

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580006211.5

[51] Int. Cl.

C07H 17/00 (2006.01)  
A61K 31/7042 (2006.01)  
A61P 3/04 (2006.01)  
A61P 3/06 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01)  
A61P 7/10 (2006.01)

[43] 公开日 2007年3月21日

[11] 公开号 CN 1934122A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

[22] 申请日 2005.3.3

[21] 申请号 200580006211.5

[30] 优先权

[32] 2004.3.4 [33] JP [31] 61429/2004

[86] 国际申请 PCT/JP2005/004152 2005.3.3

[87] 国际公布 WO2005/085265 日 2005.9.15

[85] 进入国家阶段日期 2006.8.28

[71] 申请人 橘生药品工业株式会社

地址 日本长野县

[72] 发明人 伏见信彦 藤仓秀纪 伊佐治正幸

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司

代理人 刘慧 杨青

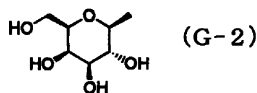
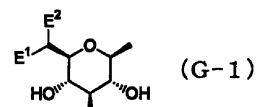
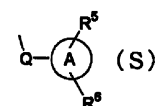
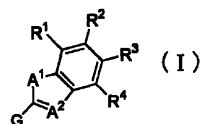
权利要求书 16 页 说明书 64 页

[54] 发明名称

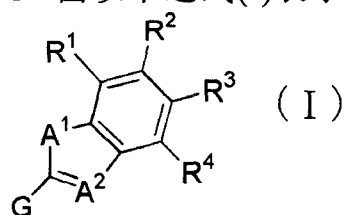
稠合杂环衍生物、包含该稠合杂环衍生物的药物组合物、及其药学应用

[57] 摘要

本发明提供由(I)通式表示的含氮的稠合环状衍生物、或其可药用盐、或其前药，其表现出优异的人SGLT活性抑制作用并且可用于预防或治疗与高血糖症有关的疾病如糖尿病、餐后高血糖、葡萄糖耐量异常、糖尿病并发症或肥胖症，在式中，R<sup>1</sup>和R<sup>4</sup>之一表示通式(S)的基团(其中R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>表示H、OH、卤素原子等；Q表示亚烷基等；和环A表示芳基等)；而另一个表示H、OH、氨基等；R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>表示H、OH、氨基、卤素原子、和任选被取代的烷基等；A<sup>1</sup>表示O、S等；A<sup>2</sup>表示CH或N；G表示通式(G-1)或(G-2)的基团(E<sup>1</sup>表示H、F或OH；E<sup>2</sup>表示H、F、甲基等)，以及包含该稠合环状衍生物、或其可药用盐、或其前药的药物组合物，及其药学应用。

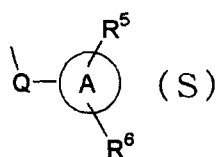


1. 由以下通式(I)表示的稠合杂环衍生物:



其中

$R^1$  和  $R^4$  之一表示以下通式所示的基团:



[在式中,  $R^5$  和  $R^6$  独立地表示氢原子、羟基、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯氧基、 $C_{1-6}$  烷基硫基、 $C_{2-6}$  烯基硫基、卤代( $C_{1-6}$  烷基)基团、卤代( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、卤代( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团、羟基( $C_{1-6}$  烷基)基团、羟基( $C_{2-6}$  烯基)基团、羟基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、羟基( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团、羧基、羧基( $C_{1-6}$  烷基)基团、羧基( $C_{2-6}$  烯基)基团、羧基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、羧基( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基( $C_{1-6}$  烷基)基团、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基( $C_{2-6}$  烯基)基团、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团、 $C_{1-6}$  烷基亚磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、-U-V-W-N( $R^7$ )-Z、或在环上可具有选自以下取代基组  $\alpha$  的 1-3 个取代基的任意以下取代基(i)到 (xxviii);

(i) $C_{6-10}$  芳基、(ii) $C_{6-10}$  芳基-O-、(iii) $C_{6-10}$  芳基-S-、(iv) $C_{6-10}$  芳基( $C_{1-6}$  烷基)基团、(v) $C_{6-10}$  芳基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、(vi) $C_{6-10}$  芳基( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团、(vii)杂芳基、(viii)杂芳基-O-、(ix)杂芳基-S-、(x)杂芳基( $C_{1-6}$  烷基)基团、(xi)杂芳基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、(xii)杂芳基( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团、(xiii) $C_{3-7}$  环烷基、(xiv) $C_{3-7}$  环烷基-O-、(xv) $C_{3-7}$  环烷基-S-、(xvi) $C_{3-7}$  环烷基( $C_{1-6}$  烷基)基团、(xvii) $C_{3-7}$  环烷基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、(xviii) $C_{3-7}$  环烷基( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团、(xix)杂环烷基、(xx)杂环烷基-O-、(xxi)杂环

烷基-S-、(xxii)杂环烷基(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团、(xxiii)杂环烷基(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团、(xxiv)杂环烷基(C<sub>1-6</sub> 烷基硫基)基团、(xxv)芳香族环状氨基、(xxvi)芳香族环状氨基(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团或(xxvii)芳香族环状氨基(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团、(xxviii)芳香族环状氨基(C<sub>1-6</sub> 烷基硫基)基团，

J 表示可具有羟基的 C<sub>1-6</sub> 亚烷基、或 C<sub>2-6</sub> 亚烯基；

U 表示-O-、-S-或单键，条件是当 U 为-O-或-S-时，V 和 W 中的至少一个不是单键；

V 表示可具有羟基的 C<sub>1-6</sub> 亚烷基、C<sub>2-6</sub> 亚烯基或单键；

W 表示-CO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=NH)-或单键；

Z 独立地表示氢原子、C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基、C<sub>6-10</sub> 芳基(C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基)基团、甲酰基、-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> 和 R<sup>D</sup> 独立地表示氢原子、可具有选自以下取代基组 β 的 1-5 个取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基、或可具有选自以下取代基组 α 的 1-3 个取代基的任意以下取代基(xxix)到(xxxii)；

(xxix)C<sub>6-10</sub> 芳基、(xxx)杂芳基、(xxxi)C<sub>3-7</sub> 环烷基或(xxxii)杂环烷基，或 Z 和 R<sup>7</sup> 与相邻的氮原子结合在一起形成可具有选自以下取代基组 α 的 1-3 个取代基的脂肪族环状氨基；

或者 R<sup>C</sup> 和 R<sup>D</sup> 与相邻的氮原子结合在一起形成可具有选自以下取代基组 α 的 1-3 个取代基的脂肪族环状氨基；

R<sup>B</sup> 表示 C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基氨基、C<sub>6-10</sub> 芳基磺酰基氨基、可具有选自以下取代基组 β 的 1-5 个取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基、或可具有选自以下取代基组 α 的 1-3 个取代基的任意以下取代基(xxxiii)到(xxxvi)；

(xxxiii)C<sub>6-10</sub> 芳基、(xxxiv)杂芳基、(xxxv)C<sub>3-7</sub> 环烷基或(xxxvi)杂环烷基，

R<sup>E</sup>、R<sup>F</sup> 和 R<sup>G</sup> 独立地表示氢原子、氰基、氨基甲酰基、C<sub>2-7</sub> 酰基、C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基、C<sub>6-10</sub> 芳基(C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基)基团、硝基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基、磺酰胺基团、脒基、或可具有选自以下取代基组 β 的 1-5 个取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基；

或者  $R^E$  和  $R^F$  结合在一起形成亚乙基；

或者  $R^F$  和  $R^G$  与相邻的氮原子结合在一起形成可具有选自以下取代基组  $\alpha$  的任意取代基的脂肪族环状氨基；

Q 表示  $-C_{1-6}$  亚烷基-、 $-C_{2-6}$  亚烯基-、 $-C_{2-6}$  亚炔基-、 $-C_{1-6}$  亚烷基-O-、 $-C_{1-6}$  亚烷基-S-、 $-O-C_{1-6}$  亚烷基-、 $-S-C_{1-6}$  亚烷基-、 $-C_{1-6}$  亚烷基-O- $C_{1-6}$  亚烷基-、 $-C_{1-6}$  亚烷基-S- $C_{1-6}$  亚烷基-、 $-\text{CON}(R^8)-$ 、 $-\text{N}(R^8)\text{CO}-$ 、 $-C_{1-6}$  亚烷基- $\text{CON}(R^8)-$ 或 $-\text{CON}(R^8)-C_{1-6}$  亚烷基-；

$R^8$  表示氢原子或  $C_{1-6}$  烷基；

环 A 表示  $C_{6-10}$  芳基或杂芳基]

$R^1$  和  $R^4$  中的另一个表示氢原子、羟基、氨基、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、氰基、羧基、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基、氨基甲酰基、单或二( $C_{1-6}$  烷基)氨基、卤代( $C_{1-6}$  烷基)基团、羟基( $C_{1-6}$  烷基)基团、氰基( $C_{1-6}$  烷基)基团、羧基( $C_{1-6}$  烷基)基团、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基( $C_{1-6}$  烷基)基团、氨基甲酰基( $C_{1-6}$  烷基)基团、氨基( $C_{1-6}$  烷基)基团、单或二( $C_{1-6}$  烷基)氨基( $C_{1-6}$  烷基)基团、卤代( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、羟基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、羧基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、氨基甲酰基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、氨基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、单或二( $C_{1-6}$  烷基)氨基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、 $C_{3-7}$  环烷基、 $C_{3-7}$  环烷氧基、 $C_{3-7}$  环烷基( $C_{1-6}$  烷基)基团、或  $C_{3-7}$  环烷基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团；

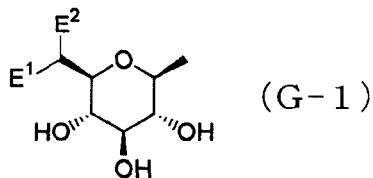
$R^2$  和  $R^3$  独立地表示氢原子、羟基、氨基、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、氰基、羧基、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基、氨基甲酰基、单或二( $C_{1-6}$  烷基)氨基、卤代( $C_{1-6}$  烷基)基团、羟基( $C_{1-6}$  烷基)基团、氰基( $C_{1-6}$  烷基)基团、羧基( $C_{1-6}$  烷基)基团、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基( $C_{1-6}$  烷基)基团、氨基甲酰基( $C_{1-6}$  烷基)基团、氨基( $C_{1-6}$  烷基)基团、单或二( $C_{1-6}$  烷基)氨基( $C_{1-6}$  烷基)基团、卤代( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、羟基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、羧基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、氨基甲酰基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、氨基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、单或二( $C_{1-6}$  烷基)氨基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、 $C_{3-7}$  环烷基、 $C_{3-7}$  环烷氧基、 $C_{3-7}$  环烷基( $C_{1-6}$  烷基)基团、或  $C_{3-7}$  环烷基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团；

$A^1$  表示 O、S 或  $\text{NR}^9$ ；

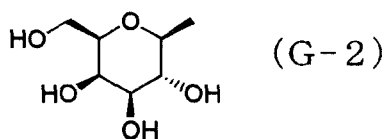
$A^2$  表示 CH 或 N;

$R^9$  表示氢原子或  $C_{1-6}$  烷基;

G 表示下式的基团:



或者下式的基团



$E^1$  表示氢原子、氟原子或羟基;

$E^2$  表示氢原子、氟原子、甲基或羟甲基;

[取代基组 $\alpha$ ]

卤素原子、羟基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代( $C_{1-6}$  烷基)基团、卤代( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、羟基( $C_{1-6}$  烷基)基团、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基( $C_{1-6}$  烷基)基团、羟基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、氨基( $C_{1-6}$  烷基)基团、氨基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、单或二( $C_{1-6}$  烷基)氨基、单或二[羟基( $C_{1-6}$  烷基)]氨基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基( $C_{1-6}$  烷基)基团、羧基、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基、氨磺酰基和  $-\text{CON}(\text{R}^{\text{H}})\text{R}^{\text{I}}$ ,

[取代基组 $\beta$ ]

卤素原子、羟基、氨基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基硫基、卤代( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、卤代( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团、羟基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、羟基( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团、氨基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、氨基( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团、单或二( $C_{1-6}$  烷基)氨基、单或二[羟基( $C_{1-6}$  烷基)]氨基、脲基、磺酰胺基、单或二( $C_{1-6}$  烷基)脲基、单或二[羟基( $C_{1-6}$  烷基)]脲基、单或二( $C_{1-6}$  烷基)磺酰胺基、单或二[羟基( $C_{1-6}$  烷基)]磺酰胺基、 $C_{2-7}$  酰基氨基、氨基( $C_{2-7}$  酰基氨基)基团、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基、氨基甲酰基( $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基)基团、羧基、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基、 $-\text{CON}(\text{R}^{\text{H}})\text{R}^{\text{I}}$ 、和可具有选自以上取代基组 $\alpha$ 的 1-3 个取代基的任意以下取代基(xxxvii)到 (xxxxviii);

(xxxvii)C<sub>6-10</sub> 芳基、(xxxviii)C<sub>6-10</sub> 芳基-O-、(xxxix)C<sub>6-10</sub> 芳基(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团、(xxxx)C<sub>6-10</sub> 芳基(C<sub>1-6</sub> 烷基硫基)基团、(xxxxi)杂芳基、(xxxxii)杂芳基-O-、(xxxxiii)C<sub>3-7</sub> 环烷基、(xxxxiv)C<sub>3-7</sub> 环烷基-O-、(xxxxv)杂环烷基、(xxxxvi)杂环烷基-O-、(xxxxvii)脂肪族环状氨基或(xxxxviii)芳香族环状氨基，

R<sup>H</sup> 和 R<sup>I</sup> 独立地表示氢原子或可具有选自以下取代基组  $\gamma$  的 1-3 个取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基；

或者 R<sup>H</sup> 和 R<sup>I</sup> 两者与相邻的氮原子结合在一起形成可具有选自以下取代基组  $\delta$  的 1-3 个取代基的脂肪族环状氨基；

[取代基组  $\gamma$ ]

卤素原子、羟基、氨基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、卤代(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团、羟基(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团、氨基(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团、单或二(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基、单或二[羟基(C<sub>1-6</sub> 烷基)]氨基、脲基、磺酰胺基、单或二(C<sub>1-6</sub> 烷基)脲基、单或二[羟基(C<sub>1-6</sub> 烷基)]脲基、单或二(C<sub>1-6</sub> 烷基)磺酰胺基、单或二[羟基(C<sub>1-6</sub> 烷基)]磺酰胺基、C<sub>2-7</sub> 酰基氨基、氨基(C<sub>2-7</sub> 酰基氨基)基团、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基氨基、氨基甲酰基(C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基氨基)基团、羧基、C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基、氨磺酰基和-CON(R<sup>J</sup>)R<sup>K</sup>，

[取代基组  $\delta$ ]

卤素原子、羟基、氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、卤代(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团、卤代(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团、羟基(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团、C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团、羟基(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团、氨基(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团、氨基(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团、单或二(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基、单或二[羟基(C<sub>1-6</sub> 烷基)]氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基氨基(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团、羧基、C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基、氨磺酰基和-CON(R<sup>J</sup>)R<sup>K</sup>，

R<sup>J</sup> 和 R<sup>K</sup> 独立地表示氢原子或可具有任意 1-3 个取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基，所述取代基选自羟基、氨基、单或二(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基、C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基和氨基甲酰基；

或者 R<sup>J</sup> 和 R<sup>K</sup> 两者与相邻的氮原子结合在一起形成可具有任意 1-3 个取代基的脂肪族环状氨基，所述取代基选自羟基、氨基、单或二(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基、羟基(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团、C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基、C<sub>2-7</sub>

烷氧基羰基(C<sub>1-6</sub>烷基)基团和氨基甲酰基，  
或其可药用盐、或其前药。

2. 权利要求 1 所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药，  
其中 Q 表示亚甲基、亚乙基、-OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>O-、-SCH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>S-。

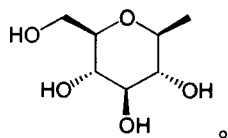
3. 权利要求 2 所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药，  
其中 Q 表示亚乙基。

4. 权利要求 2 所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药，  
其中 Q 表示亚甲基。

5. 权利要求 1 所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药，  
其中 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 独立地表示氢原子、羟基、卤素原子、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯  
基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基硫基、C<sub>2-6</sub> 烯基硫基、  
卤代(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团、卤代(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团、卤代(C<sub>1-6</sub> 烷基硫基)基团、  
羟基(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团、羟基(C<sub>2-6</sub> 烯基)基团、羟基(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团或羟  
基(C<sub>1-6</sub> 烷基硫基)基团。

6. 权利要求 1 到 5 中任一项所述的稠合杂环衍生物、或其可药用  
盐、或其前药，其中环 A 表示苯环或吡啶环。

7. 权利要求 1 到 6 中任一项所述的稠合杂环衍生物、或其可药用  
盐、或其前药，其中 G 表示下式的基团：



8. 药学组合物，其包括权利要求 1 到 7 中任一项所述的稠合杂环  
衍生物、或其可药用盐、或其前药作为活性组分。

9. 人 SGLT 活性抑制剂，其包括权利要求 1 到 7 中任一项所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药作为活性组分。

10. 权利要求 9 所述的人 SGLT 活性抑制剂，其中 SGLT 为 SGLT1 和/或 SGLT2。

11. 权利要求 9 所述的人 SGLT 活性抑制剂，其是餐后高血糖抑制药。

12. 权利要求 9 所述的人 SGLT 活性抑制剂，其是用于预防或治疗与高血糖症有关的疾病的药物。

13. 权利要求 12 所述的人 SGLT 活性抑制剂，其中与高血糖症有关的疾病为选自以下的疾病：糖尿病、葡萄糖耐量异常、糖尿病性并发症、肥胖症、高胰岛素血症、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、脂代谢异常、动脉粥样硬化、高血压、充血性心力衰竭、水肿、高尿酸血症和痛风。

14. 权利要求 9 所述的人 SGLT 活性抑制剂，其是用于抑制主体中葡萄糖耐量异常发展为糖尿病的药物。

15. 权利要求 8 所述的药物组合物，其中剂型为持续释放制剂。

16. 权利要求 9 所述的人 SGLT 活性抑制剂，其中剂型为持续释放制剂。

17. 抑制餐后高血糖的方法，其包括给药有效量的权利要求 1 到 7 中任一项所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药。

18. 预防或治疗与高血糖症有关的疾病的方法，其包括给药有效



量的权利要求 1 到 7 中任一项所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药。

19. 权利要求 18 所述的预防或治疗方法，其中与高血糖症有关的疾病为选自以下的疾病：糖尿病、葡萄糖耐量异常、糖尿病性并发症、肥胖症、高胰岛素血症、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、脂代谢异常、动脉粥样硬化、高血压、充血性心力衰竭、水肿、高尿酸血症和痛风。

20. 抑制主体中葡萄糖耐量异常发展为糖尿病的方法，其包括给药有效量的权利要求 1 到 7 中任一项所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药。

21. 权利要求 1 到 7 中任一项所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药在生产用于抑制餐后高血糖的药物组合物中的应用。

22. 权利要求 1 到 7 中任一项所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药在生产用于预防或治疗与高血糖症有关的疾病的药物组合物中的应用。

23. 权利要求 22 所述的应用，其中与高血糖症有关的疾病为选自以下的疾病：糖尿病、葡萄糖耐量异常、糖尿病性并发症、肥胖症、高胰岛素血症、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、脂代谢异常、动脉粥样硬化、高血压、充血性心力衰竭、水肿、高尿酸血症和痛风。

24. 权利要求 1 到 7 中任一项所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药在生产用于抑制主体中葡萄糖耐量异常发展为糖尿病的药物组合物中的应用。

25. 权利要求 8 所述的药物组合物, 其包括与选自以下的至少一种药物组合: 胰岛素敏感性增强剂、糖吸收抑制剂、双胍类药、胰岛素分泌增强剂、SGLT2 抑制剂、胰岛素或胰岛素类似物、胰升糖素受体拮抗剂、胰岛素受体激酶兴奋剂、三肽肽酶 II 抑制剂、二肽肽酶 IV 抑制剂、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖双磷酸酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶抑制剂、肝糖异生抑制剂、D-chiroinsitol、糖原合酶激酶-3 抑制剂、胰升糖素样肽-1、胰升糖素样肽-1 类似物、胰升糖素样肽-1 激动剂、淀粉不溶素、淀粉不溶素类似物、淀粉不溶素激动剂、醛糖还原酶抑制剂、高级糖基化终产物形成抑制剂、蛋白激酶 C 抑制剂、 $\gamma$ -氨基丁酸受体拮抗剂、钠通道拮抗剂、转录因子 NF- $\kappa$ B 抑制剂、脂质过氧化物酶抑制剂、N-乙酰化- $\alpha$ -连接的-酸-二肽酶抑制剂、胰岛素样生长因子-I、血小板衍生生长因子、血小板衍生生长因子类似物、表皮生长因子、神经生长因子、肉碱衍生物、尿苷、5-羟基-1-甲基乙内酰尿、EGB-761、bimoclomol、舒洛地特、Y-128、止泻药、泻药、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂、贝特类化合物、 $\beta_3$ -肾上腺素受体激动剂、酰基-辅酶 A 胆固醇酰基转移酶抑制剂、普罗布考、甲状腺激素受体激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂酶抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂、脂氧合酶抑制剂、肉碱棕榈酰基转移酶抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、低密度脂蛋白受体增强剂、烟酸衍生物、胆汁酸螯合剂、钠/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、胆固醇酯转运蛋白抑制剂、食欲抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂、中性肽链内切酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、内皮肽转化酶抑制剂、内皮肽受体拮抗剂、利尿药、钙拮抗剂、血管扩张性抗高血压药、交感神经阻断剂、中枢性抗高血压药、 $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动剂、抗血小板药物、尿酸合成抑制剂、尿酸排泄促进药和尿碱化药。

26. 权利要求 9 所述的人 SGLT 活性抑制剂, 其包括与选自以下的至少一种药物组合: 胰岛素敏感性增强剂、糖吸收抑制剂、双胍类药、胰岛素分泌增强剂、SGLT2 抑制剂、胰岛素或胰岛素类似物、胰升糖素受体拮抗剂、胰岛素受体激酶兴奋剂、三肽肽酶 II 抑制剂、二肽肽

酶 IV 抑制剂、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖双磷酸酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶抑制剂、肝糖异生抑制剂、D-chiroinsitol、糖原合酶激酶-3 抑制剂、胰升糖素样肽-1、胰升糖素样肽-1 类似物、胰升糖素样肽-1 激动剂、淀粉不溶素、淀粉不溶素类似物、淀粉不溶素激动剂、醛糖还原酶抑制剂、高级糖基化终产物形成抑制剂、蛋白激酶 C 抑制剂、 $\gamma$ -氨基丁酸受体拮抗剂、钠通道拮抗剂、转录因子 NF- $\kappa$ B 抑制剂、脂质过氧化物酶抑制剂、N-乙酰化- $\alpha$ -连接的-酸-二肽酶抑制剂、胰岛素样生长因子-I、血小板衍生长因子、血小板衍生长因子类似物、表皮生长因子、神经生长因子、肉碱衍生物、尿苷、5-羟基-1-甲基乙内酰尿、EGB-761、bimoclomol、舒洛地特、Y-128、止泻药、泻药、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂、贝特类化合物、 $\beta_3$ -肾上腺素受体激动剂、酰基-辅酶 A 胆固醇酰基转移酶抑制剂、普罗布考、甲状腺激素受体激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂酶抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂、脂氧合酶抑制剂、肉碱棕榈酰基转移酶抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、低密度脂蛋白受体增强剂、烟酸衍生物、胆汁酸螯合剂、钠/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、胆固醇酯转运蛋白抑制剂、食欲抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂、中性肽链内切酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、内皮肤转化酶抑制剂、内皮肤受体拮抗剂、利尿药、钙拮抗剂、血管扩张性抗高血压药、交感神经阻断剂、中枢性抗高血压药、 $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动剂、抗血小板药物、尿酸合成抑制剂、尿酸排泄促进药和尿碱化药。

