SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SIC

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** 06-88125

54. **TITULO** DERIVADOS HETEROCICLICOS FUSIONADOS COMPOSICIONES MEDICINALES QUE LOS COMPRENDEN Y SU USO MEDICO

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO NAGANO 399-8710, JAPON

74. **APODERADO** JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

(FORMA P 10)

Oficina de Comunicaciones

PETITORIO

AS: 101.907

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-088125- -00000-0000
Fec: 2006-09-04 16:54:39 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 382

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

04/10/06

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: **KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.** Dirección: 19-48, Yoshino, Matsumoto-Shi, Nagano 399-8710, JAPON Nacionalidad o Domicilio: JAPÓN Lugar de Constitución: JAPÓN Teléfono: Fax: E-mail	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número 80.410.337 TP 57492
4 INVENTOR (ES) (72)	**Nombre:** Nobuhiko Fushimi, Hideki Fujikura, Masayuki Isaji **Dirección:** c/o Central Research Laboratories, Kissei Pharmaceutical co., Ltd., 4365-1, Hotaka-Kashiwabara, Azumino-shi, Nagano 399-8304, Japón; c/o Central Research Laboratories, Kissei Pharmaceutical co., Ltd., 4365-1, Hotaka-Kashiwabara, Azumino-shi, Nagano 399-8304, Japón; c/o Central Research Laboratories, Kissei Pharmaceutical co., Ltd., 4365-1, Hotaka-Kashiwabara, Azumino-shi, Nagano 399-8304, Japón (Respectivam.) **Nacionalidad o Domicilio:** JAPÓN (Respectivamente)	

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/JP2005/004152 Fecha 03-03-2005
Publicación Internacional No. WO 2005/085265 A1 Fecha 15-09-2005

Título (54): DERIVADOS HETEROCÍCLICOS FUSIONADOS, COMPOSICIONES MEDICINALES QUE LOS COMPRENDEN, Y SU USO MÉDICO

7 Clasificación Internacional (51) C07H 17/00

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	JP	04-03-2004	2004-61429

9 Comprobante de pago No. 06-59.350 **Fecha** 04-09-2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. $463.000
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades Indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12x12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros - Documentos PCT.
  - Tarjeta de propietarios.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-088125- -00000-0000
Fec: 2006-09-04 16:54:39 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYYI
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 382

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 59,350
FECHA : AGOSTO 4 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54972410	03/08/2006	39,480,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2005年9月15日 (15.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/085265 A1

(51) 国際特許分類[7]: C07H 17/00, A61K 31/7042, A61P 3/04, 3/06, 3/10, 7/10, 9/10, 9/12, 19/06

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/004152

(22) 国際出願日: 2005年3月3日 (03.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-61429 2004年3月4日 (04.03.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県 松本市 芳野１９番４８号 Nagano (JP).

(72) 発明者; および

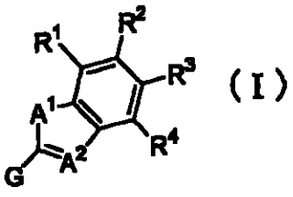
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 伏見 信彦 (FUSHIMI,Nobuhiko) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町大字柏原４３６５−１ キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 藤倉 秀紀 (FUJIKURA,Hideki) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町大字柏原４３６５−１ キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 伊佐治 正幸 (ISAJI,Masayuki) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町大字柏原４３６５−１ キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,

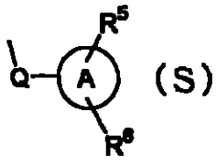
[続葉]

(54) Title: FUSED HETEROCYCLE DERIVATIVE, MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME, AND MEDICINAL USE THEREOF

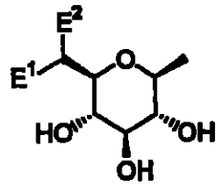
(54) 発明の名称: 縮合ヘテロ環誘導体、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途



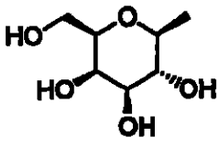
(I)



(S)



(G-1)



(G-2)

(57) Abstract: A nitrogenous fused-ring derivative represented by the following general formula (I), a pharmacologically acceptable salt thereof, or a prodrug of either. They have human SGLT inhibitory activity and are useful as a preventive or therapeutic agent for diseases attributable to hyperglycemia, such as diabetes, postprandial hyperglycemia, impaired glucose tolerance, complications of diabetes, and obesity. [In the formula (I), one of R^1 and R^4 represents a group represented by the following general formula (S) (wherein R^5 and R^6 each represents H, OH, halogeno, etc.; Q represents alkylene, etc.; and ring A represents aryl, etc.) and the other represents H, OH, amino, etc.; R^2 and R^3 each represents H, OH, amino, halogeno, optionally substituted alkyl, etc.; A^1 represents O, S, etc.; A^2 represents CH or N; and G represents a group represented by the following general formula (G-1) (wherein E^1 is H, F, or OH and E^2 represents H, F, methyl, etc.) or the group represented by the following general formula (G-2).]

[続葉有]

WO 2005/085265 A1

ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

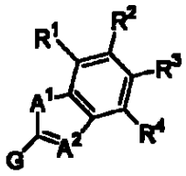
添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

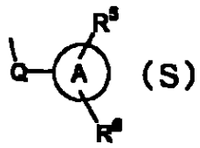
(57) 要約:

本発明は、ヒトＳＧＬＴ活性阻害作用を発現し、糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症等の、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤として有用な、下記一般式（Ｉ）で表される含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ

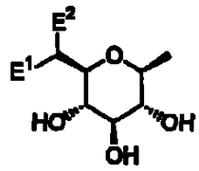
〔R^{1}及びR^{4}は一方が下記一般式（Ｓ）で表される基（R^{5}及びR^{6}はH、OH、ハロゲン原子等；Ｑはアルキレン基等；環Ａはアリール基等）、他方がH、OH、アミノ基等；R^{2}及びR^{3}はH、OH、アミノ基、ハロゲン原子、置換可アルキル等；A^{1}はO、S等；A^{2}はCH又はN；Gは下記一般式（Ｇ－１）又は（Ｇ－２）で表される基（E^{1}はH、Ｆ又はOH；E^{2}はH、Ｆ、メチル基等）〕、並びにそれを含有する医薬組成物及びその医薬用途を提供するものである。



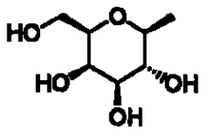
（Ｉ）



（Ｓ）



（Ｇ－１）



（Ｇ－２）

明細書

縮合ヘテロ環誘導体、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途

技術分野

本発明は、医薬品として有用な縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途に関するものである。

さらに詳しく述べれば、本発明は、例えば、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症又は肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤として有用な、ヒトＳＧＬＴ活性阻害作用を有する縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途に関するものである。

背景技術

糖尿病は食生活の変化や運動不足を背景とした生活習慣病の一つである。それ故、糖尿病患者には食事療法や運動療法が実施されているが、充分なコントロールや継続的実施が困難な場合、薬物療法が併用されている。また、糖尿病の治療により慢性合併症の発症や進展を阻止するためには、長期に亘る厳格な血糖コントロールが必要であることが大規模臨床試験により確認されている（例えば、下記文献１及び２参照）。更には、耐糖能異常や大血管障害に関する多くの疫学研究は、糖尿病に加え、境界型である耐糖能異常も大血管障害のリスク因子であることを示しており、食後高血糖是正の必要性が着目されている（例えば、下記文献３参照）。

現在、近年の糖尿病患者数の急増を背景に糖尿病治療薬として種々の薬剤が開発されており、ビグアナイド薬、スルホニルウレア薬、インスリン感受性増強薬やα－グルコシダーゼ阻害薬などの糖尿病治療薬が使用されている。しかしながら、ビグアナイド薬には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア薬には低血糖、インスリン感受性増強薬には浮腫などの副作用が認められることがある上、肥満化を促進させ

ることが懸念されている。また、小腸における糖質の消化・吸収を遅延させるα－グルコシダーゼ阻害薬が食後高血糖改善のために使用されており、その一つであるアカルボースには、耐糖能異常者に適応することにより、糖尿病の発症を予防又は遅延させる効果があることが報告されている（例えば、下記文献４参照）。しかしながら、α－グルコシダーゼ阻害薬は、単糖であるグルコース摂取による血糖上昇には作用しないため（例えば、下記文献５参照）、最近における食事中の糖質構成の変化に伴い、更に広範な糖質吸収阻害作用が要請されている。

また、近年、腎臓において過剰なグルコースの再吸収を阻害することで尿糖の排泄を促進させて血糖値を低下させる、新しいタイプの糖尿病治療薬の研究開発が推進されている（例えば、下記文献６参照）。また、腎臓の近位尿細管のＳ１領域にＳＧＬＴ２（ナトリウム依存性グルコース輸送担体２）が存在し、このＳＧＬＴ２が糸球体ろ過されたグルコースの再吸収に主として関与していることが報告されている（例えば、下記文献７参照）。それ故、ヒトＳＧＬＴ２を阻害することにより腎臓での過剰なグルコースの再吸収を抑制し、尿から過剰なグルコースを排泄させて血糖値を正常化することができる。また、このような尿糖排泄促進薬は過剰な血糖を尿から排泄させるため、体内での糖の蓄積が減少することから、肥満症の防止又は軽減効果や利尿効果も期待できる。更には、高血糖症に起因し、糖尿病や肥満症の進展に伴い発症する各種の関連疾患にも有用であると考えられる。

更には、糖質の吸収を司る小腸には、ＳＧＬＴ１（ナトリウム依存性グルコース輸送担体１）が存在することが知られている。また、ヒトＳＧＬＴ１の先天的異常による機能不全の患者ではグルコース及びガラクトースの吸収が不良となることが報告されており（例えば、下記文献８～１０参照）、ＳＧＬＴ１はグルコースとガラクトースの吸収に関与することが確認されている（例えば、下記文献１１及び１２参照）。加えて、ＯＬＥＴＦラットやストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットにおいてＳＧＬＴ１のｍＲＮＡや蛋白が増加し、グルコース等の吸収が亢進していることが確認されている（例えば、下記文献１３及び１４参照）。また、糖尿病患者は、一般的に糖質の消化・吸収が亢進しており、例えば、ヒト小腸において、ＳＧＬＴ１のｍＲＮＡや蛋白が高発現していることが確認されている（例えば、下記文

献１５参照）。それ故、ヒトＳＧＬＴ１を阻害することにより小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制することができ、特には、上記作用機作に基づき糖質吸収を遅延させて食後高血糖の是正が可能であると考えられる。

従って、上述の問題を軽減又は解消すべく、ヒトＳＧＬＴ活性阻害作用を有する、新しい作用機序による糖尿病治療薬の早期開発が嘱望されている。

本発明記載の縮合ヘテロ環誘導体は全く新規な化合物であり、当該誘導体がＳＧＬＴ１阻害活性及び／又はＳＧＬＴ２阻害活性を有しており、小腸においてグルコースやガラクトースの吸収を阻害する、或いは腎臓での過剰なグルコースの再吸収を抑制する薬剤として有用であることは何ら報告されていない。

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

文献２：UK Prospective Diabetes Study Group, 「ランセット（Lancet）」, １９９８年９月, 第３５２巻, 第９１３１号, p. ８３７－８５３；

文献３：富永真琴, 「内分泌・糖尿病科」, ２００１年１１月, 第１３巻, 第５号, p. ５３４－５４２；

文献４：Jean-Louis Chiasson、外５名, 「ランセット（Lancet）」, ２００２年６月, 第３５９巻, 第９３２３号, p. ２０７２－２０７７；

文献５：小高裕之、外３名, 「日本栄養・食糧学会誌」, １９９２年, 第４５, 第１号, p. ２７；

文献６：Luciano Rossetti、外４名, 「J. Clin. Invest.」, １９８７年５月, 第７９巻, p. １５１０－１５１５

文献７：Yoshikatsu Kanai、外４名, 「J. Clin. Invest.」, １９９４年１月, 第９３巻, p. ３９７－４０４

文献８：馬場忠雄、外１名, 「別冊日本臨床　領域別症候群シリーズ」, １９９８年, 第１９号, p. ５５２－５５４；

文献９：笠原道弘、外２名, 「最新医学」, １９９６年１月, 第５１巻, 第１号, p. ８４－９０；

文献１０：土屋友房、外１名, 「日本臨牀」, １９９７年８月, 第５５, 第

8号, p. 2131－2139；

文献11：金井好克, 「腎と透析」, 1998年12月, 第45巻, 臨時増刊号, p. 232－237；

文献12：E.Turk、外4名, 「ネイチャー (Nature)」, 1991年3月, 第350巻, p. 354－356；

文献13：Y. Fujita、外5名, 「Diabetologia」, 1998年, 第41巻, p. 1459－1466；

文献14：J.Dyer、外5名, 「Biochem. Soc. Trans.」, 1997年, 第25, p. 479S；

文献15：J.Dyer、外4名, 「Am. J. Physiol.」, 2002年2月, 第282巻, 第2号, p. G241－G248

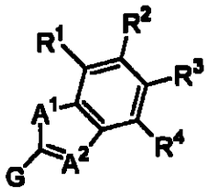
発明の開示

本発明者らは、ヒトSGLT活性阻害作用を発現する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、下記一般式（I）で表されるある種の縮合ヘテロ環誘導体が、下記の如くヒトSGLT1及び／又はSGLT2阻害活性を発現し、血糖値上昇抑制作用若しくは血糖低下作用を有する優れた薬剤であるという知見を得、本発明を成すに至った。

本発明は、ヒトSGLT活性阻害作用を発現する新規な化合物、それを含有する医薬組成物及びその医薬用途を提供するものである。

即ち、本発明は、

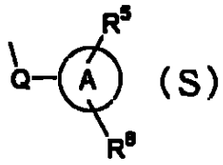
［1］下記一般式（I）で表される縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ：



（I）

〔式中

R'及びR"は、どちらか一方が一般式



(S)

(式中

R³及びR⁴は、独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルケニルオキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基、C_{2-6}アルケニルチオ基、ハロ（C_{1-6}アルキル）基、ハロ（C_{1-6}アルコキシ）基、ハロ（C_{1-6}アルキルチオ）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、ヒドロキシ（C_{2-6}アルケニル）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルコキシ）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキルチオ）基、カルボキシ基、カルボキシ（C_{1-6}アルキル）基、カルボキシ（C_{2-6}アルケニル）基、カルボキシ（C_{1-6}アルコキシ）基、カルボキシ（C_{1-6}アルキルチオ）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキル）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{2-6}アルケニル）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルコキシ）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキルチオ）基、C_{1-6}アルキルスルフィニル基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、－U－V－W－N（R'）－Z、又は環置換基として下記置換基群αから選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基（ｉ）～（ｘｘｖｉｉｉ）であり；

（ｉ）C_{6-10}アリール基、（ｉｉ）C_{6-10}アリール－O－、（ｉｉｉ）C_{6-10}アリール－S－、（ｉｖ）C_{6-10}アリール（C_{1-6}アルキル）基、（ｖ）C_{6-10}アリール（C_{1-6}アルコキシ）基、（ｖｉ）C_{6-10}アリール（C_{1-6}アルキルチオ）基、（ｖｉｉ）ヘテロアリール基、（ｖｉｉｉ）ヘテロアリール－O－、（ｉｘ）ヘテロアリール－S－、（ｘ）ヘテロアリール（C_{1-6}アルキル）基、（ｘｉ）ヘテロアリール（C_{1-6}アルコキシ）基、（ｘｉｉ）ヘテロアリール（C_{1-6}アルキルチオ）基、（ｘｉｉｉ）C_{3-7}シクロアルキル基、（ｘｉｖ）C_{3-7}シクロアルキル－O－、（ｘｖ）C_{3-7}シクロアルキル－S－、（ｘｖｉ）C_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルキル）基、（ｘｖｉ

ｉ）C_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルコキシ）基、（ｘｖｉｉｉ）C_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルキルチオ）基、（ｘｉｘ）ヘテロシクロアルキル基、（ｘｘ）ヘテロシクロアルキル－Ｏ－、（ｘｘｉ）ヘテロシクロアルキル－Ｓ－、（ｘｘｉｉ）ヘテロシクロアルキル（C_{1-6}アルキル）基、（ｘｘｉｉｉ）ヘテロシクロアルキル（C_{1-6}アルコキシ）基、（ｘｘｉｖ）ヘテロシクロアルキル（C_{1-6}アルキルチオ）基、（ｘｘｖ）芳香族環状アミノ基、（ｘｘｖｉ）芳香族環状アミノ（C_{1-6}アルキル）基、（ｘｘｖｉｉ）芳香族環状アミノ（C_{1-6}アルコキシ）基又は（ｘｘｖｉｉｉ）芳香族環状アミノ（C_{1-6}アルキルチオ）基

Ｊは、水酸基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基、又はC_{2-6}アルケニレン基であり；

Ｕは、－Ｏ－、－Ｓ－又は単結合であり（但し、Ｕが－Ｏ－又は－Ｓ－の場合、Ｖ及びＷは同時に単結合ではない）；

Ｖは、水酸基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基、C_{2-6}アルケニレン基又は単結合であり；

Ｗは、－ＣＯ－、－SO_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－又は単結合であり；

Ｚは、独立して、水素原子、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、C_{6-10}アリール（C_{2-7}アルコキシカルボニル）基、ホルミル基、－R^A、－COR^B、－SO_2R^B、－$CON(R^C)R^D$、－$CSN(R^C)R^D$、－SO_2NHR^A又は－$C(=NR^E)N(R^F)R^G$であり；

R^7、R^A、R^C及びR^Dは、独立して、水素原子、下記置換基群βから選択される任意の基を１～５個有していてもよいC_{1-6}アルキル基、又は下記置換基群αから選択される任意の基を１～３個有していてもよい下記置換基（ｘｘｉｘ）～（ｘｘｘｉｉ）であり；

（ｘｘｉｘ）C_{6-10}アリール基、（ｘｘｘ）ヘテロアリール基、（ｘｘｘｉ）C_{3-7}シクロアルキル基又は（ｘｘｘｉｉ）ヘテロシクロアルキル基

或いは、Ｚ及びR^7が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群αから選択される任意の基を１～３個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；若しくは

R^c及びR^bが結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群αから選択される任意の基を１～３個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

R^aは、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{6-10}アリールスルホニルアミノ基、下記置換基群βから選択される任意の基を１～５個有していてもよいC_{1-6}アルキル基、又は下記置換基群αから選択される任意の基を１～３個有していてもよい下記置換基（ｘｘｘｉｉｉ）～（ｘｘｘｖｉ）であり；（ｘｘｘｉｉｉ）C_{6-10}アリール基、（ｘｘｘｉｖ）ヘテロアリール基、（ｘｘｘｖ）C_{3-7}シクロアルキル基又は（ｘｘｘｖｉ）ヘテロシクロアルキル基

R^d、R^f及びR^gは、独立して、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、C_{2-7}アシル基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、C_{6-10}アリール（C_{2-7}アルコキシカルボニル）基、ニトロ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミミドイル基、又は下記置換基群βから選択される任意の基を１～５個有していてもよいC_{1-6}アルキル基であるか；或いは

R^d及びR^fが結合してエチレン基を形成し；若しくは

R^f及びR^gが結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群αから選択される任意の基を有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

Qは、－C_{1-6}アルキレン－、－C_{2-6}アルケニレン－、－C_{2-6}アルキニレン－、－C_{1-6}アルキレン－Ｏ－、－C_{1-6}アルキレン－Ｓ－、－Ｏ－C_{1-6}アルキレン－、－Ｓ－C_{1-6}アルキレン－、－C_{1-6}アルキレン－Ｏ－C_{1-6}アルキレン－、－C_{1-6}アルキレン－Ｓ－C_{1-6}アルキレン－、－ＣＯＮ（R^g）－、－Ｎ（R^g）ＣＯ－、－C_{1-6}アルキレン－ＣＯＮ（R^g）－、又は－ＣＯＮ（R^g）－C_{1-6}アルキレン－であり；

R^gは、水素原子又はC_{1-6}アルキル基であり；

環Ａは、C_{6-10}アリール基又はヘテロアリール基である）

で表される基であり、他方が、水素原子、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、シアノ基、カルボキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、ハロ（C_{1-6}アルキル）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、シアノ（C_{1-6}アルキル）基、カルボキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキル）基、カルバモ

イル（C_{1-6}アルキル）基、アミノ（C_{1-6}アルキル）基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ（C_{1-6}アルキル）基、ハロ（C_{1-6}アルコキシ）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルコキシ）基、カルボキシ（C_{1-6}アルコキシ）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルコキシ）基、カルバモイル（C_{1-6}アルコキシ）基、アミノ（C_{1-6}アルコキシ）基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ（C_{1-6}アルコキシ）基、C_{3-7}シクロアルキル基、C_{3-7}シクロアルキルオキシ基、C_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルキル）基、又はC_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルコキシ）基であり；

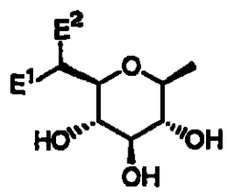
R^2及びR^3は、独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、シアノ基、カルボキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、ハロ（C_{1-6}アルキル）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、シアノ（C_{1-6}アルキル）基、カルボキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキル）基、カルバモイル（C_{1-6}アルキル）基、アミノ（C_{1-6}アルキル）基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ（C_{1-6}アルキル）基、ハロ（C_{1-6}アルコキシ）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルコキシ）基、カルボキシ（C_{1-6}アルコキシ）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルコキシ）基、カルバモイル（C_{1-6}アルコキシ）基、アミノ（C_{1-6}アルコキシ）基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ（C_{1-6}アルコキシ）基、C_{3-7}シクロアルキル基、C_{3-7}シクロアルキルオキシ基、C_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルキル）基、又はC_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルコキシ）基であり；

A^1は、O、S又はNR^9であり；

A^2は、CH又はNであり；

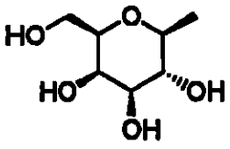
R^9は、水素原子又はC_{1-6}アルキル基であり；

Gは、式



(G-1)

または式



(G-2)

で表される基であり；

E^1は水素原子、フッ素原子又は水酸基であり；

E^2は水素原子、フッ素原子、メチル基又はヒドロキシメチル基であり；

〔置換基群α〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、ハロ（C_{1-6}アルキル）基、ハロ（C_{1-6}アルコキシ）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキル）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルコキシ）基、アミノ（C_{1-6}アルキル）基、アミノ（C_{1-6}アルコキシ）基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）〕アミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ（C_{1-6}アルキル）基、カルボキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、及び－CON（R^{11}）R^1

〔置換基群β〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基、ハロ（C_{1-6}アルコキシ）基、ハロ（C_{1-6}アルキルチオ）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルコキシ）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキルチオ）基、アミノ（C_{1-6}アルコキシ）基、アミノ（C_{1-6}アルキルチオ）基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）ウレイド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）〕ウレイド基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）スルファミド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）〕スルファミド基、C_{2-7}アシルアミノ基、アミノ（C_{2-7}アシルアミノ）基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル（C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ）基、カルボキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、－CON（R^{11}）R^1、及び前記置換基群αから選択される任意の基を1～

3個有していてもよい下記置換基（ｘｘｘｖｉｉ）～（ｘｘｘｘｖｉｉｉ）；

（ｘｘｘｖｉｉ）C_{6-10}アリール基、（ｘｘｘｖｉｉｉ）C_{6-10}アリールーＯー、（ｘｘｘｉｘ）C_{6-10}アリール（C_{1-6}アルコキシ）基、（ｘｘｘｘ）C_{6-10}アリール（C_{1-6}アルキルチオ）基、（ｘｘｘｘｉ）ヘテロアリール基、（ｘｘｘｘｉｉ）ヘテロアリールーＯー、（ｘｘｘｘｉｉｉ）C_{3-7}シクロアルキル基、（ｘｘｘｘｉｖ）C_{3-7}シクロアルキルーＯー、（ｘｘｘｘｖ）ヘテロシクロアルキル基、（ｘｘｘｘｖｉ）ヘテロシクロアルキルーＯー、（ｘｘｘｘｖｉｉ）脂環式アミノ基又は（ｘｘｘｘｖｉｉｉ）芳香族環状アミノ基

R^{II}及びR^{I}は、独立して、水素原子、又は下記置換基群γから選択される任意の基を1～3個有していてもよいC_{1-6}アルキル基であるか；或いは

両者が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群δから選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

〔置換基群γ〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C_{1-6}アルコキシ基、ハロ（C_{1-6}アルコキシ）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルコキシ）基、アミノ（C_{1-6}アルコキシ）基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）ウレイド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）〕ウレイド基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）スルファミド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）〕スルファミド基、C_{2-7}アシルアミノ基、アミノ（C_{2-7}アシルアミノ）基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル（C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ）基、カルボキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及び－ＣＯＮ（R^{I}）R^{I}

〔置換基群δ〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、ハロ（C_{1-6}アルキル）基、ハロ（C_{1-6}アルコキシ）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキル）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルコキシ）基、アミノ（C_{1-6}アルキル）基、アミノ（C_{1-6}アルコキシ）基、モノ又はジ（C_{1-6}アル

キル）アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）〕アミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ（C_{1-6}アルキル）基、カルボキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及び－CON（R^j）R^k

R^j及びR^kは、独立して、水素原子、又は水酸基、アミノ基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を１～３個有していてもよいC_{1-6}アルキル基であるか；或いは

両者が結合して隣接する窒素原子と共に、水酸基、アミノ基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、C_{1-6}アルキル基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキル）基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を１～３個有していてもよい脂環式アミノ基を形成する；

［２］Qがメチレン基、エチレン基、－OCH_2－、－CH_2O－、－SCH_2－又は－CH_2S－である、前記［１］記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

［３］Qがエチレン基である、前記［２］記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

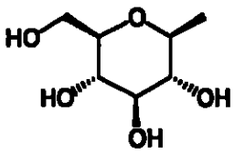
［４］Qがメチレン基である、前記［２］記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

［５］R^i及びR^hが、独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルケニルオキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基、C_{2-6}アルケニルチオ基、ハロ（C_{1-6}アルキル）基、ハロ（C_{1-6}アルコキシ）基、ハロ（C_{1-6}アルキルチオ）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、ヒドロキシ（C_{2-6}アルケニル）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルコキシ）基又はヒドロキシ（C_{1-6}アルキルチオ）基である、前記［１］記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

［６］環Ａがベンゼン環又はピリジン環である、前記［１］～［５］記載の縮合縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラ

ッグ；

［7］Gが式



で表される基である、前記［1］～［6］記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

［8］前記［1］～［7］の何れか記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物；

［9］前記［1］～［7］の何れか記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトＳＧＬＴ活性阻害剤；

［10］ＳＧＬＴがＳＧＬＴ１及び／又はＳＧＬＴ２である、前記［9］記載のヒトＳＧＬＴ活性阻害剤；

［11］食後高血糖抑制剤である、前記［9］記載のヒトＳＧＬＴ活性阻害剤；

［12］高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤である、前記［9］記載のヒトＳＧＬＴ活性阻害剤；

［13］高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、前記［12］記載のヒトＳＧＬＴ活性阻害剤；

［14］耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤である、前記［9］記載のヒトＳＧＬＴ活性阻害剤；

［15］剤形が徐放性製剤である、前記［8］記載の医薬組成物；

［16］剤形が徐放性製剤である、前記［9］記載のヒトＳＧＬＴ活性阻害剤；

［１７］前記［１］～［７］の何れかに記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、食後高血糖の抑制方法；

［１８］前記［１］～［７］の何れかに記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法；

［１９］高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、前記［１８］記載の予防又は治療方法；

［２０］前記［１］～［７］の何れかに記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止方法；

［２１］食後高血糖抑制用の医薬組成物を製造するための、前記［１］～［７］の何れかに記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用；

［２２］高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、前記［１］～［７］の何れかに記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用；

［２３］高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、前記［２２］記載の使用；

［２４］耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止用の医薬組成物を製造するための、前記［１］～［７］の何れかに記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用；

[25]インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ－1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース－6－ホスファターゼ阻害薬、フルクトース－ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D－カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ－3阻害薬、グルカゴン様ペプチド－1、グルカゴン様ペプチド－1類縁体、グルカゴン様ペプチド－1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、γ－アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF－κB阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、*N*－アセチル化－α－リンクト－アシッド－ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子－I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5－ヒドロキシ－1－メチルヒダントイン、EGB－761、ピモクロモル、スロデキシド、Y－128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、β_3－アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、α_2－アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬

および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤を組合せてなる、前記［８］記載の医薬組成物；

［２６］インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、ＳＧＬＴ２活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼＩＩ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ－１Ｂ阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース－６－ホスファターゼ阻害薬、フルクトース－ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Ｄ－カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ－３阻害薬、グルカゴン様ペプチド－１、グルカゴン様ペプチド－１類縁体、グルカゴン様ペプチド－１アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼＣ阻害薬、γ－アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子ＮＦ－κＢ阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、*N*－アセチル化－α－リンクトーアシッド－ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子－Ｉ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、５－ヒドロキシ－１－メチルヒダントイン、ＥＧＢ－７６１、ビモクロモル、スロデキシド、Ｙ－１２８、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムＡ還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、β_3－アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムＡ：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿

薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、α_2－アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤を組合せてなる、前記［９］記載のヒトＳＧＬＴ活性阻害剤；

［２７］インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、ＳＧＬＴ２活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼＩＩ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ－１Ｂ阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース－６－ホスファターゼ阻害薬、フルクトース－ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Ｄ－カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ－３阻害薬、グルカゴン様ペプチド－１、グルカゴン様ペプチド－１－類縁体、グルカゴン様ペプチド－１アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼＣ阻害薬、γ－アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子ＮＦ－κＢ阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、*N*－アセチル化－α－リンクト－アシッド－ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子－Ｉ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、５－ヒドロキシ－１－メチルヒダントイン、ＥＧＢ－７６１、ビモクロモル、スロデキシド、Ｙ－１２８、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムＡ還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、β_3－アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムＡ：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシ

ン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、α_2－アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤を組合せて投与することからなる、前記［１７］記載の食後高血糖の抑制方法：

［２８］インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、ＳＧＬＴ２活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼＩＩ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ－１Ｂ阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース－６－ホスファターゼ阻害薬、フルクトース－ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Ｄ－カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ－３阻害薬、グルカゴン様ペプチド－１、グルカゴン様ペプチド－１類縁体、グルカゴン様ペプチド－１アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼＣ阻害薬、γ－アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子ＮＦ－κＢ阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、Ｎ－アセチル化－α－リンクド－アシッド－ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子－Ｉ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、５－ヒドロキシ－１－メチルヒダントイン、ＥＧＢ－７６１、ビモクロモル、スロデキシド、Ｙ－１２８、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムＡ還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、β_3－アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムＡ：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強

薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、α_2－アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤を組合せて投与することからなる、前記［１８］記載の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法；

［２９］インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、ＳＧＬＴ２活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼＩＩ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ－１Ｂ阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース－６－ホスファターゼ阻害薬、フルクトース－ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Ｄ－カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ－３阻害薬、グルカゴン様ペプチド－１、グルカゴン様ペプチド－１－類縁体、グルカゴン様ペプチド－１アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼＣ阻害薬、γ－アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子ＮＦ－κＢ阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、*N*－アセチル化－α－リンクトーアシッドージペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子－Ｉ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、５－ヒドロキシ－１－メチルヒダントイン、ＥＧＢ－７６１、ピモクロモル、スロデキシド、Ｙ－１２８、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムＡ還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、β_3－アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムＡ：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、

コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、α_2ーアドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤を組合せて投与することからなる、前記［１９］記載の耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止方法；

［３０］食後高血糖抑制用の医薬組成物を製造するための、（Ａ）前記［１］～［７］の何れかに記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および（Ｂ）インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、ＳＧＬＴ２活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼＩＩ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ－１Ｂ阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース－６－ホスファターゼ阻害薬、フルクトース－ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Ｄ－カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ－３阻害薬、グルカゴン様ペプチド－１、グルカゴン様ペプチド１－類縁体、グルカゴン様ペプチド－１アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼＣ阻害薬、γ－アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子ＮＦ－κＢ阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、*N*－アセチル化－α－リンクト－アシッド－ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子－Ｉ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子

類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5－ヒドロキシ－1－メチルヒダントイン、ＥＧＢ－７６１、ピモクロモル、スロデキシド、Ｙ－１２８、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、β_3－アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムＡ：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、α_2－アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤の使用；

［３１］高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、（Ａ）前記［１］～［７］の何れかに記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および（Ｂ）インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、ＳＧＬＴ２活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼＩＩ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ－１Ｂ阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース－６－ホスファターゼ阻害薬、フルクトース－ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Ｄ－カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ－３阻害薬、グルカゴン様ペプチド－１、グルカゴン様ペプチド１－類縁体、グルカゴン様ペプチド－１アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アル

ドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、γ－アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF－κB阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N－アセチル化－α－リンクト－アシッド－ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子－Ⅰ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5－ヒドロキシ－1－メチルヒダントイン、EGB－761、ピモクロモル、スロデキシド、Y－128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、β_3－アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、α_1－アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤の使用；

［32］耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止用の医薬組成物を製造するための、（A）前記［1］～［7］の何れかに記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および（B）インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅡ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅣ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ－1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース－6－ホスファターゼ阻害薬、フル

クトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Ｄ－カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ－３阻害薬、グルカゴン様ペプチド－１、グルカゴン様ペプチド１－類縁体、グルカゴン様ペプチド－１アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼＣ阻害薬、γ－アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子ＮＦ－κＢ阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、*N*－アセチル化－α－リンクト－アシッド－ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子－Ｉ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、５－ヒドロキシ－１－メチルヒダントイン、ＥＧＢ－７６１、ビモクロモル、スロデキシド、Ｙ－１２８、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムＡ還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、β_3－アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムＡ：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、α_2－アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤の使用；等に関するものである。

本発明において、C_{1-6}アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ｔｅｒｔ－ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数１～６の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。C_{1-6}アルキレ

ン基又は－C_{1-6}アルキレン－とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、プロピレン基、1，1－ジメチルエチレン基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいう。C_{1-4}アルキレン基又は－C_{1-4}アルキレン－とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、プロピレン基、1，1－ジメチルエチレン基等の炭素数1～4の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいう。ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基とは、水酸基で置換された上記C_{1-6}アルキル基をいう。ジヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基とは、2，3－ジヒドロキシプロピル基、1，3－ジヒドロキシ－2－プロピル基等の二つの水酸基で置換された上記C_{1-6}アルキル基をいう。アミノ（C_{1-6}アルキル）基とは、アミノメチル基、2－アミノエチル基等の、アミノ基で置換された上記C_{1-6}アルキル基をいう。カルバモイル（C_{1-6}アルキル）基とは、カルバモイル基で置換された上記C_{1-6}アルキル基をいう。カルボキシ（C_{1-6}アルキル）基とは、カルボキシ基で置換された上記C_{1-6}アルキル基をいう。

C_{1-6}アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*－ブトキシ基、*tert*－ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*tert*－ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。ヒドロキシ（C_{1-6}アルコキシ）基とは、水酸基で置換された上記C_{1-6}アルコキシ基をいう。カルボキシ（C_{1-6}アルコキシ）基とは、カルボキシ基で置換された上記C_{1-6}アルコキシ基をいう。カルバモイル（C_{1-6}アルコキシ）基とは、カルバモイル基で置換された上記C_{1-6}アルコキシ基をいう。アミノ（C_{1-6}アルコキシ）基とは、アミノ基で置換された上記C_{1-6}アルコキシ基をいう。C_{1-6}アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*－ブチルチオ基、*tert*－ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、*tert*－ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基をいう。ヒドロキシ（C_{1-6}アルキルチオ）基とは、水酸基で置換された上記C_{1-6}アルキルチオ基をいう。カルボキシ（C_{1-6}アルキルチオ）基とは、

カルボキシ基で置換された上記C_{1-6}アルキルチオ基をいう。アミノ（C_{1-6}アルキルチオ）基とは、アミノ基で置換された上記C_{1-6}アルキルチオ基をいう。

C_{2-6}アルケニル基とは、ビニル基、アリル基、1－プロペニル基、イソプロペニル基、1－ブテニル基、2－ブテニル基、2－メチルアリル基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニル基をいう。C_{2-6}アルケニレン基又は－C_{2-6}アルケニレン－とは、ビニレン基、プロペニレン基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニレン基をいう。C_{2-4}アルケニレン基とは、ビニレン基、プロペニレン基等の炭素数2～4の直鎖状または枝分かれ状のアルケニレン基をいう。ヒドロキシ（C_{2-6}アルケニル）基とは、水酸基で置換された上記C_{2-6}アルケニル基をいう。カルボキシ（C_{2-6}アルケニル）基とは、カルボキシ基で置換された上記C_{2-6}アルケニル基をいう。シアノ（C_{2-6}アルケニル）基とは、シアノ基で置換された上記C_{2-6}アルケニル基をいう。C_{2-6}アルケニルオキシ基とは、ビニルオキシ基、アリルオキシ基、1－プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、1－ブテニルオキシ基、2－ブテニルオキシ基、2－メチルアリルオキシ基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニルオキシ基をいう。C_{2-6}アルケニルチオ基とは、ビニルチオ基、アリルチオ基、1－プロペニルチオ基、イソプロペニルチオ基、1－ブテニルチオ基、2－ブテニルチオ基、2－メチルアリルチオ基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニルチオ基をいう。C_{2-6}アルキニル基とは、エチニル基、2－プロピニル基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキニル基をいう。－C_{2-4}アルキニレン－とは、エチニレン基、プロピニレン基等の炭素数2～4の直鎖状または枝分かれ状のアルキニレン基をいう。

モノまたはジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基とは、上記C_{1-6}アルキル基でモノ置換されたアミノ基或いは異種又は同種の上記C_{1-6}アルキル基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ（C_{1-6}アルキル）アミノ（C_{1-6}アルキル）基とは、上記モノまたはジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基で置換された上記C_{1-6}アルキル基をいう。モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ（C_{1-6}アルコキシ）基とは、上記モノまたはジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基で置換された上記C_{1-6}アルコキシ基をいう。モノまたはジ〔ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）〕アミノ基とは、上記ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基

でモノ置換されたアミノ基或いは任意の上記ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ（C_{1-6}アルキル）ウレイド基とは、上記C_{1-6}アルキル基でモノ置換されたウレイド基或いは任意の上記C_{1-6}アルキル基でジ置換されたウレイド基をいう。モノまたはジ〔ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）〕ウレイド基とは、上記ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基でモノ置換されたウレイド基或いは任意の上記ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基でジ置換されたウレイド基をいう。モノまたはジ（C_{1-6}アルキル）スルファミド基とは、上記C_{1-6}アルキル基でモノ置換されたスルファミド基或いは任意の上記C_{1-6}アルキル基でジ置換されたスルファミド基をいう。モノまたはジ〔ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）〕スルファミド基とは、上記ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基でモノ置換されたスルファミド基或いは任意の上記ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基でジ置換されたスルファミド基をいう。C_{2-7}アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等の炭素数２～７の直鎖状または枝分かれ状のアシル基をいう。C_{2-7}アシルアミノ基とは、上記C_{2-7}アシル基で置換されたアミノ基をいう。アミノ（C_{2-7}アシルアミノ）基とは、２－アミノアセチルアミノ基、３－アミノプロピオニルアミノ基等の、アミノ基で置換された上記C_{2-7}アシルアミノ基をいう。C_{1-6}アルキルスルフィニル基とは、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基等の炭素数１～６の直鎖状または枝分かれ状のアルキルスルフィニル基をいう。C_{1-6}アルキルスルホニル基とは、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基等の炭素数１～６の直鎖状または枝分かれ状のアルキルスルホニル基をいう。C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基とは、上記C_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されたアミノ基をいう。カルバモイル（C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ）基とは、カルバモイルメタンスルホニルアミノ基等の、カルバモイル基で置換された上記C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基をいう。C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ（C_{1-6}アルキル）基とは、上記C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基で置換された上記C_{1-6}アルキル基をいう。

ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいう。ハロ（C_{1-6}アルキル）基とは、任意の上記ハロゲン原子で１～３置換された上記C_{1-6}

アルキル基をいう。ハロ（C_{1-6}アルコキシ）基とは、任意の上記ハロゲン原子で1～3置換された上記C_{1-6}アルコキシ基をいう。ハロ（C_{1-6}アルキルチオ）基とは、任意の上記ハロゲン原子で1～3置換された上記C_{1-6}アルキルチオ基をいう。C_{2-7}アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、ｓｅｃ－ブトキシカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、ｔｅｒｔ－ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数2～7の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシカルボニル基をいう。C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキル）基とは、上記C_{2-7}アルコキシカルボニル基で置換された上記C_{1-6}アルキル基をいう。C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルコキシ）基とは、上記C_{2-7}アルコキシカルボニル基で置換された上記C_{1-6}アルコキシ基をいう。C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキルチオ）基とは、上記C_{2-7}アルコキシカルボニル基で置換された上記C_{1-6}アルキルチオ基をいう。C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{2-6}アルケニル）基とは、上記C_{2-7}アルコキシカルボニル基で置換された上記C_{2-6}アルケニル基をいう。

C_{3-7}シクロアルキル基又はC_{3-7}シクロアルキルーとは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基またはシクロヘプチル基をいう。C_{3-7}シクロアルキルオキシ基とは、上記C_{3-7}シクロアルキル基で置換された水酸基をいう。C_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルキル）基とは、上記C_{3-7}シクロアルキル基で置換された上記C_{1-6}アルキル基をいう。C_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルコキシ）基とは、上記C_{3-7}シクロアルキル基で置換された上記C_{1-6}アルコキシ基をいう。C_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルキルチオ）基とは、上記C_{3-7}シクロアルキル基で置換された上記C_{1-6}アルキルチオ基をいう。ヘテロシクロアルキル基又はヘテロシクロアルキルーとは、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、オキサゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ピラゾリジン、ピロリン、イミダゾリン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を1

～２個結合部位以外の環内に含む３～７員環の脂肪族ヘテロ環基、又はインドリン、イソインドリン、テトラヒドロインドリン、テトラヒドロイソインドリン、ヘキサヒドロインドリン、ヘキサヒドロイソインドリン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を１～２個結合部位以外の環内に含む５又は６員環と６員環が縮合した脂肪族ヘテロ環基をいう。ヘテロシクロアルキル（C_{1-6}アルキル）基とは、上記ヘテロシクロアルキル基で置換された上記C_{1-6}アルキル基をいう。ヘテロシクロアルキル（C_{1-6}アルコキシ）基とは、上記ヘテロシクロアルキル基で置換された上記C_{1-6}アルコキシ基をいう。ヘテロシクロアルキル（C_{1-6}アルキルチオ）基とは、上記ヘテロシクロアルキル基で置換された上記C_{1-6}アルキルチオ基をいう。

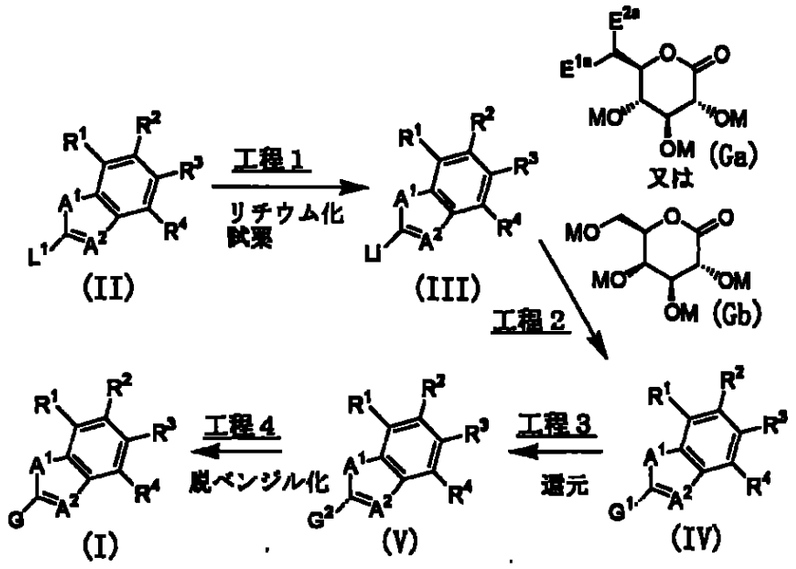
C_{6-10}アリール基又はC_{6-10}アリール－とは、フェニル基、ナフチル基等の炭素数６又は１０の芳香族環状炭化水素基をいう。C_{6-10}アリール（C_{1-6}アルキル）基とは、上記C_{6-10}アリール基で置換された上記C_{1-6}アルキル基をいう。C_{6-10}アリール（C_{1-6}アルコキシ）基とは、上記C_{6-10}アリール基で置換された上記C_{1-6}アルコキシ基をいう。C_{6-10}アリール（C_{1-6}アルキルチオ）基とは、上記C_{6-10}アリール基で置換された上記C_{1-6}アルキルチオ基をいう。C_{6-10}アリールスルホニルアミノ基とは、ベンゼンスルホニルアミノ基等の、上記C_{6-10}アリール基を有するスルホニルアミノ基をいう。C_{6-10}アリール（C_{2-7}アルコキシカルボニル）基とは、上記C_{6-10}アリール基で置換された上記C_{2-7}アルコキシカルボニル基をいう。ヘテロアリール基又はヘテロアリール－とは、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チオジアゾール、テトラゾール、フラザン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を１～４個結合部位以外の環内に含む５又は６員環の芳香族ヘテロ環基、又はインドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、キノキサリン、キナゾリン、シノリン、インドリジン、ナフチリジン、プテリジン等から派生される、酸素原子、硫黄原

子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を１～４個結合部位以外の環内に含む５又は６員環と６員環が縮合した芳香族ヘテロ環基をいう。ヘテロアリール（C_{1-6}アルキル）基とは、上記ヘテロアリール基で置換された上記C_{1-6}アルキル基をいう。ヘテロアリール（C_{1-6}アルコキシ）基とは、上記ヘテロアリール基で置換された上記C_{1-6}アルコキシ基をいう。ヘテロアリール（C_{1-6}アルキルチオ）基とは、上記ヘテロアリール基で置換された上記C_{1-6}アルキルチオ基をいう。

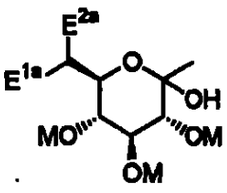
脂環式アミノ基とは、モルホリノ基、チオモルホリノ基、１－アジリジニル基、１－アゼチジニル基、１－ピロリジニル基、ピペリジノ基、１－イミダゾリジニル基、１－ピペラジニル基、ピラゾリジニル基等の、結合部位の窒素原子の他に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される１個のヘテロ原子を環内に有していてもよい、５又は６員環の脂肪族環状アミノ基をいう。芳香族環状アミノ基とは、１－イミダゾリル基、１－ピロリル基、ピラゾリル基、１－テトラゾリル基等の、結合部位の窒素原子の他に窒素原子を１～３個環内に有していてもよい５員環の芳香族環状アミノ基をいう。芳香族環状アミノ（C_{1-6}アルキル）基とは、上記芳香族環状アミノ基で置換された上記C_{1-6}アルキル基をいう。芳香族環状アミノ（C_{1-6}アルコキシ）基とは、上記芳香族環状アミノ基で置換された上記C_{1-6}アルコキシ基をいう。芳香族環状アミノ（C_{1-6}アルキルチオ）基とは、上記芳香族環状アミノ基で置換された上記C_{1-6}アルキルチオ基をいう。

水酸基の保護基とは、メチル基、ベンジル基、メトキシメチル基、アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、*tert*－ブチルジメチルシリル基、*tert*－ブチルジフェニルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられる水酸基の保護基をいう。アミノ基の保護基とは、ベンジルオキシカルボニル基、*tert*－ブトキシカルボニル基、ベンジル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基等の一般的に有機合成反応において用いられるアミノ基の保護基をいう。カルボキシ基の保護基とは、メチル基、エチル基、ベンジル基、*tert*－ブチルジメチルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられるカルボキシ基の保護基をいう。また、置換基Qにおいて、左側の結合部位が含窒素縮合環との結合を意味し、右側の結合部位が環Aとの結合を意味する。

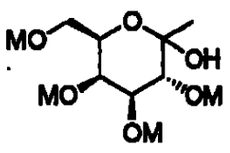
本発明の前記一般式（Ｉ）で表される化合物は、以下の方法或いはそれらに準じた方法、又はその他文献記載の方法或いはそれらに準じた方法等に従い製造することができる。



〔式中のE^{1a}は水素原子、フッ素原子又はベンジルオキシ基であり；E^{2a}は水素原子、フッ素原子、メチル基又はベンジルオキシメチル基であり；L^1は水素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり；Mはベンジル基であり；G^1は、式



又は式



（式中のM、E^{1a}及びE^{2a}は前記と同じ意味をもつ。）で表される基であり；G^2は水酸基がベンジル基で保護されている前記Gであり；R^1～R^4、A^1、A^2及びGは前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ

基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。〕

工程１

前記一般式（ＩＩ）で表される化合物を、不活性溶媒中、ｎ－ブチルリチウム、ｓｅｃ－ブチルリチウム、ｔｅｒｔ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等のリチウム化試薬を用いてリチウム化することにより、前記一般式（ＩＩＩ）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常－１００℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常１分間～３時間である。

工程２

前記一般式（ＩＩＩ）で表される化合物を、不活性溶媒中、前記一般式（Ｇａ）又は（Ｇｂ）で表される糖ラクトンと縮合することにより、前記一般式（ＩＶ）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常－１００℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常５分間～５時間である。

工程３

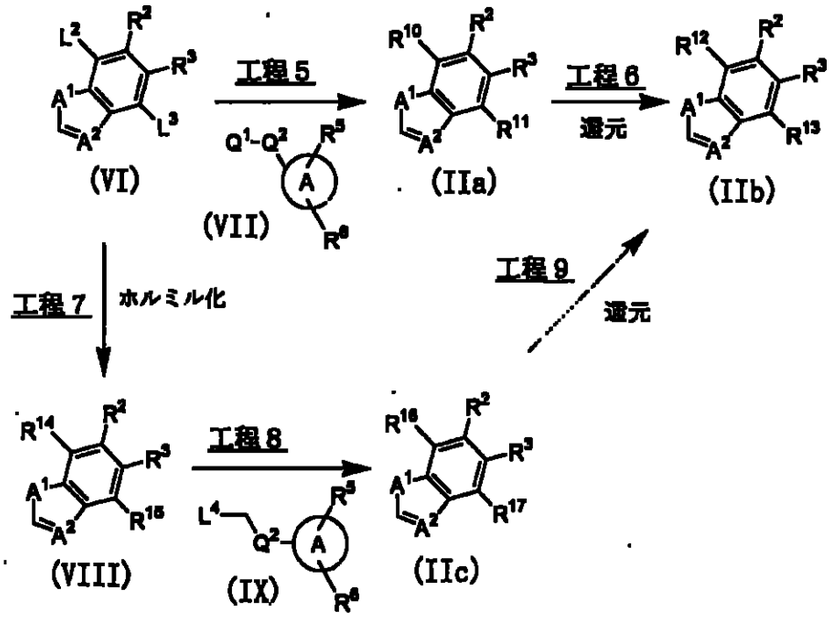
前記一般式（ＩＶ）で表される化合物を、不活性溶媒中、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体の存在下、トリエチルシラン、トリイソプロピルシラン等の試薬を用いて還元し、アノマー位の水酸基を除去することにより、前記一般式（Ｖ）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、塩化メチレン、１，２－ジクロロエタン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常－２０℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常３０分間～１日間である。

工程４

前記一般式（Ｖ）で表される化合物を、１）不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元するか、或いは、２）不活性溶媒中、エタンチオール等の試薬を用いて、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体等の酸の存

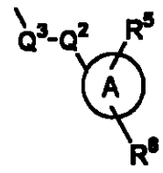
在下に処理して、ベンジル基を除去することにより、本発明の前記一般式（Ｉ）で表される化合物を製造することができる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常０℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常１時間～２日間である。酸処理において用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、１，２－ジクロロエタン、アセトニトリル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常０℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常３０分間～１日間である。

前記製造方法における出発原料は、文献記載の方法或いはそれらに準じた方法等に従い製造することができる。また、前記一般式（ＩＩ）で表される化合物の内、下記一般式（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）又は（ＩＩｃ）で表される化合物は、下記工程５～９に従い製造することもできる。

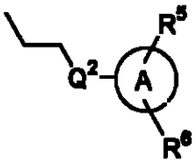


（式中のL^{2}及びL^{3}は、どちらか一方が水素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、他方が水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロ（C_{1-6}アルキル）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、ジヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキル）基、カルボキシ（C_{1-6}

アルキル）基、C_{3-7}シクロアルキル基又はC_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルキル）基であり；L^1は－P（=O）（OR^9）$_2$又は－P^+（PPh_3）$_3X^-$であり；R^9はC_{1-6}アルキル基であり；Phはフェニル基であり；Xは塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり；R^{10}及びR^{11}は、どちらか一方が、一般式

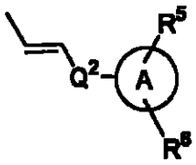


で表される基であり、他方が水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロ（C_{1-6}アルキル）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、ジヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキル）基、カルボキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{3-7}シクロアルキル基又はC_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルキル）基であり；R^{12}及びR^{13}は、どちらか一方が、一般式



で表される基であり、他方が水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロ（C_{1-6}アルキル）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、ジヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキル）基、カルボキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{3-7}シクロアルキル基又はC_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルキル）基であり；R^{14}及びR^{15}は、どちらか一方がホルミル基であり、他方が水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロ（C_{1-6}アルキル）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、ジヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキル）基、カルボキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{3-7}シクロアルキル基又はC_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルキル）基であり；

R^{16}及びR^{17}は、どちらか一方が、一般式



で表される基であり、他方が水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロ（C_{1-6}アルキル）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、ジヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキル）基、カルボキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{3-7}シクロアルキル基又はC_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルキル）基であり；Q^1はビニル基又はエチニル基であり；Q^2は単結合、－C_{1-4}アルキレン－、－C_{2-4}アルケニレン－、－C_{2-4}アルキニレン－、－C_{1-4}アルキレン－O－、－C_{1-4}アルキレン－S－、－C_{1-4}アルキレン－O－C_{1-4}アルキレン－又は－C_{1-4}アルキレン－S－C_{1-4}アルキレン－であり；Q^3はビニレン基又はエチニレン基であり；R^2、R^3、R^5、R^6、A^1、A^2及び環Aは前記と同じ意味をもつ。）

工程5

前記一般式（ＶＩ）で表される化合物を前記一般式（ＶＩＩ）で表される化合物と、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド等のパラジウム系触媒を用いて、トリス（２－メチルフェニル）ホスフィン、トリフェニルホスフィン等の配位子の存在下又は非存在下、トリエチルアミン、*N*, *N*－ジイソプロピルエチルアミン、ナトリウム*tert*－ブトキシド、カリウム*tert*－ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、フッ化セシウム等の塩基の存在下、及びヨウ化第一銅の存在下又は非存在下にＨｅｃｋ反応又は薗頭反応を行うことにより、前記一般式（ＩＩａ）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、トリエチルアミン、*N*, *N*－ジイソプロピルエチルアミン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常１時間～１日間である。

工程６

前記一般式（ＩＩａ）で表される化合物を、１）不活性溶媒中、パラジウム炭素末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元するか、或いは、２）不活性溶媒中、トリエチルアミン、*N*, *N*－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、２，４，６－トリイソプロピルベンゼンスルホニルヒドラジド等の試薬を用いてジイミド還元することにより、前記一般式（ＩＩｂ）で表される化合物を製造することができる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常０℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常１時間～２日間である。ジイミド還元において用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常１時間～３日間である。

工程７

前記一般式（ＶＩ）で表される化合物を、１）不活性溶媒中、*N*, *N*, *N*', *N*'－テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルホスホラミド等の添加剤の存在下又は非存在下、*n*－ブチルリチウム、ｓｅｃ－ブチルリチウム、ｔｅｒｔ－ブチルリチウム等の塩基を用いてリチオ化した後、或いは、不活性溶媒中、ヨウ素、１，２－ジブロモエタン等の添加剤の存在下、マグネシウムを用いてＧｒｉｇｎａｒｄ試薬を調製した後、２）*N*, *N*－ジメチルホルムアミドを用いてホルミル化することにより、前記一般式（ＶＩＩＩ）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は反応１）においては通常－１００℃～還流温度で、反応２）においては通常－１００℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、反応１）においては通常１分間～１時間であり、反応２）においては通常３０分間～１日間である。

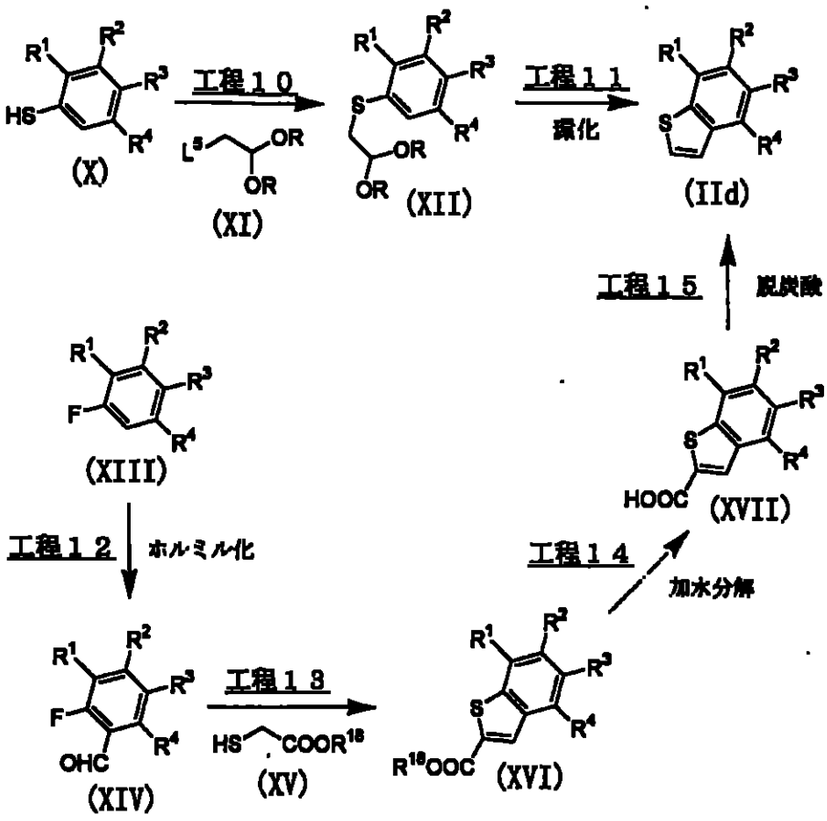
工程８

前記一般式（ＶＩＩＩ）で表される化合物を、不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、カリウム*ｔｅｒｔ*－ブトキシド、*ｎ*－ブチルリチウム、*ｔｅｒｔ*－ブチルリチウム等の塩基の存在下、前記一般式（ＩＸ）で表される化合物を用いてＷｉｔｔｉｇ反応又はＨｏｒｎｅｒ－Ｅｍｍｏｎｓ反応を行うことにより、前記一般式（ＩＩｃ）で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、*Ｎ*，*Ｎ*－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、アセトニトリル、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常０℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常３０分間～１日間である。

工程９

前記一般式（ＩＩｃ）で表される化合物を、１）不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元するか、或いは、２）不活性溶媒中、トリエチルアミン、*Ｎ*，*Ｎ*－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、２，４，６－トリイソプロピルベンゼンスルホニルヒドラジド等の試薬を用いてジイミド還元することにより、前記一般式（ＩＩｂ）で表される化合物を製造することができる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常０℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常１時間～２日間である。ジイミド還元において用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常１時間～３日間である。

前記一般式（ＩＩ）で表される化合物の内、A^1が硫黄原子であり；A^2が炭素原子であり；L^1が水素原子である化合物は、下記工程１０～１１又は１２～１５に従い製造することもできる。



（式中のL^5は塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり；Rはメチル基又はエチル基であるか、或いは両者が結合してエチレン基又はトリメチレン基を形成し；R^{18}はメチル基又はエチル基であり；R^1～R^4は前記と同じ意味をもつ。）

工程１０

前記一般式（X）で表される化合物を、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、*N*, *N*－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、前記一般式（ＸＩ）で表される化合物を用いて*S*－アルキル化することにより、前記一般式（ＸＩＩ）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、*N*, *N*－ジメチルホルムアミド、アセトン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常０℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常３０分間～１日間である。

工程１１

前記一般式（ＸＩＩ）で表される化合物を、不活性溶媒中、ポリリン酸の存在下に環化させることにより、前記一般式（ＩＩｄ）で表されるベンゾチオフェン誘導体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、ベンゼン、クロロベンゼン、トルエンなどを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常１時間～１日間である。

工程１２

前記一般式（ＸＩＩＩ）で表される化合物を、１）不活性溶媒中、*N*, *N*, *N*', *N*'－テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルホスホラミド等の添加剤の存在下又は非存在下、*n*－ブチルリチウム、ｓｅｃ－ブチルリチウム、ｔｅｒｔ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等の塩基を用いてリチオ化した後、２）*N*, *N*－ジメチルホルムアミドを用いてホルミル化することにより、前記一般式（ＸＩＶ）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は反応１）においては通常－１００～０℃で、反応２）においては通常－１００℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、反応１）においては通常３０分間～５時間であり、反応２）においては通常３０分間～１日間である。

工程１３

前記一般式（ＸＩＶ）で表される化合物を、不活性溶媒中、トリエチルアミン、*N*, *N*－ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸セシウム、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、前記一般式（ＸＶ）で表されるメルカプト酢酸エステルを用いて環化させることにより、前記一般式（ＸＶＩ）で表されるベンゾチオフェン誘導体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、*N*, *N*－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、*n*－ブタノールなどを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常１時間～１日間である。

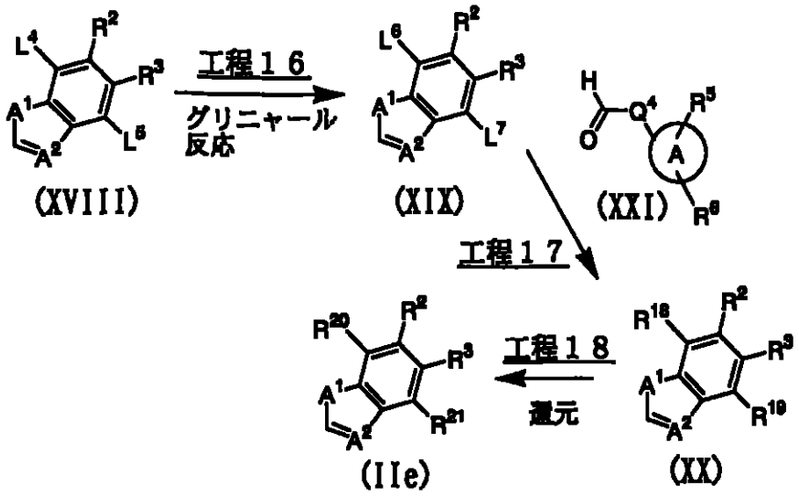
工程１４

前記一般式（ＸＶＩ）で表される化合物を、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基性物質の存在下に加水分解させることにより、前記一般式（ＸＶＩＩ）で表されるカルボン酸誘導体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、２－プロパノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常１時間～１日間である。

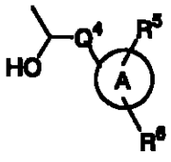
工程１５

前記一般式（ＸＶＩＩ）で表される化合物を、不活性溶媒中、銅粉末等の触媒を用いて脱炭酸することにより、前記一般式（ＩＩｄ）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、キノリンなどを挙げることができ、反応温度は通常１００℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常３０分間～１日間である。

前記一般式（ＩＩ）で表される化合物の内、L^1が水素原子であり、R^1及びR^4がどちらか一方が塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、他方が水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロ（C_{1-6}アルキル）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、ジヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキル）基、カルボキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{3-7}シクロアルキル基又はC_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルキル）基であり、R^9がC_{1-6}アルキルである化合物は、下記工程１６～１８に従い製造することもできる。

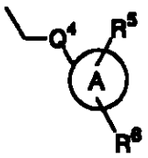


（式中のL⁴及びL⁵は、どちらか一方が塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、他方が水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロ（C_{1-6}アルキル）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、ジヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキル）基、カルボキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{3-7}シクロアルキル基又はC_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルキル）基であり；式中のL⁶及びL⁷は、どちらか一方がＭｇＣｌ、ＭｇＢｒ又はＭｇＩであり、他方が水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロ（C_{1-6}アルキル）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、ジヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキル）基、カルボキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{3-7}シクロアルキル基又はC_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルキル）基であり；Q⁴は単結合、－C_{1-6}アルキレン－、－C_{2-6}アルケニレン－、－C_{2-6}アルキニレン－、－C_{1-6}アルキレン－Ｏ－、－C_{1-6}アルキレン－Ｓ－、－C_{1-6}アルキレン－Ｏ－C_{1-6}アルキレン－、－C_{1-6}アルキレン－Ｓ－C_{1-6}アルキレン－、又は－C_{1-6}アルキレン－ＣＯＮ（R⁶）－であり；R¹⁸及びR¹⁹は、どちらか一方が一般式



で表される基であり、他方が水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロ（C_{1-6}アルキル）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、ジヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）

基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキル）基、カルボキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{3-7}シクロアルキル基又はC_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルキル）基であり；R^{20}及びR^{21}は、どちらか一方が一般式



他方が水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロ（C_{1-6}アルキル）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、ジヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキル）基、カルボキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{3-7}シクロアルキル基又はC_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルキル）基であり；環A、A^1、A^2、R^2、R^3、R^5、R^6及びR^8は前記と同じ意味を持つ。）

工程１６

前記一般式（ＸＶＩＩＩ）で表される化合物を、不活性溶媒中、触媒量のヨウ素等の活性化剤の存在下、金属マグネシウムを反応させることにより、前記一般式（ＸＩＸ）で表されるグリニャール試薬を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒等を挙げることができ、反応温度は通常０℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常３０分間～１日間である。

工程１７

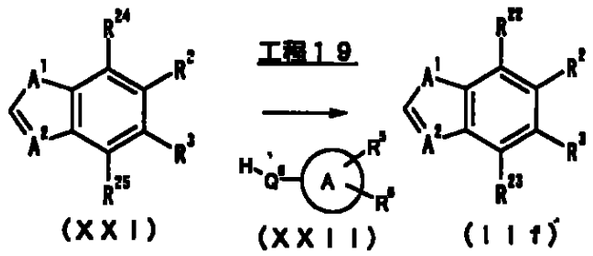
前記一般式（ＸＸＩ）で表される化合物を、不活性溶媒中、前記一般式（ＸＩＸ）で表されるグリニャール試薬と反応させることにより、前記一般式（ＸＸ）で表されるアルコール誘導体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等を挙げることができ、反応温度は通常－２０℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常３０分間～１日間である。

工程１８

前記一般式（ＸＸ）で表されるアルコール誘導体を、不活性溶媒中、ヨウ化トリメチルシランの存在下に還元する事により、前記一般式（ＩＩｅ）で表されるベン

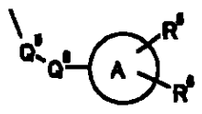
ゾチオフェン誘導体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル等を挙げることができ、反応温度は通常－２０℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常１５分間～１日間である。

前記一般式（ＩＩ）で表される化合物の内、下記一般式（ＩＩｆ）で表される化合物は、下記工程１９に従い製造することもできる。



（ＸＸＩ）　（ＸＸＩＩ）　（ＩＩｆ）

〔式中のR^{22}及びR^{23}はどちらか一方が一般式



（式中

Q^5は、－C_{1-6}アルキレン－であり；Q^6は、酸素原子、硫黄原子、－O－C_{1-6}アルキル－又は－S－C_{1-6}アルキル－であり；R^5，R^6及び環Ａは前記と同じ意味をもつ。）で表される基であり、他方が、水素原子、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、シアノ基、カルボキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、ハロ（C_{1-6}アルキル）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、シアノ（C_{1-6}アルキル）基、カルボキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキル）基、カルバモイル（C_{1-6}アルキル）基、アミノ（C_{1-6}アルキル）基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ（C_{1-6}アルキル）基、ハロ（C_{1-6}アルコキシ）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルコキシ）基、カルボキシ（C_{1-6}アルコキシ）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルコキシ）基、カルバモイル（C_{1-6}アルコキシ）基、アミノ（C_{1-6}アルコ

キシ）基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ（C_{1-6}アルコキシ）基、C_{3-7}シクロアルキル基、C_{3-7}シクロアルキルオキシ基、C_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルキル）基、又はC_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルコキシ）基であり；R^{24}及びR^{25}はどちらか一方が一般式

$-Q^5-L^6$

（式中L^6は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基であり；Q^5は前記と同じ意味をもつ。）で表される基であり、他方が、水素原子、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、シアノ基、カルボキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、ハロ（C_{1-6}アルキル）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、シアノ（C_{1-6}アルキル）基、カルボキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキル）基、カルバモイル（C_{1-6}アルキル）基、アミノ（C_{1-6}アルキル）基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ（C_{1-6}アルキル）基、ハロ（C_{1-6}アルコキシ）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルコキシ）基、カルボキシ（C_{1-6}アルコキシ）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルコキシ）基、カルバモイル（C_{1-6}アルコキシ）基、アミノ（C_{1-6}アルコキシ）基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ（C_{1-6}アルコキシ）基、C_{3-7}シクロアルキル基、C_{3-7}シクロアルキルオキシ基、C_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルキル）基、又はC_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルコキシ）基であり；A^1、A^2、R^2及びR^3は前記と同じ意味をもつ。］

工程１９

前記一般式（ＸＸＩ）で表される化合物を不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水酸化カリウム、*tert*－ブトキシカリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下、前記一般式（ＸＸＩＩ）で表される化合物を縮合させることにより、前記一般式（ＩＩｆ）で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、*N*, *N*－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、メタノール、それらの混合溶媒等を挙げることができ、反応温度は通常０℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常１時間～１日間である。

前記製造方法において、水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基を有する化合物においては、必要に応じて、適宜常法に従い任意に保護基を導入した後反応に供することができる。また保護基は後の工程にて適宜常法に従い除去することができる。

前記製造方法において得られる本発明の前記一般式（Ｉ）で表される化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。

本発明の前記一般式（Ｉ）で表される縮合ヘテロ環誘導体は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*－トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩、*N*－メチル－Ｄ－グルカミン、*N*, *N*’－ジベンジルエチレンジアミン、２－アミノエタノール、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、アルギニン、リジン等の有機塩基との付加塩を挙げることができる。

本発明の前記一般式（Ｉ）で表される化合物には、水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

本発明の前記一般式（Ｉ）で表される縮合ヘテロ環誘導体およびそのプロドラッグのうち、不飽和結合を有する化合物には、２つの幾何異性体である、シス（*Z*）体の化合物及びトランス（*E*）体の化合物が存在するが、本発明においてはそのいずれの化合物を使用してもよい。

