

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2014 年 9 月 25 日 (25.09.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/146606 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 309/10 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2014/073864
- (22) 国际申请日: 2014 年 3 月 21 日 (21.03.2014)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201310094598.0 2013 年 3 月 22 日 (22.03.2013) CN
- (71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。
- (72) 发明人: 赵军岭 (ZHAO, Junling); 中国广东省广州市科学城开源大道 190 号, Guangdong 510530 (CN)。胡文辉 (HU, Wenhui); 中国广东省广州市科学城开源大道 190 号, Guangdong 510530 (CN)。徐登峰 (XU, Dengfeng); 中国广东省广州市科学城开源大道 190 号, Guangdong 510530 (CN)。丁宇洋 (DING, Yuyang); 中国广东省广州市科学城开源大道 190 号, Guangdong 510530 (CN)。杨玲 (YANG, Ling); 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu

222006 (CN)。徐宏江 (XU, Hongjiang); 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。

(74) 代理人: 北京三友知识产权代理有限公司 (BEIJING SANYOU INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国北京市金融街 35 号国际企业大厦 A 座 16 层, Beijing 100033 (CN)。

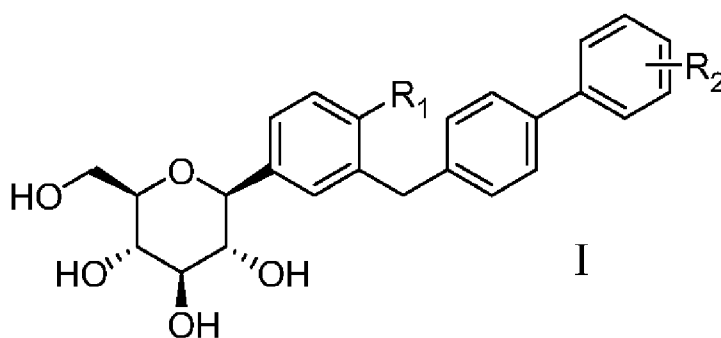
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,

[见续页]

(54) Title: C-TRIARYL GLUCOSIDE SGLT-2 INHIBITORS

(54) 发明名称: C-三芳基葡萄糖苷类 SGLT-2 抑制剂



(57) Abstract: The present invention relates to a C-triaryl glucoside SGLT-2 inhibitor shown as formula (I), preparation methods thereof, pharmaceutical compositions thereof and uses thereof for treating diseases that benefit from inhibiting SGLT-2. Such diseases are diabetes, diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, delayed wound healing, insulin resistance, hyperglycemia, hyperinsulinemia, elevated blood level of fatty acids, elevated blood level of glycerol, hyperlipidemia, obesity, hypertriglyceridemia, Syndrome X, atherosclerosis or hypertension. The compounds of the present invention have strong inhibition activity against SGLT-2, higher selectivity, improved drug metabolism properties in oral treatment, and good druggability.

(57) 摘要: 本发明涉及一种如式 (I) 所示的 C-三芳基葡萄糖苷类 SGLT-2 抑制剂、其制备方法、其药物组合物及其用于治疗受益于 SGLT-2 抑制的疾病的用途。比如糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病变、糖尿病性肾病变、伤口愈合延迟、胰岛素抵抗、高血糖症、高胰岛素血症、脂肪酸血浓度升高、甘油血浓度升高、高脂血症、肥胖症、高甘油三酯血症、X 综合征、动脉粥样硬化或高血压等疾病。本发明化合物对 SGLT-2 有很强的抑制活性、更高的选择性和口服治疗中更优良的药物代谢性能, 具有很好的成药性。



WO 2014/146606 A1



RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD,
TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

C-三芳基葡萄糖苷类 SGLT-2 抑制剂

技术领域

本发明属于医药领域，具体地涉及一种 C-三芳基葡萄糖苷类 SGLT-2 (钠依赖性葡萄糖转运蛋白-2)抑制剂及其制备方法，还涉及包含该 SGLT-2 抑制剂的药物组合物及其用于治疗受益于 SGLT-2 抑制的疾病用途。

背景技术

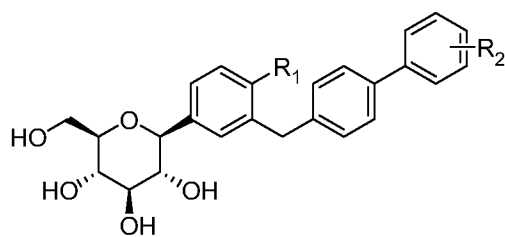
糖尿病主要分为 I 型糖尿病与 II 型糖尿病。前者是由于胰岛 β 细胞不能产生足够的胰岛素(胰岛素绝对缺乏)所致，后者是由于胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗(胰岛素相对缺乏)所致。糖尿病患者中约 90-95%属于 II 型糖尿病。目前常见的治疗 II 型糖尿病的药物包括胰岛素增敏剂(例如双胍类)、胰岛素促分泌剂(例如磺酰脲类)和近年上市使用的 DPP-IV 抑制剂等。然而，这些抗糖尿病药物均具有各自的局限性。例如双胍类化合物易引起乳酸性酸中毒，磺酰脲类会导致低血糖，DPP-IV 抑制剂易使体重增加、耐受性不佳等。鉴于上述情况，人们迫切需要开发一种更为安全有效的新型降糖药物。