27. 权利要求 17 所述的抑制餐后高血糖的方法，其包括与选自以下的至少一种药物组合给药：胰岛素敏感性增强剂、糖吸收抑制剂、双胍类药、胰岛素分泌增强剂、SGLT2 抑制剂、胰岛素或胰岛素类似物、胰升糖素受体拮抗剂、胰岛素受体激酶兴奋剂、三肽肽酶 II 抑制剂、二肽肽酶 IV 抑制剂、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖双磷酸酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶抑制剂、肝糖异生抑制剂、D-chiroinsitol、糖原合酶激酶-3 抑制剂、胰升糖素样肽-1、胰升糖素样肽-1 类似物、胰升糖素样肽-1 激动

剂、淀粉不溶素、淀粉不溶素类似物、淀粉不溶素激动剂、醛糖还原酶抑制剂、高级糖基化终产物形成抑制剂、蛋白激酶 C 抑制剂、 $\gamma$ -氨基丁酸受体拮抗剂、钠通道拮抗剂、转录因子 NF- $\kappa$ B 抑制剂、脂质过氧化物酶抑制剂、N-乙酰化- $\alpha$ -连接的-酸-二肽酶抑制剂、胰岛素样生长因子-I、血小板衍生长因子、血小板衍生长因子类似物、表皮生长因子、神经生长因子、肉碱衍生物、尿苷、5-羟基-1-甲基乙内酰尿、EGB-761、bimoclomol、舒洛地特、Y-128、止泻药、泻药、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂、贝特类化合物、 $\beta_3$ -肾上腺素受体激动剂、酰基-辅酶 A 胆固醇酰基转移酶抑制剂、普罗布考、甲状腺激素受体激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂酶抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂、脂氧合酶抑制剂、肉碱棕榈酰基转移酶抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、低密度脂蛋白受体增强剂、烟酸衍生物、胆汁酸螯合剂、钠/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、胆固醇酯转运蛋白抑制剂、食欲抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂、中性肽链内切酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、内皮肽转化酶抑制剂、内皮肽受体拮抗剂、利尿药、钙拮抗剂、血管扩张性抗高血压药、交感神经阻断剂、中枢性抗高血压药、 $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动剂、抗血小板药物、尿酸合成抑制剂、尿酸排泄促进药和尿碱化药。

28. 权利要求 18 所述的预防或治疗与高血糖症有关的疾病的方法，其包括与选自以下的至少一种药物组合给药：胰岛素敏感性增强剂、糖吸收抑制剂、双胍类药、胰岛素分泌增强剂、SGLT2 抑制剂、胰岛素或胰岛素类似物、胰升糖素受体拮抗剂、胰岛素受体激酶兴奋剂、三肽肽酶 II 抑制剂、二肽肽酶 IV 抑制剂、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖双磷酸酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶抑制剂、肝糖异生抑制剂、D-chiroinsitol、糖原合酶激酶-3 抑制剂、胰升糖素样肽-1、胰升糖素样肽-1 类似物、胰升糖素样肽-1 激动剂、淀粉不溶素、淀粉不溶素类似物、淀粉不溶素激动剂、醛糖还原酶抑制剂、高级糖基化终产物形成抑制剂、蛋白激酶 C 抑制剂、 $\gamma$ -氨基丁酸受体拮抗剂、钠通道拮抗剂、转录因子 NF- $\kappa$ B

抑制剂、脂质过氧化物酶抑制剂、N-乙酰化- $\alpha$ -连接的-酸-二肽酶抑制剂、胰岛素样生长因子-I、血小板衍生生长因子、血小板衍生生长因子类似物、表皮生长因子、神经生长因子、肉碱衍生物、尿苷、5-羟基-1-甲基乙内酰尿、EGB-761、bimoclolmol、舒洛地特、Y-128、止泻药、泻药、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂、贝特类化合物、 $\beta_3$ -肾上腺素受体激动剂、酰基-辅酶 A 胆固醇酰基转移酶抑制剂、普罗布考、甲状腺激素受体激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂酶抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂、脂氧合酶抑制剂、肉碱棕榈酰基转移酶抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、低密度脂蛋白受体增强剂、烟酸衍生物、胆汁酸螯合剂、钠/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、胆固醇酯转运蛋白抑制剂、食欲抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂、中性肽链内切酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、内肽转化酶抑制剂、内肽受体拮抗体、利尿药、钙拮抗剂、血管扩张性抗高血压药、交感神经阻断剂、中枢性抗高血压药、 $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动剂、抗血小板药物、尿酸合成抑制剂、尿酸排泄促进药和尿碱化药。

29. 权利要求 19 所述的抑制主体中葡萄糖耐量异常发展为糖尿病的方法，其包括与选自以下的至少一种药物组合给药：胰岛素敏感性增强剂、糖吸收抑制剂、双胍类药、胰岛素分泌增强剂、SGLT2 抑制剂、胰岛素或胰岛素类似物、胰升糖素受体拮抗体、胰岛素受体激酶兴奋剂、三肽酶 II 抑制剂、二肽酶 IV 抑制剂、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖双磷酸酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶抑制剂、肝糖异生抑制剂、D-chiroinsitol、糖原合酶激酶-3 抑制剂、胰升糖素样肽-1、胰升糖素样肽-1 类似物、胰升糖素样肽-1 激动剂、淀粉不溶素、淀粉不溶素类似物、淀粉不溶素激动剂、醛糖还原酶抑制剂、高级糖基化终产物形成抑制剂、蛋白激酶 C 抑制剂、 $\gamma$ -氨基丁酸受体拮抗体、钠通道拮抗剂、转录因子 NF- $\kappa$ B 抑制剂、脂质过氧化物酶抑制剂、N-乙酰化- $\alpha$ -连接的-酸-二肽酶抑制剂、胰岛素样生长因子-I、血小板衍生生长因子、血小板衍生生长因子类似物、表皮生长因子、神经生长因子、肉碱衍生物、尿苷、5-羟基-1-甲

基乙内酰尿、EGB-761、bimoclolol、舒洛地特、Y-128、止泻药、泻药、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂、贝特类化合物、 $\beta_3$ -肾上腺素受体激动剂、酰基-辅酶 A 胆固醇酰基转移酶抑制剂、普罗布考、甲状腺激素受体激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂酶抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂、脂氧合酶抑制剂、肉碱棕榈酰基转移酶抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、低密度脂蛋白受体增强剂、烟酸衍生物、胆汁酸螯合剂、钠/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、胆固醇酯转运蛋白抑制剂、食欲抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂、中性肽链内切酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、内肽转化酶抑制剂、内肽受体拮抗体、利尿药、钙拮抗剂、血管扩张性抗高血压药、交感神经阻断剂、中枢性抗高血压药、 $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动剂、抗血小板药物、尿酸合成抑制剂、尿酸排泄促进药和尿碱化药。

30. (A)与(B)在生产用于抑制餐后高血糖的药物组合物中的应用,其中(A)为权利要求 1 到 7 中任一项所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药, (B)为选自以下的至少一种药物: 胰岛素敏感性增强剂、糖吸收抑制剂、双胍类药、胰岛素分泌增强剂、SGLT2 抑制剂、胰岛素或胰岛素类似物、胰升糖素受体拮抗体、胰岛素受体激酶兴奋剂、三肽肽酶 II 抑制剂、二肽肽酶 IV 抑制剂、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖双磷酸酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶抑制剂、肝糖异生抑制剂、D-chiroinsitol、糖原合酶激酶-3 抑制剂、胰升糖素样肽-1、胰升糖素样肽-1 类似物、胰升糖素样肽-1 激动剂、淀粉不溶素、淀粉不溶素类似物、淀粉不溶素激动剂、醛糖还原酶抑制剂、高级糖基化终产物形成抑制剂、蛋白激酶 C 抑制剂、 $\gamma$ -氨基丁酸受体拮抗体、钠通道拮抗剂、转录因子 NF- $\kappa$ B 抑制剂、脂质过氧化物酶抑制剂、N-乙酰化- $\alpha$ -连接的-酸-二肽酶抑制剂、胰岛素样生长因子-I、血小板衍生生长因子、血小板衍生生长因子类似物、表皮生长因子、神经生长因子、肉碱衍生物、尿苷、5-羟基-1-甲基乙内酰尿、EGB-761、bimoclolol、舒洛地特、Y-128、止泻药、泻药、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂、贝特类化合物、 $\beta_3$ -肾上腺素受

体激动剂、酰基-辅酶 A 胆固醇酰基转移酶抑制剂、普罗布考、甲状腺激素受体激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂酶抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂、脂氧合酶抑制剂、肉碱棕榈酰基转移酶抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、低密度脂蛋白受体增强剂、烟酸衍生物、胆汁酸螯合剂、钠/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、胆固醇酯转运蛋白抑制剂、食欲抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂、中性肽链内切酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、内肽转化酶抑制剂、内肽受体拮抗体、利尿药、钙拮抗剂、血管扩张性抗高血压药、交感神经阻断剂、中枢性抗高血压药、 $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动剂、抗血小板药物、尿酸合成抑制剂、尿酸排泄促进药和尿碱化药。

31. (A)与(B)在生产用于预防或治疗与高血糖症有关的疾病的药物组合物中的应用,其中(A)为权利要求 1 到 7 中任一项所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药,(B)为选自以下的至少一种药物:胰岛素敏感性增强剂、糖吸收抑制剂、双胍类药、胰岛素分泌增强剂、SGLT2 抑制剂、胰岛素或胰岛素类似物、胰升糖素受体拮抗体、胰岛素受体激酶兴奋剂、三肽肽酶 II 抑制剂、二肽肽酶 IV 抑制剂、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖双磷酸酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶抑制剂、肝糖异生抑制剂、D-chiroinsitol、糖原合酶激酶-3 抑制剂、胰升糖素样肽-1、胰升糖素样肽-1 类似物、胰升糖素样肽-1 激动剂、淀粉不溶素、淀粉不溶素类似物、淀粉不溶素激动剂、醛糖还原酶抑制剂、高级糖基化终产物形成抑制剂、蛋白激酶 C 抑制剂、 $\gamma$ -氨基丁酸受体拮抗体、钠通道拮抗剂、转录因子 NF- $\kappa$ B 抑制剂、脂质过氧化物酶抑制剂、N-乙酰化- $\alpha$ -连接的-酸-二肽酶抑制剂、胰岛素样生长因子-I、血小板衍生生长因子、血小板衍生生长因子类似物、表皮生长因子、神经生长因子、肉碱衍生物、尿苷、5-羟基-1-甲基乙内酰尿、EGB-761、bimoclomol、舒洛地特、Y-128、止泻药、泻药、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂、贝特类化合物、 $\beta_3$ -肾上腺素受体激动剂、酰基-辅酶 A 胆固醇酰基转移酶抑制剂、普罗布考、甲状腺激素受体激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂酶抑制剂、微粒

体甘油三酯转运蛋白抑制剂、脂氧合酶抑制剂、肉碱棕榈酰基转移酶抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、低密度脂蛋白受体增强剂、烟酸衍生物、胆汁酸螯合剂、钠/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、胆固醇酯转运蛋白抑制剂、食欲抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂、中性肽链内切酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、内皮肤转化酶抑制剂、内皮肤受体拮抗剂、利尿药、钙拮抗剂、血管扩张性抗高血压药、交感神经阻断剂、中枢性抗高血压药、 $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动剂、抗血小板药物、尿酸合成抑制剂、尿酸排泄促进药和尿碱化药。

32. (A)与(B)在生产用于抑制主体中葡萄糖耐量异常发展为糖尿病的药物组合物中的应用，其中(A)为权利要求 1 到 7 中任一项所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药，(B)为选自以下的至少一种药物：胰岛素敏感性增强剂、糖吸收抑制剂、双胍类药、胰岛素分泌增强剂、SGLT2 抑制剂、胰岛素或胰岛素类似物、胰升糖素受体拮抗剂、胰岛素受体激酶兴奋剂、三肽肽酶 II 抑制剂、二肽肽酶 IV 抑制剂、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖双磷酸酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶抑制剂、肝糖异生抑制剂、D-chiroinsitol、糖原合酶激酶-3 抑制剂、胰升糖素样肽-1、胰升糖素样肽-1 类似物、胰升糖素样肽-1 激动剂、淀粉不溶素、淀粉不溶素类似物、淀粉不溶素激动剂、醛糖还原酶抑制剂、高级糖基化终产物形成抑制剂、蛋白激酶 C 抑制剂、 $\gamma$ -氨基丁酸受体拮抗剂、钠通道拮抗剂、转录因子 NF- $\kappa$ B 抑制剂、脂质过氧化物酶抑制剂、N-乙酰化- $\alpha$ -连接的-酸-二肽酶抑制剂、胰岛素样生长因子-I、血小板衍生生长因子、血小板衍生生长因子类似物、表皮生长因子、神经生长因子、肉碱衍生物、尿苷、5-羟基-1-甲基乙内酰尿、EGB-761、bimoclolol、舒洛地特、Y-128、止泻药、泻药、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂、贝特类化合物、 $\beta_3$ -肾上腺素受体激动剂、酰基-辅酶 A 胆固醇酰基转移酶抑制剂、普罗布考、甲状腺激素受体激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂酶抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂、脂氧合酶抑制剂、肉碱棕榈酰基转移酶抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、低密度脂蛋白受体增



强剂、烟酸衍生物、胆汁酸螯合剂、钠/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、胆固醇酯转运蛋白抑制剂、食欲抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂、中性肽链内切酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、内肽转化酶抑制剂、内肽受体拮抗体、利尿药、钙拮抗剂、血管扩张性抗高血压药、交感神经阻断剂、中枢性抗高血压药、 $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动剂、抗血小板药物、尿酸合成抑制剂、尿酸排泄促进药和尿碱化药。

稠合杂环衍生物、包含该稠合  
杂环衍生物的药物组合物、及其药学应用

### 技术领域

本发明涉及可用作药物的稠合杂环衍生物及其可药用盐或其前药，包括该稠合杂环衍生物及其可药用盐或其前药的药物组合物，及其药学应用。

更具体地，本发明涉及可作为用于预防或治疗与高血糖症有关的疾病如糖尿病、葡萄糖耐量异常、糖尿病性并发症或肥胖症的药物的具有人 SGLT 活性抑制作用的稠合杂环衍生物、其可药用盐或其前药；包括该稠合杂环衍生物、其可药用盐或其前药的药物组合物；及其药学应用。

### 背景技术

糖尿病为具有饮食改变和缺乏运动的背景的一种生活习惯病。因此，在患有糖尿病的患者中进行饮食疗法和运动疗法。此外，当其充分的控制和继续的实施困难时，同时进行药物疗法。另外，已经由大规模临床试验证实，有必要对血糖值进行长期的严格控制，以便通过接受治疗来预防糖尿病患者出现和发展糖尿病性并发症(例如参见以下参考文献 1 和 2)。此外，对于葡萄糖耐量异常和大血管病(macroangiopathy)的许多流行病学研究表明，作为界限型的葡萄糖耐量异常也是大血管病以及糖尿病的危险因素。因此，已经集中在对改善餐后高血糖的需要(例如，参见以下参考文献 3)。

近年来，已经在糖尿病患者激增的环境下进行了不同糖尿病治疗药的开发。例如，已经采用了糖尿病治疗药如双胍类、磺酰脲类、胰岛素敏感性增强剂、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂等。然而，双胍类和磺酰脲类偶

尔地表现出副作用，如分别为乳酸酸中毒和低血糖。胰岛素敏感性增强剂偶尔地表现出副作用如水肿、和对其促进肥胖症的担忧。另外，延迟小肠中碳水化合物消化和吸收的  $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂用于改善餐后高血糖。还已经报道，阿卡波糖(acarbose)，一种  $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂，通过应用于患有葡萄糖耐量异常的患者，具有预防或延迟糖尿病发病的作用(例如，参见以下参考文献 4)。然而，因为  $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂不影响由摄取葡萄糖的单糖所致的升高的葡萄糖(例如，参见以下参考文献 5)，随着最近膳食中糖构成的改变，已经要求更大范围的碳水化合物吸收抑制活性。

近年来，已经进行了新型糖尿病治疗药的研究与开发，其通过防止过量葡萄糖在肾中的再吸收而促进尿糖排泄和降低血糖值(例如，参见以下参考文献 6)。另外，据报导，SGLT2(钠依赖性葡萄糖转运蛋白 2)存在于肾的近球小管(proximal tubule)的 S1 段，并且主要参与过滤通过肾小球的葡萄糖的再吸收(例如，参见以下参考文献 7)。因此，抑制人 SGLT2 活性防止过剩葡萄糖在肾脏再吸收，随后促进通过尿排泄过剩葡萄糖，并且使血糖值正常化。另外，因为所述尿糖促进排泄药通过尿排泄过剩血糖，因此体内的糖积聚减少，还期望它们具有肥胖症的预防或减轻作用和利尿作用。此外，认为药物可用于伴随由高血糖症引起的糖尿病或肥胖症的进展出现的多种关联疾病。

此外，已知 SGLT1(钠依赖性葡萄糖转运蛋白 1)存在于控制碳水化合物吸收的小肠中。还据报道，在患有由人 SGLT1 的先天异常所引起的机能障碍的患者中出现葡萄糖和半乳糖的吸收不良(例如，参见以下参考文献 8-10)。另外，已经确认 SGLT1 涉及葡萄糖和半乳糖的吸收(例如，参见以下参考文献 11 和 12)。此外，已经证实，在 OLETF 大鼠和具有链脲霉素诱导的糖尿病症状的大鼠中，SGLT1 的 mRNA 和蛋白质增加并且葡萄糖的吸收得到促进(例如，参见以下参考文献 13 和 14)。通常，在糖尿病患者中，碳水化合物的消化和吸收增加。例如，已经证实，在人小肠中，SGLT1 的 mRNA 和蛋白质高度增加(例如，参见以

下参考文献 15)。因此，阻断人 SGLT1 活性抑制碳水化合物如葡萄糖在小肠的吸收，随后可以预防血糖值上升。特别是，认为基于上述机制延迟糖吸收对于使餐后高血糖的正常化是有效的。

因此，已期望快速开发出具有人 SGLT 活性抑制作用的新作用机制的糖尿病治疗药，以改善或解决上述问题。

本发明提供的稠合杂环衍生物是全新的化合物。还未曾报道说这些衍生物具有 SGLT1 和/或 SGLT2 抑制活性并抑制葡萄糖和半乳糖在小肠的吸收、或可用作药物以抑制过剩葡萄糖在肾脏的再吸收。

参考文献 1: The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, *N. Engl. J. Med.*, 1993. 9, Vol. 329, No. 14, pp. 977-986;

参考文献 2: UK Prospective Diabetes Study Group, *Lancet*, 1998. 9, Vol. 352, No. 9131, pp. 837-853;

参考文献 3: Makoto TOMINAGA, *Endocrinology & Diabetology*, 2001. 11, Vol. 13, No. 5, pp. 534-542;

参考文献 4: Jean-Louis Chiasson 等六人, *Lancet*, 2002. 6, Vol. 359, No. 9323, pp. 2072-2077;

参考文献 5: Hiroyuki ODAKA 等四人, *Journal of Japanese Society of Nutrition and Food Science*, 1992, Vol. 45, p. 27;

参考文献 6: Luciano Rossetti 等五人, *J. Clin. Invest.*, 1987. 5, Vol. 79, pp. 1510-1515;

参考文献 7: Yoshikatsu Kanai 等五人, *J. Clin. Invest.*, 1994. 1, Vol. 93, pp. 397-404;

参考文献 8: Tadao BABA 等两人, *Supplementary volume of Nippon Rinsho, Ryoikibetsu Shokogun*, 1998, No. 19, pp. 552-554;

参考文献 9: Michihiro KASAHARA 等三人, *Saishin Igaku*, 1996. 1, Vol. 51, No. 1, pp. 84-90;

参考文献 10: Tomofusa TSUCHIYA 等两人, *Nippon Rinsho*, 1997. 8,

Vol. 55, No. 8, pp. 2131-2139;

参考文献 11: Yoshikatsu KANAI, *Kidney and Dialysis*, 1998. 12, Vol. 45, extra edition, pp. 232-237;

参考文献 12: E. Turk 等五人, *Nature*, 1991. 3, Vol. 350, pp. 354-356;

参考文献 13: Y. Fujita 等六人, *Diabetologia*, 1998, Vol. 41, pp. 1459-1466;

参考文献 14: J. Dyer 等六人, *Biochemical Society Transactions*, 1997, Vol. 25, p. 479S;

参考文献 15: J. Dyer 等五人, *American Journal of Physiology*, 2002. 2, Vol. 282, No. 2, pp. G241-G248。

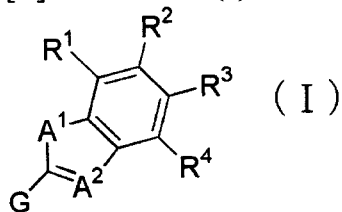
#### 发明公开

本发明的发明人进行了认真研究, 以发现具有人 SGLT 活性抑制作用的化合物。结果, 发现以下通式(I)所示的某些稠合杂环衍生物如以下所述表现出人 SGLT1 和/或 SGLT2 抑制活性, 并且是具有血糖值上升抑制作用或血糖降低作用的优异的药物, 从而形成了本发明的基础。

本发明提供表现出人 SGLT 活性抑制作用的新的化合物、包括该化合物的药物组合物、及其药学应用。

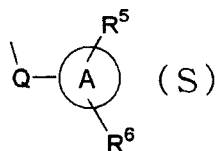
也就是说, 本发明涉及:

[1] 以下通式(I)表示的稠合杂环衍生物:



其中

$R^1$  和  $R^4$  之一表示以下通式所示的基团:



[在式中,  $R^5$  和  $R^6$  独立地表示氢原子、羟基、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯氧基、 $C_{1-6}$  烷基硫基、 $C_{2-6}$  烯基硫基、卤代( $C_{1-6}$  烷基)基团、卤代( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、卤代( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团、羟基( $C_{1-6}$  烷基)基团、羟基( $C_{2-6}$  烯基)基团、羟基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、羟基( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团、羧基、羧基( $C_{1-6}$  烷基)基团、羧基( $C_{2-6}$  烯基)基团、羧基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、羧基( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基( $C_{1-6}$  烷基)基团、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基( $C_{2-6}$  烯基)基团、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团、 $C_{1-6}$  烷基亚磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、-U-V-W-N( $R^7$ )-Z、或在环上可具有选自以下取代基组  $\alpha$  的 1-3 个取代基的任意以下取代基(i)到 (xxviii);

(i) $C_{6-10}$  芳基、(ii) $C_{6-10}$  芳基-O-、(iii) $C_{6-10}$  芳基-S-、(iv) $C_{6-10}$  芳基( $C_{1-6}$  烷基)基团、(v) $C_{6-10}$  芳基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、(vi) $C_{6-10}$  芳基( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团、(vii)杂芳基、(viii)杂芳基-O-、(ix)杂芳基-S-、(x)杂芳基( $C_{1-6}$  烷基)基团、(xi)杂芳基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、(xii)杂芳基( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团、(xiii) $C_{3-7}$  环烷基、(xiv) $C_{3-7}$  环烷基-O-、(xv) $C_{3-7}$  环烷基-S-、(xvi) $C_{3-7}$  环烷基( $C_{1-6}$  烷基)基团、(xvii) $C_{3-7}$  环烷基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、(xviii) $C_{3-7}$  环烷基( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团、(xix)杂环烷基、(xx)杂环烷基-O-、(xxi)杂环烷基-S-、(xxii)杂环烷基( $C_{1-6}$  烷基)基团、(xxiii)杂环烷基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、(xxiv)杂环烷基( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团、(xxv)芳香族环状氨基、(xxvi)芳香族环状氨基( $C_{1-6}$  烷基)基团或(xxvii)芳香族环状氨基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、(xxviii)芳香族环状氨基( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团,

J 表示可具有羟基的  $C_{1-6}$  亚烷基、或  $C_{2-6}$  亚烯基;

U 表示-O-、-S-或单键, (条件是当 U 为-O-或-S-时, V 和 W 中的至少一个不是单键);

V 表示可具有羟基的  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基或单键;