本発明の前記一般式（Ｉ）で表される縮合ヘテロ環誘導体およびそのプロドラッグのうち、糖部分を除き不斉炭素原子を有する化合物には、２種類の光学異性体である、*R*配置の化合物及び*S*配置の化合物が存在するが、本発明においてはそのいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

本発明の前記一般式（Ｉ）で表される化合物のプロドラッグは、相当するハロゲン化物等のプロドラッグ化試薬を用いて、常法により、前記一般式（Ｉ）で表される化合物における水酸基、アミノ基および環状アミノ基（ピラゾール環、ピペラジン環等）から選択される１以上の任意の基に、常法に従い適宜プロドラッグを構成する基を導入した後、所望に応じ、適宜常法に従い単離精製することにより製造することができる。水酸基やアミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、C_{2-7}アシル基、C_{1-6}アルコキシ（C_{2-7}アシル）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{2-7}アシル）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、C_{6-10}アリール（C_{2-7}アルコキシカルボニル）基、C_{1-6}アルコキシ（C_{2-7}アルコキシカルボニル）基等を挙げることができ、環状アミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、C_{2-7}アシル基、C_{1-6}アルコキシ（C_{2-7}アシル）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{2-7}アシル）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、C_{6-10}アリール（C_{2-7}アルコキシカルボニル）基、C_{1-6}アルコキシ（C_{2-7}アルコキシカルボニル）基、（C_{2-7}アシルオキシ）メチル基、１－（C_{2-7}アシルオキシ）エチル基、（C_{2-7}アルコキシカルボニル）オキシメチル基、１－〔（C_{2-7}アルコキシカルボニル）オキシ〕エチル基、（C_{3-7}シクロアルキル）オキシカルボニルオキシメチル基、１－〔（C_{3-7}シクロアルキル）オキシカルボニルオキシ〕エチル基等を挙げることができる。C_{1-6}アルコキシ（C_{2-7}アシル）基とは、前記C_{1-6}アルコキシ基で置換された前記C_{2-7}アシル基をいい、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{2-7}アシル）基とは、前記C_{2-7}アルコキシカルボニル基で置換された前記C_{2-7}アシル基をいい、C_{1-6}アルコキシ（C_{2-7}アルコキシカルボニル）基とは、前記C_{1-6}アルコキシ基で置換された前記C_{2-7}アルコキシカルボニル基をいい、（C_{2-7}アシルオキシ）メチル基とは、前記C_{2-7}アシル基でＯ－置換されたヒドロキシメチル基をいい、１－（C_{2-7}アシルオキシ）エチル基とは、前記C_{2-7}アシル基でＯ－置換された１－ヒドロキシエチル基をいい、（C_{2-7}アルコキシカルボニル）オキシメチル基とは、前記C_{2-7}アルコキシカルボニル基でＯ－置換されたヒドロキシメチル基をいい、１－〔（C_{2-7}アルコキシカルボニル）オキシ〕エチル基とは、前記C_{2-7}アルコキシカルボニル基でＯ－置換された１－ヒドロキシエチル基をいう。また、（C_{3-7}シクロアルキル）オキシカルボ

ニル基とは、前記C_{3-7}シクロアルキル基を有する環状アルコキシカルボニル基をいい、（C_{3-7}シクロアルキル）オキシカルボニルオキシメチル基とは、上記（C_{3-7}シクロアルキル）オキシカルボニル基でO－置換されたヒドロキシメチル基をいい、1－〔（C_{3-7}シクロアルキル）オキシカルボニルオキシ〕エチル基とは、上記（C_{3-7}シクロアルキル）オキシカルボニル基でO－置換された1－ヒドロキシエチル基をいう。更には、プロドラッグを構成する基として、グルコピラノシル基又はガラクトピラノシル基を挙げることができ、例えば、グルコピラノシルオキシ基又はガラクトピラノシルオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが好ましく、グルコピラノシルオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが更に好ましい。

本発明の前記一般式（I）で表される縮合ヘテロ環誘導体は、例えば、下記ヒトＳＧＬＴ１又はＳＧＬＴ２活性阻害作用確認試験において、強力なヒトＳＧＬＴ１又はＳＧＬＴ２活性阻害作用を示した。それ故、本発明の前記一般式（I）で表される縮合ヘテロ環誘導体は、小腸において優れたＳＧＬＴ１活性阻害作用を発現し、或いは腎臓において優れたＳＧＬＴ２活性阻害作用を発現し、血糖値の上昇を顕著に抑制し、若しくは血糖値を顕著に低下させることができる。それ故、本発明の前記一般式（I）で表される縮合ヘテロ環誘導体、その薬理学的に許容される塩及びそれらのプロドラッグは、食後高血糖抑制剤、耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤、並びに小腸におけるＳＧＬＴ１活性並びに腎臓におけるＳＧＬＴ２活性に関連する、例えば、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症（例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症）、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療剤として極めて有用である。

また、本発明の化合物は、少なくとも１種の下記薬剤と適宜組み合わせて使用することもできる。本発明の化合物と組み合わせて使用できる薬剤としては、例えば、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、ＳＧＬＴ２活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ

ＩＩ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ－１Ｂ阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース－６－ホスファターゼ阻害薬、フルクトース－ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Ｄ－カイロイノシトール（Ｄ－ｃｈｉｒｏｉｎｏｓｉｔｏｌ）、グリコゲン合成酵素キナーゼ－３阻害薬、グルカゴン様ペプチド－１、グルカゴン様ペプチド－１類縁体、グルカゴン様ペプチド－１アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物（ａｄｖａｎｃｅｄ　ｇｌｙｃａｔｉｏｎ　ｅｎｄｐｒｏｄｕｃｔｓ）生成阻害薬、プロテインキナーゼＣ阻害薬、γ－アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子ＮＦ－κＢ阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、*N*－アセチル化－α－リンクト－アシッド－ジペプチダーゼ（*N*－ａｃｅｔｙｌａｔｅｄ－α－ｌｉｎｋｅｄ－ａｃｉｄ－ｄｉｐｅｐｔｉｄａｓｅ）阻害薬、インスリン様成長因子－Ｉ、血小板由来成長因子（ＰＤＧＦ）、血小板由来成長因子（ＰＤＧＦ）類縁体（例えば、ＰＤＧＦ－ＡＡ、ＰＤＧＦ－ＢＢ、ＰＤＧＦ－ＡＢ）、上皮増殖因子（ＥＧＦ）、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、５－ヒドロキシ－１－メチルヒダントイン、ＥＧＢ－７６１、ビモクロモル（ｂｉｍｏｃｌｏｍｏｌ）、スロデキシド（ｓｕｌｏｄｅｘｉｄｅ）、Ｙ－１２８、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムＡ還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、β_3－アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムＡ：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢

性降圧薬、α_1－アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬等を挙げることができる。

本発明の化合物と上記の薬剤を１種類又はそれ以上組み合わせて使用する場合、本発明は、単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の化合物と上記の薬剤を組合わせてなる医薬とは、上記の如く単一製剤としての投与形態や別個の製剤を組み合わせた投与形態を含む。

本発明の化合物は、１種類又はそれ以上の上記薬剤と適宜組み合わせて使用することにより、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることができる。または、同様に、単独に使用する場合に比較してその使用量を減少させたり、或いは併用する薬剤の副作用を回避又は軽減させることができる。

組み合わせて使用される薬剤の具体的な化合物や処置すべき好適な疾患について下記の通り例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではなく、具体的な化合物においてはそのフリー体、及びその又は他の薬理学的に許容される塩を含む。

インスリン感受性増強薬としては、トログリタゾン、塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、ダルグリタゾンナトリウム、ＧＩ－２６２５７０、イサグリタゾン（ｉｓａｇｌｉｔａｚｏｎｅ）、ＬＧ－１００６４１、ＮＣ－２１００、Ｔ－１７４、ＤＲＦ－２１８９、ＣＬＸ－０９２１、ＣＳ－０１１、ＧＷ－１９２９、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、ＮＩＰ－２２１等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体γアゴニスト、ＧＷ－９５７８、ＢＭ－１７０７４４等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体αアゴニスト、ＧＷ－４０９５４４、ＫＲＰ－２９７、ＮＮ－６２２、ＣＬＸ－０９４０、ＬＲ－９０、ＳＢ－２１９９９４、ＤＲＦ－４１５８、ＤＲＦ－ＭＤＸ８等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体α／γアゴニスト、ＡＬＲＴ－２６８、ＡＧＮ－４２０４、ＭＸ－６０５４、ＡＧＮ－１９４２０４、ＬＧ－１００７５４、ベクサロテン（ｂｅｘａｒｏｔｅｎｅ）等のレチノイドＸ受容体アゴニスト、及びレグリキサン、ＯＮＯ－５８１６、ＭＢＸ

－１０２、ＣＲＥ－１６２５、ＦＫ－６１４、ＣＬＸ－０９０１、ＣＲＥ－１６３３、ＮＮ－２３４４、ＢＭ－１３１２５、ＢＭ－５０１０５０、ＨＱＬ－９７５、ＣＬＸ－０９００、ＭＢＸ－６６８、ＭＢＸ－６７５、Ｓ－１５２６１、ＧＷ－５４４、ＡＺ－２４２、ＬＹ－５１０９２９、ＡＲ－Ｈ０４９０２０、ＧＷ－５０１５１６等のその他のインスリン感受性増強薬が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また抹消におけるインスリン刺激伝達機構の異常を改善することにより、血中グルコースの組織への取り込みを亢進し血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

糖吸収阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、ＣＫＤ－７１１、エミグリテート、ＭＤＬ－２５，６３７、カミグリボース、ＭＤＬ－７３，９４５等のα－グルコシダーゼ阻害薬、ＡＺＭ－１２７等のα－アミラーゼ阻害薬、国際公開ＷＯ０２／０９８８９３号パンフレット、国際公開ＷＯ２００４／０１４９３２号パンフレット等記載のＳＧＬＴ１活性阻害薬等の化合物が挙げられる。糖吸収阻害薬は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また食物中に含まれる炭水化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内へのグルコース等の吸収を遅延または阻害することから、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

ビグアナイド薬としては、フェンホルミン、塩酸ブホルミン、塩酸メトホルミン等が挙げられる。ビグアナイド薬は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、また肝臓における糖新生抑制作用や組織での嫌気的解糖促進作用あるいは抹消におけるインスリン抵抗性改善作用などにより、血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

インスリン分泌促進薬としては、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブリド（グリベンクラミド）、グリ

クラジド、１－ブチル－３－メタニリルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レパグリニド等が挙げられ、またＲＯ－２８－１６７５等のグルコキナーゼ活性化薬も含まれる。インスリン分泌促進薬は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、また膵臓β細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

ＳＧＬＴ２活性阻害薬としては、Ｔ－１０９５を始め、特開平１０－２３７０８９号公報、特開２００１－２８８１７８号公報、国際公開ＷＯ０１／１６１４７号パンフレット、国際公開ＷＯ０１／２７１２８号パンフレット、国際公開ＷＯ０１／６８６６０号パンフレット、国際公開ＷＯ０１／７４８３４号パンフレット、国際公開ＷＯ０１／７４８３５号パンフレット、国際公開ＷＯ０２／２８８７２号パンフレット、国際公開ＷＯ０２／３６６０２号パンフレット、国際公開ＷＯ０２／４４１９２号パンフレット、国際公開ＷＯ０２／５３５７３号パンフレット、国際公開ＷＯ０３／０００７１２号パンフレット、国際公開ＷＯ０３／０２０７３７号パンフレット等記載の化合物等が挙げられる。ＳＧＬＴ２活性阻害薬は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また腎臓の尿細管におけるグルコースの再吸収を抑制することにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

インスリン又はインスリン類縁体としては、ヒトインスリン、動物由来のインスリン、ヒト又は動物由来のインスリン類縁体が挙げられる。これらの薬剤は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、ＢＡＹ－２７－９９５５、ＮＮＣ－９２－１６８７等が挙げられ、インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、ＴＥＲ－１７４１１、Ｌ－７８３２８１、ＫＲＸ－６１３等が挙げられ、トリペプチジル

ペプチダーゼＩＩ阻害薬としては、ＵＣＬ－１３９７等が挙げられ、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害薬としては、ＮＶＰ－ＤＰＰ７２８Ａ、ＴＳＬ－２２５、Ｐ－３２／９８等が挙げられ、プロテインチロシンホスファターゼ－１Ｂ阻害薬としては、ＰＴＰ－１１２、ＯＣ－８６８３９、ＰＮＵ－１７７４９６等が挙げられ、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、ＮＮ－４２０１、ＣＰ－３６８２９６等が挙げられ、フルクトース－ビスホスファターゼ阻害薬としては、Ｒ－１３２９１７等が挙げられ、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬としては、ＡＺＤ－７５４５等が挙げられ、肝糖新生阻害薬としては、ＦＲ－２２５６５９等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド－１類縁体としては、エキセンジン－４（ｅｘｅｎｄｉｎ－４）、ＣＪＣ－１１３１等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド－１アゴニストとしては、ＡＺＭ－１３４、ＬＹ－３１５９０２が挙げられ、アミリン、アミリン類縁体またはアミリンアゴニストとしては、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコース－６－ホスファターゼ阻害薬、Ｄ－カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ－３阻害薬及びグルカゴン様ペプチド－１は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

アルドース還元酵素阻害薬としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタット、エパルレスタット、ＡＤＮ－１３８、ＢＡＬ－ＡＲＩ８、ＺＤ－５５２２、ＡＤＮ－３１１、ＧＰ－１４４７、ＩＤＤ－５９８、フィダレスタット、ソルビニール、ポナルレスタット（ｐｏｎａｌｒｅｓｔａｔ）、リサレスタット（ｒｉｓａｒｅｓｔａｔ）、ゼナレスタット（ｚｅｎａｒｅｓｔａｔ）、ミナルレスタット（ｍｉｎａｌｒｅｓｔａｔ）、メトソルビニール、ＡＬ－１５６７、イミレスタット（ｉｍｉｒｅｓｔａｔ）、Ｍ－１６２０９、ＴＡＴ、ＡＤ－５４６７、ゾポルレスタット、ＡＳ－３２０１、ＮＺ－３１４、ＳＧ－２１０、ＪＴＴ－８１１、リンドルレスタット（ｌｉｎｄｏｌｒｅｓｔａｔ）が挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬は、糖尿病性合併症組織において認められる持続的高血糖状態におけるポリオール代謝経路の亢進により過剰に蓄積される細胞内ソルビトールをアルドース還元酵素を阻害することにより低下させることから、特には糖尿病性合併症の処理に好ま

しい。

終末糖化産物生成阻害薬としては、ピリドキサミン、ＯＰＢ－９１９５、ＡＬＴ－９４６、ＡＬＴ－７１１、塩酸ピマゲジン等が挙げられる。終末糖化産物生成阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により亢進される終末糖化産物生成を阻害することにより細胞障害を軽減させるため、特には糖尿病性合併症の処置に好ましい。

プロテインキナーゼＣ阻害薬としては、ＬＹ－３３３５３１、ミドスタウリン等が挙げられる。プロテインキナーゼＣ阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により認められるプロテインキナーゼＣ活性の亢進を抑制するため、特には糖尿病性合併症の処置に好ましい。

γ－アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、ナトリウムチャンネルアンタゴニストとしては、塩酸メキシレチン、オクスカルバゼピン等が挙げられ、転写因子ＮＦ－κＢ阻害薬としては、デクスリポタム（ｄｅｘｌｉｐｏｔａｍ）等が挙げられ、脂質過酸化酵素阻害薬としては、メシル酸チリラザド等が挙げられ、*N*－アセチル化－α－リンクト－アシッド－ジペプチダーゼ阻害薬としては、ＧＰＩ－５６９３等が挙げられ、カルニチン誘導体としては、カルニチン、塩酸レバセカルニン、塩化レボカルニチン、レボカルニチン、ＳＴ－２６１等が挙げられる。これらの薬剤、インスリン様成長因子－Ｉ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、ウリジン、５－ヒドロキシ－１－メチルヒダントイン、ＥＧＢ－７６１、ピモクロモル、スロデキシド及びＹ－１２８は、特には糖尿病性合併症の処置に好ましい。

止瀉薬または瀉下薬としては、ポリカルボフィルカルシウム、タンニン酸アルブミン、次硝酸ビスマス等が挙げられる。これらの薬剤は、特には糖尿病等に伴う下痢、便秘等の処置に好ましい。

ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムＡ還元酵素阻害薬としては、セリバスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン（ｌｏｖａｓｔａｔｉｎ）、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、ＳＣ－４５３５５、ＳＱ－３３６００、ＣＰ－８３１０１、ＢＢ－４７

6、L－669262、S－2468、DMP－565、U－20685、BAY－x－2678、BAY－10－2987、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレストロン（colestolone）、ダルバスタチン（dalvastatin）、アシテメート、メバスタチン、クリルバスタチン（crilvastatin）、BMS－180431、BMY－21950、グレンバスタチン、カルバスタチン、BMY－22089、ベルバスタチン（bervastatin）等が挙げられる。ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬は、特には高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、またヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

フィブラート系化合物としては、ベザフィブラート、ペクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート、AHL－157等が挙げられる。フィブラート系化合物は、特には高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また肝臓におけるリポ蛋白リパーゼの活性化や脂肪酸酸化亢進により血中トリグリセリドを低下させることから、高脂質血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

β_3－アドレナリン受容体アゴニストとしては、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等が挙げられる。β_3－アドレナリン受容体アゴニストは、特には肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、また脂肪におけるβ_3－アドレナリン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進によりエネルギーを消費させることから、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、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、アバシミブ（avasimibe）、CI－976、RP－64477、F－1394、エルダシミブ（eldacimibe）、CS－505、CL－283546、YM－17E、レシミビデ（lecimibide）、447C88、YM－750、E－5324、KW－3033、HL－004、エフルシミブ（eflucimibe）等が挙げられる。アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬は、特には高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、またアシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症の処置に更に好ましい。

甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしては、リオチロニンナトリウム、レボチロキシンナトリウム、KB－2611等が挙げられ、コレステロール吸収阻害薬としては、エゼチミブ、SCH－48461等が挙げられ、リパーゼ阻害薬としては、オルリスタット、ATL－962、AZM－131、RED－103004等が挙げられ、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬としては、エトモキシル等が挙げられ、スクアレン合成酵素阻害薬としては、SDZ－268－198、BMS－188494、A－87049、RPR－101821、ZD－9720

、ＲＰＲ－１０７３９３、ＥＲ－２７８５６、ＴＡＫ－４７５等が挙げられ、ニコチン酸誘導体としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコモール、ニセリトロール、アシピモクス、ニコランジル等が挙げられ、胆汁酸吸着薬としては、コレスチラミン、コレスチラン、塩酸コレセベラム、ＧＴ－１０２－２７９等が挙げられ、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬としては、２６４Ｗ９４、Ｓ－８９２１、ＳＤ－５６１３等が挙げられ、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬としては、ＰＮＵ－１０７３６８Ｅ、ＳＣ－７９５、ＪＴＴ－７０５、ＣＰ－５２９４１４等が挙げられる。これらの薬剤、プロブコール、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬及び低比重リポ蛋白受容体増強薬は、特には高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましい。

食欲抑制薬としては、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト（特に$5HT_{2C}$－アゴニスト）、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、α_1－アドレナリン受容体アゴニスト、β_2－アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、γ－アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、H_3－ヒスタミンアンタゴニスト、Ｌ－ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト（特にＭＣ３－Ｒアゴニスト、ＭＣ４－Ｒアゴニスト）、α－メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン－アンドアンフェタミン－レギュレーテドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト（特にＣＣＫ－Ａアゴニスト）、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドＹアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン－コ

ンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシン受容体アンタゴニスト等が挙げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬としては、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニストとしては、イノトリプタン、（+）ノルフェンフルラミン等が挙げられ、ノルアドレナリン再吸収阻害薬としては、ブプロピオン、ＧＷ－３２０６５９等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、ロリプラム、ＹＭ－９９２等が挙げられ、β_1－アドレナリン受容体アゴニストとしては、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジエチルプロピオン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンアゴニストとしては、ＥＲ－２３０、ドプレキシン、メシル酸ブロモクリプチンが挙げられ、カンナビノイド受容体アンタゴニストとしては、リモナバント等が挙げられ、γ－アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、H_3－ヒスタミンアンタゴニストとしてはＧＴ－２３９４等が挙げられ、レプチン、レプチン類縁体またはレプチン受容体アゴニストとしては、ＬＹ－３５５１０１等が挙げられ、コレシストキニンアゴニスト（特にＣＣＫ－Ａアゴニスト）としては、ＳＲ－１４６１３１、ＳＳＲ－１２５１８０、ＢＰ－３．２００、Ａ－７１６２３、ＦＰＬ－１５８４９、ＧＩ－２４８５７３、ＧＷ－７１７８、ＧＩ－１８１７７１、ＧＷ－７８５４、Ａ－７１３７８等が挙げられ、ニューロペプチドＹアンタゴニストとしては、ＳＲ－１２０８１９－Ａ、ＰＤ－１６０１７０、ＮＧＤ－９５－１、ＢＩＢＰ－３２２６、１２２９－Ｕ－９１、ＣＧＰ－７１６８３、ＢＩＢＯ－３３０４、ＣＰ－６７１９０６－０１、Ｊ－１１５８１４等が挙げられる。食欲抑制薬は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調節系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進あるいは阻害することによって食欲を抑

制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の処置に更に好ましい。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸イミダプリル、塩酸ベナゼプリル、セロナプリル一水和物、シラザプリル、フォシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル（ｍｏｅｘｉｐｒｉｌ）、レンチアプリル等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特には糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、オマパトリラート、ＭＤＬ－１００２４０、ファシドトリル（ｆａｓｉｄｏｔｒｉｌ）、サムパトリラート、ＧＷ－６６０５１１Ｘ、ミキサンプリル（ｍｉｘａｎｐｒｉｌ）、ＳＡ－７０６０、Ｅ－４０３０、ＳＬＶ－３０６、エカドトリル等が挙げられる。中性エンドペプチダーゼ阻害薬は、特には糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬としては、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタンシレキセチル／ヒドロクロロチアジド、ロサルタンカリウム、メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、ＥＸＰ－３１７４、Ｌ－１５８８０９、ＥＸＰ－３３１２、オルメサルタン、タソサルタン、ＫＴ－３－６７１、ＧＡ－０１１３、ＲＵ－６４２７６、ＥＭＤ－９０４２３、ＢＲ－９７０１等が挙げられる。アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬は、特には糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

エンドセリン変換酵素阻害薬としては、ＣＧＳ－３１４４７、ＣＧＳ－３５０６.6、ＳＭ－１９７１２等が挙げられ、エンドセリン受容体アンタゴニストとしては、Ｌ－７４９８０５、ＴＢＣ－３２１４、ＢＭＳ－１８２８７４、ＢＱ－６１０、ＴＡ－０２０１、ＳＢ－２１５３５５、ＰＤ－１８０９８８、シタクセンタンナトリウム（ｓｉｔａｘｓｅｎｔａｎ）、ＢＭＳ－１９３８８４、ダルセンタン（ｄａｒｕｓｅｎｔａｎ）、ＴＢＣ－３７１１、ボセンタン、テゾセンタンナトリウム（ｔｅｚｏｓｅｎｔａｎ）、Ｊ－１０４１３２、ＹＭ－５９８、Ｓ－０１３９、ＳＢ

－２３４５５１、ＲＰＲ－１１８０３１Ａ、ＡＴＺ－１９９３、ＲＯ－６１－１７９０、ＡＢＴ－５４６、エンラセンタン、ＢＭＳ－２０７９４０等が挙げられる。これらの薬剤は、特には糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましく、高血圧の処置に更に好ましい。

利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、メチクロチアジド、インダパミド、トリパミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、フロセミド、ブメタニド、メチクラン、カンレノ酸カリウム、スピロノラクトン、トリアムテレン、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、ＬＬＵ－α、ＰＮＵ－８０８７３Ａ、イソソルビド、Ｄ－マンニトール、Ｄ－ソルビトール、フルクトース、グリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、ＦＲ－１７９５４４、ＯＰＣ－３１２６０、リキシバプタン（ｌｉｘｉｖａｐｔａｎ）、塩酸コニバプタンが挙げられる。利尿薬は、特には糖尿病性合併症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に好ましく、また尿排泄量を増加させることにより血圧を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に更に好ましい。

カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、Ｓ－ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ベプリジル、塩酸ガロパミル等が挙げられ、血管拡張性降圧薬としては、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒドララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交換神経遮断薬としては、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸プラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メトプロロール、カルベジロール、ニプラジロール、塩酸セリプロロール、ネビボロール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩

酸タータトロール、塩酸ペバントロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ビソプロロール、マロン酸ボピンドロール、ニプラジロール、硫酸ペンブトロール、塩酸アセブトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラピジル、インドラミン等が挙げられ、中枢性降圧薬としては、レセルピン等が挙げられ、α_2－アドレナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチルドパ、ＣＨＦ－１０３５、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、モクソニジン（ｍｏｘｏｎｉｄｉｎｅ）、ロフェキシジン（ｌｏｆｅｘｉｄｉｎｅ）、塩酸タリペキソール等が挙げられる。これらの薬剤は、特には高血圧の処置に好ましい。

抗血小板薬としては、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、塩酸サルポグレラート、塩酸ジラゼプ、トラピジル、ベラプロストナトリウム、アスピリン等が挙げられる。抗血小板薬は、特にはアテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全の処置に好ましい。

尿酸生成阻害薬としては、アロプリノール、オキシプリノール等が挙げられ、尿酸排泄促進薬としては、ベンズブロマロン、プロベネシド等が挙げられ、尿アルカリ化薬としては、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。これらの薬剤は、特には高尿酸血症、痛風の処置に好ましい。

例えば、本発明の化合物と組み合わせて使用する場合、糖尿病の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、ＳＧＬＴ２活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼＩＩ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ－１Ｂ阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース－６－ホスファターゼ阻害薬、フルクトース－ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Ｄ－カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ－３阻害薬、グルカゴン様ペプチド－１、グルカゴン様ペプチド－１類縁体、グルカゴン様ペプチド－１アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤と組合わせるのが好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド

薬、インスリン分泌促進薬、ＳＧＬＴ２活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼＩＩ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ－１Ｂ阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース－６－ホスファターゼ阻害薬、フルクトース－ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Ｄ－カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ－３阻害薬、グルカゴン様ペプチド－１、グルカゴン様ペプチド－１類縁体、グルカゴン様ペプチド－１アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも１種の薬剤と組合わせるのが更に好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、ＳＧＬＴ２活性阻害薬およびインスリン又はインスリン類縁体からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤と組合わせるのが最も好ましい。同様に、糖尿病性合併症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、ＳＧＬＴ２活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼＩＩ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ－１Ｂ阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース－６－ホスファターゼ阻害薬、フルクトース－ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Ｄ－カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ－３阻害薬、グルカゴン様ペプチド－１、グルカゴン様ペプチド－１類縁体、グルカゴン様ペプチド－１アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼＣ阻害薬、γ－アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子ＮＦ－κＢ阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、*N*－アセチル化－α－リノクトーアシッド－ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子－Ｉ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、５－ヒドロキシ－１－メチルヒダントイン、ＥＧＢ－７６１、

ピモクロモル、スロデキシド、Ｙ－１２８、止瀉薬、瀉下薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤と組合わせるのが好ましく、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤と組合わせるのが更に好ましい。また、肥満症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、ＳＧＬＴ２活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼＩＩ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ－１Ｂ阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース－６－ホスファターゼ阻害薬、フルクトース－ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Ｄ－カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ－３阻害薬、グルカゴン様ペプチド－１、グルカゴン様ペプチド－１類縁体、グルカゴン様ペプチド－１アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、β_3－アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、糖吸収阻害薬、ＳＧＬＴ２活性阻害薬、β_3－アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤と組合わせるのが更に好ましい。

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、座剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。また、本発明の医薬組成物には、消化管粘膜付着性製剤等を含む徐放性製剤（例えば、国際公開第ＷＯ９９／１００１０号パンフレット、国際公開第ＷＯ９９／２６６０６号パンフレット、特開２００１－２５６７号公報）も含まれる。

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。また、他の薬剤と組み合わせて使用する場合は、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化することにより製造することができる。

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式（Ｉ）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人１日当たり概ね０．１～１０００ｍｇの範囲で、非経口投与の場合は、成人１日当たり概ね０．０１～３００ｍｇの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。また、他の薬剤と組合わせて使用する場合、本発明の化合物の投与量は、他の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

実施例

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

（参考例１）

２－ブロモ－６－フルオロベンズアルデヒド

ジイソプロピルアミン（２．６５ｍＬ）のテトラヒドロフラン（３０ｍＬ）溶液に、－７８℃アルゴン雰囲気下*n*－ブチルリチウム（２．４４ｍｏｌ／Ｌ　*n*－ヘキサン溶液、７．０３ｍＬ）を加え、同温で５分間撹拌した。反応混合物に３－ブロモフルオロベンゼン（３ｇ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応混合物に*N*,*N*－ジメチルホルムアミド（１．４５ｍＬ）を加え同温で１０分間撹拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、氷冷下５分間撹拌した。混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより標記化合物（３．４３ｇ）を得

た。

^{1}H−NMR（CDCl$_3$）δppm：

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−ブロモベンゾ〔b〕チオフェン

水素化ナトリウム（５５％、１．１１ｇ）のジメチルスルホキシド（２０mL）懸濁液に、室温下チオグリコール酸メチル（１．５３mL）を加え、１５分間撹拌した。反応混合物に２−ブロモ−６−フルオロベンズアルデヒド（３．４３ｇ）のジメチルスルホキシド（４mL）溶液を加え、５分間室温で撹拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥して２−メトキシカルボニル−４−ブロモベンゾ〔b〕チオフェン（１．５２ｇ）を得た。これをメタノール（２０mL）−水（１０mL）混合溶媒に懸濁し、水酸化ナトリウム（０．９１ｇ）を加え、５０℃で５時間撹拌した。反応混合物を氷冷し、２mol／L塩酸を加え酸性とし、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥して２−カルボキシベンゾ［b］チオフェン（１．２７ｇ）を得た。これに銅粉末（０．４２ｇ）およびキノリン（１０mL）を加え、１９０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、２mol／L塩酸（４０mL）および酢酸エチル（２０mL）を加え、１５分間撹拌した。混合物より不溶物を濾去し、濾液より有機層を分離した。濾液の水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、２mol／L塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*−ヘキサン）で精製することにより標記化合物（０．５５ｇ）を得た。

^{1}H−NMR（CDCl$_3$）δppm：

7.15-7.25（1H, m），7.45-7.6（3H, m），7.82（1H, d, J=8.2Hz）

（参考例３）

７−ブロモベンゾ〔b〕チオフェン

２−ブロモチオフェノール（５ｇ）および２−ブロモメチル−１，３−ジオキソラン（２．９８mL）の*N*，*N*−ジメチルホルムアミド（５０mL）混合物に室温

下炭酸カリウム（５．４８ｇ）を加え、一晩撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水、１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して（２－ブロモフェニルチオメチル）－１，３－ジオキソラン（７．２５ｇ）を得た。ポリリン酸（２０ｇ）とクロロベンゼン（４０ｍＬ）の混合物に１００℃で（２－ブロモフェニルチオメチル）－１，３－ジオキソラン（７．２５ｇ）のクロロベンゼン（２０ｍＬ）溶液を加え、８時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、上澄みを採取した。残渣にトルエンを加え、撹拌後再度上澄みを採取した。上澄みを合わせ減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*－ヘキサン）で精製することにより標記化合物（２．２７ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：

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

（参考例４）

４－〔（*E*）－２－フェニルビニル〕ベンゾ〔ｂ〕チオフェン

４－ブロモベンゾ〔ｂ〕チオフェン（０．５５ｇ）、スチレン（０．８９ｍＬ）、トリエチルアミン（１．８１ｍＬ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（５９ｍｇ）およびトリス（２－メチルフェニル）ホスフィン（０．１６ｇ）のアセトニトリル（１０ｍＬ）混合物をアルゴン雰囲気下一晩加熱還流した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、不溶物を濾去した。濾液を１ｍｏｌ／Ｌ塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*－ヘキサン～*n*－ヘキサン／酢酸エチル＝５／１）で精製して標記化合物（０．５６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：

7.2-7.45 (6H, m), 7.51 (1H, d, J=5.5Hz), 7.55-7.7 (4H, m), 7.81 (1H, d, J=7.8Hz)

（参考例５）

７－〔（*E*）－２－フェニルビニル〕ベンゾ〔ｂ〕チオフェン

４－ブロモベンゾ〔ｂ〕チオフェンの代わりに７－ブロモベンゾ〔ｂ〕チオフェンを用いて参考例４と同様の方法で標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：

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－フェニルエチル）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン

４－〔（*E*）－２－フェニルビニル〕ベンゾ〔ｂ〕チオフェン（０．５６ｇ）およびトリエチルアミン（２．６３ｍＬ）のテトラヒドロフラン（２５ｍＬ）溶液に２，４，６－トリイソプロピルベンゼンスルホニルヒドラジド（５ｇ）を加え、アルゴン雰囲気下一晩加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、２ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加え、１０分間撹拌した。混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*－ヘキサン）で精製して原料と標記化合物の混合物（０．４３ｇ）を得た。これをトリエチルアミン（２．０４ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（１８ｍＬ）に溶解し、２，４，６－トリイソプロピルベンゼンスルホニルヒドラジド（３．２８ｇ）を加え、アルゴン雰囲気下一晩加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、２ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加え、１０分間撹拌した。混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*－ヘキサン）で精製して標記化合物（０．４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：

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－フェニルエチル）ベンゾ〔b〕チオフェン

4－〔（*E*）－2－フェニルビニル〕ベンゾ〔b〕チオフェンの代わりに7－〔（*E*）－2－フェニルビニル〕ベンゾ〔b〕チオフェンを用いて参考例6と同様の方法で標記化合物を得た。

^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δppm：

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－テトラー*O*－ベンジルーβ－D－グルコピラノシル）－4－（2－フェニルエチル）ベンゾ〔b〕チオフェン

4－（2－フェニルエチル）ベンゾ〔b〕チオフェン（0．4g）のテトラヒドロフラン（15mL）溶液に－78℃アルゴン雰囲気下n－ブチルリチウム（2．44mol／L　*n*－ヘキサン溶液、0．69mL）を加え、同温で30分間撹拌した。反応混合物に2，3，4，6－テトラー*O*－ベンジルーD－グルコノ－1，5－ラクトン（0．82g）のテトラヒドロフラン（3mL）溶液を加え、氷冷下10分間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*－ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）で精製して2，3，4，6－テトラー*O*－ベンジルー1－〔4－（2－フェニルエチル）ベンゾ〔b〕チオフェン－2－イル〕－D－グルコピラノース（1．02g）を得た。これをアセトニトリル（13mL）に溶解し、トリエチルシラン（0．42mL）を加え、－20℃で三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体（0．18mL）を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸カリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*－ヘキサン／酢酸エチル＝8／1）で精製することにより標記化合物（0．58g）を得た。

^{1}H−NMR（CDCl$_3$）δppm：

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－テトラ－Ｏ－ベンジル－β－Ｄ－グルコピラノシル）－７－（２－フェニルエチル）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン

４－（２－フェニルエチル）ベンゾ〔ｂ〕チオフェンの代わりに７－（２－フェニルエチル）ベンゾ〔ｂ〕チオフェンを用いて参考例８と同様の方法で標記化合物を た。

^{1}H−NMR（CDCl$_3$）δppm：

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

（実施例１）

２－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－（２－フェニルエチル）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン

２－（２，３，４，６－テトラ－Ｏ－ベンジル－β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－（２－フェニルエチル）ベンゾ〔ｂ〕チオフェン（０．５８ｇ）およびエタンチオール（１．１３ｍＬ）の塩化メチレン（１０ｍＬ）溶液に室温下三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体（１．４３ｍＬ）を加え、３時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝１０／１）で精製して標記化合物（９４ｍｇ）を得た。

^{1}H−NMR（CD$_3$OD）δppm：

2.95-3.05 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.35-3.55 (4H, m), 3.72 (1H, dd, J=12.1Hz,

6.0Hz), 3.92 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.1Hz), 4.55 (1H, d, J=8.8Hz), 7.06 (1H, d, J=6.8Hz), 7.1-7.3 (6H, m), 7.54 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=8.3Hz)

(実施例2)

2-(β-D-グルコピラノシル)-7-(2-フェニルエチル)ベンゾ〔b〕チオフェン

2-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-4-(2-フェニルエチル)ベンゾ〔b〕チオフェンの代わりに2-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-7-(2-フェニルエチル)ベンゾ〔b〕チオフェンを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ ppm:

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

(実施例3)

第1工程

ベンゾ〔b〕チオフェン-7-イル-p-トルイルメタノール

7-ブロモベンゾ〔b〕チオフェン(1.0g)、マグネシウム(0.13g)、触媒量のヨウ素およびテトラヒドロフラン(3mL)から常法に従いグリニャール試薬を調製した。4-メチルベンズアルデヒド(0.62g)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液をアルゴン雰囲気下0℃でグリニャール試薬溶液に加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:テトラヒドロフラン)で精製した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=6/1)で精製し、黄色油状物として、標記化合物(0.68g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

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

第２工程

７－（４－メチルベンジル）－ベンゾ〔b〕チオフェン

ヨウ化ナトリウム（２．０ｇ）のアセトニトリル（１５mL）懸濁液に室温でトリメチルシリルクロリド（１．５ｇ）を加た。混合物を室温で１５分間撹拌した後、ベンゾ〔b〕チオフェン－７－イル－ｐ－トルイルメタノール（０．６８ｇ）を加え室温で１５分間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ヘキサンで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ｎ－ヘキサン）で精製して無色油状物として標記化合物（０．５７ｇ）を得た。

^{1}H－NMR（CDCl$_3$）δｐｐｍ：

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

第３工程

２，３，４，６－テトラ－Ｏ－ベンジル－１－〔７－（４－メチルベンジル）ベンゾ〔b〕チオフェン－２イル〕－Ｄ－グルコピラノース

７－（４－メチルベンジル）ベンゾ〔b〕チオフェン（０．５７ｇ）のテトラヒドロフラン（１０mL）溶液に、－７８℃アルゴン雰囲気下、ｎ－ブチルリチウム（２．７１ｍｏｌ／Ｌ　テトラヒドロフラン溶液、０．８８mL）を加えた。同温で３０分間撹拌し、２，３，４，６－テトラ－Ｏ－ベンジル－Ｄ－グルコノ－１，５－ラクトン（１．２ｇ）のテトラヒドロフラン（５mL）溶液を加えた。反応混合物を０℃に昇温し１０分間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し標記化合物（１．２ｇ）を得た。

第４工程

2－（2，3，4，6－テトラー*O*－ベンジル－β－D－グルコピラノシル）－7－（4－メチルベンジル）ベンゾ〔b〕チオフェン

2，3，4，6－テトラー*O*－ベンジル－1－〔7－（4－メチルベンジル）ベンゾ〔b〕チオフェン－2－イル〕－D－グルコピラノース（1．2g）およびトリエチルシラン（0．49mL）のアセトニトリル（15mL）溶液に、－20℃で三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体（2．0mL）を加え1時間撹拌した。飽和炭酸カリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*－ヘキサン／酢酸エチル＝6／1）で精製し標記化合物（0．95g）を得た。

^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δppm：

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)

第5工程

2－（β－D－グルコピラノシル）－7－（4－メチルベンジル）ベンゾ〔b〕チオフェン

2－（2，3，4，6－テトラー*O*－ベンジル－β－D－グルコピラノシル）－7－（4－メチルベンジル）ベンゾ〔b〕チオフェン（0．95g）およびエタンチオール（1．8mL）の塩化メチレン（15mL）溶液に室温で三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体（2．1mL）を加えた。反応混合物を室温で3時間撹拌し、飽和炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝10／1）で精製し標記化合物（0．16g）を得た。

^{1}H－NMR（CD_3OD）δppm：

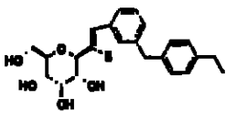
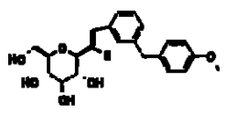
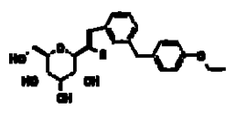
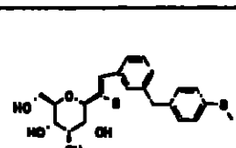
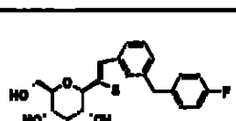
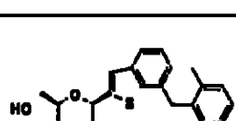
2.27 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.9, 12.1Hz), 3.90 (1H, dd, J=2.0, 12.1Hz), 4.10-4.15 (2H, m), 4.50 (1H, d, J=9.0Hz), 7.00-7.15 (5H, m),

7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.55-7.70 (1H, m)

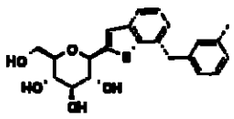
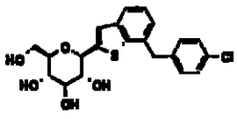
(実施例４－実施例１１)

出発原料として対応する化合物を用いて、実施例３と同様の方法で表１又は２記載の化合物を得た。

[表1]

実施例番号	化学構造式	^{1}H−NMR (CD_3OD) δ ppm
実施例4		1.19 (3H, t, J=7.5Hz), 2.58 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.8, 12.1Hz), 3.90 (1H, dd, J=1.9, 12.1 Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 4.50 (1H, d, J=9.8Hz), 7.00-7.20 (5H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m)
実施例5		3.35-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=6.0, 12.1Hz), 3.74 (3H, s), 3.90 (1H, dd, J=1.8, 12.1Hz). 4.12 (2H, s), 4.50 (1H, d, J=9.2Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.20 (3H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m)
実施例6		1.35 (3H, t, J=7.0Hz), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.8, 12.2Hz), 3.90 (1H, dd, J=2.0, 12.2Hz), 3.98 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.11 (2H, s), 4.50 (1H, d, J=9.0Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.20 (3H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m)
実施例7		2.42 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.9, 12.1Hz), 3.90 (1H, dd, J=2.0, 12.1Hz), 4.15 (2H, s), 4.50 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.10-7.20 (5H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m)
実施例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)
実施例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)

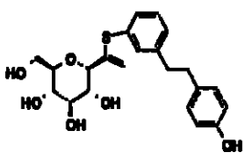
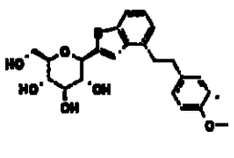
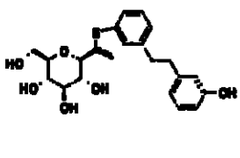
[表2]

実施例番号	化学構造式	^{1}H−NMR (CD_3OD) δ ppm
実施例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)
実施例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)

(実施例12－実施例16)

出発原料として対応する化合物を用いて、実施例1と同様の方法で表3又は4記載の化合物を得た。

[表3]

実施例番号	化学構造式	^{1}H−NMR (CD_3OD) δ ppm
実施例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)
実施例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)
実施例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]

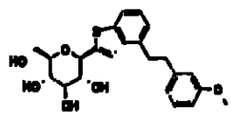
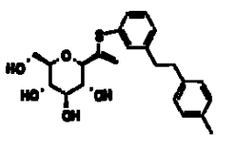
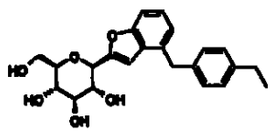
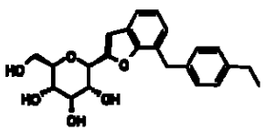
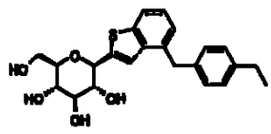
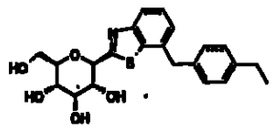
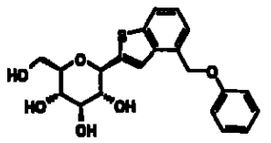
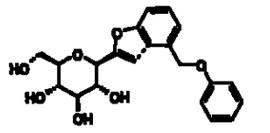
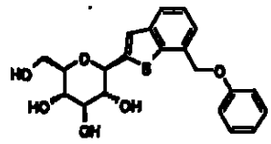
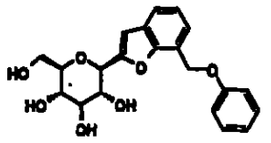
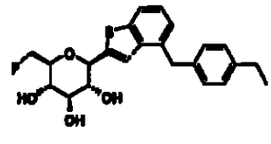
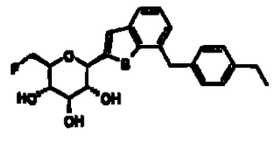
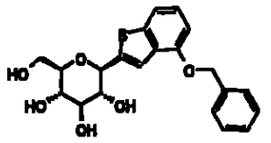
実施例番号	化学構造式	^{1}H−NMR（CD_3OD）δppm
実施例15		2.90-3.05 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.30-3.55 (4H, m), 3.72 (1H, dd, J=6.1, 11.9Hz), 3.72 (3H, s), 3.92 (1H, dd, J=2.4, 11.9Hz), 4.55 (1H, d, J=8.9Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 6.75-6.80 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.10-7.25 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=8.4Hz)
実施例16		2.28 (3H, s), 2.85-3.00 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.35-3.55 (4H, m), 3.72 (1H, dd, J=6.0, 12.1Hz), 3.92 (1H, dd, J=2.3, 12.1 Hz), 4.55 (1H, d, J=8.8Hz), 7.00-7.10 (5H, m), 7.10-7.25 (1H, m), 7.52 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=7.9Hz)

表5に記載の化合物は上記実施例や参考例に記載の方法と同様にして製造することができる。

[表5]

（試験例1）

ヒトＳＧＬＴ１活性阻害作用確認試験

１）ヒトＳＧＬＴ１のクローニングおよび発現ベクターへの組み換え

ヒト小腸由来の総ＲＮＡ（Ｏｒｉ ｇｅｎｅ）を、オリゴｄＴをプライマーとして逆転写し、ＰＣＲ増幅用ｃＤＮＡライブラリーを作成した。このｃＤＮＡライブラリーを鋳型として、Ｈｅｄｉｇｅｒらにより報告されたヒトＳＧＬＴ１（ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｍ２４８４７）の１番から２００５番までの塩基配列をＰＣＲ法により増幅し、ｐｃＤＮＡ３．１（－）（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）のマルチクローニング部位に挿入した。挿入したＤＮＡの塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

２）ヒトＳＧＬＴ１安定発現株の樹立

ヒトＳＧＬＴ１発現ベクターをＳｃａＩで消化して直鎖状ＤＮＡとした後、ＣＨＯ－Ｋ１細胞にリポフェクション法（Ｅｆｆｅｃｔｅｎｅ Ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ Ｒｅａｇｅｎｔ：ＱＩＡＧＥＮ）にて導入した。１ｍｇ／ｍＬ Ｇ４１８（ＬＩＦＥ ＴＥＣＮＯＬＯＧＩＥＳ）にてネオマイシン耐性細胞株を得、後述する方法にてメチル－α－Ｄ－グルコピラノシドの取り込み活性を測定した。最も強い取り込み活性を示した株を選択してＣＳ１－５－１１Ｄとし、以後、２００μｇ／ｍＬのＧ４１８存在下で培養した。

３）メチル－α－Ｄ－グルコピラノシド（α－ＭＧ）取り込み阻害活性の測定

９６穴プレートにＣＳ１－５－１１Ｄを３×１０^{4}個／穴で播種し、２日間培養した後に取り込み実験に供した。取り込み用緩衝液（１４０ｍＭ塩化ナトリウム、２ｍＭ塩化カリウム、１ｍＭ塩化カルシウム、１ｍＭ塩化マグネシウム、１０ｍＭ２－〔４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニル〕エタンスルホン酸、５ｍＭトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンを含む緩衝液ｐＨ７．４）には、非放射ラベル体（Ｓｉｇｍａ）と^{14}Ｃラベル体（Ａｍｅｒｓｈａｍ Ｐｈａｒｍａｃｉａ Ｂｉｏｔｅｃｈ）のα－ＭＧ混合物を最終濃度が１ｍＭとなるように混和して添加した。試験化合物はジメチルスルホキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して１ｍＭα－ＭＧを含む取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。対照群用には試験化合物を含まない測定用緩衝液を、基礎取り込み測定用には塩化ナ

トリウムに替えて１４０mMの塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を調製した。培養したＣＳ１の培地を除去し、前処置用緩衝液（α－ＭＧを含まない基礎取り込み用緩衝液）を１穴あたり１８０μＬ加え、３７℃で１０分間静置した。同一操作をもう１度繰り返した後、前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝液および基礎取り込み用緩衝液を１穴当たり７５μＬずつ加え３７℃で静置した。１時間後に測定用緩衝液を除去し、１穴当たり１８０μＬの洗浄用緩衝液（１０mM非ラベル体α－ＭＧを含む基礎取り込み用緩衝液）で２回洗浄した。１穴当たり７５μＬの０．２ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート（Ｐａｃｋａｒｄ）に移した。１５０μＬのマイクロシンチ４０（Ｐａｃｋａｒｄ）を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター　トップカウント（Ｐａｃｋａｒｄ）にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を１００％として、試験化合物の各濃度におけるメチル－α－Ｄ－グルコピラノシドの取り込み量を算出した。試験化合物がメチル－α－Ｄ－グルコピラノシドの取り込みを５０％阻害する濃度（IC_{50}値）を、ロジットプロットにより算出した。その結果は表６の通りである。

［表６］

試験化合物	IC_{50}値（nM）
実施例１	２２０

（試験例２）

ヒトＳＧＬＴ２活性阻害作用確認試験

１）ヒトＳＧＬＴ２のクローニングおよび発現ベクターへの組み換え

ヒト腎臓由来の総ＲＮＡ（Ｏｒｉ　ｇｅｎｅ）を、オリゴｄＴをプライマーとして逆転写し、ＰＣＲ増幅用ｃＤＮＡライブラリーを作成した。このｃＤＮＡライブラリーを鋳型として、Ｒ．Ｇ．Ｗｅｌｌｓらにより報告されたヒトＳＧＬＴ２（ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｍ９５５４９，Ｍ９５２９９）の２　から２０３９　までの塩

基配列をＰＣＲ法により増幅し、ｐｃＤＮＡ３．１（－）（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）のマルチクローニング部位に挿入した。挿入したＤＮＡの塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

2）ヒトＳＧＬＴ２安定発現株の樹立

ヒトＳＧＬＴ２発現ベクターをＳｃａＩで消化して直鎖状ＤＮＡとした後、ＣＨＯ－Ｋ１細胞にリポフェクション法（Ｅｆｆｅｃｔｅｎｅ　Ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ　Ｒｅａｇｅｎｔ：ＱＩＡＧＥＮ）にて導入した。１ｍｇ／ｍＬ　Ｇ４１８（ＬＩＦＥ　ＴＥＣＮＯＬＯＧＩＥＳ）にてネオマイシン耐性細胞株を得、後述する方法にてメチル－α－Ｄ－グルコピラノシドの取り込み活性を測定した。最も強い取り込み活性を示した株を選択してＣＳ２－５Ｅとし、以後、２００μｇ／ｍＬのＧ４１８存在下で培養した。

3）メチル－α－Ｄ－グルコピラノシド（α－ＭＧ）取り込み阻害活性の測定

９６穴プレートにＣＳ２－５Ｅを３×１０^{4}個／穴で播種し、２日間培養した後に取り込み実験に供した。取り込み用緩衝液（１４０ｍＭ塩化ナトリウム、２ｍＭ塩化カリウム、１ｍＭ塩化カルシウム、１ｍＭ塩化マグネシウム、１０ｍＭ２－〔４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニル〕エタンスルホン酸、５ｍＭトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンを含む緩衝液ｐＨ７．４）には、非放射ラベル体（Ｓｉｇｍａ）と^{14}Ｃラベル体（Ａｍｅｒｓｈａｍ　Ｐｈａｒｍａｃｉａ　Ｂｉｏｔｅｃｈ）のα－ＭＧを最終濃度が１ｍＭとなるように混和して添加した。試験化合物はジメチルスルフォキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して１ｍＭα－ＭＧを含む取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。対照群用には試験化合物を含まない測定用緩衝液を、基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて１４０ｍＭの塩化コリンを含む基礎取り込み用緩衝液を調製した。培養した細胞の培地を除去し、前処置用緩衝液（α－ＭＧを含まない基礎取り込み用緩衝液）を１穴あたり１８０μＬ加え、３７℃で１０分間静置した。同一操作をもう１度繰り返した後、取り込み用緩衝液を除去し、測定用緩衝液又は基礎取り込み用緩衝液を１穴当たり７５μＬずつ加え３７℃で静置した。１時間後に測定用緩衝液を除去し、１穴当たり１８０μＬの洗浄用緩衝液（１０ｍＭ非ラベル体α－ＭＧを含む基

礎取り込み用緩衝液）で2回洗浄した。1穴当たり75μLの0．2mol／L水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート（Ｐａｃｋａｒｄ）に移した。１５０μＬのマイクロシンチ４０（Ｐａｃｋａｒｄ）を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター　トップカウント（Ｐａｃｋａｒｄ）にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を１００％として、試験化合物の各濃度におけるメチルーα－Ｄ－グルコピラノシドの取り込み量を算出した。試験化合物がメチルーα－Ｄ－グルコピラノシドの取り込みを５０％阻害する濃度（IC_{50}値）を、ロジットプロットにより算出した。その結果は表7の通りである。

[表7]

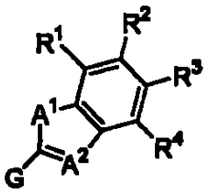
試験化合物	IC_{50}値（nM）
実施例1	58
実施例2	130
実施例3	2．0

産業上の利用可能性

本発明の前記一般式（Ｉ）で表される縮合複素環誘導体、その薬理学的に許容される塩およびそれらのプロドラッグは、ヒトＳＧＬＴ活性阻害作用を発現し、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害し、或いは腎臓でのグルコースの再吸収を抑制して、血糖値の上昇を抑制若しくは血糖値を低下することができる。それ故、本発明により、糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症等の、高血糖症に起因する疾患に対する優れた予防または治療剤を提供することができる。

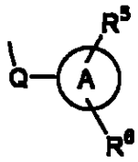
請求の範囲

1. 下記一般式（I）で表される縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ：


（I）

〔式中

R^1及びR^4は、どちらか一方が一般式


（S）

（式中

R^5及びR^6は、独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルケニルオキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基、C_{2-6}アルケニルチオ基、ハロ（C_{1-6}アルキル）基、ハロ（C_{1-6}アルコキシ）基、ハロ（C_{1-6}アルキルチオ）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、ヒドロキシ（C_{2-6}アルケニル）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルコキシ）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキルチオ）基、カルボキシ基、カルボキシ（C_{1-6}アルキル）基、カルボキシ（C_{2-6}アルケニル）基、カルボキシ（C_{1-6}アルコキシ）基、カルボキシ（C_{1-6}アルキルチオ）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキル）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{2-6}アルケニル）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルコキシ）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキルチオ）基、C_{1-6}アルキルスルフィニル基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、－U－V－W－N（R^7）－Z、又は環置換基として下記置換基群αから選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基（i）～（xxviii）であり；

（i）C_{6-10}アリール基、（ii）C_{6-10}アリール－O－、（iii）C_{6-10}アリール－S－、（iv）C_{6-10}アリール（C_{1-6}アルキル）基、（v）C_{6-10}アリール（C_{1-6}アルコキシ）基、（vi）C_{6-10}アリール（C_{1-6}アルキルチオ）基、（vii）ヘテロアリール基、（viii）ヘテロアリール－O－、（ix）ヘテロアリール－S－、（x）ヘテロアリール（C_{1-6}アルキル）基、（xi）ヘテロアリール（C_{1-6}アルコキシ）基、（xii）ヘテロアリール（C_{1-6}アルキルチオ）基、（xiii）C_{3-7}シクロアルキル基、（xiv）C_{3-7}シクロアルキル－O－、（xv）C_{3-7}シクロアルキル－S－、（xvi）C_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルキル）基、（xvii）C_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルコキシ）基、（xviii）C_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルキルチオ）基、（xix）ヘテロシクロアルキル基、（xx）ヘテロシクロアルキル－O－、（xxi）ヘテロシクロアルキル－S－、（xxii）ヘテロシクロアルキル（C_{1-6}アルキル）基、（xxiii）ヘテロシクロアルキル（C_{1-6}アルコキシ）基、（xxiv）ヘテロシクロアルキル（C_{1-6}アルキルチオ）基、（xxv）芳香族環状アミノ基、（xxvi）芳香族環状アミノ（C_{1-6}アルキル）基、（xxvii）芳香族環状アミノ（C_{1-6}アルコキシ）基又は（xxviii）芳香族環状アミノ（C_{1-6}アルキルチオ）基

Jは、水酸基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基、又はC_{2-6}アルケニレン基であり；

Uは、－O－、－S－又は単結合であり（但し、Uが－O－又は－S－の場合、V及びWは同時に単結合ではない）；

Vは、水酸基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基、C_{2-6}アルケニレン基又は単結合であり；

Wは、－CO－、－SO_2－、－C（=NH）－又は単結合であり；

Zは、独立して、水素原子、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、C_{6-10}アリール（C_{2-7}アルコキシカルボニル）基、ホルミル基、－R^A、－COR^B、－SO_2R^B、－CON（R^D）R^B、－CSN（R^D）R^B、－SO_2NHR^A又は－C（=NR^E）N（R^D）R^Cであり；

R^1、R^A、R^C及びR^Dは、独立して、水素原子、下記置換基群βから選択される

任意の基を１～５個有していてもよいC_{1-6}アルキル基、又は下記置換基群αから選択される任意の基を１～３個有していてもよい下記置換基（ｘｘｉｘ）～（ｘｘｘｉｉ）であり；

（ｘｘｉｘ）C_{6-10}アリール基、（ｘｘｘ）ヘテロアリール基、（ｘｘｘｉ）C_{3-7}シクロアルキル基又は（ｘｘｘｉｉ）ヘテロシクロアルキル基

或いは、Ｚ及びR^7が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群αから選択される任意の基を１～３個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；若しくは

R^6及びR^5が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群αから選択される任意の基を１～３個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

R^5は、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{6-10}アリールスルホニルアミノ基、下記置換基群βから選択される任意の基を１～５個有していてもよいC_{1-6}アルキル基、又は下記置換基群αから選択される任意の基を１～３個有していてもよい下記置換基（ｘｘｘｉｉｉ）～（ｘｘｘｖｉ）であり；

（ｘｘｘｉｉｉ）C_{6-10}アリール基、（ｘｘｘｉｖ）ヘテロアリール基、（ｘｘｘｖ）C_{3-7}シクロアルキル基又は（ｘｘｘｖｉ）ヘテロシクロアルキル基

R^5、R^7及びR^6は、独立して、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、C_{2-7}アシル基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、C_{6-10}アリール（C_{2-7}アルコキシカルボニル）基、ニトロ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミミドイル基、又は下記置換基群βから選択される任意の基を１～５個有していてもよいC_{1-6}アルキル基であるか；或いは

R^5及びR^7が結合してエチレン基を形成し；若しくは

R^7及びR^6が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群αから選択される任意の基を有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

Ｑは、－C_{1-6}アルキレン－、－C_{2-6}アルケニレン－、－C_{2-6}アルキニレン－、－C_{1-6}アルキレン－Ｏ－、－C_{1-6}アルキレン－Ｓ－、－Ｏ－C_{1-6}アルキレン－、－Ｓ－C_{1-6}アルキレン－、－C_{1-6}アルキレン－Ｏ－C_{1-6}アルキレン－、－C_{1-6}アルキレン－Ｓ－C_{1-6}アルキレン－、－ＣＯＮ（R^5）－、－Ｎ（R^5）ＣＯ－、－C_{1-6}アル

キレン－CON（R^9）－、又は－CON（R^9）－C_{1-6}アルキレン－であり；

R^9は、水素原子又はC_{1-6}アルキル基であり；

環Aは、C_{6-10}アリール基又はヘテロアリール基である）

で表される基であり、他方が、水素原子、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、シアノ基、カルボキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、ハロ（C_{1-6}アルキル）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、シアノ（C_{1-6}アルキル）基、カルボキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキル）基、カルバモイル（C_{1-6}アルキル）基、アミノ（C_{1-6}アルキル）基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ（C_{1-6}アルキル）基、ハロ（C_{1-6}アルコキシ）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルコキシ）基、カルボキシ（C_{1-6}アルコキシ）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルコキシ）基、カルバモイル（C_{1-6}アルコキシ）基、アミノ（C_{1-6}アルコキシ）基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ（C_{1-6}アルコキシ）基、C_{3-7}シクロアルキル基、C_{3-7}シクロアルキルオキシ基、C_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルキル）基、又はC_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルコキシ）基であり；

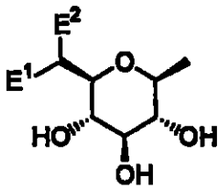
R^2及びR^3は、独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、シアノ基、カルボキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、ハロ（C_{1-6}アルキル）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、シアノ（C_{1-6}アルキル）基、カルボキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキル）基、カルバモイル（C_{1-6}アルキル）基、アミノ（C_{1-6}アルキル）基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ（C_{1-6}アルキル）基、ハロ（C_{1-6}アルコキシ）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルコキシ）基、カルボキシ（C_{1-6}アルコキシ）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルコキシ）基、カルバモイル（C_{1-6}アルコキシ）基、アミノ（C_{1-6}アルコキシ）基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ（C_{1-6}アルコキシ）基、C_{3-7}シクロアルキル基、C_{3-7}シクロアルキルオキシ基、C_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルキル）基、又はC_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルコキシ）基であり；

A^1は、O、S又はNR^9であり；

A^2は、CH又はNであり；

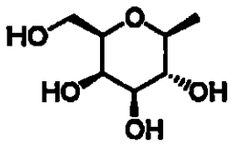
R^1は、水素原子又はC_{1-6}アルキル基であり；

Gは、式



(G-1)

または式



(G-2)

で表される基であり；

E^1は水素原子、フッ素原子又は水酸基であり；

E^2は水素原子、フッ素原子、メチル基又はヒドロキシメチル基であり；

〔置換基群α〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、ハロ（C_{1-6}アルキル）基、ハロ（C_{1-6}アルコキシ）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキル）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルコキシ）基、アミノ（C_{1-6}アルキル）基、アミノ（C_{1-6}アルコキシ）基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）〕アミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ（C_{1-6}アルキル）基、カルボキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、及び-CON（R^{11}）R^1

〔置換基群β〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基、ハロ（C_{1-6}アルコキシ）基、ハロ（C_{1-6}アルキルチオ）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルコキシ）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキルチオ）基、アミノ（C_{1-6}アルコキシ）基、アミ

ノ（C_{1-6}アルキルチオ）基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）ウレイド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）〕ウレイド基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）スルファミド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）〕スルファミド基、C_{2-7}アシルアミノ基、アミノ（C_{2-7}アシルアミノ）基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル（C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ）基、カルボキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、－CON（R^n）R^1、及び前記置換基群αから選択される任意の基を１～３個有していてもよい下記置換基（ｘｘｘｖｉｉ）～（ｘｘｘｘｖｉｉｉ）；

（ｘｘｘｖｉｉ）C_{6-10}アリール基、（ｘｘｘｖｉｉｉ）C_{6-10}アリール－Ｏ－、（ｘｘｘｉｘ）C_{6-10}アリール（C_{1-6}アルコキシ）基、（ｘｘｘｘ）C_{6-10}アリール（C_{1-6}アルキルチオ）基、（ｘｘｘｘｉ）ヘテロアリール基、（ｘｘｘｘｉｉ）ヘテロアリール－Ｏ－、（ｘｘｘｘｉｉｉ）C_{3-7}シクロアルキル基、（ｘｘｘｘｉｖ）C_{3-7}シクロアルキル－Ｏ－、（ｘｘｘｘｖ）ヘテロシクロアルキル基、（ｘｘｘｘｖｉ）ヘテロシクロアルキル－Ｏ－、（ｘｘｘｘｖｉｉ）脂環式アミノ基又は（ｘｘｘｘｖｉｉｉ）芳香族環状アミノ基

R^n及びR^1は、独立して、水素原子、又は下記置換基群γから選択される任意の基を１～３個有していてもよいC_{1-6}アルキル基であるか；或いは

両者が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群δから選択される任意の基を１～３個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

〔置換基群γ〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C_{1-6}アルコキシ基、ハロ（C_{1-6}アルコキシ）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルコキシ）基、アミノ（C_{1-6}アルコキシ）基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）ウレイド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）〕ウレイド基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）スルファミド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）〕スルファミド基、C_{2-7}アシルアミノ基、アミノ（C_{2-7}アシルアミノ）基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、C_{1-6}

アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル（C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ）基、カルボキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及び－CON（R'）R''

〔置換基群δ〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、ハロ（C_{1-6}アルキル）基、ハロ（C_{1-6}アルコキシ）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキル）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルコキシ）基、アミノ（C_{1-6}アルキル）基、アミノ（C_{1-6}アルコキシ）基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）〕アミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ（C_{1-6}アルキル）基、カルボキシ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及び－CON（R'）R''

R'及びR''は、独立して、水素原子、又は水酸基、アミノ基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を１～３個有していてもよいC_{1-6}アルキル基であるか；或いは

両者が結合して隣接する窒素原子と共に、水酸基、アミノ基、モノ又はジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、C_{1-6}アルキル基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、C_{2-7}アルコキシカルボニル基、C_{2-7}アルコキシカルボニル（C_{1-6}アルキル）基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を１～３個有していてもよい脂環式アミノ基を形成する。

２．Qがメチレン基、エチレン基、$-OCH_2-$、$-CH_2O-$、$-SCH_2-$又は$-CH_2S-$である、請求項１記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

３．Qがエチレン基である、請求項２記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

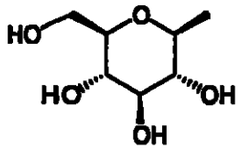
４．Qがメチレン基である、請求項２記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

５．R'及びR''が、独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキ

ル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルケニルオキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基、C_{2-6}アルケニルチオ基、ハロ（C_{1-6}アルキル）基、ハロ（C_{1-6}アルコキシ）基、ハロ（C_{1-6}アルキルチオ）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）基、ヒドロキシ（C_{2-6}アルケニル）基、ヒドロキシ（C_{1-6}アルコキシ）基又はヒドロキシ（C_{1-6}アルキルチオ）基である、請求項１記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

６． 環Ａがベンゼン環又はピリジン環である、請求項１～５記載の縮合縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

７． Ｇが式



で表される基である、請求項１～６記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

８． 請求項１～７の何れか記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。

９． 請求項１～７の何れか記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトＳＧＬＴ活性阻害剤。

１０． ＳＧＬＴがＳＧＬＴＩ及び／又はＳＧＬＴ２である、請求項９記載のヒトＳＧＬＴ活性阻害剤。

１１． 食後高血糖抑制剤である、請求項９記載のヒトＳＧＬＴ活性阻害剤。

１２． 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤である、請求項９記載のヒトＳＧＬＴ活性阻害剤。

１３． 高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、

高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、請求項１２記載のヒトＳＧＬＴ活性阻害剤。

１４．　耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤である、請求項９記載のヒトＳＧＬＴ活性阻害剤。

１５．　剤形が徐放性製剤である、請求項８記載の医薬組成物。

１６．　剤形が徐放性製剤である、請求項９記載のヒトＳＧＬＴ活性阻害剤。

１７．　請求項１～７の何れかに記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、食後高血糖の抑制方法。

１８．　請求項１～７の何れかに記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法。

１９．　高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、請求項１８記載の予防又は治療方法。

２０．　請求項１～７の何れかに記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止方法。

２１．　食後高血糖抑制用の医薬組成物を製造するための、請求項１～７の何れかに記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用。

２２．　高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、請求項１～７の何れかに記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用。

２３．　高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド

血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、請求項２２記載の使用。

２４．　耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止用の医薬組成物を製造するための、請求項１～７の何れかに記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用。

２５．　インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、ＳＧＬＴ２活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼＩＩ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ－１Ｂ阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース－６－ホスファターゼ阻害薬、フルクトース－ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Ｄ－カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ－３阻害薬、グルカゴン様ペプチド－１、グルカゴン様ペプチド－１類縁体、グルカゴン様ペプチド－１アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼＣ阻害薬、γ－アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子ＮＦ－κＢ阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、*N*－アセチル化－α－リンクト－アシッド－ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子－Ｉ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、５－ヒドロキシ－１－メチルヒダントイン、ＥＧＢ－７６１、ビモクロモル、スロデキシド、Ｙ－１２８、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムＡ還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、β_3－アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムＡ：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻　薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強

薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、α_2－アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤を組合せてなる、請求項８記載の医薬組成物。

２６．　インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、ＳＧＬＴ２活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼＩＩ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ－１Ｂ阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース－６－ホスファターゼ阻害薬、フルクトース－ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Ｄ－カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ－３阻害薬、グルカゴン様ペプチド－１、グルカゴン様ペプチド１－類縁体、グルカゴン様ペプチド－１アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼＣ阻害薬、γ－アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子ＮＦ－κＢ阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、*N*－アセチル化－α－リンクト－アシッド－ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子－Ｉ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、５－ヒドロキシ－１－メチルヒダントイン、ＥＧＢ－７６１、ビモクロモル、スロデキシド、Ｙ－１２８、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムＡ還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、β_3－アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムＡ：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトラン

スファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、α_1－アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤を組合せてなる、請求項９記載のヒトＳＧＬＴ活性阻害剤。

２７．　インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、ＳＧＬＴ２活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼＩＩ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ－１Ｂ阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース－６－ホスファターゼ阻害薬、フルクトース－ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Ｄ－カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ－３阻害薬、グルカゴン様ペプチド－１、グルカゴン様ペプチド－１－類縁体、グルカゴン様ペプチド－１アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、γ－アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子ＮＦ－κＢ阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、*N*－アセチル化－α－リンクト－アシッド－ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子－Ｉ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、５－ヒドロキシ－１－メチルヒダントイン、ＥＧＢ－７６１、ピモクロモル、スロデキシド、Ｙ－１２８、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムＡ還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、β_3－アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムＡ：コレステロ

ールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、α_2ーアドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤を組合せて投与することからなる、請求項１７記載の食後高血糖の抑制方法。

２８．　インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、ＳＧＬＴ２活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼＩＩ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ－１Ｂ阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース－６－ホスファターゼ阻害薬、フルクトース－ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Ｄ－カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ－３阻害薬、グルカゴン様ペプチド－１、グルカゴン様ペプチド－１－類縁体、グルカゴン様ペプチド－１アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼＣ阻害薬、γ－アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子ＮＦ－κＢ阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、Ｎ－アセチル化－α－リンクト－アシッド－ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子－Ｉ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、５－ヒドロキシ－１－メチルヒダントイン、ＥＧＢ－７６１、ビモクロモル、スロデキシド、Ｙ－１２８、止瀉薬、瀉下薬

、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、β_3－アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、α_1－アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤を組合せて投与することからなる、請求項１８記載の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法。

２９．　インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、ＳＧＬＴ２活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼＩＩ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ－１Ｂ阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース－６－ホスファターゼ阻害薬、フルクトース－ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Ｄ－カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ－３阻害薬、グルカゴン様ペプチド－１、グルカゴン様ペプチド－１－類縁体、グルカゴン様ペプチド－１アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼＣ阻害薬、γ－アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子ＮＦ－κＢ阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、Ｎ－アセチル化－α－リンクト－アシッド－ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長

因子－Ｉ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、５－ヒドロキシ－１－メチルヒダントイン、ＥＧＢ－７６１、ビモクロモル、スロデキシド、Ｙ－１２８、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムＡ還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、β_3－アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムＡ：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、α_2－アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤を組合せて投与することからなる、請求項１９記載の耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止方法。

３０．　食後高血糖抑制用の医薬組成物を製造するための、（Ａ）請求項１～７の何れかに記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および（Ｂ）インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、ＳＧＬＴ２活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼＩＩ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ－１Ｂ阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース－６－ホスファターゼ阻害薬、フルクトース－ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Ｄ－カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ－３阻害薬、グルカゴン様ペプチド－

1、グルカゴン様ペプチド１－類縁体、グルカゴン様ペプチド－１アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼＣ阻害薬、γ－アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子ＮＦ－κＢ阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、*N*－アセチル化－α－リンクトーアシッド－ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子－Ｉ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、５－ヒドロキシ－１－メチルヒダントイン、ＥＧＢ－７６１、ピモクロモル、スロデキシド、Ｙ－１２８、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムＡ還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、β_3－アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムＡ：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、α_2－アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤の使用。

３１．　高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、（Ａ）請求項１～７の何れかに記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および（Ｂ）インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、ＳＧＬＴ２活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼＩＩ阻害薬、ジペプチ

ジルペプチダーゼＩＶ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ－１Ｂ阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース－６－ホスファターゼ阻害薬、フルクトース－ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Ｄ－カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ－３阻害薬、グルカゴン様ペプチド－１、グルカゴン様ペプチド１－類縁体、グルカゴン様ペプチド－１アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼＣ阻害薬、γ－アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子ＮＦ－κＢ阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、*N*－アセチル化－α－リンクト－アシッド－ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子－Ｉ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、５－ヒドロキシ－１－メチルヒダントイン、ＥＧＢ－７６１、ピモクロモル、スロデキシド、Ｙ－１２８、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムＡ還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、β_3－アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムＡ：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、α_1－アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤の使用。

３２．　耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止用の医薬組成物を製造するための、（Ａ）請求項１～７の何れかに記載の縮合ヘテロ環誘導体またはその薬理学的に許

容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B)インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、ＳＧＬＴ２活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼＩＩ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ－１Ｂ阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース－６－ホスファターゼ阻害薬、フルクトース－ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Ｄ－カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ－３阻害薬、グルカゴン様ペプチド－１、グルカゴン様ペプチド１－類縁体、グルカゴン様ペプチド－１アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、γ－アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子ＮＦ－κＢ阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、*N*－アセチル化－α－リンクト－アシッド－ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子－Ｉ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、５－ヒドロキシ－１－メチルヒダントイン、ＥＧＢ－７６１、ビモクロモル、スロデキシド、Ｙ－１２８、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムＡ還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、β_3－アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムＡ：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、α_1－アドレナリン受容体アゴニスト、抗血

小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤の使用。

AS: 101.907

IDS 102

DESCRIPTION

FUSED HETEROCYCLIC DERIVATIVE, MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME, AND MEDICINAL USE THEREOF

Technical Field

The present invention relates to fused heterocyclic derivatives, pharmaceutically acceptable salts thereof or prodrugs thereof, which are useful as medicaments, pharmaceutical compositions comprising the same and pharmaceutical uses thereof.