研究发现，健康人体中超过 99%的血糖通过肾小球过滤后重新吸收回血液，不到 1%的血糖被排泄到尿中，该过程借助钠依赖性葡萄糖转运蛋白 SGLT-1 和 SGLT-2 来完成。SGLT-1 主要分布在胃、小肠、心脏和肾脏，完成 10%的尿糖重吸收；SGLT-2 主要分布在肾脏，完成 90%的尿糖重吸收。选择性的 SGLT-2 抑制剂阻止肾小球的血糖重吸收，可使多余的血糖排泄在尿中，从而降低糖尿病人的血糖，缓解高血糖对器官的损害。研究表明，SGLT-2 抑制剂降糖的同时不会增加体重，因不会影响正常的血糖吸收过程所以不会引发低血糖，也不会造成对动物肾脏不良影响和引发血浆电解质浓度不平衡。因此，选择性 SGLT-2 抑制剂成为潜在的理想抗糖尿病药物。

近几年，越来越多的研究者以 SGLT-2 作为分子靶点，第一个被评价的 SGLT-2 抑制剂是从苹果树的根皮中分离出来的根皮苷(Phlorizin)，但由于其在小肠中容易被根皮苷水解酶水解导致生物利用度低而未被发展成为抗糖尿病药物。之后研究者以根皮苷结构为基础，相继研发了一批具有选择性的 O-芳香糖苷类 SGLT-2 抑制剂，例如 T-1095、sergliflozin 和 remogliflozin 等，但由于代谢稳定性和选择性而终止开发。为了提高糖苷的化学稳定性和代谢稳定性，研究人员在 O-芳香糖苷类 SGLT-2 抑制剂的基础上，进一步设计了 C-芳基糖苷类抑制剂，其中由百时美施贵宝和阿斯利康共同开发的 Dapagliflozin 是 SGLT-2 抑制剂中的领先者，目前已在欧洲上市。

发明内容

本发明提供一种如式 I 所示的 C-三芳基葡萄糖苷类化合物（简称式 I 化合物）或其盐、前药或立体异构体，



I

其中 R_1 选自卤素、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 烷氧基， R_2 选自氢、卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 CF_3 、 OCF_3 、羟基、 C_{1-4} 烯基、 C_{1-4} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、氰基、 $-S(O)_mR_3$ 、 $-COR_3$ 、 $COOR_3$ 、 NR_3R_4 或 $CONR_3R_4$ ， m 为 0 至 2 的整数， R_3 、 R_4 各自独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 环烷基。

在一些实施方案中， R_1 选自卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；在另一些实施方案中， R_1 选自卤素、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基；在另一些实施方案中， R_1 选自卤素、甲基或甲氧基；在另一些实施方案中， R_1 选自氟、氯、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基；在另一些实施方案中， R_1 选自氟、氯、甲基或甲氧基。

在一些实施方案中， R_2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CF_3 、 OCF_3 、羟基、 C_{1-4} 烯基、 C_{1-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、 $-S(O)_mR_3$ 、 $-COR_3$ 、 $COOR_3$ 、 NR_3R_4 或 $CONR_3R_4$ ， m 为 0 至 2 的整数， R_3 、 R_4 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；在一些实施方案中， R_2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CF_3 、 OCF_3 、羟基、 C_{1-4} 烯基、 C_{1-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、 $-S(O)_mR_3$ 、 $-COR_3$ 、 $COOR_3$ 、 NR_3R_4 或 $CONR_3R_4$ ， m 为 0 或 2， R_3 、 R_4 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、环丙基、环戊基或环己基；在一些实施方案中， R_2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CF_3 、 OCF_3 或羟基；在一些实施方案中， R_2 选自氢、卤素、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 CF_3 、 OCF_3 或羟基；在一些实施方案中， R_2 选自氢、氟、氯、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 CF_3 、 OCF_3 或羟基；在一些实施方案中， R_2 选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 OCF_3 或羟基。

在一些实施方案中，式 I 化合物选自下列化合物，其中， R_1 选自卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基， R_2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CF_3 、 OCF_3 、羟基、 C_{1-4} 烯基、 C_{1-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、 $-S(O)_mR_3$ 、 $-COR_3$ 、 $COOR_3$ 、 NR_3R_4 或 $CONR_3R_4$ ， m 为 0 至 2 的整数， R_3 、 R_4 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基。

在一些实施方案中，式 I 化合物选自下列化合物，其中， R_1 选自卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基， R_2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CF_3 、 OCF_3 、羟基、 C_{1-4} 烯基、 C_{1-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、 $-S(O)_mR_3$ 、 $-COR_3$ 、 $COOR_3$ 、 NR_3R_4 或 $CONR_3R_4$ ， m 为 0 或 2， R_3 、 R_4