W 表示-CO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=NH)-或单键;

Z 独立地表示氢原子、C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基、C<sub>6-10</sub> 芳基(C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基)基团、甲酰基、-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> 和 R<sup>D</sup> 独立地表示氢原子、可具有选自以下取代基组 β 的 1-5 个取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基、或可具有选自以下取代基组 α 的 1-3 个取代基的任意以下取代基(xxix)到(xxxii);

(xxix)C<sub>6-10</sub> 芳基、(xxx)杂芳基、(xxxii)C<sub>3-7</sub> 环烷基或(xxxii)杂环烷基, 或 Z 和 R<sup>7</sup> 与相邻的氮原子结合在一起形成可具有选自以下取代基组 α 的 1-3 个取代基的脂肪族环状氨基;

或者 R<sup>C</sup> 和 R<sup>D</sup> 与相邻的氮原子结合在一起形成可具有选自以下取代基组 α 的 1-3 个取代基的脂肪族环状氨基;

R<sup>B</sup> 表示 C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基氨基、C<sub>6-10</sub> 芳基磺酰基氨基、可具有选自以下取代基组 β 的 1-5 个取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基、或可具有选自以下取代基组 α 的 1-3 个取代基的任意以下取代基(xxxiii)到(xxxvi);

(xxxiii)C<sub>6-10</sub> 芳基、(xxxiv)杂芳基、(xxxv)C<sub>3-7</sub> 环烷基或(xxxvi)杂环烷基,

R<sup>E</sup>、R<sup>F</sup> 和 R<sup>G</sup> 独立地表示氢原子、氰基、氨基甲酰基、C<sub>2-7</sub> 酰基、C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基、C<sub>6-10</sub> 芳基(C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基)基团、硝基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基、磺酰胺基团、脒基(carbamimidoyl group)、或可具有选自以下取代基组 β 的 1-5 个取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基;

或者 R<sup>E</sup> 和 R<sup>F</sup> 结合在一起形成亚乙基;

或者 R<sup>F</sup> 和 R<sup>G</sup> 与相邻的氮原子结合在一起形成可具有选自以下取代基组 α 的任意取代基的脂肪族环状氨基;

Q 表示 -C<sub>1-6</sub> 亚烷基-、-C<sub>2-6</sub> 亚烯基-、-C<sub>2-6</sub> 亚炔基-、-C<sub>1-6</sub> 亚烷基-O-、-C<sub>1-6</sub> 亚烷基-S-、-O-C<sub>1-6</sub> 亚烷基-、-S-C<sub>1-6</sub> 亚烷基-、-C<sub>1-6</sub> 亚烷基-O-C<sub>1-6</sub> 亚烷基-、-C<sub>1-6</sub> 亚烷基-S-C<sub>1-6</sub> 亚烷基-、-CON(R<sup>8</sup>)-、-N(R<sup>8</sup>)CO-、-C<sub>1-6</sub> 亚烷基-CON(R<sup>8</sup>)-或-CON(R<sup>8</sup>)-C<sub>1-6</sub> 亚烷基-;

R<sup>8</sup> 表示氢原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基;

环 A 表示 C<sub>6-10</sub> 芳基或杂芳基]

$R^1$  和  $R^4$  中的另一个表示氢原子、羟基、氨基、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、氰基、羧基、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基、氨基甲酰基、单或二( $C_{1-6}$  烷基)氨基、卤代( $C_{1-6}$  烷基)基团、羟基( $C_{1-6}$  烷基)基团、氰基( $C_{1-6}$  烷基)基团、羧基( $C_{1-6}$  烷基)基团、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基( $C_{1-6}$  烷基)基团、氨基甲酰基( $C_{1-6}$  烷基)基团、氨基( $C_{1-6}$  烷基)基团、单或二( $C_{1-6}$  烷基)氨基( $C_{1-6}$  烷基)基团、卤代( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、羟基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、羧基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、氨基甲酰基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、氨基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、单或二( $C_{1-6}$  烷基)氨基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、 $C_{3-7}$  环烷基、 $C_{3-7}$  环烷氧基、 $C_{3-7}$  环烷基( $C_{1-6}$  烷基)基团、或  $C_{3-7}$  环烷基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团；

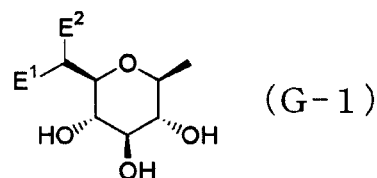
$R^2$  和  $R^3$  独立地表示氢原子、羟基、氨基、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、氰基、羧基、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基、氨基甲酰基、单或二( $C_{1-6}$  烷基)氨基、卤代( $C_{1-6}$  烷基)基团、羟基( $C_{1-6}$  烷基)基团、氰基( $C_{1-6}$  烷基)基团、羧基( $C_{1-6}$  烷基)基团、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基( $C_{1-6}$  烷基)基团、氨基甲酰基( $C_{1-6}$  烷基)基团、氨基( $C_{1-6}$  烷基)基团、单或二( $C_{1-6}$  烷基)氨基( $C_{1-6}$  烷基)基团、卤代( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、羟基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、羧基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、氨基甲酰基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、氨基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、单或二( $C_{1-6}$  烷基)氨基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、 $C_{3-7}$  环烷基、 $C_{3-7}$  环烷氧基、 $C_{3-7}$  环烷基( $C_{1-6}$  烷基)基团、或  $C_{3-7}$  环烷基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团；

$A^1$  表示 O、S 或  $NR^9$ ；

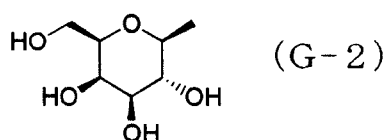
$A^2$  表示 CH 或 N；

$R^9$  表示氢原子或  $C_{1-6}$  烷基；

G 表示下式的基团：



或者下式的基团





;

$E^1$  表示氢原子、氟原子或羟基;

$E^2$  表示氢原子、氟原子、甲基或羟甲基;

[取代基组  $\alpha$ ]

卤素原子、羟基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代( $C_{1-6}$  烷基)基团、卤代( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、羟基( $C_{1-6}$  烷基)基团、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基( $C_{1-6}$  烷基)基团、羟基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、氨基( $C_{1-6}$  烷基)基团、氨基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、单或二( $C_{1-6}$  烷基)氨基、单或二[羟基( $C_{1-6}$  烷基)]氨基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基( $C_{1-6}$  烷基)基团、羧基、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基、氨磺酰基和  $-\text{CON}(\text{R}^{\text{H}})\text{R}^{\text{I}}$ ,

[取代基组  $\beta$ ]

卤素原子、羟基、氨基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基硫基、卤代( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、卤代( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团、羟基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、羟基( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团、氨基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、氨基( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团、单或二( $C_{1-6}$  烷基)氨基、单或二[羟基( $C_{1-6}$  烷基)]氨基、脲基、磺酰胺基、单或二( $C_{1-6}$  烷基)脲基、单或二[羟基( $C_{1-6}$  烷基)]脲基、单或二( $C_{1-6}$  烷基)磺酰胺基、单或二[羟基( $C_{1-6}$  烷基)]磺酰胺基、 $C_{2-7}$  酰基氨基、氨基( $C_{2-7}$  酰基氨基)基团、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基、氨基甲酰基( $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基)基团、羧基、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基、 $-\text{CON}(\text{R}^{\text{H}})\text{R}^{\text{I}}$ 、和可具有选自以上取代基组  $\alpha$  的 1-3 个取代基的任意以下取代基(xxxvii)到 (xxxxviii);

(xxxvii) $C_{6-10}$  芳基、(xxxviii) $C_{6-10}$  芳基-O-、(xxxix) $C_{6-10}$  芳基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团、(xxxx) $C_{6-10}$  芳基( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团、(xxxxi)杂芳基、(xxxxii)杂芳基-O-、(xxxxiii) $C_{3-7}$  环烷基、(xxxxiv) $C_{3-7}$  环烷基-O-、(xxxxv)杂环烷基、(xxxxvi)杂环烷基-O-、(xxxxvii)脂肪族环状氨基或(xxxxviii)芳香族环状氨基

$\text{R}^{\text{H}}$  和  $\text{R}^{\text{I}}$  独立地表示氢原子或可具有选自以下取代基组  $\gamma$  的 1-3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基;

或者  $\text{R}^{\text{H}}$  和  $\text{R}^{\text{I}}$  两者与相邻的氮原子结合在一起形成可具有选自以下取代基组  $\delta$  的 1-3 个取代基的脂肪族环状氨基;

[取代基组  $\gamma$ ]

卤素原子、羟基、氨基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、卤代(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团、羟基(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团、氨基(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团、单或二(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基、单或二[羟基(C<sub>1-6</sub> 烷基)]氨基、脲基、磺酰胺基、单或二(C<sub>1-6</sub> 烷基)脲基、单或二[羟基(C<sub>1-6</sub> 烷基)]脲基、单或二(C<sub>1-6</sub> 烷基)磺酰胺基、单或二[羟基(C<sub>1-6</sub> 烷基)]磺酰胺基、C<sub>2-7</sub> 酰基氨基、氨基(C<sub>2-7</sub> 酰基氨基)基团、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基氨基、氨基甲酰基(C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基氨基)基团、羧基、C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基、氨磺酰基和-CON(R<sup>J</sup>)R<sup>K</sup>,

[取代基组 δ]

卤素原子、羟基、氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、卤代(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团、卤代(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团、羟基(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团、C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团、羟基(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团、氨基(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团、氨基(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团、单或二(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基、单或二[羟基(C<sub>1-6</sub> 烷基)]氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基氨基(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团、羧基、C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基、氨磺酰基和-CON(R<sup>J</sup>)R<sup>K</sup>,

R<sup>J</sup>和R<sup>K</sup>独立地表示氢原子或可具有任意1-3个取代基的C<sub>1-6</sub>烷基,所述取代基选自羟基、氨基、单或二(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基、C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基和氨基甲酰基;

或者 R<sup>J</sup> 和 R<sup>K</sup> 两者与相邻的氮原子结合在一起形成可具有任意1-3个取代基的脂肪族环状氨基,所述取代基选自羟基、氨基、单或二(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基、羟基(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团、C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基、C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团和氨基甲酰基,

或其可药用盐、或其前药;

[2] 上述[1]中所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药,其中 Q 表示亚甲基、亚乙基、-OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>O-、-SCH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>S-;

[3] 上述[2]中所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药,其中 Q 表示亚乙基;

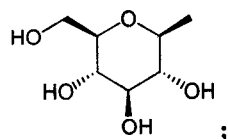
[4] 上述[2]中所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药,其中 Q 表示亚甲基;

[5] 上述[1]中所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药,其中 R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地表示氢原子、羟基、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯

基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基硫基、C<sub>2-6</sub> 烯基硫基、卤代(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团、卤代(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团、卤代(C<sub>1-6</sub> 烷基硫基)基团、羟基(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团、羟基(C<sub>2-6</sub> 烯基)基团、羟基(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团或羟基(C<sub>1-6</sub> 烷基硫基)基团；

[6] 上述[1]到[5]中任一项所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药，其中环 A 表示苯环或吡啶环；

[7] 上述[1]到[6]中任一项所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药，其中 G 表示下式的基团：



[8] 药学组合物，其包括上述[1]到[7]中任一项所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药作为活性组分；

[9] 人 SGLT 活性抑制剂，其包括上述[1]到[7]中任一项所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药作为活性组分；

[10] 上述[9]所述的人 SGLT 活性抑制剂，其中 SGLT 为 SGLT1 和/或 SGLT2；

[11] 上述[9]所述的人 SGLT 活性抑制剂，其是餐后高血糖抑制药；

[12] 上述[9]所述的人 SGLT 活性抑制剂，其是用于预防或治疗与高血糖症有关的疾病的药物；

[13] 上述[12]所述的人 SGLT 活性抑制剂，其中与高血糖症有关的疾病为选自以下的疾病：糖尿病、葡萄糖耐量异常、糖尿病性并发症、肥胖症、高胰岛素血症、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、脂代谢异常、动脉粥样硬化、高血压、充血性心力衰竭、水肿、高尿酸血症和痛风；

[14] 上述[9]所述的人 SGLT 活性抑制剂，其是用于抑制主体中葡萄糖耐量异常发展为糖尿病的药物；

[15] 上述[8]所述的药物组合物，其中剂型为持续释放制剂；

[16] 上述[9]所述的人 SGLT 活性抑制剂，其中剂型为持续释放制剂；

[17] 抑制餐后高血糖的方法，其包括给药有效量的上述[1]到[7]中任一项所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药；

[18] 预防或治疗与高血糖症有关的疾病的方法，其包括给药有效量的上述[1]到[7]中任一项所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药；

[19] 上述[18]所述的预防或治疗方法，其中与高血糖症有关的疾病为选自以下的疾病：糖尿病、葡萄糖耐量异常、糖尿病性并发症、肥胖症、高胰岛素血症、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、脂代谢异常、动脉粥样硬化、高血压、充血性心力衰竭、水肿、高尿酸血症和痛风；

[20] 抑制主体中葡萄糖耐量异常发展为糖尿病的方法，其包括给药有效量的上述[1]到[7]中任一项所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药；

[21] 上述[1]到[7]中任一项所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药在生产用于抑制餐后高血糖的药物组合物中的应用；

[22] 上述[1]到[7]中任一项所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药在生产用于预防或治疗与高血糖症有关的疾病的药物组合物中的应用；

[23] 上述[22]所述的应用，其中与高血糖症有关的疾病为选自以下的疾病：糖尿病、葡萄糖耐量异常、糖尿病性并发症、肥胖症、高胰岛素血症、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、脂代谢异常、动脉粥样硬化、高血压、充血性心力衰竭、水肿、高尿酸血症和痛风；

[24] 上述[1]到[7]中任一项所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药在生产用于抑制主体中葡萄糖耐量异常发展为糖尿病的药物组合物中的应用；

[25] 上述[8]所述的药物组合物，其包括与选自以下的至少一种药物组合：胰岛素敏感性增强剂、糖吸收抑制剂、双胍类药、胰岛素分泌增强剂、SGLT2 抑制剂、胰岛素或胰岛素类似物、胰升糖素受体拮抗剂、胰岛素受体激酶兴奋剂、三肽肽酶 II 抑制剂、二肽肽酶 IV 抑制

剂、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖双磷酸酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶抑制剂、肝糖异生抑制剂、D-chiroinsitol、糖原合酶激酶-3 抑制剂、胰升糖素样肽-1、胰升糖素样肽-1 类似物、胰升糖素样肽-1 激动剂、淀粉不溶素、淀粉不溶素类似物、淀粉不溶素激动剂、醛糖还原酶抑制剂、高级糖基化终产物形成抑制剂(advanced glycation endproducts formation inhibitor)、蛋白激酶 C 抑制剂、 $\gamma$ -氨基丁酸受体拮抗剂、钠通道拮抗剂、转录因子 NF- $\kappa$ B 抑制剂、脂质过氧化物酶抑制剂、N-乙酰化- $\alpha$ -连接的-酸-二肽酶抑制剂、胰岛素样生长因子-I、血小板衍生生长因子、血小板衍生生长因子类似物、表皮生长因子、神经生长因子、肉碱衍生物、尿苷、5-羟基-1-甲基乙内酰尿、EGB-761、bimoclomol、舒洛地特(sulodexide)、Y-128、止泻药、泻药、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂、贝特类化合物、 $\beta_3$ -肾上腺素受体激动剂、酰基-辅酶 A 胆固醇酰基转移酶抑制剂、普罗布考(probucol)、甲状腺激素受体激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂酶抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂、脂氧合酶抑制剂、肉碱棕榈酰基转移酶抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、低密度脂蛋白受体增强剂、烟酸衍生物、胆汁酸螯合剂、钠/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、胆固醇酯转运蛋白抑制剂、食欲抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂、中性肽链内切酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、内皮肽转化酶抑制剂、内皮肽受体拮抗剂、利尿药、钙拮抗剂、血管扩张性抗高血压药、交感神经阻断剂、中枢性抗高血压药、 $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动剂、抗血小板药物、尿酸合成抑制剂、尿酸排泄促进药和尿碱化药；

[26] 上述[9]所述的人 SGLT 活性抑制剂，其包括与选自以下的至少一种药物组合：胰岛素敏感性增强剂、糖吸收抑制剂、双胍类药、胰岛素分泌增强剂、SGLT2 抑制剂、胰岛素或胰岛素类似物、胰升糖素受体拮抗剂、胰岛素受体激酶兴奋剂、三肽肽酶 II 抑制剂、二肽肽酶 IV 抑制剂、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖双磷酸酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶抑制剂、肝糖异生抑制剂、D-chiroinsitol、糖原合酶激酶-3 抑制剂、胰升糖素样肽-1、胰升糖素样肽-1 类似物、胰升糖素样肽-1 激动剂、淀粉不溶素、

淀粉不溶素类似物、淀粉不溶素激动剂、醛糖还原酶抑制剂、高级糖基化终产物形成抑制剂、蛋白激酶 C 抑制剂、 $\gamma$ -氨基丁酸受体拮抗剂、钠通道拮抗剂、转录因子 NF- $\kappa$ B 抑制剂、脂质过氧化物酶抑制剂、N-乙酰化- $\alpha$ -连接的-酸-二肽酶抑制剂、胰岛素样生长因子-I、血小板衍生生长因子、血小板衍生生长因子类似物、表皮生长因子、神经生长因子、肉碱衍生物、尿苷、5-羟基-1-甲基乙内酰尿、EGB-761、bimocloamol、舒洛地特、Y-128、止泻药、泻药、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂、贝特类化合物、 $\beta_3$ -肾上腺素受体激动剂、酰基-辅酶 A 胆固醇酰基转移酶抑制剂、普罗布考、甲状腺激素受体激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂酶抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂、脂氧合酶抑制剂、肉碱棕榈酰基转移酶抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、低密度脂蛋白受体增强剂、烟酸衍生物、胆汁酸螯合剂、钠/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、胆固醇酯转运蛋白抑制剂、食欲抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂、中性肽链内切酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、内皮肽转化酶抑制剂、内皮肽受体拮抗剂、利尿药、钙拮抗剂、血管扩张性抗高血压药、交感神经阻断剂、中枢性抗高血压药、 $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动剂、抗血小板药物、尿酸合成抑制剂、尿酸排泄促进药和尿碱化药；

[27] 上述[17]所述的抑制餐后高血糖的方法，其包括与选自以下的至少一种药物组合给药：胰岛素敏感性增强剂、糖吸收抑制剂、双胍类药、胰岛素分泌增强剂、SGLT2 抑制剂、胰岛素或胰岛素类似物、胰升糖素受体拮抗剂、胰岛素受体激酶兴奋剂、三肽肽酶 II 抑制剂、二肽肽酶 IV 抑制剂、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖双磷酸酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶抑制剂、肝糖异生抑制剂、D-chiroinsitol、糖原合酶激酶-3 抑制剂、胰升糖素样肽-1、胰升糖素样肽-1 类似物、胰升糖素样肽-1 激动剂、淀粉不溶素、淀粉不溶素类似物、淀粉不溶素激动剂、醛糖还原酶抑制剂、高级糖基化终产物形成抑制剂、蛋白激酶 C 抑制剂、 $\gamma$ -氨基丁酸受体拮抗剂、钠通道拮抗剂、转录因子 NF- $\kappa$ B 抑制剂、脂质过氧化物酶抑制剂、N-乙酰化- $\alpha$ -连接的-酸-二肽酶抑制剂、胰岛素样生长因子-I、血小板衍生生长因子、血小板衍生生长因子类似物、表皮生长因子、

神经生长因子、肉碱衍生物、尿苷、5-羟基-1-甲基乙内酰尿、EGB-761、bimoclolmol、舒洛地特、Y-128、止泻药、泻药、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂、贝特类化合物、 $\beta_3$ -肾上腺素受体激动剂、酰基-辅酶 A 胆固醇酰基转移酶抑制剂、普罗布考、甲状腺激素受体激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂酶抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂、脂氧合酶抑制剂、肉碱棕榈酰基转移酶抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、低密度脂蛋白受体增强剂、烟酸衍生物、胆汁酸螯合剂、钠/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、胆固醇酯转运蛋白抑制剂、食欲抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂、中性肽链内切酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、内皮肽转化酶抑制剂、内皮肽受体拮抗体、利尿药、钙拮抗剂、血管扩张性抗高血压药、交感神经阻断剂、中枢性抗高血压药、 $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动剂、抗血小板药物、尿酸合成抑制剂、尿酸排泄促进药和尿碱化药；

[28] 上述[18]所述的预防或治疗与高血糖症有关的疾病的方法，其包括与选自以下的至少一种药物组合给药：胰岛素敏感性增强剂、糖吸收抑制剂、双胍类药、胰岛素分泌增强剂、SGLT2 抑制剂、胰岛素或胰岛素类似物、胰升糖素受体拮抗体、胰岛素受体激酶兴奋剂、三肽肽酶 II 抑制剂、二肽肽酶 IV 抑制剂、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖双磷酸酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶抑制剂、肝糖异生抑制剂、D-chiroinsitol、糖原合酶激酶-3 抑制剂、胰升糖素样肽-1、胰升糖素样肽-1 类似物、胰升糖素样肽-1 激动剂、淀粉不溶素、淀粉不溶素类似物、淀粉不溶素激动剂、醛糖还原酶抑制剂、高级糖基化终产物形成抑制剂、蛋白激酶 C 抑制剂、 $\gamma$ -氨基丁酸受体拮抗体、钠通道拮抗剂、转录因子 NF- $\kappa$ B 抑制剂、脂质过氧化物酶抑制剂、N-乙酰化- $\alpha$ -连接的-酸-二肽酶抑制剂、胰岛素样生长因子-I、血小板衍生长因子、血小板衍生长因子类似物、表皮生长因子、神经生长因子、肉碱衍生物、尿苷、5-羟基-1-甲基乙内酰尿、EGB-761、bimoclolmol、舒洛地特、Y-128、止泻药、泻药、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂、贝特类化合物、 $\beta_3$ -肾上腺素受体激动剂、酰基-辅酶 A 胆固醇酰基转移酶抑制剂、普罗布考、甲状腺

激素受体激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂酶抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂、脂氧合酶抑制剂、肉碱棕榈酰基转移酶抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、低密度脂蛋白受体增强剂、烟酸衍生物、胆汁酸螯合剂、钠/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、胆固醇酯转运蛋白抑制剂、食欲抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂、中性肽链内切酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、内肽转化酶抑制剂、内肽受体拮抗体、利尿药、钙拮抗剂、血管扩张性抗高血压药、交感神经阻断剂、中枢性抗高血压药、 $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动剂、抗血小板药物、尿酸合成抑制剂、尿酸排泄促进药和尿碱化药；

[29] 上述[19]所述的抑制主体中葡萄糖耐量异常发展为糖尿病的方法，其包括与选自以下的至少一种药物组合给药：胰岛素敏感性增强剂、糖吸收抑制剂、双胍类药、胰岛素分泌增强剂、SGLT2 抑制剂、胰岛素或胰岛素类似物、胰升糖素受体拮抗体、胰岛素受体激酶兴奋剂、三肽酶 II 抑制剂、二肽酶 IV 抑制剂、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖双磷酸酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶抑制剂、肝糖异生抑制剂、D-chiroinsitol、糖原合酶激酶-3 抑制剂、胰升糖素样肽-1、胰升糖素样肽-1 类似物、胰升糖素样肽-1 激动剂、淀粉不溶素、淀粉不溶素类似物、淀粉不溶素激动剂、醛糖还原酶抑制剂、高级糖基化终产物形成抑制剂、蛋白激酶 C 抑制剂、 $\gamma$ -氨基丁酸受体拮抗体、钠通道拮抗剂、转录因子 NF- $\kappa$ B 抑制剂、脂质过氧化物酶抑制剂、N-乙酰化- $\alpha$ -连接的-酸-二肽酶抑制剂、胰岛素样生长因子-I、血小板衍生生长因子、血小板衍生生长因子类似物、表皮生长因子、神经生长因子、肉碱衍生物、尿苷、5-羟基-1-甲基乙内酰尿、EGB-761、bimoclomol、舒洛地特、Y-128、止泻药、泻药、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂、贝特类化合物、 $\beta_3$ -肾上腺素受体激动剂、酰基-辅酶 A 胆固醇酰基转移酶抑制剂、普罗布考、甲状腺激素受体激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂酶抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂、脂氧合酶抑制剂、肉碱棕榈酰基转移酶抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、低密度脂蛋白受体增强剂、烟酸衍生物、胆汁酸螯合剂、钠/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、胆固醇酯转运蛋白抑制剂、食