More particularly, the present invention relates to fused heterocyclic derivatives having an inhibitory activity in human SGLT, pharmaceutically acceptable salts thereof or prodrugs thereof which are useful as agents for the prevention or treatment of a disease associated with hyperglycemia such as diabetes, impaired glucose tolerance, diabetic complications or obesity, pharmaceutical compositions comprising the same and pharmaceutical uses thereof.

Background Art

Diabetes is one of lifestyle-related diseases with the background of change of eating habit and lack of exercise. Hence, diet and exercise therapies are performed in patients with diabetes. Furthermore, when its sufficient control and continuous performance are difficult, drug treatment is simultaneously performed. In addition, it has been confirmed by large-scale clinical trial that it is necessary to practice

a long-term strict control of blood sugar level so as to prevent patients with diabetes from occurring and advancing diabetic complications by receiving treatment (for example, see the following References 1 and 2). Furthermore, many epidemiologic studies on impaired glucose tolerance and macroangiopathy show that impaired glucose tolerance as the boundary type is also a risk factor in macroangiopathy as well as diabetes. Thus, needs to improve postprandial hyperglycemia have been focused (for example, see the following Reference 3).

In recent years, development of various antidiabetic agents has been progressing with the background of a rapid increase of patients with diabetes. For example, Antidiabetic agents such as biguanides, sulfonylureas, insulin sensitivity enhancers, α-glucosidase inhibitors and the like have been employed. However, biguanides and sulfonylureas show occasionally adverse effects such as lactic acidosis and hypoglycemia, respectively. Insulin sensitivity enhancers show occasionally adverse effects such as edema, and are concerned for advancing obesity. In addition, α-glucosidase inhibitors, which delay carbohydrate digestion and absorption at the small intestine, are used to improve postprandial hyperglycemia. It has been also reported that acarbose, one of α-glucosidase inhibitors, has an effect of preventing or delaying the incidence of diabetes by applying to patients with impaired glucose tolerance (for example, see the following Reference 4). However, since α-glucosidase inhibitors do not affect elevated glucose levels by ingesting a monosaccharide

of glucose (for example, see the following Reference 5), with recently changing compositions of sugars in meals, a wider range of activities inhibiting carbohydrate absorption has been desired.

In recent years, research and development of new type antidiabetic agents have been progressing, which promote urinary glucose excretion and lower blood glucose level by preventing reabsorption of excess glucose at the kidney (for example, see the following Reference 6). In addition, it is reported that SGLT2 (sodium-dependent glucose transporter 2) is present in the S1 segment of the kidney's proximal tubule and participates mainly in reabsorption of glucose filtrated through glomerular (for example, see the following Reference 7). Accordingly, inhibiting a human SGLT2 activity prevents reabsorption of excess glucose at the kidney, subsequently promotes excreting excess glucose though the urine, and normalizes blood glucose level. In addition, since such agents for promoting the excretion of urinary glucose excrete excess glucose though the urine and consequently the glucose accumulation in the body is decreased, they are also expected to have a preventing or alleviating effect on obesity and a diuretic effect. Furthermore, the agents are considered to be useful for various related diseases which occur accompanying the progress of diabetes or obesity due to hyperglycemia.

Furthermore, it has been known that SGLT1, sodium-dependent glucose transporter 1, exists in the small intestine which controls carbohydrate absorption. It has been

also reported that insufficiency of glucose and galactose absorption arises in patients with dysfunction due to congenital abnormalities of human SGLT1 (for example, see the following References 8-10). In addition, it has been confirmed that SGLT1 is involved in glucose and galactose absorption (for example, see the following References 11 and 12). Furthermore, it is confirmed that mRNA and protein of SGLT1 increase and absorption of glucoses are accelerated in OLETF rats and rats with streptozotocin-induced diabetic symptoms (for example, see the following References 13 and 14). Generally in patients with diabetes, carbohydrate digestion and absorption are increased. For example, it is confirmed that mRNA and protein of SGLT1 are highly increased in the human small intestine (for example, see the following Reference 15). Therefore, blocking a human SGLT1 activity inhibits absorption of carbohydrates such as glucose at the small intestine, subsequently can prevent increase of blood sugar level. Especially, it is considered that delaying glucose absorption based on the above mentioned mechanism is effective to normalize postprandial hyperglycemia.

Therefore, fast development of antidiabetic agents with novel action mechanism, which have an inhibitory activity in human SGLT, has been desired to improve or solve the above-mentioned problems.

Fused heterocyclic derivatives provided in the present invention are entirely novel compounds. It has not ever been reported that these derivatives have an inhibitory activities in SGLT1 and/or SGLT2 and inhibit absorption of glucose and

106

galactose at the small intestine, or are useful as agents to inhibit reabsorption of excess glucose at the kidney.

Reference 1: The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, N. Engl. J. Med., 1993.9, Vol.329, No.14, pp.977-986;

Reference 2: UK Prospective Diabetes Study Group, Lancet, 1998.9, Vol.352, No.9131, pp.837-853;

Reference 3: Makoto TOMINAGA, Endocrinology & Diabetology, 2001.11, Vol.13, No.5, pp.534-542;

Reference 4: Jean-Louis Chiasson and 5 persons, Lancet, 2002.6, Vol.359, No.9323, pp.2072-2077;

Reference 5: Hiroyuki ODAKA and 3 persons, Journal of Japanese Society of Nutrition and Food Science, 1992, Vol.45, p.27;

Reference 6: Luciano Rossetti and 4 persons, J. Clin. Invest., 1987.5, Vol.79, pp.1510-1515;

Reference 7: Yoshikatsu Kanai and 4 persons, J. Clin. Invest., 1994.1, Vol.93, pp.397-404;

Reference 8: Tadao BABA and 1 person, Supplementary volume of Nippon Rinsho, Ryoikibetsu Shokogun, 1998, No.19, pp.552-554;

Reference 9: Michihiro KASAHARA and 2 persons, Saishin Igaku, 1996.1, Vol.51, No.1, pp.84-90;

Reference 10: Tomofusa TSUCHIYA and 1 person, Nippon Rinsho, 1997.8, Vol.55, No.8, pp.2131-2139;

Reference 11: Yoshikatsu KANAI, Kidney and Dialysis, 1998.12, Vol.45, extra edition, pp.232-237;

Reference 12: E. Turk and 4 persons, Nature, 1991.3, Vol.350, pp.354-356;

Reference 13: Y. Fujita and 5 persons, Diabetologia, 1998, Vol.41, pp.1459-1466;

Reference 14: J. Dyer and 5 persons, Biochemical Society Transactions, 1997, Vol.25, p.479S;

Reference 15: J. Dyer and 4 persons, American Journal of Physiology, 2002.2, Vol.282, No.2, pp.G241-G248

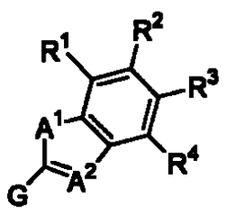
Disclosure of the Invention

The present inventors have studied earnestly to find compounds having an inhibitory activity in human SGLT. As a result, it was found that certain fused heterocyclic derivatives represented by the following general formula (I) show an inhibitory activity in human SGLT1 and/or SGLT2 and are excellent agents having inhibitory activity in increase of blood glucose level or lowering blood glucose level as shown below, thereby forming the basis of the present invention.

The present invention is to provide novel compounds which show an inhibitory activity in human SGLT, pharmaceutical compositions comprising the same and pharmaceutical uses thereof.

This is, the present invention relates to

[1] a fused heterocyclic derivative represented by the following general formula (I):

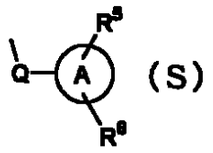


(I)

LOC 108.

wherein

one of R^1 and R^4 represents a group represented by the general formula:



(S)

[in the formula R^5 and R^6 independently represent a hydrogen atom, a hydroxy group, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group, a C_{2-6} alkenyl group, a C_{2-6} alkynyl group, a C_{1-6} alkoxy group, a C_{2-6} alkenyloxy group, a C_{1-6} alkylthio group, a C_{2-6} alkenylthio group, a halo(C_{1-6} alkyl) group, a halo(C_{1-6} alkoxy) group, a halo(C_{1-6} alkylthio) group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a hydroxy(C_{2-6} alkenyl) group, a hydroxy(C_{1-6} alkoxy) group, a hydroxy(C_{1-6} alkylthio) group, a carboxy group, a carboxy(C_{1-6} alkyl) group, a carboxy(C_{2-6} alkenyl) group, a carboxy(C_{1-6} alkoxy) group, a carboxy(C_{1-6} alkylthio) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkyl) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{2-6} alkenyl) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkoxy) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkylthio) group, a C_{1-6} alkylsulfinyl group, a C_{1-6} alkylsulfonyl group, -U-V-W-N(R^7)-Z, or any of the following substituents (i) to (xxviii) which may have 1 to 3 substituents selected from the following substituent group α on the ring;

(i) a C_{6-10} aryl group, (ii) C_{6-10} aryl-O-, (iii) C_{6-10} aryl-S-, (iv) a C_{6-10} aryl(C_{1-6} alkyl) group, (v) a C_{6-10} aryl(C_{1-6} alkoxy) group, (vi) a C_{6-10} aryl(C_{1-6} alkylthio) group, (vii) a heteroaryl group, (viii) heteroaryl-O-, (ix) heteroaryl-S-,

(x) a heteroaryl(C_{1-6} alkyl) group, (xi) a heteroaryl(C_{1-6} alkoxy) group, (xii) a heteroaryl(C_{1-6} alkylthio) group, (xiii) a C_{3-7} cycloalkyl group, (xiv) C_{3-7} cycloalkyl-O-, (xv) C_{3-7} cycloalkyl-S-, (xvi) a C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkyl) group, (xvii) a C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkoxy) group, (xviii) a C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkylthio) group, (xix) a heterocycloalkyl group, (xx) heterocycloalkyl-O-, (xxi) heterocycloalkyl-S-, (xxii) a heterocycloalkyl(C_{1-6} alkyl) group, (xxiii) a heterocycloalkyl(C_{1-6} alkoxy) group, (xxiv) a heterocycloalkyl(C_{1-6} alkylthio) group, (xxv) an aromatic cyclic amino group, (xxvi) an aromatic cyclic amino(C_{1-6} alkyl) group or (xxvii) an aromatic cyclic amino(C_{1-6} alkoxy) group, (xxviii) an aromatic cyclic amino(C_{1-6} alkylthio) group,

J represents a C_{1-6} alkylene group which may have a hydroxy group, or a C_{2-6} alkenylene group;

U represents –O-, -S- or a single bond and with the proviso that at least one of V and W is not a single bond when U is –O- or –S-);

V represents a C_{1-6} alkylene group which may have a hydroxy group, a C_{2-6} alkenylene group or a single bond;

W represents –CO-, $-SO_2-$, -C(=NH)- or a single bond;

Z independently represents a hydrogen atom, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, a C_{6-10} aryl(C_{2-7} alkoxycarbonyl) group, a formyl group, $-R^A$, $-COR^B$, $-SO_2R^B$, $-CON(R^C)R^D$, $-CSN(R^C)R^D$, $-SO_2NHR^A$ or $-C(=NR^E)N(R^F)R^G$;

R^7, R^A, R^C and R^D independently represent a hydrogen atom, a C_{1-6} alkyl group which may have 1 to 5 substituents selected

HT 110

from the following substituent group β, or any of the following substituents (xxix) to (xxxii) which may have 1 to 3 substituents selected from the following substituent group α;

(xxix) a C_{6-10} aryl group, (xxx) a heteroaryl group, (xxxi) a C_{3-7} cycloalkyl group or (xxxii) a heterocycloalkyl group

or Z and R^7 bind together with the neighboring nitrogen atom to form an aliphatic cyclic amino group which may have 1 to 3 substituents selected from the following substituent group α;

or R^C and R^D bind together with the neighboring nitrogen atom to form an aliphatic cyclic amino group which may have 1 to 3 substituents selected from the following substituent group α;

R^B represents a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, a C_{1-6} alkylsulfonylamino group, a C_{6-10} arylsulfonylamino group, a C_{1-6} alkyl group which may have 1 to 5 substituents selected from the following substituent group β, or any of the following substituents (xxxiii) to (xxxvi) which may have 1 to 3 substituents selected from the following substituent group α;

(xxxiii) a C_{6-10} aryl group, (xxxiv) a heteroaryl group, (xxxv) a C_{3-7} cycloalkyl group or (xxxvi) a heterocycloalkyl group,

R^E, R^F and R^G independently represent a hydrogen atom, a cyano group, a carbamoyl group, a C_{2-7} acyl group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, a C_{6-10} aryl(C_{2-7} alkoxycarbonyl) group, a nitro group, a C_{1-6} alkylsulfonyl group, a sulfamide group, a carbamimidoyl group, or a C_{1-6} alkyl group which may have 1

to 5 substituents selected from the following substituent group β;

or R^E and R^F bind together to form an ethylene group;

or R^F and R^G bind together with the neighboring nitrogen atom to form an aliphatic cyclic amino group which may have any substituent selected from the following substituent group α;

Q represents -C_{1-6} alkylene-, -C_{2-6} alkenylene-, -C_{2-6} alkynylene-, -C_{1-6} alkylene-O-, -C_{1-6} alkylene-S-, -O-C_{1-6} alkylene-, -S-C_{1-6} alkylene-, -C_{1-6} alkylene-O-C_{1-6} alkylene-, -C_{1-6} alkylene-S-C_{1-6} alkylene-, -CON(R^8)-, -N(R^8)CO-, -C_{1-6} alkylene-CON(R^8)- or -CON(R^8)-C_{1-6} alkylene-;

R^8 represents a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group;

ring A represents a C_{6-10} aryl group or a heteroaryl group]

and the other represents a hydrogen atom, a hydroxy group, an amino group, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group, a cyano group, a carboxy group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, a carbamoyl group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino group, a halo(C_{1-6} alkyl) group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a cyano(C_{1-6} alkyl) group, a carboxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkyl) group, a carbamoyl(C_{1-6} alkyl) group, an amino(C_{1-6} alkyl) group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino(C_{1-6} alkyl) group, a halo(C_{1-6} alkoxy) group, a hydroxy(C_{1-6} alkoxy) group, a carboxy(C_{1-6} alkoxy) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkoxy) group, a carbamoyl(C_{1-6} alkoxy) group, an amino(C_{1-6} alkoxy) group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino(C_{1-6} alkoxy) group, a C_{3-7} cycloalkyl group, a C_{3-7} cycloalkyloxy group, a C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkyl) group, or C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkoxy)

112

group;

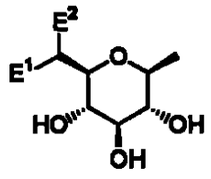
R^2 and R^3 independently represent a hydrogen atom, a hydroxy group, an amino group, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group, a cyano group, a carboxy group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, a carbamoyl group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino group, a halo(C_{1-6} alkyl) group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a cyano(C_{1-6} alkyl) group, a carboxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkyl) group, a carbamoyl(C_{1-6} alkyl) group, an amino(C_{1-6} alkyl) group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino(C_{1-6} alkyl) group, a halo(C_{1-6} alkoxy) group, a hydroxy(C_{1-6} alkoxy) group, a carboxy(C_{1-6} alkoxy) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkoxy) group, a carbamoyl(C_{1-6} alkoxy) group, an amino(C_{1-6} alkoxy) group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino(C_{1-6} alkoxy) group, a C_{3-7} cycloalkyl group, a C_{3-7} cycloalkyloxy group, a C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkyl) group, or C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkoxy) group;

A^1 represents O, S or NR^9;

A^2 represents CH or N;

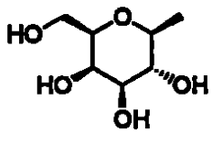
R^9 represents a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group;

G represents a group represented by a formula:



(G-1)

or a formula:



(G-2)

;

HLT 113

E^1 represents a hydrogen atom, a fluoine atom or a hydroxy group;

E^2 represents a hydrogen atom, a fluoine atom, a methyl group or a hydroxymethyl group;

[substituent group α]

a halogen atom, a hydroxy group, an amino group, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group, a halo(C_{1-6} alkyl) group, a halo(C_{1-6} alkoxy)group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkyl) group, a hydroxy(C_{1-6} alkoxy) group, an amino(C_{1-6} alkyl) group, an amino(C_{1-6} alkoxy) group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino group, a mono or di[hydroxy(C_{1-6} alkyl)]amino group, a C_{1-6} alkylsulfonyl group, a C_{1-6} alkylsulfonylamino group, a C_{1-6} alkylsulfonylamino(C_{1-6} alkyl) group, a carboxy group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, a sulfamoyl group and $-CON(R^H)R^I$

[substituent group β]

a halogen atom, a hydroxy group, an amino group, a C_{1-6} alkoxy group, a C_{1-6} alkylthio group, a halo(C_{1-6} alkoxy) group, a halo(C_{1-6} alkylthio) group, a hydroxy(C_{1-6} alkoxy) group, a hydroxy(C_{1-6} alkylthio) group, an amino(C_{1-6} alkoxy) group, an amino(C_{1-6} alkylthio) group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino group, a mono or di[hydroxy(C_{1-6} alkyl)]amino group, an ureido group, a sulfamide group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)ureido group, a mono or di[hydroxy(C_{1-6} alkyl)]ureido group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)sulfamide group, a mono or di[hydroxy(C_{1-6} alkyl)]-sulfamide group, a C_{2-7} acylamino group, an amino(C_{2-7} acylamino) group, a C_{1-6} alkylsulfonyl group, a C_{1-6} alkylsulfonylamino

group, a carbamoyl(C_{1-6} alkylsulfonylamino) group, a carboxy group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, $-CON(R^H)R^I$, and any of the following substituents (xxxvii) to (xxxxviii) which may have 1 to 3 substituents selected from the above substituent group α;

(xxxvii) a C_{6-10} aryl group, (xxxviii) C_{6-10} aryl-O-, (xxxix) a C_{6-10} aryl(C_{1-6} alkoxy) group, (xxxx) a C_{6-10} aryl(C_{1-6} alkylthio) group, (xxxxi) a heteroaryl group, (xxxxii) heteroaryl-O-, (xxxxiii) a C_{3-7} cycloalkyl group, (xxxxiv) C_{3-7} cycloalkyl-O-, (xxxxv) a heterocycloalkyl group, (xxxxvi) heterocycloalkyl-O-, (xxxxvii) an aliphatic cyclic amino group or (xxxxviii) an aromatic cyclic amino group

R^H and R^I independently represent a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group which may have 1 to 3 substituents selected from the following substituent group γ;

or both of R^H and R^I bind together with the neighboring nitrogen atom to form an aliphatic cyclic amino group which may have 1 to 3 substituents selected from the following substituent group δ;

[substituent group γ]

a halogen atom, a hydroxy group, an amino group, a C_{1-6} alkoxy group, a halo(C_{1-6} alkoxy) group, a hydroxy(C_{1-6} alkoxy) group, an amino(C_{1-6} alkoxy) group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino group, a mono or di[hydroxy(C_{1-6} alkyl)]amino group, an ureido group, a sulfamide group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)ureido group, a mono or di[hydroxy(C_{1-6} alkyl)]ureido group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)sulfamide group, a mono or di[hydroxy(C_{1-6} alkyl)]-

110 115

sulfamide group, a C_{2-7} acylamino group, an amino(C_{2-7} acylamino) group, a C_{1-6} alkylsulfonyl group, a C_{1-6} alkylsulfonylamino group, a carbamoyl(C_{1-6} alkylsulfonylamino) group, a carboxy group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, a sulfamoyl group and $-CON(R^J)R^K$

[substituent group δ]

a halogen atom, a hydroxy group, an amino group, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group, a halo(C_{1-6} alkyl) group, a halo(C_{1-6} alkoxy) group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkyl) group, a hydroxy(C_{1-6} alkoxy) group, an amino(C_{1-6} alkyl) group, an amino(C_{1-6} alkoxy) group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino group, a mono or di[hydroxy(C_{1-6} alkyl)]amino group, a C_{1-6} alkylsulfonyl group, a C_{1-6} alkylsulfonylamino group, a C_{1-6} alkylsulfonylamino(C_{1-6} alkyl) group, a carboxy group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, a sulfamoyl group and $-CON(R^J)R^K$

R^J and R^K independently represent a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group which may have any 1 to 3 substituents selected from a hydroxy group, an amino group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group and a carbamoyl group;

or both of R^J and R^K bind together with the neighboring nitrogen atom to form an aliphatic cyclic amino group which may have any 1 to 3 substituents selected from a hydroxy group, an amino group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino group, a C_{1-6} alkyl group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkyl) group and a carbamoyl group, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug

thereof;

[2] a fused heterocyclic derivative as described in the above [1], wherein Q represents a methylene group, an ethylene group, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-SCH_2-$ or $-CH_2S-$, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof;

[3] a fused heterocyclic derivative as described in the above [2], wherein Q represents an ethylene group, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof;

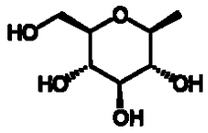
[4] a fused heterocyclic derivative as described in the above [2], wherein Q represents a methylene group, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof;

[5] a fused heterocyclic derivative as described in the above [1], wherein R^5 and R^6 independently represent a hydrogen atom, a hydroxy group, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group, a C_{2-6} alkenyl group, a C_{2-6} alkynyl group, a C_{1-6} alkoxy group, a C_{2-6} alkenyloxy group, a C_{1-6} alkylthio group, a C_{2-6} alkenylthio group, a halo(C_{1-6} alkyl) group, a halo(C_{1-6} alkoxy) group, a halo(C_{1-6} alkylthio) group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a hydroxy(C_{2-6} alkenyl) group, a hydroxy(C_{1-6} alkoxy) group or a hydroxy(C_{1-6} alkylthio) group, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof;

[6] a fused heterocyclic derivative as described in any one of the above [1] to [5], wherein the ring A represents a benzene ring or a pyridine ring, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof;

[7] a fused heterocyclic derivative as described in any one of the above [1] to [6], wherein G represents a group

represented by the formula:



, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof;

[8] a pharmaceutical composition comprising as an active ingredient a fused heterocyclic derivative as described in any one of the above [1] to [7], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof;

[9] a human SGLT inhibitor comprising as an active ingredient a fused heterocyclic derivative as described in any one of the above [1] to [7], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof;

[10] a human SGLT inhibitor as described in the above [9], wherein the SGLT is SGLT1 and/or SGLT2;

[11] a human SGLT inhibitor as described in the above [9], which is an agent for the inhibition of postprandial hyperglycemia;

[12] a human SGLT inhibitor as described in the above [9], which is an agent for the prevention or treatment of a disease associated with hyperglycemia;

[13] a human SGLT inhibitor as described in the above [12], wherein the disease associated with hyperglycemia is a disease selected from the group consisting of diabetes, impaired glucose tolerance, diabetic complications, obesity, hyperinsulinemia, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia,

lipid metabolism disorder, atherosclerosis, hypertension, congestive heart failure, edema, hyperuricemia and gout;

[14] a human SGLT inhibitor as described in the above [9], which is an agent for the inhibition of advancing impaired glucose tolerance into diabetes in a subject;

[15] a pharmaceutical composition as described in the above [8], wherein the dosage form is sustained release formulation;

[16] a human SGLT inhibitor as described in the above [9], wherein the dosage form is sustained release formulation;

[17] a method for the inhibition of postprandial hyperglycemia, which comprises administering an effective amount of a fused heterocyclic derivative as described in any one of the above [1] to [7], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof;

[18] a method for the prevention or treatment of a disease associated with hyperglycemia, which comprises administering an effective amount of a fused heterocyclic derivative as described in any one of the above [1] to [7], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof;

[19] a method for the prevention or treatment as described in the above [18], wherein the disease associated with hyperglycemia is a disease selected from the group consisting of diabetes, impaired glucose tolerance, diabetic complications, obesity, hyperinsulinemia, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, lipid metabolism disorder, atherosclerosis, hypertension, congestive heart failure, edema, hyperuricemia and gout;

[20] a method for the inhibition of advancing impaired glucose tolerance into diabetes in a subject, which comprises administering an effective amount of a fused heterocyclic derivative as described in any one of the above [1] to [7], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof;

[21] a use of a fused heterocyclic derivative as described in any one of the above [1] to [7], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof for the manufacture of a pharmaceutical composition for the inhibition of postprandial hyperglycemia;

[22] a use of a fused heterocyclic derivative as described in any one of the above [1] to [7], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof for the manufacture of a pharmaceutical composition for the prevention or treatment of a disease associated with hyperglycemia;

[23] a use as described in the above [22], wherein the disease associated with hyperglycemia is a disease selected from the group consisting of diabetes, impaired glucose tolerance, diabetic complications, obesity, hyperinsulinemia, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, lipid metabolism disorder, atherosclerosis, hypertension, congestive heart failure, edema, hyperuricemia and gout;

[24] a use of a fused heterocyclic derivative as described in any one of the above [1] to [7], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof for the manufacture of a pharmaceutical composition for the inhibition of advancing impaired glucose tolerance into diabetes in a subject;

124

120

[25] a pharmaceutical composition as described in the above [8], which comprises combination with at least one member selected from the group consisting of an insulin sensitivity enhancer, a glucose absorption inhibitor, a biguanide, an insulin secretion enhancer, a SGLT2 inhibitor, an insulin or insulin analogue, a glucagon receptor antagonist, an insulin receptor kinase stimulant, a tripeptidyl peptidase II inhibitor, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor, a protein tyrosine phosphatase-1B inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a glucose-6-phosphatase inhibitor, a fructose-bisphosphatase inhibitor, a pyruvate dehydrogenase inhibitor, a hepatic gluconeogenesis inhibitor, D-chiroinsitol, a glycogen synthase kinase-3 inhibitor, glucagon-like peptide-1, a glucagon-like peptide-1 analogue, a glucagon-like peptide-1 agonist, amylin, an amylin analogue, an amylin agonist, an aldose reductase inhibitor, an advanced glycation endproducts formation inhibitor, a protein kinase C inhibitor, a γ-aminobutyric acid receptor antagonist, a sodium channel antagonist, a transcript factor NF-κB inhibitor, a lipid peroxidase inhibitor, an *N*-acetylated-α-linked-acid-dipeptidase inhibitor, insulin-like growth factor-I, platelet-derived growth factor, a platelet-derived growth factor analogue, epidermal growth factor, nerve growth factor, a carnitine derivative, uridine, 5-hydroxy-1-methylhydantoin, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, an antidiarrhoics, cathartics, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, a fibrate, a β_3-adrenoceptor agonist, an acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase

inhibitor, probcol, a thyroid hormone receptor agonist, a cholesterol absorption inhibitor, a lipase inhibitor, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, a lipoxygenase inhibitor, a carnitine palmitoyl-transferase inhibitor, a squalene synthase inhibitor, a low-density lipoprotein receptor enhancer, a nicotinic acid derivative, a bile acid sequestrant, a sodium/bile acid cotransporter inhibitor, a cholesterol ester transfer protein inhibitor, an appetite suppressant, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a neutral endopeptidase inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an endothelin-converting enzyme inhibitor, an endothelin receptor antagonist, a diuretic agent, a calcium antagonist, a vasodilating antihypertensive agent, a sympathetic blocking agent, a centrally acting antihypertensive agent, an α_2-adrenoceptor agonist, an antiplatelets agent, a uric acid synthesis inhibitor, a uricosuric agent and a urinary alkalinizer;

[26] a human SGLT inhibitor as described in the above [9], which comprises combination with at least one member selected from the group consisting of an insulin sensitivity enhancer, a glucose absorption inhibitor, a biguanide, an insulin secretion enhancer, a SGLT2 inhibitor, an insulin or insulin analogue, a glucagon receptor antagonist, an insulin receptor kinase stimulant, a tripeptidyl peptidase II inhibitor, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor, a protein tyrosine phosphatase-1B inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a glucose-6-phosphatase inhibitor, a fructose-bisphosphatase

inhibitor, a pyruvate dehydrogenase inhibitor, a hepatic gluconeogenesis inhibitor, D-chiroinsitol, a glycogen synthase kinase-3 inhibitor, glucagon-like peptide-1, a glucagon-like peptide-1 analogue, a glucagon-like peptide-1 agonist, amylin, an amylin analogue, an amylin agonist, an aldose reductase inhibitor, an advanced glycation endproducts formation inhibitor, a protein kinase C inhibitor, a γ-aminobutyric acid receptor antagonist, a sodium channel antagonist, a transcript factor NF-κB inhibitor, a lipid peroxidase inhibitor, an *N*-acetylated-α-linked-acid-dipeptidase inhibitor, insulin-like growth factor-I, platelet-derived growth factor, a platelet-derived growth factor analogue, epidermal growth factor, nerve growth factor, a carnitine derivative, uridine, 5-hydroxy-1-methylhydantoin, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, an antidiarrhoics, cathartics, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, a fibrate, a β_3-adrenoceptor agonist, an acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase inhibitor, probcol, a thyroid hormone receptor agonist, a cholesterol absorption inhibitor, a lipase inhibitor, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, a lipoxygenase inhibitor, a carnitine palmitoyl-transferase inhibitor, a squalene synthase inhibitor, a low-density lipoprotein receptor enhancer, a nicotinic acid derivative, a bile acid sequestrant, a sodium/bile acid cotransporter inhibitor, a cholesterol ester transfer protein inhibitor, an appetite suppressant, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a neutral endopeptidase inhibitor, an angiotensin

II receptor antagonist, an endothelin-converting enzyme inhibitor, an endothelin receptor antagonist, a diuretic agent, a calcium antagonist, a vasodilating antihypertensive agent, a sympathetic blocking agent, a centrally acting antihypertensive agent, an α_2-adrenoceptor agonist, an antiplatelets agent, a uric acid synthesis inhibitor, a uricosuric agent and a urinary alkalinizer;

[27] a method for the inhibition of postprandial hyperglycemia as described in the above [17], which comprises administering in combination with at least one member selected from the group consisting of an insulin sensitivity enhancer, a glucose absorption inhibitor, a biguanide, an insulin secretion enhancer, a SGLT2 inhibitor, an insulin or insulin analogue, a glucagon receptor antagonist, an insulin receptor kinase stimulant, a tripeptidyl peptidase II inhibitor, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor, a protein tyrosine phosphatase-1B inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a glucose-6-phosphatase inhibitor, a fructose-bisphosphatase inhibitor, a pyruvate dehydrogenase inhibitor, a hepatic gluconeogenesis inhibitor, D-chiroinsitol, a glycogen synthase kinase-3 inhibitor, glucagon-like peptide-1, a glucagon-like peptide-1 analogue, a glucagon-like peptide-1 agonist, amylin, an amylin analogue, an amylin agonist, an aldose reductase inhibitor, an advanced glycation endproducts formation inhibitor, a protein kinase C inhibitor, a γ-aminobutyric acid receptor antagonist, a sodium channel antagonist, a transcript factor NF-κB inhibitor, a lipid peroxidase inhibitor, an

124

N-acetylated-α-linked-acid-dipeptidase inhibitor, insulin-like growth factor-I, platelet-derived growth factor, a platelet-derived growth factor analogue, epidermal growth factor, nerve growth factor, a carnitine derivative, uridine, 5-hydroxy-1-methylhydantoin, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, an antidiarrhoics, cathartics, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, a fibrate, a β_3-adrenoceptor agonist, an acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase inhibitor, probcol, a thyroid hormone receptor agonist, a cholesterol absorption inhibitor, a lipase inhibitor, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, a lipoxygenase inhibitor, a carnitine palmitoyl-transferase inhibitor, a squalene synthase inhibitor, a low-density lipoprotein receptor enhancer, a nicotinic acid derivative, a bile acid sequestrant, a sodium/bile acid cotransporter inhibitor, a cholesterol ester transfer protein inhibitor, an appetite suppressant, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a neutral endopeptidase inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an endothelin-converting enzyme inhibitor, an endothelin receptor antagonist, a diuretic agent, a calcium antagonist, a vasodilating antihypertensive agent, a sympathetic blocking agent, a centrally acting antihypertensive agent, an α_2-adrenoceptor agonist, an antiplatelets agent, a uric acid synthesis inhibitor, a uricosuric agent and a urinary alkalinizer;

[28] a method for the prevention or treatment of a disease associated with hyperglycemia as described in the above [18],

which comprises administering in combination with at least one member selected from the group consisting of an insulin sensitivity enhancer, a glucose absorption inhibitor, a biguanide, an insulin secretion enhancer, a SGLT2 inhibitor, an insulin or insulin analogue, a glucagon receptor antagonist, an insulin receptor kinase stimulant, a tripeptidyl peptidase II inhibitor, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor, a protein tyrosine phosphatase-1B inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a glucose-6-phosphatase inhibitor, a fructose-bisphosphatase inhibitor, a pyruvate dehydrogenase inhibitor, a hepatic gluconeogenesis inhibitor, D-chiroinsitol, a glycogen synthase kinase-3 inhibitor, glucagon-like peptide-1, a glucagon-like peptide-1 analogue, a glucagon-like peptide-1 agonist, amylin, an amylin analogue, an amylin agonist, an aldose reductase inhibitor, an advanced glycation endproducts formation inhibitor, a protein kinase C inhibitor, a γ-aminobutyric acid receptor antagonist, a sodium channel antagonist, a transcript factor NF-κB inhibitor, a lipid peroxidase inhibitor, an *N*-acetylated-α-linked-acid-dipeptidase inhibitor, insulin-like growth factor-I, platelet-derived growth factor, a platelet-derived growth factor analogue, epidermal growth factor, nerve growth factor, a carnitine derivative, uridine, 5-hydroxy-1-methylhydantoin, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, an antidiarrhoics, cathartics, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, a fibrate, a β_3-adrenoceptor agonist, an acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase inhibitor, probcol,

a thyroid hormone receptor agonist, a cholesterol absorption inhibitor, a lipase inhibitor, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, a lipoxygenase inhibitor, a carnitine palmitoyl-transferase inhibitor, a squalene synthase inhibitor, a low-density lipoprotein receptor enhancer, a nicotinic acid derivative, a bile acid sequestrant, a sodium/bile acid cotransporter inhibitor, a cholesterol ester transfer protein inhibitor, an appetite suppressant, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a neutral endopeptidase inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an endothelin-converting enzyme inhibitor, an endothelin receptor antagonist, a diuretic agent, a calcium antagonist, a vasodilating antihypertensive agent, a sympathetic blocking agent, a centrally acting antihypertensive agent, an α_2-adrenoceptor agonist, an antiplatelets agent, a uric acid synthesis inhibitor, a uricosuric agent and a urinary alkalinizer;

[29] a method for the inhibition of advancing impaired glucose tolerance into diabetes in a subject as described in the above [19], which comprises administering in combination with at least one member selected from the group consisting of an insulin sensitivity enhancer, a glucose absorption inhibitor, a biguanide, an insulin secretion enhancer, a SGLT2 inhibitor, an insulin or insulin analogue, a glucagon receptor antagonist, an insulin receptor kinase stimulant, a tripeptidyl peptidase II inhibitor, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor, a protein tyrosine phosphatase-1B inhibitor, a glycogen phosphorylase

inhibitor, a glucose-6-phosphatase inhibitor, a fructose-bisphosphatase inhibitor, a pyruvate dehydrogenase inhibitor, a hepatic gluconeogenesis inhibitor, D-chiroinsitol, a glycogen synthase kinase-3 inhibitor, glucagon-like peptide-1, a glucagon-like peptide-1 analogue, a glucagon-like peptide-1 agonist, amylin, an amylin analogue, an amylin agonist, an aldose reductase inhibitor, an advanced glycation endproducts formation inhibitor, a protein kinase C inhibitor, a γ-aminobutyric acid receptor antagonist, a sodium channel antagonist, a transcript factor NF-κB inhibitor, a lipid peroxidase inhibitor, an *N*-acetylated-α-linked-acid-dipeptidase inhibitor, insulin-like growth factor-I, platelet-derived growth factor, a platelet-derived growth factor analogue, epidermal growth factor, nerve growth factor, a carnitine derivative, uridine, 5-hydroxy-1-methylhydantoin, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, an antidiarrhoics, cathartics, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, a fibrate, a β_3-adrenoceptor agonist, an acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase inhibitor, probcol, a thyroid hormone receptor agonist, a cholesterol absorption inhibitor, a lipase inhibitor, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, a lipoxygenase inhibitor, a carnitine palmitoyl-transferase inhibitor, a squalene synthase inhibitor, a low-density lipoprotein receptor enhancer, a nicotinic acid derivative, a bile acid sequestrant, a sodium/bile acid cotransporter inhibitor, a cholesterol ester transfer protein inhibitor, an appetite suppressant, an

angiotensin-converting enzyme inhibitor, a neutral endopeptidase inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an endothelin-converting enzyme inhibitor, an endothelin receptor antagonist, a diuretic agent, a calcium antagonist, a vasodilating antihypertensive agent, a sympathetic blocking agent, a centrally acting antihypertensive agent, an α_2-adrenoceptor agonist, an antiplatelets agent, a uric acid synthesis inhibitor, a uricosuric agent and a urinary alkalinizer;

[30] a use of (A) a fused heterocyclic derivative as described in any one of the above [1] to [7], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof and (B) at least one member selected from the group consisting of an insulin sensitivity enhancer, a glucose absorption inhibitor, a biguanide, an insulin secretion enhancer, a SGLT2 inhibitor, an insulin or insulin analogue, a glucagon receptor antagonist, an insulin receptor kinase stimulant, a tripeptidyl peptidase II inhibitor, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor, a protein tyrosine phosphatase-1B inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a glucose-6-phosphatase inhibitor, a fructose-bisphosphatase inhibitor, a pyruvate dehydrogenase inhibitor, a hepatic gluconeogenesis inhibitor, D-chiroinsitol, a glycogen synthase kinase-3 inhibitor, glucagon-like peptide-1, a glucagon-like peptide-1 analogue, a glucagon-like peptide-1 agonist, amylin, an amylin analogue, an amylin agonist, an aldose reductase inhibitor, an advanced glycation endproducts formation inhibitor, a protein kinase C inhibitor, a

γ-aminobutyric acid receptor antagonist, a sodium channel antagonist, a transcript factor NF-κB inhibitor, a lipid peroxidase inhibitor, an *N*-acetylated-α-linked-acid-dipeptidase inhibitor, insulin-like growth factor-I, platelet-derived growth factor, a platelet-derived growth factor analogue, epidermal growth factor, nerve growth factor, a carnitine derivative, uridine, 5-hydroxy-1-methylhydantoin, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, an antidiarrhoics, cathartics, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, a fibrate, a β_3-adrenoceptor agonist, an acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase inhibitor, probcol, a thyroid hormone receptor agonist, a cholesterol absorption inhibitor, a lipase inhibitor, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, a lipoxygenase inhibitor, a carnitine palmitoyl-transferase inhibitor, a squalene synthase inhibitor, a low-density lipoprotein receptor enhancer, a nicotinic acid derivative, a bile acid sequestrant, a sodium/bile acid cotransporter inhibitor, a cholesterol ester transfer protein inhibitor, an appetite suppressant, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a neutral endopeptidase inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an endothelin-converting enzyme inhibitor, an endothelin receptor antagonist, a diuretic agent, a calcium antagonist, a vasodilating antihypertensive agent, a sympathetic blocking agent, a centrally acting antihypertensive agent, an α_2-adrenoceptor agonist, an antiplatelets agent, a uric acid synthesis inhibitor, a uricosuric agent and a urinary alkalinizer,

130

for the manufacture of a pharmaceutical composition for the inhibition of postprandial hyperglycemia;

[31] a use of (A) a fused heterocyclic derivative as described in any one of the above [1] to [7], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof and (B) at least one member selected from the group consisting of an insulin sensitivity enhancer, a glucose absorption inhibitor, a biguanide, an insulin secretion enhancer, a SGLT2 inhibitor, an insulin or insulin analogue, a glucagon receptor antagonist, an insulin receptor kinase stimulant, a tripeptidyl peptidase II inhibitor, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor, a protein tyrosine phosphatase-1B inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a glucose-6-phosphatase inhibitor, a fructose-bisphosphatase inhibitor, a pyruvate dehydrogenase inhibitor, a hepatic gluconeogenesis inhibitor, D-chiroinsitol, a glycogen synthase kinase-3 inhibitor, glucagon-like peptide-1, a glucagon-like peptide-1 analogue, a glucagon-like peptide-1 agonist, amylin, an amylin analogue, an amylin agonist, an aldose reductase inhibitor, an advanced glycation endproducts formation inhibitor, a protein kinase C inhibitor, a γ-aminobutyric acid receptor antagonist, a sodium channel antagonist, a transcript factor NF-κB inhibitor, a lipid peroxidase inhibitor, an *N*-acetylated-α-linked-acid-dipeptidase inhibitor, insulin-like growth factor-I, platelet-derived growth factor, a platelet-derived growth factor analogue, epidermal growth factor, nerve growth factor, a carnitine derivative, uridine, 5-hydroxy-1-methylhydantoin,

131

EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, an antidiarrhoics, cathartics, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, a fibrate, a β_3-adrenoceptor agonist, an acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase inhibitor, probcol, a thyroid hormone receptor agonist, a cholesterol absorption inhibitor, a lipase inhibitor, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, a lipoxygenase inhibitor, a carnitine palmitoyl-transferase inhibitor, a squalene synthase inhibitor, a low-density lipoprotein receptor enhancer, a nicotinic acid derivative, a bile acid sequestrant, a sodium/bile acid cotransporter inhibitor, a cholesterol ester transfer protein inhibitor, an appetite suppressant, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a neutral endopeptidase inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an endothelin-converting enzyme inhibitor, an endothelin receptor antagonist, a diuretic agent, a calcium antagonist, a vasodilating antihypertensive agent, a sympathetic blocking agent, a centrally acting antihypertensive agent, an α_2-adrenoceptor agonist, an antiplatelets agent, a uric acid synthesis inhibitor, a uricosuric agent and a urinary alkalinizer, for the manufacture of a pharmaceutical composition for the prevention or treatment of a disease associated with hyperglycemia;

[32] a use of (A) a fused heterocyclic derivative as described in any one of the above [1] to [7], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof and (B) at least one member selected from the group consisting of an insulin

sensitivity enhancer, a glucose absorption inhibitor, a biguanide, an insulin secretion enhancer, a SGLT2 inhibitor, an insulin or insulin analogue, a glucagon receptor antagonist, an insulin receptor kinase stimulant, a tripeptidyl peptidase II inhibitor, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor, a protein tyrosine phosphatase-1B inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a glucose-6-phosphatase inhibitor, a fructose-bisphosphatase inhibitor, a pyruvate dehydrogenase inhibitor, a hepatic gluconeogenesis inhibitor, D-chiroinsitol, a glycogen synthase kinase-3 inhibitor, glucagon-like peptide-1, a glucagon-like peptide-1 analogue, a glucagon-like peptide-1 agonist, amylin, an amylin analogue, an amylin agonist, an aldose reductase inhibitor, an advanced glycation endproducts formation inhibitor, a protein kinase C inhibitor, a γ-aminobutyric acid receptor antagonist, a sodium channel antagonist, a transcript factor NF-κB inhibitor, a lipid peroxidase inhibitor, an *N*-acetylated-α-linked-acid-dipeptidase inhibitor, insulin-like growth factor-I, platelet-derived growth factor, a platelet-derived growth factor analogue, epidermal growth factor, nerve growth factor, a carnitine derivative, uridine, 5-hydroxy-1-methylhydantoin, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, an antidiarrhoics, cathartics, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, a fibrate, a β_3-adrenoceptor agonist, an acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase inhibitor, probcol, a thyroid hormone receptor agonist, a cholesterol absorption inhibitor, a lipase inhibitor, a microsomal triglyceride

transfer protein inhibitor, a lipoxygenase inhibitor, a carnitine palmitoyl-transferase inhibitor, a squalene synthase inhibitor, a low-density lipoprotein receptor enhancer, a nicotinic acid derivative, a bile acid sequestrant, a sodium/bile acid cotransporter inhibitor, a cholesterol ester transfer protein inhibitor, an appetite suppressant, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a neutral endopeptidase inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an endothelin-converting enzyme inhibitor, an endothelin receptor antagonist, a diuretic agent, a calcium antagonist, a vasodilating antihypertensive agent, a sympathetic blocking agent, a centrally acting antihypertensive agent, an α_2-adrenoceptor agonist, an antiplatelets agent, a uric acid synthesis inhibitor, a uricosuric agent and a urinary alkalinizer, for the manufacture of a pharmaceutical composition for the inhibition of advancing impaired glucose tolerance into diabetes in a subject; and the like.

In the present invention, the term "C_{1-6} alkyl group" means a straight-chained or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms such as a methyl group, an ethyl group, a propyl group, an isopropyl group, a butyl group, an isobutyl group, a *sec*-butyl group, a *tert*-butyl group, a pentyl group, an isopentyl group, a neopentyl group, a *tert*-pentyl group, a hexyl group or the like; the term "C_{1-6} alkylene group" or "-C_{1-6} alkylene-" means a straight-chained or branched alkylene group having 1 to 6 carbon atoms such as a methylene group, an ethylene group, a trimethylene group, a tetramethylene group, a propylene group, a

1,1-dimethylethylene group or the like; and the term "C_{1-4} alkylene group" or "-C_{1-4} alkylene-" means a straight-chained or branched alkylene group having 1 to 4 carbon atoms such as a methylene group, an ethylene group, a trimethylene group, a tetramethylene group, a propylene group, a 1,1-dimethylethylene group or the like. The term "hydroxy(C_{1-6} alkyl) group" means the above C_{1-6} alkyl group substituted by a hydroxy group; the term "dihydroxy(C_{1-6} alkyl) group" means the above C_{1-6} alkyl group substituted by two hydroxy groups such as a 2,3-dihydroxypropyl group, a 1,3-dihyroxy-2-propyl group or the like; the term "amino(C_{1-6} alkyl) group" means the above C_{1-6} alkyl group substituted by an amino group such as an aminomethyl group, a 2-aminoethyl group or the like; the term "carbamoyl(C_{1-6} alkyl) group" means the above C_{1-6} alkyl group substituted by a carbamoyl group; and the term "carboxy(C_{1-6} alkyl) group" means the above C_{1-6} alkyl group substituted by a carboxy group.

The term "C_{1-6} alkoxy group" means a straight-chained or branched alkoxy group having 1 to 6 carbon atoms such as a methoxy group, an ethoxy group, a propoxy group, an isopropoxy group, a butoxy group, an isobutoxy group, a *sec*-butoxy group, a *tert*-butoxy group, a pentyloxy group, an isopentyloxy group, a neopentyloxy group, a *tert*-pentyloxy group, a hexyloxy group or the like; the term "hydroxy(C_{1-6} alkoxy) group" means the above C_{1-6} alkoxy group substituted by a hydroxy group; the term "carboxy(C_{1-6} alkoxy) group" means the above C_{1-6} alkoxy group substituted by a carboxy group; the term "carbamoyl(C_{1-6} alkoxy) group" means the above C_{1-6} alkoxy group substituted by a

136 135

carbamoyl group; and the term "amino(C_{1-6} alkoxy) group" means the above C_{1-6} alkoxy group substituted by an amino group. The term "C_{1-6} alkylthio group" means a straight-chained or branched alkylthio group having 1 to 6 carbon atoms such as a methylthio group, an ethylthio group, a propylthio group, an isopropylthio group, a butylthio group, an isobutylthio group, a *sec*-butylthio group, a *tert*-butylthio group, a pentylthio group, an isopentylthio group, a neopentylthio group, a *tert*-pentylthio group, a hexylthio group or the like; the term "hydroxy(C_{1-6} alkylthio) group" means the above C_{1-6} alkylthio group substituted by a hydroxy group; the term "carboxy(C_{1-6} alkylthio) group" means the above C_{1-6} alkylthio group substituted by a carboxy group; and the term "amino(C_{1-6} alkylthio) group" means the above C_{1-6} alkylthio group substituted by an amino group.

The term "C_{2-6} alkenyl group" means a straight-chained or branched alkenyl group having 2 to 6 carbon atoms such as a vinyl group, an allyl group, a 1-propenyl group, an isopropenyl group, a 1-butenyl group, a 2-butenyl group, a 2-methylallyl group or the like; the term "C_{2-6} alkenylene group" or "-C_{2-6} alkenylene-" means a straight-chained or branched alkenylene group having 2 to 6 carbon atoms such as a vinylene group, a propenylene group or the like; the term "C_{2-4} alkenylene group" means a straight-chained or branched alkenylene group having 2 to 4 carbon atoms such as a vinylene group, a propenylene group or the like; the term "hydroxy(C_{2-6} alkenyl) group" means the above C_{2-6} alkenyl group substituted by a hydroxy group; the term "carboxy(C_{2-6} alkenyl) group" means the above C_{2-6} alkenyl

group substituted by a carboxy group; the term "cyano(C_{2-6} alkenyl) group" means the above C_{2-6} alkenyl group substituted by a cyano group; the term "C_{2-6} alkenyloxy group" means a straight-chained or branched alkenyloxy group having 2 to 6 carbon atoms such as a vinyloxy group, an allyloxy group, a 1-propenyloxy group, an isopropenyloxy group, a 1-butenyloxy group, a 2-butenyloxy group, a 2-methylallyloxy group or the like; the term "C_{2-6} alkenylthio group" means a straight-chained or branched alkenylthio group having 2 to 6 carbon atoms such as a vinylthio group, an allylthio group, a 1-propenylthio group, an isopropenylthio group, a 1-butenylthio group, a 2-butenylthio group, a 2-methylallylthio group or the like; the term "C_{2-6} alkynyl group" means a straight-chained or branched alkynyl group having 2 to 6 carbon atoms such as an ethynyl group, a 2-propynyl group or the like; and the term "-C_{2-4} alkynylene-" means a straight-chained ot branched alkynylene group having 2 to 4 carbon atoms such as an ethynylene group, a propynylene group or the like.

The term "mono or di(C_{1-6} alkyl)amino group" means an amino group mono-substituted by the above C_{1-6} alkyl group or di-substituted by the same or different C_{1-6} alkyl groups as defined above; the term "mono or di(C_{1-6} alkyl)amino(C_{1-6} alkyl) group" means the above C_{1-6} alkyl group substituted by the above mono or di(C_{1-6} alkyl)amino group; the term "mono or di(C_{1-6} alkyl)amino(C_{1-6} alkoxy) group" means the above C_{1-6} alkoxy group substituted by the above mono or di(C_{1-6} alkyl)amino group; the term "mono or di[hydroxy(C_{1-6} alkyl)]amino group" means an amino

group mono-substituted by the above hydroxy(C_{1-6} alkyl) group or di-substituted by any of the above hydroxy(C_{1-6} alkyl) groups; the term "mono or di(C_{1-6} alkyl)ureido group" means an ureido group mono-substituted by the above C_{1-6} alkyl group or di-substituted by any of the above C_{1-6} alkyl groups; the term "mono or di[hydroxy(C_{1-6} alkyl)]ureido group" means an ureido group mono-substituted by the above hydroxy(C_{1-6} alkyl) group or di-substituted by any of the above hydroxy(C_{1-6} alkyl) groups; the term "mono or di(C_{1-6} alkyl)sulfamide group" means a sulfamide group mono-substituted by the above C_{1-6} alkyl group or di-substituted by any of the above C_{1-6} alkyl groups; the term "mono or di[hydroxy(C_{1-6} alkyl)]sulfamide group" means a sulfamide group mono-substituted by the above hydroxy(C_{1-6} alkyl) group or di-substituted by any of the above hydroxy(C_{1-6} alkyl) groups; the term "C_{2-7} acyl group" means a straight-chained or branched acyl group having 2 to 7 carbon atoms such as an acetyl group, a propionyl group, a butyryl group, an isobutyryl group, a valeryl group, a pivaloyl group, a hexanoyl group or the like; the term "C_{2-7} acylamino group" means an amino group substituted by the above C_{2-7} acyl group; and the term "amino(C_{2-7} acylamino) group" means the above C_{2-7} acylamino group substituted by an amino group, such as a 2-aminoacetylamino group, a 3-aminopropionylamino group or the like. The term "C_{1-6} alkylsulfinyl group" means a straight-chained or branched alkylsulfinyl group having 1 to 6 carbon atoms such as a methylsulfinyl group, an ethylsulfinyl group or the like; the term "C_{1-6} alkylsulfonyl group" means a straight-chained or branched alkyl-

sulfonyl group having 1 to 6 carbon atoms such as a methanesulfonyl group, an ethanesulfonyl group or the like; the term "C_{1-6} alkylsulfonylamino group" means an amino group substituted by the above C_{1-6} alkylsulfonyl group; the term "carbamoyl(C_{1-6} alkylsulfonylamino) group" means the above C_{1-6} alkylsulfonylamino group substituted by a carbamoyl group, such as a carbamoylmethanesulfonylamino group or the like; and the term "C_{1-6} alkylsulfonylamino(C_{1-6} alkyl) group" means the above C_{1-6} alkyl group substituted by the above C_{1-6} alkylsulfonylamino group.

The term "halogen atom" means a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom or an iodine atom; the term "halo(C_{1-6} alkyl) group" means the above C_{1-6} alkyl group substituted by any 1 to 3 halogen atoms as defined above; the term "halo(C_{1-6} alkoxy) group" means the above C_{1-6} alkoxy group substituted by any 1 to 3 halogen atoms as defined above; and the term "halo(C_{1-6} alkylthio) group" means the above C_{1-6} alkylthio group substituted by any 1 to 3 halogen atoms as defined above. The term "C_{2-7} alkoxycarbonyl group" means a straight-chained or branched alkoxycarbonyl group having 2 to 7 carbon atoms such as a methoxycarbonyl group, an ethoxycarbonyl group, a propoxycarbonyl group, an isopropoxycarbonyl group, a butoxycarbonyl group, an isobutyloxycarbonyl group, a *sec*-butoxycarbonyl group, a *tert*-butoxycarbonyl group, a pentyloxycarbonyl group, an isopentyloxycarbonyl group, a neopentyloxycarbonyl group, a *tert*-pentyloxycarbonyl group, a hexyloxycarbonyl group or the like; the term "C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkyl) group" means

139

140

the above C_{1-6} alkyl group substituted by the above C_{2-7} alkoxycarbonyl group; the term "C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkoxy) group" means the above C_{1-6} alkoxy group substituted by the above C_{2-7} alkoxycarbonyl group; the term "C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkylthio) group" means the above C_{1-6} alkylthio group substituted by the above C_{2-7} alkoxycarbonyl group; and the term "C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{2-6} alkenyl) group" means the above C_{2-6} alkenyl group substituted by the above C_{2-7} alkoxycarbonyl group.

The term "C_{3-7} cycloalkyl group" or "C_{3-7} cycloalkyl-" means a cyclopropyl group, a cyclobutyl group, a cyclopentyl group, a cyclohexyl group or a cycloheptyl group; the term "C_{3-7} cycloalkyloxy group" means a hydroxy group substituted by the above C_{3-7} cycloalkyl group; the term "C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkyl) group" means the above C_{1-6} alkyl group substituted by the above C_{3-7} cycloalkyl group; the term "C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkoxy) group" means the above C_{1-6} alkoxy group substituted by the above C_{3-7} cycloalkyl group; and the term "C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkylthio) group" means the above C_{1-6} alkylthio group substituted by the above C_{3-7} cycloalkyl group. The term "heterocycloalkyl group" or "heterocycloalkyl-" means a 3 to 7-membered aliphatic heterocyclic group containing any 1 or 2 hetero atoms other than the binding position selected from an oxygen atom, a sulfur atom and a nitrogen atom in the ring, which is derived from morpholine, thiomorpholine, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, aziridine, azetidine, pyrrolidine, imidazolidine, oxazoline, piperidine, piperazine, pyrazolidine, pyrroline, imidazoline or the like, or a 5 or 6-membered aliphatic

140

heterocyclic group fused with a 6-membered ring containing any 1 or 2 hetero atoms other than the binding position selected from an oxygen atom, a sulfur atom and a nitrogen atom in the ring, which is derived from indoline, isoindoline, tetrahydroindoline, tetrahydroisoindoline, hexahydroindoline, hexahydroisoindoline or the like. The term "heterocycloalkyl(C_{1-6} alkyl) group" means the above C_{1-6} alkyl group substituted by the above heterocycloalkyl group; the term "heterocycloalkyl(C_{1-6} alkoxy) group" means the above C_{1-6} alkoxy group substituted by the above heterocycloalkyl group; and the term "heterocycloalkyl(C_{1-6} alkylthio) group" means the above C_{1-6} alkylthio group substituted by the above heterocycloalkyl group.

The term "C_{6-10} aryl group" or "C_{6-10} aryl-" means an aromatic cyclic hydrocarbon group having 6 or 10 carbon atoms such as a phenyl group, a naphthyl group or the like; the term "C_{6-10} aryl(C_{1-6} alkyl) group" means the above C_{1-6} alkyl group substituted by the above C_{6-10} aryl group; the term "C_{6-10} aryl(C_{1-6} alkoxy) group" means the above C_{1-6} alkoxy group substituted by the above C_{6-10} aryl group; and the term "C_{6-10} aryl(C_{1-6} alkylthio) group" means the above C_{1-6} alkylthio group substituted by the above C_{6-10} aryl group. The term "C_{6-10} arylsulfonylamino group" means a sulfonylamino group having the above C_{6-10} aryl group, such as a benzenesulfonylamino group or the like; the term "C_{6-10} aryl(C_{2-7} alkoxycarbonyl) group" means the above C_{2-7} alkoxycarbonyl group substituted by the above C_{6-10} aryl group; and the term "heteroaryl group" or

"heteroaryl-" means a 5 or 6-membered aromatic heterocyclic group containing any 1 to 4 hetero atoms other than the binding position selected from an oxygen atom, a sulfur atom and a nitrogen atom in the ring, which is derived from thiazole, oxazole, isothiazole, isooxazole, pyridine, pyrimidine, pyrazine, pyridazine, pyrrole, thiophene, imidazole, pyrazole, oxadiazole, thiodiazole, tetrazole, furazan or the like, or a 5 or 6-membered aromatic heterocyclic group fused with a 6-membered aromatic ring containing any 1 to 4 hetero atoms other than the binding position selected from an oxygen atom, a sulfur atom and a nitrogen atom in the ring, which is derived from indole, isoindole, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophen, benzooxazole, benzothiazole, indazole, benzoimidazole, quinoline, isoquinoline, phthalazine, quinoxaline, quinazoline, cinnoline, indolizine, naphthyridine, pteridine or the like. The term "heteroaryl(C_{1-6} alkyl) group" means the above C_{1-6} alkyl group substituted by the above heteroaryl group; the term "heteroaryl(C_{1-6} alkoxy) group" means the above C_{1-6} alkoxy group substituted by the above heteroaryl group; and the term "heteroaryl(C_{1-6} alkylthio) group" means the above C_{1-6} alkylthio group substituted by the above heteroaryl group.

The term "aliphatic cyclic amino group" means a 5 or 6-membered aliphatic cyclic amino group which may contain one hetero atom other than the nitrogen atom at the binding position selected from an oxygen atom, a sulfur atom and nitrogen atom in the ring, such as a morpholino group, a thiomorpholino group, a 1-aziridinyl group, a 1-azetidinyl group, a 1-pyrrolidinyl

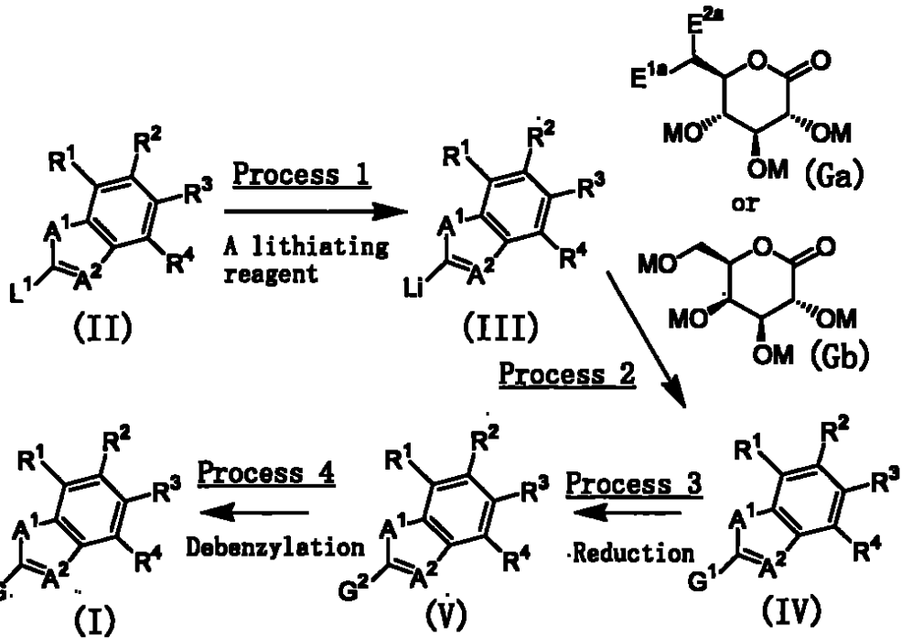
group, a piperidino group, a 1-imidazolidinyl group, a 1-piperazinyl group, a pyrazolidinyl group or the like; the term "aromatic cyclic amino group" means a 5-membered aromatic cyclic amino group which may contain 1 to 3 nitrogen atoms in the ring other than the nitrogen atom at the binding position, such as a 1-imidazolyl group, a 1-pyrrolyl group, a pyrazolyl group, a 1-tetrazolyl group or the like; the term "aromatic cyclic amino(C_{1-6} alkyl) group" means the above C_{1-6} alkyl group substituted by the above aromatic cyclic amino group; the term "aromatic cyclic amino(C_{1-6} alkoxy) group" means the above C_{1-6} alkoxy group substituted by the above aromatic cyclic amino group; and the term "aromatic cyclic amino(C_{1-6} alkylthio) group" means the above C_{1-6} alkylthio group substituted by the above aromatic cyclic amino group.

The term "hydroxy-protective group" means a hydroxy-protective group used in general organic synthesis such as a methyl group, a benzyl group, a methoxymethyl group, an acetyl group, a pivaloyl group, a benzoyl group, a *tert*-butyldimethylsilyl group, a *tert*-butyldiphenylsilyl group, an allyl group or the like; the term "amino-protective group" means an amino-protective group used in general organic synthesis such as a benzyloxycarbonyl group, a *tert*-butoxycarbonyl group, a benzyl group, an acetyl group, a trifluoroacetyl group or the like; and the term "carboxy-protective group" means a carboxy-protective group used in general organic synthesis such as a methyl group, an ethyl group, a benzyl group, a *tert*-butyldimethylsilyl group, an allyl group or the like. In

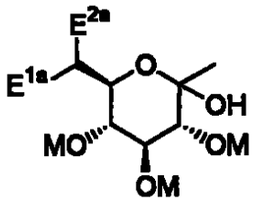
144 143

addition, in the substituent Q, the left-hand bond means a bond bound to a nitrogen-containing fused ring and the right-hand bond means a bond bound to a ring A.

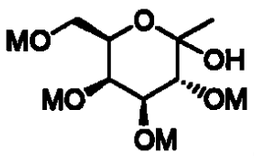
The compounds represented by the above general formula (I) of the present invention can be prepared according to the following procedures or analogous procedures thereof, or other procedures described in literatures or analogous procedures thereof.



In the formula, E^{1a} represents a hydrogen atom, a fluorine atome or a benzyloxy group; E^{2a} represents a hydrogen atom, a fluorine atom, a methyl group or a benzyloxymethyl group; L^1 represents a hydrogen atom, a chlorine atom, a bromine atom or an iodine atom; M represents a benzyl group; G^1 represents a group represented by a formula:



or a formula:



wherein M, E^{1a} and E^{2a} have the same meanings as defined above; G^2 represents the above G with a hydroxy group protected by a benzyl group; R^1 to R^4, A^1, A^2 and G have the same meanings as defined above and with the proviso that in the case that there are a hydroxy group, an amino group and/or a carboxy group in each compound, a compound having a protective group can be suitably used.

Process 1

A compound represented by the above general formula (III) can be prepared by subjecting a compound represented by the above general formula (II) to lithiation using a lithiating reagent such as *n*-butyllithium, *sec*-butyllithium, *tert*-butyllithium, lithium diisopropylamide or the like in an inert solvent. As the solvent used, for example, tetrahydrofuran, diethyl ether, a mixed solvent thereof and the like can be illustrated. The reaction temperature is usually from -100°C to room temperature, and the reaction time is usually from 1 minute to 3 hours, varying based on a used starting material, solvent and reaction temperature.

Process 2

A compound represented by the above general formula (IV) can be prepared by subjecting a compound represented by the above general formula (III) to condensation with a sugar lactone represented by the above general formula (Ga) or (Gb) in an inert solvent. As the solvent used, for example, tetrahydrofuran, diethyl ether, a mixed solvent thereof and the like can be illustrated. The reaction temperature is usually from -100°C to room temperature, and the reaction time is usually from 5 minutes to 5 hours, varying based on a used starting material, solvent and reaction temperature.

Process 3

A compound represented by the above general formula (V) can be prepared by subjecting a compound represented by the above general formula (IV) to reduction to remove a hydroxy group at the anomer-position using a reagent such as triethylsilane, triisopropylsilane or the like in the presence of boron trifluoride-diethyl ether complex in an inert solvent. As the solvent used, for example, acetonitrile, dichloromethane, 1,2-dichloroethane, a mixed solvent thereof and the like can be illustrated. The reaction temperature is usually from -20°C to room temperature, and the reaction time is usually from 30 minutes to 1 day, varying based on a used starting material, solvent and reaction temperature.

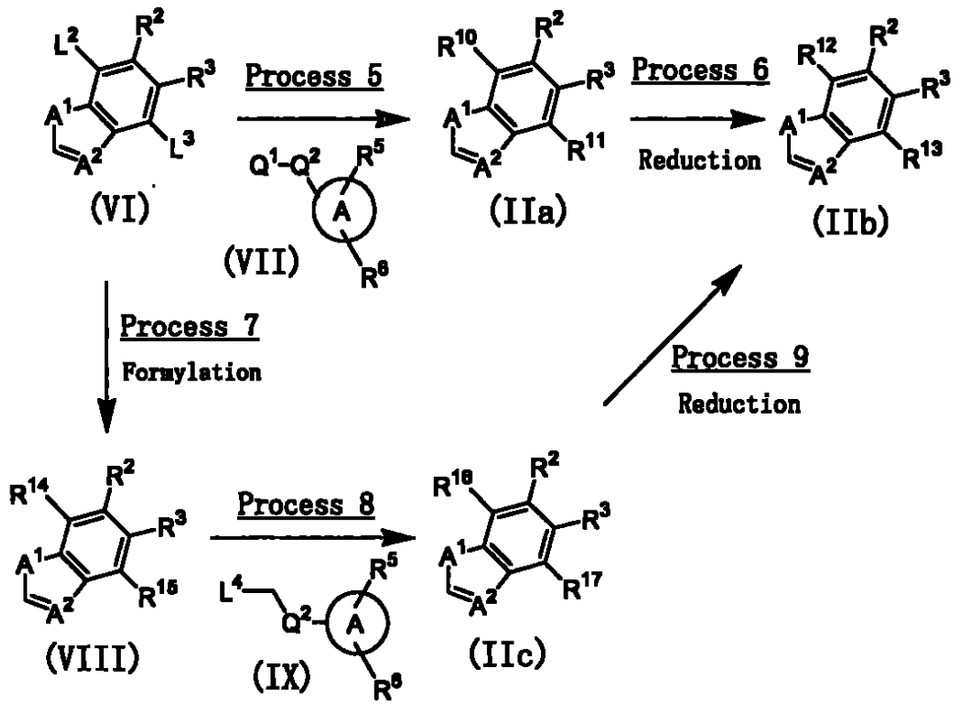
146

Process 4

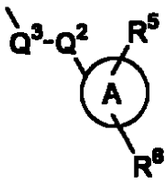
A compound represented by the above general formula (I) of the present invention can be prepared by subjecting a compound represented by the above general formula (V): 1) to catalytic hydrogenation using a palladium catalyst such as palladium-carbon powder or the like in an inert solvent or 2) to treatment using a reagent such as ethanethiol in the presence of an acid such as boron trifluoride-diethyl ether complex to remove the benzyl group in an inert solvent. As the solvent used in the catalytic hydrogenation, for example, methanol, ethanol, ethyl acetate, tetrahydrofuran, acetic acid, a mixed solvent thereof and the like can be illustrated. The reaction temperature is usually from 0°C to reflux temperature, and the reaction time is usually from 1 hour to 2 days, varying based on a used starting material, solvent and reaction temperature. As the solvent used in the acid treatment, for example, dichloromethane, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, a mixed solvent thereof and the like can be illustrated. The temperature is usually from 0°C to reflux temperature, and the reaction time is usually from 30 minutes to 1 day, varying based on a used starting material, solvent and reaction temperature.