独立任选自氢、甲基、乙基、丙基、环丙基、环戊基、环己基。

在一些实施方案中，式 I 化合物选自下列化合物，其中， R_1 选自卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基， R_2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CF_3 、 OCF_3 或羟基。

5 在一些实施方案中，式 I 化合物选自下列化合物，其中， R_1 选自卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基， R_2 选自氢、卤素、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 CF_3 、 OCF_3 或羟基。

在一些实施方案中，式 I 化合物选自下列化合物，其中， R_1 选自卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基， R_2 选自氢、氟、氯、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 CF_3 、 OCF_3 或羟基。

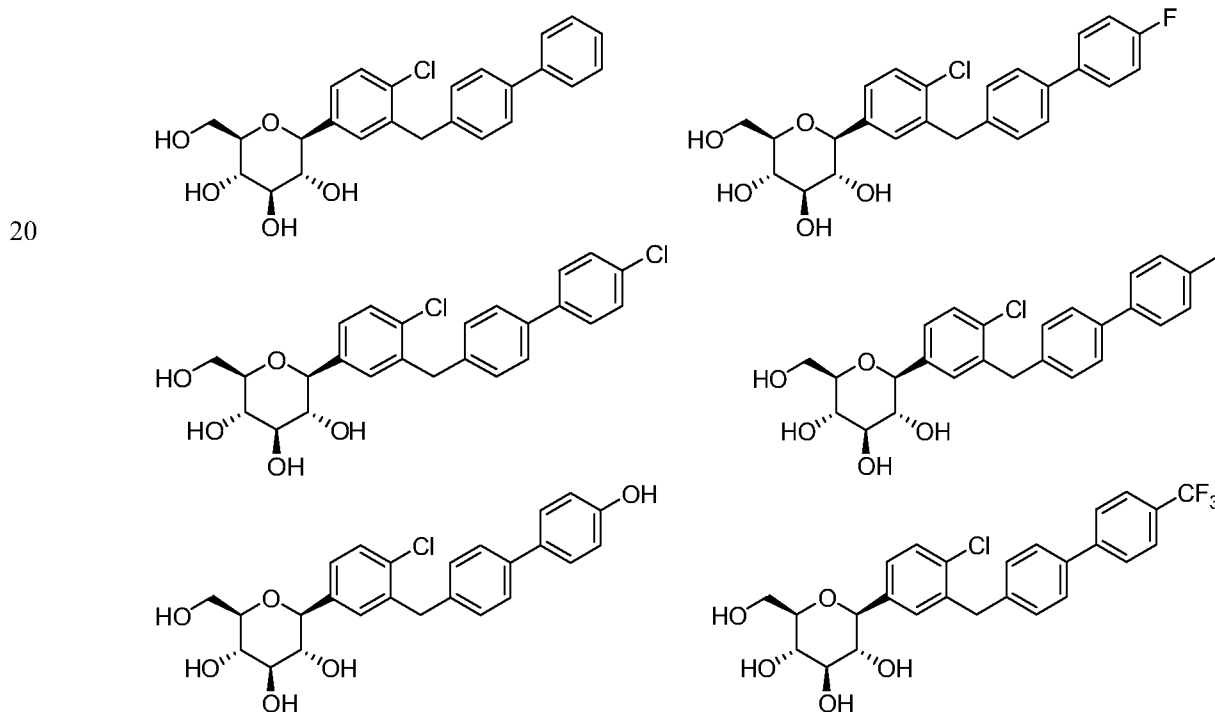
10 在一些实施方案中，式 I 化合物选自下列化合物，其中， R_1 选自卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基， R_2 选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 OCF_3 或羟基。