欲抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂、中性肽链内切酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、内皮肤转化酶抑制剂、内皮肤受体拮抗体、利尿药、钙拮抗剂、血管扩张性抗高血压药、交感神经阻断剂、中枢性抗高血压药、 $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动剂、抗血小板药物、尿酸合成抑制剂、尿酸排泄促进药和尿碱化药；

[30](A)与(B)在生产用于抑制餐后高血糖的药物组合物中的应用，其中(A)为上述[1]到[7]中任一项所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药，(B)为选自以下的至少一种药物：胰岛素敏感性增强剂、糖吸收抑制剂、双胍类药、胰岛素分泌增强剂、SGLT2 抑制剂、胰岛素或胰岛素类似物、胰升糖素受体拮抗体、胰岛素受体激酶兴奋剂、三肽肽酶 II 抑制剂、二肽肽酶 IV 抑制剂、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖双磷酸酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶抑制剂、肝糖异生抑制剂、D-chiroinsitol、糖原合酶激酶-3 抑制剂、胰升糖素样肽-1、胰升糖素样肽-1 类似物、胰升糖素样肽-1 激动剂、淀粉不溶素、淀粉不溶素类似物、淀粉不溶素激动剂、醛糖还原酶抑制剂、高级糖基化终产物形成抑制剂、蛋白激酶 C 抑制剂、 $\gamma$ -氨基丁酸受体拮抗体、钠通道拮抗剂、转录因子 NF- $\kappa$ B 抑制剂、脂质过氧化物酶抑制剂、N-乙酰化- $\alpha$ -连接的-酸-二肽酶抑制剂、胰岛素样生长因子-I、血小板衍生生长因子、血小板衍生生长因子类似物、表皮生长因子、神经生长因子、肉碱衍生物、尿苷、5-羟基-1-甲基乙内酰尿、EGB-761、bimoclomol、舒洛地特、Y-128、止泻药、泻药、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂、贝特类化合物、 $\beta_3$ -肾上腺素受体激动剂、酰基-辅酶 A 胆固醇酰基转移酶抑制剂、普罗布考、甲状腺激素受体激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂酶抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂、脂氧合酶抑制剂、肉碱棕榈酰基转移酶抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、低密度脂蛋白受体增强剂、烟酸衍生物、胆汁酸螯合剂、钠/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、胆固醇酯转运蛋白抑制剂、食欲抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂、中性肽链内切酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、内皮肤转化酶抑制剂、内皮肤受体拮抗体、利尿药、钙拮抗剂、血管扩张性抗高血压药、交感神经阻断剂、中枢性

抗高血压药、 $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动剂、抗血小板药物、尿酸合成抑制剂、尿酸排泄促进药和尿碱化药；

[31](A)与(B)在生产用于预防或治疗与高血糖症有关的疾病的药物组合物中的应用，其中(A)为上述[1]到[7]中任一项所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药，(B)为选自以下的至少一种药物：胰岛素敏感性增强剂、糖吸收抑制剂、双胍类药、胰岛素分泌增强剂、SGLT2 抑制剂、胰岛素或胰岛素类似物、胰升糖素受体拮抗剂、胰岛素受体激酶兴奋剂、三肽肽酶 II 抑制剂、二肽肽酶 IV 抑制剂、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖双磷酸酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶抑制剂、肝糖异生抑制剂、D-chiroinsitol、糖原合酶激酶-3 抑制剂、胰升糖素样肽-1、胰升糖素样肽-1 类似物、胰升糖素样肽-1 激动剂、淀粉不溶素、淀粉不溶素类似物、淀粉不溶素激动剂、醛糖还原酶抑制剂、高级糖基化终产物形成抑制剂、蛋白激酶 C 抑制剂、 $\gamma$ -氨基丁酸受体拮抗剂、钠通道拮抗剂、转录因子 NF- $\kappa$ B 抑制剂、脂质过氧化物酶抑制剂、N-乙酰化- $\alpha$ -连接的-酸-二肽酶抑制剂、胰岛素样生长因子-I、血小板衍生生长因子、血小板衍生生长因子类似物、表皮生长因子、神经生长因子、肉碱衍生物、尿苷、5-羟基-1-甲基乙内酰尿、EGB-761、bimoclomol、舒洛地特、Y-128、止泻药、泻药、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂、贝特类化合物、 $\beta_3$ -肾上腺素受体激动剂、酰基-辅酶 A 胆固醇酰基转移酶抑制剂、普罗布考、甲状腺激素受体激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂酶抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂、脂氧合酶抑制剂、肉碱棕榈酰基转移酶抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、低密度脂蛋白受体增强剂、烟酸衍生物、胆汁酸螯合剂、钠/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、胆固醇酯转运蛋白抑制剂、食欲抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂、中性肽链内切酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、内肽转化酶抑制剂、内肽受体拮抗剂、利尿药、钙拮抗剂、血管扩张性抗高血压药、交感神经阻断剂、中枢性抗高血压药、 $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动剂、抗血小板药物、尿酸合成抑制剂、尿酸排泄促进药和尿碱化药；

[32](A)与(B)在生产用于抑制主体中葡萄糖耐量异常发展为糖尿

病的药物组合物中的应用,其中(A)为上述[1]到[7]中任一项所述的稠合杂环衍生物、或其可药用盐、或其前药,(B)为选自以下的至少一种药物:胰岛素敏感性增强剂、糖吸收抑制剂、双胍类药、胰岛素分泌增强剂、SGLT2抑制剂、胰岛素或胰岛素类似物、胰升糖素受体拮抗体、胰岛素受体激酶兴奋剂、三肽肽酶 II 抑制剂、二肽肽酶 IV 抑制剂、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖双磷酸酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶抑制剂、肝糖异生抑制剂、D-chiroinsitol、糖原合酶激酶-3 抑制剂、胰升糖素样肽-1、胰升糖素样肽-1 类似物、胰升糖素样肽-1 激动剂、淀粉不溶素、淀粉不溶素类似物、淀粉不溶素激动剂、醛糖还原酶抑制剂、高级糖基化终产物形成抑制剂、蛋白激酶 C 抑制剂、 $\gamma$ -氨基丁酸受体拮抗体、钠通道拮抗剂、转录因子 NF- $\kappa$ B 抑制剂、脂质过氧化物酶抑制剂、N-乙酰化- $\alpha$ -连接的-酸-二肽酶抑制剂、胰岛素样生长因子-I、血小板衍生生长因子、血小板衍生生长因子类似物、表皮生长因子、神经生长因子、肉碱衍生物、尿苷、5-羟基-1-甲基乙内酰尿、EGB-761、bimocloamol、舒洛地特、Y-128、止泻药、泻药、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂、贝特类化合物、 $\beta_3$ -肾上腺素受体激动剂、酰基-辅酶 A 胆固醇酰基转移酶抑制剂、普罗布考、甲状腺激素受体激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂酶抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂、脂氧合酶抑制剂、肉碱棕榈酰基转移酶抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、低密度脂蛋白受体增强剂、烟酸衍生物、胆汁酸螯合剂、钠/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、胆固醇酯转运蛋白抑制剂、食欲抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂、中性肽链内切酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、内皮肽转化酶抑制剂、内皮肽受体拮抗体、利尿药、钙拮抗剂、血管扩张性抗高血压药、交感神经阻断剂、中枢性抗高血压药、 $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动剂、抗血小板药物、尿酸合成抑制剂、尿酸排泄促进药和尿碱化药;

等。

在本发明中,术语“C<sub>1-6</sub>烷基”是指具有 1 到 6 个碳原子的直链或支链的烷基,如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、

叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、己基等；术语“ $C_{1-6}$ 亚烷基”或“- $C_{1-6}$ 亚烷基-”是指具有 1 到 6 个碳原子的直链或支链的亚烷基如亚甲基、1,2-亚乙基、1,3-亚丙基、1,4-亚丁基、亚丙基、1,1-二甲基亚乙基等；和术语“ $C_{1-4}$ 亚烷基”或“- $C_{1-4}$ 亚烷基-”是指具有 1 到 4 个碳原子的直链或支链的亚烷基如亚甲基、亚乙基、1,3-亚丙基、1,4-亚丁基、亚丙基、1,1-二甲基亚乙基等。术语“羟基( $C_{1-6}$ 烷基)基团”是指被羟基取代的上述  $C_{1-6}$  烷基；术语“二羟基( $C_{1-6}$ 烷基)基团”是指被两个羟基取代的上述  $C_{1-6}$  烷基，如 2,3-二羟基丙基、1,3-二羟基-2-丙基等；术语“氨基( $C_{1-6}$ 烷基)基团”是指被氨基取代的上述  $C_{1-6}$  烷基，如氨基甲基、2-氨基乙基等；术语“氨基甲酰基( $C_{1-6}$ 烷基)基团”是指被氨基甲酰基取代的上述  $C_{1-6}$  烷基；和术语“羧基( $C_{1-6}$ 烷基)基团”是指被羧基取代的上述  $C_{1-6}$  烷基。

术语“ $C_{1-6}$ 烷氧基”是指具有 1 到 6 个碳原子的直链或支链的烷氧基如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、叔戊氧基、己氧基等；术语“羟基( $C_{1-6}$ 烷氧基)基团”是指被羟基取代的上述  $C_{1-6}$  烷氧基；术语“羧基( $C_{1-6}$ 烷氧基)基团”是指被羧基取代的上述  $C_{1-6}$  烷氧基；术语“氨基甲酰基( $C_{1-6}$ 烷氧基)基团”是指被氨基甲酰基取代的上述  $C_{1-6}$  烷氧基；和术语“氨基( $C_{1-6}$ 烷氧基)基团”是指被氨基取代的上述  $C_{1-6}$  烷氧基。术语“ $C_{1-6}$ 烷基硫基”是指具有 1 到 6 个碳原子的直链或支链的烷基硫基，如甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、异丙基硫基、丁基硫基、异丁基硫基、仲丁基硫基、叔丁基硫基、戊基硫基、异戊基硫基、新戊基硫基、叔戊基硫基、己基硫基等；术语“羟基( $C_{1-6}$ 烷基硫基)基团”是指被羟基取代的上述  $C_{1-6}$  烷基硫基；术语“羧基( $C_{1-6}$ 烷基硫基)基团”是指被羧基取代的上述  $C_{1-6}$  烷基硫基；和术语“氨基( $C_{1-6}$ 烷基硫基)基团”是指被氨基取代的上述  $C_{1-6}$  烷基硫基。

术语“ $C_{2-6}$ 烯基”是指具有 2 到 6 个碳原子的直链或支链的烯基如乙烯基(vinyl)、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、

2-甲基烯丙基等；术语“C<sub>2-6</sub>亚烯基”或“-C<sub>2-6</sub>亚烯基-”是指具有2到6个碳原子的直链或支链的亚烯基，如亚乙烯基、亚丙烯基等；术语“C<sub>2-4</sub>亚烯基”是指具有2到4个碳原子的直链或支链的亚烯基如亚乙烯基、亚丙烯基等；术语“羟基(C<sub>2-6</sub>烯基)基团”是指被羟基取代的上述C<sub>2-6</sub>烯基；术语“羧基(C<sub>2-6</sub>烯基)基团”是指被羧基取代的上述C<sub>2-6</sub>烯基；术语“氰基(C<sub>2-6</sub>烯基)基团”是指被氰基取代的上述C<sub>2-6</sub>烯基；术语“C<sub>2-6</sub>烯氧基”是指具有2到6个碳原子的直链或支链的烯氧基如乙烯氧基、烯丙氧基、1-丙烯氧基、异丙烯氧基、1-丁烯氧基、2-丁烯氧基、2-甲基烯丙氧基等；术语“C<sub>2-6</sub>烯基硫基”是指具有2到6个碳原子的直链或支链的烯基硫基如乙烯基硫基、烯丙基硫基、1-丙烯基硫基、异丙烯基硫基、1-丁烯基硫基、2-丁烯基硫基、2-甲基烯丙基硫基等；术语“C<sub>2-6</sub>炔基”是指具有2到6个碳原子的直链或支链的炔基如乙炔基、2-丙炔基等；和术语“-C<sub>2-4</sub>亚炔基-”是指具有2到4个碳原子的直链或支链的亚炔基如亚乙炔基、亚丙炔基等。

术语“单或二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基”是指被上述C<sub>1-6</sub>烷基单取代的或被相同或不同的如上定义的C<sub>1-6</sub>烷基二取代的氨基；术语“单或二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基(C<sub>1-6</sub>烷基)基团”是指被上述单或二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基取代的上述C<sub>1-6</sub>烷基；术语“单或二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基(C<sub>1-6</sub>烷氧基)基团”是指被上述单或二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基取代的上述C<sub>1-6</sub>烷氧基；术语“单或二[羟基(C<sub>1-6</sub>烷基)]氨基”是指被上述羟基(C<sub>1-6</sub>烷基)基团单取代的或被任何上述羟基(C<sub>1-6</sub>烷基)基团二取代的氨基；术语“单或二(C<sub>1-6</sub>烷基)脲基”是指被上述C<sub>1-6</sub>烷基单取代的或被任何上述C<sub>1-6</sub>烷基二取代的脲基；术语“单或二[羟基(C<sub>1-6</sub>烷基)]脲基”是指被上述羟基(C<sub>1-6</sub>烷基)基团单取代的或被任何上述羟基(C<sub>1-6</sub>烷基)基团二取代的脲基；术语“单或二(C<sub>1-6</sub>烷基)磺酰胺基”是指被上述C<sub>1-6</sub>烷基单取代的或被任何上述C<sub>1-6</sub>烷基二取代的磺酰胺基；术语“单或二[羟基(C<sub>1-6</sub>烷基)]磺酰胺基”是指被上述羟基(C<sub>1-6</sub>烷基)基团单取代的或被任何上述羟基(C<sub>1-6</sub>烷基)基团二取代的磺酰胺基；术语“C<sub>2-7</sub>酰基”是指具有2到7个碳原子的直链或支链的酰基如乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、新戊酰基、己酰基等；术语“C<sub>2-7</sub>

酰基氨基”是指被上述  $C_{2-7}$  酰基取代的氨基；和术语“氨基( $C_{2-7}$  酰基氨基)基团”是指被氨基取代的上述  $C_{2-7}$  酰基氨基，如 2-氨基乙酰基氨基、3-氨基丙酰基氨基等。术语“ $C_{1-6}$  烷基亚磺酰基”是指具有 1 到 6 个碳原子的直链或支链的烷基亚磺酰基，如甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基等；术语“ $C_{1-6}$  烷基磺酰基”是指具有 1 到 6 个碳原子的直链或支链的烷基磺酰基，如甲磺酰基、乙磺酰基等；术语“ $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基”是指被上述  $C_{1-6}$  烷基磺酰基取代的氨基；术语“氨基甲酰基( $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基)基团”是指被氨基甲酰基取代的上述  $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基、如氨基甲酰基甲磺酰基氨基等；和术语“ $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基( $C_{1-6}$  烷基)基团”是指被上述  $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基取代的上述  $C_{1-6}$  烷基。

术语“卤素原子”是指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子；术语“卤代( $C_{1-6}$  烷基)基团”是指被任意 1-3 个如上定义的卤素原子取代的上述  $C_{1-6}$  烷基；术语“卤代( $C_{1-6}$  烷氧基)基团”是指被任意 1-3 个如上定义的卤素原子取代的上述  $C_{1-6}$  烷氧基；和术语“卤代( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团”是指被任意 1-3 个如上定义的卤素原子取代的上述  $C_{1-6}$  烷基硫基。术语“ $C_{2-7}$  烷氧基羰基”是指具有 2 到 7 个碳原子的直链或支链的烷氧基羰基，如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、戊氧基羰基、异戊氧基羰基、新戊氧基羰基、叔戊氧基羰基、己氧基羰基等；术语“ $C_{2-7}$  烷氧基羰基( $C_{1-6}$  烷基)基团”是指被上述  $C_{2-7}$  烷氧基羰基取代的上述  $C_{1-6}$  烷基；术语“ $C_{2-7}$  烷氧基羰基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团”是指被上述  $C_{2-7}$  烷氧基羰基取代的上述  $C_{1-6}$  烷氧基；术语“ $C_{2-7}$  烷氧基羰基( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团”是指被上述  $C_{2-7}$  烷氧基羰基取代的上述  $C_{1-6}$  烷基硫基；和术语“ $C_{2-7}$  烷氧基羰基( $C_{2-6}$  烯基)基团”是指被上述  $C_{2-7}$  烷氧基羰基取代的上述  $C_{2-6}$  烯基。

术语“ $C_{3-7}$  环烷基”或“ $C_{3-7}$  环烷基-”是指环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基；术语“ $C_{3-7}$  环烷氧基”是指被上述  $C_{3-7}$  环烷基取代的羟基；术语“ $C_{3-7}$  环烷基( $C_{1-6}$  烷基)基团”是指被上述  $C_{3-7}$  环烷基取代的上

述  $C_{1-6}$  烷基；术语“ $C_{3-7}$  环烷基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团”是指被上述  $C_{3-7}$  环烷基取代的上述  $C_{1-6}$  烷氧基；和术语“ $C_{3-7}$  环烷基( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团”是指被上述  $C_{3-7}$  环烷基取代的上述  $C_{1-6}$  烷基硫基。术语“杂环烷基”或“杂环烷基-”是指在环中在不同于结合位置包含任意 1 或 2 个选自氧原子、硫原子和氮原子的杂原子的 3-7 元脂肪族杂环基团，其衍生自吗啉、硫代吗啉、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂环丙烷、氮杂环丁烷、吡咯烷、咪唑烯、噁唑啉、哌啶、哌嗪、吡唑烷、吡咯啉、咪唑啉等，或与在环中不同于结合位置包含任意 1 或 2 个选自氧原子、硫原子和氮原子的杂原子的 6-元环稠合的 5 或 6-元脂肪族杂环基团，其衍生自二氢吡啶、二氢异吡啶、四氢吡啶、四氢异吡啶、六氢吡啶、六氢异吡啶等。术语“杂环烷基( $C_{1-6}$  烷基)基团”是指被上述杂环烷基取代的上述  $C_{1-6}$  烷基；术语“杂环烷基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团”是指被上述杂环烷基取代的上述  $C_{1-6}$  烷氧基；和术语“杂环烷基( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团”是指被上述杂环烷基取代的上述  $C_{1-6}$  烷基硫基。

术语“ $C_{6-10}$  芳基”或“ $C_{6-10}$  芳基-”是指具有 6 或 10 个碳原子的芳香族环烷基，如苯基、萘基等；术语“ $C_{6-10}$  芳基( $C_{1-6}$  烷基)基团”是指被上述  $C_{6-10}$  芳基取代的上述  $C_{1-6}$  烷基；术语“ $C_{6-10}$  芳基( $C_{1-6}$  烷氧基)基团”是指被上述  $C_{6-10}$  芳基取代的上述  $C_{1-6}$  烷氧基；和术语“ $C_{6-10}$  芳基( $C_{1-6}$  烷基硫基)基团”是指被上述  $C_{6-10}$  芳基取代的上述  $C_{1-6}$  烷基硫基。术语“ $C_{6-10}$  芳基磺酰基氨基”是指具有上述  $C_{6-10}$  芳基的磺酰基氨基，如苯磺酰基氨基等；术语“ $C_{6-10}$  芳基( $C_{2-7}$  烷氧基羰基)基团”是指被上述  $C_{6-10}$  芳基取代的上述  $C_{2-7}$  烷氧基羰基；和术语“杂芳基”或“杂芳基-”是指在环中不同于结合位置包含任意 1 到 4 个选自氧原子、硫原子和氮原子的杂原子的 5 或 6-元芳香族杂环基团，其衍生自噁唑、噁唑、异噁唑、异噁唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、吡咯、噁吩、咪唑、吡唑、噁二唑、噁二唑、四唑、呋喃等，或与在环中不同于结合位置包含任意 1 或 4 个选自氧原子、硫原子和氮原子的杂原子的 6-元芳香族环稠合的 5 或 6-元芳香族杂环基团，其衍生自吡啶、异吡啶、苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噁吩、苯并噁唑、苯并噁唑、吡啶、苯并咪唑、喹啉、异喹啉、2,3-二

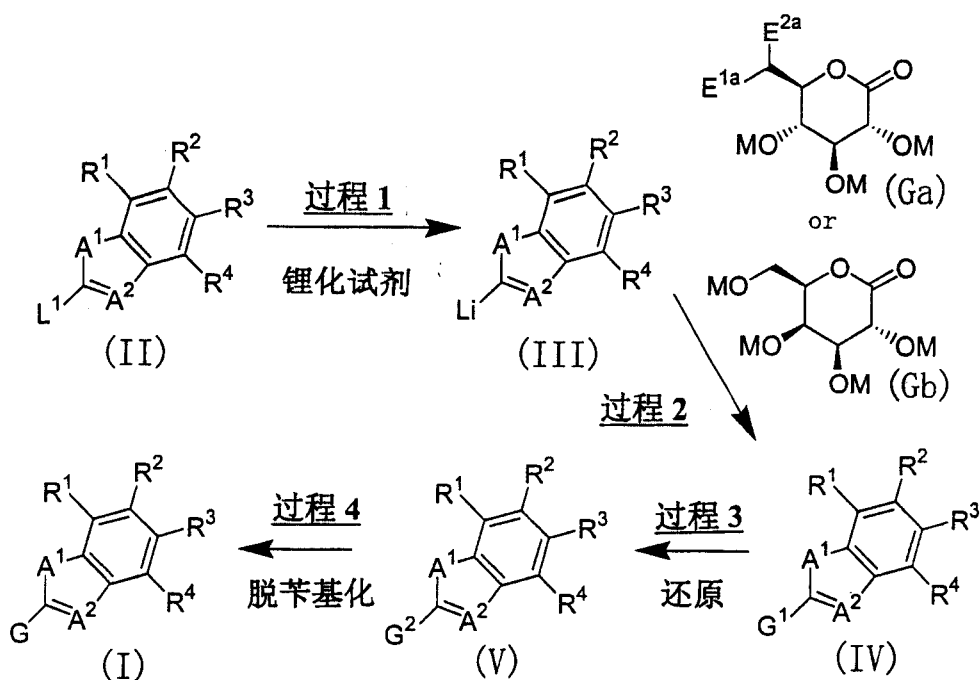
氮杂萘、喹啉、喹唑啉、1,2-二氮杂萘、中氮茛、1,5-二氮杂萘、蝶啶等。术语“杂芳基(C<sub>1-6</sub>烷基)基团”是指被上述杂芳基取代的上述 C<sub>1-6</sub>烷基；术语“杂芳基(C<sub>1-6</sub>烷氧基)基团”是指被上述杂芳基取代的上述 C<sub>1-6</sub>烷氧基；和术语“杂芳基(C<sub>1-6</sub>烷基硫基)基团”是指被上述杂芳基取代的上述 C<sub>1-6</sub>烷基硫基。

术语“脂肪族环状氨基”是指 5 或 6-元脂肪族环状氨基，其可以在环中包含不同于结合位置处的氮原子的一个选自氧原子、硫原子和氮原子的杂原子，如吗啉代、硫代吗啉代、1-氮杂环丙基、1-氮杂环丁基、1-吡咯烷基、哌啶子基、1-咪唑烷基、1-哌嗪基、吡唑烷基等；术语“芳香族环状氨基”是指 5-元芳香族环状氨基，其可以在环中包含不同于结合位置处的氮原子的 1-3 个氮原子，如 1-咪唑基、1-吡咯基、吡唑基、1-四唑基等；术语“芳香族环状氨基(C<sub>1-6</sub>烷基)基团”是指被上述芳香族环状氨基取代的上述 C<sub>1-6</sub>烷基；术语“芳香族环状氨基(C<sub>1-6</sub>烷氧基)基团”是指被上述芳香族环状氨基取代的上述 C<sub>1-6</sub>烷氧基；和术语“芳香族环状氨基(C<sub>1-6</sub>烷基硫基)基团”是指被上述芳香族环状氨基取代的上述 C<sub>1-6</sub>烷基硫基。