The starting materials used in the above manufacturing methods can be prepared according to procedures described in literatures or analogous procedures thereof. In addition, of the compounds represented by the above general formula (II), a compound represented by the following general formula (IIa), (IIb) or (IIc) can be also prepared according to the following

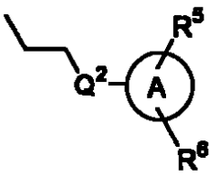
Processes 5 to 9.



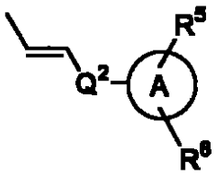
In the formula, one of L^2 and L^3 represents a hydrogen atom, a chlorine atom, a bromine atom or an iodine atom; and the other represents a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group, a halo(C_{1-6} alkyl) group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a dihydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{1-6} alkoxy group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkyl) group, a carboxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{3-7} cycloalkyl group or a C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkyl) group; L^4 represents $-P(=O)(OR^0)_2$ or $-P^+(PPh_3)_3X^-$; R^0 represents a C_{1-6} alkyl group; Ph represents a phenyl group; X represents a chlorine atom, a bromine atom or an iodine atom; one of R^{10} and R^{11} represents a group represented by a general formula:



, and the other represents a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group, a halo(C_{1-6} alkyl) group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a dihydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{1-6} alkoxy group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkyl) group, a carboxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{3-7} cycloalkyl group or a C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkyl) group; one of R^{12} and R^{13} represents a group represented by a general formula:



, and the other represents a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group, a halo(C_{1-6} alkyl) group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a dihydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{1-6} alkoxy group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkyl) group, a carboxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{3-7} cycloalkyl group or a C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkyl) group; one of R^{14} and R^{15} represents a formyl group and the other represents a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group, a halo(C_{1-6} alkyl) group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a dihydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{1-6} alkoxy group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkyl) group, a carboxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{3-7} cycloalkyl group or a C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkyl) group; one of R^{16} and R^{17} represents a group represented by a general formula:



, and the other represents a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group, a halo(C_{1-6} alkyl) group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a dihydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{1-6} alkoxy group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkyl) group, a carboxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{3-7} cycloalkyl group or a C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkyl) group; Q^1 represents a vinyl group or an ethynyl group; Q^2 represents a single bond, -C_{1-4} alkylene-, -C_{2-4} alkenylene-, -C_{2-4} alkynylene-, -C_{1-4} alkylene-O-, -C_{1-4} alkylene-S-, -C_{1-4} alkylene-O-C_{1-6} alkylene- or -C_{1-4} alkylene-S-C_{1-6} alkylene-; Q^3 represents a vinylene group or an ethynylene group; and R^2, R^3, R^5, R^6, A^1, A^2 and ring A have the same meanings as defined above.

Process 5

A compound represented by the above general formula (IIa) can be prepared by subjecting a compound represented by the above general formula (VI) to Heck reaction or Sonogashira reaction with a compound represented by the above general formula (VII) using a palladium catalyst such as palladium-carbon powder, palladium acetate, tetrakis(triphenylphosphine)palladium, dibenzylideneacetone palladium, bis(triphenylphosphine)-palladium dichloride or the like in the presence or absence of a ligand such as tris(2-methylphenyl)phosphine, triphenylphosphine or the like in the presence of a base such

as triethylamine, *N,N*-diisopropylethylamine, sodium *tert*-butoxide, potassium *tert*-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium fluoride or the like and in the presence or absence of copper (I) iodide in an inert solvent. As the solvent used, for example, acetonitrile, toluene, tetrahydrofuran, triethylamine, *N,N*-diisopropylethylamine, a mixed solvent thereof and the like can be illustrated. The reaction temperature is usually from room temperature to reflux temperature, and the reaction time is usually from 1 hour to 1 day, varying based on a used starting material, solvent and reaction temperature.

Process 6

A compound represented by the above general formula (IIb) can be prepared by subjecting a compound represented by the above general formula (IIa): 1) to catalytic hydrogenation using a palladium catalyst such as palladium-carbon powder in an inert solvent, or 2) to diimide reduction in the presence or absence of a base such as triethylamine, *N,N*-diisopropylethylamine or the like using a reagent such as 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl hydrazide or the like in an inert solvent. As the solvent used in the catalytic hydrogenation, for example, methanol, ethanol, ethyl acetate, tetrahydrofuran, acetic acid, a mixed solvent thereof and the like can be illustrated. The reaction temperature is usually from 0°C to reflux temperature, and the reaction time is usually from 1 hour to 2 days, varying based on a used starting material, solvent and reaction temperature. As the solvent used

151

in the diimide reduction, for example, tetrahydrofuran, diethyl ether, a mixed solvent thereof and the like can be illustrated. The reaction temperature is usually from room temperature to reflux temperature, and the reaction time is usually from 1 hour to 3 days, varying based on a used starting material, solvent and reaction temperature.

Process 7

A compound represented by the above general formula (VIII) can be prepared by subjecting a compound represented by the above general formula (VI) 1) to lithiation in the presence or absence of an additive such as *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine, hexamethylphosphoramide or the like using a base such as *n*-butyllithium, *sec*-butyllithium, *tert*-butyllithium or the like in an inert solvent or preparation of a Grignard reagent in the presence of an additive such as iodine, 1,2-dibromoethane or the like using magnesium in an inert solvent, and then 2) to formylation using *N,N*-dimethylformamide. As the solvent used, for example, tetrahydrofuran, diethyl ether, a mixed solvent thereof and the like can be illustrated. The reaction temperature is usually from -100°C to reflux temperature in the reaction 1) and usually from -100°C to room temperature in the reaction 2), and the reaction time is usually from 1 minute to 1 hour in the reaction 1) and usually from 30 minutes to 1 day in the reaction 2), varying based on a used starting material, solvent and reaction temperature.

Process 8

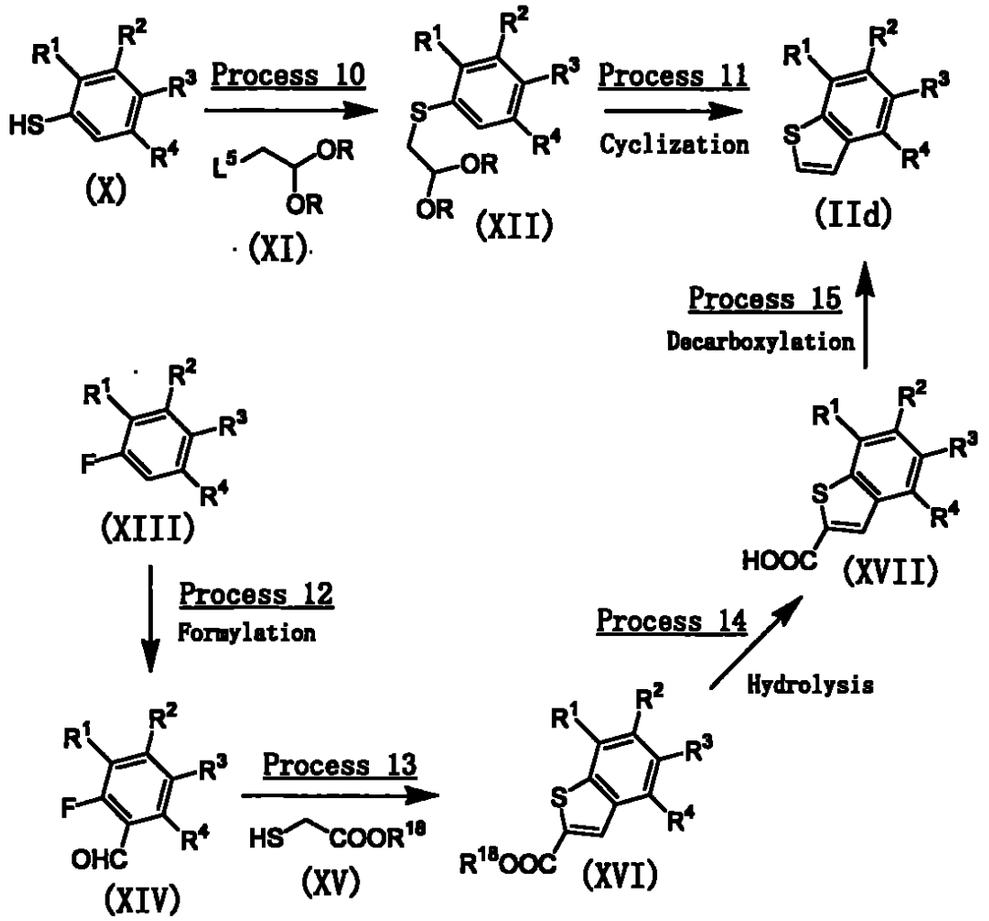
A compound represented by the above general formula (IIc) can be prepared by subjecting a compound represented by the above general formula (VIII) to Wittig reaction or Horner-Emmons reaction in the presence of a base such as sodium hydride, sodium hydroxide, potassium tert-butoxide, *n*-butyllithium, tert-butyllithium or the like using a compound represented by the above general formula (IX) in an inert solvent. As the solvent used in the reaction, for example, tetrahydrofuran, *N,N*-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, methanol, ethanol, acetonitrile, water, a mixed solvent thereof and the like can be illustrated. The temperature is usually from 0°C to reflux temperature, and the reaction time is usually from 30 minutes to 1 day, varying based on a used starting material, solvent and reaction temperature.

Process 9

A compound represented by the above general formula (IIb) can be prepared by subjecting a compound represented by the above general formula (IIc) 1) to catalytic hydrogenation using a palladium catalyst such as palladium-carbon powder or the like in an inert solvent or 2) to diimide reduction in the presence or absence of a base such as triethylamine, *N,N*-diisopropylehtylamine or the like using a reagent such as 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonylhydrazide or the like in an inert solvent. As the solvent used in the catalytic hydrogenation, for example, methanol, ethanol, ethyl acetate, tetrahydrofuran, acetic acid, a mixed

solvent thereof and the like can be illustrated. The temperature is usually from 0°C to reflux temperature, and the reaction time is usually from 1 hour to 2 days, varying based on a used starting material, solvent and reaction temperature. As the solvent used in the diimide reduction, for example, tetrahydrofuran, diethyl ether, a mixed solvent thereof and the like can be illustrated. The temperature is usually from room temperature to reflux temperature, and the reaction time is usually from 1 hour to 3 days, varying based on a used starting material, solvent and reaction temperature.

Of the compounds represented by the above general formula (II), a compound wherein A^1 is a sulfur atom; A^2 is a carbon atom; and L^1 is a hydrogen atom can be also prepared according to the following Processes 10 to 11 or 12 to 15.



In the formula, L^5 represents a chlorine atom, a bromine atom or an iodine atom; R represents a methyl group or an ethyl group, or both R are bound together to form an ethylene group or a trimethylene group; R^{18} represents a methyl group or an ethyl group; and R^1 to R^4 have the same meanings as defined above.

Process 10

A compound represented by the above general formula (XII) can be prepared by subjecting a compound represented by the above general formula (X) to *S*-alkylation in the presence of a base such as potassium carbonate, cesium carbonate, triethylamine, *N,N*-diisopropylethylamine or the like using a compound

TR 155

represented by the above general formula (XI) in an inert solvent. As the solvent used, for example, *N,N*-dimethylformamide, acetone, dichloromethane, a mixed solvent thereof and the like can be illustrated. The reaction temperature is usually from 0°C to reflux temperature, and the reaction time is usually from 30 minutes to 1 day, varying based on a used starting material, solvent and reaction temperature.

Process 11

A benzothiophene derivative represented by the above general formula (IId) can be prepared by subjecting a compound represented by the above general formula (XII) to cyclization in the presence of polyphosphoric acid in an inert solvent. As the solvent used, for example, benzene, chlorobenzene, toluene and the like can be illustrated. The temperature is usually from room temperature to reflux temperature, and the reaction time is usually from 1 hour to 1 day, varying based on a used starting material, solvent and reaction temperature.

Process 12

A compound represented by the above general formula (XIV) can be prepared by subjecting a compound represented by the above general formula (XIII) 1) to lithiation in the presence or absence of an additive such as *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine, hexamethylphosphoramide or the like using a base such as *n*-butyllithium, *sec*-butyllithium, *tert*-butyllithium, lithium diisopropylaminde or the like in an inert solvent and then 2)

to formylation using *N,N*-dimethylformamide. As the solvent used, for example, tetrahydrofuran, diethyl ether, a mixed solvent thereof and the like can be illustrated. The reaction temperature is usually from -100°C to 0°C in the reaction 1) and usually from -100°C to room temperature in the reaction 2), and the reaction time is usually from 30 minutes to 5 hours in the reaction 1) and usually from 30 minutes to 1 day in the reaction 2), varying based on a used starting material, solvent and reaction temperature.

Process 13

A benzothiophene derivative represented by the above general formula (XVI) can be prepared by subjecting a compound represented by the above general formula (XIV) to cyclization in the presence of a base such as triethylamine, *N,N*-diisopropylethylamine, potassium carbonate, cesium carbonate, potassium *tert*-butoxide, sodium hydride or the like using a mercaptoacetic acid ester represented by the above general formula (XV) in an inert solvent. As the solvent used, for example, *N,N*-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, tetrahydrofuran, methanol, ethanol, *n*-butanol and the like can be illustrated. The reaction temperature is usually from room termperature to reflux temperature, and the reaction time is usually from 1 hour to 1 day, varying based on a used starting material, solvent and reaction temperature.

Process 14

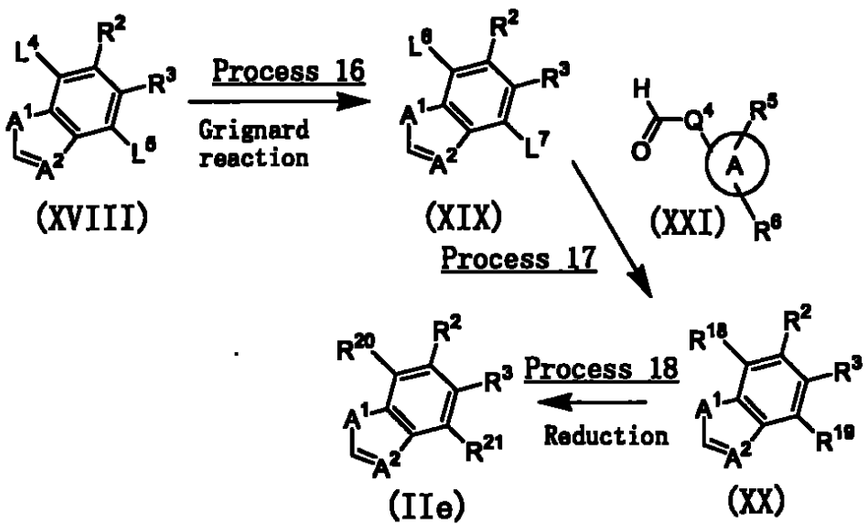
A carboxylic acid derivative represented by the above general formula (XVII) can be prepared by subjecting a compound represented by the above general formula (XVI) to hydrolysis in the presence of a basic substance such as sodium hydroxide, potassium hydroxide or the like. As the solvent used, for example, methanol, ethanol, 2-propanol, tetrahydrofuran, water, a mixed solvent thereof and the like can be illustrated. The reaction temperature is usually from room termperature to reflux temperature, and the reaction time is usually from 1 hour to 1 day, varying based on a used starting material, solvent and reaction temperature.

Process 15

A compound represented by the above general formula (IId) can be prepared by subjecting a compound represented by the above general formula (XVII) to decarboxylation using a catalyst such as cupper powder or the like in an inert solvent. As the solvent used, for example, quinoline and the like can be illustrated. The reaction temperature is usually from 100°C to reflux temperature, and the reaction time is usually from 30 minutes to 1 day, varying based on a used starting material, solvent and reaction temperature.

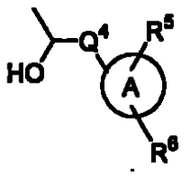
Of the compounds represented by the above general formula (II), a compound wherein L^1 is a hydrogen atom; one of R^1 and R^4 is a chlorine atom, a bromine atom or an iodine atom and the other is a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group, a halo(C_{1-6} alkyl) group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a

dihydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{1-6} alkoxy group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkyl) group, a carboxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{3-7} cycloalkyl group or a C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkyl) group; and R^9 is a C_{1-6} alkyl group; can be also prepared according to the following Processes 16 to 18.

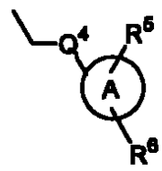


In the formula, one of L^4 and L^5 represents a chlorine atom, a bromine atom or an iodine atom and the other represents a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group, a halo(C_{1-6} alkyl) group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a dihydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{1-6} alkoxy group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkyl) group, a carboxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{3-7} cycloalkyl group or a C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkyl) group; one of L^6 and L^7 represents MgCl, MgBr or MgI and the other represents a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group, a halo(C_{1-6} alkyl) group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a dihydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{1-6} alkoxy group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkyl) group, a carboxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{3-7} cycloalkyl group or a C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkyl) group; Q^4 represents a single bond, -C_{1-5} alkylene-, -C_{2-5}

alkenylene-, -C_{2-5} alkynylene-, -C_{1-5} alkylene-O-, -C_{1-5} alkylene-S-, -C_{1-5} alkylene-O-C_{1-6} alkylene-, -C_{1-5} alkylene-S-C_{1-6} alkylene- or -C_{1-5} alkylene-CON(R^6)-; one of R^{18} and R^{19} represents a group represented by a general formula:



and the other represents a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group, a halo(C_{1-6} alkyl) group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a dihydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{1-6} alkoxy group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkyl) group, a carboxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{3-7} cycloalkyl group or a C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkyl) group; one of R^{20} and R^{21} represents a group represented by a general formula:



and the other represents a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group, a halo(C_{1-6} alkyl) group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a dihydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{1-6} alkoxy group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkyl) group, a carboxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{3-7} cycloalkyl group or a C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkyl) group; and ring A, A^1, A^2, R^2, R^3, R^5, R^6 and R^8 have the same meanings as defined above.

Process 16

A Grignard reagent represented by the above general formula

+6+160

(XIX) can be prepared by allowing a compound represented by the above general formula (XVIII) to react with magnesium metal in the presence of an activating agent such as a catalytic amount of iodine or the like in an inert solvent. As the solvent used, for example, diethyl ether, tetrahydrofuran, a mixed solvent thereof and the like can be illustrated. The reaction temperature is usually from 0°C to reflux temperature, and the reaction time is usually from 30 minutes to 1 day, varying based on a used starting material, solvent and reaction temperature.

Process 17

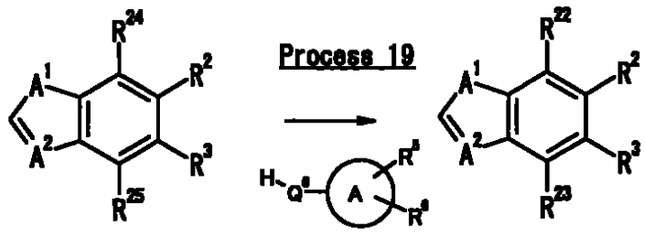
An alcohol derivative represented by the above general formula (XX) can be prepared by allowing a compound represented by the above general formula (XXI) to react with a Grignard reagent represented by the above general formula (XIX) in an inert solvent. As the solvent used, for example, diethyl ether, tetrahydrofuran and the like can be illustrated. The reaction temperature is usually from -20°C to reflux temperature, and the reaction time is usually from 30 minutes to 1 day, varying based on a used starting material, solvent and reaction temperature.

Process 18

A benzothiophen derivative represented by the above general formula (IIe) can be prepared by subjecting an alcohol derivative represented by the above general formula (XX) to reduction in the presence of iodotrimethylsilane in an inert solvent. As the solvent used, for example, acetonitrile and the like can be

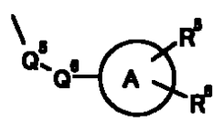
illustrated. The reaction temperature is usually from -20°C to reflux temperature, and the reaction time is usually from 15 minutes to 1 day, varying based on a used starting material, solvent and reaction temperature.

Of the compounds represented by the above general formula (II), a compound represented by the following general formula (IIf) can be also prepared according to the following Processe 19.



(XXI) (XXII) (IIf)

In the formula, one of R^{22} and R^{23} represents a group represented by a general formula:



wherein Q^5 represents $-C_{1-6}$ alkylene-; Q^6 represents an oxygen atom, a sulfur atom, $-O-C_{1-6}$ alkyl- or $-S-C_{1-6}$ alkyl-; R^5, R^6 and ring A have the same meanings as defined above, and the other represents a hydrogen atom, a hydroxy group, an amino group, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group, a cyano group, a carboxy group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, a carbamoyl group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino group, a halo(C_{1-6} alkyl) group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a cyano(C_{1-6} alkyl) group, a carboxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkyl)

group, a carbamoyl(C_{1-6} alkyl) group, an amino(C_{1-6} alkyl) group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino(C_{1-6} alkyl) group, a halo(C_{1-6} alkoxy) group, a hydroxy(C_{1-6} alkoxy) group, a carboxy(C_{1-6} alkoxy) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkoxy) group, a carbamoyl(C_{1-6} alkoxy) group, an amino(C_{1-6} alkoxy) group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino(C_{1-6} alkoxy) group, a C_{3-7} cycloalkyl group, a C_{3-7} cycloalkyloxy group, a C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkyl) group or a C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkoxy) group; one of R^{24} and R^{25} represents a group represented by a general formula:

$$-Q^5-L^8$$

wherein L^8 represents a chlorine atom, a bromine atom, an iodine atom, a mesyloxy group or a tosyloxy group; Q^5 has the same meaning as defined above, and the other represents a hydrogen atom, a hydroxy group, an amino group, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group, a cyano group, a carboxy group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, a carbamoyl group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino group, a halo(C_{1-6} alkyl) group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a cyano(C_{1-6} alkyl) group, a carboxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkyl) group, a carbamoyl(C_{1-6} alkyl) group, an amino(C_{1-6} alkyl) group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino(C_{1-6} alkyl) group, a halo(C_{1-6} alkoxy) group, a hydroxy(C_{1-6} alkoxy) group, a carboxy(C_{1-6} alkoxy) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkoxy) group, a carbamoyl(C_{1-6} alkoxy) group, an amino(C_{1-6} alkoxy) group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino(C_{1-6} alkoxy) group, a C_{3-7} cycloalkyl group, a C_{3-7} cycloalkyloxy group, a C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkyl) group or a C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkoxy) group; and A^1, A^2, R^2 and R^3 have

the same meanings as defined above.

Process 19

A compound represented by the above general formula (IIf) can be prepared by subjecting a compound represented by the above general formula (XXI) to condensation with a compound represented by the above general formula (XXII) in the presence of a base such as sodium hydride, potassium hydroxide, potassium tert-butoxide, cesium carbonate or the like in an inert solvent. As the solvent used in the condensation reaction, for example, tetrahydrofuran, *N,N*-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, acetone, methanol, a mixed solvent thereof and the like can be illustrated. The reaction temperature is usually from 0°C to reflux temperature, and the reaction time is usually from 1 hour to 1 day, varying based on a used starting material, solvent and reaction temperature.

In case of compounds having a hydroxy group, an amino group and/or a carboxy group in the above procedures, they can be also used in each reaction after introducing any protective group in the usual way as occasion demand. The protective group can be optionally removed in any subsequent reaction in the usual way.

The compounds represented by the above general formula (I) of the present invention obtained by the above production processes can be isolated and purified by conventional separation means such as fractional recrystallization, purification using chromatography, solvent extraction and solid phase extraction.

The fused heterocyclic derivatives represented by the above general formula (I) of the present invention can be converted into their pharmaceutically acceptable salts in the usual way. Examples of such salts include acid addition salts with mineral acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid and the like, acid addition salts with organic acids such as formic acid, acetic acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, *p*-toluenesulfonic acid, propionic acid, citric acid, succinic acid, tartaric acid, fumaric acid, butyric acid, oxalic acid, malonic acid, maleic acid, lactic acid, malic acid, carbonic acid, glutamic acid, aspartic acid and the like, salts with inorganic bases such as a sodium salt, a potassium salt and the like, and salts with organic bases such as *N*-methyl-D-glucamine, *N,N'*-dibenzyletylenediamine, 2-aminoethanol, tris(hydroxymethyl)aminomethane, arginine, lysine and the like.

The compounds represented by the above general formula (I) of the present invention include their solvates with pharmaceutically acceptable solvents such as water and ethanol.

Of the fused heterocyclic derivatives represented by the above general formula (I) of the present invention and the prodrugs thereof, there are two geometrical isomers, cis(*Z*)-isomer and trans(*E*)-isomer, in each compound having an unsaturated bond. In the present invention, either of the isomers can be employed.

Of the fused heterocyclic derivatives represented by the

above general formula (I) of the present invention and the prodrugs thereof, there are two optical isomers; *R*-isomer and *S*-isomer, in each compound having an asymmetric carbon atom excluding the sugar moiety. In the present invention, either of the optical isomers can be employed, and a mixture of both optical isomers can be also employed.

A prodrug of a compound represented by the above general formula (I) of the present invention can be prepared by introducing an appropriate group forming a prodrug into any one or more groups selected from a hydroxy group, an amino group and a cyclic amino group such as a pyrazole ring, a piperazine ring or the like of the compound represented by the above general formula (I) using a corresponding reagent to produce a prodrug such as a halide compound or the like in the usual way, and then by suitably isolating and purificating in the usual way as occasion demands. As a group forming a prodrug used in a hydroxy group or an amino group, for example, a C_{2-7} acyl group, a C_{1-6} alkoxy(C_{2-7} acyl) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{2-7} acyl) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, a C_{6-10} aryl(C_{2-7} alkoxycarbonyl) group, a C_{1-6} alkoxy(C_{2-7} alkoxycarbonyl) group or the like can be illustrated. As a group forming a prodrug used in a cyclic amino group, for example, a C_{2-7} acyl group, a C_{1-6} alkoxy(C_{2-7} acyl) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{2-7} acyl) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, a C_{6-10} aryl(C_{2-7} alkoxycarbonyl) group, a C_{1-6} alkoxy(C_{2-7} alkoxycarbonyl) group, a (C_{2-7} acyloxy)methyl group, a 1-(C_{2-7} acyloxy)ethyl group, a (C_{2-7} alkoxycarbonyl)-oxymethyl group, a 1-[(C_{2-7} alkoxycarbonyl)oxy]ethyl group, a

(C_{3-7} cycloalkyl)oxycarbonyloxymethyl group, a 1-[(C_{3-7} cycloalkyl)oxycarbonyloxy]ethyl group or the like can be illustrated. The term "C_{1-6} alkoxy(C_{2-7} acyl) group" means the above C_{2-7} acyl group substituted by the above C_{1-6} alkoxy group; the term "C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{2-7} acyl) group" means the above C_{2-7} acyl group substituted by the above C_{2-7} alkoxycarbonyl group; the term "C_{1-6} alkoxy(C_{2-7} alkoxycarbonyl) group" means the above C_{2-7} alkoxycarbonyl group substituted by the above C_{1-6} alkoxy group. The term "(C_{2-7} acyloxy)methyl group" means a hydroxymethyl group *O*-substituted by the above C_{2-7} acyl group; the term "1-(C_{2-7} acyloxy)ethyl group" means a 1-hydroxyethyl group *O*-substituted by the above C_{2-7} acyl group; the term "(C_{2-7} alkoxycarbonyl)oxymethyl group" means a hydroxymethyl group *O*-substituted by the above C_{2-7} alkoxycarbonyl group; the term "1-[(C_{2-7} alkoxycarbonyl)oxy]ethyl group" means a 1-hydroxyethyl group *O*-substituted by the above C_{2-7} alkoxycarbonyl group; the term "(C_{3-7} cycloalkyl)oxycarbonyl group" means a cyclic alkoxycarbonyl group having the above C_{3-7} cycloalkyl group; the term "(C_{3-7} cycloalkyl)oxycarbonyl-oxymethyl group" means a hydroxymethyl group *O*-substituted by the above (C_{3-7} cycloalkyl)oxycarbonyl group; and the term "1-[(C_{3-7} cycloalkyl)oxycarbonyloxy]ethyl group" means a 1-hydroxyethyl group *O*-substituted by the above (C_{3-7} cycloalkyl)oxycarbonyl group. In addition, as a group forming a prodrug, a glucopyranosyl group or a galactopyranosyl group can be illustrated. For example, these groups are preferably introduced into the hydroxy group at the 4 or 6 position of the

glucopyranosyloxy group or the galactopyranosyloxy group, and are more preferably introduced into the hydroxy group at the 4 or 6 position of the glucopyranosyloxy group.

The fused heterocyclic derivatives represented by the above general formula (I) of the present invention, for example, showed a potent inhibitory activity on human SGLT1 or SGLT2 in a human SGLT1 or SGLT2 inhibitory activity confirmatory test as described below. Therefore, a fused heterocyclic derivative represented by the above general formula (I) of the present invention can exert an excellent inhibitory activity of SGLT1 at the small intestine or an excellent inhibitory activity of SGLT2 at the kidney, and significantly inhibit blood glucose level increase or significantly lower blood glucose level. Therefore, a fused heterocyclic derivative represented by the above general formula (I) of the present invention, a pharmaceutically acceptable salt thereof and a prodrug thereof is extremely useful as an agent for the inhibition of postprandial hyperglycemia, the inhibition of advancing into diabetes in a subject with impaired glucose tolerance and the prevention or treatment of a disease associated with hyperglycemia such as diabetes, impaired glucose tolerance (IGT), diabetic complications (e.g., retinopathy, neuropathy, nephropathy, ulcer, macroangiopathy), obesity, hyperinsulinemia, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, lipid metabolism disorder, atherosclerosis, hypertension, congestive heart failure, edema, hyperuricemia, gout or the like, which relates to SGLT1 activity at the small intestine and SGLT2

activity at the kidney.

Furthermore, the compounds of the present invention can be suitably used in combination with at least one member selected from the following drugs. Examples of the drugs which can be used in combination with the compounds of the present invention include an insulin sensitivity enhancer, a glucose absorption inhibitor, a biguanide, an insulin secretion enhancer, a SGLT2 inhibitor, an insulin or insulin analogue, a glucagon receptor antagonist, an insulin receptor kinase stimulant, a tripeptidyl peptidase II inhibitor, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor, a protein tyrosine phosphatase-1B inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a glucose-6-phosphatase inhibitor, a fructose-bisphosphatase inhibitor, a pyruvate dehydrogenase inhibitor, a hepatic gluconeogenesis inhibitor, D-chiroinsitol, a glycogen synthase kinase-3 inhibitor, glucagon-like peptide-1, a glucagon-like peptide-1 analogue, a glucagon-like peptide-1 agonist, amylin, an amylin analogue, an amylin agonist, an aldose reductase inhibitor, an advanced glycation endproducts formation inhibitor, a protein kinase C inhibitor, a γ-aminobutyric acid receptor antagonist, a sodium channel antagonist, a transcript factor NF-κB inhibitor, a lipid peroxidase inhibitor, an *N*-acetylated-α-linked-acid-dipeptidase inhibitor, insulin-like growth factor-I, platelet-derived growth factor (PDGF), a platelet-derived growth factor (PDGF) analogue (e.g., PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), epidermal growth factor (EGF), nerve growth factor, a carnitine derivative, uridine, 5-hydroxy-1-methylhydantoin, EGB-761,

bimoclomol, sulodexide, Y-128, an antidiarrhoics, cathartics, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, a fibrate, a β_3-adrenoceptor agonist, an acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase inhibitor, probcol, a thyroid hormone receptor agonist, a cholesterol absorption inhibitor, a lipase inhibitor, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, a lipoxygenase inhibitor, a carnitine palmitoyltransferase inhibitor, a squalene synthase inhibitor, a low-density lipoprotein receptor enhancer, a nicotinic acid derivative, a bile acid sequestrant, a sodium/bile acid cotransporter inhibitor, a cholesterol ester transfer protein inhibitor, an appetite suppressant, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a neutral endopeptidase inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an endothelin-converting enzyme inhibitor, an endothelin receptor antagonist, a diuretic agent, a calcium antagonist, a vasodilating antihypertensive agent, a sympathetic blocking agent, a centrally acting antihypertensive agent, an α_2-adrenoceptor agonist, an antiplatelets agent, a uric acid synthesis inhibitor, a uricosuric agent and a urinary alkalinizer.

In case of uses of the compound of the present invention in combination with the above one or more drugs, the present invention includes either dosage forms of simultaneous administration as a single preparation or separated preparations in way of the same or different administration route, and administration at different dosage intervals as separated preparations in way of the same or different administration route.

HH 170

A pharmaceutical combination comprising the compound of the present invention and the above drug(s) includes both dosage forms as a single preparation and separated preparations for combination as mentioned above.

The compounds of the present invention can obtain more advantageous effects than additive effects in the prevention or treatment of the above diseases when using suitably in combination with the above one or more drugs. Also, the administration dose can be decreased in comparison with administration of either drug alone, or adverse effects of coadministrated drugs can be avoided or declined.

Concrete compounds as the drugs used for combination and preferable diseases to be treated are exemplified as follows. However, the present invention is not limited thereto, and the concrete compounds include their free compounds, and their or other pharmaceutically acceptable salts.

As insulin sensitivity enhancers, peroxisome proliferator-activated receptor-γ agonists such as troglitazone, pioglitazone hydrochloride, rosiglitazone maleate, sodium darglitazone, GI-262570, isaglitazone, LG-100641, NC-2100, T-174, DRF-2189, CLX-0921, CS-011, GW-1929, ciglitazone, sodium englitazone and NIP-221, peroxisome proliferator-activated receptor-α agonists such as GW-9578 and BM-170744, peroxisome proliferator-activated receptor-α/γ agonists such as GW-409544, KRP-297, NN-622, CLX-0940, LR-90, SB-219994, DRF-4158 and DRF-MDX8, retinoid X receptor agonists such as ALRT-268, AGN-4204, MX-6054,

AGN-194204, LG-100754 and bexarotene, and other insulin sensitivity enhancers such as 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 and GW-501516 are illustrated. Insulin sensitivity enhancers are used preferably for diabetes, impaired glucose tolerance, diabetic complications, obesity, hyperinsulinemia, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, lipid metabolism disorder or atherosclerosis, and more preferably for diabetes, impaired glucose tolerance or hyperinsulinemia because of improving the disturbance of insulin signal transduction in peripheral tissues and enhancing glucose uptake into the tissues from the blood, leading to lowering of blood glucose level.

As glucose absorption inhibitors, for example, α-glucosidase inhibitors such as acarbose, voglibose, miglitol, CKD-711, emiglitate, MDL-25,637, camiglibose and MDL-73,945, α-amylase inhibitors such as AZM-127, SGLT1 inhibitors described in pamphlets of International Publication Nos. WO02/098893, WO2004/014932 and the like are illustrated. Glucose absorption inhibitors are used preferably for diabetes, impaired glucose tolerance, diabetic complications, obesity or hyperinsulinemia, and more preferably for impaired glucose tolerance because of inhibiting the gastrointestinal enzymatic digestion of carbohydrates contained in foods, and inhibiting or delaying the absorption of glucose into the body.

As biguanides, phenformin, buformin hydrochloride,

A7172

metformin hydrochloride or the like are illustrated. Biguanides are used preferably for diabetes, impaired glucose tolerance, diabetic complications or hyperinsulinemia, and more preferably for diabetes, impaired glucose tolerance or hyperinsulinemia because of lowering blood glucose level by inhibitory effects on hepatic gluconeogenesis, accelerating effects on anaerobic glycolysis in tissues or improving effects on insulin resistance in peripheral tissues.

As insulin secretion enhancers, tolbutamide, chlorpropamide, tolazamide, acetohexamide, glyclopyramide, glyburide (glibenclamide), gliclazide, 1-butyl-3-metanilyl-urea, carbutamide, glibornuride, glipizide, gliquidone, glisoxepide, glybuthiazol, glybuzole, glyhexamide, sodium glymidine, glypinamide, phenbutamide, tolcyclamide, glimepiride, nateglinide, mitiglinide calcium hydrate, repaglinide or the like are illustrated. In addition, the insulin secretion enhancers include glucokinase activators such as RO-28-1675. Insulin secretion enhancers are used preferably for diabetes, impaired glucose tolerance or diabetic complications, and more preferably for diabetes or impaired glucose tolerance because of lowering blood glucose level by acting on pancreatic β-cells and enhancing the insulin secretion.

As SGLT2 inhibitors, T-1095 and compounds described in Japanese patent publications Nos. Hei10-237089 and 2001-288178, and International Publications Nos. WO01/16147, WO01/27128, WO01/68660, WO01/74834, WO01/74835, WO02/28872, WO02/36602, WO02/44192, WO02/53573, WO03/000712, WO03/020737 and the like

are illustrated. SGLT2 inhibitors are used preferably for diabetes, impaired glucose tolerance, diabetic complications, obesity or hyperinsulinemia, and more preferably for diabetes, impaired glucose tolerance, obesity or hyperinsulinemia because of lowering blood glucose level by inhibiting the reabsorption of glucose at the kidney's proximal tubule.

As insulin or insulin analogues, human insulin, animal-derived insulin, human or animal-derived insulin analogues or the like are illustrated. These preparations are used preferably for diabetes, impaired glucose tolerance or diabetic complications, and more preferably for diabetes or impaired glucose tolerance.

As glucagon receptor antagonists, BAY-27-9955, NNC-92-1687 or the like are illustrated; as insulin receptor kinase stimulants, TER-17411, L-783281, KRX-613 or the like are illustrated; as tripeptidyl peptidase II inhibitors, UCL-1397 or the like are illustrated; as dipeptidyl peptidase IV inhibitors, NVP-DPP728A, TSL-225, P-32/98 or the like are illustrated; as protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors, PTP-112, OC-86839, PNU-177496 or the like are illustrated; as glycogen phosphorylase inhibitors, NN-4201, CP-368296 or the like are illustrated; as fructose-bisphosphatase inhibitors, R-132917 or the like are illustrated; as pyruvate dehydrogenase inhibitors, AZD-7545 or the like are illustrated; as hepatic gluconeogenesis inhibitors, FR-225659 or the like are illustrated; as glucagon-like peptide-1 analogues, exendin-4, CJC-1131 or the like are illustrated; as glucagon-like peptide

1 agonists; AZM-134, LY-315902 or the like are illustrated; and as amylin, amylin analogues or amylin agonists, pramlintide acetate or the like are illustrated. These drugs, glucose-6-phosphatase inhibitors, D-chiroinsitol, glycogen synthase kinase-3 inhibitors and glucagon-like peptide-1 are used preferably for diabetes, impaired glucose tolerance, diabetic complications or hyperinsulinemia, and more preferably for diabetes or impaired glucose tolerance.

As aldose reductase inhibitors, ascorbyl gamolenate, tolrestat, epalrestat, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, fidarestat, sorbinil, ponalrestat, risarestat, zenarestat, minalrestat, methosorbinil, AL-1567, imirestat, M-16209, TAT, AD-5467, zopolrestat, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811, lindolrestat or the like are illustrated. Aldose reductase inhibitors are preferably used for diabetic complications because of inhibiting aldose reductase and lowering excessive intracellular accumulation of sorbitol in accelerated polyol pathway which are in continuous hyperglycemic condition in the tissues in diabetic complications.

As advanced glycation endproducts formation inhibitors, pyridoxamine, OPB-9195, ALT-946, ALT-711, pimagedine hydrochloride or the like are illustrated. Advanced glycation endproducts formation inhibitors are preferably used for diabetic complications because of inhibiting formation of advanced glycation endproducts which are accelerated in continuous hyperglycemic condition in diabetes and declining of cellular damage.

As protein kinase C inhibitors, LY-333531, midostaurin or the like are illustrated. Protein kinase C inhibitors are preferably used for diabetic complications because of inhibiting of protein kinase C activity which is accelerated in continuous hyperglycemic condition in diabetes.

As γ-aminobutyric acid receptor antagonists, topiramate or the like are illustrated; as sodium channel antagonists, mexiletine hydrochloride, oxcarbazepine or the like are illustrated; as transcrit factor NF-κB inhibitors, dexlipotam or the like are illustrated; as lipid peroxidase inhibitors, tirilazad mesylate or the like are illustrated; as *N*-acetylated-α-linked-acid-dipeptidase inhibitors, GPI-5693 or the like are illustrated; and as carnitine derivatives, carnitine, levacecarnine hydrochloride, levocarnitine chloride, levocarnitine, ST-261 or the like are illustrated. These drugs, insulin-like growth factor-I, platelet-derived growth factor, platelet derived growth factor analogues, epidermal growth factor, nerve growth factor, uridine, 5-hydroxy-1-methyl-hydantoin, EGB-761, bimoclomol, sulodexide and Y-128 are preferably used for diabetic complications.

As antidiarrhoics or cathartics, polycarbophil calcium, albumin tannate, bismuth subnitrate or the like are illustrated. These drugs are preferably used for diarrhea, constipation or the like accompanying diabetes or the like.

As hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, sodium cerivastatin, sodium pravastatin, lovastatin, simvastatin, sodium fluvastatin, atorvastatin calcium hydrate,

SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BAY-x-2678, BAY-10-2987, calcium pitavastatin, calcium rosuvastatin, colestolone, dalvastatin, acitemate, mevastatin, crilvastatin, BMS-180431, BMY-21950, glenvastatin, carvastatin, BMY-22089, bervastatin or the like are illustrated. Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors are used preferably for hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, lipid metabolism disorder or atherosclerosis, and more preferably for hyperlipidemia, hypercholesterolemia or atherosclerosis because of lowering blood cholesterol level by inhibiting hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase.

As fibrates, bezafibrate, beclobrate, binifibrate, ciprofibrate, clinofibrate, clofibrate, aluminum clofibrate, clofibric acid, etofibrate, fenofibrate, gemfibrozil, nicofibrate, pirifibrate, ronifibrate, simfibrate, theofibrate, AHL-157 or the like are illustrated. Fibrates are used preferably for hyperinsulinemia, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, lipid metabolism disorder or atherosclerosis, and more preferably for hyperlipidemia, hypertriglyceridemia or atherosclerosis because of activating hepatic lipoprotein lipase and enhancing fatty acid oxidation, leading to lowering of blood triglyceride level.

As β_3-adrenoceptor agonists, 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 or the like are illustrated. β_3-Adrenoceptor agonists are used preferably for obesity, hyperinsulinemia, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia or lipid metabolism disorder, and more preferably for obesity or hyperinsulinemia because of stimulating β_3-adrenoceptor in adipose tissue and enhancing the fatty acid oxidation, leading to induction of energy expenditure.

As acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase inhibitors, 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, lecimibide, 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004, eflucimibe or the like are illustrated. Acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase inhibitors are used preferably for hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia or lipid metabolism disorder, and more preferably for hyperlipidemia or hypercholesterolemia because of lowering blood cholesterol level by inhibiting acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase.

As thyroid hormone receptor agonists, sodium liothyronine, sodium levothyroxine, KB-2611 or the like are illustrated; as cholesterol absorption inhibitors, ezetimibe, SCH-48461 or the like are illustrated; as lipase inhibitors, orlistat, ATL-962, AZM-131, RED-103004 or the like are illustrated; as carnitine

palmitoyltransferase inhibitors, etomoxir or the like are illustrated; as squalene synthase inhibitors, SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856, TAK-475 or the like are illustrated; as nicotinic acid derivatives, nicotinic acid, nicotinamide, nicomol, niceritrol, acipimox, nicorandil or the like are illustrated; as bile acid sequestrants, colestyramine, colestilan, colesevelam hydrochloride, GT-102-279 or the like are illustrated; as sodium/bile acid cotransporter inhibitors, 264W94, S-8921, SD-5613 or the like are illustrated; and as cholesterol ester transfer protein inhibitors, PNU-107368E, SC-795, JTT-705, CP-529414 or the like are illustrated. These drugs, probcol, microsomal trigylceride transfer protein inhibitors, lipoxygenase inhibitors and low-density lipoprotein receptor enhancers are preferably used for hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia or lipid metabolism disorder.

As appetite suppressants, monoamine reuptake inhibitors, serotonin reuptake inhibitors, serotonin releasing stimulants, serotonin agonists (especially $5HT_{2C}$-agonists), noradrenaline reuptake inhibitors, noradrenaline releasing stimulants, α_1-adrenoceptor agonists, β_2-adrenoceptor agonists, dopamine agonists, cannabinoid receptor antagonists, γ-aminobutyric acid receptor antagonists, H_3-histamine antagonists, L-histidine, leptin, leptin analogues, leptin receptor agonists, melanocortin receptor agonists (especially, MC3-R agonists, MC4-R agonists), α-melanocyte stimulating hormone, cocaine-and

amphetamine-regulated transcript, mahogany protein, enterostatin agonists, calcitonin, calcitonin-gene-related peptide, bombesin, cholecystokinin agonists (especially CCK-A agonists), corticotropin-releasing hormone, corticotrophin-releasing hormone analogues, corticotropin-releasing hormone agonists, urocortin, somatostatin, somatostatin analogues, somatostatin receptor agonists, pituitary adenylate cyclase-activating peptide, brain-derived neurotrophic factor, ciliary neurotrophic factor, thyrotropin-releasing hormone, neurotensin, sauvagine, neuropeptide Y antagonists, opioid peptide antagonists, galanin antagonists, melanin-concentrating hormone receptor antagonists, agouti-related protein inhibitors and orexin receptor antagonists are illustrated. Concretely, as monoamine reuptake inhibitors, mazindol or the like are illustrated; as serotonin reuptake inhibitors, dexfenfluramine hydrochloride, fenfluramine, sibutramine hydrochloride, fluvoxamine maleate, sertraline hydrochloride or the like are illustrated; as serotonin agonists, inotriptan, (+)-norfenfluramine or the like are illustrated; as noradrenaline reuptake inhibitors, bupropion, GW-320659 or the like are illustrated; as noradrenaline releasing stimulants, rolipram, YM-992 or the like are illustrated; as β_2-adrenoceptor agonists, amphetamine, dextroamphetamine, phentermine, benzphetamine, methamphetamine, phendimetrazine, phenmetrazine, diethylpropion, phenylpropanolamine, clobenzorex or the like are illustrated; as dopamine agonists, ER-230, doprexin, bromocriptine mesylate or the like are

LY 180

illustrated; as cannabinoid receptor antagonists, rimonabant or the like are illustrated; as γ-aminobutyric acid receptor antagonists, topiramate or the like are illustrated; as H_3-histamine antagonists, GT-2394 or the like are illustrated; as leptin, leptin analogues or leptin receptor agonists, LY-355101 or the like are illustrated; as cholecystokinin agonists (especially CCK-A agonists), SR-146131, SSR-125180, BP-3.200, A-71623, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854, A-71378 or the like are illustrated; and as neuropeptide Y antagonists, SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01, J-115814 or the like are illustrated. Appetite suppressants are used preferably for diabetes, impaired glucose tolerance, diabetic complications, obesity, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, lipid metabolism disorder, atherosclerosis, hypertension, congestive heart failure, edema, hyperuricemia or gout, and more preferably for obesity because of stimulating or inhibiting the activities of intracerebral monoamines or bioactive peptides in central appetite regulatory system and suppressing the appetite, leading to reduction of energy intake.

As angiotensin-converting enzyme inhibitors, captopril, enalapri maleate, alacepril, delapril hydrochloride, ramipril, lisinopril, imidapril hydrochloride, benazepril hydrochloride, ceronapril monohydrate, cilazapril, sodium fosinopril, perindopril erbumine, calcium moveltipril, quinapril hydrochloride, spirapril hydrochloride, temocapril hydrochloride,

trandolapril, calcium zofenopril, moexipril hydrochloride, rentiapril or the like are illustrated. Angiotensin-converting enzyme inhibitors are preferably used for diabetic complications or hypertension.

As neutral endopeptidase inhibitors, omapatrilat, MDL-100240, fasidotril, sampatrilat, GW-660511X, mixanpril, SA-7060, E-4030, SLV-306, ecadotril or the like are illustrated. Neutral endopeptidase inhibitors are preferably used for diabetic complications or hypertension.

As angiotensin II receptor antagonists, candesartan cilexetil, candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide, potassium losartan, eprosartan mesylate, valsartan, telmisartan, irbesartan, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartan, tasosartan, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701 or the like are illustrated. Angiotensin II receptor antagonists are preferably used for diabetic complications or hypertension.

As endothelin-converting enzyme inhibitors, CGS-31447, CGS-35066, SM-19712 or the like are illustrated; as endothelin receptor antagonists, L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, sodium sitaxsentan, BMS-193884, darusentan, TBC-3711, bosentan, sodium tezosentan, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, enlasentan, BMS-207940 or the like are illustrated. These drugs are preferably used for diabetic complications or hypertension, and more preferably for hypertension.

As diuretic agents, chlorthalidone, metolazone,

cyclopenthiazide, trichloromethiazide, hydrochlorothiazide, hydroflumethiazide, benzylhydrochlorothiazide, penflutizide, methyclothiazide, indapamide, tripamide, mefruside, azosemide, etacrynic acid, torasemide, piretanide, furosemide, bumetanide, meticrane, potassium canrenoate, spironolactone, triamterene, aminophylline, cicletanine hydrochloride, LLU-α, PNU-80873A, isosorbide, D-mannitol, D-sorbitol, fructose, glycerin, acetazolamide, methazolamide, FR-179544, OPC-31260, lixivaptan, conivaptan hydrochloride or the like are illustrated. Diuretic drugs are preferably used for diabetic complications, hypertension, congestive heart failure or edema, and more preferably for hypertension, congestive heart failure or edema because of reducing blood pressure or improving edema by increasing urinary excretion.

As calcium antagonists, aranidipine, efonidipine hydrochloride, nicardipine hydrochloride, barnidipine hydrochloride, benidipine hydrochloride, manidipine hydrochloride, cilnidipine, nisoldipine, nitrendipine, nifedipine, nilvadipine, felodipine, amlodipine besilate, pranidipine, lercanidipine hydrochloride, isradipine, elgodipine, azelnidipine, lacidipine, vatanidipine hydrochloride, lemildipine, diltiazem hydrochloride, clentiazem maleate, verapamil hydrochloride, S-verapamil, fasudil hydrochloride, bepridil hydrochloride, gallopamil hydrochloride or the like are illustrated; as vasodilating antihypertensive agents, indapamide, todralazine hydrochloride, hydralazine hydrochloride, cadralazine, budralazine or the like

are illustrated; as sympathetic blocking agents, amosulalol hydrochloride, terazosin hydrochloride, bunazosin hydrochloride, prazosin hydrochloride, doxazosin mesylate, propranolol hydrochloride, atenolol, metoprolol tartrate, carvedilol, nipradilol, celiprolol hydrochloride, nebivolol, betaxolol hydrochloride, pindolol, tertatolol hydrochloride, bevantolol hydrochloride, timolol maleate, carteolol hydrochloride, bisoprolol hemifumarate, bopindolol malonate, nipradilol, penbutolol sulfate, acebutolol hydrochloride, tilisolol hydrochloride, nadolol, urapidil, indoramin or the like are illustrated; as centrally acting antihypertensive agents, reserpine or the like are illustrated; and as α_2-adrenoceptor agonists, clonidine hydrochloride, methyldopa, CHF-1035, guanabenz acetate, guanfacine hydrochloride, moxonidine, lofexidine, talipexole hydrochloride or the like are illustrated. These drugs are preferably used for hypertension.

As antiplatelets agents, ticlopidine hydrochloride, dipyridamole, cilostazol, ethyl icosapentate, sarpogrelate hydrochloride, dilazep dihydrochloride, trapidil, beraprost sodium, aspirin or the like are illustrated. Antiplatelets agents are preferably used for atherosclerosis or congestive heart failure.

As uric acid synthesis inhibitors, allopurinol, oxypurinol or the like are illustrated; as uricosuric agents, benzbromarone, probenecid or the like are illustrated; and as urinary alkalinizers, sodium hydrogen carbonate, potassium

citrate, sodium citrate or the like are illustrated. These drugs are preferably used for hyperuricemia or gout.

In case of uses in combination with a compound of the present invention, for example, in the use for diabetes, the combination with at least one member of the group consisting of an insulin sensitivity enhancer, a glucose absorption inhibitor, a biguanide, an insulin secretion enhancer, a SGLT2 inhibitors, an insulin or insulin analogue, a glucagon receptor antagonist, an insulin receptor kinase stimulant, a tripeptidyl peptidase II inhibitor, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor, a protein tyrosine phosphatase-1B inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a glucose-6-phosphatase inhibitor, a fructose-bisphosphatase inhibitor, a pyruvate dehydrogenase inhibitor, a hepatic gluconeogenesis inhibitor, D-chiroinsitol, a glycogen synthase kinase-3 inhibitor, glucagon-like peptide-1, a glucagon-like peptide-1 analogue, a glucagon-like peptide-1 agonist, amylin, an amylin analogue, an amylin agonist and an appetite suppressant is preferable; the combination with at least one member of the group consisting of an insulin sensitivity enhancer, a glucose absorption inhibitor, a biguanide, an insulin secretion enhancer, a SGLT2 inhibitors, an insulin or insulin analogue, a glucagon receptor antagonist, an insulin receptor kinase stimulant, a tripeptidyl peptidase II inhibitor, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor, a protein tyrosine phosphatase-1B inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a glucose-6-phosphatase inhibitor, a fructose-bisphosphatase inhibitor, a pyruvate dehydrogenase inhibitor, a hepatic

gluconeogenesis inhibitor, D-chiroinsitol, a glycogen synthase kinase-3 inhibitor, glucagon-like peptide-1, a glucagon-like peptide-1 analogue, a glucagon-like peptide-1 agonist, amylin, an amylin analogue and an amylin agonist is more preferable; and the combination with at least one member of the group consisting of an insulin sensitivity enhancer, a glucose absorption inhibitor, a biguanide, an insulin secretion enhancer, a SGLT2 inhibitor and an insulin or insulin analogue is most preferable. Similarly, in the use for diabetic complications, the combination with at least one member of the group consisting of an insulin sensitivity enhancer, a glucose absorption inhibitor, a biguanide, an insulin secretion enhancer, a SGLT2 inhibitor, an insulin or insulin analogue, a glucagon receptor antagonist, an insulin receptor kinase stimulant, a tripeptidyl peptidase II inhibitor, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor, a protein tyrosine phosphatase-1B inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a glucose-6-phosphatase inhibitor, a fructose-bisphosphatase inhibitor, a pyruvate dehydrogenase inhibitor, a hepatic gluconeogenesis inhibitor, D-chiroinsitol, glycogen synthase kinase-3 inhibitors, glucagon-like peptide-1, a glucagon-like peptide-1 analogue, a glucagon-like peptide-1 agonist, amylin, an amylin analogue, an amylin agonist, an aldose reductase inhibitor, an advanced glycation endproducts formation inhibitor, a protein kinase C inhibitor, a γ-aminobutyric acid antagonist, a sodium channel antagonist, a transcript factor NF-κB inhibitor, a lipid peroxidase inhibitor, an *N*-acetylated-α-linked-acid-dipeptidase inhibitor,

insulin-like growth factor-I, platelet-derived growth factor, a platelet derived growth factor analogue, epidermal growth factor, nerve growth factor, a carnitine derivative, uridine, 5-hydroxy-1-methylhydantoin, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, an antidiarrhoics, cathartics, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a neutral endopeptidase inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an endothelin-converting enzyme inhibitor, an endothelin receptor antagonist and a diuretic agent is preferable; and the combination with at least one member of the group consisting of an aldose reductase inhibitor, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a neutral endopeptidase inhibitor and an angiotensin II receptor antagonist is more preferable. Furthermore, in the use for obesity, the combination with at least one member of the group consisting of an insulin sensitivity enhancer, a glucose absorption inhibitor, a biguanide, an insulin secretion enhancer, a SGLT2 inhibitor, an insulin or insulin analogue, a glucagon receptor antagonist, an insulin receptor kinase stimulant, a tripeptidyl peptidase II inhibitor, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor, a protein tyrosine phosphatase-1B inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a glucose-6-phosphatase inhibitor, a fructose-bisphosphatase inhibitor, a pyruvate dehydrogenase inhibitor, a hepatic gluconeogenesis inhibitor, D-chiroinsitol, a glycogen synthase kinase-3 inhibitor, glucagon-like peptide-1, a glucagon-like peptide-1 analogue, a glucagon-like peptide-1 agonist, amylin, an amylin analogue, an amylin agonist, a β_3-adrenoceptor agonist

and an appetite suppressant is preferable; and the combination with at least one member of the group consisting of a glucose absorption inhibitor, a SGLT2 inhibitor, a β_3-adrenoceptor agonist and an appetite suppressant is more preferable.

When the pharmaceutical compositions of the present invention are employed in the practical treatment, various dosage forms are used depending on their uses. As examples of the dosage forms, powders, granules, fine granules, dry syrups, tablets, capsules, injections, solutions, ointments, suppositories, poultices and the like are illustrated, which are orally or parenterally administered. The pharmaceutical compositions of the present invention also include sustained release formulation including gastrointestinal mucoadhesive formulation (e.g., International publications Nos. WO99/10010, WO99/26606, and Japanese patent publication No. 2001-2567).

These pharmaceutical compositions can be prepared by admixing with or by diluting and dissolving with an appropriate pharmaceutical additive such as excipients, disintegrators, binders, lubricants, diluents, buffers, isotonicities, antiseptics, moistening agents, emulsifiers, dispersing agents, stabilizing agents, dissolving aids and the like, and formulating the mixture in accordance with conventional methods. In case of the uses of the compound of the present invention in combination with other drug(s), they can be prepared by formulating each active ingredient together or individually in a similar manner as defined above.

When the pharmaceutical compositions of the present invention are employed in the practical treatment, the dosage of a compound represented by the above general formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof or a prodrug thereof as the active ingredient is appropriately decided depending on the age, sex, body weight and degree of symptoms and treatment of each patient, which is approximately within the range of from 0.1 to 1,000 mg per day per adult human in the case of oral administration and approximately within the range of from 0.01 to 300 mg per day per adult human in the case of parenteral administration, and the daily dose can be divided into one to several doses per day and administered suitably. Also, in case of the uses of the compound of the present invention in combination with other drug(s), the dosage of the compound of the present invention can be decreased, depending on the dosage of the drug(s).

Examples

The present invention is further illustrated in more detail by way of the following Reference Examples, Examples and Test Examples. However, the present invention is not limited thereto.

Reference Example 1

2-Bromo-6-fluorobenzaldehyde

To a solution of diisopropylamine (2.65 mL) in tetrahydrofuran (30 mL) was added *n*-butyllithium (2.44 mol/L

n-hexane solution, 7.03 mL) at -78°C under an argon atmosphere, and the mixture was stirred at the same temperature for 5 minutes. To the reaction mixture was added 3-bromofluorobenzene (3 g), and the mixture was stirred at the same temperature for 1 hour. To the reaction mixture was added *N*,*N*-dimethylformamide (1.45 mL), and the mixture was stirred at the same temperature for 10 minutes, then a saturated ammonium chloride aqueous solution was added to the reaction mixture, and the mixture was stirred under ice-cooling for 5 minutes. The mixture was poured into water, and the mixture was extracted with diethyl ether. The extract was washed with water and brine and dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was removed under reduced pressure to give the title compound (3.43 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

7.1-7.2 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 10.36 (1H, s)

Reference Example 2

4-Bromobenzo[*b*]thiophene

To a suspension of sodium hydride (55%, 1.11 g) in dimethyl sulfoxide (20 mL) was added methyl thioglycolate (1.53 mL) at room temperature, and the mixture was stirred for 15 minutes. A solution of 2-bromo-6-fluorobenzaldehyde (3.43 g) in dimethyl sulfoxide (4 mL) was added to the reaction mixture, and the mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. The reaction mixture was poured into water with ice and precipitated crystalline solid was collected by filtration, washed with water and dried

under reduced pressure to give 2-methoxycarbonyl-4-bromobenzo-[*b*]thiophene (1.52 g). This material was suspended in a mixed solvent of methanol (20 mL) and water (10 mL) and sodium hydroxide (0.91 g) was added to the suspension. The mixture was stirred for at 50°C for 5 hours. The reaction mixture was cooled with ice bath, and the reaction mixture was acidified by adding 2mol/L hydrochloric acid. The precipitated crystalline solid was collected by filtration, washed with water and dried under reduced pressure to give 2-carboxybenzo[*b*]thiophene (1.27 g). To this material were added copper powder (0.42 g) and quinoline (10 mL), and the mixture was stirred at 190°C for 1 hour. After the reaction mixture was cooled to room temperature, 2mol/L hydrochloric acid (40 mL) and ethyl acetate (20 mL) were added to the reaction mixture, and the mixture was stirred for 15 minutes. Insoluble material in the mixture was removed by filtration, and the organic layer of the filtrate was separated. The aqueous layer of filtrate was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, and the combined organic layer was washed with 2mol/L hydrochloric acid, water and brine and dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent: *n*-hexane) to give the title compound (0.55 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

7.15-7.25 (1H, m), 7.45-7.6 (3H, m), 7.82 (1H, d, J=8.2Hz)

Reference Example 3

7-Bromobenzo[*b*]thiophene

Ref 191

To a mixture of 2-bromothiophenol (5 g) and 2-bromomethyl-1,3-dioxolane (2.98 mL) in *N*,*N*-dimethylformamide (50 mL) was added potassium carbonate (5.48 g) at room temperature, and the mixture was stirred overnight. The reaction mixture was poured into water, and the mixture was extracted with diethyl ether. The extract was washed with water, 1mol/L sodium hydroxide aqueous solution, water and brine successively, and dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was removed under reduced pressure to give (2-bromophenylthiomethyl)-1,3-dioxolane (7.25 g). To a mixture of poly phosphoric acid (20 g) and chlorobenzene (40 mL) was added a solution of (2-bromophenylthiomethyl)-1,3-dioxolene (7.25 g) in chlorobenzene (20 mL), and the mixture was refluxed for 8 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and supernatant solution was collected by decantation. Toluene was added to the residue, and the supernatant was collected by decantation after the mixture was stirred. The supernatant was combined and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate, and the solution was washed with a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution, water and brine and dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent: *n*-hexane) to give the title compound (2.27 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm:
7.25 (1H, t, J=7.8Hz), 7.44 (1H, d, J=5.6Hz), 7.45-7.55 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=7.8Hz)

44/192

Reference Example 4

4-[(*E*)-2-Phenylvinyl]benzo[*b*]thiophene

A mixture of 4-bromobenzo[*b*]thiophene (0.55 g), styrene (0.89 mL), triethylamine (1.81 mL), palladium(II) acetate (59 mg) and tris(2-methylphenyl)phosphine (0.16 g) in acetonitrile (10 mL) was refluxed overnight under an argon atmosphere. The reaction mixture was diluted with diethyl ether and an insoluble material was removed by filtration. The filtrate was washed with 1mol/L hydrochloric acid, water and brine successively, and dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent: *n*-hexane - *n*-hexane/ethyl acetate = 5/1) to give the title compound (0.56 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

7.2-7.45 (6H, m), 7.51 (1H, d, J=5.5Hz), 7.55-7.7 (4H, m), 7.81 (1H, d, J=7.8Hz)

Reference Example 5

7-[(*E*)-2-Phenylvinyl]benzo[*b*]thiophene

The title compound was prepared in a similar manner to that described in Reference Example 4 using 7-bromobenzo[*b*]thiophene instead of 4-bromobenzo[*b*]thiophene.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 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)

Reference Example 6

4-(2-Phenylethyl)benzo[*b*]thiophene

To a solution of 4-[(*E*)-2-phenylvinyl]benzo[*b*]thiophene (0.56 g) and triethyl amine (2.63 mL) in tetrahydrofuran (25 mL) was added 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonylhydrazide (5 g), and the mixture was refluxed overnight under an argon atmosphere. After the reaction mixture was cooled to room temperature, 2mol/L hydrochloric acid was added to the mixture, and the mixture was stirred for 10 minutes. The mixture was poured into water, and the mixture was extracted with diethyl ether. The extract was washed with water and brine and dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent: *n*-hexane) to give a mixture of the starting material and the title compound (0.43 g). This mixture was dissolved in triethylamine (2.04 g) and tetrahydrofuran (18 mL), and 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonylhydrazide (3.28 g) was added to the solution, and the mixture was refluxed overnight under an argon atmosphere. The reaction mixture was cooled to room temperature and 2mol/L hydrochloric acid was added to the mixture, and the mixture was stirred for 10 minutes. The mixture was poured into water, and the mixture was extracted with diethyl ether. The extract was washed with water and brine and dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent: *n*-hexane) to give the title compound (0.4 g).

KA1794

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 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)

Reference Example 7

7-(2-Phenylethyl)benzo[*b*]thiophene

The title compound was prepared in a similar manner to that described in Reference Example 6 using 7-[(*E*)-2-phenylvinyl]benzo[*b*]thiophene instead of 4-[(*E*)-2-phenylvinyl]-benzo[*b*]thiophene.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 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)

Reference Example 8

2-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-*β*-D-glucopyranosyl)-4-(2-phenylethyl)benzo[*b*]thiophene

To a solution of 4-(2-phenylethyl)benzo[*b*]thiophene (0.4 g) in tetrahydrofuran (15 mL) was added *n*-butyllithium (2.44mol/L *n*-hexane solution, 0.69 mL) at -78°C under an argon atmosphere, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes. To the mixture was added a solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-*D*-glucono-1,5-lactone (0.82 g) in tetrahydrofuran (3 mL), and the mixture was stirred under ice-cooling for 10 minutes. The reaction mixture was poured into a saturated ammonium chloride aqueous solution, and the mixture was extracted with diethyl ether. The extract was washed with water and brine and dried over anhydrous

magnesium sulfate, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent: *n*-hexane/ethyl acetate = 4/1) to give 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-[4-(2-phenylethyl)benzo[*b*]-thiophene-2-yl]-D-glucopyranose (1.02 g). This material was dissolved in acetonitrile (13 mL) and triethylsilane (0.42 mL) was added to the solution. Boron trifluoride diethyl ether complex (0.18 mL) was added to the solution at -20°C, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. A saturated potassium carbonate aqueous solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with diethyl ether. The extract was washed with water and brine and dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent: *n*-hexane/ethyl acetate = 8/1) to give the title compound (0.58 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 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)

Reference Example 9

2-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-β-D-glucopyranosyl)-7-(2-phenylethyl)benzo[*b*]thiophene

The title compound was prepared in a similar manner to that

KF 196

described in Reference Example 8 using 7-(2-phenylethyl)benzo[*b*]thiophene instead of 4-(2-phenylethyl)benzo[*b*]thiophene.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

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

Example 1

2-(β-D-Glucopyranosyl)-4-(2-phenylethyl)benzo[*b*]thiophene

To a solution of 2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-β-D-glucopyranosyl)-4-(2-phenylethyl)benzo[*b*]thiophene (0.58 g) and ethanethiol (1.13 mL) in dichloromethane (10 mL) was added boron trifluoride diethyl ether complex (1.43 mL) at room temperature, and the mixture was stirred for 3 hours. A saturated potassium carbonate aqueous solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent: dichloromethane/methanol = 10/1) to give the title compound (94 mg).

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ ppm:

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

144 197

(1H, s), 7.66 (1H, d, J=8.3Hz)

Example 2

2-(β-D-Glucopyranosyl)-7-(2-phenylethyl)benzo[b]thiophene

The title compound was prepared in a similar manner to that described in Example 1 using 2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-β-D-glucopyranosyl)-7-(2-phenyletyl)benzo[*b*]thiophene instead of 2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-β-D-glucopyranosyl)-4-(2-phenyletyl)benzo[*b*]thiophene.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ ppm:
3.0-3.1 (2H, m), 3.1-3.2 (2H, m), 3.35-3.55 (4H, m), 3.73 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.8Hz), 3.93 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.0Hz), 4.54 (1H, d, J=8.6Hz), 7.06 (1H, d, J=6.5Hz), 7.1-7.3 (6H, m), 7.41 (1H, s), 7.55-7.65 (1H, m)

Example 3

Process 1

Benzo[b]thiophen-7-yl-*p*-tolylmethanol

A Grignard reagent was prepared using 7-bromobenzo-[*b*]thiophene (1.0 g), magnesium (0.13 g), a catalytic amount of iodine and tetrahydrofuran (3 mL) according to the general method. To the Grignard reagent solution was added a solution of 4-methylbenzaldehyde (0.62 g) in tetrahydrofuran (5 mL) at 0°C under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and a saturated ammonium chloride aqueous solution was added to the mixture. The mixture was extracted with diethyl ether, and the organic layer was washed

with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography on aminopropylated silica gel (eluent: tetrahydrofuran). Further purification by column chromatography on silica gel (eluent; *n*-hexane/ethyl acetate = 6/1) gave the title compound (0.68 g) as yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

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

Process 2

7-(4-Methylbenzyl)benzo[*b*]thiophene

To a suspension of sodium iodide (2.0 g) in acetonitrile was added chlorotrimethylsilane (1.5 g) at room temperature. After the mixture was stirred at room temperature for 15 minutes, benzo[*b*]thiophen-7-yl-*p*-tolylmethanol (0.68 g) was added to the mixture, and the mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. The reaction mixture was poured into water, and the mixture was extracted with hexane. The organic layer was washed with water and brine and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent: *n*-hexane) to give the title compound (0.57 g) as colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 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)

199

Process 3

2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-1-[7-(4-methylbenzyl)benzo[*b*]thiophen-2-yl]-D-glucopyranose

To a solution of 7-(4-methylbenzyl)benzo[*b*]thiophene (0.57 g) in tetrahydrofuran (10 mL) was added *n*-butyllithium (2.71mol/L tetrahydrofuran solution, 0.88 mL) at -78°C under an argon atmosphere. The mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes and a solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-D-glucono-1,5-lactone (1.2 g) in tetrahydrofuran (5 mL) was added to the mixture. The reaction mixture was warmed to 0°C and stirred for 10 minutes. The reaction mixture was poured into a saturated ammonium chloride aqueous solution, and the mixture was extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent: *n*-hexane/ethyl acetate = 4/1) to give the title compound (1.2 g).