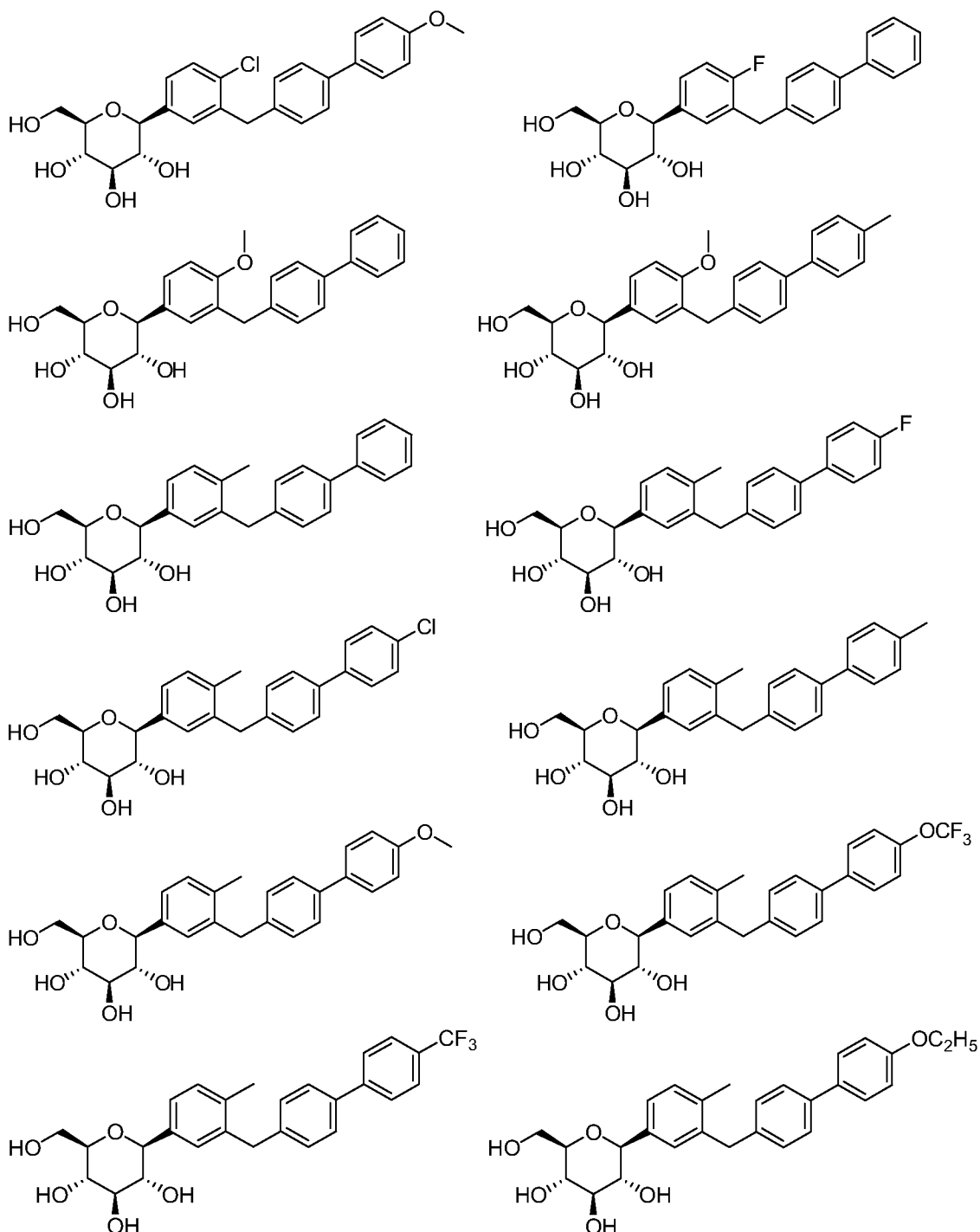
在一些实施方案中，式 I 化合物选自下列化合物，其中， R_1 选自卤素、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基，其中 R_2 选自氢、氟、氯、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 CF_3 、 OCF_3 或羟基。

15 在一些实施方案中，式 I 化合物优选下列化合物，其中 R_1 选自氟、氯、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基，其中 R_2 选自氢、氟、氯、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 CF_3 、 OCF_3 或羟基。

在一些实施方案中，式 I 化合物优选下列化合物，其中 R_1 选自氟、氯、甲基或甲氧基，其中 R_2 选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 OCF_3 或羟基。

优选的式 I 化合物或其盐，优选药学上可接受的盐举例如下，但不限于下列化合物或其盐：





5

术语“药学上可接受的盐”是指在向接受者给药时，能够(直接或间接)提供本文所述化合物的盐。其保持游离态碱(酸)的生物有效性与性质，且不会在生物学或其它方面是不期望的。然而，应当理解，通式 I 化合物的非药学上可接受的盐由于其可用于制备药学上可接受的盐因而也落入本发明范围内。

10

式 I 化合物的药学上可接受的盐包括，例如，具有碱金属如锂、钠、钾等的盐；具有碱土金属如钙、镁等的盐；具有锌或铝的盐；具有有机碱如铵、胆碱、二乙醇胺、赖氨酸、乙二胺、叔丁胺、叔辛胺、三(羟甲基)氨基甲烷、N-甲基葡萄糖胺、三乙醇胺和脱氢松香胺的盐；具有无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等的盐；或具有有机酸如甲酸、乙

酸、丙酸、乙二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸等的盐；或具有酸性氨基酸如天冬氨酸、谷氨酸等的盐。

术语“前药”是指化合物的酯或碳酸盐，其通过以下方式形成，即将式 I 化合物的一个或多个羟基与被烷基、烷氧基或芳基取代的酰化剂按常规方法反应形成醋酸酯、特戊酸酯、碳酸甲酯、苯甲酸酯。此外，前药还可包括酰胺，其同样是通过使用缩合剂按常规方法将式 I 化合物的一个或多个羟基与 α -氨基酸或 β -氨基酸等反应而形成。

本发明的化合物还可具有一个或多个立体异构体。除非另有说明，所有异构体都包括在内，例如对映异构体和非对映异构体。本发明的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式、内消旋体或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘，优选氟或氯。