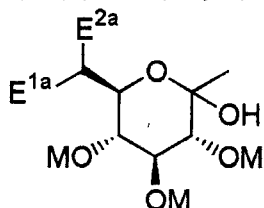
术语“羟基-保护基”是指用于一般有机合成的羟基-保护基，如甲基、苄基、甲氧基甲基、乙酰基、新戊酰基、苯甲酰基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、烯丙基等；术语“氨基-保护基”是指用于一般有机合成的氨基-保护基，如苄氧羰基、叔丁氧羰基、苄基、乙酰基、三氟乙酰基等；和术语“羧基-保护基”是指用于一般有机合成的羧基-保护基，如甲基、乙基、苄基、叔丁基二甲基甲硅烷基、烯丙基等。另外，在取代基 Q 中，左侧键是指结合于含氮稠合环的键，右侧键是结合于环 A 的键。

本发明的上述通式(I)表示的化合物可以根据以下方法或其类似方法、或以文献中描述的其它方法或其类似方法制备。

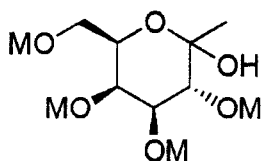




在式中， $E^{1a}$ 表示氢原子、氟原子或苄氧基； $E^{2a}$ 表示氢原子、氟原子、甲基或苄氧基甲基； $L^1$ 表示氢原子、氯原子、溴原子或碘原子；M表示苄基； $G^1$ 表示下式的基团：



或下式的基团



其中M、 $E^{1a}$ 和 $E^{2a}$ 具有与上述相同的含义； $G^2$ 表示具有被苄基保护的羟基的上述G； $R^1$ 到 $R^4$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 和G具有与上述相同的含义，条件是在其中各个化合物中具有羟基、氨基和/或羧基的情况下，可以适当地使用具有保护基的化合物。

#### 过程1

上述通式(III)的化合物可以通过使上述通式(II)的化合物在惰性溶剂中经过使用锂化试剂如正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂、二异丙基氨基锂等的锂化制备。对于使用的溶剂，可以举例如四氢呋喃、乙醚、

及其混合溶剂等。反应温度通常为-100℃到室温，反应时间通常为1分钟到3小时，根据使用的起始原料、溶剂和反应温度而改变。

#### 过程2

上述通式(IV)的化合物可以通过使上述通式(III)的化合物经过在惰性溶剂中与上述通式(Ga)或(Gb)的糖内酯的缩合而制备。对于使用的溶剂，可举例如四氢呋喃、乙醚、及其混合溶剂等。反应温度通常为-100℃到室温，反应时间通常为5分钟到5小时，根据使用的起始原料、溶剂和反应温度而改变。

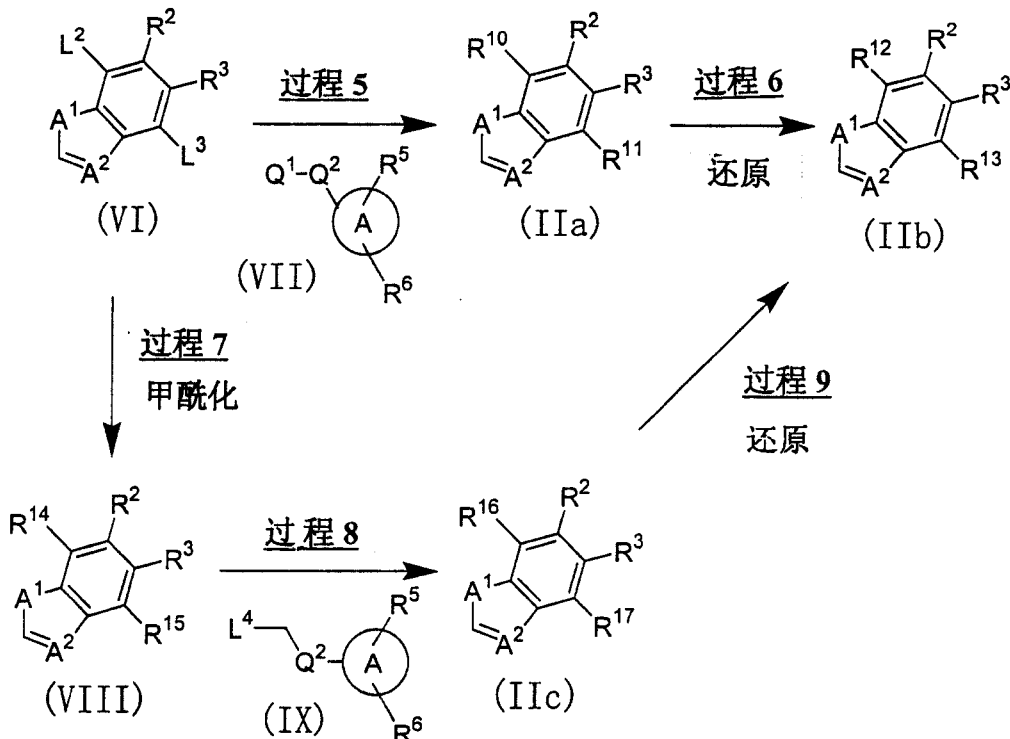
#### 过程3

上述通式(V)的化合物可以通过使上述通式(IV)的化合物经过在惰性溶剂中在三氟化硼-乙醚络合物的存在下使用试剂如三乙基硅烷、三异丙基硅烷等还原以除去在端基异构位置处的羟基而制备。对于使用的溶剂，可举例如乙腈、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、及其混合溶剂等。反应温度通常为-20℃到室温，反应时间通常为30分钟到1天，根据使用的起始原料、溶剂和反应温度而改变。

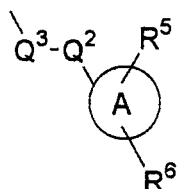
#### 过程4

本发明的上述通式(I)的化合物可以通过使上述通式(V)的化合物经过以下反应制备：1)在惰性溶剂中使用钯催化剂如钯-碳粉末等的催化氢化，或2)在惰性溶剂中在酸如三氟化硼-乙醚络合物的存在下使用试剂如乙硫醇处理，以除去苄基。对于用于催化氢化的溶剂，可以举例如甲醇、乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙酸、其混合溶剂等。反应温度通常为0℃到回流温度，反应时间通常为1小时到2天，根据使用的起始原料、溶剂和反应温度而改变。对于用于酸处理的溶剂，可以举例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙腈、其混合溶剂等。反应温度通常为0℃到回流温度，反应时间通常为30分钟到2天，根据使用的起始原料、溶剂和反应温度而改变。

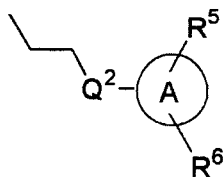
用于上述生产方法的起始原料可以根据在文献中描述的方法或其类似方法制备。另外，在上述通式(II)的化合物内，还可以根据以下过程5到9制备以下通式(IIa)、(IIb)或(IIc)的化合物。



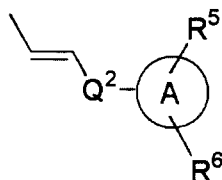
在式中， $L^2$ 和 $L^3$ 之一表示氢原子、氯原子、溴原子或碘原子，而另一个表示氢原子、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代( $C_{1-6}$ 烷基)基团、羟基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、二羟基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-7}$ 烷氧基羰基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、羧基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、 $C_{3-7}$ 环烷基或 $C_{3-7}$ 环烷基( $C_{1-6}$ 烷基)基团； $L^4$ 表示 $-P(=O)(OR^0)_2$ 或 $-P^+(PPh_3)_3X^-$ ； $R^0$ 表示 $C_{1-6}$ 烷基；Ph表示苯基；X表示氯原子、溴原子或碘原子； $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 之一表示以下通式的基团：



，而另一个表示氢原子、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代( $C_{1-6}$ 烷基)基团、羟基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、二羟基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-7}$ 烷氧基羰基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、羧基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、 $C_{3-7}$ 环烷基或 $C_{3-7}$ 环烷基( $C_{1-6}$ 烷基)基团； $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 之一表示以下通式的基团：



，而另一个表示氢原子、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代( $C_{1-6}$ 烷基)基团、羟基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、二羟基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-7}$ 烷氧基羰基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、羧基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、 $C_{3-7}$ 环烷基或 $C_{3-7}$ 环烷基( $C_{1-6}$ 烷基)基团； $R^{14}$ 和 $R^{15}$ 之一表示甲酰基，而另一个表示氢原子、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代( $C_{1-6}$ 烷基)基团、羟基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、二羟基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-7}$ 烷氧基羰基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、羧基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、 $C_{3-7}$ 环烷基或 $C_{3-7}$ 环烷基( $C_{1-6}$ 烷基)基团； $R^{16}$ 和 $R^{17}$ 之一表示以下通式的基团：



，而另一个表示氢原子、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代( $C_{1-6}$ 烷基)基团、羟基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、二羟基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-7}$ 烷氧基羰基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、羧基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、 $C_{3-7}$ 环烷基或 $C_{3-7}$ 环烷基( $C_{1-6}$ 烷基)基团； $Q^1$ 表示乙烯基或乙炔基； $Q^2$ 表示单键、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-、 $-C_{2-4}$ 亚烯基-、 $-C_{2-4}$ 亚炔基-、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-O-、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-S-、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-O- $C_{1-6}$ 亚烷基-或 $-C_{1-4}$ 亚烷基-S- $C_{1-6}$ 亚烷基-； $Q^3$ 表示亚乙烯基或亚乙炔基；和 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 和环A具有与上述相同的含义。

#### 过程5

上述通式(IIa)的化合物可以通过使上述通式(VI)的化合物经过与上述通式(VII)的化合物的 Heck 反应或 Sonogashira 反应制备，在惰性溶剂中在有或没有配体如三(2-甲基苯基)膦、三苯膦等的存在下在碱如三乙胺、N,N-二异丙基乙基胺、叔丁醇钠、叔丁醇钾、碳酸钠、碳酸钾、氟化铯的存在下在有或没有碘化铜(I)的存在下使用钯催化剂如钯-碳粉末、乙酸钯、四(三苯膦)钯、二亚苄基丙酮钯、双(三苯膦)二氯化

钯等进行。对于使用的溶剂，可以举例如乙腈、甲苯、四氢呋喃、三乙胺、N,N-二异丙基乙基胺、其混合溶剂等。反应温度通常为室温到回流温度，反应时间通常为1小时到1天，根据使用的起始原料、溶剂和反应温度而改变。

#### 过程6

本发明的上述通式(IIb)的化合物可以通过使上述通式(IIa)的化合物经过以下反应制备：1)在惰性溶剂中使用钯催化剂如钯-碳末粉末等的催化氢化，或2)在惰性溶剂中在有或没有碱如三乙胺、N,N-二异丙基乙基胺等的存在下使用试剂如2,4,6-三异丙基苯磺酰肼等的二酰亚胺还原。对于用于催化氢化的溶剂，可以举例如甲醇、乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙酸、其混合溶剂等。反应温度通常为0℃到回流温度，反应时间通常为1小时到2天，根据使用的起始原料、溶剂和反应温度而改变。对于用于二酰亚胺还原的溶剂，可以举例如四氢呋喃、乙醚、其混合溶剂等。反应温度通常为室温到回流温度，反应时间通常为1小时到3天，根据使用的起始原料、溶剂和反应温度而改变。

#### 过程7

上述通式(VIII)的化合物可以通过使上述通式(VI)的化合物经过以下反应制备：1)在惰性溶剂中在有或没有添加剂如N,N,N',N'-四甲基乙二胺、六甲基磷酰胺等的存在下使用碱如正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂等锂化或在惰性溶剂中在添加剂如碘、1,2-二溴乙烷等的存在下使用镁制备格氏试剂，然后2)使用N,N-二甲基甲酰胺甲酰化。对于使用的溶剂，可以举例如四氢呋喃、乙醚、其混合溶剂等。反应1)的反应温度通常为-100℃到回流温度，反应2)的反应温度通常为-100℃到室温，反应1)的反应时间通常为1分钟到1小时，反应2)的反应时间通常为30分钟到1天，根据使用的起始原料、溶剂和反应温度而改变。

#### 过程8

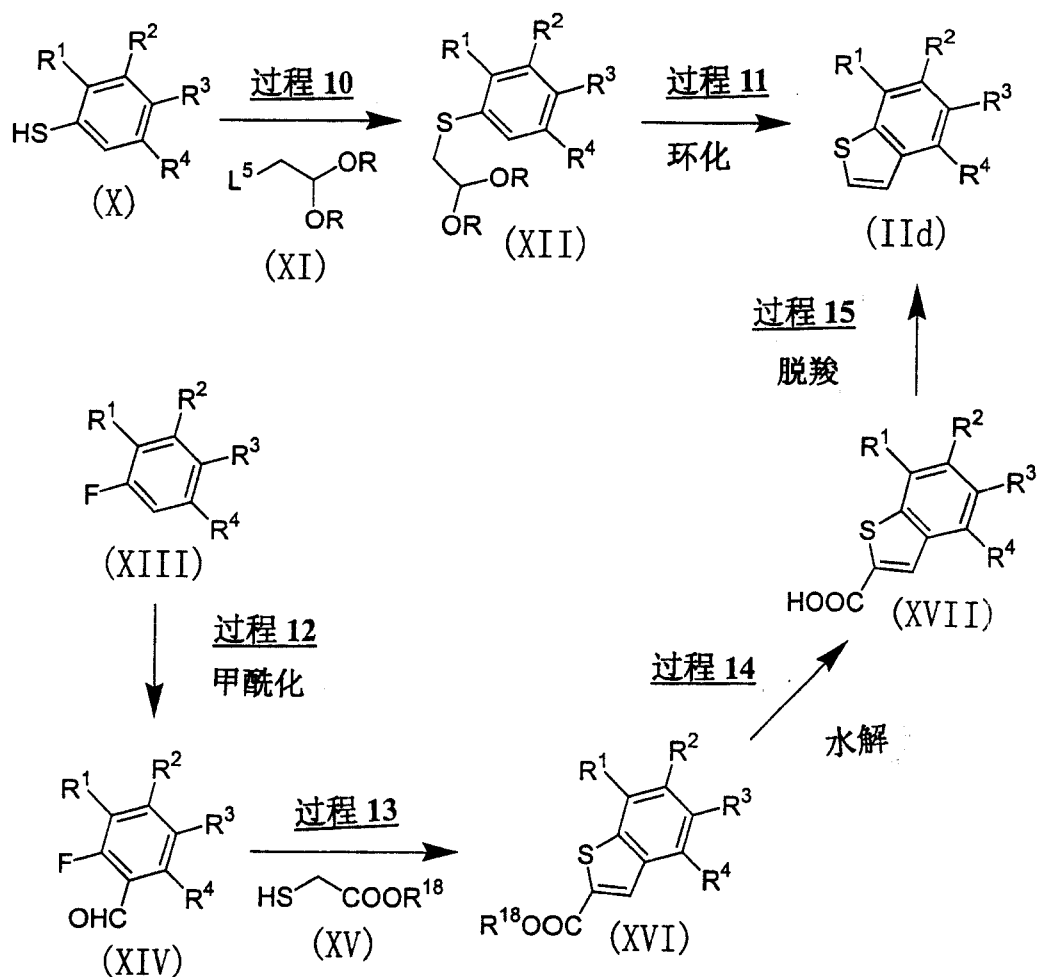
上述通式(IIc)的化合物可以通过使上述通式(VIII)的化合物经过在

惰性溶剂中在碱如氢化钠、氢氧化钠、叔丁醇钾、正丁基锂、叔丁基锂等的存在下与上述通式(IX)的化合物的 Wittig 反应或 Horner-Emmons 反应制备。对于用于反应的溶剂，可以举例如四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、甲醇、乙醇、乙腈、水、其混合溶剂等。反应温度通常为 0°C 到回流温度，反应时间通常为 30 分钟到 1 天，根据使用的起始原料、溶剂和反应温度而改变。

#### 过程9

上述通式(IIb)的化合物可以通过使上述通式(IIc)的化合物经过以下反应制备：1)在惰性溶剂中使用钯催化剂如钯-碳粉末等的催化氢化，或 2)在惰性溶剂中在有或没有碱如三乙胺、N,N-二异丙基乙基胺等的存在下使用试剂如 2,4,6-三异丙基苯磺酰肼等的二酰亚胺还原。对于用于催化氢化的溶剂，可以举例如甲醇、乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙酸、其混合溶剂等。反应温度通常为 0°C 到回流温度，反应时间通常为 1 小时到 2 天，根据使用的起始原料、溶剂和反应温度而改变。对于用于二酰亚胺还原的溶剂，可以举例如四氢呋喃、乙醚、其混合溶剂等。反应温度通常为室温到回流温度，反应时间通常为 1 小时到 3 天，根据使用的起始原料、溶剂和反应温度而改变。

对于上述通式(II)的化合物，其中A<sup>1</sup>为硫原子、A<sup>2</sup>为羰原子、和L<sup>1</sup>为氢原子的化合物也可根据以下过程10到11或12到15制备。



在式中， $L^5$ 表示氯原子、溴原子或碘原子；R表示甲基或乙基、或两个R结合在一起形成亚乙基或1,3-亚丙基； $R^{18}$ 表示甲基或乙基；和 $R^1$ 到 $R^4$ 具有与上述相同的含义。

#### 过程10

上述通式(XII)的化合物可以通过使上述通式(X)的化合物经过在惰性溶剂中在碱如碳酸钾、碳酸铯、三乙胺、N,N-二异丙基乙基胺等的存在下使用上述通式(XI)的化合物进行S-烷基化制备。对于使用的溶剂，可以举例如N,N-二甲基甲酰胺、丙酮、二氯甲烷、其混合溶剂等。反应温度通常为 $0^\circ\text{C}$ 到回流温度，反应时间通常为30分钟到1天，根据使用的起始原料、溶剂和反应温度而改变。

#### 过程11

上述通式(IIId)的苯并噻吩衍生物可以通过使上述通式(XII)的化合

物经过在惰性溶剂中在多磷酸的存在下进行环化而制备。对于使用的溶剂，可以举例如苯、氯苯、甲苯等。温度通常为室温到回流温度，反应时间通常为1小时到1天，根据使用的起始原料、溶剂和反应温度而改变。

#### 过程12

上述通式(XIV)的化合物可以通过使上述通式(XIII)的化合物经过以下反应制备：1)在惰性溶剂中在有或没有添加剂如N,N,N',N'-四甲基乙二胺、六甲基磷酰胺等的存在下使用碱如正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂、二异丙基氨基锂等进行锂化，然后2)使用N,N-二甲基甲酰胺进行甲酰化。对于使用的溶剂，可以举例如四氢呋喃、乙醚、其混合溶剂等。反应1)的反应温度通常为-100℃到0℃，反应2)的反应温度通常为-100℃到室温，反应1)的反应时间通常为30分钟到5小时，反应2)的反应时间通常为30分钟到1天，根据使用的起始原料、溶剂和反应温度而改变。

#### 过程13

上述通式(XVI)的苯并噻吩衍生物可以通过使上述通式(XIV)的化合物经过在惰性溶剂中在碱如三乙胺、N,N-二异丙基乙基胺、碳酸钾、碳酸铯、叔丁醇钾、氢化钠等的存在下使用上述通式(XV)的巯基乙酸酯进行环化而制备。对于使用的溶剂，可以举例如N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、四氢呋喃、甲醇、乙醇、正丁醇等。反应温度通常为室温到回流温度，反应时间通常为1小时到1天，根据使用的起始原料、溶剂和反应温度而改变。

#### 过程14

上述通式(XVII)的羧酸衍生物可以通过使上述通式(XVI)的化合物在碱性物质如氢氧化钠、氢氧化钾等的存在下进行水解而制备。对于使用的溶剂，可以举例如甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、水、其混合溶剂等。反应温度通常为室温到回流温度，反应时间通常为 1 小时

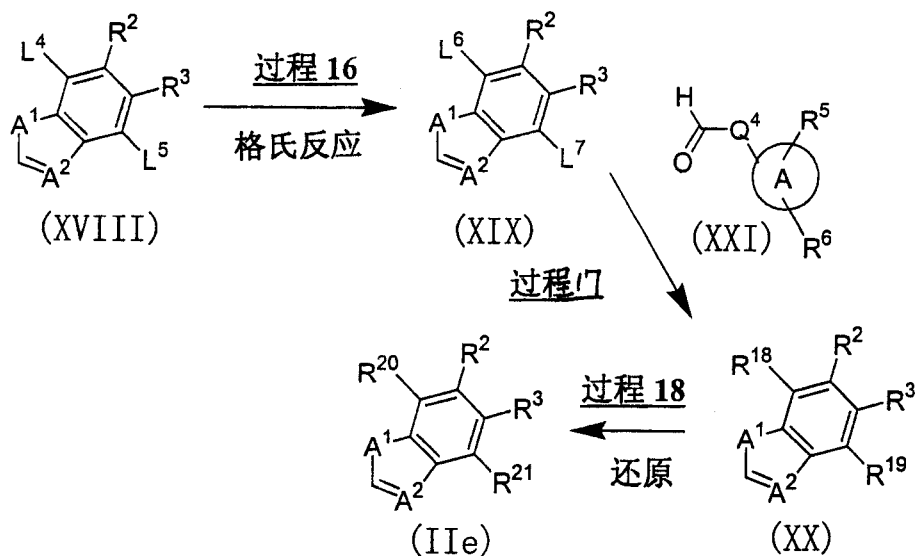


到 1 天，根据使用的起始原料、溶剂和反应温度而改变。

### 过程15

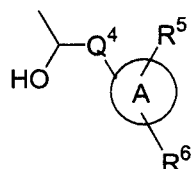
上述通式(II d)的化合物可以通过使上述通式(XVII)的化合物经过在惰性溶剂中使用催化剂如铜粉等进行脱羧而制备。对于使用的溶剂，可以举例如喹啉等。反应温度通常为 100°C 到回流温度，反应时间通常为 30 分钟到 1 天，根据使用的起始原料、溶剂和反应温度而改变。

对于上述通式(II)的化合物，其中  $L^1$  为氢原子； $R^1$  和  $R^4$  之一为氯原子、溴原子或碘原子而另一个为氢原子、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、卤代( $C_{1-6}$  烷基)基团、羟基( $C_{1-6}$  烷基)基团、二羟基( $C_{1-6}$  烷基)基团、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基( $C_{1-6}$  烷基)基团、羧基( $C_{1-6}$  烷基)基团、 $C_{3-7}$  环烷基或  $C_{3-7}$  环烷基( $C_{1-6}$  烷基)基团；和  $R^9$  为  $C_{1-6}$  烷基的化合物也可根据以下过程 16 到 18 制备。

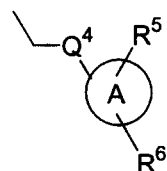


在式中， $L^4$  和  $L^5$  之一表示氯原子、溴原子或碘原子，而另一个表示氢原子、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、卤代( $C_{1-6}$  烷基)基团、羟基( $C_{1-6}$  烷基)基团、二羟基( $C_{1-6}$  烷基)基团、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基( $C_{1-6}$  烷基)基团、羧基( $C_{1-6}$  烷基)基团、 $C_{3-7}$  环烷基或  $C_{3-7}$  环烷基( $C_{1-6}$  烷基)基团； $L^6$  和  $L^7$  之一表示  $MgCl$ 、 $MgBr$  或  $MgI$ ，而另一个表示氢原子、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、卤代( $C_{1-6}$  烷基)基团、羟基( $C_{1-6}$  烷基)基团、二羟基( $C_{1-6}$  烷基)基团、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-7}$  烷氧基羰基( $C_{1-6}$  烷基)基团、羧基( $C_{1-6}$  烷