Process 4

2-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-*β*-D-glucopyranosyl)-7-(4-methylbenzyl)benzo[*b*]thiophene

To a solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-[7-(4-methylbenzyl)benzo[*b*]thiophen-2-yl]-D-glucopyranose (1.2 g) and triethylsilane (0.49 mL) in acetonitrile (15 mL) was added boron trifluoride diethyl ether complex (2.0 mL) at -20°C, and the mixture was stirred for 1 hour. A saturated potassium carbonate aqueous

solution was added to the mixture, and the mixture was extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with water and brine and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent: *n*-hexane/ethyl acetate = 6/1) to give the title compound (0.95 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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)

Process 5

2-(β-D-Glucopyranosyl)-7-(4-methylbenzyl)benzo[*b*]thiophene

To a solution of 2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-β-D-glucopyranosyl)-7-(4-methylbenzyl)benzo[*b*]thiophene (0.95 g) and ethanethiol (1.8 mL) in dichloromethane (15 mL) was added boron trifluoride diethyl ether complex (2.1 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours, and a saturated potassium carbonate aqueous solution was added to the mixture. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent: dichloromethane/methanol =10/1) to give the title compound (0.16 g).

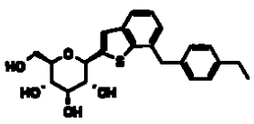
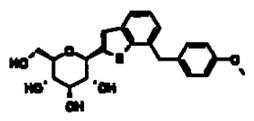
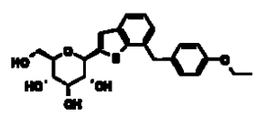
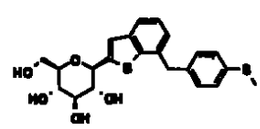
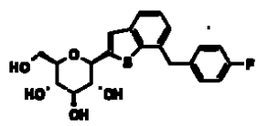
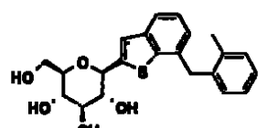
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ ppm:

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

Example 4 - Example 11

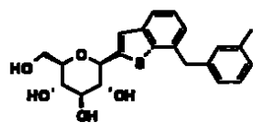
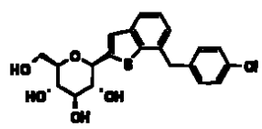
The compounds described in Table 1 or 2 were prepared in a similar manner to that described in Example 3 using corresponding starting materials.

[Table 1]

Example number	Chemical structure	^{1}H-NMR (CD_3OD) δ ppm
Example 4		1.19 (3H, t, J=7.5Hz), 2.58 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.8, 12.1Hz), 3.90 (1H, dd, J=1.9, 12.1 Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 4.50 (1H, d, J=8.8Hz), 7.00-7.20 (5H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m)
Example 5		3.35-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=6.0, 12.1Hz), 3.74 (3H, s), 3.90 (1H, dd, J=1.8, 12.1Hz), 4.12 (2H, s), 4.50 (1H, d, J=9.2Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.20 (3H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m)
Example 6		1.35 (3H, t, J=7.0Hz), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.8, 12.2Hz), 3.90 (1H, dd, J=2.0, 12.2Hz), 3.98 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.11 (2H, s), 4.50 (1H, d, J=9.0Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.20 (3H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m)
Example 7		2.42 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.9, 12.1Hz), 3.90 (1H, dd, J=2.0, 12.1Hz), 4.15 (2H, s), 4.50 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.10-7.20 (5H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m)
Example 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)
Example 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)

204203

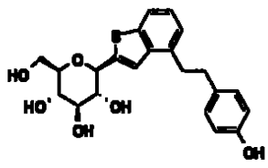
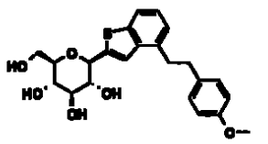
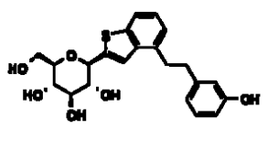
[Table 2]

Example number	Chemical structure	^{1}H-NMR (CD_3OD) δ ppm
Example 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)
Example 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)

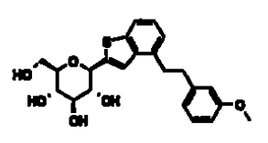
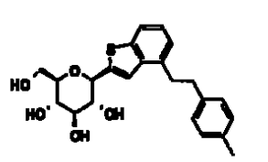
Example 12 - Example 16

The compounds described in Table 3 or 4 were prepared in a similar manner to that described in Example 1 using corresponding starting materials.

[Table 3]

Example number	Chemical structure	^{1}H-NMR (CD_3OD) δ ppm
Example 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)
Example 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)
Example 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)

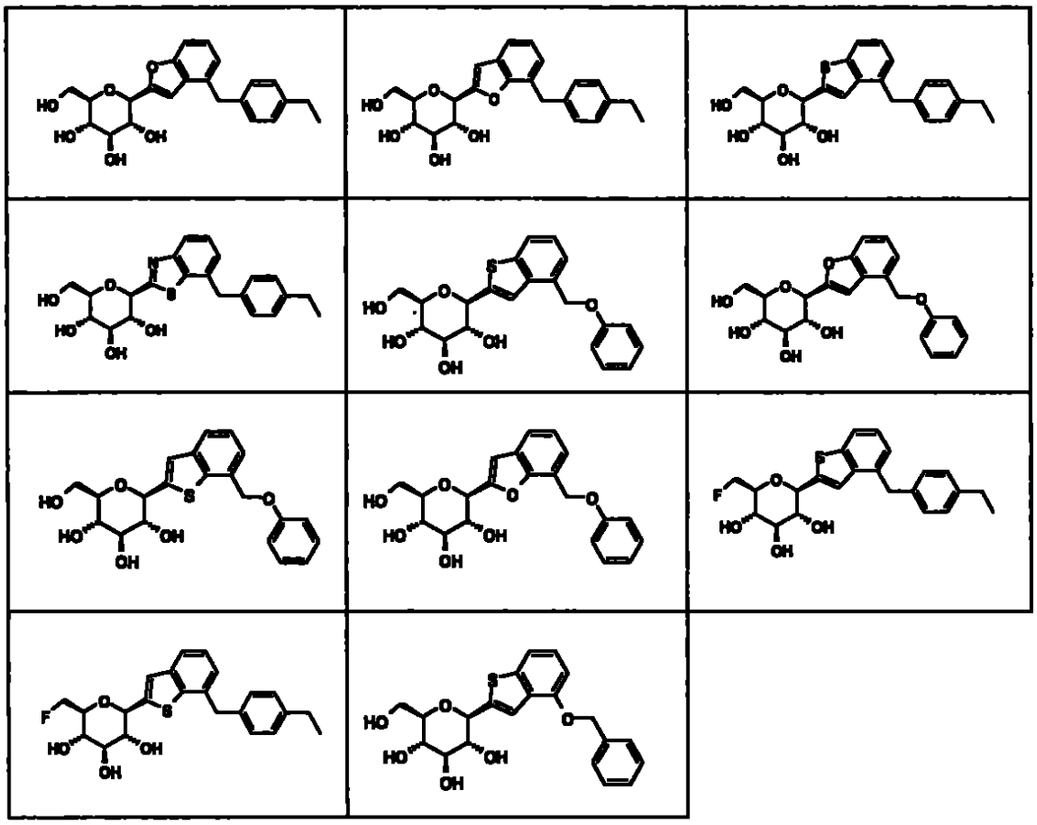
[Table 4]

Example number	Chemical structure	^{1}H-NMR (CD_3OD) δ ppm
Example 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)
Example 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)

The compounds described in Table 5 can be prepared in a similar manner to that described in the above Examples or

Reference Examples.

[Table 5]



Test Example 1

Assay for inhibitory effects on human SGLT1 activity

1) Cloning and construction of the vector expressing human SGLT1

The cDNA library was prepared for PCR amplification by reverse transcription from total RNA deprived from human small intestine (Ori gene) using oligo-dT as a primer. Using this cDNA library as a template, the DNA fragment coding 1 to 2005 bp of human SGLT1 (ACCESSION: M24847), which was reported by Hediger et al., was amplified by PCR method and inserted into the multi-cloning site of pcDNA3.1(-) (Invitrogen). The DNA sequence inserted was perfectly matched to the previously reported

sequence.

2) Establishment of cell line stably expressing human SGLT1

The expression vector of human SGLT1 was digested by Sca I into a linear DNA. The linear DNA was transfected into CHO-K1 cells by means of lipofection (Effectene Transfection Reagent: QIAGEN). Neomycin resistant cell lines were selected by culture in the medium containing G418 (1 mg/mL, LIFE TECHNOLOGIES), and then the activity against the uptake of methyl-α-D-glucopyranoside was measured by the method described below. The cell line, which showed the greatest uptake activity, was selected and designated as CS1-5-11D. CS1-5-11D cells were cultured in the presence of G418 at 200 μg/mL.

3) Measurement of the inhibitory activity against the uptake of methyl-α-D-glucopyranoside (α-MG)

CS1-5-11D cells were seeded into a 96-well culture plate at a density of 3×10^4 cells/well and cultured for 2 days, and were used in the uptake assay. A mixture of non-labeled (Sigma) and ^{14}C-labeled α-MG (Amersham Pharmacia Biotech) was added to the uptake buffer (pH 7.4; containing 140 mM sodium chloride, 2 mM potassium chloride, 1 mM calcium chloride, 1 mM magnesium chloride, 10 mM 2-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]ethane sulfonic acid and 5 mM tris(hydroxymethyl)aminomethane) at the final concentration of 1 mM. A test compound was dissolved in dimethyl sulfoxide, and then appropriately diluted with distilled water. The test compound solution was added to the uptake buffer

containing 1 mM α-MG, and designated as a measurement buffer. For the control group, the measurement buffer without any test compound was prepared. For measuring the basal uptake, a basal uptake measurement buffer which contains 140 mM chorine chloride instead of sodium chloride was prepared. After removing the culture medium of CS1-5-11D cells, 180 µL of the pre-treatment buffer (the basal uptake buffer without α-MG) was added to each well and incubated at 37°C for 10 minutes. After repeating the same treatment, the pre-treatment buffer was removed. To each well was added 75 µL of the measurement buffer or the basal uptake buffer was added and incubated at 37°C for 1 hour. After removing the measurement buffer, cells were washed twice with 180 µL per well of the washing buffer (the basal uptake buffer containing 10 mM non-labeled α-MG). The cells were solubilized by 75 µL per well of 0.2 mol/L sodium hydroxide. The cell lysates were transferred into PicoPlates (Packard), and then added 150 µL of MicroScint-40 (Packard) and mixed. Radioactivity was measured by means of micro-scintillation counter TopCount (Packard). One hundred % was set to the difference between the uptake in the control group and the basal uptake, and the uptake of methyl α-D-glucopyranoside at each drug concentration were calculated. The drug concentration, at which 50% uptake of methyl α-D-glucopyranoside was inhibited (IC_{50} value), was calculated using logit plot. The results are shown in Table 6.

[Table 6]

Test compound	IC_{50} value (nM)
Example 1	220

Test Example 2

Assay for inhibitory effects on human SGLT2 activity

1) Cloning and construction of the vector expressing human SGLT2

The cDNA library was prepared for PCR amplification by reverse transcription from total RNA deprived from human kidney (Ori gene) using oligo-dT as a primer. Using this cDNA library as a template, the DNA fragment coding 2 to 2039 bp of human SGLT2 (ACCESSION: M95549, M95299), which was reported by R. G. Wells et al., was amplified by PCR method and inserted into the multi-cloning site of pcDNA3.1(-) (Invitrogen). The DNA sequence inserted was perfectly matched to the previously reported sequence.

2) Establishment of cell line stably expressing human SGLT2

The expression vector of human SGLT2 was digested by Sca I into a linear DNA. The linear DNA was transfected into CHO-K1 cells by means of lipofection (Effectene Transfection Reagent: QIAGEN). Neomycin resistant cell lines were selected by culture in the medium containing G418 (1 mg/mL, LIFE TECHNOLOGIES), and then the activity against the uptake of methyl-α-D-glucopyranoside was measured by the method described below. The cell line, which showed the greatest uptake activity, was selected and designated as CS2-5E. CS2-5E cells were cultured in the presence of G418 at 200 μg/mL.

3) Measurement of the inhibitory activity against the uptake of methyl-α-D-glucopyranoside (α-MG)

CS2-5E cells were seeded into a 96-well culture plate at

a density of 3×10^4 cells/well and cultured for 2 days, and were used in the uptake assay. A mixture of non-labeled (Sigma) and ^{14}C-labeled α-MG (Amersham Pharmacia Biotech) was added to the uptake buffer (pH 7.4; containing 140 mM sodium chloride, 2 mM potassium chloride, 1 mM calcium chloride, 1 mM magnesium chloride, 10 mM 2-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]ethane sulfonic acid and 5 mM tris(hydroxymethyl)aminomethane) at the final concentration of 1 mM. A test compound was dissolved in dimethyl sulfoxide, and then appropriately diluted with distilled water. The test compound solution was added to the uptake buffer containing 1 mM α-MG, and designated as a measurement buffer. For the control group, the measurement buffer without any test compound was prepared. For measuring the basal uptake, a basal uptake measurement buffer which contains 140 mM chorine chloride instead of sodium chloride was prepared. After removing the culture medium of CS1-5-11D cells, 180 μL of the pre-treatment buffer (the basal uptake buffer without α-MG) was added to each well and incubated at 37°C for 10 minutes. After repeating the same treatment, the pre-treatment buffer was removed. To each well was added 75 μL of the measurement buffer or the basal uptake buffer was added and incubated at 37°C for 1 hour. After removing the measurement buffer, cells were washed twice with 180 μL per well of the washing buffer (the basal uptake buffer containing 10 mM non-labeled α-MG). The cells were solubilized by 75 μL per well of 0.2 mol/L sodium hydroxide. The cell lysates were transferred into PicoPlates (Packard), and then added 150 μL of MicroScint-40 (Packard) and mixed. Radioactivity was measured by means of

14210

micro-scintillation counter TopCount (Packard). One hundred % was set to the difference between the uptake in the control group and the basal uptake, and the uptake of methyl α-D-glucopyranoside at each drug concentration were calculated. The drug concentration, at which 50% uptake of methyl α-D-glucopyranoside was inhibited (IC_{50} value), was calculated using logit plot. The results are shown in Table 7.

[Table 7]

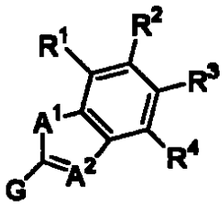
Test compound	IC_{50} value (nM)
Example 1	58
Example 2	130
Example 3	2.0

Industrial Applicability

The fused heterocyclic derivatives represented by the above general formula (I) of the present invention, pharmaceutically acceptable salts thereof and prodrugs thereof exert an inhibitory activity in human SGLT and can suppress increase of blood glucose level or lower blood glucose level by inhibiting absorption of carbohydrate such as glucose at the small intestine or by inhibiting reabsorption of glucose at the kidney. Therefore, the present invention can provide excellent agents for the prevention or treatment of a disease associated with hyperglycemia such as diabetes, postprandial hyperglycemia, impaired glucose tolerance, diabetic complications, obesity or the like.

CLAIMS

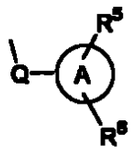
1. A fused heterocyclic derivative represented by the following general formula (I):



(I)

wherein

one of R^1 and R^4 represents a group represented by the general formula:



(S)

[in the formula R^5 and R^6 independently represent a hydrogen atom, a hydroxy group, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group, a C_{2-6} alkenyl group, a C_{2-6} alkynyl group, a C_{1-6} alkoxy group, a C_{2-6} alkenyloxy group, a C_{1-6} alkylthio group, a C_{2-6} alkenylthio group, a halo(C_{1-6} alkyl) group, a halo(C_{1-6} alkoxy) group, a halo(C_{1-6} alkylthio) group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a hydroxy(C_{2-6} alkenyl) group, a hydroxy(C_{1-6} alkoxy) group, a hydroxy(C_{1-6} alkylthio) group, a carboxy group, a carboxy(C_{1-6} alkyl) group, a carboxy(C_{2-6} alkenyl) group, a carboxy(C_{1-6} alkoxy) group, a carboxy(C_{1-6} alkylthio) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkyl) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{2-6} alkenyl) group, a C_{2-7}

alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkoxy) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkylthio) group, a C_{1-6} alkylsulfinyl group, a C_{1-6} alkylsulfonyl group, -U-V-W-N(R^7)-Z, or any of the following substituents (i) to (xxviii) which may have 1 to 3 substituents selected from the following substituent group α on the ring;

(i) a C_{6-10} aryl group, (ii) C_{6-10} aryl-O-, (iii) C_{6-10} aryl-S-, (iv) a C_{6-10} aryl(C_{1-6} alkyl) group, (v) a C_{6-10} aryl(C_{1-6} alkoxy) group, (vi) a C_{6-10} aryl(C_{1-6} alkylthio) group, (vii) a heteroaryl group, (viii) heteroaryl-O-, (ix) heteroaryl-S-, (x) a heteroaryl(C_{1-6} alkyl) group, (xi) a heteroaryl(C_{1-6} alkoxy) group, (xii) a heteroaryl(C_{1-6} alkylthio) group, (xiii) a C_{3-7} cycloalkyl group, (xiv) C_{3-7} cycloalkyl-O-, (xv) C_{3-7} cycloalkyl-S-, (xvi) a C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkyl) group, (xvii) a C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkoxy) group, (xviii) a C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkylthio) group, (xix) a heterocycloalkyl group, (xx) heterocycloalkyl-O-, (xxi) heterocycloalkyl-S-, (xxii) a heterocycloalkyl(C_{1-6} alkyl) group, (xxiii) a heterocycloalkyl(C_{1-6} alkoxy) group, (xxiv) a heterocycloalkyl(C_{1-6} alkylthio) group, (xxv) an aromatic cyclic amino group, (xxvi) an aromatic cyclic amino(C_{1-6} alkyl) group or (xxvii) an aromatic cyclic amino(C_{1-6} alkoxy) group, (xxviii) an aromatic cyclic amino(C_{1-6} alkylthio) group,

J represents a C_{1-6} alkylene group which may have a hydroxy group, or a C_{2-6} alkenylene group;

U represents —O-, -S- or a single bond and with the proviso that at least one of V and W is not a single bond when U is —O- or —S-);

V represents a C_{1-6} alkylene group which may have a hydroxy group, a C_{2-6} alkenylene group or a single bond;

W represents $-CO-$, $-SO_2-$, $-C(=NH)-$ or a single bond;

Z independently represents a hydrogen atom, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, a C_{6-10} aryl(C_{2-7} alkoxycarbonyl) group, a formyl group, $-R^A$, $-COR^B$, $-SO_2R^B$, $-CON(R^C)R^D$, $-CSN(R^C)R^D$, $-SO_2NHR^A$ or $-C(=NR^E)N(R^F)R^G$;

R^7, R^A, R^C and R^D independently represent a hydrogen atom, a C_{1-6} alkyl group which may have 1 to 5 substituents selected from the following substituent group β, or any of the following substituents (xxix) to (xxxii) which may have 1 to 3 substituents selected from the following substituent group α;

(xxix) a C_{6-10} aryl group, (xxx) a heteroaryl group, (xxxi) a C_{3-7} cycloalkyl group or (xxxii) a heterocycloalkyl group

or Z and R^7 bind together with the neighboring nitrogen atom to form an aliphatic cyclic amino group which may have 1 to 3 substituents selected from the following substituent group α;

or R^C and R^D bind together with the neighboring nitrogen atom to form an aliphatic cyclic amino group which may have 1 to 3 substituents selected from the following substituent group α;

R^B represents a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, a C_{1-6} alkylsulfonylamino group, a C_{6-10} arylsulfonylamino group, a C_{1-6} alkyl group which may have 1 to 5 substituents selected from the following substituent group β or any of the following substituents (xxxiii) to (xxxvi) which may have 1 to 3

-24 244

substituents selected from the following substituent group α;

(xxxiii) a C_{6-10} aryl group, (xxxiv) a heteroaryl group, (xxxv) a C_{3-7} cycloalkyl group or (xxxvi) a heterocycloalkyl group,

R^E, R^F and R^G independently represent a hydrogen atom, a cyano group, a carbamoyl group, a C_{2-7} acyl group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, a C_{6-10} aryl(C_{2-7} alkoxycarbonyl) group, a nitro group, a C_{1-6} alkylsulfonyl group, a sulfamide group, a carbamimidoyl group or a C_{1-6} alkyl group which may have 1 to 5 substituents selected from the following substituent group β;

or R^E and R^F bind together to form an ethylene group;

or R^F and R^G bind together with the neighboring nitrogen atom to form an aliphatic cyclic amino group which may have any substituent selected from the following substituent group α;

Q represents -C_{1-6} alkylene-, -C_{2-6} alkenylene-, -C_{2-6} alkynylene-, -C_{1-6} alkylene-O-, -C_{1-6} alkylene-S-, -O-C_{1-6} alkylene-, -S-C_{1-6} alkylene-, -C_{1-6} alkylene-O-C_{1-6} alkylene-, -C_{1-6} alkylene-S-C_{1-6} alkylene-, -CON(R^8)-, -N(R^8)CO-, -C_{1-6} alkylene-CON(R^8)- or -CON(R^8)-C_{1-6} alkylene-;

R^8 represents a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group;

ring A represents a C_{6-10} aryl group or a heteroaryl group]

and the other represents a hydrogen atom, a hydroxy group, an amino group, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group, a cyano group, a carboxy group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, a carbamoyl group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino group, a halo(C_{1-6} alkyl) group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a

cyano(C_{1-6} alkyl) group, a carboxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkyl) group, a carbamoyl(C_{1-6} alkyl) group, an amino(C_{1-6} alkyl) group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino(C_{1-6} alkyl) group, a halo(C_{1-6} alkoxy) group, a hydroxy(C_{1-6} alkoxy) group, a carboxy(C_{1-6} alkoxy) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkoxy) group, a carbamoyl(C_{1-6} alkoxy) group, an amino(C_{1-6} alkoxy) group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino(C_{1-6} alkoxy) group, a C_{3-7} cycloalkyl group, a C_{3-7} cycloalkyloxy group, a C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkyl) group, or C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkoxy) group;

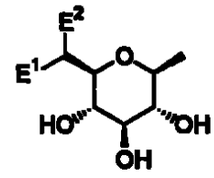
R^2 and R^3 independently represent a hydrogen atom, a hydroxy group, an amino group, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group, a cyano group, a carboxy group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, a carbamoyl group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino group, a halo(C_{1-6} alkyl) group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a cyano(C_{1-6} alkyl) group, a carboxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkyl) group, a carbamoyl(C_{1-6} alkyl) group, an amino(C_{1-6} alkyl) group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino(C_{1-6} alkyl) group, a halo(C_{1-6} alkoxy) group, a hydroxy(C_{1-6} alkoxy) group, a carboxy(C_{1-6} alkoxy) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkoxy) group, a carbamoyl(C_{1-6} alkoxy) group, an amino(C_{1-6} alkoxy) group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino(C_{1-6} alkoxy) group, a C_{3-7} cycloalkyl group, a C_{3-7} cycloalkyloxy group, a C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkyl) group, or C_{3-7} cycloalkyl(C_{1-6} alkoxy) group;

A^1 represents O, S or NR^9;

A^2 represents CH or N;

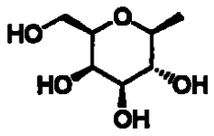
R^9 represents a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group;

G represents a group represented by a formula:



(G-1)

or a formula:



(G-2)

;

E^1 represents a hydrogen atom, a fluoine atom or a hydroxy group;

E^2 represents a hydrogen atom, a fluoine atom, a methyl group or a hydroxymethyl group;

[substituent group α]

a halogen atom, a hydroxy group, an amino group, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group, a halo(C_{1-6} alkyl) group, a halo(C_{1-6} alkoxy)group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkyl) group, a hydroxy(C_{1-6} alkoxy) group, an amino(C_{1-6} alkyl) group, an amino(C_{1-6} alkoxy) group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino group, a mono or di[hydroxy(C_{1-6} alkyl)]amino group, a C_{1-6} alkylsulfonyl group, a C_{1-6} alkylsulfonylamino group, a C_{1-6} alkylsulfonylamino(C_{1-6} alkyl) group, a carboxy group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, a sulfamoyl group and $-CON(R^H)R^I$

[substituent group β]

a halogen atom, a hydroxy group, an amino group, a C_{1-6} alkoxy group, a C_{1-6} alkylthio group, a halo(C_{1-6} alkoxy) group,

a halo(C_{1-6} alkylthio) group, a hydroxy(C_{1-6} alkoxy) group, a hydroxy(C_{1-6} alkylthio) group, an amino(C_{1-6} alkoxy) group, an amino(C_{1-6} alkylthio) group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino group, a mono or di[hydroxy(C_{1-6} alkyl)]amino group, an ureido group, a sulfamide group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)ureido group, a mono or di[hydroxy(C_{1-6} alkyl)]ureido group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)sulfamide group, a mono or di[hydroxy(C_{1-6} alkyl)]-sulfamide group, a C_{2-7} acylamino group, an amino(C_{2-7} acylamino) group, a C_{1-6} alkylsulfonyl group, a C_{1-6} alkylsulfonylamino group, a carbamoyl(C_{1-6} alkylsulfonylamino) group, a carboxy group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, $-CON(R^H)R^I$, and any of the following substituents (xxxvii) to (xxxxviii) which may have 1 to 3 substituents selected from the above substituent group α;

(xxxvii) a C_{6-10} aryl group, (xxxviii) C_{6-10} aryl-O-, (xxxix) a C_{6-10} aryl(C_{1-6} alkoxy) group, (xxxx) a C_{6-10} aryl(C_{1-6} alkylthio) group, (xxxxi) a heteroaryl group, (xxxxii) heteroaryl-O-, (xxxxiii) a C_{3-7} cycloalkyl group, (xxxxiv) C_{3-7} cycloalkyl-O-, (xxxxv) a heterocycloalkyl group, (xxxxvi) heterocycloalkyl-O-, (xxxxvii) an aliphatic cyclic amino group or (xxxxviii) an aromatic cyclic amino group

R^H and R^I independently represent a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group which may have 1 to 3 substituents selected from the following substituent group γ;

or both of R^H and R^I bind together with the neighboring nitrogen atom to form an aliphatic cyclic amino group which may have 1 to 3 substituents selected from the following substituent

group δ;

[substituent group γ]

a halogen atom, a hydroxy group, an amino group, a C_{1-6} alkoxy group, a halo(C_{1-6} alkoxy) group, a hydroxy(C_{1-6} alkoxy) group, an amino(C_{1-6} alkoxy) group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino group, a mono or di[hydroxy(C_{1-6} alkyl)]amino group, an ureido group, a sulfamide group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)ureido group, a mono or di[hydroxy(C_{1-6} alkyl)]ureido group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)sulfamide group, a mono or di[hydroxy(C_{1-6} alkyl)]-sulfamide group, a C_{2-7} acylamino group, an amino(C_{2-7} acylamino) group, a C_{1-6} alkylsulfonyl group, a C_{1-6} alkylsulfonylamino group, a carbamoyl(C_{1-6} alkylsulfonylamino) group, a carboxy group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, a sulfamoyl group and $-CON(R^J)R^K$

[substituent group δ]

a halogen atom, a hydroxy group, an amino group, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group, a halo(C_{1-6} alkyl) group, a halo(C_{1-6} alkoxy) group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkyl) group, a hydroxy(C_{1-6} alkoxy) group, an amino(C_{1-6} alkyl) group, an amino(C_{1-6} alkoxy) group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino group, a mono or di[hydroxy(C_{1-6} alkyl)]amino group, a C_{1-6} alkylsulfonyl group, a C_{1-6} alkylsulfonylamino group, a C_{1-6} alkylsulfonylamino(C_{1-6} alkyl) group, a carboxy group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, a sulfamoyl group and $-CON(R^J)R^K$

R^J and R^K independently represent a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group which may have any 1 to 3 substituents selected

from a hydroxy group, an amino group, a mono or di (C_{1-6} alkyl) amino group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group and a carbamoyl group;

or both of R^J and R^K bind together with the neighboring nitrogen atom to form an aliphatic cyclic amino group which may have any 1 to 3 substituents selected from a hydroxy group, an amino group, a mono or di(C_{1-6} alkyl)amino group, a C_{1-6} alkyl group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl group, a C_{2-7} alkoxycarbonyl(C_{1-6} alkyl) group and a carbamoyl group, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof.

2. A fused heterocyclic derivative as claimed in claim 1, wherein Q represents a methylene group, an ethylene group, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-SCH_2-$ or $-CH_2S-$, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof.

3. A fused heterocyclic derivative as claimed in claim 2, wherein Q represents an ethylene group, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof.

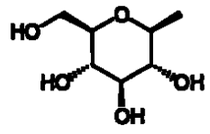
4. A fused heterocyclic derivative as claimed in claim 2, wherein Q represents a methylene group, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof.

5. A fused heterocyclic derivative as claimed in claim 1, wherein R^5 and R^6 independently represent a hydrogen atom, a hydroxy group, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group, a C_{2-6} alkenyl

group, a C_{2-6} alkynyl group, a C_{1-6} alkoxy group, a C_{2-6} alkenyloxy group, a C_{1-6} alkylthio group, a C_{2-6} alkenylthio group, a halo(C_{1-6} alkyl) group, a halo(C_{1-6} alkoxy) group, a halo(C_{1-6} alkylthio) group, a hydroxy(C_{1-6} alkyl) group, a hydroxy(C_{2-6} alkenyl) group, a hydroxy(C_{1-6} alkoxy) group or a hydroxy(C_{1-6} alkylthio) group, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof.

6. A fused heterocyclic derivative as claimed in any one of claims 1 to 5, wherein the ring A represents a benzene ring or a pyridine ring, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof.

7. A fused heterocyclic derivative as claimed in any one of claims 1 to 6, wherein G represents a group represented by the formula:



, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof.

8. A pharmaceutical composition comprising as an active ingredient a fused heterocyclic derivative as claimed in any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof.

9. A human SGLT inhibitor comprising as an active ingredient a fused heterocyclic derivative as claimed in any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof.

10. A human SGLT inhibitor as claimed in claim 9, wherein the SGLT is SGLT1 and/or SGLT2.

11. A human SGLT inhibitor as claimed in claim 9, which is an agent for the inhibition of postprandial hyperglycemia.

12. A human SGLT inhibitor as claimed in claim 9, which is an agent for the prevention or treatment of a disease associated with hyperglycemia.

13. A human SGLT inhibitor as claimed in claim 12, wherein the disease associated with hyperglycemia is a disease selected from the group consisting of diabetes, impaired glucose tolerance, diabetic complications, obesity, hyperinsulinemia, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, lipid metabolism disorder, atherosclerosis, hypertension, congestive heart failure, edema, hyperuricemia and gout.

14. A human SGLT inhibitor as claimed in claim 9, which is an agent for the inhibition of advancing impaired glucose tolerance into diabetes in a subject.

15. A pharmaceutical composition as claimed in claim 8, wherein the dosage form is sustained release formulation.

16. A human SGLT inhibitor as claimed in claim 9, wherein the dosage form is sustained release formulation.

17. A method for the inhibition of postprandial hyperglycemia, which comprises administering an effective amount of a fused heterocyclic derivative as claimed in any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof.

18. A method for the prevention or treatment of a disease associated with hyperglycemia, which comprises administering an effective amount of a fused heterocyclic derivative as claimed in any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof.

19. A method for the prevention or treatment as claimed in claim 18, wherein the disease associated with hyperglycemia is a disease selected from the group consisting of diabetes, impaired glucose tolerance, diabetic complications, obesity, hyperinsulinemia, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, lipid metabolism disorder, atherosclerosis, hypertension, congestive heart failure, edema, hyperuricemia and gout.

224/23

20. A method for the inhibition of advancing impaired glucose tolerance into diabetes in a subject, which comprises administering an effective amount of a fused heterocyclic derivative as claimed in any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof.

21. A use of a fused heterocyclic derivative as claimed in any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof for the manufacture of a pharmaceutical composition for the inhibition of postprandial hyperglycemia.

22. A use of a fused heterocyclic derivative as claimed in any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof for the manufacture of a pharmaceutical composition for the prevention or treatment of a disease associated with hyperglycemia.

23. A use as claimed in claim 22, wherein the disease associated with hyperglycemia is a disease selected from the group consisting of diabetes, impaired glucose tolerance, diabetic complications, obesity, hyperinsulinemia, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, lipid metabolism disorder, atherosclerosis, hypertension, congestive heart failure, edema, hyperuricemia and gout.

24. A use of a fused heterocyclic derivative as claimed in

any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof for the manufacture of a pharmaceutical composition for the inhibition of advancing impaired glucose tolerance into diabetes in a subject.

25. A pharmaceutical composition as claimed in claim 8, which comprises combination with at least one member selected from the group consisting of an insulin sensitivity enhancer, a glucose absorption inhibitor, a biguanide, an insulin secretion enhancer, a SGLT2 inhibitor, an insulin or insulin analogue, a glucagon receptor antagonist, an insulin receptor kinase stimulant, a tripeptidyl peptidase II inhibitor, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor, a protein tyrosine phosphatase-1B inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a glucose-6-phosphatase inhibitor, a fructose-bisphosphatase inhibitor, a pyruvate dehydrogenase inhibitor, a hepatic gluconeogenesis inhibitor, D-chiroinsitol, a glycogen synthase kinase-3 inhibitor, glucagon-like peptide-1, a glucagon-like peptide-1 analogue, a glucagon-like peptide-1 agonist, amylin, an amylin analogue, an amylin agonist, an aldose reductase inhibitor, an advanced glycation endproducts formation inhibitor, a protein kinase C inhibitor, a γ-aminobutyric acid receptor antagonist, a sodium channel antagonist, a transcript factor NF-κB inhibitor, a lipid peroxidase inhibitor, an *N*-acetylated-α-linked-acid-dipeptidase inhibitor, insulin-like growth factor-I, platelet-derived growth factor, a platelet-derived growth factor analogue, epidermal growth

factor, nerve growth factor, a carnitine derivative, uridine, 5-hydroxy-1-methylhydantoin, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, an antidiarrhoics, cathartics, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, a fibrate, a β_3-adrenoceptor agonist, an acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase inhibitor, probcol, a thyroid hormone receptor agonist, a cholesterol absorption inhibitor, a lipase inhibitor, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, a lipoxygenase inhibitor, a carnitine palmitoyl-transferase inhibitor, a squalene synthase inhibitor, a low-density lipoprotein receptor enhancer, a nicotinic acid derivative, a bile acid sequestrant, a sodium/bile acid cotransporter inhibitor, a cholesterol ester transfer protein inhibitor, an appetite suppressant, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a neutral endopeptidase inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an endothelin-converting enzyme inhibitor, an endothelin receptor antagonist, a diuretic agent, a calcium antagonist, a vasodilating antihypertensive agent, a sympathetic blocking agent, a centrally acting antihypertensive agent, an α_2-adrenoceptor agonist, an antiplatelets agent, a uric acid synthesis inhibitor, a uricosuric agent and a urinary alkalinizer.

26. A human SGLT inhibitor as claimed in claim 9, which comprises combination with at least one member selected from the group consisting of an insulin sensitivity enhancer, a glucose absorption inhibitor, a biguanide, an insulin secretion

enhancer, a SGLT2 inhibitor, an insulin or insulin analogue, a glucagon receptor antagonist, an insulin receptor kinase stimulant, a tripeptidyl peptidase II inhibitor, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor, a protein tyrosine phosphatase-1B inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a glucose-6-phosphatase inhibitor, a fructose-bisphosphatase inhibitor, a pyruvate dehydrogenase inhibitor, a hepatic gluconeogenesis inhibitor, D-chiroinsitol, a glycogen synthase kinase-3 inhibitor, glucagon-like peptide-1, a glucagon-like peptide-1 analogue, a glucagon-like peptide-1 agonist, amylin, an amylin analogue, an amylin agonist, an aldose reductase inhibitor, an advanced glycation endproducts formation inhibitor, a protein kinase C inhibitor, a γ-aminobutyric acid receptor antagonist, a sodium channel antagonist, a transcript factor NF-κB inhibitor, a lipid peroxidase inhibitor, an *N*-acetylated-α-linked-acid-dipeptidase inhibitor, insulin-like growth factor-I, platelet-derived growth factor, a platelet-derived growth factor analogue, epidermal growth factor, nerve growth factor, a carnitine derivative, uridine, 5-hydroxy-1-methylhydantoin, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, an antidiarrhoics, cathartics, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, a fibrate, a β_3-adrenoceptor agonist, an acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase inhibitor, probcol, a thyroid hormone receptor agonist, a cholesterol absorption inhibitor, a lipase inhibitor, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, a lipoxygenase inhibitor, a carnitine palmitoyl-transferase

inhibitor, a squalene synthase inhibitor, a low-density lipoprotein receptor enhancer, a nicotinic acid derivative, a bile acid sequestrant, a sodium/bile acid cotransporter inhibitor, a cholesterol ester transfer protein inhibitor, an appetite suppressant, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a neutral endopeptidase inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an endothelin-converting enzyme inhibitor, an endothelin receptor antagonist, a diuretic agent, a calcium antagonist, a vasodilating antihypertensive agent, a sympathetic blocking agent, a centrally acting antihypertensive agent, an α_2-adrenoceptor agonist, an antiplatelets agent, a uric acid synthesis inhibitor, a uricosuric agent and a urinary alkalinizer.

27. A method for the inhibition of postprandial hyperglycemia as claimed in claim 17, which comprises administering in combination with at least one member selected from the group consisting of an insulin sensitivity enhancer, a glucose absorption inhibitor, a biguanide, an insulin secretion enhancer, a SGLT2 inhibitor, an insulin or insulin analogue, a glucagon receptor antagonist, an insulin receptor kinase stimulant, a tripeptidyl peptidase II inhibitor, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor, a protein tyrosine phosphatase-1B inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a glucose-6-phosphatase inhibitor, a fructose-bisphosphatase inhibitor, a pyruvate dehydrogenase inhibitor, a hepatic gluconeogenesis inhibitor, D-chiroinsitol, a glycogen synthase kinase-3 inhibitor,

glucagon-like peptide-1, a glucagon-like peptide-1 analogue, a glucagon-like peptide-1 agonist, amylin, an amylin analogue, an amylin agonist, an aldose reductase inhibitor, an advanced glycation endproducts formation inhibitor, a protein kinase C inhibitor, a γ-aminobutyric acid receptor antagonist, a sodium channel antagonist, a transcript factor NF-κB inhibitor, a lipid peroxidase inhibitor, an *N*-acetylated-α-linked-acid-dipeptidase inhibitor, insulin-like growth factor-I, platelet-derived growth factor, a platelet-derived growth factor analogue, epidermal growth factor, nerve growth factor, a carnitine derivative, uridine, 5-hydroxy-1-methylhydantoin, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, an antidiarrhoics, cathartics, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, a fibrate, a β_3-adrenoceptor agonist, an acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase inhibitor, probcol, a thyroid hormone receptor agonist, a cholesterol absorption inhibitor, a lipase inhibitor, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, a lipoxygenase inhibitor, a carnitine palmitoyl-transferase inhibitor, a squalene synthase inhibitor, a low-density lipoprotein receptor enhancer, a nicotinic acid derivative, a bile acid sequestrant, a sodium/bile acid cotransporter inhibitor, a cholesterol ester transfer protein inhibitor, an appetite suppressant, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a neutral endopeptidase inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an endothelin-converting enzyme inhibitor, an endothelin receptor antagonist, a diuretic agent, a calcium antagonist,

a vasodilating antihypertensive agent, a sympathetic blocking agent, a centrally acting antihypertensive agent, an α_2-adrenoceptor agonist, an antiplatelets agent, a uric acid synthesis inhibitor, a uricosuric agent and a urinary alkalinizer.

28. A method for the prevention or treatment of a disease associated with hyperglycemia as claimed in claim 18, which comprises administering in combination with at least one member selected from the group consisting of an insulin sensitivity enhancer, a glucose absorption inhibitor, a biguanide, an insulin secretion enhancer, a SGLT2 inhibitor, an insulin or insulin analogue, a glucagon receptor antagonist, an insulin receptor kinase stimulant, a tripeptidyl peptidase II inhibitor, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor, a protein tyrosine phosphatase-1B inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a glucose-6-phosphatase inhibitor, a fructose-bisphosphatase inhibitor, a pyruvate dehydrogenase inhibitor, a hepatic gluconeogenesis inhibitor, D-chiroinsitol, a glycogen synthase kinase-3 inhibitor, glucagon-like peptide-1, a glucagon-like peptide-1 analogue, a glucagon-like peptide-1 agonist, amylin, an amylin analogue, an amylin agonist, an aldose reductase inhibitor, an advanced glycation endproducts formation inhibitor, a protein kinase C inhibitor, a γ-aminobutyric acid receptor antagonist, a sodium channel antagonist, a transcript factor NF-κB inhibitor, a lipid peroxidase inhibitor, an *N*-acetylated-α-linked-acid-dipeptidase inhibitor,

insulin-like growth factor-I, platelet-derived growth factor, a platelet-derived growth factor analogue, epidermal growth factor, nerve growth factor, a carnitine derivative, uridine, 5-hydroxy-1-methylhydantoin, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, an antidiarrhoics, cathartics, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, a fibrate, a β_3-adrenoceptor agonist, an acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase inhibitor, probcol, a thyroid hormone receptor agonist, a cholesterol absorption inhibitor, a lipase inhibitor, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, a lipoxygenase inhibitor, a carnitine palmitoyl-transferase inhibitor, a squalene synthase inhibitor, a low-density lipoprotein receptor enhancer, a nicotinic acid derivative, a bile acid sequestrant, a sodium/bile acid cotransporter inhibitor, a cholesterol ester transfer protein inhibitor, an appetite suppressant, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a neutral endopeptidase inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an endothelin-converting enzyme inhibitor, an endothelin receptor antagonist, a diuretic agent, a calcium antagonist, a vasodilating antihypertensive agent, a sympathetic blocking agent, a centrally acting antihypertensive agent, an α_2-adrenoceptor agonist, an antiplatelets agent, a uric acid synthesis inhibitor, a uricosuric agent and a urinary alkalinizer.

29. A method for the inhibition of advancing impaired glucose tolerance into diabetes in a subject as claimed in claim 19,

which comprises administering in combination with at least one member selected from the group consisting of an insulin sensitivity enhancer, a glucose absorption inhibitor, a biguanide, an insulin secretion enhancer, a SGLT2 inhibitor, an insulin or insulin analogue, a glucagon receptor antagonist, an insulin receptor kinase stimulant, a tripeptidyl peptidase II inhibitor, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor, a protein tyrosine phosphatase-1B inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a glucose-6-phosphatase inhibitor, a fructose-bisphosphatase inhibitor, a pyruvate dehydrogenase inhibitor, a hepatic gluconeogenesis inhibitor, D-chiroinsitol, a glycogen synthase kinase-3 inhibitor, glucagon-like peptide-1, a glucagon-like peptide-1 analogue, a glucagon-like peptide-1 agonist, amylin, an amylin analogue, an amylin agonist, an aldose reductase inhibitor, an advanced glycation endproducts formation inhibitor, a protein kinase C inhibitor, a γ-aminobutyric acid receptor antagonist, a sodium channel antagonist, a transcript factor NF-κB inhibitor, a lipid peroxidase inhibitor, an *N*-acetylated-α-linked-acid-dipeptidase inhibitor, insulin-like growth factor-I, platelet-derived growth factor, a platelet-derived growth factor analogue, epidermal growth factor, nerve growth factor, a carnitine derivative, uridine, 5-hydroxy-1-methylhydantoin, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, an antidiarrhoics, cathartics, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, a fibrate, a β_3-adrenoceptor agonist, an acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase inhibitor, probcol,

a thyroid hormone receptor agonist, a cholesterol absorption inhibitor, a lipase inhibitor, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, a lipoxygenase inhibitor, a carnitine palmitoyl-transferase inhibitor, a squalene synthase inhibitor, a low-density lipoprotein receptor enhancer, a nicotinic acid derivative, a bile acid sequestrant, a sodium/bile acid cotransporter inhibitor, a cholesterol ester transfer protein inhibitor, an appetite suppressant, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a neutral endopeptidase inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an endothelin-converting enzyme inhibitor, an endothelin receptor antagonist, a diuretic agent, a calcium antagonist, a vasodilating antihypertensive agent, a sympathetic blocking agent, a centrally acting antihypertensive agent, an α_2-adrenoceptor agonist, an antiplatelets agent, a uric acid synthesis inhibitor, a uricosuric agent and a urinary alkalinizer.

30. A use of (A) a fused heterocyclic derivative as claimed in any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof and (B) at least one member selected from the group consisting of an insulin sensitivity enhancer, a glucose absorption inhibitor, a biguanide, an insulin secretion enhancer, a SGLT2 inhibitor, an insulin or insulin analogue, a glucagon receptor antagonist, an insulin receptor kinase stimulant, a tripeptidyl peptidase II inhibitor, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor, a protein tyrosine

phosphatase-1B inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a glucose-6-phosphatase inhibitor, a fructose-bisphosphatase inhibitor, a pyruvate dehydrogenase inhibitor, a hepatic gluconeogenesis inhibitor, D-chiroinsitol, a glycogen synthase kinase-3 inhibitor, glucagon-like peptide-1, a glucagon-like peptide-1 analogue, a glucagon-like peptide-1 agonist, amylin, an amylin analogue, an amylin agonist, an aldose reductase inhibitor, an advanced glycation endproducts formation inhibitor, a protein kinase C inhibitor, a γ-aminobutyric acid receptor antagonist, a sodium channel antagonist, a transcript factor NF-κB inhibitor, a lipid peroxidase inhibitor, an *N*-acetylated-α-linked-acid-dipeptidase inhibitor, insulin-like growth factor-I, platelet-derived growth factor, a platelet-derived growth factor analogue, epidermal growth factor, nerve growth factor, a carnitine derivative, uridine, 5-hydroxy-1-methylhydantoin, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, an antidiarrhoics, cathartics, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, a fibrate, a β_3-adrenoceptor agonist, an acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase inhibitor, probcol, a thyroid hormone receptor agonist, a cholesterol absorption inhibitor, a lipase inhibitor, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, a lipoxygenase inhibitor, a carnitine palmitoyl-transferase inhibitor, a squalene synthase inhibitor, a low-density lipoprotein receptor enhancer, a nicotinic acid derivative, a bile acid sequestrant, a sodium/bile acid cotransporter inhibitor, a cholesterol ester transfer protein inhibitor, an

appetite suppressant, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a neutral endopeptidase inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an endothelin-converting enzyme inhibitor, an endothelin receptor antagonist, a diuretic agent, a calcium antagonist, a vasodilating antihypertensive agent, a sympathetic blocking agent, a centrally acting antihypertensive agent, an α_2-adrenoceptor agonist, an antiplatelets agent, a uric acid synthesis inhibitor, a uricosuric agent and a urinary alkalinizer, for the manufacture of a pharmaceutical composition for the inhibition of postprandial hyperglycemia.

31. A use of (A) a fused heterocyclic derivative as claimed in any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof and (B) at least one member selected from the group consisting of an insulin sensitivity enhancer, a glucose absorption inhibitor, a biguanide, an insulin secretion enhancer, a SGLT2 inhibitor, an insulin or insulin analogue, a glucagon receptor antagonist, an insulin receptor kinase stimulant, a tripeptidyl peptidase II inhibitor, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor, a protein tyrosine phosphatase-1B inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a glucose-6-phosphatase inhibitor, a fructose-bisphosphatase inhibitor, a pyruvate dehydrogenase inhibitor, a hepatic gluconeogenesis inhibitor, D-chiroinsitol, a glycogen synthase kinase-3 inhibitor, glucagon-like peptide-1, a glucagon-like peptide-1 analogue, a glucagon-like peptide-1 agonist, amylin,

an amylin analogue, an amylin agonist, an aldose reductase inhibitor, an advanced glycation endproducts formation inhibitor, a protein kinase C inhibitor, a γ-aminobutyric acid receptor antagonist, a sodium channel antagonist, a transcript factor NF-κB inhibitor, a lipid peroxidase inhibitor, an *N*-acetylated-α-linked-acid-dipeptidase inhibitor, insulin-like growth factor-I, platelet-derived growth factor, a platelet-derived growth factor analogue, epidermal growth factor, nerve growth factor, a carnitine derivative, uridine, 5-hydroxy-1-methylhydantoin, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, an antidiarrhoics, cathartics, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, a fibrate, a β_3-adrenoceptor agonist, an acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase inhibitor, probcol, a thyroid hormone receptor agonist, a cholesterol absorption inhibitor, a lipase inhibitor, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, a lipoxygenase inhibitor, a carnitine palmitoyl-transferase inhibitor, a squalene synthase inhibitor, a low-density lipoprotein receptor enhancer, a nicotinic acid derivative, a bile acid sequestrant, a sodium/bile acid cotransporter inhibitor, a cholesterol ester transfer protein inhibitor, an appetite suppressant, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a neutral endopeptidase inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an endothelin-converting enzyme inhibitor, an endothelin receptor antagonist, a diuretic agent, a calcium antagonist, a vasodilating antihypertensive agent, a sympathetic blocking agent, a centrally acting

antihypertensive agent, an α_2-adrenoceptor agonist, an antiplatelets agent, a uric acid synthesis inhibitor, a uricosuric agent and a urinary alkalinizer, for the manufacture of a pharmaceutical composition for the prevention or treatment of a disease associated with hyperglycemia.

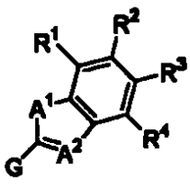
32. A use of (A) a fused heterocyclic derivative as claimed in any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof and (B) at least one member selected from the group consisting of an insulin sensitivity enhancer, a glucose absorption inhibitor, a biguanide, an insulin secretion enhancer, a SGLT2 inhibitor, an insulin or insulin analogue, a glucagon receptor antagonist, an insulin receptor kinase stimulant, a tripeptidyl peptidase II inhibitor, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor, a protein tyrosine phosphatase-1B inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a glucose-6-phosphatase inhibitor, a fructose-bisphosphatase inhibitor, a pyruvate dehydrogenase inhibitor, a hepatic gluconeogenesis inhibitor, D-chiroinsitol, a glycogen synthase kinase-3 inhibitor, glucagon-like peptide-1, a glucagon-like peptide-1 analogue, a glucagon-like peptide-1 agonist, amylin, an amylin analogue, an amylin agonist, an aldose reductase inhibitor, an advanced glycation endproducts formation inhibitor, a protein kinase C inhibitor, a γ-aminobutyric acid receptor antagonist, a sodium channel antagonist, a transcript factor NF-κB inhibitor, a lipid peroxidase inhibitor, an *N*-acetylated-α-linked-acid-dipeptidase inhibitor,

insulin-like growth factor-I, platelet-derived growth factor, a platelet-derived growth factor analogue, epidermal growth factor, nerve growth factor, a carnitine derivative, uridine, 5-hydroxy-1-methylhydantoin, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, an antidiarrhoics, cathartics, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, a fibrate, a β_3-adrenoceptor agonist, an acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase inhibitor, probcol, a thyroid hormone receptor agonist, a cholesterol absorption inhibitor, a lipase inhibitor, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, a lipoxygenase inhibitor, a carnitine palmitoyl-transferase inhibitor, a squalene synthase inhibitor, a low-density lipoprotein receptor enhancer, a nicotinic acid derivative, a bile acid sequestrant, a sodium/bile acid cotransporter inhibitor, a cholesterol ester transfer protein inhibitor, an appetite suppressant, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a neutral endopeptidase inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an endothelin-converting enzyme inhibitor, an endothelin receptor antagonist, a diuretic agent, a calcium antagonist, a vasodilating antihypertensive agent, a sympathetic blocking agent, a centrally acting antihypertensive agent, an α_2-adrenoceptor agonist, an antiplatelets agent, a uric acid synthesis inhibitor, a uricosuric agent and a urinary alkalinizer, for the manufacture of a pharmaceutical composition for the inhibition of advancing impaired glucose tolerance into diabetes in a subject.

240 230

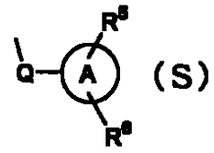
ABSTRACT

The present invention provides nitrogen-containing fused cyclic derivatives represented by the following general formula or pharmaceutically acceptable salts thereof, or prodrugs thereof, which exhibit an excellent inhibitory activity in human SGLT and are useful as agents for the prevention or treatment of a disease associated with hyperglycemia such as diabetes, postprandial hyperglycemia, impaired glucose tolerance, diabetic complications or obesity, in the formula one of R^1 and R^4 represents a group represented by the following general formula (S) (in which R^5 and R^6 represent H, OH, a halogen atom, etc.; Q represents an alkylene group etc.; and ring A represents an aryl group etc.), and the other represents H, OH, an amino group, etc.; R^2 and R^3 represent H, OH, an amino group, a halogen atom, and an optionally substituted alkyl group, etc.; A^1 represents O, S, etc.; A^2 represents CH or N; G represents a group represented by the following general formula (G-1) or (G-2) (E^1 represents H, F or OH; and E^2 represents H, F, a methyl group, etc.), and pharmaceutical compositions comprising the same, and pharmaceutical uses thereof.

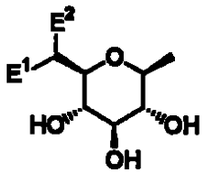


(I)

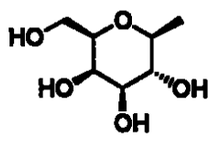
~~244~~ 239



(S)



(G-1)



(G-2)

(12) 許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2005年9月15日 (15.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/085265 A1

(51) 国際特許分類7: C07H 17/00, A61K 31/7042, A61P 3/04, 3/06, 3/10, 7/10, 9/10, 9/12, 19/06

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/004152

(22) 国際出願日: 2005年3月3日 (03.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-61429 2004年3月4日 (04.03.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県 松本市 芳野 １９番４８号 Nagano (JP).

(72) 発明者; および

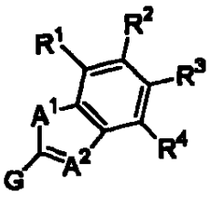
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 伏見 信彦 (FUSHIMI,Nobuhiko) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町大字柏原４３６５−１ キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 藤倉 秀紀 (FUJIKURA,Hideki) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町大字柏原４３６５−１ キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 伊佐治 正 (ISAJI,Masayuki) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町大字柏原４３６５−１ キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,

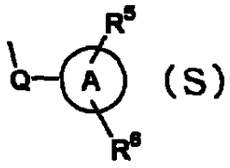
[続葉有]

(54) Título: DERIVADOS HETEROCÍCLICOS FUSIONADOS, COMPOSICIONES MEDICINALES QUE LOS COMPRENDEN, Y SU USO MÉDICO

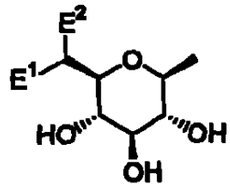
(54) 発明の名称: 縮合ヘテロ環誘導体、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途



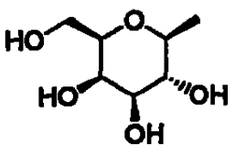
(I)



(S)



(G-1)



(G-2)

(57) Extracto: Un derivado de anillo fusionado nitrogenado representado por la siguiente fórmula general (I), su sal o profármaco farmacológicamente aceptables. Estos poseen actividad inhibidora de SGLT humano y son útiles como agentes preventivos o terapéuticos para enfermedades atribuibles a hiperglucemia, tales como diabetes, hiperglucemia posprandial, tolerancia anormal a la glucosa, complicaciones de diabetes y obesidad. [En la fórmula (I), uno de R^1 y R^4 representa un grupo representado por la siguiente fórmula general (S) (en donde R^5 y R^6 cada uno representa H, OH, halógeno, etc.; Q representa alquileno, etc.; y anillo A representa arilo, etc.) y el otro representa H, OH, amino, etc.; R^2 y R^3 cada uno representa H, OH, amino, halógeno, alquilo sustituido de manera opcional, etc.; A^1 representa O, S, etc.; A^2 representa CH ó N; y G representa un grupo representado por la siguiente fórmula general (G-1) (en donde E^1 es H, F, ó OH y E^2 representa H, F, metilo, etc.) o el grupo representado por la siguiente fórmula general (G-2).]

WO 2005/085265 A1

ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

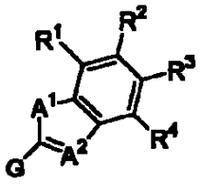
添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

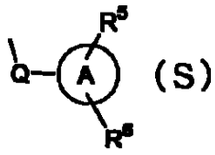
(57) 要約:

本発明は、ヒトＳＧＬＴ活性阻害作用を発現し、糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症等の、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤として有用な、下記一般式（Ｉ）で表される含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ

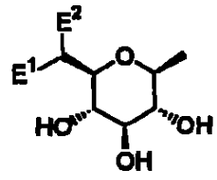
〔R¹及びR⁴は一方が下記一般式（Ｓ）で表される基（R⁵及びR⁶はH、OH、ハロゲン原子等；Qはアルキレン基等；環Aはアリール基等）、他方がH、OH、アミノ基等；R²及びR³はH、OH、アミノ基、ハロゲン原子、置換可アルキル等；A¹はO、S等；A²はCH又はN；Gは下記一般式（Ｇ－１）又は（Ｇ－２）で表される基（E¹はH、Ｆ又はOH；E²はH、Ｆ、メチル基等）〕、並びにそれを含有する医薬組成物及びその医薬用途を提供するものである。



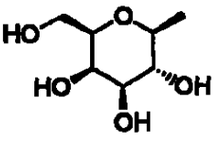
（Ｉ）



（Ｓ）



（Ｇ－１）



（Ｇ－２）

244 242

DESCRIPCIÓN

DERIVADOS HETEROCÍCLICOS FUSIONADOS, COMPOSICIONES MEDICINALES QUE LOS COMPRENDEN, Y SU USO MÉDICO

Campo Técnico

La presente invención se refiere a derivados heterocíclicos fusionados, sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, que son útiles como medicamentos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a sus usos farmacéuticos.

Más particularmente, la presente invención se relaciona con derivados heterocíclicos fusionados que poseen una actividad inhibidora en el SGLT humano, sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables que son útiles como agentes para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia tal como diabetes, tolerancia anormal a la glucosa, complicaciones diabéticas u obesidad, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y sus usos farmacéuticos.

Arte Previo

La diabetes es una de las enfermedades relacionadas con el estilo de vida, con el cambio en los hábitos alimenticios y la falta de ejercicio. Por consiguiente, los pacientes con diabetes se someten a dieta y a terapias de ejercicio. Más aún, cuando se dificultan un control suficiente y un cumplimiento continuo, se lleva a cabo simultáneamente un tratamiento con medicamentos. Además, se ha confirmado por estudios clínicos a gran escala que es necesario poner en práctica un control estricto a largo plazo del nivel de azúcar en la sangre, con el fin de evitar mediante tratamiento la ocurrencia de diabetes y la evolución de complicaciones diabéticas en los pacientes (por ejemplo, véase las siguientes Referencias 1 y 2). Más aún, muchos estudios epidemiológicos sobre tolerancia anormal a la glucosa y macroangiopatía muestran que la tolerancia anormal a la glucosa como el

tipo límite es también un factor de riesgo en la macroangiopatía, al igual que la diabetes. Por lo tanto, se han acometido las necesidades de mejorar la hiperglucemia posprandial (por ejemplo, véase la siguiente Referencia 3).

En años recientes, el desarrollo de varios agentes antidiabéticos ha venido progresando, frente al telón de fondo de un rápido aumento de pacientes con diabetes. Por ejemplo, se han empelado agentes antidiabéticos tales como biguanidas, sulfonilureas, intensificadores de sensibilidad a la insulina, inhibidores de α-glucosidasa, y similares. Sin embargo, las biguanidas y sulfonilureas muestran ocasionalmente efectos adversos tales como acidosis láctica e hipoglucemia, respectivamente. Algunas veces los intensificadores de sensibilidad a la insulina manifiestan efectos indeseados tales como edema, y están implicados en el avance de la obesidad. Adicionalmente, los inhibidores de α-glucosidasa, que retrasan la digestión de carbohidratos y la absorción en el intestino delgado, se emplean para mejorar la hiperglucemia posprandial. Se ha informado igualmente que la acarbosa, uno de los inhibidores de α-glucosidasa, tienen el efecto de prevenir o retrasar la incidencia de diabetes cuando se aplica a pacientes con tolerancia anormal a la glucosa (por ejemplo, véase la siguiente Referencia 4). No obstante, como los inhibidores de α-glucosidasa no afectan los niveles elevados de glucosa ingiriendo un monosacárido de glucosa (por ejemplo, véase la siguiente Referencia 5), con composiciones recientemente cambiantes de azúcares en las comidas, se ha manifestado el deseo de un rango más amplio de actividades que inhiban la absorción de carbohidratos.

En años recientes, han venido avanzando la investigación y desarrollo de nuevos tipos de agentes antidiabéticos, que promueven la excreción de glucosa urinaria y reduzcan el nivel de glucosa sanguínea previniendo la reabsorción del exceso de glucosa en el riñón (por ejemplo, véase la siguiente Referencia 6). Adicionalmente, se informa que el SGLT2 (transportador 2 de glucosa dependiente de sodio) está presente en el segmento S1 del túbulo proximal del riñón y participa principalmente en la reabsorción de glucosa filtrada a través del glomérulo (por ejemplo, véase la

siguiente Referencia 7). Por consiguiente, inhibir la actividad del SGLT2 humano previene la reabsorpción del exceso de glucosa en el riñón; en consecuencia, promueve la excreción del exceso de glucosa a través de la orina, y normaliza el nivel de glucosa sanguínea. Además, puesto que tales agentes para promover la excreción del exceso de glucosa eliminan el exceso de glucosa a través de la orina y, en consecuencia, se disminuye la acumulación en el cuerpo, se espera también que tengan un efecto preventivo o aliviador sobre la obesidad, aparte de un efecto diurútico. Más aún, se considera que los agentes son útiles para varias enfermedades relacionadas que ocurren concomitantemente a la evolución de la diabetes u obesidad debido a la hiperglucemia.

Más aún, se sabe que SGLT1, el transportador 1 de glucosa dependiente de sodio, existe en el intestino delgado, que controla la absorción de carbohidratos. Se ha informado que la insuficiencia de la absorción de glucosa y galactosa se presenta en pacientes con disfunción debido a anormalidades congénitas del SGLT1 humano (por ejemplo, véanse las siguientes Referencias 8-10). Adicionalmente, se ha confirmado que SGLT1 está implicado en la absorción de glucosa y galactosa (por ejemplo, véanse las siguientes Referencias 11 y 12). Además, está confirmado que el mARN y la proteína de SGLT1 aumentan, y la absorción de glucosa se aceleran en ratas OLETF y en ratas con síntomas diabéticos inducidos por estreptozotocina (por ejemplo, véanse las siguientes Referencias 13 y 14). Generalmente, en pacientes con "diabetes, se incrementan la digestión y absorción de carbohidratos. Por ejemplo, está confirmado que mARN y la proteína de SGLT1 se aumentan en forma elevada en el intestino delgado humano (por ejemplo, véase la siguiente Referencia 15). Por lo tanto, bloquear una actividad SGLT1 humano inhibe la absorción de carbohidratos tales como glucosa en el intestino delgado; en consecuencia puede prevenir el incremento del nivel de azúcar en la sangre. En especial, se considera que retrasando la absorción de glucosa, con base en el mecanismo ya mencionado, es efectivo para normalizar la hiperglucemia posprandial.

Por lo tanto, se ha deseado un desarrollo rápido de agentes antidiabéticos con un novedoso mecanismo de acción, que posean una actividad inhibidora en SGLT humano, para mejorar o resolver los problemas ya mencionados.

Derivados heterocíclicos fusionados contemplados en la presente invención son compuestos enteramente novedosos. Nunca se ha informado que estos derivados tengan actividad inhibidora sobre SGLT1 y/o SGLT2 e inhiban la absorción de glucosa y galactosa en el intestino delgado, o sean útiles como agentes para inhibir la reabsorción del exceso de glucosa en el riñón.

Referencia 1: The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, N. Engl. J. Med., 1993.9, Vol.329, No.14, pp. 977-986;

Referencia 2: UK Prospective Diabetes Study Group, Lancet, 1998.9, Vol. 352, No.9131, pp.837-853;

Referencia 3: Makoto TOMINAGA, Endocrinology & Diabetology, 2001.11, Vol. 13, No. 5, pp. 534-542;

Referencia 4: Jean-Louis Chiasson and 5 persons, Lancet, 2002.6, Vol.359, No. 9323, pp. 2072-2077;

Referencia 5: Hiroyuki ODAKA and 3 persons, Journal of Japanese Society of Nutrition and Food Science, 1992, Vol. 45, p. 27;

Referencia 6: Luciano Rossetti and 4 persons, J. Clin. Invest., 1987.5, Vol. 79, pp. 1510-1515;

Referencia 7: Yoshikatsu Kanai and 4 persons, J. Clin. Invest., 1994.1, Vol. 93, pp. 397-404;

Referencia 8: Tadao BABA and 1 person, Supplementary volume of Nippon Rinsho, Ryoikibetsu Shokogun, 1998, No. 19, pp. 552-554;

Referencia 9: Michihiro KASAHARA and 2 persons, Saishin Igaku, 1996.1, Vol. 51, No. 1, pp. 84-90;

Referencia 10: Tomofusa TSUCHIYA and 1 person, Nippon Rinsho, 1997.8, Vol. 55, No. 8, pp. 2131-2139;

Referencia 11: Yoshikatsu KANAI, Kidney and Dialysis, 1998.12, Vol. 45, extra edition, pp. 232-237;

247 246

Referencia 12: E. Turk and 4 persons, Nature, 1991.3, Vol. 350, pp. 354-356;

Referencia 13: Y. Fujita and 5 persons, Diabetologia, 1998, Vol. 41, pp. 1459-1466;

Referencia 14: J. Dyer and 5 persons, Biochemical Society Transactions, 1997, Vol. 25, p.479S;

Referencia 15: J. Dyer and 4 persons, American Journal of Physiology, 2002.2, Vol. 282, No.2, pp. G241-G248

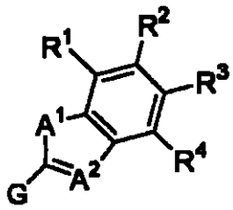
Divulgación de la Invención

Los presentes inventores han estudiado seriamente para descubrir compuestos que posean una actividad inhibidora en SGLT humano. Como resultado, se descubrió que ciertos derivados heterocíclicos fusionados representados por la siguiente fórmula general (I) muestran una actividad inhibidora en SGLT1 y/o SGLT2 humano y son excelentes agentes que poseen actividad inhibidora en el aumento del nivel de glucosa sanguínea o disminuyendo el nivel de glucosa sanguínea como se muestra más adelante, formando así la base de la presente invención.

La presente invención tiene por objeto proveer compuestos novedosos que muestren una actividad inhibidora en SGLT humano, composiciones farmacéuticas que los comprendan y sus usos farmacéuticos.