术语“羟基”指-OH 基团。

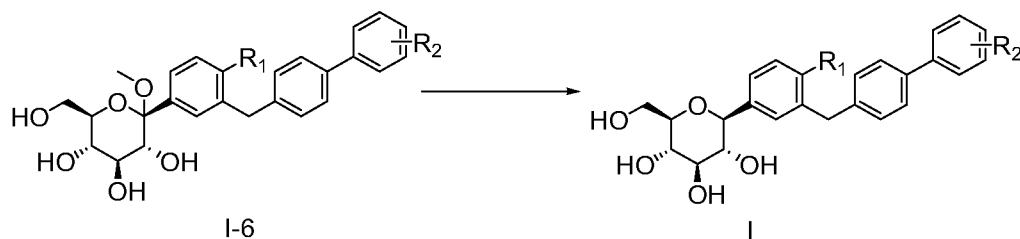
术语“氰基”指-CN 基团。

术语“烷基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的饱和的脂肪烃基团，其通过单键与分子的其余部分连接。所述烷基优选具有 1-8 个碳原子的 C_{1-8} 烷基，更优选具有 1-4 个碳原子的 C_{1-4} 烷基。所述烷基可以是未取代的或是被一个或多个选自卤素和羟基的取代基所取代。未取代的烷基的非限制性实例包括但不限于诸如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔-丁基、正-戊基、2-甲基丁基、新戊基、正己基、2-甲基己基等等。所述取代的烷基包括但不限于诸如羟甲基、羟乙基、三氟甲基、三氟乙基等等。

术语“烷氧基”是指式-ORa 基团，其中 Ra 为上文所定义的烷基基团，优选含有 1-8 个碳原子的 C_{1-8} 烷基，更优选含有 1-4 个碳原子的 C_{1-4} 烷基。所述烷基可以是未取代的或是被一个或多个选自卤素和羟基的取代基所取代。未取代的烷氧基的非限制性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔-丁氧基、正-戊氧基、2-甲基丁氧基、新戊氧基、正己氧基、2-甲基己氧基等等。所述取代的烷氧基包括但不限于诸如三氟甲氧基、三氟乙氧基等等。

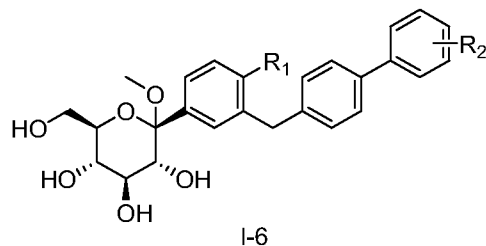
术语“环烷基”是指由氢原子和碳原子组成的饱和的非芳族单环烃基，优选具有 3-8 个碳原子的 C_{3-8} 环烷基，更优选具有 3-6 个碳原子 C_{3-6} 环烷基。环烷基的非限制性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

本发明另一方面提供式 I 化合物的制备方法，该方法包括将如式 I-6 所示化合物在有机溶剂中与还原剂反应，其中 R_1 和 R_2 的定义同前述式 I 相同，



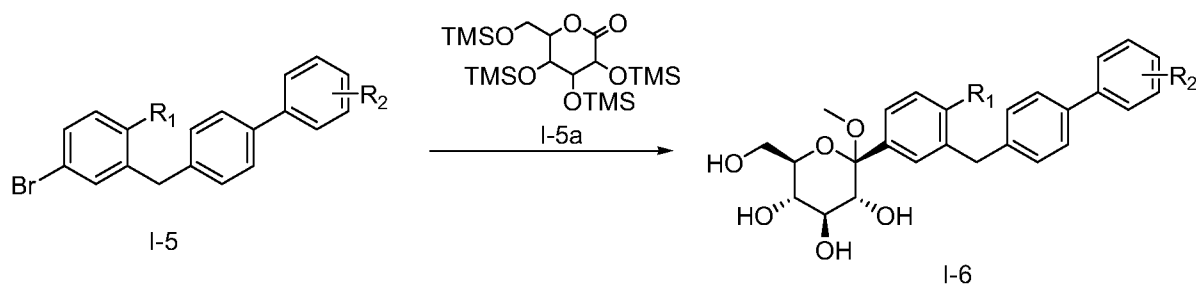
其中，有机溶剂选自乙腈、四氢呋喃、二氯甲烷、乙醚、甲苯或其组合，优选乙腈；还原剂选自三乙基硅烷和三氟化硼乙醚；反应温度为 0~-20℃，优选-5~-10℃，更优选-5℃。

本发明再一方面提供一种如式 I-6 所示的化合物，其中，R₁ 和 R₂ 的定义同前述式 I 相同，



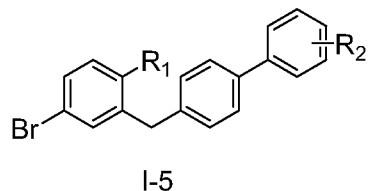
本发明再一方面提供一种如式 I-6 所示的化合物用于制备式 I 化合物的用途。

本发明再一方面提供如式 I-6 所示化合物的制备方法，该方法包括在有机溶剂中，在碱性物质存在下，将如式 I-5 所示化合物与如式 I-5a 所示化合物反应，反应结束后脱掉糖基上的保护基制得如式 I-6 所示化合物，其中 R₁ 和 R₂ 的定义同前述式 I 中相同，