基)基团、 $C_{3-7}$ 环烷基或 $C_{3-7}$ 环烷基( $C_{1-6}$ 烷基)基团;  $Q^4$ 表示单键、 $-C_{1-5}$ 亚烷基-、 $-C_{2-5}$ 亚烯基-、 $-C_{2-5}$ 亚炔基-、 $-C_{1-5}$ 亚烷基-O-、 $-C_{1-5}$ 亚烷基-S-、 $-C_{1-5}$ 亚烷基-O- $C_{1-6}$ 亚烷基-、 $-C_{1-5}$ 亚烷基-S- $C_{1-6}$ 亚烷基-或 $-C_{1-5}$ 亚烷基-CON( $R^6$ )-;  $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 之一表示以下通式的基团:



, 而另一个表示氢原子、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代( $C_{1-6}$ 烷基)基团、羟基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、二羟基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-7}$ 烷氧基羰基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、羧基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、 $C_{3-7}$ 环烷基或 $C_{3-7}$ 环烷基( $C_{1-6}$ 烷基)基团;  $R^{20}$ 和 $R^{21}$ 之一表示以下通式的基团:



, 而另一个表示氢原子、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、卤代( $C_{1-6}$ 烷基)基团、羟基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、二羟基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-7}$ 烷氧基羰基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、羧基( $C_{1-6}$ 烷基)基团、 $C_{3-7}$ 环烷基或 $C_{3-7}$ 环烷基( $C_{1-6}$ 烷基)基团; 和环 A、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^8$ 具有与上述相同的含义。

#### 过程 16

上述通式(XIX)的格氏试剂可以通过使上述通式(XVIII)在惰性溶剂中在活化剂如催化量的碘等的存在下与金属镁反应而制备。对于使用的溶剂, 可以举例如乙醚、四氢呋喃、其混合溶剂等。反应温度通常为 $0^{\circ}C$ 到回流温度, 反应时间通常为30分钟到1天, 根据使用的起始原料、溶剂和反应温度而改变。

#### 过程 17

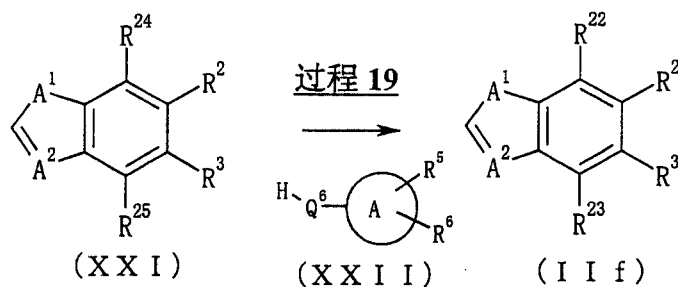
上述通式(XX)的醇衍生物可以通过使上述通式(XXI)的化合物在惰性溶剂中与上述通式(XIX)的格氏试剂反应而制备。对于使用的溶剂, 可以举例如乙醚、四氢呋喃

等。反应温度通常为 $-20^{\circ}\text{C}$ 到回流温度，反应时间通常为30分钟到1天，根据使用的起始原料、溶剂和反应温度而改变。

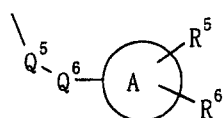
### 过程 18

上述通式(IIe)的苯并噻吩衍生物可以通过使上述通式(XX)的化合物经过在惰性溶剂中在碘代三甲基硅烷的存在下进行还原而制备。对于使用的溶剂，可以举例如乙腈等。反应温度通常为 $-20^{\circ}\text{C}$ 到回流温度，反应时间通常为15分钟到1天，根据使用的起始原料、溶剂和反应温度而改变。

对于上述通式(II)的化合物，以下通式(II f)的化合物也可根据以下过程 19 制备。

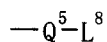


在式中， $R^{22}$  和  $R^{23}$  之一表示以下通式的基团：



其中  $Q^5$  表示 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基-； $Q^6$  表示氧原子、硫原子、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基-或 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基-； $R^5$ 、 $R^6$  和环 A 具有与上述相同的含义，而  $R^{22}$  和  $R^{23}$  的另一个表示氢原子、羟基、氨基、卤素原子、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、氰基、羧基、 $\text{C}_{2-7}$ 烷氧基羰基、氨基甲酰基、单或二( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基、卤代( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)基团、羟基( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)基团、氰基( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)基团、羧基( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)基团、 $\text{C}_{2-7}$ 烷氧基羰基( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)基团、氨基甲酰基( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)基团、氨基( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)基团、单或二( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)基团、卤代( $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基)基团、羟基( $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基)基团、羧基( $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基)基团、 $\text{C}_{2-7}$ 烷氧基羰基( $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基)基团、氨基甲酰基( $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基)基团、氨基( $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基)基团、单或二( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基( $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基)基团、 $\text{C}_{3-7}$ 环烷基、

C<sub>3-7</sub> 环烷氧基、C<sub>3-7</sub> 环烷基(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团或 C<sub>3-7</sub> 环烷基(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团；R<sup>24</sup> 和 R<sup>25</sup> 之一表示以下通式的基团：



其中 L<sup>8</sup> 表示氯原子、溴原子、碘原子、甲磺酰氧基或甲苯磺酰氧基；Q<sup>5</sup> 具有与上述相同的含义，而 R<sup>24</sup> 和 R<sup>25</sup> 的另一个表示氢原子、羟基、氨基、卤素原子、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、氰基、羧基、C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基、氨基甲酰基、单或二(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基、卤代(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团、羟基(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团、氰基(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团、羧基(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团、C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团、氨基甲酰基(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团、氨基(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团、单或二(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团、卤代(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团、羟基(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团、羧基(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团、C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团、氨基甲酰基(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团、氨基(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团、单或二(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团、C<sub>3-7</sub> 环烷基、C<sub>3-7</sub> 环烷氧基、C<sub>3-7</sub> 环烷基(C<sub>1-6</sub> 烷基)基团或 C<sub>3-7</sub> 环烷基(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)基团；和 A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 具有与上述相同的含义。

#### 过程 19

上述通式(IIf)的化合物可通过使上述通式(XXI)的化合物经过在惰性溶剂中在碱如氢氧化钠、氢氧化钾、叔丁醇钾、碳酸铯等的存在下与上述通式(XXII)的化合物缩合而制备。对于用于缩合反应的溶剂，可以举例如四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、丙酮、甲醇、其混合溶剂等。反应温度通常为 0°C 到回流温度，反应时间通常为 1 小时到 1 天，根据使用的起始原料、溶剂和反应温度而改变。

如果在上述方法中的化合物具有羟基、氨基和/或羧基，也可在必要时按惯例地引入任何保护基之后将它们用于各个反应。保护基可以按惯例地在任何随后的反应中选择性地除去。

通过上述生产方法得到的本发明的上述通式(I)的化合物可通过常规的分离装置进行分离和纯化，如分步重结晶、使用色谱法纯化、溶

剂提取和固相提取。

可以通过通常的方法将本发明的上述通式(I)的稠合杂环衍生物转化为它们的可药用盐。这种盐的例子包括与无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等的酸加成盐；与有机酸如甲酸、乙酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、丙酸、柠檬酸、琥珀酸、酒石酸、富马酸、丁酸、草酸、丙二酸、马来酸、乳酸、苹果酸、碳酸、谷氨酸、天冬氨酸等的酸加成盐；与无机碱形成的盐如钠盐、钾盐等；与有机碱如 N-甲基-D-葡糖胺、N,N'-二苄基乙二胺、2-氨基乙醇、三(羟甲基)氨基甲烷、精氨酸、赖氨酸等形成的盐。

本发明上述通式(I)的化合物包括它们与可药用溶剂如水和乙醇的溶剂合物。

在本发明的上述通式(I)的稠合杂环衍生物及其前药中，在每个具有不饱和键的化合物中，有两种几何异构体，顺式(Z)-异构体和反式(E)-异构体。在本发明中，可使用任一种异构体。

在本发明的上述通式(I)的稠合杂环衍生物及其前药中，在每个具有除糖部分之外的不对称碳原子的化合物中，有两种光学异构体，R-异构体和 S-异构体。在本发明中，可以使用任一种光学异构体，也可使用两种光学异构体的混合物。

本发明的上述通式(I)的化合物的前药的制备可以通过使用相应试剂将用于形成前药的适当基团引入到上述通式(I)的化合物的任何一个或多个选自羟基、氨基和环状氨基如吡唑环、哌嗪环等基团中以按惯例地产生前药如卤代化合物等，然后按惯例地在有需要时进行适当的分离和纯化。对于在羟基或氨基中使用的形成前药的基团，可以举例如 C<sub>2-7</sub> 酰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基(C<sub>2-7</sub> 酰基)基团、C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基(C<sub>2-7</sub> 酰基)基团、C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基、C<sub>6-10</sub> 芳基(C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基)基团、C<sub>1-6</sub> 烷氧基(C<sub>2-7</sub>

烷氧基羰基)基团等。对于在环状氨基中使用的形成前药的基团,可以举例如 C<sub>2-7</sub> 酰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基(C<sub>2-7</sub> 酰基)基团、C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基(C<sub>2-7</sub> 酰基)基团、C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基、C<sub>6-10</sub> 芳基(C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基)基团、C<sub>1-6</sub> 烷氧基(C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基)基团、(C<sub>2-7</sub> 酰氧基)甲基、1-(C<sub>2-7</sub> 酰氧基)乙基、(C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基)氧基甲基、1-[(C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基)氧基]乙基、(C<sub>3-7</sub> 环烷基)氧基羰氧基甲基、1-[(C<sub>3-7</sub> 环烷基)氧基羰氧基]乙基等。术语“C<sub>1-6</sub> 烷氧基(C<sub>2-7</sub> 酰基)基团”是指被上述 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代的上述 C<sub>2-7</sub> 酰基;术语“C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基(C<sub>2-7</sub> 酰基)基团”是指被上述 C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基取代的上述 C<sub>2-7</sub> 酰基;术语“C<sub>1-6</sub> 烷氧基(C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基)基团”是指被上述 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代的上述 C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基。术语“(C<sub>2-7</sub> 酰氧基)甲基”是指被上述 C<sub>2-7</sub> 酰基进行 O-取代的羟甲基;术语“1-(C<sub>2-7</sub> 酰氧基)乙基”是指被上述 C<sub>2-7</sub> 酰基进行 O-取代的 1-羟基乙基;术语“(C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基)氧基甲基”是指被上述 C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基进行 O-取代的羟甲基;术语“1-[(C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基)氧基]乙基”是指被上述 C<sub>2-7</sub> 烷氧基羰基进行 O-取代的 1-羟基乙基;术语“(C<sub>3-7</sub> 环烷基)氧基羰基”是指具有上述 C<sub>3-7</sub> 环烷基的环状烷氧基羰基;术语“(C<sub>3-7</sub> 环烷基)氧基羰氧基甲基”是指被上述(C<sub>3-7</sub> 环烷基)氧基羰基进行 O-取代的羟甲基;和术语“1-[(C<sub>3-7</sub> 环烷基)氧基羰氧基]乙基”是指被上述(C<sub>3-7</sub> 环烷基)氧基羰基进行 O-取代的 1-羟基乙基。另外,作为形成前药的基团,可以举例如吡喃葡萄糖基(glucopyranosyl)或吡喃半乳糖基(galactopyranosyl)。例如,优选将这些基团引入到吡喃葡萄糖基或吡喃半乳糖基的 4 或 6 位的羟基中,更优选引入到吡喃葡萄糖基的 4 或 6 位的羟基中。

本发明上述通式(I)的稠合杂环衍生物在例如如下所述的人 SGLT1 或 SGLT2 抑制活性证实试验中表现出强力的对人 SGLT1 或 SGLT2 活性的抑制作用。因此,本发明上述通式(I)的稠合杂环衍生物可以在小肠中发挥优异的 SGLT1 活性抑制作用,或在肾中发挥优异的 SGLT2 活性抑制作用、并且显著地抑制血糖值上升或显著地降低血糖值。因此,本发明上述通式(I)的稠合杂环衍生物、其可药用盐和前药为非常有用的药物,用于抑制餐后高血糖、抑制葡萄糖耐量异常患者发展为

糖尿病和预防或治疗与高血糖症有关的疾病如糖尿病、葡萄糖耐量异常(IGT)、糖尿病性并发症(如, 视网膜病、神经病、肾病、溃疡、大血管病)、肥胖症、高胰岛素血症、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、脂代谢异常、动脉粥样硬化、高血压、充血性心力衰竭、水肿、高尿酸血、痛风等, 这些疾病涉及小肠的 SGLT1 活性和肾的 SGLT2 活性。

此外, 本发明的化合物可以适当地与选自以下的至少一种药物组合使用。可与本发明的化合物组合使用的药物的例子包括: 胰岛素敏感性增强剂、糖吸收抑制剂、双胍类药、胰岛素分泌增强剂、SGLT2 抑制剂、胰岛素或胰岛素类似物、胰升糖素受体拮抗剂、胰岛素受体激酶兴奋剂、三肽肽酶 II 抑制剂、二肽肽酶 IV 抑制剂、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖双磷酸酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶抑制剂、肝糖异生抑制剂、D-chiroinsitol、糖原合酶激酶-3 抑制剂、胰升糖素样肽-1、胰升糖素样肽-1 类似物、胰升糖素样肽-1 激动剂、淀粉不溶素、淀粉不溶素类似物、淀粉不溶素激动剂、醛糖还原酶抑制剂、高级糖基化终产物形成抑制剂、蛋白激酶 C 抑制剂、 $\gamma$ -氨基丁酸受体拮抗剂、钠通道拮抗剂、转录因子 NF- $\kappa$ B 抑制剂、脂质过氧化物酶抑制剂、N-乙酰化- $\alpha$ -连接的-酸-二肽酶抑制剂、胰岛素样生长因子-I、血小板衍生生长因子(PDGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)类似物(如 PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB)、表皮生长因子(EGF)、神经生长因子、肉碱衍生物、尿苷、5-羟基-1-甲基乙内酰尿、EGB-761、bimoclomol、舒洛地特、Y-128、止泻药、泻药、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂、贝特类化合物、 $\beta_3$ -肾上腺素受体激动剂、酰基-辅酶 A 胆固醇酰基转移酶抑制剂、普罗布考、甲状腺激素受体激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂酶抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂、脂氧合酶抑制剂、肉碱棕榈酰基转移酶抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、低密度脂蛋白受体增强剂、烟酸衍生物、胆汁酸螯合剂、钠/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、胆固醇酯转运蛋白抑制剂、食欲抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂、中性肽链内切酶抑制

剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、内皮肽转化酶抑制剂、内皮肽受体拮抗剂、利尿药、钙拮抗剂、血管扩张性抗高血压药、交感神经阻断剂、中枢性抗高血压药、 $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动剂、抗血小板药物、尿酸合成抑制剂、尿酸排泄促进药和尿碱化药。

在本发明的化合物与上述一种或多种药物组合使用的情况中，本发明包括作为单一制剂同时给药的、或以相同或不同的给药途径作为分开的制剂同时给药的、以及以相同或不同的给药途径作为分开的制剂在不同的给药间隔给药的剂型。包括本发明的化合物和上述药物的药学组合包括用于如上所述用于组合的单一制剂和分开的制剂的剂型。

与适当地使用本发明的化合物与上述一种或多种药物的组合来预防或治疗上述疾病相比，本发明的化合物可以获得更有利的药效相加效果。此外，与给药单独的药物相比，给药剂量可以降低，或者可以避免或减少共同给药的药物的副作用。

用于组合的药物的具体化合物和要治疗的优选的疾病举例说明如下。然而，本发明不受其限制，并且具体的化合物包括它们的游离化合物、和它们的或其它的可药用盐。

对于胰岛素敏感性增强剂，可举例如过氧化物酶体增殖药活化受体- $\gamma$ 激动剂，如曲格列酮、盐酸吡格列酮、马来酸罗格列酮、达格列酮钠、GI-262570、伊沙格列酮(isaglitazone)、LG-100641、NC-2100、T-174、DRF-2189、CLX-0921、CS-011、GW-1929、环格列酮、恩格列酮钠和NIP-221；过氧化物酶体增殖药活化受体- $\alpha$ 激动剂如GW-9578和BM-170744；过氧化物酶体增殖药活化受体- $\alpha/\gamma$ 激动剂如GW-409544、KRP-297、NN-622、CLX-0940、LR-90、SB-219994、DRF-4158和DRF-MDX8；维生素A受体激动剂如ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754和蓓萨罗丁；和其它胰岛素敏感



性增强剂如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和GW-501516。由于改善外周组织中胰岛素信号转导的干扰和增强从血液摄取葡萄糖进入组织，引起血糖值降低，胰岛素敏感性增强剂优选用于糖尿病、葡萄糖耐量异常、糖尿病性并发症、肥胖症、高胰岛素血症、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、脂代谢异常或动脉粥样硬化，更优选用于糖尿病、葡萄糖耐量异常或高胰岛素血症。

对于糖吸收抑制剂，举例如 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂如阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇、CKD-711、乙格列酯、MDL-25,637、卡格列波糖和MDL-73,945； $\alpha$ -淀粉酶抑制剂如AZM-127、在国际公开WO 02/098893和WO 2004/014932的公开中描述的SGLT1抑制剂等。由于抑制食品中所含的碳水化合物的胃肠道酶促消化、和抑制或延迟葡萄糖吸收进入体内，糖吸收抑制剂优选用于糖尿病、葡萄糖耐量异常、糖尿病并发症、肥胖症或高胰岛素血症，更优选用于葡萄糖耐量异常。

对于双胍类药，举例如苯乙双胍、盐酸丁福明、盐酸二甲双胍等。由于通过对肝糖异生的抑制作用、对组织中无氧糖酵解的加速作用或对外周组织中胰岛素耐量的改善作用来降低血糖，双胍类药优选用于糖尿病、葡萄糖耐量异常、糖尿病性并发症或高胰岛素血症，更优选用于糖尿病、葡萄糖耐量异常或高胰岛素血症。

对于胰岛素分泌增强剂，举例如甲苯磺丁脲、氯磺丙脲、妥拉磺脲、醋酸己脲、格列吡脲、格列本脲(优降糖)、格列齐特、1-丁基-3-间氨基苯磺酰脲、氨磺丁脲、格列波脲、格列吡嗪、格列喹酮、格列派特、glybutiazol、格列丁唑、格列己脲、降糖密啶钠、格列平脲、苯磺丁脲、甲磺环己脲、格列美脲、那格列奈、米格列奈钙水合物(mitiglinide calcium hydrate)、瑞格列奈(repaglinide)等。另外，胰岛素

分泌增强剂包括葡糖激酶活化剂如RO-28-1675。由于通过作用于胰腺 $\beta$ -细胞和增强胰岛素分泌来降低血糖值，胰岛素分泌增强剂优选用于糖尿病、葡萄糖耐量异常或糖尿病性并发症，更优选用于糖尿病或葡萄糖耐量异常。

对于SGLT2抑制剂，举例如T-1095和在日本专利公开特开平10-237089和2001-288178，和国际专利公开WO01/16147、WO01/27128、WO01/68660、WO01/74834、WO01/74835、WO02/28872、WO02/36602、WO02/44192、WO02/53573、WO03/000712、WO03/020737等中描述的化合物。由于通过抑制葡萄糖在肾近球小管的再吸收来降低血糖值，SGLT2抑制剂优选用于糖尿病、葡萄糖耐量异常、糖尿病性并发症、肥胖症或高胰岛素血症，更优选用于糖尿病、葡萄糖耐量异常、肥胖症或高胰岛素血症。

对于胰岛素或胰岛素类似物，举例如人胰岛素、动物由来的胰岛素、人或动物由来的胰岛素类似物等。优选这些制剂用于糖尿病、葡萄糖耐量异常或糖尿病性并发症，更优选用于糖尿病或葡萄糖耐量异常。

对于胰升糖素受体拮抗剂，举例如BAY-27-9955、NNC-92-1687等；对于胰岛素受体激酶兴奋药，举例如TER-17411、L-783281、KRX-613等；对于三肽肽酶II抑制剂，举例如UCL-1397等；对于二肽肽酶IV抑制剂，举例如NVP-DPP728A、TSL-225、P-32/98等；对于蛋白质酪氨酸磷酸酶1B抑制剂，举例如PTP-112、OC-86839、PNU-177496等；对于糖原磷酸化酶抑制剂，举例如NN-4201、CP-368296等；对于果糖二磷酸酶抑制剂，举例如R-132917等，对于丙酮酸脱氢酶抑制剂，举例如AZD-7545等；对于肝糖异生抑制剂举例如FR-225659等；对于胰升糖素样肽-1类似物，举例如exendin-4、CJC-1131等；对于胰升糖素样肽1激动剂，举例如AZM-134、LY-315902等；和对于淀粉不溶素、淀粉不溶素类似物或淀粉不溶素激动剂，举例如乙酸普兰林肽等。优选

这些药物、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、D-chiroinsitol、糖原合酶激酶-3抑制剂和胰升糖素样肽-1用于糖尿病、葡萄糖耐量异常、糖尿病性并发症或高胰岛素血症，更优选用于糖尿病或葡萄糖耐量异常。

对于醛糖还原酶抑制剂，举例如ascorbyl gamolenate、托瑞司他、依帕司他、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、法地司他(fidarestat)、索比尼尔、泊那司他、类沙司他(risarestat)、折那司他、明纳司他(minalrestat)、methosorbinil、AL-1567、咪瑞司他、M-16209、TAT、AD-5467、唑泊司他、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、林多司他(lindolrestat)等。由于抑制醛糖还原酶和在处于糖尿病性并发症的组织中持续高的血糖症状况下亢进的多元醇途径中降低山梨醇的过剩细胞内积聚，优选醛糖还原酶抑制剂用于糖尿病性并发症。

对于高级糖基化终产物形成抑制剂，举例如吡多胺、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、盐酸匹马吉定等。由于抑制在糖尿病的持续高血糖症状况下亢进的高级糖基化终产物的形成和减少细胞损伤，优选高级糖基化终产物形成抑制剂用于糖尿病性并发症。

对于蛋白激酶C抑制剂，举例如LY-333531、midostaurin等。由于抑制在糖尿病的持续高血糖症状况下的亢进的蛋白激酶C活性，优选蛋白激酶C抑制剂用于糖尿病性并发症。

对于 $\gamma$ -氨基丁酸受体拮抗剂举例如托吡酯等；对于钠通道拮抗剂，举例如盐酸美西律、奥卡西平等；对于转录因子NF- $\kappa$ B抑制剂，举例如dextipotam等；对于脂质过氧化物酶抑制剂，举例如甲磺酸梯利拉扎(tirilazad mesylate)等；对于N-乙酰化- $\alpha$ -连接的-酸-二肽酶抑制剂，举例如GPI-5693等；对肉碱衍生物，举例如肉碱、盐酸levacecarnine、左肉碱氯化物、左肉碱、ST-261等。优选这些药物、胰岛素样生长因子-I、血小板衍生长因子、血小板衍生长因子类似物、表皮生长因子、

神经生长因子、尿苷、5-羟基-1-甲基乙内酰胺、EGB-761、bimoclomol、舒洛地特和Y-128用于糖尿病性并发症。

对于抗泻药或泻药，举例如聚卡波非钙、鞣酸蛋白、次硝酸铋等。优选这些药物用于伴随有腹泻、便秘等的糖尿病等。

对于羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂，举例如西立伐他汀钠、普伐他汀钠、洛伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀钠、阿托伐他汀钙水合物、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BAY-x-2678、BAY-10-2987、皮伐他汀钙、瑞舒伐他汀钙、考来酮、达伐他汀、阿昔替酯、美伐他汀、克伐他汀、BMS-180431、BMY-21950、格仑伐地汀、卡伐他汀(carvastatin)、BMY-22089、柏伐他汀等。由于通过抑制羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶而降低血胆固醇水平，羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂优选用于高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、脂代谢异常或动脉粥样硬化，更优选用于高脂血症、高胆固醇血症或动脉粥样硬化。