Es decir, la presente invención se refiere a

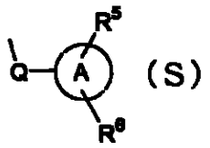
[1] un derivado heterocíclico fusionado representado por la siguiente fórmula general (I):



(I)

en donde

uno de R^1 y R^4 representa un grupo representado por la fórmula general:



(S)

[en la fórmula R^5 y R^6 independientemente representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{2-6} alquenilo, un grupo C_{2-6} alquinilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{2-6}alqueniloxi, un grupo C_{1-6}alquiltio, un grupo C_{2-6}alqueniltio, un grupo halo(C_{1-6} alquil), un grupo halo(C_{1-6} alcoxi), un grupo halo(C_{1-6} alquiltio), un grupo hidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo hidroxi(C_{2-6} alquenil), un grupo hidroxi(C_{1-6} alcoxi), un grupo hidroxi (C_{1-6} alquiltio), un grupo carboxi, un grupo carboxi(C_{1-6} alquil), un grupo carboxi(C_{2-6} alquenil), un grupo carboxi(C_{1-6} alcoxi), un grupo carboxi{C_{1-6} alquiltio), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alquil), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{2-6} alquenil), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alcoxi), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alquiltio), un grupo C_{1-6} alquilsulfinilo, un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo, -U-V-W-N(R^7)-Z, o cualquier de los siguientes sustituyentes (i) a (xxviii) que pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente α en el anillo;

(i) un grupo C_{6-10}arilo, (ii) C_{6-10} aril-O-, (iii) C_{6-10} aril-S-, (iv) un grupo C_{6-10} aril(C_{1-6}alquil), (v) un grupo C_{6-10} aril(C_{1-6} alcoxi), (vi) un grupo C_{6-10} aril(C_{1-6} alquiltio), (vii) un grupo heteroarilo, (viii) heteroaril-O-, (ix) heteroaril-S-, (x) un grupo heteroaril(C_{1-6} alquil), (xi) un grupo heteroaril(C_{1-6} alcoxi), (xii) un grupo heteroaril(C_{1-6}alquiltio), (xiii) un grupo C_{3-7} cicloalquilo, (xiv) C_{3-7} cicloalquil-O-, (xv) C_{3-7} cicloalquil-S-, (xvi) un grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6}alquil), (xvii) un grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6} alcoxi), (xviii) un grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6} alquiltio), (xix) un grupo heterocicloalquilo, (xx) heterocicloalquil-O-, (xxi) heterocicloalquil-S-, (xxii) un grupo heterocicloalquil(C_{1-6} alquil), (xxiii) un grupo heterocicloalquil(C_{1-6} alcoxi), (xxiv) un grupo heterocicloalquil(C_{1-6} alquiltio), (xxv) un grupo amino cíclico aromático, (xxvi) un grupo amino (C_{1-6} alquil) cíclico aromático o (xxvii) un grupo amino (C_{1-6} alcoxi) cíclico

aromático, (xxviii) un grupo amino(C_{1-6} alquiltio) cíclico aromático,

J representa un grupo C_{1-6} alquileno que puede tener un grupo hidroxi, o un grupo C_{2-6} alquenileno;

U representa -O-, -S- o un enlace simple y siempre que por lo menos uno de V y W no sea un enlace simple cuando U es -O- o -S-);

V representa un grupo C_{1-6} alquileno que pueden tener un grupo hidroxi, un grupo C_{2-6} alquenileno o un enlace simple;

W representa -CO-, -SO_2-, -C(=NH)- o un enlace simple;

Z independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo C_{6-10} aril (C_{2-7} alcoxicarbonil), un grupo formilo, -R^A, -COR^B, -SO_2R^B, -$C0N(R^C)R^D$, -$CSN(R^C)R^D$, -SO_2NHR^A o -$C(=NR^E)N(R^F)R^G$;

R^7, R^A, R^C y R^D independientemente representan un átomo de hidrógeno, un grupo C_{1-6} alquilo que pueden tener 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente **p**, o cualquier de los siguientes sustituyentes (xxix) a (xxxii) que pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente **α**;

(xxix) un grupo C_{6-10} arilo, (xxx) un grupo heteroarilo, (xxxi) un grupo C_{3-7} cicloalquilo o (xxxii) un grupo heterocicloalquilo

o Z y R^7 se unen entre sí con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente **α**;

o R^C y R^D se unen entre sí con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente **α**;

R^B representa un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino, un grupo C_{6-10} arilsulfonilamino, un grupo C_{1-6} alquilo que puede tener 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente **β**, o cualquier de los siguientes sustituyentes (xxxiii) a (xxxvi) que pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente **α**;

(xxxiii) un grupo C_{6-10} arilo, (xxxiv) un grupo heteroarilo, (xxxv) un

grupo C_{3-7} cicloalquilo o (xxxvi) un grupo heterocicloalquilo,

R^E, R^F y R^G independientemente representan un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo carbamoilo, un grupo C_{2-7} acilo, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo C_{6-10} aril(C_{2-7} alcoxicarbonil), un grupo nitro, un grupo C_{1-6}-alquilsulfonilo, un grupo sulfamida, un grupo carbamimidoilo, o un grupo C_{1-6} alquilo que puede tener 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente **β**;

o R^E y R^F se unen entre sí para formar un grupo etileno;

o R^F y R^G se unen entre sí con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico alifático que puede tener cualquier sustituyente seleccionado del siguiente grupo sustituyente **α**;

Q representa -C_{1-6} alquilen-, -C_{2-6} alquenilen-, -C_{2-6} alquinilen-, -C_{1-6} alquilen-O-, -C_{1-6} alquilen-S-, -O-C_{1-6} alquilen-, -S-C_{1-6} alquilen-, -C_{1-6} alquilen-O-C_{1-6} alquilen-, -C_{1-6} alquilen-S-C_{1-6} alquilen-, -CON(R^8)-, -N(R^8)CO-, -C_{1-6} alquilen-CON(R^8)- o -CON(R^8)-C_{1-6} alquilen-;

R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo;

anillo A representa un grupo C_{6-10} arilo o un grupo heteroarilo] y el otro representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di (C_{1-6} alquil)amino, un grupo halo(C_{1-6} alquil), un grupo hidroxi (C_{1-6} alquil), un grupo ciano (C_{1-6} alquil), un grupo carboxi (C_{1-6} alquil), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6}alquil), un grupo carbamoil(C_{1-6}alquil), un grupo amino(C_{1-6} alquil), un grupo mono o di(C_{1-6} alquil)amino(C_{1-6} alquil), un grupo halo(C_{1-6} alcoxi), un grupo hidroxi (C_{1-6} alcoxi), un grupo carboxi(C_{1-6} alcoxi), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alcoxi), un grupo carbamoil(C_{1-6} alcoxi), un grupo amino(C_{1-6} alcoxi), un grupo mono o di(C_{1-6}alquil) amino(C_{1-6}alcoxi), un grupo C_{3-7} cicloalquilo, un grupo C_{3-7} cicloalquiloxi, un grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6} alquil), o un grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6} alcoxi);

R^2 y R^3 independientemente representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6}

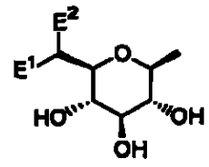
alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di(C_{1-6} alquil)amino, un grupo halo(C_{1-6} alquil), un grupo hidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo ciano(C_{1-6} alquil), un grupo carboxi (C_{1-6} alquil), un grupo C_{2-7}alcoxicarbonil(C_{1-6}alquil), un grupo carbamoil(C_{1-6} alquil), un grupo amino(C_{1-6} alquil), un grupo mono o di(C_{1-6} alquil)amino(C_{1-6} alquil), un grupo halo(C_{1-6} alcoxi), un grupo hidroxi(C_{1-6}alcoxi), un grupo carboxi (C_{1-6}alcoxi), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alcoxi), un grupo carbamoil(C_{1-6} alcoxi), un grupo amino(C_{1-6} alcoxi), un grupo mono o di(C_{1-6} alquil)amino(C_{1-6} alcoxi), un grupo C_{3-7} cicloalquilo, un grupo C_{3-7} cicloalquiloxi, un grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6} alquil), o un grupo C_{3-7} cicloalquil (C_{1-6} alcoxi);

A^1 representa O, S o NR^9;

A representa CH o N;

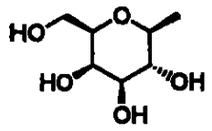
R^9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo;

G representa un grupo representado por la fórmula:



(G-1)

o la fórmula:



(G-2)

E^1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo hidroxi;

E^2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo metilo o un grupo hidroximetilo; [grupo sustituyente α]

un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo amino, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo halo (C_{1-6} alquil), un grupo halo (C_{1-6} alcoxi), un grupo hidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6}alquil), un grupo hidroxi (C_{1-6} alcoxi), un grupo amino (C_{1-6} alquil), un

grupo amino (C_{1-6} alcoxi), un grupo mono o di(C_{1-6} alquil)amino, un grupo mono o di[hidroxi(C_{1-6} alquil)]amino, un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo, un grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino, un grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino (C_{1-6} alquil), un grupo carboxi, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo sulfamoilo y -CON(R^{H})R^{I}

[grupo sustituyente β]

un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo amino, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{1-6} alquiltio, un grupo halo(-C_{1-6} alcoxi), un grupo halo (C_{1-6} alquiltio), un grupo hidroxi(C_{1-6} alcoxi), un grupo hidroxi(C_{1-6} alquiltio), un grupo amino(C_{1-6} alcoxi), un grupo amino (C_{1-6} alquiltio), un grupo mono o di (C_{1-6} alquil) amino, un grupo mono o di[hidroxi(C_{1-6} alquil)]amino, un grupo ureido, un grupo sulfamida, un grupo mono o di(C_{1-6} alquil)ureido, un grupo mono o di[hidroxi(C_{1-6} alquil)]ureido, un grupo mono o di(C_{1-6} alquil)sulfamida, un grupo mono o di[hidroxi(C_{1-6} alquil)]-sulfamida, un grupo C_{2-7} acilamino, un grupo amino (C_{2-7} acilamino), un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo, un grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino, un grupo carbamoil(C_{1-6} alquilsulfonilamino), un grupo carboxi, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, -CON(R^{H})R^{I}, y cualquier de los siguientes sustituyentes (xxxvii) a(xxxxviii) que pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del anterior grupo sustituyente α;

(xxxvii) un grupo C_{6-10} arilo, (xxxviii) C_{6-10} aril-O-, (xxxix) un grupo C_{6-10} aril (C_{1-6} alcoxi), (xxxx) un grupo C_{6-10} aril (C_{1-6} alquiltio), (xxxxi) un grupo heteroarilo, (xxxxii) heteroaril-O-, (xxxxiii) un grupo C_{3-7} cicloalquilo, (xxxxiv) C_{3-7} cicloalquil-O-, (xxxxv) un grupo heterocicloalquilo, (xxxxvi) heterocicloalquil-O-, (xxxxvii) un grupo amino cíclico alifático o (xxxxviii) un grupo amino cíclico aromático

R^{H} y R^{I} independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente γ;

o ambos de R^{H} y R^{I} se unen entre sí con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente δ;

[grupo sustituyente γ]

un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo amino, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo halo (C_{1-6} alcoxi), un grupo hidroxi (C_{1-6} alcoxi), un grupo amino (C_{1-6} alcoxi), un grupo mono o di (C_{1-6} alquil)amino, un grupo mono o di[hidroxi(C_{1-6} alquil)]amino, un grupo ureido, un grupo sulfamida, un grupo mono o di(C_{1-6} alquil)ureido, un grupo mono o di [hidroxi (C_{1-6} alquil)] ureido, un grupo mono o di (C_{1-6} alquil)sulfamida, un grupo mono o di[hidroxi(C_{1-6} alquil)]-sulfamida, un grupo C_{2-7} acilamino, un grupo amino (C_{2-7} acilamino), un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo, un grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino, un grupo carbamoil(C_{1-6} alquilsulfonilamino), un grupo carboxi, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo sulfamoilo y $-CON(R^J)R^K$

[grupo sustituyente δ]

un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo amino, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo halo (C_{1-6} alquil), un grupo halo (C_{1-6} alcoxi), un grupo hidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6}alquil), un grupo hidroxi(C_{1-6}alcoxi), un grupo amino(C_{1-6} alquil), un grupo amino(C_{1-6} alcoxi), un grupo mono o di(C_{1-6} alquil)amino, un grupo mono o di[hidroxi(C_{1-6} alquil)]amino, un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo, un grupo C_{3-6} alquilsulfonilamino, un grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino(C_{1-6}alquil), un grupo carboxi, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo sulfamoilo y $-CON(R^J)R^K$

R^J y R^K independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo que puede tener cualesquiera 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxi, un grupo amino, un grupo mono o di (C_{1-6} alquil) amino, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo y un grupo carbamoilo;

o ambos de R^J y R^K se unen entre sí con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico alifático que pueden tener cualesquiera 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxi, un grupo amino, un grupo mono o di(C_{1-6} alquil) amino, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo hidroxi (C_{1-6} alquil), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alquil) y un grupo carbamoilo, o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables;

[2] un derivado heterocíclico fusionado como ya se describió en

[1], en donde Q representa un grupo metileno, un grupo etileno, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-SCH_2-$ ó $-CH_2S-$, o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables;

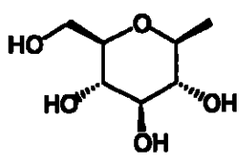
[3] un derivado heterocíclico fusionado como ya se describió en [2], en donde Q representa un grupo etileno, o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables;

[4] un derivado heterocíclico fusionado como ya se describió en [2], en donde Q representa un grupo metileno, o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables;

[5] un derivado heterocíclico fusionado como ya se describió en [1], en donde R^5 y R^6 independientemente representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{2-6} alquenilo, un grupo C_{2-6} alquinilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{2-6}alqueniloxi, un grupo C_{1-6}alquiltio, un grupo C_{2-6}alqueniltio, un grupo halo(C_{1-6} alquil), un grupo halo(C_{1-6} alcoxi), un grupo halo(C_{1-6} alquiltio), un grupo hidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo hidroxi(C_{2-6} alquenil), un grupo hidroxi(C_{1-6} alcoxi) o un grupo hidroxi(C_{1-6} alquiltio), o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables;

[6] un derivado heterocíclico fusionado como ya se describió en uno cualquier de [1] a [5], en donde el anillo A representa un anillo benceno o un anillo piridina, o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables;

[7] un derivado heterocíclico fusionado como ya se describió en uno cualquier de [1] a [6], en donde G representa un grupo representado por la fórmula:



o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables;

[8] una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un derivado heterocíclico fusionado como ya se

describió en uno cualquier de [1] a [7], o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables;

[9] un inhibidor SGLT (**sodium-D-glucose co-transporter** – co-transportador de glucosa dependiente de sodio) humano, que comprende como ingrediente activo un derivado heterocíclico fusionado como ya se describió en uno cualquier de [1] a [7], o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables;

[10] un inhibidor SGLT humano, como ya se describió en [9], en donde el SGLT, es SGLT1 y/o SGLT2;

[11] un inhibidor SGLT humano como ya se describió en [9], el cual es un agente para la inhibición de hiperglucemia posprandial;

[12] un inhibidor SGLT humano como ya se describió en [9], el cual es un agente para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia;

[13] un inhibidor SGLT humano como ya se describió en [12], en donde la enfermedad asociada con hiperglucemia es una enfermedad seleccionada del grupo conformado por diabetes, tolerancia anormal a la glucosa, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno de metabolismo de lípidos, arteriosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, edema, hiperuricemia y gota;

[14] un inhibidor SGLT humano como ya se describió en [9], el cual es un agente para la inhibición de tolerancia anormal a la glucosa que evoluciona en diabetes en un sujeto;

[15] una composición farmacéutica como ya se describió en [8], en donde la forma de medicación es una formulación de liberación sostenida;

[16] un inhibidor SGLT humano como ya se describió en [9], en donde la forma de medicación es una formulación de liberación sostenida;

[17] un método para la inhibición de hiperglucemia posprandial, que comprende administrar una cantidad efectiva de un derivado heterocíclico fusionado como ya se describió en uno cualquier de [1] a [7],

o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables;

[18] un método para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia, que comprende administrar una cantidad efectiva de un derivado heterocíclico fusionado como ya se describió en uno cualquier de [1] a [7], o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables;

[19] un método para la prevención o tratamiento como ya se describió en [18], en donde la enfermedad asociada con hiperglucemia es una enfermedad seleccionada del grupo conformado por diabetes, tolerancia anormal a la glucosa, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hiper-colesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno de metabolismo de lípidos, arteriosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, edema, hiperuricemia y gota;

[20] un método para la inhibición de tolerancia anormal a la glucosa que evoluciona en diabetes en un sujeto, que comprende administrar una cantidad efectiva de un derivado heterocíclico fusionado como ya se describió en uno cualquier de [1] a [7], o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables;

[21] un uso de un derivado heterocíclico fusionado como ya se describió en uno cualquier de [1] a [7], o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables para la fabricación de una composición farmacéutica para la inhibición de hiperglucemia posprandial;

[22] un uso de un derivado heterocíclico fusionado como ya se describió en uno cualquier de [1] a [7], o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia;

[23] un uso como ya se describió en [22], en donde la enfermedad asociada con hiperglucemia es una enfermedad seleccionada del grupo conformado por diabetes, tolerancia anormal a la glucosa, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno de metabolismo de lípidos, arteriosclerosis,

hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, edema, hiperuricemia y gota;

[24] un uso de un derivado heterocíclico fusionado como ya se describió en uno cualquier de [1] a [7], o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables para la fabricación de una composición farmacéutica para la inhibición de tolerancia anormal a la glucosa que evoluciona en diabetes en un sujeto;

[25] una composición farmacéutica como ya se describió en [8], que comprende la combinación con por lo menos un miembro seleccionado del grupo conformado por intensificador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptor de glucagón, un estimulante de cinasa de receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato dehidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinsitol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de formación avanzada de productos finales de la glucosilación, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista de receptor de ácido γ-aminobutírico, un antagonista de canales de sodio, un inhibidor de factor NF-κB de transcrito, un inhibidor de peroxidasa de lípido, un inhibidor de *N*-acetilado-α-enlazado-ácido-dipeptidasa, factor de crecimiento insulinoide tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento neuronal, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, un antidiarreico, purgante, un inhibidor de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un

agonista de β_3-adrenoceptor, un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de receptor de hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de proteína de transporte de triglicéridos microsómicos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un intensificador de receptor de lipoproteína de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor de cotransportador de ácido biliar/sodio, un inhibidor de proteína transportadora de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima convertidora de endotelina, un antagonista de receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente bloqueador simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista α_2-adrenoceptor, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario;

[26] un inhibidor SGLT humano como ya se describió en [9], que comprende la combinación con por lo menos un miembro seleccionado del grupo conformado por un intensificador de sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptor de glucagón, un estimulante de cinasa de receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato dehidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinsitol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de formación avanzada de

productos finales de la glucosilación, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista de receptor de ácido γ-aminobutírico, un antagonista de canales de sodio, un inhibidor de factor NF-κB de transcrito, un inhibidor de peroxidasa de lípido, un inhibidor de *N*-acetilado-α-enlazado-ácido-dipeptidasa, factor de crecimiento insulinoide tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento neuronal, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, un antidiarreico, purgante, un inhibidor de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista de β3-adrenoceptor, un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de receptor de hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de proteína de transporte de triglicéridos microsómicos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un intensificador de receptor de lipoproteína de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor de cotransportador de ácido biliar/sodio, un inhibidor de proteína transportadora de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima convertidora de endotelina, un antagonista de receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente bloqueador simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista α_2-adrenoceptor, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario;

[27] un método para la inhibición de hiperglucemia posprandial como ya se describió en [17], que comprende administrar en combinación con por lo menos un miembro seleccionado del grupo conformado por un intensificador de sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, un

inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptor de glucagón, un estimulante de cinasa de receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato dehidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinsitol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de formación avanzada de productos finales de la glucosilación, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista de receptor de ácido γ-aminobutírico, un antagonista de canales de sodio, un inhibidor de factor NF-κB de transcrito, un inhibidor de peroxidasa de lípido, un inhibidor de N-acetilado-α-enlazado-ácido-dipeptidasa, factor de crecimiento insulinoide tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento neuronal, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, un antidiarreico, purgante, un inhibidor de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista de β_3-adrenoceptor, un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de receptor de hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de proteína de transporte de triglicéridos microsómicos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un intensificador de receptor de lipoproteína de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor de cotransportador de ácido biliar/sodio, un inhibidor de proteína transportadora de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima convertidora de

endotelina, un antagonista de receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente bloqueador simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista α2-adrenoceptor, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario;

[28] un método para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia como ya se describió en [18], que comprende administrar en combinación con por lo menos un miembro seleccionado del grupo conformado por un intensificador de sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptor de glucagón, un estimulante de cinasa de receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato dehidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinsitol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de formación avanzada de productos finales de glucosilación, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista de receptor de ácido γ-aminobutírico, un antagonista de canales de sodio, un inhibidor de factor NF-κB de transcrito, un inhibidor de peroxidasa de lípido, un inhibidor de N-acetilado-α-enlazado-ácido-dipeptidasa, factor de crecimiento insulinoide tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento neuronal, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, un antidiarreico, purgante, un inhibidor de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista de β_3-adrenoceptor, un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa,

probcol, un agonista de receptor de hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de proteína de transporte de triglicéridos microsómicos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un intensificador de receptor de lipoproteína de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor de cotransportador de ácido biliar/sodio, un inhibidor de proteína transportadora de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima convertidora de endotelina, un antagonista de receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente bloqueador simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista de α_2-adrenoceptor, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario;

[29] un método para la inhibición de tolerancia anormal a la glucosa que evoluciona en diabetes en un sujeto como ya se describió en [19], que comprende administrar en combinación con por lo menos un miembro seleccionado del grupo conformado por un intensificador de sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptor de glucagón, un estimulante de cinasa de receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato dehidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinsitol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de formación

avanzada de productos finales de glucosilación, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista de receptor de ácido γ-aminobutírico, un antagonista de canales de sodio, un inhibidor de factor NF-κB de transcrito, un inhibidor de peroxidasa de lípido, un inhibidor de *N*-acetilado-α-enlazado-ácido-dipeptidasa, factor de crecimiento insulinoide tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento neuronal, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, un antidiarreico, purgante, un inhibidor de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista de β_3-adrenoceptor, un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de receptor de hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de proteína de transporte de triglicéridos microsómicos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un intensificador de receptor de lipoproteína de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor de cotransportador de ácido biliar/sodio, un inhibidor de proteína transportadora de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima convertidora de endotelina, un antagonista de receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente bloqueador simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista α_2-adrenoceptor, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario;

[30] un uso de (A) un derivado heterocíclico fusionado como ya se describió en uno cualquier de [1] a [7], o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables y (B) por lo menos un miembro seleccionado del grupo conformado por un intensificador de sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un intensificador de la

secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptor de glucagón, un estimulante de cinasa de receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato dehidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinsitol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de formación avanzada de productos finales de glucosilación, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista de receptor de ácido γ-aminobutírico, un antagonista de canales de sodio, un inhibidor de factor NF-κB de transcrito, un inhibidor de peroxidasa de lípido, un inhibidor de *N*-acetilado-α-enlazado-ácido-dipeptidasa, factor de crecimiento insulinoide tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento neuronal, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, un antidiarreico, purgante, un inhibidor de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista de β_3-adrenoceptor, un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de receptor de hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de proteína de transporte de triglicéridos microsómicos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un intensificador de receptor de lipoproteína de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor de cotransportador de ácido biliar/sodio, un inhibidor de proteína transportadora de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de

enzima convertidora de endotelina, un antagonista de receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente bloqueador simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista α_2-adrenoceptor, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario, para la fabricación de una composición farmacéutica para la inhibición de hiperglucemia posprandial;

[31] un uso de (A) un derivado heterocíclico fusionado como ya se describió en uno cualquier de [1] a [7], o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables y (B) por lo menos un miembro seleccionado del grupo conformado por un intensificador de sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptor de glucagón, un estimulante de cinasa de receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato dehidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinsitol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de formación avanzada de productos finales de la glucosilación, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista de receptor de ácido γ-aminobutírico, un antagonista de canales de sodio, un inhibidor de factor NF-κB de transcrito, un inhibidor de peroxidasa de lípido, un inhibidor de N-acetilado-α-enlazado-ácido-dipeptidasa, factor de crecimiento insulinoide tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento neuronal, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, un antidiarreico, purgante, un inhibidor de

hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista de β_3-adrenoceptor, un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de receptor de hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de proteína de transporte de triglicéridos microsómicos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina .palmitoil-transferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un intensificador de receptor de lipoproteína de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor de cotransportador de ácido biliar/sodio, un inhibidor de proteína transportadora de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima convertidora de endotelina, un antagonista de receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente bloqueador simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista α_2-adrenoceptor, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario, para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia;

[32] un uso de (A) un derivado heterocíclico fusionado como ya se describió en uno cualquier de [1] a [7], o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables y (B) por lo menos un miembro seleccionado del grupo conformado por un intensificador de sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptor de glucagón, un estimulante de cinasa de receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato dehidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinsitol, un inhibidor de

glucógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de formación avanzada de productos finales de la glucosilación, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista de receptor de ácido γ-aminobutírico, un antagonista de canales de sodio, un inhibidor de factor NF-κB de transcrito, un inhibidor de peroxidasa de lípido, un inhibidor de *N*-acetilado-α-enlazado-ácido-dipeptidasa, factor de crecimiento insulinoide tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento neuronal, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, un antidiarreico, purgante, un inhibidor de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista de β3-adrenoceptor, un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de receptor de hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de proteína de transporte de triglicéridos microsómicos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un intensificador de receptor de lipoproteína de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor de cotransportador de ácido biliar/sodio, un inhibidor de proteína transportadora de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima convertidora de endotelina, un antagonista de receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente bloqueador simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista α_2-adrenoceptor, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario, para la fabricación de una composición farmacéutica para la inhibición de tolerancia anormal a la

glucosa que evoluciona en diabetes en un sujeto; y similares.

En la presente invención, el término "grupo C_{1-6} alquilo" significa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo *terc*-pentilo, un grupo hexilo o similares; el término "grupo C_{1-6} alquileno" o "-C_{1-6} alquilen-" significa un grupo alquileno de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo trimetileno, un grupo tetrametileno, un grupo propileno, un grupo 1,1-dimetiletileno o similares; y el término "grupo C_{1-4} alquileno " o "-C_{1-4} alquilen-" significa un grupo alquileno de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono tal como un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo trimetileno, un grupo tetrametileno, un grupo propileno, un grupo 1,1-dimetiletileno o similares. El término "grupo hidroxi(C_{1-6} alquil)" significa el anterior grupo C_{1-6} alquilo sustituido por un grupo hidroxi; el término "grupo dihidroxi (C_{1-6} alquil)" significa el anterior grupo C_{1-6} alquilo sustituido por dos grupos hidroxi tal como un grupo 2, 3-dihidroxipropilo, un grupo 1, 3-dihidroxi-2-propilo o similares; el término "grupo amino (C_{1-6} alquil)" significa el anterior grupo C_{1-6} alquilo sustituido por un grupo amino tal como un grupo aminometilo, un grupo 2-aminoetilo o similares; el término "grupo carbamoil (C_{1-6} alquil)" significa el anterior grupo C_{1-6} alquilo sustituido por un grupo carbamoilo; y el término "grupo carboxi (C_{1-6} alquil)" significa el anterior grupo C_{1-6} alquilo sustituido por un grupo carboxi.

El término " grupo C_{1-6} alcoxi" significa un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo *sec*-butoxi, un grupo *terc*-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo isopentiloxi, un grupo neopentiloxi, un grupo *terc*-pentiloxi, un grupo hexiloxi o similares; el término "grupo hidroxi(C_{1-6} alcoxi)" significa el anterior grupo C_{1-6} alcoxi sustituido por un grupo

hidroxi; el término "grupo carboxi(C_{1-6} alcoxi)" significa el anterior grupo C_{1-6} alcoxi sustituido por un grupo carboxi; el término "grupo carbamoil (C_{1-6} alcoxi)" significa el anterior grupo C_{1-6} alcoxi sustituido por un grupo carbamoilo; y el término "grupo amino(C_{1-6} alcoxi)" significa el anterior grupo C_{1-6} alcoxi sustituido por un grupo amino. El término "grupo C_{1-6} alquiltio" significa un grupo alquiltio de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo *sec*-butiltio, un grupo *terc*-butiltio, un grupo pentiltio, un grupo isopentiltio, un grupo neopentiltio, un grupo *terc*-pentiltio, un grupo hexiltio o similares; el término "grupo hidroxi (C_{1-6} alquiltio)" significa el anterior grupo C_{1-6} alquiltio sustituido por un grupo hidroxi; el término "grupo carboxi (C_{1-6} alquiltio)" significa el anterior grupo C_{1-6} alquiltio sustituido por un grupo carboxi; y el término "grupo amino(C_{1-6} alquiltio)" significa el anterior grupo C_{1-6} alquiltio sustituido por un grupo amino.

El término " grupo C_{2-6} alquenilo" significa un grupo alquenilo de cadena recta o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono tales como un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo isopropenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 2-metilalilo o similares; el término "grupo C_{2-6} alquenileno" o "-C_{2-6} alquenilen-" significa un grupo alquenileno de cadena recta o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono tal como un grupo vinileno, un grupo propenileno o similares; el término "grupo C_{2-4} alquenileno" significa un grupo alquenileno de cadena recta o ramificada con 2 a 4 átomos de carbono tal como un grupo vinileno, un grupo propenileno o similares; el término "grupo hidroxi(C_{2-6} alquenil)" significa el anterior grupo C_{2-6} alquenilo sustituido por un grupo hidroxi; el término "grupo carboxi (C_{2-6} alquenil)" significa el anterior grupo C_{2-6} alquenilo sustituido por un grupo carboxi; el término "grupo ciano(C_{2-6} alquenil)" significa el anterior grupo C_{2-6} alquenilo sustituido por un grupo ciano; el término "grupo C_{2-6} alqueniloxi" significa un grupo alqueniloxi de cadena recta o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono tal como un grupo viniloxi, un grupo aliloxi, un grupo 1-propeniloxi, un grupo isopropeniloxi,

un grupo 1-buteniloxi, un grupo 2-buteniloxi, un grupo 2-metilaliloxi o similares; el término "grupo C_{2-6} alqueniltio" significa un grupo alqueniltio de cadena recta o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono tal como un grupo viniltio, un grupo aliltio, un grupo 1-propeniltio, un grupo isopropeniltio, un grupo 1-buteniltio, un grupo 2-buteniltio, un grupo 2-metilaliltio o similares; el término "grupo C_{2-6} alquinilo" significa un grupo alquinilo de cadena recta o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono tal como un grupo etinilo, un grupo 2-propinilo o similares; y el término "-C_{2-4} alquinilen-" significa un grupo alquinileno de cadena recta o ramificada con 2 a 4 átomos de carbono tal como un grupo etinileno, un grupo propinileno o similares.

El término "grupo mono o di(C_{1-6} alquil)amino" significa un grupo amino mono-sustituido por el anterior grupo C_{1-6} alquilo o di-sustituido por los mismos o diferentes grupos C_{1-6} alquilo como ya se definió; el término "grupo mono o di (C_{1-6} alquil) amino (C_{1-6} alquil)" significa el anterior grupo C_{1-6} alquilo sustituido por el anterior grupo mono o di(C_{1-6} alquil)amino; el término "grupo mono o di(C_{1-6} alquil) amino (C_{1-6} alcoxi)" significa el anterior grupo C_{1-6} alcoxi sustituido por el anterior grupo mono o di (C_{1-6} alquil) amino; el término "grupo mono o di [hidroxi (C_{1-6} alquil)] amino" significa un grupo amino mono-sustituido por el anterior grupo hidroxi(C_{1-6} alquil) o di-sustituido por cualquier de los anteriores grupos hidroxi (C_{1-6} alquil); el término "grupo mono o di(C_{1-6} alquil)ureido" significa un grupo ureido mono-sustituido por el anterior grupo C_{1-6} alquilo o di-sustituido por cualquier de los anteriores grupos C_{1-6} alquilo; el término "grupo mono o di[hidroxi(C_{1-6} alquil)]ureido" significa un grupo ureido mono-sustituido por el anterior grupo hidroxi(C_{1-6} alquil) o di-sustituido por cualquier de los anteriores grupos hidroxi (C_{1-6} alquil); el término "grupo mono o di (C_{1-6} alquil) sulfamida" significa un grupo sulfamida mono-sustituido por el anterior grupo C_{1-6} alquilo o di-sustituido por cualquier de los anteriores grupos C_{1-6} alquilo; el término "grupo mono o di[hidroxi(C_{1-6} alquil)]sulfamida" significa un grupo sulfamida mono-sustituido por el anterior grupo hidroxi(C_{1-6} alquil) o di-sustituido por cualquier de los

anteriores grupos hidroxi (C_{1-6} alquil); el término "grupo C_{2-7} acilo" significa un grupo acilo de cadena recta o ramificada con 2 a 7 átomos de carbono tal como un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo pivaloilo, un grupo hexanoilo o similares; el término "grupo C_{2-7} acilamino" significa un grupo amino sustituido por el anterior grupo C_{2-7} acilo; y el término "grupo amino (C_{2-7} acilamino)" significa el anterior grupo C_{2-7} acilamino sustituido por un grupo amino, tal como un grupo 2-aminoacetilamino, un grupo 3-aminopropionilamino o similares. El término "grupo C_{1-6} alquilsulfinilo" significa un grupo alquilsulfinilo de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo metilsulfinilo, un grupo etilsulfinilo o similares; el término "grupo C_{1-6} alquilsulfonilo" significa un grupo alquilsulfonilo de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo metanosulfonilo, un grupo etanosulfonilo o similares; el término "grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino" significa un grupo amino sustituido por el anterior grupo C_{1-6} alquilsulfonilo; el término "grupo carbamoil (C_{1-6} alquil-sulfonilamino)" significa el anterior grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino sustituido por un grupo carbamoilo, tal como un grupo carbamoilmetanosulfonilamino o similares; y el término "grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino (C_{1-6} alquil)" significa el anterior grupo C_{1-6} alquilo sustituido por el anterior grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino.

El término "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; el término "grupo halo (C_{1-6} alquil)" significa el anterior grupo C_{1-6} alquilo sustituido por cualquier 1 a 3 átomos de halógeno como ya se definió; el término "grupo halo (C_{1-6} alcoxi)" significa el anterior grupo C_{1-6} alcoxi sustituido por cualquier 1 a 3 átomos de halógeno como ya se definió; y el término "grupo halo(C_{1-6} alquiltio)" significa el anterior grupo C_{1-6} alquiltio sustituido por cualquier 1 a 3 átomos de halógeno como ya se definió. El término "grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo" significa un grupo alcoxicarbonilo de cadena recta o ramificada con 2 a 7 átomos de carbono tal como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxi-carbonilo, un

grupo isopropoxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo, un grupo isobutiloxicarbonilo, un grupo *sec*-butoxicarbonilo, un grupo *terc*-butoxicarbonilo, un grupo pentiloxicarbonilo, un grupo isopentiloxicarbonilo, un grupo neopentiloxicarbonilo, un grupo *terc*-pentiloxicarbonilo, un grupo hexiloxicarbonilo o similares; el término "grupoC_{2-7} alcoxicarbonil ($C._{1-6}$ alquil)" significa el anterior grupo C_{1-6} alquilo sustituido por el anterior grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo; el término "grupo C_{2-7} alcoxicarbonil (C_{1-6} alcoxi)" significa el anterior grupo C_{1-6} alcoxi sustituido por el anterior grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo; el término "grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alquiltio)" significa el anterior grupo C_{1-6} alquiltio sustituido por el anterior grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo; y el término "grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{2-6} alquenil)" significa el anterior grupo C_{2-6} alquenilo sustituido por el anterior grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo. El término "grupo C_{3-7} cicloalquilo" o "grupo C_{3-7} cicloalquilo" significa un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo o un grupo cicloheptilo; el término "grupo C_{3-7} cicloalquiloxi" significa un grupo hidroxi sustituido por el anterior grupo C_{3-7} cicloalquilo; el término "grupo C_{3-7} cicloalquil (C_{1-6} alquil)" significa el anterior grupo C_{1-6} alquilo sustituido por el anterior grupo C_{3-7} cicloalquilo; el término "grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6} alcoxi)" significa el anterior grupo C_{1-6} alcoxi sustituido por el anterior grupo C_{3-7} cicloalquilo; y el término "grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6} alquiltio)" significa el anterior grupo C_{1-6} alquiltio sustituido por el anterior grupo C_{3-7} cicloalquilo. El término "grupo heterocicloalquilo" o "heterocicloalquilo" significa un grupo heterocíclico alifático de 3 a 7 miembros que contiene cualquier 1 ó 2 heteroátomos distintos de la posición enlazante seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, que se deriva de morfolina, tiomorfolina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, aziridina, azetidina, pirrolidina, imidazolidina, oxazolina, piperidina, piperazina, pirazolidina, pirrolina, imidazolina o similares, o un grupo heterocíclico alifático de 5 ó 6 miembros fusionado con un anillo de 6 miembros que contiene cualquier 1 ó 2 heteroátomos distintos de la posición enlazante

seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, que se deriva de indolina, isoindolina, tetrahidroindolina, tetrahidroisoindolina, hexahidroindolina, hexahidroisoindolina o similares. El término "grupo heterocicloalquil (C_{1-6} alquil)" significa el anterior grupo C_{1-6} alquilo sustituido por el anterior grupo heterocicloalquilo; el término "grupo heterocicloalquil (C_{1-6} alcoxi)" significa el anterior grupo C_{1-6} alcoxi sustituido por el anterior grupo heterocicloalquilo; y el término "grupo heterocicloalquil(C_{1-6} alquiltio)" significa el anterior grupo C_{1-6} alquiltio sustituido por el anterior grupo heterocicloalquilo.

El término "grupo C_{6-10} arilo" o "C_{6-10} aril-" significa un grupo hidrocarburo cíclico aromático con 6 ó 10 átomos de carbono tal como un grupo fenilo, un grupo naftilo o similares; el término "grupo C_{6-10} aril(C_{1-6} alquil)" significa el anterior grupo C_{1-6} alquilo sustituido por el anterior grupo C_{6-10} arilo; el término "grupo C_{6-10} aril(C_{1-6} alcoxi)" significa el anterior grupo C_{1-6} alcoxi sustituido por el anterior grupo C_{6-10} arilo; y el término "grupo C_{6-10} aril (C_{1-6} alquiltio)" significa el anterior grupo C_{1-6} alquiltio sustituido por el anterior grupo C_{6-10} arilo. El término "grupo C_{6-10} arilsulfonilamino" significa un grupo sulfonilamino que tiene el anterior grupo C_{6-10} arilo, tal como un grupo bencenosulfonilamino o similares; el término "grupo C_{6-10} aril(C_{2-7} alcoxicarbonil)" significa el anterior grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo sustituido por el anterior grupo C_{6-10} arilo; y el término "grupo heteroarilo" o "heteroaril-" significa un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene cualquier 1 a 4 distintos de la posición enlazante seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo el anillo, que se deriva de tiazol, oxazol, isotiazol, isooxazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrol, tiofeno, imidazol, pirazol, oxadiazol, tiodiazol, tetrazol, furazan o similares, o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros fusionado con un anillo aromático de 6 miembros que contiene cualquier 1 a 4 distintos de la posición enlazante seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, que se deriva de indol, isoindol,

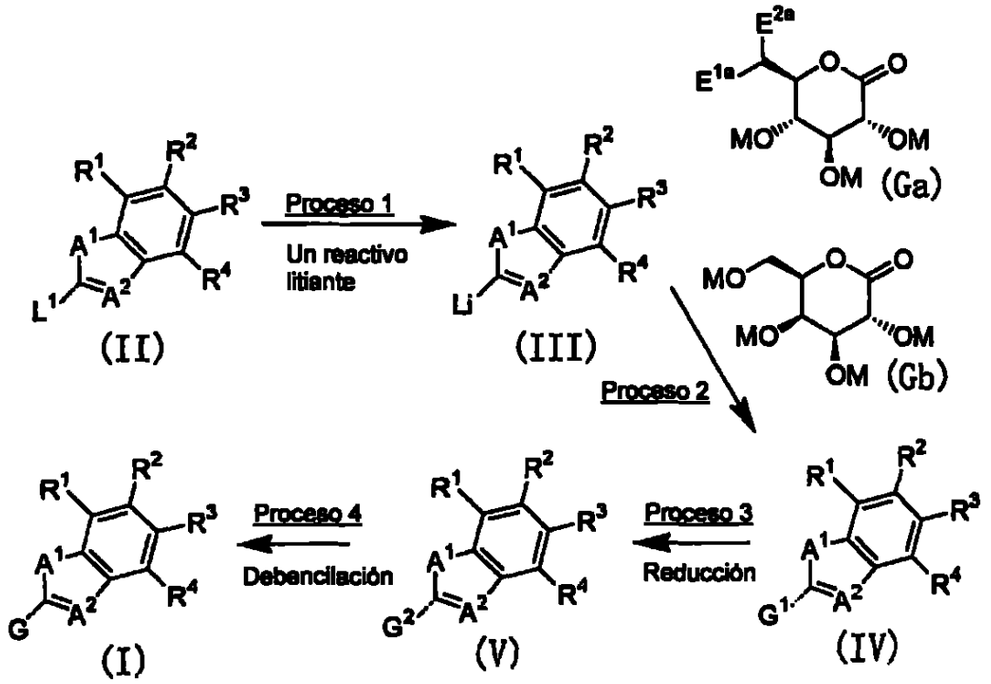
benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, benzooxazol, benzotiazol, indazol, benzoimidazol, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, indolizina, naftiridina, pteridina o similares. El término "grupo heteroaril (C_{1-6} alquil)" significa el anterior grupo C_{1-6} alquilo sustituido por el anterior grupo heteroarilo; el término "grupo heteroaril (C_{1-6} alcoxi)" significa el anterior grupo C_{1-6} alcoxi sustituido por el anterior grupo heteroarilo; y el término "grupo heteroaril (C_{1-6} alquiltio)" significa el anterior grupo C_{1-6} alquiltio sustituido por el anterior grupo heteroarilo.

El término "grupo amino cíclico alifático" significa un grupo amino cíclico alifático de 5 ó 6 miembros que puede contener un heteroátomo distinto del átomo de nitrógeno en la posición enlazante seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, tal como un grupo morfolino, un grupo tiomorfolino, un grupo 1-aziridinilo, un grupo 1-azetidinilo, un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo piperidino, un grupo 1-imidazolidinilo, un grupo 1-piperazinilo, un grupo pirazolidinilo o similares; el término "grupo amino cíclico aromático" significa un grupo amino cíclico aromático un 5 miembros que puede contener 1 a 3 átomos de nitrógeno en el anillo distintos del átomo de nitrógeno en la posición enlazante, tal como un grupo 1-imidazolilo, un grupo 1-pirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo 1-tetrazolilo o similares; el término "grupo amino(C_{1-6} alquil) cíclico aromático" significa el anterior grupo C_{1-6} alquilo sustituido por el anterior grupo amino cíclico aromático; el término "grupo amino (C_{1-6} alcoxi) cíclico aromático" significa el anterior grupo C_{1-6} alcoxi sustituido por el anterior grupo amino cíclico aromático; y el término "grupo amino (C_{1-6} alquiltio) cíclico aromático" significa el anterior grupo C_{1-6} alquiltio sustituido por el anterior grupo amino cíclico aromático.

El término "grupo hidroxi-protector" significa un grupo hidroxi-protector usado en la síntesis orgánica general tal como un grupo metilo, un grupo bencilo, un grupo metoximetilo, un grupo acetilo, un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo, un grupo *terc*-butildimetilsililo, un grupo *terc*-

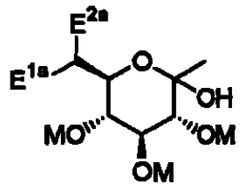
butildifenilsililo, un grupo alilo o similares; el término "grupo amino-protector" significa un grupo amino-protector usado en la síntesis orgánica general tal como un grupo benciloxicarbonilo, un grupo *terc*-butoxicarbonilo, un grupo bencilo, un grupo acetilo, un grupo trifluoroacetilo o similares; y el término "grupo carboxi-protector" significa un grupo carboxi-protector usado en la síntesis orgánica general tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo *terc*-butildimetilsililo, un grupo alilo o similares. Adicionalmente, en el sustituyente Q, el enlace izquierdo significa un enlace unido a un anillo fusionado con contenido de nitrógeno y el enlace derecho significa un enlace unido a un anillo A.

Los compuestos representados por la anterior fórmula general (I) de la presente invención pueden prepararse de cuerdo con los siguientes procedimientos o sus procedimientos análogos, u otros procedimientos descritos en la literatura o su procedimientos análogos.

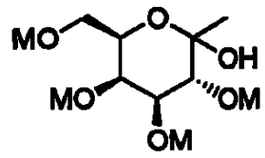


En la fórmula, E^{1a} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo benciloxi; E^{2a} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo metilo o un grupo a benciloximetilo; L representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de

yodo; M representa un grupo bencilo; G^1 representa un grupo representado por la fórmula:



o una formula:



en donde M, E^{1a} y E^{2a} tienen los mismos significados como ya se definió; G^2 representa la anterior G con un grupo hidroxi protegido por un grupo bencilo; R^1 a R^4, A^1, A^2 y G tienen los mismos significados como ya se definió y con la condición que en el caso de que haya un grupo hidroxi, un grupo amino y/o un grupo carboxi en cada compuesto, puede usarse convenientemente un compuesto con un grupo protector.

Proceso 1

Un compuesto representado por la anterior fórmula general (III) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (II) a litiación usando un agente litiante tal como *n*-butil litio, *sec*-butil litio, *terc*-butil litio, diisopropilamida de litio o similares en un disolvente inerte. Como el disolvente utilizado pueden ilustrarse, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, un disolvente mezclado de los mismos y similares. Usualmente la temperatura de reacción va desde -100°C a temperatura de la sala, y el tiempo de reacción es usualmente desde 1 minuto a 3 horas, variando con base en el material de partida utilizado, disolvente y temperatura de reacción.

Proceso 2

Un compuesto representado por la anterior fórmula general (IV) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la anterior

fórmula general (III) a condensación con una lactona de azúcar representada por la anterior fórmula general (Ga) o (Gb) en un disolvente inerte. Como el disolvente utilizado puede ilustrarse, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, una mezcla de estos disolventes y similares. La temperatura de reacción va usualmente desde -100°C a temperatura de la sala, y el tiempo de reacción va usualmente desde 5 minutos a 5 horas, variando con base en el material de partida utilizado, disolvente y temperatura de reacción.

Proceso 3

Un compuesto representado por la anterior fórmula general (V) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general. (IV) a reducción para retirar un grupo hidroxi en la posición anómera usando un reactivo tal como trietilsilano, triisopropilsilano o similares en la presencia de complejo trifluoruro de boro-éter dietílico en un disolvente inerte. Como el disolvente utilizado puede ilustrarse, por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, una mezcla de estos disolventes y similares. La temperatura de reacción va usualmente desde -20°C a temperatura de la sala, y el tiempo de reacción va usualmente desde 30 minutos a 1 día, variando con base en el material de partida utilizado, disolvente y temperatura de reacción.

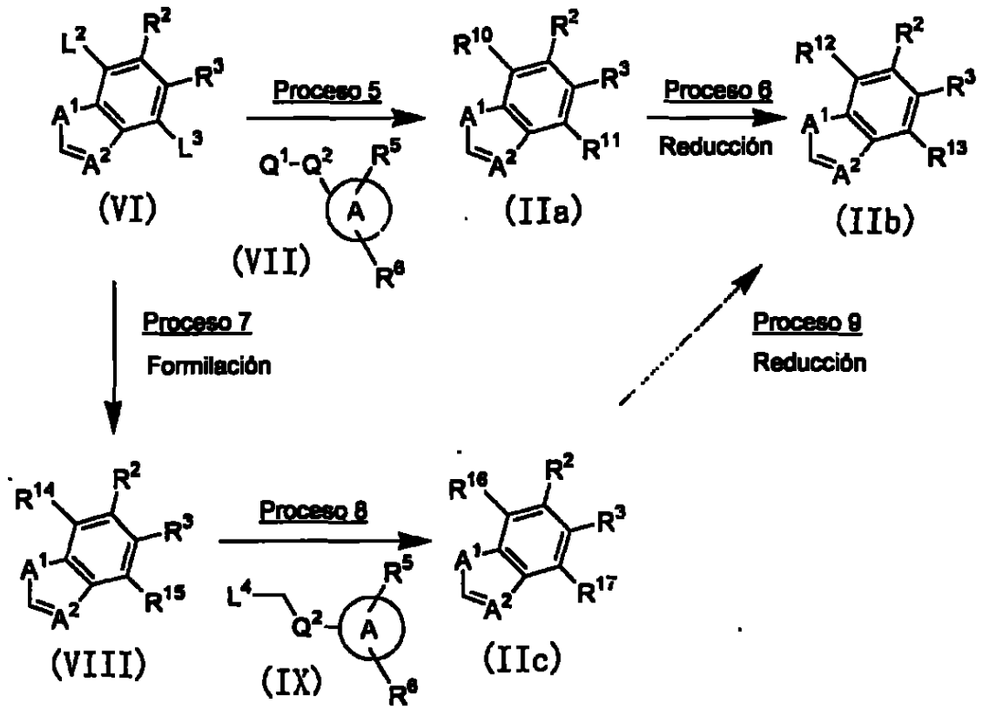
Proceso 4

Un compuesto representado por la anterior fórmula general (I) de la presente invención puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (V): 1) a hidrogenación catalítica usando un catalizador de paladio tal como polvo de paladio - carbón o similares en un disolvente inerte o 2) a tratamiento empleando un reactivo tal como etanotiol en la presencia de un ácido tal como complejo trifluoruro de boro-éter dietílico para retirar el grupo bencilo en un disolvente inerte. Como el disolvente utilizado en la hidrogenación catalítica puede ilustrarse, por ejemplo, metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, ácido acético, una mezcla de estos disolventes y similares.

La temperatura de reacción va usualmente desde 0°C a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción va usualmente desde 1 hora a 2 días, variando con base en el material de partida utilizado, disolvente y temperatura de reacción. Como el disolvente utilizado en el tratamiento ácido puede ilustrarse, por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, una mezcla de estos disolventes y similares. La temperatura va usualmente desde 0°C a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción va usualmente desde 30 minutos a 1 día, variando con base en el material de partida utilizado, disolvente y temperatura de reacción.

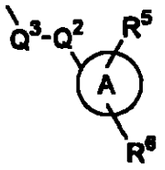
Los materiales de partida usados en los anteriores métodos de fabricación pueden prepararse de acuerdo con procedimientos descritos en la literatura o sus procedimientos análogos. Adicionalmente, de los compuestos representados por la anterior fórmula general (II), un compuesto representado por la siguiente fórmula general (IIa), (IIb) o (IIc) puede prepararse asimismo de acuerdo con los siguientes

Procesos 5 a 9.

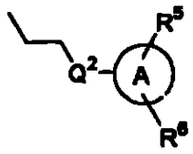


En la fórmula, uno de L^2 y L^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; y el otro

representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo halo(C_{1-6} alquil), un grupo hidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo dihidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alquil), un grupo carboxi(C_{1-6} alquil), un grupo C_{3-7} cicloalquilo o un grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6} alquil); L^4 representa $-P(=O)(OR^0)_2$ o $-P^+(PPh_3)_3X$; R^0 representa un grupo C_{1-6} alquilo; Ph representa un grupo fenilo; X representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; uno de R^{10} y R^{11} representa un grupo representado por una fórmula general:

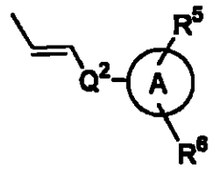


y el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo halo (C_{1-6} alquil), un grupo hidroxi (C_{1-6} alquil), un grupo dihidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alquil), un grupo carboxi(C_{1-6} alquil), un grupo C_{3-7} cicloalquilo o un grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6} alquil); uno de R^{12} y R^{13} representa un grupo representado por una fórmula general:



y el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo halo (C_{1-6} alquil), un grupo hidroxi (C_{1-6} alquil), un grupo dihidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alquil), un grupo carboxi(C_{1-6} alquil), un grupo C_{3-7} cicloalquilo o un grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6} alquil); uno de R^{14} y R^{15} representa un grupo formilo y el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo halo(C_{1-6} alquil), un grupo hidroxi (C_{1-6} alquil), un grupo dihidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alquil), un grupo carboxi(C_{1-6}

alquil), un grupo C_{3-7} cicloalquilo o un grupo C_{3-7} cicloalquil (C_{1-6} alquil); uno de R^{16} y R^{17} representa un grupo representado por una fórmula general:



y el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo halo(C_{1-6}alquil), un grupo hidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo dihidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil (C_{1-6} alquil), un grupo carboxi(C_{1-6} alquil), un grupo C_{3-7} cicloalquilo o un grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6} alquil); Q^1 representa un grupo vinilo o un grupo etinilo; Q^2 representa un enlace sencillo, -C_{1-4} alquilen-, -C_{2-4} alquenilen-, -C_{2-4} alquinilen-, -C_{1-4} alquilen-O-, -C_{1-4} alquilen-S-, -C_{1-4}alquilen-O-C_{1-6} alquilen- o -C_{1-4} alquilen-S-C_{1-6} alquilen-; Q^3 representa un grupo vinileno o un grupo etinileno; y R^2, R^3, R^5, R^6, A^1, A^2 y anillo A tienen los mismos significados como ya se definió

Proceso 5

Un compuesto representado por la anterior fórmula general (IIa) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (VI) a reacción de Heck o reacción de Sonogashira con un compuesto representado por la anterior fórmula general (VII) usando un catalizador de paladio tal como polvo paladio-carbón, acetato de paladio, tetrakis (trifenilfosfina)paladio, dibencilidenacetona paladio, dicloruro de bis (trifenilfosfina)-paladio o similares en la presencia o ausencia de un ligando tal como tris(2-metilfenil)fosfina, trifenilfosfina o similares en la presencia de a base tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, *terc*-butóxido de sodio, *terc*-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, fluoruro de cesio o similares y en la presencia o ausencia de yoduro de cobre (I) en un disolvente inerte. Como el disolvente utilizado puede ilustrarse, por ejemplo, acetonitrilo, tolueno, tetrahidrofurano,

trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, una mezcla de estos disolventes y similares. La temperatura de reacción va usualmente desde temperatura de la sala a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción va usualmente desde 1 hora a 1 día, variando con base en el material de partida utilizado, disolvente y temperatura de reacción.

Proceso 6

Un compuesto representado por la anterior fórmula general (IIb) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (IIa): 1) a hidrogenación catalítica usando un catalizador de paladio tal como polvo paladio-carbón en un disolvente inerte, o 2) a reducción de diimida en la presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o similares usando un reactivo tal como hidrazida 2, 4, 6-triisopropilbencenosulfonilo o similares en un disolvente inerte. Como el disolvente utilizado en la hidrogenación catalítica puede ilustrarse, por ejemplo, metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, ácido acético, una mezcla de estos disolventes y similares. La temperatura de reacción va usualmente desde 0°C a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción va usualmente desde 1 hora a 2 días, variando con base en el material de partida utilizado, disolvente y temperatura de reacción. Como el disolvente utilizado en la reducción de diimida puede ilustrarse, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, una mezcla de estos disolventes y similares. La temperatura de reacción va usualmente desde temperatura de la sala a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción va usualmente desde 1 hora a 3 días, variando con base en el material de partida utilizado, disolvente y temperatura de reacción.

Proceso 7

Un compuesto representado por la anterior fórmula general (VIII) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (VI) 1) a litiación en la presencia o ausencia de un aditivo tal como *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina, hexametilfosforamida o

similares usando una base tal como *n*-butil litio, *sec*-butil litio, *terc*-butil litio o similares en un disolvente inerte o preparación de un reactivo de Grignard en la presencia de un aditivo tal como yodo, 1,2-dibromoetano o similares usando magnesio en un disolvente inerte, y luego 2) a formilación usando *N*,*N*-dimetilformamida. Como el disolvente utilizado puede ilustrarse, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, una mezcla de estos disolventes y similares. La temperatura de reacción va usualmente desde -100°C a temperatura de reflujo en la reacción 1) y usualmente desde -100°C a temperatura de la sala en la reacción 2), y el tiempo de reacción va usualmente desde 1 minuto a 1 hora en la reacción 1) y usualmente desde 30 minutos a 1 día en la reacción 2), variando con base en el material de partida utilizado, disolvente y temperatura de reacción.

Proceso 8

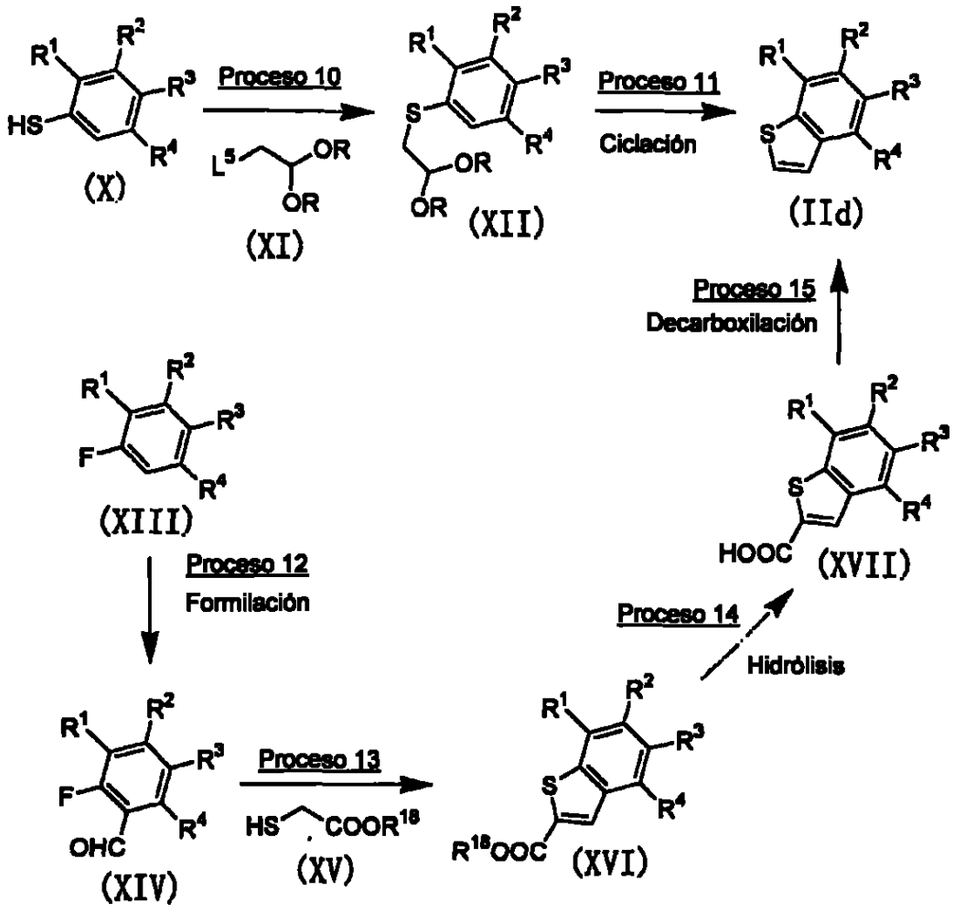
Un compuesto representado por la anterior fórmula general (IIc) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (VIII) a reacción de Wittig o reacción de Horner-Emmons en la presencia de una base tal como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, *terc*-butóxido de potasio, *n*-butil litio, *terc*-butil litio o similares usando un compuesto representado por la anterior fórmula general (IX) en un disolvente inerte. Como el disolvente utilizado en la reacción puede ilustrarse, por ejemplo, tetrahidrofurano, *N*,*N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, metanol, etanol, acetonitrilo, agua, una mezcla de estos disolventes y similares. La temperatura va usualmente desde 0°C a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción va usualmente desde 30 minutos a 1 día, variando con base en el material de partida utilizado, disolvente y temperatura de reacción.

Proceso 9

Un compuesto representado por la anterior fórmula general (IIb) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (IIc) 1) a hidrogenación catalítica usando un catalizador de

paladio tal como polvo paladio-carbón o similares en un disolvente inerte o 2) a reducción de diimida en la presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, *N,N*-diisopropil-etilamina o similares usando un reactivo tal como 2,4,6-triisopropil-bencenosulfonilhidrazida o similares en un disolvente inerte. Como el disolvente utilizado en la hidrogenación catalítica puede ilustrarse, por ejemplo, metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, ácido acético, una mezcla de estos disolventes y similares. La temperatura va usualmente desde 0°C a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción va usualmente desde 1 hora a 2 días, variando con base en el material de partida utilizado, disolvente y temperatura de reacción. Como el disolvente utilizado la reducción de diimida puede ilustrarse, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, una mezcla de estos disolventes y similares. La temperatura va usualmente desde temperatura de la sala a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción va usualmente desde 1 hora a 3 días, variando con base en el material de partida utilizado, disolvente y temperatura de reacción.

De los compuestos representados por la anterior fórmula general (II), un compuesto, en donde A^1 es un átomo de azufre; A^2 es un átomo de carbono; y L^1 es un átomo de hidrógeno, puede prepararse igualmente de acuerdo con los siguientes Procesos 10 a 11 ó 12 a 15.



En la fórmula, L^5 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; R representa un grupo metilo o un grupo etilo, o ambos R se unen entre sí para formar un grupo etileno o un grupo trimetileno; R^{18} representa un grupo metilo o un grupo etilo; y R^1 a R^4 tienen los mismos significados como ya se definió.

Proceso 10

Un compuesto representado por la anterior fórmula general (XII) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (X) a *S*-alquilación en la presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o similares usando un compuesto representado por la anterior fórmula general (XI) en un disolvente inerte. Como el disolvente utilizado puede ilustrarse, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, acetona, diclorometano, una mezcla de estos disolventes y similares. La temperatura

de reacción va usualmente desde 0°C a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción va usualmente desde 30 minutos a 1 día, variando con base en el material de partida utilizado, disolvente y temperatura de reacción.

Proceso 11

Un derivado de benzotiofeno representado por la anterior fórmula general (IId) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (XII) a ciclación en la presencia de ácido polifosfórico en un disolvente inerte. Como el disolvente utilizado puede ilustrarse, por ejemplo, benceno, clorobenceno, tolueno y similares. La temperatura va usualmente desde temperatura de la sala a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción va usualmente desde 1 hora a 1 día, variando con base en el material de partida utilizado, disolvente y temperatura de reacción.

Proceso 12

Un compuesto representado por la anterior fórmula general (XIV) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (XIII) 1) a litiación en la presencia o ausencia de un aditivo tal como *N,N,N',N'*-tetrametiletilenediamina, hexametilfosforamida o similares usando una base tal como n-butil litio, *sec*-butil litio, *terc*-butil litio, diisopropilamida de litio o similares en un disolvente inerte, y luego 2) a formilación usando *N,N*-dimetilformamida. Como el disolvente utilizado puede ilustrarse, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, una mezcla de estos disolventes y similares. La temperatura de reacción va usualmente desde -100°C a 0°C en la reacción 1) y usualmente desde -100°C a temperatura de la sala en la reacción 2), y el tiempo de reacción va usualmente desde 30 minutos a 5 horas en la reacción 1) y usualmente desde 30 minutos a 1 día en la reacción 2), variando con base en el material de partida utilizado, disolvente y temperatura de reacción.

Proceso 13

Un derivado de benzotiofeno representado por la anterior fórmula general (XVI) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (XIV) a ciclación en la presencia de una base tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, carbonato de potasio, carbonato de cesio, *terc*-butóxido de potasio, hidruro de sodio o similares usando un éster de ácido mercaptoacético representado por la anterior fórmula general (XV) en un disolvente inerte. Como el disolvente utilizado puede ilustrarse, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, tetrahidrofurano, metanol, etanol, *n*-butanol y similares. La temperatura de reacción va usualmente desde temperatura de la sala a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción va usualmente desde 1 hora a 1 día, variando con base en el material de partida utilizado, disolvente y temperatura de reacción.

Proceso 14

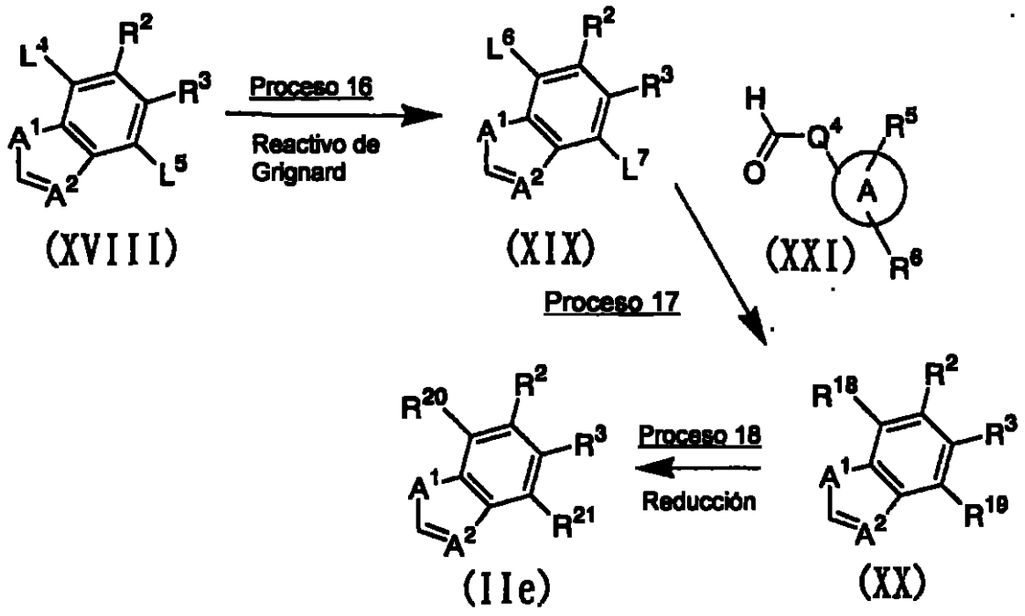
Un derivado de ácido carboxílico representado por la anterior fórmula general (XVII) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (XVI) a hidrólisis en la presencia de una sustancia básica tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o similares. Como el disolvente utilizado puede ilustrarse, por ejemplo, metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, agua, una mezcla de estos disolventes y similares. La temperatura de reacción va usualmente desde temperatura de la sala a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción va usualmente desde 1 hora a 1 día, variando con base en el material de partida utilizado, disolvente y temperatura de reacción.

Proceso 15

Un compuesto representado por la anterior fórmula general (IId) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (XVII) a decarboxilación usando un catalizador tal como polvo de cobre o similares en un disolvente inerte. Como el disolvente

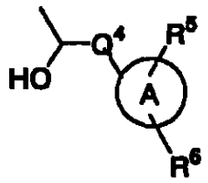
utilizado puede ilustrarse, por ejemplo, quinolina y similares. La temperatura de reacción va usualmente desde 100°C a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción va usualmente desde 30 minutos a 1 día, variando con base en el material de partida utilizado, disolvente y temperatura de reacción.

De los compuestos representados por la anterior fórmula general (II), un compuesto en donde L^1 es un átomo de hidrógeno; uno de R^1 y R^4 es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo y el otro es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo halo(C_{1-6} alquil), un grupo hidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo dihidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alquil), un grupo carboxi(C_{1-6} alquil), un grupo C_{3-7} cicloalquil o un grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6} alquil); y R^9 es un grupo C_{1-6} alquilo; pueden preparase igualmente de acuerdo con los siguientes Procesos 16 a 18.

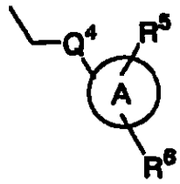


En la fórmula, uno de L^4 y L^5 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo y el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo halo (C_{1-6} alquil), un grupo hidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo dihidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alquil), un grupo carboxi(C_{1-6}

alquil), un grupo C_{3-7} cicloalquilo o un grupo C_{3-7}cicloalquil(C_{1-6} alquil); uno de L^6 y L^7 representa MgCl, MgBr o MgI y el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo halo (C_{1-6} alquil), un grupo hidroxi (C_{1-6} alquil), un grupo dihidroxi (C_{1-6} alquil), un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alquil), un grupo carboxi(C_{1-6} alquil), un grupo C_{3-7} cicloalquilo o un grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6} alquil); Q^4 representa un enlace sencillo, -C_{1-5} alquilen-, -C_{2-5} alquenilen-, -C_{2-5} alquinilen-, -C_{1-5} alquilen-O-, -C_{1-5} alquilen-S-, -C_{1-5} alquilen-O-C_{1-6} alquilen-, -C_{1-5}alquilen-S-C_{1-6} alquilen- o -C_{1-5} alquilen-CON(R^6)-; uno de R^{18} y R^{19} representa un grupo representado por una fórmula general:



y el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo halo(C_{1-6} alquil), un grupo hidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo dihidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil (C_{1-6} alquil), un grupo carboxi(C_{1-6} alquil), un grupo C_{3-7} cicloalquilo o un grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6} alquil); uno de R^{20} y R^{21} representa un grupo representado por una fórmula general:



y el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo halo(C_{1-6} alquil), un grupo hidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo dihidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alquil), un grupo carboxi(C_{1-6} alquil), un grupo C_{3-7} cicloalquilo o un grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6} alquil); y anillo A, A^1, A^2, R^2, R^3, R^5, R^6 y R^8 tienen los mismos significados como ya se definió.

Proceso 16.

Un reactivo de Grignard representado por la anterior fórmula general (XIX) puede prepararse haciendo que un compuesto representado por la anterior fórmula general (XVIII) reaccione con metal magnesio en la presencia de un agente activador tal como una cantidad catalítica de yodo o similares en un disolvente inerte. Como el disolvente utilizado puede ilustrarse, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, una mezcla de estos disolventes y similares. La temperatura de reacción va usualmente desde 0°C a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción va usualmente desde 30 minutos a 1 día, variando con base en el material de partida utilizado, disolvente y temperatura de reacción.

Proceso 17

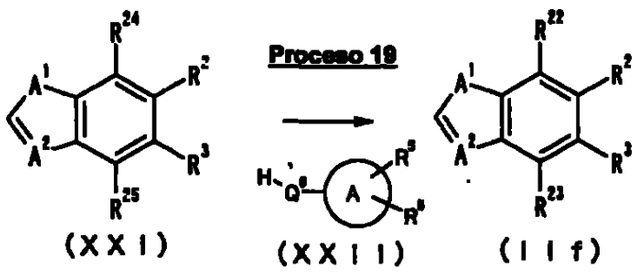
Un derivado de alcohol representado por la anterior fórmula general (XX) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto representado por la anterior fórmula general (XXI) con un reactivo de Grignard representado por la anterior fórmula general (XIX) en un disolvente inerte. Como el disolvente utilizado puede ilustrarse, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano y similares. La temperatura de reacción va usualmente desde -20°C a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción va usualmente desde 30 minutos a 1 día, variando con base en el material de partida utilizado, disolvente y temperatura de reacción.

Proceso 18

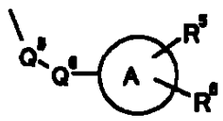
Un derivado de benzotiofeno representado por la anterior fórmula general (IIe) puede prepararse sometiendo un derivado de alcohol representado por la anterior fórmula general (XX) a reducción en la presencia de yodotrimetilsilano en un disolvente inerte. Como el disolvente utilizado puede ilustrarse, por ejemplo, acetonitrilo y similares. La temperatura de reacción va usualmente desde -20°C a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción va usualmente desde 15 minutos a 1 día, variando con base en el material de partida utilizado, disolvente y

temperatura de reacción.

De los compuestos representados por la anterior fórmula general (II), un compuesto representado por la siguiente fórmula general (IIf) puede prepararse asimismo de acuerdo con el siguiente Proceso 19.



En la fórmula, uno de R^{22} y R^{23} representa un grupo representado por una fórmula general:



en donde Q representa -C_{1-6} alquilen-; Q^6 representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -O-C_{1-6} alquil- o -S-C_{1-6} alquil-; R^5, R^6 y anillo A tienen los mismos significados como ya se definió, y el otro representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di(C_{1-6} alquil)amino, un grupo halo(C_{1-6} alquil), un grupo hidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo ciano(C_{1-6} alquil), un grupo carboxi (C_{1-6} alquil), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil (C_{1-6} alquil), un grupo carbamoil (C_{1-6} alquil), un grupo amino (C_{1-6} alquil), un grupo mono o di(C_{1-6} alquil)amino(C_{1-6} alquil), un grupo halo(C_{1-6} alcoxi), un grupo hidroxi(C_{1-6} alcoxi), un grupo carboxi(C_{1-6} alcoxi), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alcoxi), un grupo carbamoil (C_{1-6} alcoxi), un grupo amino(C_{1-6} alcoxi), un grupo mono o di (C_{1-6} alquil) amino (C_{1-6} alcoxi), un grupo C_{3-7} cicloalquilo, un grupo C_{3-7} cicloalquiloxi, un grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6} alquil) o un grupo C_{3-7} cicloalquil (C_{1-6} alcoxi); uno de R^{24} y R^{25} representa un grupo representado por una fórmula general:

-Q^5-L^8

en donde L^8 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo mesiloxi o un grupo tosiloxi; Q^5 tiene el mismo significado como ya se definió, y el otro representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di(C_{1-6} alquil)amino, un grupo halo(C_{1-6} alquil), un grupo hidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo ciano(C_{1-6} alquil), un grupo carboxi(C_{1-6} alquil), un grupo C_{2-7}alcoxicarbonil(C_{1-6}alquil), un grupo carbamoil(C_{1-6} alquil), un grupo amino(C_{1-6} alquil), un grupo mono o di(C_{1-6} alquil) amino (C_{1-6} alquil), un grupo halo(C_{1-6} alcoxi), un grupo hidroxi(C_{1-6}alcoxi), un grupo carboxi(C_{1-6}alcoxi), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alcoxi), un grupo carbamoil(C_{1-6} alcoxi), un grupo amino (C_{1-6} alcoxi), un grupo mono o di(C_{1-6} alquil) amino (C_{1-6} alcoxi), un grupo C_{3-7} cicloalquilo, un grupo C_{3-7}cicloalquiloxi, un grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6} alquil) o un grupo C_{3-7} cicloalquil (C_{1-6} alcoxi); y A^1, A^2, R^2 y R^3 tienen los mismos significados como ya se definió.

Proceso 19

Un compuesto representado por la anterior fórmula general (IIf) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (XXI) a condensación con un compuesto representado por la anterior fórmula general (XXII) en la presencia de una base tal como hidruro de sodio, hidróxido de potasio, *terc*-butóxido de potasio, carbonato de cesio o similares en un disolvente inerte. Como el disolvente utilizado en la reacción de condensación puede ilustrarse, por ejemplo, tetrahidrofurano, *N*,*N*-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetona, metanol, una mezcla de estos disolventes y similares. La temperatura de reacción va usualmente desde 0°C a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción va usualmente desde 1 hora a 1 día, variando con base en el material de partida utilizado, disolvente y temperatura de reacción.

