藥劑。

32. 一種包含下述 (A) 及 (B) 之藥物的用途，係用於製造飯後高血糖抑制用醫藥組成物，

(A) 為申請專利範圍第 1 項之縮合雜環衍生物或其藥理學上容許之鹽或該等之前驅藥，及

(B) 為選擇自胰島素敏感性增強劑、糖吸收抑制劑、雙胍藥、胰島素分泌促進劑、SGLT2 活性抑制劑、胰島素或胰島素類似物、升糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激劑、三肽酶 II 抑制劑、二肽酶 IV 抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B 抑制劑、肝醣磷酸化酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、果糖二磷酸酶抑制劑、丙酮酸去氫酶抑制劑、肝醣新生抑制劑、D-手肌醇、肝醣合成酵素激酶-3 抑制劑、升糖素樣胜肽-1、升糖素樣胜肽-1 類似物、升糖素樣胜肽-1 促效劑、香樹素、香樹素類似物、香樹素促效劑、醛糖還原酶抑制劑、後期糖化最終產物生成抑制劑、蛋白質激酶 C 抑制劑、 $\gamma$ -胺基丁酸受體拮抗劑、鈉離子通道拮抗劑、轉錄因子 NF- $\kappa$ B 抑制劑、脂質過氧化酶抑制劑、N-乙酰化- $\alpha$ -連結酸性二肽酶抑制劑、胰島素樣生長因子-I、血小板來源生長因子、血小板來源生長因子類似物、上皮增殖因子、神經生長因子、肉鹼衍生物、尿核苷、5-羥基-1-甲基乙內醯脲、EGB-761、必莫克默、舒得塞、Y-128、止瀉劑、瀉劑、羥甲基戊二醯輔酶 A 還原酶抑制劑、纖維酸衍生物、 $\beta_3$ -腎上腺素受體促效劑、醯基輔酶 A：膽

固醇醯基轉移酶抑制劑、丙丁酚、甲狀腺受體促效劑、膽固醇吸收抑制劑、脂酶抑制劑、微粒體三酸甘油脂轉移蛋白質抑制劑、脂肪加氧酶抑制劑、肉鹼棕櫚醯基轉移酶抑制劑、鯊烯合成酶抑制劑、低比重脂蛋白受體增強劑、菸鹼酸衍生物、膽汁酸吸附劑、鈉共軛膽汁酸轉移因子抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白抑制劑、食慾抑制劑、血管升壓素轉換酶抑制劑、中性肽鏈內切酶抑制劑、血管升壓素 II 受體拮抗劑、內皮素轉換酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、利尿劑、鈣離子拮抗劑、血管擴張性降血壓劑、交感神經阻斷劑、中樞性降血壓劑、 $\alpha_2$ -腎上腺素受體促效劑、抗血小板劑、尿酸生成抑制劑、尿酸排泄促進劑及尿酸鹼性化劑所構成群組中之至少 1 種藥劑。

33. 一種包含下述 (A) 及 (B) 之藥物的用途，係用於製造飯後高血糖抑制用醫藥組成物，

(A) 為申請專利範圍第 1 項之縮合雜環衍生物或其藥理學上容許之鹽或該等之前驅藥，及

(B) 為選擇自胰島素敏感性增強劑、糖吸收抑制劑、雙胍藥、胰島素分泌促進劑、SGLT2 活性抑制劑、胰島素或胰島素類似物、升糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激劑、三肽酶 II 抑制劑、二肽酶 IV 抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B 抑制劑、肝糖磷酸化酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、果糖二磷酸酶抑制劑、丙酮酸去氫酶抑制劑、肝糖新生抑制劑、D-手肌醇、肝糖合成酵素激酶-3 抑制劑、升糖素樣勝肽-1、升糖素樣勝肽-1 類似物、升糖素樣

胜肽-1 促效劑、香樹素、香樹素類似物、香樹素促效劑、  
醛糖還原酶抑制劑、後期糖化最終產物生成抑制劑、蛋白質  
激酶 C 抑制劑、 $\gamma$ -氨基丁酸受體拮抗劑、鈉離子通道拮  
抗劑、轉錄因子 NF- $\kappa$ B 抑制劑、脂質過氧化酶抑制劑、N-  
乙酰化- $\alpha$ -連結酸性二肽酶抑制劑、胰島素樣生長因  
子-1、血小板來源生長因子、血小板來源生長因子類似物、  
上皮增殖因子、神經生長因子、肉鹼衍生物、尿核苷、5-  
羥基-1-甲基乙內醯脲、EGB-761、必莫克默、舒得塞、  
Y-128、止瀉劑、瀉劑、羥甲基戊二醯輔酶 A 還原酶抑制劑、  
纖維酸衍生物、 $\beta_3$ -腎上腺素受體促效劑、醯基輔酶 A：膽  
固醇醯基轉移酶抑制劑、丙丁酚、甲狀腺受體促效劑、膽  
固醇吸收抑制劑、脂酶抑制劑、微粒體三酸甘油酯轉移蛋  
白質抑制劑、脂肪加氧酶抑制劑、肉鹼棕櫚醯基轉移酶抑  
制劑、鯊烯合成酶抑制劑、低比重脂蛋白受體增強劑、菸  
鹼酸衍生物、膽汁酸吸附劑、鈉共軛膽汁酸轉移因子抑制  
劑、膽固醇酯轉移蛋白抑制劑、食慾抑制劑、血管升壓素  
轉換酶抑制劑、中性肽鏈內切酶抑制劑、血管升壓素 II  
受體拮抗劑、內皮素轉換酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、  
利尿劑、鈣離子拮抗劑、血管擴張性降血壓劑、交感神經  
阻斷劑、中樞性降血壓劑、 $\alpha_2$ -腎上腺素受體促效劑、抗血  
小板劑、尿酸生成抑制劑、尿酸排泄促進劑及尿酸性化劑  
所構成群組中之至少 1 種藥劑。

十一、圖式：

：

○

●

●

●

## 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