对于贝特类化合物，举例如苯扎贝特、苜氯贝特、比尼贝特、环丙贝特、克利贝特、氯贝丁酯、氯贝酸铝、氯贝酸、依托贝特、非诺贝特、吉非贝齐、尼可贝特、吡贝特、氯烟贝特、双贝特、羟乙茶碱安妥明、AHL-157 等。

对于  $\beta_3$ -肾上腺素受体激动剂，举例如 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。由于刺激脂肪组织中的  $\beta_3$ -肾上腺素受体并且增强脂肪酸氧化引起能量消耗的诱导， $\beta_3$ -肾上腺素受体激动剂优选用于肥胖症、高胰岛素血症、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、

脂代谢异常，更优选用于肥胖症或高胰岛素血症。

对于酰基-辅酶 A 胆固醇酰基转移酶抑制剂，举例如 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、avasimibe、CI-976、RP-64477、F-1394、eldacimibe、CS-505、CL-283546、YM-17E、来西贝特、447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004、eflucimibe 等。由于通过抑制酰基-辅酶 A 胆固醇酰基转移酶而降低血胆固醇水平，酰基-辅酶 A 胆固醇酰基转移酶优选用于高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症或脂代谢异常，更优选用于高脂血症或高胆固醇血症。

对于甲状腺激素受体激动剂，举例如甲碘安钠、左甲状腺素钠、KB-2611 等；对于胆固醇吸收抑制剂，举例如依泽替米贝、SCH-48461 等；对于脂酶抑制剂，举例如奥利司他、ATL-962、AZM-131、RED-103004 等；对于肉碱棕榈酰基转移酶抑制剂，举例如乙莫克舍等；对于鲨烯合成酶抑制剂，举例如 SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856、TAK 475 等；对于烟酸衍生物，举例如烟酸、烟酰胺、尼可莫尔戊四烟酯、阿昔莫司、尼可地尔等；对于胆汁酸螯合剂，举例如考来烯胺、考来替兰、盐酸 colesevelam、GT-102-279 等；对于钠/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂，举例如 264W94、S-8921、SD-5613 等；对于胆固醇酯转运蛋白抑制剂，举例如 PNU-107368E、SC-795、JTT-705、CP-529414 等。优选这些药物、普罗布考、微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂、脂氧合酶抑制剂和低密度脂蛋白受体增强剂用于高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症或脂代谢异常。

对于食欲抑制剂，举例如单胺再摄取抑制剂、血清素再摄取抑制剂、血清素释放兴奋剂、血清素激动剂(特别是 5HT<sub>2C</sub>-激动剂)、去甲肾

上腺素再摄取抑制剂、去甲肾上腺素释放兴奋剂、 $\alpha_1$ -肾上腺素受体激动剂、 $\beta_2$ -肾上腺素受体激动剂、多巴胺激动剂、大麻素受体拮抗剂、 $\gamma$ -氨基丁酸受体拮抗剂、H<sub>3</sub>-组胺拮抗剂、L-组氨酸、瘦素(leptin)、leptin类似物、leptin受体激动剂、黑素皮质素(melanocortin)受体激动剂(特别是, MC3-R 激动剂、MC4-R 激动剂)、 $\alpha$ -促黑素细胞激素、可卡因-和苯丙胺-调节的转录、mahogany 蛋白、肠抑素(enterostatin)激动剂、降钙素、降钙素基因相关肽、铃蟾素、缩胆囊素激动剂(特别是 CCK-A 激动剂)、促肾上腺皮质激素释放激素、促肾上腺皮质激素释放激素类似物、促肾上腺皮质激素释放激素激动剂、尿皮质素(urocortin)、抑生长素、抑生长素类似物、抑生长素受体激动剂、垂体腺苷酸环化酶活化肽、脑衍生神经营养因子、睫状神经营养因子、促甲状腺素释放激素、神经降压素、蛙皮降压肽、神经肽 Y 拮抗剂、阿片样肽拮抗剂、甘丙菌素(galanin)拮抗剂、黑色素集中激素受体拮抗剂、刺豚鼠相关蛋白抑制剂和增食欲素(orexin)受体拮抗剂。具体地, 对于单胺再摄取抑制剂, 举例如马吲哚等; 对于血清素再摄取抑制剂, 举例如盐酸右芬氟拉明、芬氟拉明、盐酸西布曲明、马来酸氟戊肟胺、盐酸舍曲林等; 对于血清素激动剂, 举例如 inotriptan、(+)-norfenfluramine 等; 对于去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 举例如安非他酮、GW-320659 等; 对于去甲肾上腺素释放兴奋药, 举例如咯利普兰、YM-992 等; 对于  $\beta_2$ -肾上腺素受体激动剂, 举例如苯丙胺、右旋苯异丙胺、芬特明、苄非他明、脱氧麻黄碱、苯甲曲秦、芬美曲秦、diethylpropion、苯丙醇胺、氯苄雷司等; 对于多巴胺激动剂, 举例如 ER-230、doprexin、甲磺酸溴隐亭等; 对于大麻受体拮抗剂, 举例如利莫那班(rimonabant)等; 对于  $\gamma$ -氨基丁酸受体拮抗剂, 举例如托吡酯等; 对于 H<sub>3</sub>-组胺拮抗剂, 举例如 GT-2394 等; 对于瘦素、瘦素类似物或瘦素受体激动剂, 举例如 LY-355101 等; 对于缩胆囊素激动剂(特别是 CCK-A 激动剂), 举例如 SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378 等; 对于神经肽 Y 拮抗剂, 举例如 SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814 等。由于刺激或抑

制中枢食欲调节系统内的脑内单胺或生物活性肽的活性和抑制食欲，引起能量摄取减少，优选食欲抑制剂用于糖尿病、葡萄糖耐量异常、糖尿病性并发症、肥胖症、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、脂代谢异常、动脉粥样硬化、高血压、充血性心力衰竭、水肿、高尿酸血或痛风，更优选用于肥胖症。

对于血管紧张素转换酶抑制剂，举例如卡托普利、马来酸依纳普利、阿拉普利、盐酸地拉普利、雷米普利、赖诺普利、盐酸咪达普利、盐酸贝那普利、西罗普利一水合物、西拉普利、福辛普利钠、培哌普利(perindopril erbumine)、莫维普利钙、盐酸喹那普利、盐酸螺普利、盐酸替莫普利、群多普利、佐芬普利钙、盐酸莫昔普利、伦唑普利等。优选血管紧张素转换酶抑制剂用于糖尿病性并发症或高血压。

对于中性肽链内切酶抑制剂，举例如 omapatrilat、MDL-100240、法西多曲、山帕曲拉、GW-660511X、mizanpril、SA-7060、E-4030、SLV-306、依卡曲尔等。优选中性肽链内切酶抑制剂用于糖尿病性并发症或高血压。

对于血管紧张素 II 受体拮抗剂，举例如坎地沙坦西酯(candesartan cilexetil)、坎地沙坦西酯/氢氯噻嗪、氯沙坦钾、甲磺酸依普罗沙坦、缬沙坦、替米沙坦、厄贝沙坦、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、奥美沙坦、他索沙坦、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701 等。优选血管紧张素 II 受体拮抗剂用于糖尿病性并发症或高血压。

对于内皮肽转化酶抑制剂，举例如 CGS-31447、CGS-35066、SM-19712 等；对于内皮肽受体拮抗剂，举例如 L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、塞塔生坦钠(sodium sitaxsentan)、BMS-193884、达卢生坦(darusentan)、TBC-3711、波生坦、替唑生坦钠、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、英拉生坦(enlasentan)、

BMS-207940 等。优选这些药物用于糖尿病性并发症或高血压，更优选用于高血压。

对于利尿药，举例如氯噻酮、美托拉宗、环戊噻嗪、三氯噻嗪、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、苄基氢氯噻嗪、戊氟噻嗪、甲氯噻嗪、吲达帕胺、曲帕胺、美夫西特、阿佐寒米、依他尼酸、托拉塞米、吡咯他尼、利尿磺胺、布美他尼、美替克仑、坎利酸钾(potassium canrenoate)、螺内酯、氨苯蝶啶、氨茶碱、盐酸西氯他宁、LLU- $\alpha$ 、PNU-80873A、异山梨醇、D-甘露醇、D-山梨醇、果糖、甘油、乙酰唑胺、醋甲唑胺、FR-179544、OPC-31260、lixivaptan、盐酸考尼伐坦(conivaptan)等。由于通过增加尿排泄降低血压或改善水肿，优选利尿药用于糖尿病性并发症、高血压、充血性心力衰竭或水肿，更优选用于高血压、充血性心力衰竭或水肿。

对于钙拮抗剂，举例如阿雷地平、盐酸依福地平、盐酸尼卡地平、盐酸巴尼地平、盐酸贝尼地平、盐酸马尼地平、西尼地平、尼索地平、尼群地平、硝苯地平、尼伐地平、非洛地平、苯磺酸氨氯地平、普拉地平、盐酸乐卡地平、伊拉地平、依高地平、阿折地平、拉西地平、盐酸 vatanidipine、来米地平、盐酸地尔硫卓、马来酸克伦硫卓(clentiazem)、盐酸维拉帕米、S-维拉帕米、盐酸法舒地尔、盐酸苄普地尔、盐酸戈洛帕米等；对于血管舒张性抗高血压药，举例如吲达帕胺、盐酸托屈嗪、盐酸胍屈嗪、卡屈嗪、布屈嗪等；对于交感神经阻断剂，举例如盐酸氨磺洛尔、盐酸特拉唑嗪、盐酸布那唑嗪、盐酸哌唑嗪、甲磺酸多沙唑嗪、盐酸普萘洛尔、阿替洛尔、酒石酸美托洛尔、卡维地洛、尼普地洛、盐酸塞利洛尔、奈必洛尔、盐酸倍他洛尔、吲哚洛尔、盐酸特他洛尔、盐酸贝凡洛尔、马来酸噻吗洛尔、盐酸卡替洛尔、半富马酸比索洛尔、丙二酸盐波吲洛尔、尼普地洛、硫酸喷布洛尔、盐酸醋丁洛尔、盐酸替利洛尔、纳多洛尔、乌拉地尔、吲哚哌胺等；对于中枢性抗高血压药，举例如利舍平等；对  $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动剂，举例如盐酸可乐宁、甲基多巴、CHF-1035、乙酸胍那苄、盐酸胍法辛、



莫索尼定、洛非西定、盐酸他利克索等。优选这些药物用于高血压。

对于抗血小板药物，举例如盐酸噻氯匹定、双嘧达莫、西洛他唑、二十六烷五烯酸乙酯、盐酸沙格雷酯、二盐酸地拉齐普、曲匹地尔、贝前列素钠、阿司匹林等。优选抗血小板药物用于动脉粥样硬化或充血性心力衰竭。

对于尿酸合成抑制剂，举例如别嘌醇、奥昔嘌醇等；对于尿酸排泄促进药，举例如苯溴马隆、丙磺舒等；对于尿碱化药，举例如碳酸氢钠、柠檬酸钾、柠檬酸钠等。优选这些药物用于高尿酸血或痛风。

在与本发明的化合物组合使用的情况中，例如用于糖尿病中时，优选与选自以下的至少一种药物组合使用：胰岛素敏感性增强剂、糖吸收抑制剂、双胍类药、胰岛素分泌增强剂、SGLT2 抑制剂、胰岛素或胰岛素类似物、胰升糖素受体拮抗体、胰岛素受体激酶兴奋剂、三肽肽酶 II 抑制剂、二肽肽酶 IV 抑制剂、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖双磷酸酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶抑制剂、肝糖异生抑制剂、D-chiroinsitol、糖原合酶激酶-3 抑制剂、胰升糖素样肽-1、胰升糖素样肽-1 类似物、胰升糖素样肽-1 激动剂、淀粉不溶素、淀粉不溶素类似物、淀粉不溶素激动剂；最优选与选自以下的至少一种药物组合使用：胰岛素敏感性增强剂、糖吸收抑制剂、双胍类药、胰岛素分泌增强剂、SGLT2 抑制剂、胰岛素或胰岛素类似物、胰升糖素受体拮抗体、胰岛素受体激酶兴奋剂、三肽肽酶 II 抑制剂、二肽肽酶 IV 抑制剂、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖双磷酸酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶抑制剂、肝糖异生抑制剂、D-chiroinsitol、糖原合酶激酶-3 抑制剂、胰升糖素样肽-1、胰升糖素样肽-1 类似物、胰升糖素样肽-1 激动剂、淀粉不溶素、淀粉不溶素类似物、淀粉不溶素激动剂；最优选与选自以下的至少一种药物组合使用：胰岛素敏感性增强剂、糖吸收抑制剂、双胍类药、胰岛素分泌增强剂、SGLT2 抑制

剂、胰岛素或胰岛素类似物。类似地，在用于糖尿病性并发症时，优选与选自以下的至少一种药物组合使用：胰岛素敏感性增强剂、糖吸收抑制剂、双胍类药、胰岛素分泌增强剂、SGLT2 抑制剂、胰岛素或胰岛素类似物、胰升糖素受体拮抗剂、胰岛素受体激酶兴奋剂、三肽肽酶 II 抑制剂、二肽肽酶 IV 抑制剂、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖双磷酸酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶抑制剂、肝糖异生抑制剂、D-chiroinsitol、糖原合酶激酶-3 抑制剂、胰升糖素样肽-1、胰升糖素样肽-1 类似物、胰升糖素样肽-1 激动剂、淀粉不溶素、淀粉不溶素类似物、淀粉不溶素激动剂、醛糖还原酶抑制剂、高级糖基化终产物形成抑制剂、蛋白激酶 C 抑制剂、 $\gamma$ -氨基丁酸受体拮抗剂、钠通道拮抗剂、转录因子 NF- $\kappa$ B 抑制剂、脂质过氧化物酶抑制剂、N-乙酰化- $\alpha$ -连接的-酸-二肽酶抑制剂、胰岛素样生长因子-I、血小板衍生生长因子、血小板衍生生长因子类似物、表皮生长因子、神经生长因子、肉碱衍生物、尿苷、5-羟基-1-甲基乙内酰尿、EGB-761、bimoclolmol、舒洛地特、Y-128、止泻药、泻药、血管紧张素转化酶抑制剂、中性肽链内切酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、内皮肤转化酶抑制剂、内皮肤受体拮抗剂、利尿药；更优选与选自以下的至少一种药物组合使用：醛糖还原酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、中性肽链内切酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂。

此外，在用于肥胖症时，优选与选自以下的至少一种药物组合使用：胰岛素敏感性增强剂、糖吸收抑制剂、双胍类药、胰岛素分泌增强剂、SGLT2 抑制剂、胰岛素或胰岛素类似物、胰升糖素受体拮抗剂、胰岛素受体激酶兴奋剂、三肽肽酶 II 抑制剂、二肽肽酶 IV 抑制剂、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖双磷酸酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶抑制剂、肝糖异生抑制剂、D-chiroinsitol、糖原合酶激酶-3 抑制剂、胰升糖素样肽-1、胰升糖素样肽-1 类似物、胰升糖素样肽-1 激动剂、淀粉不溶素、淀粉不溶素类似物、淀粉不溶素激动剂、 $\beta_3$ -肾上腺素受体激动剂和食欲抑制剂；更优选与选自以下的至少一种药物组合使用：糖吸收抑制剂、SGLT2

抑制剂、 $\beta_3$ -肾上腺素受体激动剂和食欲抑制剂。

当本发明的药物组合物用于实际的治疗时，根据它们的应用使用不同的剂型。对于剂型的例子，举例如粉末、颗粒、细粒、干糖浆、片剂、胶囊、注射剂、溶液、软膏、栓剂、糊药(poultices)，其用于口服或非肠道给药。本发明的药物组合物还包括持续释放制剂，其包括胃肠道粘膜吸附性制剂(如，国际专利公开 WO99/10010, WO99/26606, 和日本专利公开 2001-2567)。

这些药物组合物可以通过与适当的药学添加剂混合或用该添加剂进行稀释和溶解制备，并且根据常规方法配制混合物，药学添加剂如赋形剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、稀释剂、缓冲剂、等渗剂、防腐剂、润湿剂、乳化剂、分散剂、稳定剂、溶解助剂等。在本发明的化合物与其它药物组合使用的情况中，它们可以通过如上定义的类似方法将各个活性成分配制在一起或分别配制而制备。

在本发明的药物组合物用于实际治疗时，作为活性成分的上述通式(I)的化合物、其可药用盐、或其前药的剂量取决于各个患者的年龄、性别、体重、症状和治疗的程度适当地决定，其在口服的情况中为每名成年人每天约 0.1 到 1,000 mg，在非肠道给药的情况中为每名成年人每天约 0.01 到 300 mg，并且日剂量可以被分成每天从一个到几个剂量进行适当地给药。另外，在本发明的化合物与其它药物组合使用的情况中，本发明的化合物的剂量可以减小，根据药物的剂量而定。

### 实施例

本发明另外通过以下参考例、实施例、和试验例更详细地说明。然而，本发明不受这些例子的限制。

#### 参考例 1

#### 2-溴-6-氟苯甲醛

在-78℃在氩气氛下向二异丙胺(2.65 mL)的四氢呋喃(30 mL)溶液中加入正丁基锂(2.44 mol/L 正己烷溶液, 7.03 mL)并将混合物在相同的温度下搅拌 5 分钟。向反应混合物加入 3-溴氟苯(3 g)并将混合物在相同的温度下搅拌 1 小时。向反应混合物加入 N,N-二甲基甲酰胺(1.45 mL)并将混合物在相同的温度下搅拌 10 分钟,然后将饱和氯化铵水溶液加入到反应混合物,并将混合物在冰冷却下搅拌 5 分钟。将混合物倾倒在 水中,并将混合物用乙醚提取。提取液用水和盐水洗,并用无水硫酸镁干燥,减压除去溶剂得到标题化合物(3.43 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  ppm : 7.1-7.2(1H, m), 7.35-7.45(1H, m), 7.45-7.55(1H, m), 10.36(1H, s)

#### 参考例2

#### 4-溴苯并[b]噻吩

在室温下向氢化钠(55%, 1.11 g)在二甲基亚砜(20 mL)中的悬浮液中加入硫代乙醇酸甲酯(1.53 mL),并将混合物搅拌15分钟。将2-溴-6-氟苯甲醛(3.43 g)的二甲基亚砜(4 mL)溶液加入到反应混合物中,并将混合物在室温下搅拌5分钟。将反应混合物倾倒在冰水中并且通过过滤收集沉淀的结晶性固体,用水洗并在减压下干燥,得到2-甲氧基羰基-4-溴苯并[b]噻吩(1.52 g)。将该物质悬浮在甲醇(20 mL)和水(10 mL)的混合溶剂中并向悬浮液中加入氢氧化钠(0.91 g)。将混合物在50℃搅拌5小时。将反应混合物用冰浴冷却并通过向反应混合物加入2mol/L的盐酸进行酸化。通过过滤收集沉淀的结晶性固体,用水洗并在减压下干燥,得到2-羧基苯并[b]噻吩(1.27 g)。向该物质中加入铜粉(0.42 g)和喹啉(10 mL)并将混合物在190℃搅拌1小时。在将反应混合物冷却到室温之后,将2mol/L 盐酸(40 mL)和乙酸乙酯(20 mL)加入到反应混合物中并将混合物搅拌15分钟。通过过滤除去混合物中的不溶性物质并分离滤液的有机层。滤液的水层用提取乙酸乙酯。将有机层合并,合并的有机层用2 mol/L盐酸、水和盐水洗,并用无水硫酸镁干燥,减压除去溶剂。残余物通过硅胶上的柱色谱法纯化(洗脱剂:正己烷),得到标题化合物(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,  $J=8.2\text{Hz}$ )

### 参考例3

#### 7-溴苯并[b]噻吩

在室温下向2-溴硫代苯酚(5 g)和2-溴甲基-1,3-二氧杂环戊烷(2.98 mL)在N,N-二甲基甲酰胺(50 mL)中的混合物中加入碳酸钾(5.48 g), 并将混合物搅拌过夜。将反应混合物倾倒入水中, 并将混合物用乙醚提取。提取液连续地用水、1mol/L 氢氧化钠水溶液、水和盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥, 减压除去溶剂, 得到(2-溴苯基硫基甲基)-1,3-二氧杂环戊烷(7.25 g)。向多磷酸(20 g)和氯苯(40 mL)的混合物中加入(2-溴苯基硫基甲基)-1,3-二氧杂环戊烷(7.25 g)的氯苯(20 mL)溶液并将混合物回流8小时。将反应混合物冷却到室温并通过倾析收集上清液。向残余物中加入甲苯并在将混合物搅拌之后通过倾析收集上清液。将上清液合并并减压浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯中, 并将溶液用饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 减压除去溶剂。残余物通过硅胶上的柱色谱法纯化(洗脱剂: 正己烷), 得到标题化合物(2.27 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  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,  $J=7.8\text{Hz}$ )

### 参考例4

#### 4-[(E)-2-苯基乙烯基]苯并[b]噻吩

在氩气氛下将4-溴苯并[b]噻吩(0.55 g)、苯乙烯(0.89 mL)、三乙胺(1.81 mL)乙酸钯(II)(59 mg)和三(2-甲基苯基)膦(0.16 g)在乙腈(10 mL)中的混合物回流过夜。反应混合物用乙醚稀释并通过过滤除去不溶性物质。滤液连续地用1mol/L 盐酸、水和盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥, 减压除去溶剂。残余物通过硅胶上的柱色谱法纯化(洗脱剂: 正己烷—正己烷/乙酸乙酯 = 5/1), 得到标题化合物(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=7.8Hz)

#### 参考例5

##### 7-[(E)-2-苯基乙烯基]苯并[b]噻吩

使用7-溴苯并[b]噻吩代替4-溴苯并[b]噻吩, 以与参考例4中所述类似的方法制备标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  ppm: 7.25-7.45(7H, m), 7.5(1H, d, J=5.7Hz), 7.55-7.65(3H, m), 7.77(1H, dd, J=7.9Hz, 1.1Hz)

#### 参考例6

##### 4-(2-苯基乙基)苯并[b]噻吩

向 4-[(E)-2-苯基乙烯基]苯并[b]噻吩(0.56 g)和三乙胺(2.63 mL)的四氢呋喃(25 mL)溶液中加入2,4,6-三异丙基苯磺酰肼(5 g)并将混合物在氩气氛下回流过夜。在将反应混合物冷却到室温之后, 向混合物中加入2mol/L盐酸, 并将混合物搅拌10分钟。混合物倾倒入水中, 并将混合物用乙醚提取。提取液用水和盐水洗, 并用无水硫酸镁干燥, 减压除去溶剂。残余物通过硅胶上的柱色谱法纯化(洗脱剂: 正己烷), 得到起始原料和标题化合物的混合物(0.43 g)。将该混合物溶解于三乙胺(2.04 g)和四氢呋喃(18 mL)中, 并向溶液中加入2,4,6-三异丙基苯磺酰肼(3.28 g), 将混合物在氩气氛下回流过夜。将反应混合物冷却到室温并向混合物中加入2mol/L 盐酸, 将混合物搅拌10分钟。将混合物倾倒入水中, 并将混合物用乙醚提取。提取液用水和盐水洗并用无水硫酸镁干燥, 减压除去溶剂。残余物通过硅胶上的柱色谱法纯化(洗脱剂: 正己烷), 得到标题化合物(0.4 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  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=8.0Hz)

#### 参考例7

##### 7-(2-苯基乙基)苯并[b]噻吩

使用7-[(E)-2-苯基乙烯基]苯并[b]噻吩代替4-[(E)-2-苯基乙烯基]苯

并[b]噻吩以与参考例6中所述类似的方法制备标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  ppm: 3.05-3.15(2H, m), 3.15-3.25(2H, m), 7.1-7.35(7H, m), 7.38(1H, d, J=5.4Hz), 7.44(1H, d, J=5.4Hz), 7.7(1H, d, J=7.9Hz)

#### 参考例8

2-(2,3,4,6-四-O-苄基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-(2-苯基乙基)苯并[b]噻吩