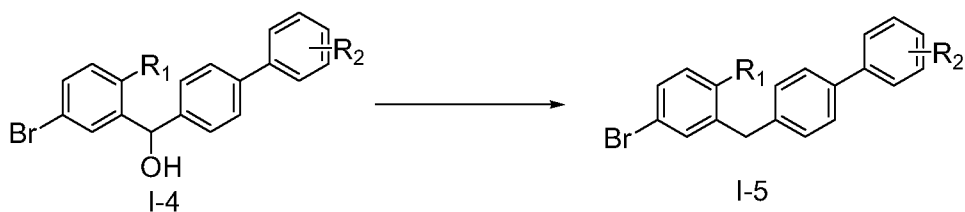


其中，有机溶剂选自四氢呋喃、乙醚、正己烷、甲苯或其组合，优选四氢呋喃；碱性物质选自叔丁基锂、正丁基锂、二异丙基氨基锂(LDA)，优选叔丁基锂；反应温度为-60~-90℃，优选-78~-80℃；脱掉糖基上的保护基的反应条件为，将反应混合物在甲基磺酸的甲醇溶液中于室温下反应。

本发明再一方面提供如式 I-5 所示的化合物，其中 R₁ 和 R₂ 的定义同前述式 I 相同，

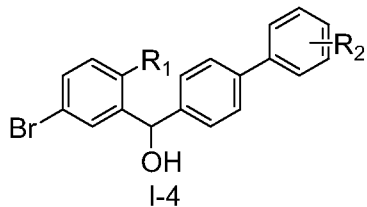


本发明再一方面提供如式 I-5 所示化合物的制备方法，该方法包括，在有机溶剂中将如式 I-4 所示化合物与还原剂反应，其中 R₁ 和 R₂ 的定义同前述式 I 相同，

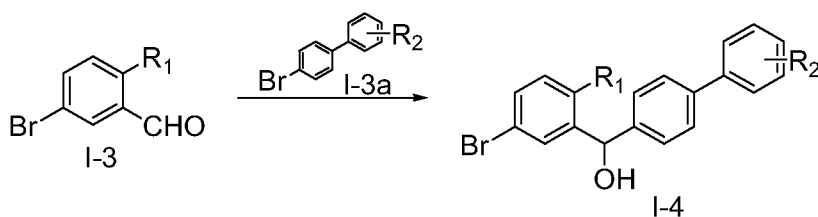


其中，有机溶剂选自二氯甲烷、乙腈、甲苯、四氢呋喃、乙醚或其组合，优选二氯甲烷和乙腈的混合物；还原剂选自三乙基硅烷和三氟化硼乙醚；反应温度为 0~20℃，优选 0℃。

本发明再一方面提供如式 I-4 所示化合物，其中 R₁ 和 R₂ 的定义同前述式 I 相同。

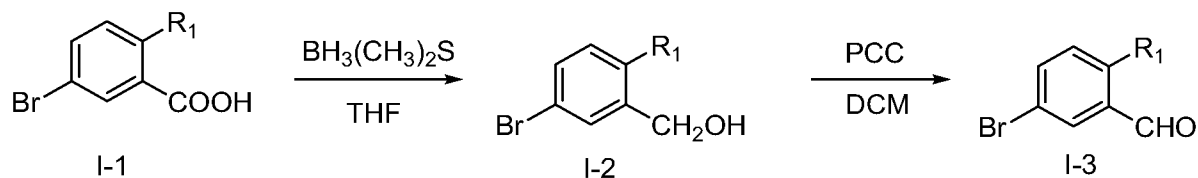


本发明再一方面提供如式 I-4 所示化合物的制备方法，该方法包括在有机溶剂中，在碱性物质存在下，将如式 I-3 所示化合物与如式 I-3a 所示化合物反应，反应结束后用淬灭剂终止反应，其中 R₁ 和 R₂ 的定义同前述式 I 相同，



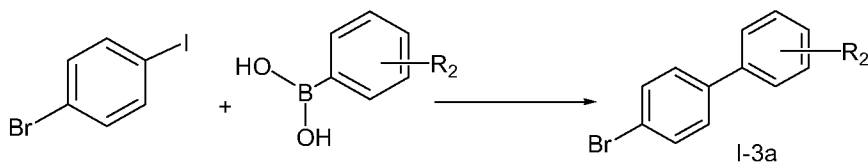
其中，有机溶剂选自四氢呋喃、乙醚、正己烷、甲苯或其组合，优选四氢呋喃；碱性物质选自叔丁基锂、正丁基锂、二异丙基氨基锂(LDA)，优选正丁基锂；反应温度为-60~-90℃，优选-78~-80℃；淬灭剂选自氯化铵、甲酸、醋酸、稀盐酸、稀硫酸等。