En el caso de compuestos que tienen un grupo hidroxi, un grupo amino y/o un grupo carboxi en los procedimientos anteriores, aquellos pueden usarse igualmente en cada reacción luego de introducir cualquier grupo protector en la forma usual en que lo exija la ocasión. El grupo protector puede retirarse, de manera opcional, en cualquier reacción subsiguiente en la forma usual.

Los compuestos representados por la anterior fórmula general (I) de la presente invención obtenidos por los anteriores procesos de producción pueden aislarse y purificarse por medios de separación convencionales tales como recristalización fraccionaria, purificación usando cromatografía, extracción con disolvente y extracción de fase sólida.

Los derivados heterocíclicos fusionados representados por la anterior fórmula general (I) de la presente invención pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables en la forma usual. Ejemplos de tales sales incluyen sales de adición de ácido con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, sales de adición de ácido con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido carbónico, ácido glutámico, ácido aspártico y similares, sales con bases inorgánicas tales como una sal de sodio, una sal de potasio y similares, y sales con bases orgánicas tales como *N*-metil-D-glucamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, 2-aminoetanol, tris(hidroximetil)aminometano, arginina, lisina y similares.

Los compuestos representados por la anterior fórmula general (I) de la presente invención incluyen sus solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua y etanol.

De los derivados heterocíclicos fusionados representados por la anterior fórmula general (I) de la presente invención y sus profármacos, hay dos isómeros geométricos, cis (*Z*)-isómero y trans (*E*)-isómer, en cada

compuesto que tienen un enlace insaturado. En la presente invención, puede emplearse cualquiera de los dos isómeros.

De los derivados heterocíclicos fusionados representados por la anterior fórmula general (I) de la presente invención y sus profármacos, hay dos isómeros ópticos, *R*-isómero y *S*-isómero, en cada compuesto que tiene un átomo de carbono asimétrico, excluyendo la fracción azúcar. En la presente invención, puede emplearse cualquiera de los dos isómeros ópticos, y puede utilizarse asimismo una mezcla de ambos isómeros ópticos.

Un profármaco de un compuesto representado por la anterior fórmula general (I) de la presente invención puede prepararse introduciendo un grupo apropiado, formador de un profármaco, en cualquier uno o más grupos seleccionados de un grupo hidroxi, un grupo amino y un grupo amino cíclico tal como un anillo pirazol, un anillo piperazina, o similares, del compuesto representado por la anterior fórmula general (I) usando un reactivo correspondiente para producir un profármaco tal como un compuesto haluro o similares en la forma usual y, a continuación, aislando y purificando convenientemente en la forma usual, según lo exija la ocasión. Como un grupo formador de un profármaco usado en un grupo hidroxi o un grupo amino puede ilustrarse, por ejemplo, un grupo C_{2-7} acilo, un grupo C_{1-6} alcoxi (C_{2-7} acil), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil (C_{2-7} acil), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo C_{6-10} aril(C_{2-7} alcoxicarbonil), un grupo C_{1-6} alcoxi(C_{2-7} alcoxicarbonil), o similares. Como un grupo formador de un profármaco usado en un grupo amino cíclico puede ilustrarse, por ejemplo, un grupo C_{2-7} acilo, un grupo C_{1-6} alcoxi (C_{2-7} acil), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil (C_{2-7} acil), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo C_{6-10} aril(C_{2-7} alcoxicarbonil), un grupo C_{1-6}alcoxi(C_{2-7} alcoxicarbonil), un grupo (C_{2-7} aciloxi)metilo, un grupo 1-(C_{2-7} aciloxi)etilo, un grupo (C_{2-7} alcoxicarbonil)oximetilo, un grupo 1-[(C_{2-7} alcoxicarbonil)oxi]etilo, un grupo (C_{3-7} cicloalquil)oxicarboniloximetilo, un grupo 1-[(C_{3-7} cicloalquil)oxicarboniloxi]etilo, o similares. El término "grupo C_{1-6} alcoxi (C_{2-7} acil)" significa el anterior grupo C_{2-7} acilo sustituido

por el anterior grupo C_{1-6} alcoxi; el término "grupo C_{2-7} alcoxicarbonil (C_{2-7} acil)" significa el anterior grupo C_{2-7} acilo sustituido por el anterior grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo; el término "grupo C_{1-6} alcoxi(C_{2-7} alcoxicarbonil)" significa el anterior grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo sustituido por el anterior grupo C_{1-6} alcoxi. El término "grupo (C_{2-7} aciloxi)metilo" significa un grupo hidroximetilo *O*-sustituido por el anterior grupo C_{2-7} acilo; el término "grupo 1-(C_{2-7} aciloxi)etilo" significa un grupo 1-hidroxietilo *O*-sustituido por el anterior grupo C_{2-7} acilo; el término "grupo (C_{2-7} alcoxicarbonil)oximetilo" significa un grupo hidroximetilo *O*-sustituido por el anterior grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo; el término "grupo 1-[(C_{2-7} alcoxicarbonil)oxi]etilo" significa un grupo 1-hidroxietilo *O*-sustituido por el anterior grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo; el término "grupo (C_{3-7} cicloalquil)oxicarbonilo" significa un grupo alcoxicarbonilo cíclico que tiene el anterior grupo C_{3-7} cicloalquilo; el término "grupo (C_{3-7} cicloalquil)oxicarboniloximetilo" significa un grupo hidroximetilo *O*-sustituido por el anterior grupo (C_{3-7} cicloalquil)oxicarbonilo; y el término "grupo 1-[(C_{3-7} cicloalquil)oxicarboniloxi]etilo" significa un grupo 1-hidroxietilo *O*-sustituido por el anterior (C_{3-7} cicloalquil)oxicarbonilo. Adicionalmente, como un grupo formador de profármaco puede ilustrarse un grupo glucopiranosilo o un grupo galactopiranosilo. Por ejemplo, estos grupos se introducen preferiblemente en el grupo hidroxi en la posición 4 ó 6 del grupo glucopiranosiloxi o el grupo galactopiranosiloxi, y se introducen más preferiblemente en el grupo hidroxi en la posición 4 ó 6 del grupo glucopiranosiloxi.

Los derivados heterocíclicos fusionados representados por la anterior fórmula general (I) de la presente invención, por ejemplo, mostraron una potente actividad inhibidora sobre el SGLT1 o SGLT2 humano en un estudio para confirmar la actividad inhibidora de SGLT1 o SGLT2 humano, como se describe más adelante. Por lo tanto, un derivado heterocíclico fusionado representado por la anterior fórmula general (I) de la presente invención puede ejercer una excelente actividad inhibidora de SGLT1 en el intestino delgado o una excelente actividad inhibidora de SGLT2 en el

riñón, e inhibir de manera significativa el nivel de glucosa sanguínea. Por consiguiente, un derivado heterocíclico fusionado representado por la anterior fórmula general (I) de la presente invención, su sal farmacéuticamente aceptable y su profármaco son extremadamente útiles como un agente para la inhibición de hiperglucemia posprandial, la inhibición de tolerancia anormal a la glucosa que evoluciona en diabetes en un sujeto con tolerancia anormal a la glucosa y la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia tal como diabetes, tolerancia anormal a la glucosa (IGT), complicaciones diabéticas (verbigracia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, úlcera, macroangiopatía), obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno de metabolismo de lípidos, arteriosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, edema, hiperuricemia, gota o similares, que se relaciona con la actividad SGLT1 en el intestino delgado y actividad SGLT2 en el riñón.

Más aún, los compuestos de la presente invención pueden usarse apropiadamente en combinación con por lo menos un miembro seleccionado de los siguientes medicamentos. Ejemplos de medicamentos que pueden emplearse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen un intensificador de sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptor de glucagón, un estimulante de cinasa de receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato dehidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinsitol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de formación avanzada de productos finales de la

glucosilación, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista de receptor de ácido γ-aminobutírico, un antagonista de canales de sodio, un inhibidor de factor NF-κB de transcrito, un inhibidor de peroxidasa de lípido, un inhibidor de N-acetilado-α-enlazado-ácido-dipeptidasa, factor de crecimiento insulinoide tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (verbigracia, PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento neuronal, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, imoclomol, sulodexide, Y-128, un antidiarreico, purgante, un inhibidor de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista de β_3-adrenoceptor, un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de receptor de hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de proteína de transporte de triglicéridos microsómicos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoiltransfersa, un inhibidor de escualeno sintasa, un intensificador de receptor de lipoproteína de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor de cotransportador de ácido biliar/sodio, un inhibidor de proteína transportadora de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima convertidora de endotelina, un antagonista de receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente bloqueador simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista α_2-adrenoceptor, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario.

En el caso de usos del compuesto de la presente invención en combinación con los uno o más medicamentos anteriores, la presente invención incluye presentaciones farmacéuticas de administración simultánea como una preparación única o preparaciones separadas mediante la misma o diferente vía de administración, y administración en diferentes

intervalos de dosificación como preparaciones separadas mediante la misma o diferente vía de administración. Una combinación farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención y el medicamento(s) anterior incluye ambas presentaciones farmacéuticas como una preparación única y preparaciones separadas para combinación, como ya se mencionó.

Los compuestos de la presente invención pueden obtener efectos más ventajosos que los efectos aditivos en la prevención o tratamiento de las anteriores enfermedades cuando se usan convenientemente en combinación con los uno o más medicamentos anteriores. Asimismo, la dosis de administración puede disminuirse en comparación con un solo medicamento, o evitarse o reducirse los efectos secundarios de medicamentos administrados conjuntamente.

Compuestos concretos como los medicamentos usados para combinación y enfermedades preferibles a tratarse se ejemplifican a continuación. No obstante, la presente invención no se limita a ellos, y los compuestos concretos incluyen sus compuestos libres, y sus sales farmacéuticamente aceptables u otras.

Como intensificadores de sensibilidad a la insulina se ilustran agonistas de receptor-γ activado por el proliferador de los peroxisomas tales como troglitazona, clorhidrato de pioglitazona, maleato de rosiglitazona, darglitazona sódica, GI-262570, isaglitazona, LG-100641, NC-2100, T-174, DRF-2189, CLX-0921, CS-011, GW-1929, ciglitazona, englitazona sódica y NIP-221, agonistas de receptor-α activado por el proliferador de los peroxisomas tales como GW-9578 y BM-170744, agonistas de receptor-α/γ activado por el proliferador de los peroxisomas tales como GW-409544, KRP-297, NN-622, CLX-0940, LR-90, SB-219994, DRF-4158 y DRF-MDX8, agonistas de receptor X retinoide tales como ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754 y bexaroteno, y otros intensificadores de sensibilidad a la insulina tales como 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 y GW-501516.

Intensificadores de sensibilidad a la insulina se usan preferiblemente para diabetes, tolerancia anormal a la glucosa, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno de metabolismo de lípidos o arteriosclerosis, y, más preferiblemente, para diabetes, tolerancia anormal a la glucosa o hiperinsulinemia debido a que mejoran la alteración de la transducción de señal de insulina en tejidos periféricos e incrementan la captación de glucosa en los tejidos de la sangre, lo cual lleva a reducir el nivel de glucosa sanguínea.

Como inhibidores de absorción de glucosa se ilustran, por ejemplo, inhibidores de α-glucosidasa tales como acarbosa, voglibosa, miglitol, CKD-711, emiglitato, MDL-25, 637, camiglibosa y MDL-73, 945, inhibidores de α-amilasa tales como AZM-127, inhibidores de SGLT1 descritos en folletos de las Publicaciones Internacionales No. WO02/098893, WO2004/014932, y similares. Inhibidores de absorción de glucosa se usan preferiblemente para diabetes, tolerancia anormal a la glucosa, complicaciones diabéticas, obesidad o hiperinsulinemia y, más preferiblemente, para tolerancia anormal a la glucosa debido a que inhiben la digestión enzimática gastrointestinal de los carbohidratos contenidos en los alimentos, y a que inhiben o retrasan la absorción de glucosa en el cuerpo.

Como biguanidas se ilustran fenformina, clorhidrato de buformina, clorhidrato de metformina o similares. Las biguanidas se emplean preferiblemente para diabetes, tolerancia anormal a la glucosa, complicaciones diabéticas o hiperinsulinemia y, más preferiblemente, para diabetes, tolerancia anormal a la glucosa o hiperinsulinemia debido a que disminuyen el nivel de glucosa sanguínea mediante los efectos inhibidores sobre la gluconeogénesis hepáticas, aceleran los efectos sobre la glucólisis anaeróbica en tejidos o mejoran los efectos de resistencia a la insulina en tejidos periféricos.

Como intensificadores de secreción de insulina se ilustran, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida,

gliburida (glibenclamida), gliclazida, 1-butil-3-metanilil-urea, carbutamida, glibornurida, glipizida, gliquidona, glisoxepida, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina sódica, glipinamida, fenbutamida, tolciclamida, glimepirida, nateglinida, hidrato cálcico de mitiglinida, repaglinida o similares. Adicionalmente, los intensificadores de secreción de insulina incluyen activadores de glucocinasa tales como RO-28-1675. Los intensificadores de secreción de insulina se emplean preferiblemente para diabetes, tolerancia anormal a la glucosa o complicaciones diabéticas y, más preferiblemente, para diabetes o tolerancia anormal a la glucosa debido a que reducen el nivel de glucosa sanguínea actuando sobre las células β pancreáticas y aumentan la secreción de insulina.

Como inhibidores SGLT2, se ilustran T-1095 y los compuestos descritos en las Publicaciones de Patente Japonesa No. Hei 10-237 08 9 y 2001-288178, y las Publicaciones Internacionales No. WO01/16147, WO01/27128, WO01/68660, WO01/74834, WO01/74835, WO02/28872, WO02/36602, WO02/44192, WO02/53573, WO03/000712, WO03/020737 y similares. Los inhibidores SGLT2 se emplean preferiblemente para diabetes, tolerancia anormal a la glucosa, complicaciones diabéticas, obesidad o hiperinsulinemia y, más preferiblemente, para diabetes, tolerancia anormal a la glucosa, obesidad o hiperinsulinemia debido a que reducen el nivel de glucosa sanguínea inhibiendo la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal del riñón.

Como insulina, o análogos de insulina, insulina humana, insulina derivada de animal, análogos de insulina humana o derivada de animal o similares. Estas preparaciones se emplean preferiblemente para diabetes, tolerancia anormal a la glucosa o complicaciones diabéticas y, más preferiblemente, para diabetes o tolerancia anormal a la glucosa.

Como antagonistas de receptor de glucagón se ilustran BAY-27-9955, NNC-92-1687 o similares; como estimulantes de cinasa de receptor de insulina se ilustran TER-17411, L-783281, KRX-613 o similares; como inhibidores de tripeptidil peptidasa II se ilustran UCL-1397 o similares; como inhibidores de dipeptidil peptidasa IV se ilustran NVP-DPP728A,

TSL-225, P-32/98 o similares; como inhibidores de proteína tirosina fosfatasa 1B se ilustran PTP-112, OC-86839, PNU-177496 o similares; como inhibidores de glucógeno fosforilasa se ilustran NN-4201, CP-368296 o similares; como inhibidores de fructosa-bisfosfatasa se ilustran R-132917 o similares; como inhibidores de piruvato dehidrogenasa se ilustran AZD-7545 o similares; como inhibidores de gluconeogénesis hepática se ilustran FR-225659 o similares; como análogos de péptido-1 tipo glucagón se ilustran exendin-4, CJC-1131 o similares; como agonistas de péptido-1 tipo glucagón se ilustran AZM-134, LY-315902 o similares; y como amilina, análogos de amilina o agonistas de amilina se ilustran pramlintida o similares. Estos medicamentos, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, D-quiroinsitol, inhibidores de glucógeno sintasa cinasa-3 y péptido-1 tipo glucagón se emplean preferiblemente para diabetes, tolerancia anormal a la glucosa, complicaciones diabéticas o hiperinsulinemia y, más preferiblemente, para diabetes o tolerancia anormal a la glucosa.

Como inhibidores de aldosa reductasa se ilustran ascorbil gamolenato, tolrestat, epalrestat, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, fidarestat, sorbinilo, ponalrestat, risarestat, zenarestat, minalrestat, metosorbinilo, AL-1567, imirestat, M-16209, TAT, AD-5467, zopolrestat, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811, lindolrestat o similares. Los inhibidores de aldosa reductasa se emplean preferiblemente para complicaciones diabéticas debido a que inhiben la aldosa reductasa y reducen la acumulación intracelular excesiva de sorbitol en la vía poliol acelerada, que se encuentran en condición hiperglucémica continua en los tejidos en complicaciones diabéticas.

Como inhibidores de formación de productos finales de glucosilación avanzada se ilustran piridoxamina, OPB-9195, ALT-946, ALT-711, clorhidrato de pimagedina o similares. Inhibidores de formación de productos finales de glucosilación avanzada se usan preferiblemente para complicaciones diabéticas debido a que inhiben la formación de productos finales de glucosilación avanzada que se aceleran en condición hiperglucémica continua en diabetes y reducen el daño celular.

Como inhibidores de proteína cinasa C se ilustran LY-333531, midostaurina o similares. Los inhibidores de proteína cinasa C se utilizan preferiblemente para complicaciones diabéticas debido a que inhiben la actividad de proteína cinasa C, que se acelera en condición hiperglucémica continua en diabetes.

Como antagonistas de receptor de ácido γ-aminobutírico se ilustran topiramate o similares; como antagonistas de canales de sodio se ilustran clorhidrato de mexiletina, oxcarbazepina o similares; como inhibidores de factor NF-κB de transcrito se ilustran dexlipotam o similares; como inhibidores de peroxidasa de lípido se ilustran tirilazad mesilato o similares; como inhibidores de *N*-acetilado-α-enlazado-ácido-dipeptidasa se ilustran GPI-5693 o similares; y como derivados de carnitina se ilustran carnitina, clorhidrato de levacecarnina, cloruro de levocarnitina, levocarnitina, ST-261 o similares. Estos medicamentos, factor de crecimiento insulinoide tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, análogos de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento neuronal, uridina, 5-hidroxi-1-metil-hidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexide y Y-128 se emplean preferiblemente para complicaciones diabéticas.

Como antidiarreicos o purgante se ilustran policarbofil cálcico, tannato de albúmina, subnitrato de bismuto o similares. Estos medicamentos se utilizan preferiblemente para diarrea, estreñimiento similares, que acompañan a la diabetes, o similares.

Como inhibidores de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa se ilustran cerivastatina sódica, pravastatina sódica, lovastatina, simvastatina, fluvastatina sódica, hidrato de calcio de atorvastatina, SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BAY-x-2678, BAY-10-2987, pitavastatina cálcica, rosuvastatina cálcica, colestolona, dalvastatina, acitemate, mevastatina, crilvastatina, BMS-180431, BMY-21950, glenvastatina, carvastatina, BMY-22089, bervastatina y similares. Los inhibidores de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa se emplean preferiblemente para hiperlipidemia,

hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno de metabolismo de lípidos o arteriosclerosis y, más preferiblemente, para hiperlipidemia, hipercolesterolemia o arteriosclerosis debido a que disminuyen el nivel de colesterol en la sangre inhibiendo la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa.

Como fibratos se ilustran bezafibrato, beclobrato, binifibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, clofibrato de aluminio, ácido clofíbrico, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato, AHL-157 o similares. Los fibratos se emplean preferiblemente para hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno de metabolismo de lípidos o arteriosclerosis y, más preferiblemente, para hiperlipidemia, hipertrigliceridemia o arteriosclerosis debido a que activan la lipoproteína lipasa hepática e incrementan la oxidación de ácido graso, lo cual lleva a bajar el nivel de triglicéridos en la sangre.

Como agonistas de β_3-adrenoceptor se ilustran 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 o similares. Los agonistas de β_3-adrenoceptor se emplean preferiblemente para obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o trastorno de metabolismo de lípidos y, más preferiblemente, para obesidad o hiperinsulinemia debido a que estimulan el β_3-adrenoceptor en el tejido adiposo e incrementan la oxidación de ácido graso, lo cual lleva a la inducción de gasto de energía.

Como inhibidores de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa se ilustran 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, lecimibide, 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033,

HL-004, eflucimibe o similares. Los inhibidores de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa se emplean preferiblemente para hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o trastorno de metabolismo de lípidos y, más preferiblemente, para hiperlipidemia o hipercolesterolemia debido a que bajan el nivel de colesterol en la sangre inhibiendo la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa.

Como agonistas de receptor de hormona tiroidea se ilustran liotironina, levotiroxina sódica, KB-2611 o similares; como inhibidores de absorción de colesterol se ilustran ezetimibe, SCH-48461 o similares; como inhibidores de lipasa se ilustran orlistat, ATL-962, AZM-131, RED-103004 o similares; como inhibidores de carnitine palmitoiltransferasa se ilustran etomoxir o similares; como inhibidores de escualeno sintasa se ilustran SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856, TAK-475 o similares; como derivados de ácido nicotínico se ilustran ácido nicotínico, nicotinamida, nicomol, niceritrol, acipimox, nicorandil o similares; como secuestrantes de ácido biliar se ilustran colestiramina, colestilan, clorhidrato de colesevelam, GT-102-279 o similares; como inhibidores de cotransportador de ácido biliar/sodio se ilustran 264W94, S-8921, SD-5613 o similares; y como inhibidores de proteína transportadora de éster de colesterol se ilustran PNU-107368E, SC-795, JTT-705, CP-529414 o similares. Estos medicamentos probcol, inhibidores de proteína transportadora de triglicéridos microsómicos, inhibidores de lipoxigenasa e intensificadores de receptor de lipoproteína de baja densidad se usan preferiblemente para hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o trastorno del metabolismo de lípidos.

Como supresores del apetito se ilustran inhibidores de recaptación de monoamina, inhibidores de recaptación de serotonina, estimulantes liberadores de serotonina, agonistas de serotonina (especialmente agonistas de $5HT_{2C}$), inhibidores de recaptación de noradrenalina, estimulantes liberadores de noradrenalina, agonistas de α_1-adrenoceptor, agonistas de β_2-adrenoceptor, agonistas de dopamina, antagonistas de receptor canabinoide,

304

303

antagonistas de receptor de ácido γ-aminobutírico, antagonistas de H_3-histamina, L-histidina, leptina, análogos de leptina, agonistas de receptor de leptina, agonistas de receptor de melanocortina (especialmente, agonistas MC3-R, agonistas MC4-R), hormona estimulante de α-melanocito, transcrito regulado por cocaína y anfetamina, proteína ***mahogany*** (caoba), agonistas de enterostatina, calcitonina, péptido relacionado con el gen de calcitonina, bombesina, agonistas de colecistocinina (especialmente agonistas CCK-A), hormona liberadora de corticotropina, análogos de hormona liberadora de corticotropina, agonistas de hormona liberadora de corticotropina, urocortina, somatostatina, análogos de somatostatina, agonistas de receptor de somatostatina, péptido activador de adenilato ciclasa pituitaria, factor neurotrófico derivado del cerebro, factor neurotrófico ciliar, hormona liberadora de tirotropina, neurotensina, sauvagina, antagonistas de neuropéptido Y, antagonistas de péptido opioideo, antagonistas de galanina, antagonistas de receptor de hormona concentradora de melanina, inhibidores de proteína relacionada con agouti y antagonistas de receptor de orexina. Concretamente se ilustran inhibidores de recaptación de monoamina, mazindol o similares; como inhibidores de recaptación de serotonina se ilustran clorhidrato de dexfenfluramina, fenfluramina, clorhidrato de sibutramina, maleato de fluvoxamina, clorhidrato de sertralina o similares; como agonistas de serotonina se ilustran inotriptano, (+)-norfenfluramina o similares; como inhibidores de recaptación de noradrenalina se ilustran bupropion, GW-320659 o similares; como estimulantes liberadores de noradrenalina se ilustran rolipram, YM-992 o similares; como agonistas de β_2-adrenoceptor se ilustran anfetamina, dextroanfetamina, fentermina, benzfetamina, metanfetamina, fendimetrazina, fenmetrazina, dietilpropiona, fenilpropanolamina, clobenzorex o similares; como agonistas de dopamina se ilustran ER-230, doprexina, mesilato de bromocriptina o similares; como antagonistas de receptor canabinoide se ilustran rimonabant o similares; como antagonistas de receptor de ácido γ-aminobutírico se ilustran topiramato o similares; como antagonistas de H_3-histamina se ilustran GT-

2394 o similares; como leptina, análogos de leptina o agonistas de receptor de leptina se ilustran LY-355101 o similares; como agonistas de colecistocinina (especialmente agonistas CCK-A) se ilustran SR-146131, SSR-125180, BP-3.200, A-71623, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854, A-71378 o similares; y como antagonistas de neuropéptido Y se ilustran SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01, J-115814 o similares. Los supresores del apetito se emplean preferiblemente para diabetes, tolerancia anormal a la glucosa, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno de metabolismo de lípidos, arteriosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, edema, hiperuricemia o gota y, más preferiblemente, para obesidad debido a que estimulan o inhiben las actividades de las monoaminas intracerebrales o péptidos bioactivos en el sistema central de regulación del apetito y suprimen el apetito, lo cual lleva a la reducción de la ingesta de energía.

Como inhibidores de enzima convertidora de angiotensina se ilustran captopril, enalapril maleato, alacepril, delapril clorhidrato, ramipril, lisinopril, imidapril clorhidrato, benazepril clorhidrato, ceronapril monohidrato, cilazapril, fosinopril sódico, perindopril erbumina, moveltipril cálcico, quinapril clorhidrato, spirapril clorhidrato, temocapril clorhidrato, trandolapril, zofenopril cálcico, moexipril clorhidrato, rentiapril o similares. Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina se utilizan preferiblemente para complicaciones diabéticas o hipertensión.

Como inhibidores de endopeptidasa neutra se ilustran omapatrilat, MDL-100240, fasidotril, sampatrilat, GW-660511X, mixanpril, SA-7060, E-4030, SLV-306, ecadotril o similares. Los inhibidores de endopeptidasa neutra se emplean preferiblemente para complicaciones diabéticas o hipertensión.

Como antagonistas de receptor de angiotensina II se ilustran candesartán cilexetil, candesartán cilexetil/hidroclorotiazida, losartán

potásico, mesilato de eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartán, tasosartán, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701 o similares. Los antagonistas de receptor de angiotensina II se usan preferiblemente para complicaciones diabéticas o hipertensión.

Como inhibidores de enzima convertidora de endotelina se ilustran CGS-31447, CGS-35066, SM-19712 o similares; como antagonistas de receptor de endotelina se ilustran L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, sitaxsentán sódico, BMS-193884, darusentán, TBC-3711, bosentán, tezosentán sódico, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, enlasentán, BMS-207940 o similares. Estos medicamentos se emplean preferiblemente para complicaciones diabéticas o hipertensión y, más preferiblemente, para hipertensión.

Como agentes diuréticos se ilustran cloftalidona, metolazona, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, meticlotiazida, indapamida, tripamida, mefrusida, azosemida, ácido etacrínico, torasemida, piretanida, furosemida, bumetanida, meticrán, canrenoato potásico, espironolactona, triamtereno, aminofilina, cicletanina clorhidrato, LLU-α, PNU-80873A, isosorbida, D-mannitol, D-sorbitol, fructosa, glicerina, acetazolamida, metazolamida, FR-179544, OPC-31260, lixivaptan, conivaptán clorhidrato o similares. Los medicamentos diuréticos son preferiblemente utilizados para complicaciones diabéticas, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva o edema y, más preferiblemente, para hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva o edema debido a que reducen la presión sanguínea o alivian el edema aumentando la excreción urinaria.

Como antagonistas de calcio se ilustran aranidipina, efonidipina clorhidrato, nicardipina clorhidrato, barnidipina clorhidrato, benidipina clorhidrato, manidipina clorhidrato, cilnidipina, nisoldipina, nitrendipina, nifedipina, nilvadipina, felodipina, amlodipina besilato, pranidipina, lercanidipina clorhidrato, isradipina, elgodipina, azelnidipina, lacidipina,

vatanidipina clorhidrato, lemildipina, diltiazem clorhidrato, clentiazem maleato, verapamil clorhidrato, S-verapamil, fasudil clorhidrato, bepridil clorhidrato, galopamil clorhidrato o similares; como agentes antihipertensores vasodilatadores, indapamida, todralazina clorhidrato, hidralazina clorhidrato, cadralazina, budralazina o similares; como agentes bloqueadores simpáticos se ilustran amosulalol clorhidrato, terazosina clorhidrato, bunazosina clorhidrato, prazosina clorhidrato, doxazosina mesilato, propranolol clorhidrato, atenolol, metoprolol tartrato, carvedilol, nipradilol, celiprolol clorhidrato, nebivolol, betaxolol clorhidrato, pindolol, tertatolol clorhidrato, bevantolol clorhidrato, timolol maleato, carteolol clorhidrato, bisoprolol hemifumarato, bopindolol malonato, nipradilol, penbutolol sulfato, acebutolol clorhidrato, tilisolol clorhidrato, nadolol, urapidil, indoramina o similares; como agentes antihipertensores de acción central se ilustran reserpina o similares; y como agonistas de α_2-adrenoceptor se ilustran clonidina clorhidrato, metildopa, CHF-1035, guanabenzacetato, guanfacina clorhidrato, moxonidina, lofexidina, talipexol clorhidrato o similares. Estos medicamentos se usan preferiblemente para hipertensión.

Como agentes antiplaquetarios se ilustran ticlopidina clorhidrato, dipiridamol, cilostazol, etilicosapentato, sarpogrelato clorhidrato, dilazep diclorhidrato, trapidil, beraprost sódico, aspirina o similares. Los agentes antiplaquetarios se utilizan preferiblemente para arteriosclerosis o insuficiencia cardiaca congestiva.

Como inhibidores de síntesis de ácido úrico se ilustran alopurinol, oxipurinol o similares; como agentes uricosúricos se ilustran benzbromarona, probenecid o similares; y como alcalinizantes urinarios se ilustran bicarbonato de sodio, citrato de potasio, citrato de sodio o similares. Estos medicamentos de usan preferiblemente para hiperuricemia o gota.

En caso de usos en combinación con un compuesto de la presente invención, por ejemplo, en el uso para diabetes, la combinación con por lo menos un miembro del grupo conformado por un intensificador de sensibilidad a la insulina, es preferible un inhibidor de la absorción de

glucosa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, inhibidores de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptor de glucagón, un estimulante de cinasa de receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato dehidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinsitol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina y un supresor del apetito; es más preferible la combinación con por lo menos un miembro del grupo conformado por un intensificador de sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, inhibidores de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptor de glucagón, un estimulante de cinasa de receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato dehidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinsitol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina y un agonista de amilina; y es muy preferible la combinación con por lo menos un miembro del grupo conformado por un intensificador de sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2 y una insulina o análogo de insulina. Análogamente, en el uso se complicaciones diabéticas es preferible la combinación con por lo menos un miembro del grupo conformado por un intensificador de sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una

insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptor de glucagón, un estimulante de cinasa de receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato dehidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinsitol, inhibidores de glucógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de formación avanzada de productos finales de la glucosilación, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista de ácido γ-aminobutírico, un antagonista de canales de sodio, un inhibidor de factor NF-κB de transcrito, un inhibidor de lipidperoxidasa, un inhibidor de *N*-acetilado-α-enlazado-ácido-dipeptidasa, factor de crecimiento insulinoide tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento neuronal, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, un antidiarreico, purgante, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima convertidora de endotelina, un antagonista de receptor de endotelina y un agente diurético; y es más preferible la combinación con por lo menos un miembro del grupo conformado por un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra y un antagonista de receptor de angiotensina II. Más aún, en el uso para obesidad, es preferible la combinación con por lo menos un miembro del grupo conformado por un intensificador de sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptor de glucagón, un estimulante de cinasa de receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil

peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato dehidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinsitol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un agonista de β_3-adrenoceptor y un supresor del apetito; y es más preferible la combinación con por lo menos un miembro del grupo conformado por un inhibidor de la absorción de glucosa, un inhibidor de SGLT2, un agonista de β_3-adrenoceptor y un supresor del apetito.

Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención se emplean en el tratamiento práctico, se emplean varias presentaciones farmacéuticas dependiendo de sus usos. Como ejemplo de las presentaciones farmacéuticas se ilustran polvos, gránulos, gránulos finos, jarabes secos, tabletas, cápsulas, inyecciones, soluciones, ungüentos, supositorios, cataplasmas y similares, los cuales se administran oral o parenteralmente. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen asimismo una formulación de liberación sostenida incluida la formulación mucoadhesiva gastrointestinal (verbigracia, Publicaciones Internacionales No. WO99/10010, WO99/26606, y Publicación de Patente Japonesa No. 2001-2567).

Estas composiciones farmacéuticas pueden prepararse mezclando o diluyendo y disolviendo con un aditivo farmacéutico apropiado tal como excipientes, desagregantes, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, tampones, isotonicidantes, antisépticos, agentes humectantes, emulsionantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes, coadyuvantes de disolución y similares, y formulando la mezcla de acuerdo con métodos convencionales. En el caso de usos del compuesto de la presente invención en combinación con otro(s) medicamento(s), éste(estos) pueden prepararse formulando cada ingrediente activo conjunta o individualmente en una manera similar, como ya se definió.

Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención se emplean en el tratamiento práctico, la dosificación de un compuesto representado por la anterior fórmula general (I), su sal o profármaco farmacéuticamente aceptables como el ingrediente activo se decide apropiadamente dependiendo de la edad, sexo, peso corporal y grado de síntomas y tratamiento de cada paciente, la cual se encuentra aproximadamente en el rango de desde 0.1 a 1.000 mg/día por adulto humano en el caso de administración oral y aproximadamente en el rango de desde 0.01 a 300 mg/día por adulto humano en el caso de administración parenteral, y la dosis diaria puede dividirse en una a varias dosis/día y administrarse apropiadamente. Además, en el caso de los usos del compuesto de la presente invención en combinación con otro(s) medicamento(s), la dosificación del compuesto de la presente invención puede disminuirse, dependiendo de la dosificación del medicamento(s).

Ejemplos

La presente invención se ilustra aún más con mayor detalle por medio de los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos de Prueba. Sin embargo, la presente invención no se limita a ellos.

Ejemplo de Referencia 1

2-Bromo-6-fluorobenzaldehído

A una solución de diisopropilamina (2.65 mL) en tetrahidrofurano (30 mL) se agregó *n*-butil litio (2.44 mol/L solución *n*-hexano, 7.03 mL) a -78°C bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a la misma temperatura por 5 minutos. A la mezcla de reacción se agregó 3-bromofluorobenceno (3 g), y la mezcla se agitó a la misma temperatura por 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó *N*,*N*-dimetilformamida (1.45 mL), y la mezcla se agitó a la misma temperatura por 10 minutos, luego se agregó una solución acuosa de cloruro de amonio saturado a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento helado por 5 minutos. La mezcla se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El

extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (3.43 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

7.1-7.2 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 10.36 (1H,

Ejemplo de Referencia 2

4-Bromobenzo[*b*]tiofeno

A una suspensión de hidruro de sodio (55%, 1.11 g) en sulfóxido de dimetilo (20 mL) se agregó metil tioglicolato (1.53 mL) a temperatura de la sala, y la mezcla se agitó por 15 minutos. Una solución de 2-bromo-6-fluorobenzaldehído (3.43 g) en sulfóxido de dimetilo (4mL) se agregó a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura de la sala por 5 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y el sólido cristalino precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó bajo presión reducida para producir 2-metoxicarbonil-4-bromobenzo-[*b*] tiofeno (1.52 g). Este material se suspendió en un disolvente mezclado de metanol (20 mL) y agua (10 mL) y se agregó hidróxido de sodio (0.91 g) a la suspensión. La mezcla se agitó a 50°C por 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió con baño helado, y la mezcla de reacción se acidificó by agregando 2mol/L ácido clorhídrico. El sólido cristalino precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó bajo presión reducida para producir 2-carboxibenzo[*b*]tiofeno (1.27 g). A este material se agregaron polvo de cobre (0.42 g) y quinolina (10 mL), y la mezcla se agitó a 190°C por 1 hora. Una vez la mezcla de reacción se enfrió a temperatura de la sala, se agregaron 2mol/L ácido clorhídrico (40 mL) y acetato de etilo (20mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó por 15 minutos. El material insoluble en la mezcla se retiró por filtración, y la capa orgánica del filtrado se separó. La capa acuosa del filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, y la capa orgánica combinada se lavó con 2mol/L ácido clorhídrico, agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El

residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: *n*-hexano) para producir el compuesto del título (0.55 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

7.15-7.25 (1H, m), 7.45-7.6 (3H, m), 7.82 (1H, d, J=8.2Hz)

Ejemplo de Referencia 3

7-Bromobenzo[*b*]tiofeno

A una mezcla de 2-bromotiofenol (5 g) y 2-bromometil-1,3-dioxolano (2.98 mL) en *N*,*N*-dimetilformamida (50 mL) se agregó carbonato de potasio (5.48g) a temperatura de la sala, y la mezcla se agitó de un día para otro. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua, 1mol/L solución acuosa de hidróxido de sodio, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró bajo presión reducida para producir (2-bromofeniltiometil)-1,3-dioxolano (7.25 g). A una mezcla de ácido polifosfórico (20 g) y clorobenceno (40 mL) se agregó una solución de (2-bromofeniltiometil)-1,3-dioxoleno (7.25 g) en clorobenceno (20 mL), y la mezcla se hizo refluir por 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura de la sala y la solución sobrenadante se recogió por decantación. Se agregó tolueno al residuo, y el sobrenadante se recogió por decantación luego de agitar la mezcla. El sobrenadante se combinó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y la solución se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: *n*-hexano) para producir el compuesto del título (2.27 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

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

Ejemplo de Referencia 4

4-[(*E*)-2-Fenilvinil]benzo[*b*]tiofeno

Una mezcla de 4-bromobenzo[*b*]tiofeno (0.55 g), estireno (0.89 mL), trietilamina (1.81 mL), acetato de paladio (II) (59 mg) y tris (2-metilfenil)fosfina (0.16 g) en acetonitrilo (10 mL) se hizo refluir de un día para otro bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y un material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se lavó con 1mol/L ácido clorhídrico, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: *n*-hexano - *n*-hexano/acetato de etilo = 5/1) para producir el compuesto del título (0.56 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

7.2-7.45 (6H, m), 7.51 (1H, d, J=5.5Hz), 7.55-7.7 (4H, m), 7.81 (1H, d, J=7.8Hz)

Ejemplo de Referencia 5

7-[(*E*)-2-Fenilvinil]benzo[*b*]tiofeno

El compuesto del título se preparó en una manera similar a la descrita en Ejemplo de Referencia 4 usando 7-bromobenzo[*b*]tiofeno en lugar de 4-bromobenzo[*b*]tiofeno.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 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)

Ejemplo de Referencia 6

4- (2-Feniletil)benzo[*b*]tiofeno

A una solución de 4- [(*E*)-2-fenilvinil]benzo[*b*]tiofeno (0.56 g) y trietilamina (2.63 mL) en tetrahidrofurano (25 mL) se agregó 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilhidrazida (5 g), y la mezcla se hizo refluir de un día para otro bajo una atmósfera de argón. Luego que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura de la sala, se agregó 2mol/L ácido clorhídrico a la

mezcla, y la mezcla se agitó por 10 minutos. La mezcla se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: *n*-hexano) para producir una mezcla del material de partida y el compuesto del título (0.43 g). Esta mezcla se disolvió en trietilamina (2.04 g) y tetrahidrofurano (18 mL), y se agregó 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilhidrazida (3.28 g) a la solución, y la mezcla se hizo refluir de un día para otro bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura de la sala y se agregó 2mol/L ácido clorhídrico a la mezcla, y la mezcla se agitó por 10 minutos. La mezcla se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: *n*-hexano) para producir el compuesto del título (0.4 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 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)

Ejemplo de Referencia 7

7-(2-Feniletil)benzo [*b*] tiofeno

El compuesto del título se preparó en una manera similar a la descrita en Ejemplo de Referencia 6 usando 7-[(*E*)-2-fenilvinil]-benzo[*b*]tiofeno en vez de 4- [(*E*)-2-fenilvinil]-benzo[*b*]tiofeno.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 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)

Ejemplo de Referencia 8

2-(2,3,4,6-Tetra-*O*-bencil-*β*-D-glucopiranosil)-4-(2-fenil-etil)benzo[*b*] tiofeno

A una solución de 4-(2-feniletil)benzo[*b*]tiofeno (0.4 g) en tetrahidrofurano (15mL) se agregó *n*-butil litio (2.44mol/L solución de *n*-hexano, 0.69 mL) a -78°C bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a la misma temperatura por 30 minutos. A la mezcla se agregó una solución de 2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-*D*-glucono-1,5-lactona (0.82 g) en tetrahidrofurano (3 mL), y la mezcla se agitó bajo enfriamiento helado por 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de cloruro de amonio saturado, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 4/1) para producir 2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-1-[4-(2-feniletil)benzo[*b*]-tiofeno-2-il]-*D*-glucopiranosa (1.02 g). Este material se disolvió en acetonitrilo (13 mL) y se agregó trietilsilano (0.42 mL) a la solución. Complejo trifluoruro de boro - éter dietílico (0.18 mL) se agregó a la solución a -20°C, y la mezcla se agitó a temperatura de la sala por 1 hora. Una solución acuosa de carbonato de potasio saturado se agregó a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 8/1) para producir el compuesto del título (0.58 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 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)

Ejemplo de Referencia 9

2-(2,3,4,6-Tetra-*O*-bencil-*β*-D-glucopiranosil)-7-(2-fenil-etil)benzo[*b*] tiofeno

El compuesto del título se preparó en una manera similar a la descrita en

Ejemplo de Referencia 8 usando 7-(2-fenil-etil)benzo[*b*]tiofeno en vez de 4-(2-feniletil)-benzo[*b*]tiofeno.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

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

Ejemplo 1

2- (*β*-D-Glucopiranosil)-4-(2-feniletil)benzo[*b*]tiofeno

A una solución de 2-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-*β*-D-glucopiranosil)-4-(2-feniletil)benzo[*b*]tiofeno (0.58g) y etanotiol (1.13 mL) en diclorometano (10 mL) se agregó complejo de trifluoruro de boro - éter dietílico (1.43 mL) a temperatura de la sala, y la mezcla se agitó por 3 horas. Una solución acuosa de carbonato de potasio saturado se agregó a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) para producir el compuesto del título (94 mg).

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ ppm:

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

Ejemplo 2

2- (*β*-D-Glucopiranosil)-7-(2-feniletil)benzo[*b*]tiofeno

El compuesto del título se preparó en una manera similar a la descrita en Ejemplo 1 usando 2-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-*β*-D-glucopiranosil)-7-(2-feniletil)benzo[*b*]tiofeno en vez de 2-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-*β*-D-glucopiranosil)-4-(2-feniletil)benzo[*b*]tiofeno. ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ ppm:

3.0-3.1 (2H, m), 3.1-3.2 (2H, m), 3.35-3.55 (4H, m), 3.73 (1H, dd,

J=12.1Hz, 5.8Hz), 3.93 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.0Hz), 4.54 (1H, d, J=8.6Hz), 7.06 (1H, d, J=6.5Hz), 7.1-7.3 (6H, m), 7.41 (1H, s), 7.55-7.65 (1H, m)

Ejemplo 3

Proceso 1

Benzo [*b*] tiofen-7-il-*p*-tolilmetanol

Un reactivo de Grignard se preparó usando 7-bromobenzo-[*b*] tiofeno (1.0 g), magnesio (0.13 g), una cantidad catalítica de yodo y tetrahidrofurano (3 mL) de acuerdo con el método general. A la solución del reactivo de Grignard se agregó una solución de 4-metilbenzaldehído (0.62 g) en tetrahidrofurano (5 mL) a 0°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala de un día para otro y se agregó una solución acuosa de cloruro de amonio saturado a la mezcla. La mezcla se extrajo con éter dietílico, y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice aminopropilada (eluyente: tetrahidrofurano). La purificación adicional por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente; *n*-hexano/acetato de etilo = 6/1) produjo el compuesto del título (0.68 g) como un aceite amarillo.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

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

Proceso 2

7-(4-Metilbencil)benzo[*b*]tiofeno

A una suspensión de yoduro de sodio (2.0 g) en acetonitrilo se agregó clorotrimetilsilano (1.5 g) a temperatura de la sala. Después de agitar la mezcla a temperatura de la sala por 15 minutos, se agregó benzo[*b*] tiofen-7-il-*p*-tolilmetanol (0.68 g) a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura de la sala por 15 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con hexano. La capa orgánica se lavó con agua

y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente *n*-hexano) para producir el compuesto del título (0.57 g) como un aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 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).

Proceso 3

2,3,4,6-Tetra-*O*-bencil-1-[7-(4-metilbencil)benzo[*b*]tiofen-2-il]-D-glucopiranosa

A una solución de 7-(4-metilbencil)benzo[*b*]tiofeno (0.57 g) en tetrahidrofurano (10mL) se agregó *n*-butil litio (2.71mol/L solución de tetrahidrofurano, 0.88 mL) a -78°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a la misma temperatura por 30 minutos y se agregó una solución de 2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-D-glucono-1,5-lactona (1.2 g) en tetrahidrofurano (5 mL) a la mezcla. La mezcla de reacción se calentó a 0°C y se agitó por 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de cloruro de amonio saturado, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 4/1) para producir el compuesto del título (1.2 g).

Proceso 4

2-(2,3,4,6-Tetra-*O*-bencil-β-D-glucopiranosil)-7-(4-metil-bencil)benzo[*b*]tiofeno

A una solución de 2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-1-[7-(4-metilbencil)benzo[*b*]tiofen-2-il]-D-glucopiranosa (1.2g) y trietilsilano (0.49mL) en acetonitrilo (15 mL) se agregó complejo de trifluoruro de boro - éter dietílico (2.0mL) a -20°C, y la mezcla se agitó por 1 hora. Una solución acuosa de carbonato de potasio saturado se agregó a la mezcla, y la mezcla

se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 6/1) para producir el compuesto del título (0.95 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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)

Proceso 5

2-(β-D-Glucopiranosil)-7-(4-metilbencil)benzo[*b*]tiofeno

A una solución de 2-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-β-D-glucopiranosil)-7-(4-metilbencil)benzo[*b*]tiofeno (0.95 g) y etanotiol (1.8 mL) en diclorometano (15 mL) se agregó complejo de trifluoruro de boro - éter dietílico (2.1 mL) a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala por 3 horas, y una solución acuosa de carbonato de potasio saturado se agregó a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol =10/1) para producir el compuesto del título (0.16 g).

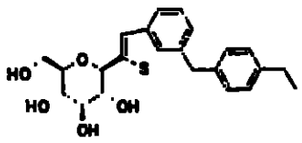
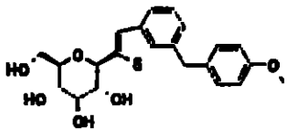
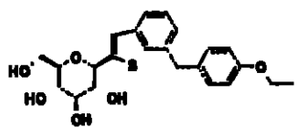
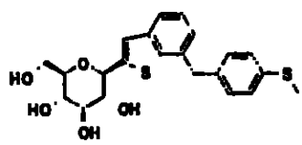
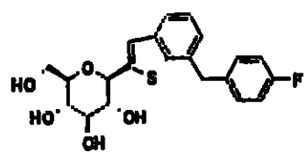
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ ppm:

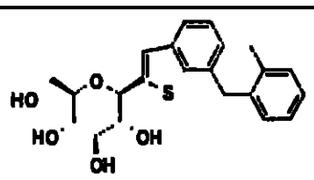
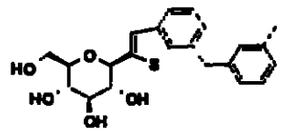
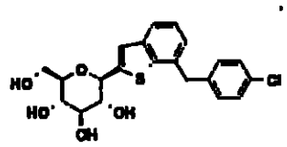
2.27 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.9, 12.1Hz), 3.90 (1H, dd, J=2.0, 12.1Hz), 4.10-4.15 (2H, m), 4.50 (1H, d, J=9.0Hz), 7.00-7.15 (5H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.55-7.70 (1H, m)

Ejemplo 4 - Ejemplo 11

Los compuestos descritos en Tabla 1 ó 2 se prepararon en una manera similar a la descrita en Ejemplo 3 usando los materiales de partida correspondientes.

[Tabla 1]

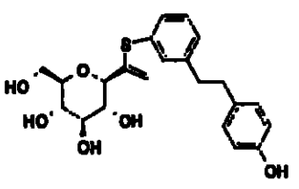
Ejemplo No.	Estructura Química	^{1}H-NMR (CD_3OD) δ ppm
Ejemplo 4		1.19 (3H, t, J=7.5Hz), 2.58 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.8, 12.1Hz), 3.90 (1H, dd, J=1.9, 12.1 Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 4.50 (1H, d, J=8.8Hz), 7.00-7.20 (5H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m)
Ejemplo 5		3.35-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=6.0, 12.1Hz), 3.74 (3H, s), 3.90 (1H, dd, J=1.8, 12.1Hz), 4.12 (2H, s), 4.50 (1H, d, J=9.2Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.20 (3H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m)
Ejemplo 6		1.35 (3H, t, J=7.0Hz), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.8, 12.2Hz), 3.90 (1H, dd, J=2.0, 12.2Hz), 3.98 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.11 (2H, s), 4.50 (1H, d, J= 9.0Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.20 (3H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m)
Ejemplo 7		2.42 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.9, 12.1Hz), 3.90 (1H, dd, J=2.0, 12.1Hz), 4.15 (2H, s), 4.50 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.10-7.20 (5H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m)
Ejemplo 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)
Ejemplo 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,

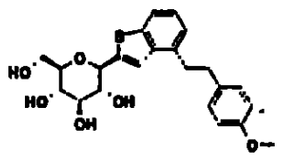
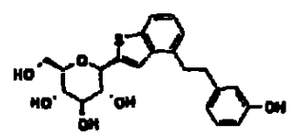
Ejemplo No.	Estructura Química	^{1}H-NMR (CD_3OD) δ ppm
		s), 4.52 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.80-6.85 (1H, m), 7.00-7.30 (5H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m)
Ejemplo 10		2.26 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=6.0, 12.0Hz), 3.90 (1H, dd, J=2.2, 12.0Hz), 4.14 (2H, s), 4.50 (1H, d, J=9.1 Hz), 6.95-7.15 (5H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m)
Ejemplo 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)

Ejemplo 12 - Ejemplo 16

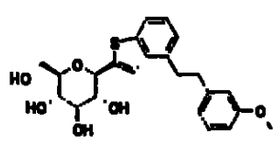
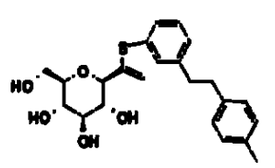
Los compuestos descritos en Tabla 3 ó 4 se prepararon en una manera similar a la descrita en Ejemplo 1 usando los materiales de partida correspondientes.

[Tabla 3]

Ejemplo No.	Estructura Química	^{1}H-NMR (CD_3OD) δ ppm
Ejemplo 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)

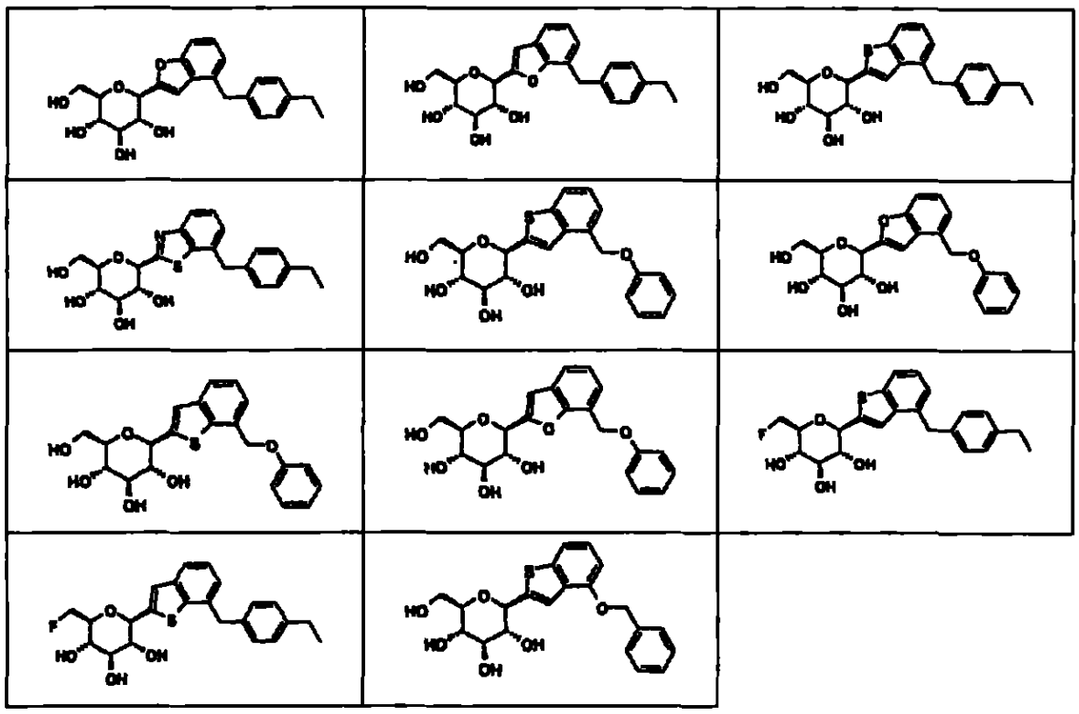
Ejemplo No.	Estructura Química	^{1}H-NMR (CD_3OD) δ ppm
Ejemplo 13		2.80-3.00 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.30-3.55 (4H, m), 3.72 (1H, dd, J=6.0, 11.8Hz), 3.75 (3H, s), 3.92 (1H, dd, J= 1.9, 11.8Hz), 4.55 (1H, d, J=9,7Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.00-7.12 (3H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=8.5Hz)
Ejemplo 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)

[Tabla 4]

Ejemplo No.	Estructura Química	^{1}H-NMR (CD_3OD) δ ppm
Ejemplo 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)
Ejemplo 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)

Los compuestos descritos en Tabla 5 se prepararon en una manera similar a la descrita en los Ejemplos anteriores o los Ejemplos de Referencia.

[Tabla 5]



Ejemplo de Prueba 1

Análisis de los efectos inhibidores sobre la actividad SGLT1 humano

1) Clonación y construcción del vector que expresa el SGLT1 humano

La biblioteca cADN se preparó mediante amplificación PCR por transcripción inversa de ARN total desprovisto de (gen Ori) de intestino delgado humano usando oligo-dT como cebador. Usando esta biblioteca cADN como plantilla, el fragmento de ADN que codifica 1 a 2005 bp de SGLT1 humano (ACCESIÓN: M24847), publicado por Hediger *y colaboradores*, se amplificó por el método PCR y se insertó en el sitio de clonación múltiple de pcDNA3.1 (-) (Invitrogen). La secuencia de ADN insertada correspondió perfectamente con la publicada previamente

2) Establecimiento de la estirpe celular que expresa establemente el SGLT1 humano

El vector de expresión de SGLT1 humano se descompuso por Sca I en un ADN lineal. El ADN lineal se transfectó en células CHO-K1 mediante lipofección (Reactivo de Transfección Effectene: QIAGEN). Estirpes celulares resistentes a la neomicina se seleccionaron por cultivo en el medio que contenía G418 (1 mg/mL, LIFE TECHNOLOGIES), y luego se midió la actividad contra la captación de metil-α-D-glucopiranósido por

el método descrito a continuación. La estirpe celular, que mostró la máxima actividad de captación, se seleccionó y se designó como CS1-5-11D. Células CS1-5-11D se cultivaron en la presencia de G418 a 200 μg/mL.

3) Medición de la actividad inhibidora contra la captación de metil-α-D-glucopiranósido (α-MG)

Células CS1-5-11D se diseminaron en una placa de cultivo de 96 pocillos con una densidad de 3 x 10^4 células/pocillo y se cultivaron por 2 días, y se utilizaron en el análisis de captación. Una mezcla de α-MG (Amersham Pharmacia Biotech) no marcada (Sigma) y ^{14}C-marcada se agregó al tampón de captación (pH 7.4; que contenía 140 mM cloruro de sodio, 2 mM cloruro de potasio, 1 mM cloruro de calcio, 1 mM cloruro de magnesio, 10 mM ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etanosulfónico y 5 mM tris(hidroximetil)aminometano) con la concentración final de 1 mM. Se disolvió un compuesto de prueba en sulfóxido de dimetilo, y luego se diluyó apropiadamente con agua destilada. La solución del compuesto de prueba se agregó al tampón de captación que contenía 1 mM α-MG, y se designó como tampón de medición. Para el grupo de control, se preparó el tampón de medición sin ningún compuesto de prueba. Para medir la captación básica, se preparó un tampón de medición de captación básica que contenía 140 mM cloruro de corina en vez de cloruro de sodio. Una vez retirado el medio de cultivo de las células CS1-5-11D, se agregaron a cada pocillo 180 μL del tampón de pre-tratamiento (el tampón de captación básica sin α-MG) y se incubó a 37°C por 10 minutos. Luego de repetir el mismo tratamiento, se retiró el tampón de pre-tratamiento. A cada pocillo se agregaron 75 μL del tampón de medición o el tampón de captación básica y se incubaron a 37°C por 1 hora. Luego de retirar el tampón de medición, las células se lavaron dos veces con 180 μL por pocillo del tampón de lavado (el tampón de captación básica que contenía 10 mM de α-MG no marcada). Las células se solubilizaron con 75 μL por pocillo de 0.2 mol/L hidróxido de sodio. Los lisados de células se transfirieron a

PicoPlates (Packard), y luego se agregaron 150 μLdef MicroScint-40 (Packard) y se mezclaron. Se midió la radioactividad con un contador de micro-escintilación TopCount (Packard). Se fijó un % a la diferencia entre la captación en el grupo de control y la captación básica, y se calculó la captación de metil α-D-glucopiranósido con cada concentración de medicamento. La concentración del medicamento, con la cual se inhibió 50% de la captación de metil α-D-glucopiranósido (valor IC_{50}), se calculó usando un ***logit plot***. Los resultados se muestran en Tabla 6.

[Tabla 6]

Compuesto de Prueba	Valor IC_{50} (nM)
Ejemplo 1	220

Ejemplo de Prueba 2

Análisis de los efectos inhibidores sobre la actividad SGLT2 humano

1) Clonación y construcción del vector que expresa el SGLT2 humano

La biblioteca cADN se preparó para amplificación PCR por transcripción reversa del ARN total desprovisto del (Ori gen) de riñón humano usando oligo-dT como cebador. Utilizando esta biblioteca de cADN como plantilla, el fragmento ADN que codifica 2 a 2039 bp del SGLT2 humano (ACCESO: M95549, M95299), publicado por R. G. Wells *y colaboradores*, se amplificó por el método PCR y se insertó en el sitio de clonación múltiple de pcDNA3.1 (-) (Invitrogen). La secuencia de ADN insertada correspondió perfectamente con la secuencia publicada previamente.

2) Establecimiento de la estirpe celular que expresa establemente el SGLT2 humano

El vector de expresión de SGLT2 humano se descompuso por Sca I en un ADN lineal. El ADN lineal se transfectó en células CHO-K1 mediante lipofección (Reactivo de Transfección Effectene: QIAGEN). Se

seleccionaron estirpes celulares resistentes a la neomicina mediante cultivo en el medio que contenía G418 (1 mg/mL, LIFE TECHNOLOGIES), y luego se midió la actividad contra la captación de metil-α-D-glucopiranósido por el método descrito a continuación. La estirpe celular, que mostró la máxima actividad de captación, se seleccionó y se designó como CS2-5E. Células CS2-5E se cultivaron en la presencia de G418 a 200 μg/mL.

3) Medición de la actividad inhibidora contra la captación de metil-α-D-glucopiranósido (α-MG)

Células se diseminaron en placas de cultivo de 96 pocillos con una densidad de 3 x 10^4 células/pocillo y se cultivaron durante 2 días, y se utilizaron en el análisis de captación. Una mezcla de α-MG (Amersham Pharmacia Biotech) no marcada (Sigma) y ^{14}C-marcada se agregó al tampón de captación (pH 7.4; que contenía 140 mM de cloruro de sodio, 2 mM de cloruro de potasio, 1mM de cloruro de calcio, 1mM de cloruro de magnesio, 10 mM de ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etanosulfónico y 5 mM tris(hidroximetil)aminometano) con la concentración final de 1 mM. Se disolvió un compuesto de prueba en sulfóxido de dimetilo, y luego se diluyó apropiadamente con agua destilada. La solución del compuesto de prueba se agregó al tampón de captación que contenía 1 mM α-MG, y se designó como tampón de medición. Para el grupo de control, se preparó el tampón de medición sin ningún compuesto de prueba. Para medir la captación básica, se preparó un tampón de medición de captación básica que contenía 140 mM cloruro de corina en vez de cloruro de sodio. Una vez retirado el medio de cultivo de las células CS1-5-11D, se agregaron a cada pocillo 180 μL del tampón de pre-tratamiento (el tampón de captación básica sin α-MG) y se incubó a 37°C por 10 minutos. Luego de repetir el mismo tratamiento, se retiró el tampón de pre-tratamiento. A cada pocillo se agregaron 75 μL del tampón de medición o el tampón de captación básica y se incubaron a 37°C por 1 hora. Luego de retirar el tampón de medición, las células se lavaron dos veces con 180 μL por pocillo del tampón de lavado (el tampón de captación básica que contenía 10 mM de α-

MG no marcada). Las células se solubilizaron con 75 µL por pocillo de 0.2 mol/L hidróxido de sodio. Los lisados de células se transfirieron a PicoPlates (Packard), y luego se agregaron 150 µLdef MicroScint-40 (Packard) y se mezclaron. Se midió la radioactividad con un contador de micro-escintilación TopCount (Packard). Se fijó un % a la diferencia entre la captación en el grupo de control y la captación básica, y se calculó la captación de metil α-D-glucopiranósido con cada concentración de medicamento. La concentración del medicamento, con la cual se inhibió 50% de la captación de metil α-D-glucopiranósido (valor IC_{50}), se calculó usando un ***logit plot***. Los resultados se muestran en Tabla 7.

[Tabla 7]

Compuesto de Prueba	Valor IC_{50} (nM)
Ejemplo 1	58
Ejemplo 2	130
Ejemplo 3	2.0

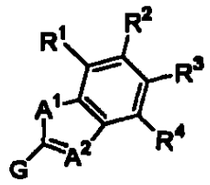
Posibilidad de Aplicación Industrial

Los derivados heterocíclicos fusionados representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención, sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables ejercen una actividad inhibidora en SGLT humano y pueden suprimir el aumento del nivel de glucosa sanguínea o bajar el nivel de glucosa sanguínea inhibiendo la absorción de carbohidrato tal como glucosa en el intestino delgado o inhibiendo la reabsorción de glucosa en el riñón. Por consiguiente, la presente invención puede proporcionar agentes excelentes para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia tal como diabetes, hiperglucemia posprandial, tolerancia anormal a la glucosa, complicaciones diabéticas, obesidad o similares.

330 328

REIVINDICACIONES

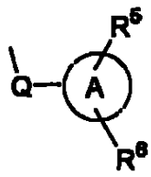
1. Un derivado heterocíclico fusionado representado por la siguiente fórmula general (I):



(I)

en donde

uno de R^1 y R^4 representa un grupo representado por la fórmula general:



(S)

[en la fórmula R^5 y R^6 independientemente representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{2-6} alquenilo, un grupo C_{2-6} alquinilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{2-6}alqueniloxi, un grupo C_{1-6}alquiltio, un grupo C_{2-6}alqueniltio, un grupo halo(C_{1-6} alquil), un grupo halo(C_{1-6} alcoxi), un grupo halo(C_{1-6} alquiltio), un grupo hidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo hidroxi(C_{2-6} alquenil), un grupo hidroxi(C_{1-6} alcoxi), un grupo hidroxi (C_{1-6} alquiltio), un grupo carboxi, un grupo carboxi(C_{1-6} alquil), un grupo carboxi(C_{2-6} alquenil), un grupo carboxi(C_{1-6} alcoxi), un grupo carboxi(C_{1-6} alquiltio), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alquil), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{2-6} alquenil), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alcoxi), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alquiltio), un grupo C_{1-6} alquilsulfinilo, un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo, -U-V-W-N(R^7)-Z, o cualquiera de los siguientes sustituyentes (i) a (xxviii), que pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente α en el anillo;

(i) un grupo C_{6-10}arilo, (ii) C_{6-10} aril-O-, (iii) C_{6-10} aril-S-, (iv) un

grupo C_{6-10} aril(C_{1-6}alquil), (v) un grupo C_{6-10} aril (C_{1-6} alcoxi), (vi) un grupo C_{6-10} aril (C_{1-6} alquiltio), (vii) un grupo heteroarilo, (viii) heteroaril-O-, (ix) heteroaril-S-, (x) un grupo heteroaril(C_{1-6} alquil), (xi) un grupo heteroaril(C_{1-6} alcoxi), (xii) un grupo heteroaril(C_{1-6}alquiltio), (xiii) un grupo C_{3-7} cicloalquilo, (xiv) C_{3-7} cicloalquil-O-, (xv) C_{3-7} cicloalquil-S-, (xvi) un grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6}alquil), (xvii) un grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6} alcoxi), (xviii) un grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6} alquiltio), (xix) un grupo heterocicloalquilo, (xx) heterocicloalquil-O-, (xxi) heterocicloalquil-S-, (xxii) un grupo heterocicloalquil(C_{1-6} alquil), (xxiii) un grupo heterocicloalquil(C_{1-6} alcoxi), (xxiv) un grupo heterocicloalquil(C_{1-6} alquiltio), (xxv) un grupo amino cíclico aromático, (xxvi) un grupo amino (C_{1-6} alquil) cíclico aromático o (xxvii) un grupo amino (C_{1-6} alcoxi) cíclico aromático, (xxviii) un grupo amino(C_{1-6} alquiltio) cíclico aromático,

J representa un grupo C_{1-6} alquileno que puede tener un grupo hidroxi, o un grupo C_{2-6} alquenileno;

U representa -O-, -S- o un enlace simple y siempre que por lo menos uno de V y W no sea un enlace simple cuando U es -O - ó -S-);

V representa un grupo C_{1-6} alquileno que puede tener un grupo hidroxi, un grupo C_{2-6} alquenileno o un enlace simple;

W representa -CO-, -SO_2-, -C(=NH)- o un enlace simple;

Z independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo C_{6-10} aril(C_{2-7} alcoxicarbonil), un grupo formilo, -R^A, -COR^B, -SO_2R^B, -$CON(R^C)R^D$, -$CSN(R^C)R^D$, -SO_2NHR^A ó -$C(=NR^E)N(R^F)R^G$;

R^7, R^A, R^C y R^D independientemente representan un átomo de hidrógeno, un grupo C_{1-6} alquilo que pueden tener 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente p, o cualquiera de los siguientes sustituyentes (xxix) a (xxxii) que pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente α;

(xxix) un grupo C_{6-10} arilo, (xxx) un grupo heteroarilo, (xxxi) un grupo C_{3-7} cicloalquilo o (xxxii) un grupo heterocicloalquilo

o Z y R^7 se unen entre sí con el átomo de nitrógeno adyacente para

formar un grupo amino cíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente α;

o R^C y R^D se unen entre sí con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente α;

R^B representa un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino, un grupo C_{6-10} arilsulfonilamino, un grupo C_{1-6} alquilo que pueden tener 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente β, o cualquiera de los siguientes sustituyentes (xxxiii) a (xxxvi) que pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente α;

(xxxiii) un grupo C_{6-10} arilo, (xxxiv) un grupo heteroarilo, (xxxv) un grupo C_{3-7} cicloalquilo o (xxxvi) un grupo heterocicloalquilo,

R^E, R^F y R^G independientemente representan un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo carbamoilo, un grupo C_{2-7} acilo, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo C_{6-10} aril(C_{2-7} alcoxicarbonil), un grupo nitro, un grupo C_{1-6}-alquilsulfonilo, un grupo sulfamida, un grupo carbamimidoilo, o un grupo C_{1-6} alquilo que pueden tener 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente β;

o R^E y R^F se unen entre sí para formar un grupo etileno;

o R^F y R^G se unen entre sí con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico alifático que puede tener cualquier sustituyente seleccionado del siguiente grupo sustituyente α;

Q representa -C_{1-6} alquilen-, -C_{2-6} alquenilen-, -C_{2-6} alquinilen-, -C_{1-6} alquilen-O-, -C_{1-6} alquilen-S-, -O-C_{1-6} alquilen-, -S-C_{1-6} alquilen-, -C_{1-6} alquilen-O-C_{1-6} alquilen-, -C_{1-6} alquilen-S-C_{1-6} alquilen-, -CON(R^8)-, -N(R^8)CO-, -C_{1-6} alquilen-CON(R^8)- ó -CON(R^8)-C_{1-6} alquilen-;

R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo;

anillo A representa un grupo C_{6-10} arilo o un grupo heteroarilo y el otro representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo

carbamoilo, un grupo mono o di (C_{1-6} alquil)amino, un grupo halo(C_{1-6} alquil), un grupo hidroxi (C_{1-6} alquil), un grupo ciano (C_{1-6} alquil), un grupo carboxi (C_{1-6} alquil), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6}alquil), un grupo carbamoil(C_{1-6}alquil), un grupo amino(C_{1-6} alquil), un grupo mono o di(C_{1-6} alquil)amino(C_{1-6} alquil), un grupo halo(C_{1-6} alcoxi), un grupo hidroxi (C_{1-6} alcoxi), un grupo carboxi(C_{1-6} alcoxi), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alcoxi), un grupo carbamoil(C_{1-6} alcoxi), un grupo amino(C_{1-6} alcoxi), un grupo mono o di(C_{1-6}alquil) amino(C_{1-6}alcoxi), un grupo C_{3-7} cicloalquilo, un grupo C_{3-7} cicloalquiloxi, un grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6} alquil), o un grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6} alcoxi);

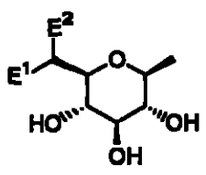
R^2 y R^3 independientemente representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di(C_{1-6} alquil)amino, un grupo halo(C_{1-6} alquil), un grupo hidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo ciano(C_{1-6} alquil), un grupo carboxi (C_{1-6} alquil), un grupo C_{2-7}alcoxicarbonil(C_{1-6}alquil), un grupo carbamoil(C_{1-6} alquil), un grupo amino(C_{1-6} alquil), un grupo mono o di(C_{1-6} alquil)amino(C_{1-6} alquil), un grupo halo(C_{1-6} alcoxi), un grupo hidroxi(C_{1-6}alcoxi), un grupo carboxi (C_{1-6}alcoxi), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alcoxi), un grupo carbamoil(C_{1-6} alcoxi), un grupo amino(C_{1-6} alcoxi), un grupo mono o di(C_{1-6} alquil)amino(C_{1-6} alcoxi), un grupo C_{3-7} cicloalquilo, un grupo C_{3-7} cicloalquiloxi, un grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6} alquil), o un grupo C_{3-7} cicloalquil (C_{1-6} alcoxi);

A^1 representa O, S ó NR^9;

A representa CH ó N;

R^9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo;

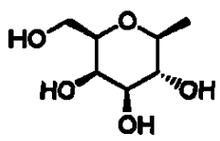
G representa un grupo representado por la fórmula:



(G-1)

334 332

o una formula:



(G-2)

E^1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo hidroxi;

E^2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo metilo o un grupo hidroximetilo;

[grupo sustituyente α]

un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo amino, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo halo (C_{1-6} alquil), un grupo halo (C_{1-6} alcoxi), un grupo hidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6}alquil), un grupo hidroxi (C_{1-6} alcoxi), un grupo amino (C_{1-6} alquil), un grupo amino (C_{1-6} alcoxi), un grupo mono o di(C_{1-6} alquil)amino, un grupo mono o di[hidroxi(C_{1-6} alquil)]amino, un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo, un grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino, un grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino (C_{1-6} alquil), un grupo carboxi, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo sulfamoilo y -CON(R^{II})R^I

[grupo sustituyente β]

un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo amino, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{1-6} alquiltio, un grupo halo(-C_{1-6} alcoxi), un grupo halo (C_{1-6} alquiltio), un grupo hidroxi(C_{1-6} alcoxi), un grupo hidroxi(C_{1-6} alquiltio), un grupo amino(C_{1-6} alcoxi), un grupo amino (C_{1-6} alquiltio), un grupo mono o di (C_{1-6} alquil) amino, un grupo mono o di[hidroxi(C_{1-6} alquil)]amino, un grupo ureido, un grupo sulfamida, un grupo mono o di(C_{1-6} alquil)ureido, un grupo mono o di[hidroxi(C_{1-6} alquil)]ureido, un grupo mono o di(C_{1-6} alquil)sulfamida, un grupo mono o di[hidroxi(C_{1-6} alquil)]-sulfamida, un grupo C_{2-7} acilamino, un grupo amino (C_{2-7} acilamino), un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo, un grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino, un grupo carbamoil(C_{1-6} alquilsulfonilamino), un grupo carboxi, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, -CON(R^{II})R^I, y cualquiera de los siguientes sustituyentes

333

(xxxvii) a (xxxxviii) que pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del anterior grupo sustituyente α;

(xxxvii) un grupo C_{6-10} arilo, (xxxviii) C_{6-10} aril-O-, (xxxix) un grupo C_{6-10} aril (C_{1-6} alcoxi), (xxxx) un grupo C_{6-10} aril (C_{1-6} alquiltio), (xxxxi) un grupo heteroarilo, (xxxxii) heteroaril-O-, (xxxxiii) un grupo C_{3-7} cicloalquilo, (xxxxiv) C_{3-7} cicloalquil-O-, (xxxxv) un grupo heterocicloalquilo, (xxxxvi) heterocicloalquil-O-, (xxxxvii) un grupo amino cíclico alifático o (xxxxviii) un grupo amino cíclico aromático

R^H y R^I independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente γ;

o ambos de R^H y R^I se unen entre sí con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente δ;

[grupo sustituyente γ]

un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo amino, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo halo (C_{1-6} alcoxi), un grupo hidroxi (C_{1-6} alcoxi), un grupo amino (C_{1-6} alcoxi), un grupo mono o di (C_{1-6} alquil)amino, un grupo mono o di[hidroxi(C_{1-6} alquil)]amino, un grupo ureido, un grupo sulfamida, un grupo mono o di(C_{1-6} alquil)ureido, un grupo mono o di [hidroxi (C_{1-6} alquil)]ureido, un grupo mono o di (C_{1-6} alquil)sulfamida, un grupo mono o di[hidroxi(C_{1-6} alquil)]sulfamida, un grupo C_{2-7} acilamino, un grupo amino (C_{2-7} acilamino), un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo, un grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino, un grupo carbamoil(C_{1-6} alquilsulfonilamino), un grupo carboxi, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo sulfamoilo y $-CON(R^J)R^K$

[grupo sustituyente δ]

un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo amino, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo halo (C_{1-6} alquil), un grupo halo (C_{1-6} alcoxi), un grupo hidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6}alquil), un grupo hidroxi(C_{1-6}alcoxi), un grupo amino(C_{1-6} alquil), un grupo amino(C_{1-6} alcoxi), un grupo mono o di(C_{1-6} alquil)amino, un grupo mono o di[hidroxi(C_{1-6} alquil)]amino, un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo, un grupo C_{3-6}

alquilsulfonilamino, un grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino(C_{1-6}alquil), un grupo carboxi, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo sulfamoilo y -CON(R^J)R^K

R^J y R^K independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo que puede tener cualquiera 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxi, un grupo amino, un grupo mono o di (C_{1-6} alquil) amino, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo y un grupo carbamoilo;

o ambos de R^J y R^K se unen entre sí con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico alifático que pueden tener cualquiera 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxi, un grupo amino, un grupo mono o di(C_{1-6} alquil) amino, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo hidroxi (C_{1-6} alquil), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alquil) y un grupo carbamoilo, o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables;

2. Un derivado heterocíclico fusionado como se reivindica en la reivindicación 1, en donde Q representa un grupo metileno, un grupo etileno, -OCH_2-, -CH_2O-, -SCH_2- ó -CH_2S-, o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables.