在-78°C在氩气氛下向 4-(2-苯基乙基)苯并[b]噻吩(0.4 g)的四氢呋喃(15 mL)溶液中加入正丁基锂(2.44 mol/L正己烷溶液, 0.69 mL)并将混合物在相同的温度下搅拌30分钟。向混合物加入2,3,4,6-四-O-苄基-D-葡萄糖-1,5-内酯(0.82 g)的四氢呋喃(3 mL)溶液并将混合物在冰冷却下搅拌10分钟。将反应混合物倾倒在饱和氯化铵水溶液中并将混合物用乙醚提取。提取液用水和盐水洗并用无水硫酸镁干燥, 减压除去溶剂。残余物通过硅胶上的柱色谱法纯化(洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯 = 4/1), 得到2,3,4,6-四-O-苄基-1-[4-(2-苯基乙基)苯并[b]噻吩-2-基]-D-吡喃葡萄糖(1.02 g)。将该物质溶解于乙腈(13 mL)中并向溶液中加入三乙基硅烷(0.42 mL)。在-20°C下向溶液中加入三氟化硼-乙醚络合物(0.18 mL)并将混合物在室温下搅拌1小时。将饱和碳酸钾水溶液加入到反应混合物中并将混合物用乙醚提取。提取液用水和盐水洗并用无水硫酸镁干燥, 减压除去溶剂。残余物通过硅胶上的柱色谱法纯化(洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯 = 8/1), 得到标题化合物(0.58 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  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=10.4Hz), 4.55-4.75(5H, m), 4.88(1H, d, J=10.7Hz), 4.92(1H, d, J=11.0Hz), 4.96(1H, d, J=11.0Hz), 6.9-7.0(2H, m), 7.05-7.4(25H, m), 7.47(1H, s), 7.7(1H, d, J=8.1Hz)

#### 参考例9

2-(2,3,4,6-四-O-苄基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-7-(2-苯基乙基)苯并[b]噻吩

使用7-(2-苯基乙基)苯并[b]噻吩代替4-(2-苯基乙基)苯并[b]噻吩以与参考例8中所述类似的方法制备标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  ppm: 3.0-3.2(4H, m), 3.6-3.7(2H, m), 3.75-3.9(4H, m), 4.11(1H, d,  $J=10.3\text{Hz}$ ), 4.5-4.75(5H, m), 4.87(1H, d,  $J=10.7\text{Hz}$ ), 4.92(1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 4.97(1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 6.95-7.0(2H, m), 7.1-7.45(26H, m), 7.62(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ )

### 实施例1

#### 2-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-(2-苯基乙基)苯并[b]噻吩

在室温下向2-(2,3,4,6-四-O-苄基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-(2-苯基乙基)苯并[b]噻吩(0.58 g)和乙硫醇(1.13 mL)的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入三氟化硼-乙醚络合物(1.43 mL), 并将混合物搅拌3小时。向反应混合物加入饱和碳酸钾水溶液并将混合物用乙酸乙酯提取。提取液用盐水洗涤并用无水硫酸镁干燥, 减压除去溶剂。残余物通过硅胶上的柱色谱法纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10/1), 得到标题化合物(94 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$  ppm: 2.95-3.05(2H, m), 3.15-3.25(2H, m), 3.35-3.55(4H, m), 3.72(1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $6.0\text{Hz}$ ), 3.92(1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $2.1\text{Hz}$ ), 4.55(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.06(1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.1-7.3(6H, m), 7.54(1H, s), 7.66(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ )

### 实施例2

#### 2-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-7-(2-苯基乙基)苯并[b]噻吩

使用2-(2,3,4,6-四-O-苄基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-7-(2-苯基乙基)苯并[b]噻吩代替2-(2,3,4,6-四-O-苄基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-(2-苯基乙基)苯并[b]噻吩以与实施例1中所述类似的方法制备标题化合物。

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



### 实施例3

#### 过程1

##### 苯并[b]噻吩-7-基-对甲基苯甲醇

根据一般方法使用 7-溴苯并[b]噻吩(1.0 g)、镁(0.13 g)、催化量的碘和四氢呋喃(3 mL)制备格氏试剂。在 0°C 在氩气氛下向格氏反应溶液中加入 4-甲基苯甲醛(0.62 g)的四氢呋喃(5 mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜并向混合物中加入氯化铵水溶液。用乙醚提取混合物，并将有机层用盐水洗涤，并用无水硫酸镁干燥。减压除去溶剂，并将残余物通过氨基丙基化硅胶上的柱色谱法纯化(洗脱剂：四氢呋喃)。进一步通过硅胶上的柱色谱法纯化(洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯 = 6/1)，得到标题化合物(0.68 g)，为黄色油状物。

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

#### 过程 2

##### 7-(4-甲基苄基)苯并[b]噻吩

在室温下向碘化钠(2.0 g)在乙腈中的悬浮液中加入氯代三甲基硅烷(1.5 g)，将混合物在室温下搅拌分钟之后，向混合物中加入苯并[b]噻吩-7-基对甲基苯甲醇(0.68 g)，并将混合物在室温下搅拌 15 分钟。将反应混合物倾倒在水中，并将混合物用己烷提取。有机层用水和盐水洗并用无水硫酸镁干燥。减压除去溶剂，并将残余物通过硅胶上的柱色谱法纯化(洗脱剂：正己烷)，得到标题化合物(0.57 g)，为无色油状物。

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

#### 过程 3

##### 2,3,4,6-四-O-苄基-1-[7-(4-甲基苄基)苯并[b]噻吩-2-基]-D-吡喃葡萄糖

在-78°C 在氩气氛下向 7-(4-甲基苄基)苯并[b]噻吩(0.57 g)的四氢

呋喃(10 mL)溶液中加入正丁基锂(2.71mol/L 四氢呋喃溶液, 0.88 mL)。将混合物在相同的温度下搅拌 30 分钟并向混合物中加入 2,3,4,6-四-O-苄基-D-葡萄糖-1,5-内酯(1.2 g)的四氢呋喃(5 mL)溶液。将反应混合物回温到 0°C 并搅拌 10 分钟。将反应混合物倾倒在饱和氯化铵水溶液中, 并将混合物用乙醚提取。有机层用盐水洗涤并用无水硫酸镁干燥。减压除去溶剂, 并将残余物通过硅胶上的柱色谱法纯化(洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯 = 4/1), 得到标题化合物(1.2 g)。

#### 过程 4

#### 2-(2,3,4,6-四-O-苄基-β-D-吡喃葡萄糖基)-7-(4-甲基苄基)苯并[b]噻吩

在 -20°C 向 2,3,4,6-四-O-苄基-1-[7-(4-甲基苄基)苯并[b]噻吩-2-基]-D-吡喃葡萄糖(1.2 g)和三乙基硅烷(0.49 mL)的乙腈(15 mL)溶液中加入三氟化硼-乙醚络合物(2.0 mL)并将混合物搅拌 1 小时。向混合物加入饱和碳酸钾水溶液并将混合物用乙醚提取。有机层用水和盐水洗并用无水硫酸镁干燥。减压除去溶剂, 并将残余物通过硅胶上的柱色谱法纯化(洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯 = 6/1), 得到标题化合物(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=10.5Hz), 4.15-4.20(2H, m), 4.52(1H, d, J=10.4Hz), 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)

#### 过程 5

#### 2-(β-D-吡喃葡萄糖基)-7-(4-甲基苄基)苯并[b]噻吩

在室温下向 2-(2,3,4,6-四-O-苄基-β-D-吡喃葡萄糖基)-7-(4-甲基苄基)苯并[b]噻吩(0.95 g)和乙硫醇(1.8 mL)的二氯甲烷(15 mL)溶液中加入三氟化硼-乙醚络合物(2.1 mL)。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 并向混合物加入饱和碳酸钾水溶液。混合物用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤并用无水硫酸镁干燥。减压除去溶剂, 并将残余物通过硅胶上的柱色谱法纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10/1), 得到标题化合物

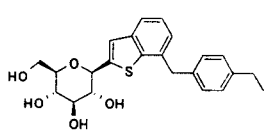
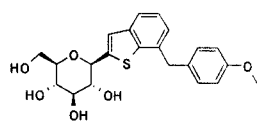
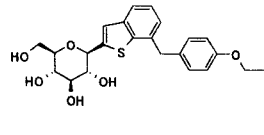
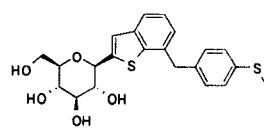
(0.16 g)。

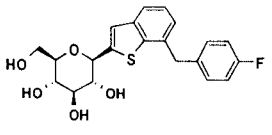
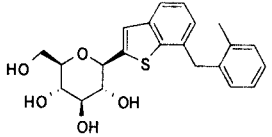
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$  ppm: 2.27(3H, s), 3.30-3.50(4H, m), 3.69(1H, dd,  $J=5.9, 12.1\text{Hz}$ ), 3.90(1H, dd,  $J=2.0, 12.1\text{Hz}$ ), 4.10-4.15(2H, m), 4.50(1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.00-7.15(5H, m), 7.25-7.35(1H, m), 7.35-7.40(1H, m), 7.55-7.70(1H, m)

#### 实施例 4-实施例 11

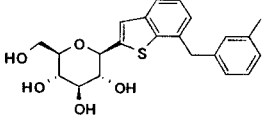
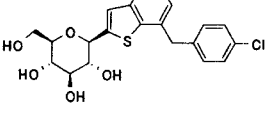
使用相应的起始原料以与实施例 3 中所述类似的方法制备表 1 或 2 中所述的化合物。

[表 1]

实施例编号	化学结构	$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$ ppm
实施例 4		1.19(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.58(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.30-3.50(4H, m), 3.69(1H, dd, $J=5.8, 12.1\text{Hz}$ ), 3.90(1H, dd, $J=1.9, 12.1\text{Hz}$ ), 4.10-4.20(2H, m), 4.50(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.00-7.20(5H, m), 7.25-7.35(1H, m), 7.35-7.45(1H, m), 7.60-7.65(1H, m)
实施例 5		3.35-3.50(4H, m), 3.69(1H, dd, $J=6.0, 12.1\text{Hz}$ ), 3.74(3H, s), 3.90(1H, dd, $J=1.8, 12.1\text{Hz}$ ), 4.12(2H, s), 4.50(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$ ), 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)
实施例 6		1.35(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.30-3.50(4H, m), 3.69(1H, dd, $J=5.8, 12.2\text{Hz}$ ), 3.90(1H, dd, $J=2.0, 12.2\text{Hz}$ ), 3.98(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.11(2H, s), 4.50(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$ ), 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)
实施例 7		2.42(3H, s), 3.30-3.50(4H, m), 3.69(1H, dd, $J=5.9, 12.1\text{Hz}$ ), 3.90(1H, dd, $J=2.0, 12.1\text{Hz}$ ), 4.15(2H, s), 4.50(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.10-7.20(5H, m), 7.25-7.35(1H, m), 7.35-7.45(1H, m), 7.60-7.70(1H, m)

实施例 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)
实施例 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]

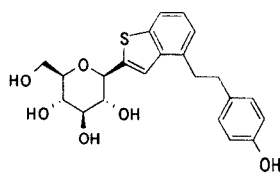
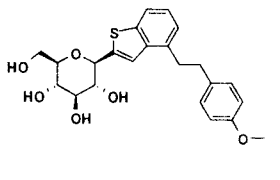
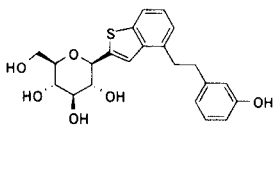
实施例编号	化学结构	<sup>1</sup> H-NMR(CD <sub>3</sub> OD)δ ppm
实施例 10		2.26(3H, s), 3.30-3.50(4H, m), 3.69(1H, dd, J=6.0, 12.0Hz), 3.90(1H, dd, J=2.2, 12.0Hz), 4.14(2H, s), 4.50(1H, d, J=9.1 Hz), 6.95-7.15(5H, m), 7.25-7.35(1H, m), 7.35-7.45(1H, m), 7.60-7.65(1H, m)
实施例 11		3.30-3.50(4H, m), 3.70(1H, dd, J=5.9, 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)

## 实施例 12-实施例 16

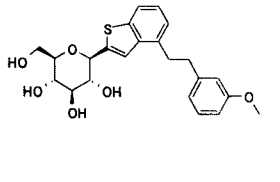
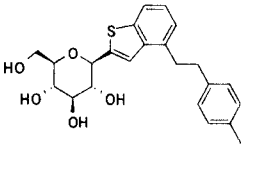
使用相应的起始原料以与实施例 1 中所述类似的方法制备表 3 或 4 中所述的化合物。

[表3]

实施例编号	化学结构	<sup>1</sup> H-NMR(CD <sub>3</sub> OD)δ ppm
-------	------	---

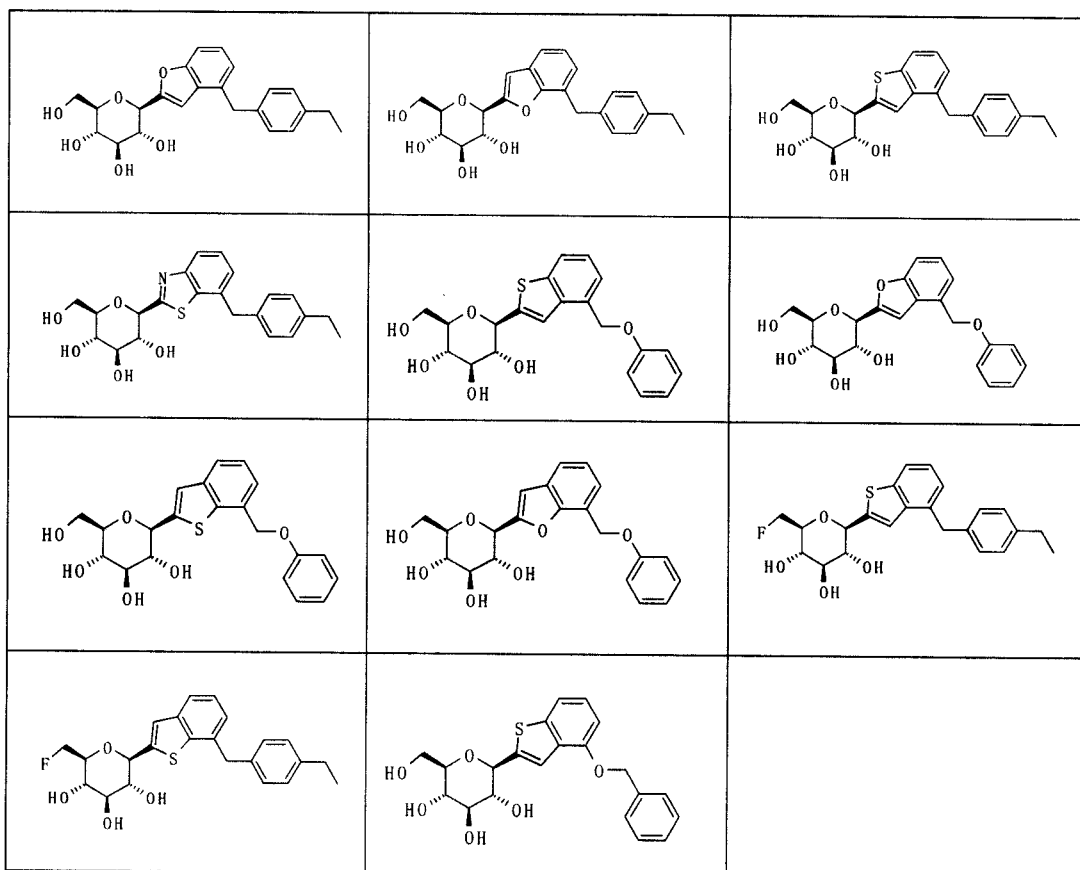
实施例 12		2.80-2.95(2H, m), 3.10-3.20(2H, m), 3.30-3.55(4H, m), 3.72(1H, dd, J=5.7, 12.1Hz), 3.92(1H, dd, J=2.1, 12.1Hz), 4.54(1H, d, J=9.2Hz), 6.65-6.70(2H, m), 6.95-7.02(2H, m), 7.03-7.08(1H, m), 7.15-7.20(1H, m), 7.45-7.55(1H, m), 7.60-7.70(1H, m)
实施例 13		2.80-3.00(2H, m), 3.10-3.25(2H, m), 3.30-3.55(4H, 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)
实施例 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]

实施例编号	化学结构	<sup>1</sup> H-NMR(CD <sub>3</sub> OD)δ ppm
实施例 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)
实施例 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)

表中所述的化合物 5 可根据与上述实施例或参考例中所述类似的方法制备。

[表 5]



## 试验例1

### 人SGLT1活性抑制作用的确认试验

#### 1)表达人SGLT1的载体的克隆和构成

准备cDNA文库，用于通过使用寡-dT作为引物从小肠由来的总RNA(Ori gene)通过逆转录进行PCR扩增。使用该cDNA文库作为模板，将由Hediger等人报告的人SGLT1的从1编码到2005 bp的DNA片段(ACCESSION: M24847)通过PCR方法扩增并插入到pcDNA3.1(-)(Invitrogen)的多克隆位点。插入的DNA序列完全符合先前报告的序列。

#### 2)稳定表达人SGLT1的细胞系的建立

将人SGLT1的表达载体用Sca I消解为直链DNA。利用脂转染法(Effectene Transfection Reagent: QIAGEN)将直链DNA转染到CHO-K1细胞中。通过在包含G418(1 mg/mL, LIFE TECHNOLOGIES)的培养基中培养选择的新霉素抗性细胞系，然后通过如下所述方法测量对甲基

- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷的摄取的活性。选择表现出最大摄取活性的细胞系，并且指定为CS1-5-11D。将CS1-5-11D细胞在200  $\mu$ g/mL的G418的存在下培养。

### 3)对甲基- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷( $\alpha$ -MG)的摄取的抑制活性的测量

将CS1-5-11D细胞以 $3 \times 10^4$ 个细胞/孔的密度接种在96-孔培养板中并培养2天，将其用于摄取试验。将未标记的(Sigma)和 $^{14}$ C-标记的 $\alpha$ -MG(Amersham Pharmacia Biotech)的混合物以最终浓度为1 mM加入到摄取缓冲液(pH 7.4; 包含140 mM氯化钠、2 mM氯化钾、1 mM氯化钙、1 mM氯化镁、10 mM的2-[4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪基]乙磺酸和5 mM三(羟甲基)氨基甲烷)中。将试验化合物溶解于二甲基亚砜中，然后用蒸馏水适当地稀释。将试验化合物溶液加入到包含1 mM  $\alpha$ -MG的摄取缓冲液中，并指定为是测量缓冲液。对于对照组，制备不含任何试验化合物的测量缓冲液。为了测量基础摄取，制备包含140 mM 氯化胆碱代替氯化钠的基础摄取测量缓冲液。在除去CS1-5-11D细胞的培养介质之后，向每个孔加入180 $\mu$ L的预处理缓冲液(基础摄取缓冲液没有 $\alpha$ -MG)，并在37 $^{\circ}$ C培养10分钟。在重复相同的处理之后，将预处理缓冲液除去。向每个孔中加入75 $\mu$ L的测量缓冲液或基础摄取缓冲液，并在37 $^{\circ}$ C培养1小时。在除去测量缓冲液之后，将细胞用每孔180 $\mu$ L的洗涤缓冲液(包含10 mM未标记的 $\alpha$ -MG的基础摄取缓冲液)洗涤两次。通过向每个孔加入75 $\mu$ L的0.2 mol/L氢氧化钠将细胞溶解。将细胞裂解产物转移到PicoPlates(Packard)中，然后加入150 $\mu$ L的MicroScint-40(Packard)并混合。通过微闪烁计数器TopCount(Packard)测量放射活性。将对照组中的摄取与基础摄取之间的差设置为100%，并且计算在各药物浓度下的甲基- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷的摄取。使用对元(logit)图计算甲基- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷摄取的50%抑制的药物浓度(IC<sub>50</sub>值)。结果在表6中表示。

[表6]

试验化合物	IC <sub>50</sub> 值(nM)
实施例 1	220

## 试验例2

### 人SGLT2活性抑制作用的确认试验

#### 1)表达人SGLT2的载体的克隆和构成

准备cDNA文库，用于通过使用寡-dT作为引物从人肾由来的总RNA(Ori gene)通过逆转录进行PCR扩增。使用该cDNA文库作为模板，将由R. G. Wells等人报告的人SGLT2的从2编码到2039 bp的DNA片段(ACCESSION : M95549、M95299)通过PCR方法扩增并插入到pcDNA3.1(-)(Invitrogen)的多克隆位点。插入的DNA序列完全符合先前报告的序列。

#### 2)稳定表达人SGLT2的细胞系的建立

将人SGLT2的表达载体用Sca I消解为直链DNA。利用脂转染法(Effectene Transfection Reagent : QIAGEN)将直链DNA转染到CHO-K1细胞中。通过在包含G418(1 mg/mL, LIFE TECHNOLOGIES)的培养基中培养选择的新霉素抗性细胞系，然后通过如下所述方法测量对甲基- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷的摄取的活性。选择表现出最大摄取活性的细胞系，并且指定为CS2-5E。将CS2-5E细胞在200 $\mu$ g/mL的G418的存在下培养。

#### 3)对甲基- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷( $\alpha$ -MG)的摄取的抑制活性的测量

将CS2-5E细胞以 $3 \times 10^4$ 个细胞/孔的密度接种在96-孔培养板中并培养2天，将其用于摄取试验。将未标记的(Sigma)和 $^{14}$ C-标记的 $\alpha$ -MG(Amersham Pharmacia Biotech)的混合物以最终浓度为1 mM加入到摄取缓冲液(pH 7.4; 包含140 mM氯化钠、2 mM氯化钾、1 mM氯化钙、1 mM氯化镁、10 mM的2-[4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪基]乙磺酸和5 mM三(羟甲基)氨基甲烷)中。将试验化合物溶解于二甲基亚砜中，然后用蒸馏水适当地稀释。将试验化合物溶液加入到包含1 mM  $\alpha$ -MG的摄取缓冲液中，并指定为是测量缓冲液。对于对照组，制备不含任何试验化合物的测量缓冲液。为了测量基础摄取，制备包含140 mM氯化choline代替氯化钠的基础摄取测量缓冲液。在除去CS1-5-11D细胞的培养介质



之后，向每个孔加入180 $\mu$ L的预处理缓冲液(没有 $\alpha$ -MG的基础摄取缓冲液)，并在37 $^{\circ}$ C培养10分钟。在重复相同的处理之后，将预处理缓冲液除去。向每个孔中加入75 $\mu$ L的测量缓冲液或基础摄取缓冲液，并在37 $^{\circ}$ C培养1小时。在除去测量缓冲液之后，将细胞用每孔180 $\mu$ L的洗涤缓冲液(包含10 mM未标记的 $\alpha$ -MG的基础摄取缓冲液)洗涤两次。通过向每个孔加入75 $\mu$ L的0.2 mol/L氢氧化钠将细胞溶解。将细胞裂解产物转移到PicoPlates(Packard)中，然后加入150 $\mu$ L的MicroScint-40(Packard)并混合。通过微闪烁计数器TopCount(Packard)测量放射活性。将对照组中的摄取与基础摄取之间的差设置为100%，并且计算在各个药物浓度下的甲基- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷的摄取。使用对元图计算甲基- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷的摄取的50%抑制的药物浓度(IC<sub>50</sub>值)。结果在表7中表示。

[表7]

试验化合物	IC <sub>50</sub> 值(nM)
实施例 1	58
实施例 2	130
实施例 3	2.0

### 工业实用性

本发明的上述通式(I)的稠合杂环衍生物、其可药用盐及其前药具有人 SGLT 活性抑制作用并且可通过抑制碳水化合物如葡萄糖在小肠的吸收或通过抑制葡萄糖在肾的再吸收而用于抑制血糖值上升或降低血糖值。因此，本发明可以提供优异的药物，用于预防或治疗与高血糖症有关的疾病如糖尿病、餐后高血糖、葡萄糖耐量异常、糖尿病性并发症、肥胖症等。