其中，如式 I-3 所示化合物可市售获得，也可以通过本领域技术人员已知的标准方法容易地制备，例如：在 0℃，用还原剂例如硼烷二甲硫醚在有机溶剂如四氢呋喃中处理如式 I-1 所示化合物，得到如式 I-2 所示化合物；在 0℃下，DCM（二氯甲烷）溶剂中，用 PCC（氯铬酸吡啶盐）处理如式 I-2 所示化合物，得到如式 I-3 所示化合物。其中如 I-1 所示化合物可市售获得。

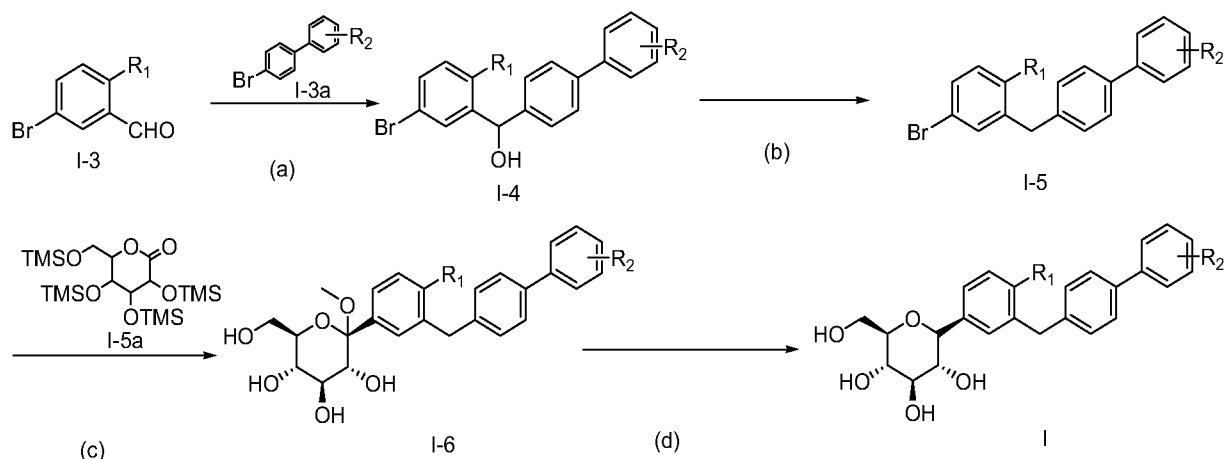


其中，如式 I-3a 所示化合物可市售获得，也可以通过本领域技术人员已知的标准方法容易地制备。例如：将对溴碘苯、R₂ 基苯硼酸、四（三苯基膦）钯、碳酸钾在甲苯或者 N,N-二甲基甲酰胺溶剂中于 100℃下反应，反应完毕用乙酸乙酯和水萃取，有机相蒸干溶剂，残余

物经硅胶柱色谱分离纯化制得如式 I-3a 所示化合物。



本发明再一方面提供一种如式 I 所示化合物的制备方法，该方法包括如下反应步骤：



5 (a) 有机溶剂中，在碱性物质存在下，将如式 I-3 所示化合物与如式 I-3a 所示化合物反应，反应结束后用淬灭剂终止反应；

(b) 在有机溶剂中将如式 I-4 所示化合物与还原剂反应；

(c) 在有机溶剂中，在碱性物质存在下，将如式 I-5 所示化合物与如式 I-5a 所示化合物反应，反应结束后脱掉糖基上的保护基制得如式 I-6 所示化合物；

10 (d) 将化合物 I-6 在有机溶剂中与还原剂反应制得如式 I 所示化合物；

其中 R_1 和 R_2 的定义同前述式 I 相同。

其中，步骤 (a) 中有机溶剂选自四氢呋喃、乙醚、正己烷、甲苯或其组合，优选四氢呋喃；碱性物质选自叔丁基锂、正丁基锂、二异丙基氨基锂(LDA)，优选正丁基锂；反应温度为 $-60\sim-90^\circ\text{C}$ ，优选 $-78\sim-80^\circ\text{C}$ ；淬灭剂选自氯化铵、甲酸、醋酸、稀盐酸、稀硫酸等。

15 步骤 (b) 中有机溶剂选自二氯甲烷、乙腈、甲苯、四氢呋喃、乙醚或其组合，优选二氯甲烷和乙腈的混合物；还原剂选自三乙基硅烷和三氟化硼乙醚；反应温度为 $0\sim20^\circ\text{C}$ ，优选 0°C 。

步骤 (c) 中有机溶剂选自四氢呋喃、乙醚、正己烷、甲苯或其组合，优选四氢呋喃；碱性物质选自叔丁基锂、正丁基锂、二异丙基氨基锂(LDA)，优选叔丁基锂；反应温度为 $-60\sim-90^\circ\text{C}$ ，优选 $-78\sim-80^\circ\text{C}$ ；脱掉糖基上的保护基的反应条件为，将反应混合物在甲基磺酸的
20 甲醇溶液中于室温下反应。