3. Un derivado heterocíclico fusionado como se reivindica en la reivindicación 2, en donde Q representa un grupo etileno, o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables.

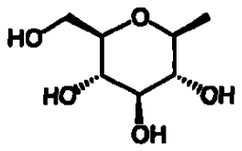
4. Un derivado heterocíclico fusionado como se reivindica en la reivindicación 2, en donde Q representa un grupo metileno, o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables.

5. Un derivado heterocíclico fusionado como se reivindica en la reivindicación 1, en donde R^5 y R^6 independientemente representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{2-6} alquenilo, un grupo C_{2-6} alquinilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{2-6} alqueniloxi, un grupo C_{1-6} alquiltio, un grupo C_{2-6}

alqueniltio, un grupo halo(C_{1-6} alquil), un grupo halo(C_{1-6} alcoxi), un grupo halo(C_{1-6} alquiltio), un grupo hidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo hidroxi(C_{2-6} alquenil), un grupo hidroxi(C_{1-6} alcoxi) o un grupo hidroxi(C_{1-6} alquiltio), o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables.

6. Un derivado heterocíclico fusionado como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el anillo A representa un anillo benceno o un anillo piridina, o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables.

7. Un derivado heterocíclico fusionado como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde G representa un grupo representado por la fórmula:



o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables.

8. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un derivado heterocíclico fusionado como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables.

9. Un inhibidor SGLT humano que comprende como ingrediente activo un derivado heterocíclico fusionado como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables.

10. Un inhibidor SGLT humano como se reivindica en la reivindicación 9, en donde el SGLT es SGLT1 y/o SGLT2.

11. Un inhibidor SGLT humano como se reivindica en la reivindicación 9, el cual es un agente para la inhibición de hiperglucemia posprandial.

12. Un inhibidor SGLT humano como se reivindica en la reivindicación 9, el cual es un agente para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia.

13. Un inhibidor SGLT humano como se reivindica en la reivindicación 12, en donde la enfermedad asociada con hiperglucemia es una enfermedad seleccionada del grupo conformado por diabetes, tolerancia anormal a la glucosa, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno de metabolismo de lípidos, arteriosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, edema, hiperuricemia y gota.

14. Un inhibidor SGLT humano como se reivindica en la reivindicación 9, el cual es un agente para la inhibición de tolerancia anormal a la glucosa que evoluciona en diabetes en un sujeto.

15. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 8, en donde la forma de medicación es una formulación de liberación sostenida.

16. Un inhibidor SGLT humano como se reivindica en la reivindicación 9, en donde la formulación farmacéutica es una formulación de liberación sostenida.

17. Un método para la inhibición de hiperglucemia posprandial, que comprende administrar una cantidad efectiva de un derivado heterocíclico fusionado como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables.

18. Un método para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia, que comprende administrar una cantidad efectiva de un derivado heterocíclico fusionado como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables.

19. Un método para la prevención o tratamiento como se reivindica en la reivindicación 18, en donde la enfermedad asociada con hiperglucemia es una enfermedad seleccionada del grupo conformado por diabetes, tolerancia anormal a la glucosa, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno de metabolismo de lípidos, arteriosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, edema, hiperuricemia y gota.

20. Un método para la inhibición de tolerancia anormal a la glucosa que evoluciona en diabetes en un sujeto, que comprende administrar una cantidad efectiva de un derivado heterocíclico fusionado como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables.

21. Un uso de un derivado heterocíclico fusionado como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables para la fabricación de una composición farmacéutica para la inhibición de hiperglucemia posprandial.

22. Un uso de un derivado heterocíclico fusionado como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia.

23. Un uso como se reivindica en la reivindicación 22, en donde la

enfermedad asociada con hiperglucemia es una enfermedad seleccionada del grupo conformado por diabetes, tolerancia anormal a la glucosa, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno de metabolismo de lípidos, arteriosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, edema, hiperuricemia y gota.

24. Un uso de un derivado heterocíclico fusionado como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables para la fabricación de una composición farmacéutica para la inhibición de tolerancia anormal a la glucosa que evoluciona en diabetes en un sujeto.

25. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 8, que comprende la combinación con por lo menos un miembro seleccionado del grupo conformado por un intensificador de sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptor de glucagón, un estimulante de cinasa de receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato dehidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinsitol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de formación avanzada de productos finales de la glucosilación, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista de receptor de ácido γ-aminobutírico, un antagonista de canales de sodio, un inhibidor de factor NF-κB de transcrito, un inhibidor de peroxidasa de lípido, un inhibidor de *N*-acetilado-α-

enlazado-ácido-dipeptidasa, factor de crecimiento insulinoide tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento neuronal, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, un antidiarreico, purgante, un inhibidor de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista de β_3-adrenoceptor, un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de receptor de hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de proteína de transporte de triglicéridos microsómicos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un intensificador de receptor de lipoproteína de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor de cotransportador de ácido biliar/sodio, un inhibidor de proteína transportadora de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima convertidora de endotelina, un antagonista de receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente bloqueador simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista α_2-adrenoceptor, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario.

26. Un inhibidor SGLT humano como se reivindica en la reivindicación 9, que comprende la combinación con por lo menos un miembro seleccionado del grupo conformado por un intensificador de sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptor de glucagón, un estimulante de cinasa de receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de

342 340

proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato dehidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinsitol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de formación avanzada de productos finales de la glucosilación, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista de receptor de ácido γ-aminobutírico, un antagonista de canales de sodio, un inhibidor de factor NF-κB de transcrito, un inhibidor de peroxidasa de lípido, un inhibidor de *N*-acetilado-α-enlazado-ácido-dipeptidasa, factor de crecimiento insulinoide tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento neuronal, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, un antidiarreico, purgante, un inhibidor de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista de β_3-adrenoceptor, un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de receptor de hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de proteína de transporte de triglicéridos microsómicos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un intensificador de receptor de lipoproteína de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor de cotransportador de ácido biliar/sodio, un inhibidor de proteína transportadora de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima convertidora de endotelina, un antagonista de receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente bloqueador simpático, un agente antihipertensor de acción central, un

agonista α2-adrenoceptor, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario.

27. Un método para la inhibición de hiperglucemia posprandial como se reivindica en la reivindicación 17, que comprende administrar en combinación con por lo menos un miembro seleccionado del grupo conformado por un intensificador de sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptor de glucagón, un estimulante de cinasa de receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato dehidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinsitol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de formación avanzada de productos finales de la glucosilación, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista de receptor de ácido γ-aminobutírico, un antagonista de canales de sodio, un inhibidor de factor NF-κB de transcrito, un inhibidor de peroxidasa de lípido, un inhibidor de *N*-acetilado-α-enlazado-ácido-dipeptidasa, factor de crecimiento insulinoide tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento neuronal, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, un antidiarreico, purgante, un inhibidor de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista de β3-adrenoceptor, un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, una hormona tiroidea, un agonista de receptor, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de proteína de

transporte de triglicéridos microsómicos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un intensificador de receptor de lipoproteína de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor de cotransportador de ácido biliar/sodio, un inhibidor de proteína transportadora de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima convertidora de endotelina, un antagonista de receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente bloqueador simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista α2-adrenoceptor, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario.

28. Un método para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia como se reivindica en la reivindicación 18, que comprende administrar en combinación con por lo menos un miembro seleccionado del grupo conformado por un intensificador de sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptor de glucagón, un estimulante de cinasa de receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato dehidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinsitol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de formación avanzada de productos finales de la glucosilación, un inhibidor de proteína

343

cinasa C, un antagonista de receptor de ácido γ-aminobutírico, un antagonista de canales de sodio, un inhibidor de factor NF-κB de transcrito, un inhibidor de peroxidasa de lípido, un inhibidor de *N*-acetilado-α-enlazado-ácido-dipeptidasa, factor de crecimiento insulinoide tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento neuronal, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, un antidiarreico, purgante, un inhibidor de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista de β_3-adrenoceptor, un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de receptor de hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de proteína de transporte de triglicéridos microsómicos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un intensificador de receptor de lipoproteína de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor de cotransportador de ácido biliar/sodio, un inhibidor de proteína transportadora de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima convertidora de endotelina, un antagonista de receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente bloqueador simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista α2-adrenoceptor, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario.

29. Un método para la inhibición de tolerancia anormal a la glucosa que evoluciona en diabetes en un sujeto como se reivindica en la reivindicación 19, que comprende administrar en combinación con por lo menos un miembro seleccionado del grupo conformado por un intensificador de sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una

biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptor de glucagón, un estimulante de cinasa de receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato dehidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinsitol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de formación avanzada de productos finales de la glucosilación, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista de receptor de ácido γ-aminobutírico, un antagonista de canales de sodio, un inhibidor de factor NF-κB de transcrito, un inhibidor de peroxidasa de lípido, un inhibidor de *N*-acetilado-α-enlazado-ácido-dipeptidasa, factor de crecimiento insulinoide tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento neuronal, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, un antidiarreico, purgante, un inhibidor de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista de β_3-adrenoceptor, un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de receptor de hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de proteína de transporte de triglicéridos microsómicos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un intensificador de receptor de lipoproteína de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor de cotransportador de ácido biliar/sodio, un inhibidor de proteína transportadora de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un antagonista de

receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima convertidora de endotelina, un antagonista de receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente bloqueador simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista α_2-adrenoceptor, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario.

30. Un uso de (A) un derivado heterocíclico fusionado como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables y (B) por lo menos un miembro seleccionado del grupo conformado por un intensificador de sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptor de glucagón, un estimulante de cinasa de receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato dehidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinsitol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de formación avanzada de productos finales de la glucosilación, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista de receptor de ácido γ-aminobutírico, un antagonista de canales de sodio, un inhibidor de factor NF-κB de transcrito, un inhibidor de peroxidasa de lípido, un inhibidor de *N*-acetilado-α-enlazado-ácido-dipeptidasa, factor de crecimiento insulinoide tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento neuronal, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, un

346 346

antidiarreico, purgante, un inhibidor de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista de β_3-adrenoceptor, un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de receptor de hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de proteína de transporte de triglicéridos microsómicos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un intensificador de receptor de lipoproteína de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor de cotransportador de ácido biliar/sodio, un inhibidor de proteína transportadora de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima convertidora de endotelina, un antagonista de receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente bloqueador simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista α_2-adrenoceptor, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario, para la fabricación de una composición farmacéutica para la inhibición de hiperglucemia posprandial.

31. Un uso de (A) un derivado heterocíclico fusionado como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables y (B) por lo menos un miembro seleccionado del grupo conformado por un intensificador de sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptor de glucagón, un estimulante de cinasa de receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un

inhibidor de piruvato dehidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinsitol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de formación avanzada de productos finales de la glucosilación, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista de receptor de ácido γ-aminobutírico, un antagonista de canales de sodio, un inhibidor de factor NF-κB de transcrito, un inhibidor de peroxidasa de lípido, un inhibidor de *N*-acetilado-α-enlazado-ácido-dipeptidasa, factor de crecimiento insulinoide tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento neuronal, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, un antidiarreico, purgante, un inhibidor de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista de β_3-adrenoceptor, un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de receptor de hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de proteína de transporte de triglicéridos microsómicos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un intensificador de receptor de lipoproteína de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor de cotransportador de ácido biliar/sodio, un inhibidor de proteína transportadora de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima convertidora de endotelina, un antagonista de receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente bloqueador simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista α_2-adrenoceptor, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario,

para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia.

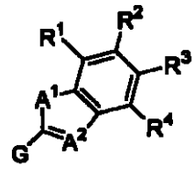
32. Un uso de (A) un derivado heterocíclico fusionado como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o su sal, o profármaco farmaceúticamente aceptables y (B) por lo menos un miembro seleccionado del grupo conformado por un intensificador de sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptor de glucagón, un estimulante de cinasa de receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato dehidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinsitol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de formación avanzada de productos finales de la glucosilación, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista de receptor de ácido γ-aminobutírico, un antagonista de canales de sodio, un inhibidor de factor NF-κB de transcrito, un inhibidor de peroxidasa de lípido, un inhibidor de *N*-acetilado-α-enlazado-ácido-dipeptidasa, factor de crecimiento insulinoide tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento neuronal, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, un antidiarreico, purgante, un inhibidor de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista de β_3-adrenoceptor, un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de receptor de hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de

lipasa, un inhibidor de proteína de transporte de triglicéridos microsómicos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un intensificador de receptor de lipoproteína de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor de cotransportador de ácido biliar/sodio, un inhibidor de proteína transportadora de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima convertidora de endotelina, un antagonista de receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente bloqueador simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista α_2-adrenoceptor, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario, para la fabricación de una composición farmacéutica para la inhibición de tolerancia anormal a la glucosa que evoluciona en diabetes en un sujeto.

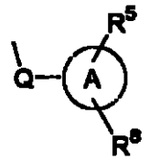
350

EXTRACTO

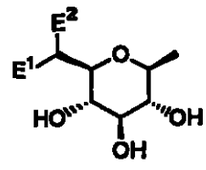
La presente invención provee derivados cíclicos fusionados, con contenido de nitrógeno, representados por la siguiente fórmula general o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, que exhiben una excelente actividad inhibidora en SGLT humano y son útiles como agentes para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia tal como diabetes, hiperglucemia posprandial, tolerancia anormal a la glucosa, complicaciones diabéticas u obesidad; en la fórmula uno de R^1 y R^4 representa un grupo representado por la siguiente fórmula general (S) (en la cual R^5 y R^6 representan H, OH, un átomo de halógeno, etc.; Q representa un grupo alquileno, etc.; y anillo A representa un grupo arilo, etc.), y el otro representa H, OH, un grupo amino, etc.; R^2 y R^3 representan H, OH, un grupo amino, un átomo de halógeno, y un grupo alquilo sustituido de manera opcional, etc.; A^1 representa O, S, etc.; A^2 representa CH o N; G representa un grupo representado por la siguiente fórmula general (G-1) ó (G-2) (E^1 representa H, F ó OH; y E^2 representa H, F, un grupo metilo, etc.), y composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos, y usos farmacéuticos de los mismos.



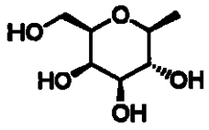
(I)



(S)



(G-1)



(G-2)

特許協力条約

RECEIVED
JUN 29 2005
Intellectual Property
KYOWA HAKKO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

352

発信人　日本国特許庁（国際調査機関）

代理人
キッセイ薬品工業株式会社　知的財産部

様

あて名
〒399-8710
日本国長野県松本市芳野１９番４８号

PCT

国際調査報告及び国際調査機関の見解書
又は国際調査報告を作成しない旨の決定
の送付の通知書
（法施行規則第41条）
［PCT規則44.1］

発送日 （日.月.年）	28. 6. 2005
出願人又は代理人 の書類記号　PCT-A0510-00	今後の手続きについては、下記１及び４を参照。
国際出願番号 PCT／JP2005／004152	国際出願日 （日.月.年）　03. 03. 2005
出願人（氏名又は名称） キッセイ薬品工業株式会社	

1．☑ 国際調査報告及び国際調査機関の見解書が作成されたこと、及びこの送付書とともに送付することを、出願人に通知する。
PCT19条の規定に基づく補正書及び説明書の提出
出願人は、国際出願の請求の範囲を補正することができる（PCT規則46参照）。
いつ　補正書の提出期間は、通常国際調査報告の送付の日から２月である。
どこへ　直接次の場所へ　The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22)740.14.35
詳細な手続については、添付用紙の備考を参照すること。

2．☐ 国際調査報告が作成されないこと、及び法第8条第2項（PCT17条(2)(a)）の規定による国際調査報　を　成しない旨の決定及び国際調査機関の見解書をこの送付書とともに送付することを、出願人に通知する。

3．☐ 法施行規則第44条（PCT規則40.2）に規定する追加手数料の納付に対する異議の申立てに関して、出願人に下記の点を通知する。
☐ 異議の申立てと当該異議についての決定を、その異議の申し立てと当該異議についての決定の両方を指定官庁へ送付することを求める出願人の請求とともに、国際事務局へ送付した。
☐ 当該異議についての決定は、まだ行われていない。決定されしだい出願人に通知する。

4．今後の手続：　出願人は次の点に注意すること。
優先日から１８月経過後、国際出願は国際事務局によりすみやかに国際公開される。出願人が公開の延期を望むときは、国際出願又は優先権の主張の取下げの通知がPCT規則90の2.1及び90の2.3にそれぞれ規定されているように、国際公開の準備的な準備が完了する前に国際事務局に到達しなければならない。
いくつかの指定官庁については、出願人が国内段階の開始を優先日から３０月まで（官庁によってはさらに遅くまで）延期することを望むときは、優先日から１９月以内に、国際予備審査の請求書が提出されなければならない。そうでなければ、出願人はそれらの指定官庁に対して優先日から２０月以内に、国内段階の開始のための所定の手続を取らなければならない。
その他の指定官庁については、１９月以内に国際予備審査の請求書が提出されない場合にも、３０月の（あるいはさらに遅い）期限が適用される。
様式PCT/IB/301の付属書類を参照。個々の指定官庁で適用される期限の詳細については、PCT出願人の手引、第Ⅱ巻、国内段階およびWIPOインターネットサイトを参照。

名称及びあて名 日本国特許庁（ISA／JP） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	権限のある職員　4P　9048 特　許　庁　長　官 電話番号　03－3581－1101　内線　3492

様式PCT／ISA／220　（2004年1月）　（添付用紙を　照）

特許協力条約

PCT

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
〔PCT18条、PCT規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 PCT-A0510-00	今後の手続きについては、様式PCT／ISA／220 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT／JP2005／004152	国際出願日 (日.月.年) 03. 03. 2005	優先日 (日.月.年) 04. 03. 2004
出願人(氏名又は名称) キッセイ薬品工業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 5 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎
   a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。
      ☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った(PCT規則23.1(b))。
   b. ☐ この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでいる(第I欄参照)。
2. ☑ 請求の範囲の一部の調査ができない(第II欄参照)。
3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第III欄参照)。
4. 発明の名称は
   ☑ 出願人が提出したものを承認する。
   ☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。
   ＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
5. 要約は
   ☑ 出願人が提出したものを承認する。
   ☐ 第IV欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。
6. 図面に関して
   a. 要約書とともに公表される図は、
      第 ＿＿＿＿ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。
      ☐ 出願人は図を示さなかったので、国際調査機関が選択した。
      ☐ 本図は発明の特徴を一層よく表しているので、国際調査機関が選択した。
   b. ☑ 要約とともに公表される図はない。

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1．☑ 請求の範囲 17-20, 27-29 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲17-20, 27-29は［治療による人体の処置方法に関するもの］であって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。

2．☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3．☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

国際調査報告

国際出願 号 PCT/JP2005/004152

355

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.[7] C07H17/00, A61K31/7042, A61P3/04, 3/06, 3/10, 7/10, 9/10, 9/12, 19/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.[7] C07H17/00, A61K31/7042, A61P3/04, 3/06, 3/10, 7/10, 9/10, 9/12, 19/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００５年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００５年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００５年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

ＲＥＧＩＳＴＲＹ，ＣＡＰｌｕｓ、ＭＥＤＬＩＮＥ（ＳＴＮ）

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	ＷＯ ２００３／０００７１２ Ａ１（キッセイ薬品株式会社）２００３．０１．０３ 全文 特に特許請求の範囲 & ＥＰ １４０５８５９ Ａ１	1-16, 21-26, 30-32
A	ＪＰ ２００３－１２６８６ Ａ（協和醗酵工業株式会社）２００３．０１．１５ 全文 特に特許請求の範囲 （ファミリー無し）	1-16, 21-26, 30-32
A	ＪＰ ２００２－１９３９４８ Ａ（三共株式会社）	1-16, 21-26, 30-32

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を 照。

＊ 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 １３．０６．２００５	国際調査報告の発送日 28.6.2005
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４ ３号	特許庁審査官（権限のある職員） 4P 9048 渕野 留 電話番号 ０３－３５８１－１１０１ 内線 ３４９２

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（２００４年１月）

国際調査報告　　国際出願番号 PCT/JP2005/004152

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の　号
	２００２．０７．１０　全文　特に特許請求の範囲、実施例　（ファミリー無し）	
A	ＪＰ　２００１－３５４５６８　Ａ（ファイザー・プロダクツ・インク）２００１．１２．２５　全文　特に１４～１５頁　＆　ＵＳ　２００２／１３２６８　Ａ１　＆　ＥＰ　１１４５７１７　Ａ２	1-16, 21-26, 30-32
P, A	ＪＰ　２００４－３００１０２　Ａ（キッセイ薬品工業株式会社）２００４．１０．２８　全文　特に特許請求の範囲　＆　ＷＯ　２００４／０８７７２７　Ａ１	1-16, 21-26, 30-32
A	ＪＰ　８－５０２７２１　Ａ（ジ・アップジョン・カンパニー）．１９９６．０３．２６　全文　特に　請求項１のＷ５が糖鎖の置換物である場合　＆　ＷＯ　１９９３／０２００７８　Ａ１　＆　ＵＳ　５５０２１８７　Ａ	1-16, 21-26, 30-32

1）請求の範囲に記載の「プロドラッグ」なる記載からは化合物の構造が明確に把握できず、その結果、化合物及びその各種医薬用途に関する本発明が不明確となっている。

2）請求の範囲１のマーカッシュ形式で記載された化合物は、置換基として、特定の選択肢を多重に引用した記載となっており、結果として選択肢の数が膨大なものとなり、請求項の記載の簡潔性を欠いている。
　また、本発明の化合物群の中、ＰＣＴ６条の意味において明細書に裏付けられまた、ＰＣＴ５条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のうちのごく一部のものにすぎず、上記のような膨大な選択肢を含む本発明の化合物或いは当該化合物を用いた医薬用途全体が明細書中に開示され、また裏付けられているとはいえない。

3）請求項１２，２２，３１の「高血糖症に起因する疾患」なる記載では疾患の範囲が明確に把握できないし、高血圧など、疾患は複合的な要因で起こることが一般的であるから、本明細
　の記載及び技術常識を参酌しても、本発明の医薬が上記のあらゆる疾患に有効であると当業者が理解することはできない。また、請求の範囲に記載の広範な化合物群の全てが当該医薬用途に有効であると当業者は理解できない。

AS: 101907

RECEIVED
JAN 2 [illegible]
Intellectual Property
KISSEI PHARMACEUTICAL CO.,LTD.

特許協力条約

発信人　日本国特許庁（国際予備審査機関）

代理人
キッセイ薬品工業株式会社　知的財産部

様

あて名
〒399-8710
日本国長野県松本市芳野１９番４８号

PCT

特許性に関する国際予備報告（特許協力条約第二章）の送付の通知書

（法施行規則第57条）
【PCT規則71.1】

発送日 （日.月.年）	24. 01. 2006
出願人又は代理人 の書類記号　PCT-A0510-00	重要な通知

国際出願番号	国際出願日	優先日
PCT／JP2005／004152	（日.月.年） 03. 03. 2005	（日.月.年） 04. 03. 2004

出願人（氏名又は名称）
キッセイ薬品工業株式会社

1．国際予備審査機関は、この国際出願に関して特許性に関する国際予備報告及び付属書類が作成されている場合には、それらをこの送付書とともに送付することを、出願人に通知する。

2．国際予備報告及び付属書類が作成されている場合には、すべての選択官庁に通知するために、それらの写しを国際事務局に送付する。

3．選択官庁から要求があったときは、国際事務局は国際予備報告（付属書類を除く）の英語の翻訳文を作成し、それをその選択官庁に送付する。

4．注　意

出願人は、各選択官庁に対し優先日から３０月以内に（官庁によってはもっと遅く）所定の手続（翻訳文の提出及び国内手数料の支払い）をしなければならない（PCT39条（1））（様式PCT／IB／３０１とともに国際事務局から送付された注を参照）。

国際出願の翻訳文が選択官庁に提出された場合には、その翻訳文は、特許性に関する国際予備報告の付属書類の翻訳文を含まなければならない。この翻訳文を作成し、関係する選択官庁に直接送付するのは出願人の責任である。

選択官庁が適用する期間及び要件の詳細については、PCT出願人の手引き第Ⅱ巻を参照すること。

出願人はPCT第33条(5)に注意する。すなわち、PCT第33条(2)から(4)までに規定する新規性、進歩性及び産業上利用可能性の基準は国際予備審査にのみ用いるものであり、締約国は、請求の範囲に記載されている発明が自国において特許を受けることができる発明であるかどうかを決定するに当たっては、追加の又は異なる基準を適用することができる（PCT第27条(5)も併せて参照）。そのような追加の基準は、例えば、実施可能要件や特許請求の範囲の明確性又は裏付け要件を、特許要件から免除することも含む。

名称及びあて名 日本国特許庁（IPEA／JP） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	権限のある職員　4P　9048 特　許　庁　長　官 電話番号　03－3581－1101　内線　3492

様式PCT／IPEA／416（2004年1月）　　添付用紙の注意書きを　照

注　　意

1．文献の写しの請求について
国際予備審査報告に記載された文献であって国際調査報告に記載されていない文献の複写

特許庁にこれらの引用文献の写しを請求することもできますが、独立行政法人工業所有権情報・研修館（特許庁庁舎２階）で公報類の閲覧・複写および公報以外の文献複写等の取り扱いをしています。

〔担当及び照会先〕
〒１００－００１３　東京都千代田区霞が関３丁目４番３号（特許庁庁舎２階）
独立行政法人工業所有権情報・研修館
【公 報 類】　閲覧部　ＴＥＬ　03－3581－1101　内線3811～2
【公報以外】　資料部　ＴＥＬ　03－3581－1101　内線3831～3

また、（財）日本特許情報機構でも取り扱いをしています。
これらの引用文献の複写を請求する場合は下記の点に注意してください。

〔申込方法〕
（１）特許（実用新案・意匠）公報については、下記の点を明記してください。
○特許・実用新案及び意匠の種類
~~○出願公告又は出願公開の年次及び番号（又は特許番号、登録番号）~~
○必要部数
（２）公報以外の文献の場合は、下記の点に注意してください。
○国際予備審査報告の写しを添付してください（返却します）。
〔申込み及び照会先〕
〒１３５－００１６　東京都江東区東陽４－１－７　佐藤ビル
財団法人　日本特許情報機構　情報処理部業務課
ＴＥＬ　０３－３５０８－２３１３
注）　特許庁に対して文献の写しの請求をすることができる期間は、国際出願日から７年です。

2．各選択官庁に対し、国際出願の写し（既に国際事務局から送達されている場合は除く）及びその所定の翻訳文を提出し、国内手数料を支払うことが必要となります。その期限については各国ごとに異なりますので注意してください。（条約第22条、第39条及び第64条(2)(a)(i)参照）

360

特許協力条約

362

PCT

特許性に関する国際予備報告（特許協力条約第二章）

（法第12条、法施行規則第56条）
〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 PCT-A0510-00	今後の手続きについては、様式PCT／IPEA／416を参照すること。	
国際出願番号 PCT／JP2005／004152	国際出願日 （日.月.年） 03. 03. 2005	優先日 （日.月.年） 04. 03. 2004
国際特許分類（IPC） Int.Cl. *C07H17/00* (2006.01), *A61K31/7042* (2006.01), *A61P3/04* (2006.01), 続きあり		
出願人（氏名又は名称） キッセイ薬品工業株式会社		

1．この報告書は、PCT35条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。
法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。

2．この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 6 ページからなる。

3．この報告には次の附属物件も添付されている。

a．☐ 附属書類は全部で ＿＿＿＿＿＿ ページである。

☐ 補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面の用紙（PCT規則70.16及び実施細則第607号参照）

☐ 第I欄4．及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙

b．☐ 電子媒体は全部で ＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ （電子媒体の種類、数を示す）。
配列表に関する補充欄に示すように、電子形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。
（実施細則第802号参照）

4．この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

☑ 第I欄 国際予備審査報告の基礎
☐ 第II欄 優先権
☑ 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
☐ 第IV欄 発明の単一性の欠如
☑ 第V欄 PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それ 裏付けるための文献及び説明
☐ 第VI欄 ある種の引用文献
☐ 第VII欄 国際出願の不備
☑ 第VIII欄 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 21. 12. 2005	国際予備審査報告を作成した日 18. 01. 2006	
名称及びあて先 日本国特許庁（IPEA／JP） 郵便番号100－8915 東京都千代田区霞が関三丁目4 3号	特許庁審査官（権限のある職員） 池野 留香 電話番号 03－3581－1101 内線 3492	4P 9048

様式PCT／IPEA／409（表紙）（2005年4月）

特許性に関する国際予備報告

国際出願 号 PCT/JP2005/004152

第Ⅰ欄 報 の基礎

1．言語に関し、この予備審査報告は以下のものを基礎とした。

☑ 出願時の言語による国際出願

☐ 出願時の言語から次の目的のための言語である＿＿＿＿＿＿ 語に翻訳された、この国際出願の翻訳文

☐ 国際調査（ＰＣＴ規則12.3(a)及び23.1(b)）
☐ 国際公開（ＰＣＴ規則12.4(a)）
☐ 国際予備審査（ＰＣＴ規則55.2(a)又は55.3(a)）

2．この報告は下記の出願書類を基礎とした。（法第6条（ＰＣＴ14条）の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。）

☑ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書

第＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ ページ、出願時に提出されたもの
第＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ ページ*、＿＿＿＿＿＿＿＿ 付けで国際予備審査機関が受理したもの
第＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ ページ*、＿＿＿＿＿＿＿＿ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 請求の範囲

第＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ 項、出願時に提出されたもの
第＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ 項*、ＰＣＴ１９条の規定に基づき補正されたもの
第＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ 項*、＿＿＿＿＿＿＿＿ 付けで国際予備審査機関が受理したもの
第＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ 項*、＿＿＿＿＿＿＿＿ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 図面

第＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ ページ／図、出願時に提出されたもの
第＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ ページ／図*、＿＿＿＿＿＿＿＿ 付けで国際予備審査機関が受理したもの
第＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ ページ／図*、＿＿＿＿＿＿＿＿ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 配列表又は関連するテーブル
配列表に関する補充欄を参照すること。

3．☐ 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ ページ
☐ 請求の範囲 第＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ 項
☐ 図面 第＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ ページ／図
☐ 配列表（具体的に記載すること） ＿＿＿＿＿＿＿＿
☐ 配列表に関連するテーブル（具体的に記載すること） ＿＿＿＿＿＿＿＿

4．☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。（ＰＣＴ規則70.2(c)）

☐ 明細書 第＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ ページ
☐ 請求の範囲 第＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ 項
☐ 図面 第＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ ページ／図
☐ 配列表（具体的に記載すること） ＿＿＿＿＿＿＿＿
☐ 配列表に関連するテーブル（具体的に記載すること） ＿＿＿＿＿＿＿＿

＊ 4．に該当する場合、その用紙に "superseded" と記入されることがある。

特許性に関する国際予備報告

国際出願番号 PCT／JP2005／004152

第Ⅲ欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☑ 請求の範囲 17-20, 27-29

理由：

☑ この国際出願又は請求の範囲 17-20, 27-29 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 17-20, 27-29 は［治療による人体の処置方法に関するもの］である。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 の記載が、不明瞭であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☑ 請求の範囲 17-20, 27-29 について、国際調査報告が作成されていない。

☐ 入手可能な配列表が存在せず、有意義な見解を示すことができなかった。
出願人は所定の期間内に、

- ☐ 実施細則の附属書Cに定める基準を満たす紙形式の配列表を提出しなかったため、国際予備審査機関は、認められた形式及び方法で配列表を入手することができなかった。
- ☐ 実施細則の附属書Cに定める基準を満たす電子形式の配列表を提出しなかったため、国際予備審査機関は、認められた形式及び方法で配列表を入手することができなかった。
- ☐ PCT規則13の3.1(a)又は(b)及び13の3.2に基づく命令に応じた、要求された配列表の遅延提出手数料を支払わなかった。

☐ 入手可能な配列表に関連するテーブルが存在しないため、有意義な見解を示すことができなかった。すなわち、出願人が、所定の期間内に、実施細則の附属書Cの２に定める技術的な要件を満たす電子形式のテーブルを提出しなかったため、国際予備審査機関は、認められた形式及び方法でテーブルを入手することができなかった。

☐ ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが電子形式のみで提出された場合において、当該テーブルが、実施細則の附属書Cの２に定める技術的な要件を満たしていない。

☐ 詳細については補充欄を参照すること。

特許性に関する国際予備報告

国際出願　号 PCT／JP2005／004152

第Ⅴ欄　新規性、進歩性又は産業上　利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1.　見解

新規性（N）	請求の範囲	1－16，21－26，30－32	有
	請求の範囲		無
進歩性（IS）	請求の範囲	1－16，21－26，30－32	有
	請求の範囲		無
産業上の利用可能性（IA）	請求の範囲	1－16，21－26，30－32	有
	請求の範囲		無

2.　文献及び説明（PCT規則70.7）

文献

1．WO　2003／000712　A1
2．JP　2003－12686　A
3．JP　2002－193948　A
4．JP　2001－354568　A

請求の範囲1－16，21－26，30－32に係る発明は、国際調査報告で引用された文献1－4に対して新規性・進歩性を有する。文献1－4には、ヒトSGLT2活性阻害作用を有し、高血糖症に起因する糖尿病糖の疾患の治療に有用な化合物或いは糖尿病に有用な化合物が記載されているが、本発明の一般式を有する化合物については、記載されていない。

そして、ヒトSGLT活性阻害作用を有し、高血糖症の治療に有用である本発明の一般式（I）で表される化合物は、上記文献1－4から当業者といえども容易に想到し得ないものである。

特許性に関する国際予備報告

国際出願　号 PCT/JP2005/004152

第Ⅷ欄　国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細　による十分な裏付についての意見を次に示す。

1）請求の範囲に記載の「プロドラッグ」なる記載からは化合物の構造が明確に把握できず、その結果、化合物及びその各種医薬用途に関する本発明が不明確となっている。

2）請求の範囲１のマーカッシュ形式で記載された化合物は、置換基として、特定の選択肢を多重に引用した記載となっており、結果として選択肢の数が膨大なものとなり、請求項の記載の簡潔性を欠いている。

また、本発明の化合物群の中、ＰＣＴ６条の意味において明細書に裏付けられまた、ＰＣＴ５条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のうちのごく一部のものにすぎず、上記のような膨大な選択肢を含む本発明の化合物或いは当該化合物を用いた医薬用途全体が明細書中に開示され、また裏付けられているとはいえない。

3）請求項１２，２２，３１の「高血糖症に起因する疾患」なる記載では疾患の範囲が明確に把握できないし、高血圧など、疾患は複合的な要因で起こることが一般的であるから、本明細書の記載及び技術常識を参酌しても、本発明の医薬が上記のあらゆる疾患に有効であると当業者が理解することはできない。また、請求の範囲に記載の広範な化合物群の全てが当該医薬用途に有効であると当業者は理解できない。

特許性に関する国際予備報告

国際出願　号 PCT/JP2005/004152

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 表紙　欄の続き

国際特許分類（ＩＰＣ）の続き

A61P3/06 (2006.01), *A61P3/10* (2006.01), *A61P7/10* (2006.01), *A61P9/10* (2006.01), *A61P9/12* (2006.01), *A61P19/06* (2006.01)

特許協力条約

RECEIVED
JUN 29 2005
Intellectual Property
KAKEN PHARMACEUTICAL CO.,LTD.

366

発信人　日本国特許庁（国際調査機関）

代理人
キッセイ薬品工業株式会社　知的財産部

様

あて名
〒399-8710
日本国長野県松本市芳野１９番４８号

PCT
国際調査機関の見解書
（法施行規則第40条の2）
［PCT規則43の2.1］

出願人又は代理人の書類記号　PCT-A0510-00	発送日（日.月.年）　28. 6. 2005 今後の手続きについては、下記2を参照すること。

国際出願番号	国際出願日	優先日
PCT／JP2005／004152	（日.月.年）　03. 03. 2005	（日.月.年）　04. 03. 2004

国際特許分類（IPC）Int.Cl.[7] C07H17/00, A61K31/7042, A61P3/04, 3/06, 3/10, 7/10, 9/10, 9/12, 19/06

出願人（氏名又は名称）
キッセイ薬品工業株式会社

1．この見解書は次の内容を含む。

- ☑ 第Ⅰ欄　見解の基礎
- ☐ 第Ⅱ欄　優先権
- ☑ 第Ⅲ欄　新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成
- ☐ 第Ⅳ欄　発明の単一性の欠如
- ☑ 第Ⅴ欄　PCT規則43の2.1(a)(i)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- ☐ 第Ⅵ欄　ある種の引用文献
- ☐ 第Ⅶ欄　国際出願の不備
- ☑ 第Ⅷ欄　国際出願に対する意見

2．今後の手続き
国際予備審査の請求がされた場合は、出願人がこの国際調査機関とは異なる国際予備審査機関を選択し、かつ、その国際予備審査機関がPCT規則66.1の2(b)の規定に基づいて国際調査機関の見解書を国際予備審査機関の見解書とみなさない旨を国際事務局に通知していた場合を除いて、この見解書は国際予備審査機関の最初の見解書とみなされる。

この見解書が上記のように国際予備審査機関の見解書とみなされる場合、様式PCT／ISA／220を送付した日から3月又は優先日から22月のうちいずれか遅く満了する期限が経過するまでに、出願人は国際予備審査機関に、適当な場合は補正書とともに、答弁書を提出することができる。

さらなる選択肢は、様式PCT／ISA／220を参照すること。

3．さらなる詳細は、様式PCT／ISA／220の備考を参照すること。

見解書を作成した日
13. 06. 2005

名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	4P	9048
日本国特許庁（ISA／JP） 郵便番号100－8915 東京都千代田区霞が関三丁目4　3号	渕野　留香 電話番号　03－3581－1101　内線　3492		

様式PCT／ISA／237（表紙）（2004年1月）

国際調査機関の見解書

国際出願番号 PCT/JP2005/004152

第Ⅰ欄 見解の基礎

1．この見解書は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎として作成された。

☐ この見解書は、＿＿＿＿＿＿＿＿ 語による翻訳文を基礎として作成した。
それは国際調査のために提出されたＰＣＴ規則12.3及び23.1(b)にいう翻訳文の言語である。

2．この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に不可欠なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、
以下に基づき見解書を作成した。

a．タイプ
☐ 配列表
☐ 配列表に関連するテーブル

b．フォーマット
☐ 書面
☐ コンピュータ読み取り可能な形式

c．提出時期
☐ 出願時の国際出願に含まれる
☐ この国際出願と共にコンピュータ読み取り可能な形式により提出された
☐ 出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出された

3．☐ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

4．補足意見：

国際調査機関の見解書

国際出願番号 PCT/JP2005/004152

第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☑ 請求の範囲 17-20, 27-29

理由：

☑ この国際出願又は請求の範囲 17-20, 27-29 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 17-20, 27-29 は［治療による人体の処置方法に関するもの］である。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 _____ の記載が不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☑ 請求の範囲 17-20, 27-29 について、国際調査報告が作成されていない。

☐ ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が、実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を、次の点で満たしていない。

書面による配列表が
- ☐ 提出されていない。
- ☐ 所定の基準を満たしていない。

コンピュータ読み取り可能な形式による配列表が
- ☐ 提出されていない。
- ☐ 所定の基準を満たしていない。

☐ コンピュータ読み取り可能な形式によるヌクレオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが、実施細則の附属書Cの2に定める技術的な要件を、次の点で満たしていない。

- ☐ 提出されていない。
- ☐ 所定の技術的な要件を満たしていない。

☐ 詳細については補充欄を参照すること。

国際調査機関の見解書

国際出願番号 PCT/JP2005/004152

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についてのPCT規則43の2.1(a)(i)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)
請求の範囲 1-16, 21-26, 30-32
請求の範囲 ____ 無

進歩性 (IS)
請求の範囲 1-16, 21-26, 30-32 有
請求の範囲 ____ 無

産業上の利用可能性 (IA)
請求の範囲 1-16, 21-26, 30-32 有
請求の範囲 ____ 無

2. 文献及び説明

文献
1. WO 2003/000712 A1
2. JP 2003-12686 A
3. JP 2002-193948 A
4. JP 2001-354568 A

請求の範囲1-16, 21-26, 30-32に係る発明は、国際調査報告で引用された文献1-4に対して新規性・進歩性を有する。文献1-4には、ヒトSGLT2活性阻害作用を有し、高血糖症に起因する糖尿病糖の疾患の治療に有用な化合物或いは糖尿病に有用な化合物が記載されているが、本発明の一般式を有する化合物については、記載されていない。

そして、ヒトSGLT活性阻害作用を有し、高血糖症の治療に有用である本発明の一般式(I)で表される化合物は、上記文献1-4から当業者といえども容易に想到し得ないものである。

国際調査機関の見解書	国際出願番号 PCT/JP2005/004152

第Ⅷ欄　国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

1）請求の範囲に記載の「プロドラッグ」なる記載からは化合物の構造が明確に把握できず、その結果、化合物及びその各種医薬用途に関する本発明が不明確となっている。

2）請求の範囲１のマーカッシュ形式で記載された化合物は、置換基として、特定の選択肢を多重に引用した記載となっており、結果として選択肢の数が膨大なものとなり、請求項の記載の簡潔性を欠いている。

また、本発明の化合物群の中、ＰＣＴ６条の意味において明細書に裏付けられまた、ＰＣＴ５条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のうちのごく一部のものにすぎず、上記のような膨大な選択肢を含む本発明の化合物或いは当該化合物を用いた医薬用途全体が明細書中に開示され、また裏付けられているとはいえない。

3）請求項１２，２２，３１の「高血糖症に起因する疾患」なる記載では疾患の範囲が明確に把握できないし、高血圧など、疾患は複合的な要因で起こることが一般的であるから、本明細書の記載及び技術常識を参酌しても、本発明の医薬が上記のあらゆる疾患に有効であると当業者が理解することはできない。また、請求の範囲に記載の広範な化合物群の全てが当該医薬用途に有効であると当業者は理解できない。

371

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/004152

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] C07H17/00, A61K31/7042, A61P3/04, 3/06, 3/10, 7/10, 9/10, 9/12, 19/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[7] C07H17/00, A61K31/7042, A61P3/04, 3/06, 3/10, 7/10, 9/10, 9/12, 19/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY, CAPlus, MEDLINE(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2003/000712 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 January, 2003 (03.01.03), Full text; particularly, Claims & EP 1405859 A1	1-16,21-26, 30-32
A	JP 2003-12686 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 15 January, 2003 (15.01.03), Full text; particularly, Claims (Family: none)	1-16,21-26, 30-32
A	JP 2002-193948 A (Sankyo Co., Ltd.), 10 July, 2002 (10.07.02), Full text; particularly, Claims; examples (Family: none)	1-16,21-26, 30-32

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 June, 2005 (13.06.05)	28 June, 2005 (28.06.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

3X4 372

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/004152

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-354568 A (Pfizer Products Inc.), 25 December, 2001 (25.12.01), Full text; particularly, pages 14 to 15 & US 2002/13268 A1 & EP 1145717 A2	1-16,21-26, 30-32
P,A	JP 2004-300102 A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 28 October, 2004 (28.10.04), Full text; particularly, Claims & WO 2004/087727 A1	1-16,21-26, 30-32
A	JP 8-502721 A (The Upjohn Co.), 26 March, 1996 (26.03.96), Full text; particularly, in case that W5 in the claim 1 is a substitution product of a sugar chain & WO 1993/020078 A1 & US 5502187 A	1-16,21-26, 30-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/004152

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

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

1. [x] Claims Nos.: 17-20, 27-29
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 17 to 20 and 27 to 29 pertain to [methods for treatment of the human body by therapy] and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/004152

1) The structure of the compound cannot be clearly grasped from the term "prodrug" used in the claims. As a result, the compound and the subject maters concerning various medicinal uses of the compound are unclear.

2) The compound of claim 1 is described in the Markush form so that choices can be multiply made from among specific substituents. As a result, the number of choices is vast and claim 1 lacks conciseness.
The compounds which are supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT and disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to an extremely small part of the compounds claimed. The compounds having such vast choices or the whole medicinal uses of the compounds are not considered to be disclosed in or supported by the description.

3) From the term "diseases attributable to hyperglycemia" used in claims 12, 22, and 31, the range of such diseases cannot be clearly grasped. Furthermore, diseases, e.g., hypertension, are generally caused by multiple factors. Consequently, even when the statements in the description and technical common sense are taken into account, persons skilled in the art cannot understand that the medicine of the invention is effective for all these diseases. Moreover, persons skilled in the art cannot understand that all the wide range of compounds claimed are effective for the medicinal uses.

375

特許協力条約

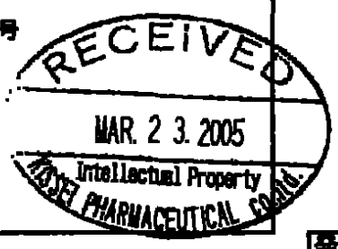
PCT

発信人　日本国特許庁（受理官庁）

出願人代理人
キッセイ薬品工業株式会社　知的財産部

殿

あて名
〒　399　－　8710
日本国長野県松本市芳野１９番４８号



国際出願番号及び国際出願日の通知書

（法施行規則第２２条、第２３条）
〔ＰＣＴ規則２０．５（ｃ）〕

		発送日（日．月．年） 22.03.2005
出願人又は代理人の書類記号 PCT-A0510-00		重　要　な　通　知
国際出願番号 ＰＣＴ／　JP2005　／　004152	国際出願日（日．月．年） 03.03.2005	優先日（日．月．年） 04.03.2004
出願人（氏名又は名称） キッセイ薬品工業株式会社		

１．この国際出願は、上記の国際出願番号及び国際出願日が付与されたことを通知する。

記録原本は、 22 日 03 月2005 年 に国際事務局に送付した。

注　　意

a．　国際出願番号は、特許協力条約を表示する「ＰＣＴ」の文字、斜線、受理官庁を表示する２文字コード（日本の場合ＪＰ）、西暦年の４桁の数字、斜線、及び６桁の数字からなっています。

b．　国際出願日は、「特許協力条約に基づく国際出願に関する法律」第４条第１項の要件を満たした国際出願に付与されます。

c．　あて名等を変更したときは、速やかにあて名の変更届等を提出して下さい。

d．　電子計算機による漢字処理のため、漢字の一部を当用漢字、又は、仮名に置き換えて表現してある場合もありますので御了承下さい。

e．　この通知に記載された出願人のあて名、氏名（名称）に誤りがあるときは申出により訂正します。

f．　国際事務局は、受理官庁から記録原本を受領した場合には、出願人にその旨を速やかに通知（様式ＰＣＴ／ＩＢ／３０１）する。記録原本を優先日から１４箇月が満了しても受領していないときは、国際事務局は出願人にその旨を通知する。〔ＰＣＴ規則２２．１（ｃ）〕

受理官庁の名称及びあて名 日　本　国　特　許　庁　（ＲＯ／ＪＰ） 郵便番号　100-8915 日本国東京都千代田区霞が関三丁目４番３号 電話番号　03-3592-1308	権限のある職員 特　許　庁　長　官

様式ＰＣＴ／ＲＯ／１０５（１９９８年７月）

PCT/JP05/004152

376

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. INTELLECTUAL PROPERTY
19-48, Yoshino
Matsumoto-shi, Nagano 399-8710
JAPON

RECEIVED
JUN 2 0. 2005
Intellectual Property
KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Date of mailing *(day/month/year)* 08 June 2005 (08.06.2005)	
Applicant's or agent's file reference PCT-A0510-00	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/JP05/004152	International filing date *(day/month/year)* 03 March 2005 (03.03.2005)
International publication date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)* 04 March 2004 (04.03.2004)
Applicant KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority document(s), the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. *(If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(e) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. *(If applicable)* An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(e) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
04 March 2004 (04.03.2004)	2004-61429	JP	21 April 2005 (21.04.2005)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Authorized officer

Nevers Althea

Facsimile No. +41 22 338 70 10
Telephone No. +41 22 338 8392

特許協力条約に基づく国際出願

願

出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。

受理官庁記入欄	
国際出願番号	
国際出願日	PCT 03.3.05 受領印
(受付印)	

出願人又は代理人の書類記号 (希望する場合、最大12字) PCT-A0510-00

第I欄 発明の名称

縮合ヘテロ環誘導体、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途

第II欄 出願人 ☐ この欄に記載した者は、発明者でもある。

氏名 (名称) 及びあて名：(姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載)

キッセイ薬品工業株式会社
KISSEI PHARMACEUTICAL CO.,LTD.

〒399-8710 日本国長野県松本市芳野１９番４８号
19-48,Yoshino,Matsumoto-shi,Nagano 399-8710 JAPAN

電話番号：0263-25-9081
ファクシミリ番号：0263-28-2680
加入電信番号：
出願人登録番号：000104560

国籍 (国名)：日本国 JAPAN　　住所 (国名)：日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である：☐ すべての指定国 ☑ 米国を除くすべての指定国 ☐ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

第III欄 その他の出願人又は発明者

氏名 (名称) 及びあて名：(姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載)

伏見 信彦 FUSHIMI Nobuhiko

〒399-8304 日本国長野県南安曇郡穂高町大字柏原4365-1
キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内
c/o Central Research Laboratories,Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.,
4365-1,Oaza Kashiwabara,Hotaka-machi,Minamiazumi-gun,Nagano
399-8304 JAPAN

この欄に記載した者は次に該当する：
☐ 出願人のみである。
☑ 出願人及び発明者である。
☐ 発明者のみである。(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)
出願人登録番号：

国籍 (国名)：日本国 JAPAN　　住所 (国名)：日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である：☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☑ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

☑ その他の出願人又は発明者が続頁に記載されている。

第IV欄 代理人又は共通の代表者、通知のあて名

次に記載された者は、国際機関において出願人のために行動する：☐ 代理人 ☐ 共通の代表者

氏名 (名称) 及びあて名：(姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載)

キッセイ薬品工業株式会社　知的財産部
KISSEI PHARMACEUTICAL CO.,LTD.
INTELLECTUAL PROPERTY

〒399-8710 日本国長野県松本市芳野１９番４８号
19-48,Yoshino,Matsumoto-shi,Nagano 399-8710 JAPAN

電話番号：0263-25-9081
ファクシミリ番号：0263-28-2680
加入電信番号：
代理人登録番号：

☑ 通知のためのあて名：代理人又は共通の代表者が選任されておらず、上記枠内に特に通知が送付されるあて名を記載している場合は、レ印を付す。

第III欄の続き　その他　出願人又は発明者

この続紙を使用しないときは、この用紙を願書に含めないこと。

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

藤倉　秀紀　FUJIKURA Hideki

〒399-8304 日本国長野県南安曇郡穂高町大字柏原4365-1
キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内
c/o Central Research Laboratories,Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.,
4365-1,Oaza Kashiwabara,Hotaka-machi,Minamiazumi-gun,Nagano
399-8304 JAPAN

この欄に記載した者は次に該当する：
- ☐ 出願人のみである。
- ☑ 出願人及び発明者である。
- ☐ 発明者のみである。（ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと）

出願人登録番号：

国籍（国名）：日本国　JAPAN

住所（国名）：日本国　JAPAN

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である：
☐ すべての指定国　☐ 米国を除くすべての指定国　☑ 米国のみ　☐ 追記欄に記載した指定国

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

伊佐治　正幸　ISAJI Masayuki

〒399-8304 日本国長野県南安曇郡穂高町大字柏原4365-1
キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内
c/o Central Research Laboratories,Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.,
4365-1,Oaza Kashiwabara,Hotaka-machi,Minamiazumi-gun,Nagano
399-8304 JAPAN

この欄に記載した者は次に該当する：
- ☐ 出願人のみである。
- ☑ 出願人及び発明者である。
- ☐ 発明者のみである。（ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと）

出願人登録番号：

国籍（国名）：日本国　JAPAN

住所（国名）：日本国　JAPAN

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である：
☐ すべての指定国　☐ 米国を除くすべての指定国　☑ 米国のみ　☐ 追記欄に記載した指定国

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

この欄に記載した者は次に該当する：
- ☐ 出願人のみである。
- ☐ 出願人及び発明者である。
- ☐ 発明者のみである。（ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと）

出願人登録番号：

国籍（国名）：

住所（国名）：

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である：
☐ すべての指定国　☐ 米国を除くすべての指定国　☐ 米国のみ　☐ 追記欄に記載した指定国

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

この欄に記載した者は次に該当する：
- ☐ 出願人のみである。
- ☐ 出願人及び発明者である。
- ☐ 発明者のみである。（ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと）

出願人登録番号：

国籍（国名）：

住所（国名）：

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である：
☐ すべての指定国　☐ 米国を除くすべての指定国　☐ 米国のみ　☐ 追記欄に記載した指定国

☐ その他の出願人又は発明者が他の欄に記載されている。

様式PCT/RO/101（続葉）（2004年1月版）

願書　後続参照

第V欄　国の指定

この願書を用いてされた国際出願は、規則4．9（a）に基づき、国際出願日に拘束される全ての PCT 締約国を指定し、取得しうるあらゆる種類の保護を求め、及び該当する場合には広域と国内特許の両方を求める国際出願となる。
しかしながら、以下の国については指定をせず、その国の国内保護を求めない。

☐ DE　ドイツについては指定をしない
☐ KR　韓国については指定をしない
☐ RU　ロシアについては指定をしない

（上記のチェック欄は、それらの国々の国内法令に基づき、国際出願が主張する優先権主張の基礎となる先の国内出願の効果が消滅することを避けることを目的に、当該国の指定を除外するときに使用することができる。しかし、いったん除外した指定は、それを変更することはできない。これらの国及びそのような制度を有する国が特つ国内法令手続の結果に関しては、第V欄の備考を参照。）

第VI欄　優先権主張

以下の先の出願に基づく優先権を主張する：

先の出願日 (日．月．年)	先の出願番号	先の出願 国内出願：パリ条約同盟国名又はWTO加盟国名	広域出願：＊広域官庁名	国際出願：受理官庁名
(1) 04.03.04	特願2004-61429	日本国　JAPAN		
(2)				
(3)				

☐ 他の優先権の主張（先の出願）が追記欄に記載されている。

上記の先の出願（ただし、*本国際出願の受理官庁に対して出願されたものに限る*）のうち、以下のものについて、出願書類の認証謄本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁（日本国特許庁の長官）に対して請求する

☑ すべて　☐ 優先権(1)　☐ 優先権(2)　☐ 優先権(3)　☐ その他は追記欄参照

＊先の出願がＡＲＩＰＯ出願である場合には、当該先の出願を行った工業所有権の保護のためのパリ条約同盟国若しくは世界貿易機関の加盟国の少なくとも１ヶ国を指定しなければならない（規則4.10(b)(ii)）：……

第VII欄　国際調査機関

国際調査機関（ＩＳＡ）の選択（2以上の国際調査機関が国際調査を実施することが可能な場合、いずれかを選択し二文字コードを記載。）

ＩＳＡ／ＪＰ

先の調査結果の利用請求：当該調査の照会（*先の出願が、国際調査機関によって既に実施又は請求されている場合*）

出願日（日．月．年）　　*出願番号*　　*国名（又は広域官庁名）*

第VIII欄　申立て

この出願は以下の申立てを含む。（*下記の該当する欄をチェックし、右にそれぞれの申立て数を記載*）　　申立て数

☐ 第 VIII 欄(i)　発明者の特定に関する申立て　：＿＿＿＿＿＿

☐ 第 VIII 欄(ii)　出願し及び特許を与えられる国際出願日における出願人の資格に関する申立て　：＿＿＿＿＿＿

☐ 第 VIII 欄(iii)　先の出願の優先権を主張する国際出願日における出願人の資格に関する申立て　：＿＿＿＿＿＿

☐ 第 VIII 欄(iv)　発明者である旨の申立て（米国を指定国とする場合）　：＿＿＿＿＿＿

☐ 第 VIII 欄(v)　不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て　：＿＿＿＿＿＿

第ＩＸ欄　照合欄；出願の言語

この国際出願は次のものを含む。

(a) 紙形式での枚数

願書（申立てを含む）	4	枚
明細書（配列表または配列表に関連するテーブルを除く）	77	枚
請求の範囲	19	枚
要約書	1	枚
図面	0	枚
小計	101	枚
配列表	0	枚
配列表に関連するテーブル	0	枚
（いずれも、紙形式での出願の場合はその他コンピュータ読み取り可能な形式の有無を問わない。下記(b)参照）		
合計	101	枚

(b) ☐ コンピュータ読み取り可能な形式のみの（実施細則第801号(a)(i)）

(i) ☐ 配列表

(ii) ☐ 配列表に関連するテーブル

(c) ☐ コンピュータ読み取り可能な形式と同一の（実施細則第801号(a)(ii)）

(i) ☐ 配列表

(ii) ☐ 配列表に関連するテーブル

提件の種類（フレキシブルディスク、CD-ROM、CD-R、その他）と枚数

☐ 配列表……

☐ 配列表に関連するテーブル……

（追加的写しは右欄9.(i)または10(i)に記載）

この国際出願には、以下にチェックしたものが添付されている。

		数
1.	☑ 手数料計算用紙	: 1
	☐ 納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面	:
	☐ 国際事務局の口座への振込を証明する書面	:
2.	☐ 個別の委任状の原本	:
3.	☐ 包括委任状の原本	:
4.	☐ 包括委任状の写し（あれば包括委任状番号）	:
5.	☐ 記名押印（署名）の欠落についての説明書	:
6.	☐ 優先権書類（上記第VI欄の（ ）の番号を記載する）：	:
7.	☐ 国際出願の翻訳文（翻訳に使用した言語名を記載する）：	:
8.	☐ 寄託した微生物又は他の生物材料に関する書面	:
9.	☐ コンピュータ読み取り可能な配列表（関係の規則と有意れ点する）	
	(i) ☐ 規則13の3に基づき提出する国際調査のための写し（国際出願の一部を構成しない）	:
	(ii) ☐ *（左欄(i)又は(iii)にレ印を付した場合のみ）* 規則13の3に基づき提出する国際調査のための写しを含む追加的写し	:
	(iii) ☐ 国際調査のための写しの同一性、又は左欄に記載した配列表を含む写しの同一性についての陳述書を添付	:
10.	☐ コンピュータ読み取り可能な配列表に関連するテーブル（関係の規則と有意れ点する）	
	(i) ☐ 実施細則第802号b の4に基づき提出する国際調査のための写し（国際出願の一部を構成しない）	:
	(ii) ☐ *（左欄(ii)又は(iii)にレ印を付した場合のみ）* 実施細則第802号b の4に基づき提出する国際調査のための写しを含む追加的写し	:
	(iii) ☐ 国際調査のための写しの同一性、又は左欄に記載した配列表に関連したテーブルを含む写しの同一性についての陳述書を添付	:
11.	☐ その他（書類名を具体的に記載）：	

要約書とともに提示する図面：

本国際出願の言語：日本語

第Ｘ欄　出願人、代理人又は共通の代表者の記名押印

各人の氏名（名称）を記載し、その次に押印する。

キッセイ薬品工業株式会社

受理官庁記入欄

1. 国際出願として提出された書類の実際の受理の日

3. 国際出願として提出された書類を補充する書面又は図面であってその後期間内に受理されたものの実際の受理の日（訂正日）

4. 特許協力条約第11条（2）に基づく必要な補充の期間内の受理の日

5. 出願人により特定された国際調査機関　ＩＳＡ／ＪＰ

6. ☐ 調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない。

2. 図面

☐ 受理された

☐ 不足図面がある

国際事務局記入欄

記録原本の受理の日：

383
381

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-088125- -00000-0000
Fec: 2006-09-04 16:54:39 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 382
Comercio
JDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 04 SET. 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

PETITORIO

AS: 101.907

384
382

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-088125- -00000-0000
Fec: 2006-09-04 16:54:39 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTE(YII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 382

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 04/10/06

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Dirección: 19-48, Yoshino, Matsumoto-Shi, Nagano 399-8710, JAPON Nacionalidad o Domicilio: JAPÓN Lugar de Constitución: JAPÓN Teléfono: Fax: E-mail	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual____ Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual____ Número 80.410.337 TP 57492
4 INVENTOR (ES) (72)	**Nombre:** Nobuhiko Fushimi, Hideki Fujikura, Masayuki Isaji **Dirección:** c/o Central Research Laboratories, Kissei Pharmaceutical co., Ltd., 4365-1, Hotaka-Kashiwabara, Azumino-shi, Nagano 399-8304, Japón; c/o Central Research Laboratories, Kissei Pharmaceutical co., Ltd., 4365-1, Hotaka-Kashiwabara, Azumino-shi, Nagano 399-8304, Japón; c/o Central Research Laboratories, Kissei Pharmaceutical co., Ltd., 4365-1, Hotaka-Kashiwabara, Azumino-shi, Nagano 399-8304, Japón (Respectivam.) **Nacionalidad o Domicilio:** JAPÓN (Respectivamente)	

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/JP2005/004152 Fecha 03-03-2005
Publicación Internacional No. WO 2005/085265 A1 Fecha 15-09-2005

Título (54): DERIVADOS HETEROCÍCLICOS FUSIONADOS, COMPOSICIONES MEDICINALES QUE LOS COMPRENDEN, Y SU USO MÉDICO

7 Clasificación Internacional (51) C07H 17/00

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	JP	04-03-2004	2004-61429

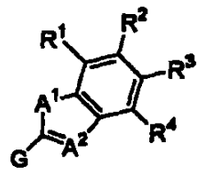
9 Comprobante de pago No. 06-59.950 **Fecha** 04-09-2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

385
383

REIVINDICACIONES

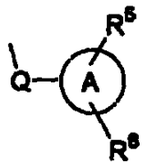
1. Un derivado heterocíclico fusionado representado por la siguiente fórmula general (I):



(I)

en donde

uno de R^1 y R^4 representa un grupo representado por la fórmula general:



(S)

[en la fórmula R^5 y R^6 independientemente representan un átom de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{2-6} alquenilo, un grupo C_{2-6} alquinilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{2-6}alqueniloxi, un grupo C_{1-6}alquiltio, un grupo C_{2-6}alqueniltio, un grupo halo(C_{1-6} alquil), un grupo halo(C_{1-6} alcoxi), un grupo halo(C_{1-6} alquiltio), un grupo hidroxi(C_{1-6} alquil), un grupo hidroxi(C_{2-6} alquenil), un grupo hidroxi(C_{1-6} alcoxi), un grupo hidroxi (C_{1-6} alquiltio), un grupo carboxi, un grupo carboxi(C_{1-6} alquil), un grupo carboxi(C_{2-6} alquenil), un grupo carboxi(C_{1-6} alcoxi), un grupo carboxi(C_{1-6} alquiltio), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alquil), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{2-6} alquenil), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alcoxi), un grupo C_{2-7} alcoxicarbonil(C_{1-6} alquiltio), un grupo C_{1-6} alquilsulfinilo, un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo, -U-V-W-N(R^7)-Z, o cualquiera de los siguientes sustituyentes (i) a (xxviii), que pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente α en el anillo;

(i) un grupo C_{6-10}arilo, (ii) C_{6-10} aril-O-, (iii) C_{6-10} aril-S-, (iv) un

grupo C_{6-10} aril(C_{1-6}alquil), (v) un grupo C_{6-10} aril (C_{1-6} alcoxi), (vi) un grupo C_{6-10} aril (C_{1-6} alquiltio), (vii) un grupo heteroarilo, (viii) heteroaril-O-, (ix) heteroaril-S-, (x) un grupo heteroaril(C_{1-6} alquil), (xi) un grupo heteroaril(C_{1-6} alcoxi), (xii) un grupo heteroaril(C_{1-6}alquiltio), (xiii) un grupo C_{3-7} cicloalquilo, (xiv) C_{3-7} cicloalquil-O-, (xv) C_{3-7} cicloalquil-S-, (xvi) un grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6}alquil), (xvii) un grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6} alcoxi), (xviii) un grupo C_{3-7} cicloalquil(C_{1-6} alquiltio), (xix) un grupo heterocicloalquilo, (xx) heterocicloalquil-O-, (xxi) heterocicloalquil-S-, (xxii) un grupo heterocicloalquil(C_{1-6} alquil), (xxiii) un grupo heterocicloalquil(C_{1-6} alcoxi), (xxiv) un grupo heterocicloalquil(C_{1-6} alquiltio), (xxv) un grupo amino cíclico aromático, (xxvi) un grupo amino (C_{1-6} alquil) cíclico aromático o (xxvii) un grupo amino (C_{1-6} alcoxi) cíclico aromático, (xxviii) un grupo amino(C_{1-6} alquiltio) cíclico aromático,

J representa un grupo C_{1-6} alquileno que puede tener un grupo hidroxi, o un grupo C_{2-6} alquenileno;

U representa -O-, -S- o un enlace simple y siempre que por lo menos uno de V y W no sea un enlace simple cuando U es -O - ó -S-);

V representa un grupo C_{1-6} alquileno que puede tener un grupo hidroxi, un grupo C_{2-6} alquenileno o un enlace simple;

W representa -CO-, -SO_2-, -C(=NH)- o un enlace simple;

Z independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo C_{2-7} alcoxicarbonilo, un grupo C_{6-10} aril(C_{2-7} alcoxicarbonil), un grupo formilo, -R^A, -COR^B, -SO_2R^B, -$CON(R^C)R^D$, -$CSN(R^C)R^D$, -SO_2NHR^A ó -$C(=NR^E)N(R^F)R^G$;

R^7, R^A, R^C y R^D independientemente representan un átomo de hidrógeno, un grupo C_{1-6} alquilo que pueden tener 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente p, o cualquiera de los siguientes sustituyentes (xxix) a (xxxii) que pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente α;

(xxix) un grupo C_{6-10} arilo, (xxx) un grupo heteroarilo, (xxxi) un grupo C_{3-7} cicloalquilo o (xxxii) un grupo heterocicloalquil

o Z y R^7 se unen entre sí con el átomo de nitrógen adyacente para

385

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO

REFERENCIA	Radicación No.	6 88125
	Solicitud internacional	JP2005/004152
	Fecha inicio fase nacional	04/10/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	439
	Oficio No.	12395

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

3. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 27 OCT. 2006
aalvarado