步骤 (d) 中有机溶剂选自乙腈、四氢呋喃、二氯甲烷、乙醚、甲苯或其组合，优选乙腈；还原剂选自三乙基硅烷和三氟化硼乙醚；反应温度为 $0\sim20^\circ\text{C}$ ，优选 $-5\sim-10^\circ\text{C}$ 。

本发明再一方面提供一种药物组合物，其含有如式 I 所示化合物或其盐、前药或立体异

构体，以及一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和/或介质。

“药物组合物”是指一种或多种本发明的化合物或其盐与在本领域中通常接受的用于将生物活性化合物输送至有机体，例如人，的载体、赋形剂和/或介质的制剂。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本发明的化合物。

5 术语“药学上可接受的载体”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些载体和稀释剂。“药学上可接受的赋形剂和/或介质”是指与活性成分一同给药的、有利于活性成分的给药的惰性物质。“药学上可接受的载体、赋形剂和/或介质”包括但不限于可用于人或家畜动物的任何载体、赋形剂、介质、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味增强剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、崩解剂、助悬剂、稳定
10 剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。所述赋形剂的非限制性实例包括碳酸钙、磷酸钙、各种糖和各类淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油和聚乙二醇等等。

以纯的形式或以适宜的药物组合物形式的本发明化合物或其药学上可接受的盐的给药可通过提供类似用途的药剂的任何可接受给药模式来进行。本发明的药物组合物可通过将本发明的化合物与适宜的药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂组合而制备，且可配制成固态、
15 半固态、液态或气态制剂，如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、溶液剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等等。

给予本发明化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、透黏膜、经肠给药，或者局部、经皮、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。优选的给药途径是口服给药。

20 本发明的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造，如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等等。

在优选的实施方案中，药物组合物是口服形式。对于口服给药，可以通过将活性化合物与本领域熟知的药物可接受的载体、赋形剂和/或介质混合，来配制该药物组合物。这些载体、赋形剂和介质能使本发明的化合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝
25 胶剂、浆剂、悬浮剂等，用于对患者的口服给药。

可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服组合物。例如，可通过下述方法获得：将所述的活性化合物与固体赋形剂混合，任选地碾磨所得的混合物，如果需要则加入其它合适的辅剂，然后将该混合物加工成颗粒，得到了片剂或糖衣剂的核心。适合的赋形剂包括但不限于：填充剂，如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇；纤维素制剂例如玉米
30 淀粉、小麦淀粉、大米淀粉和马铃薯淀粉；以及其它物质，如明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮；崩解剂，如交联聚乙烯吡咯烷酮、

琼脂或藻酸，也可以使用盐，如藻酸钠。可以根据通常药物实践中公知的方法任选地对糖衣剂的核心进行包衣，尤其使用肠溶包衣。

药物组合物还可适用于肠胃外给药，如合适的单位剂型的无菌溶液剂、混悬剂或冻干产品。能够使用适当的赋形剂，例如填充剂、缓冲剂或表面活性剂。

5 本发明式 I 化合物的剂量可根据患者的身体状况(例如年龄、体重、待治疗疾病的类型和严重性)和给药途径而变化，并通常在约 0.01-300 mg/kg/天，临床医生可根据实际情况合宜地选择。

本发明式 I 化合物显示出极佳的 SGLT-2 抑制活性和极佳的血糖降低作用。因此，本发明的化合物可用于治疗以下疾病或者延迟其进展或发病：糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病变、糖尿病性肾病变、伤口愈合延迟、胰岛素抵抗、高血糖症、高胰岛素血症、脂肪
10 酸血浓度升高、甘油血浓度升高、高脂血症、肥胖症、高甘油三酯血症、X 综合征、动脉粥样硬化或高血压。特别的，本发明化合物可用于治疗或预防糖尿病(例如 I 型和 II 型糖尿病等)、糖尿病并发症(例如糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病变、糖尿病性肾病变)或肥胖症，或用于治疗饭后高血糖症。

本发明再一方面提供式 I 化合物或其盐、前药或立体异构体在制备用于治疗受益于
15 SGLT-2 抑制的疾病的药物中的用途，所述受益于 SGLT-2 抑制的疾病选自糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病变、糖尿病性肾病变、伤口愈合延迟、胰岛素抵抗、高血糖症、高胰岛素血症、脂肪酸血浓度升高、甘油血浓度升高、高脂血症、肥胖症、高甘油三酯血症、X 综合征、动脉粥样硬化或高血压等疾病。

本发明再一方面提供式 I 化合物或其盐、前药或立体异构体在制备用于治疗糖尿病、糖
20 尿病并发症、肥胖症、饭后高血糖症等疾病的药物中的用途。所述糖尿病并发症包括但不限于例如糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病变、糖尿病性肾病变等。

本发明再一方面提供一种治疗受益于 SGLT-2 抑制的疾病的方法，该方法包括给予有机体有效量的本发明所述的化合物或其药学上可接受的盐、或所述的药物组合物。所述受益于 SGLT-2 抑制的疾病如前所描述。给药途径、给药剂量也参见前述。

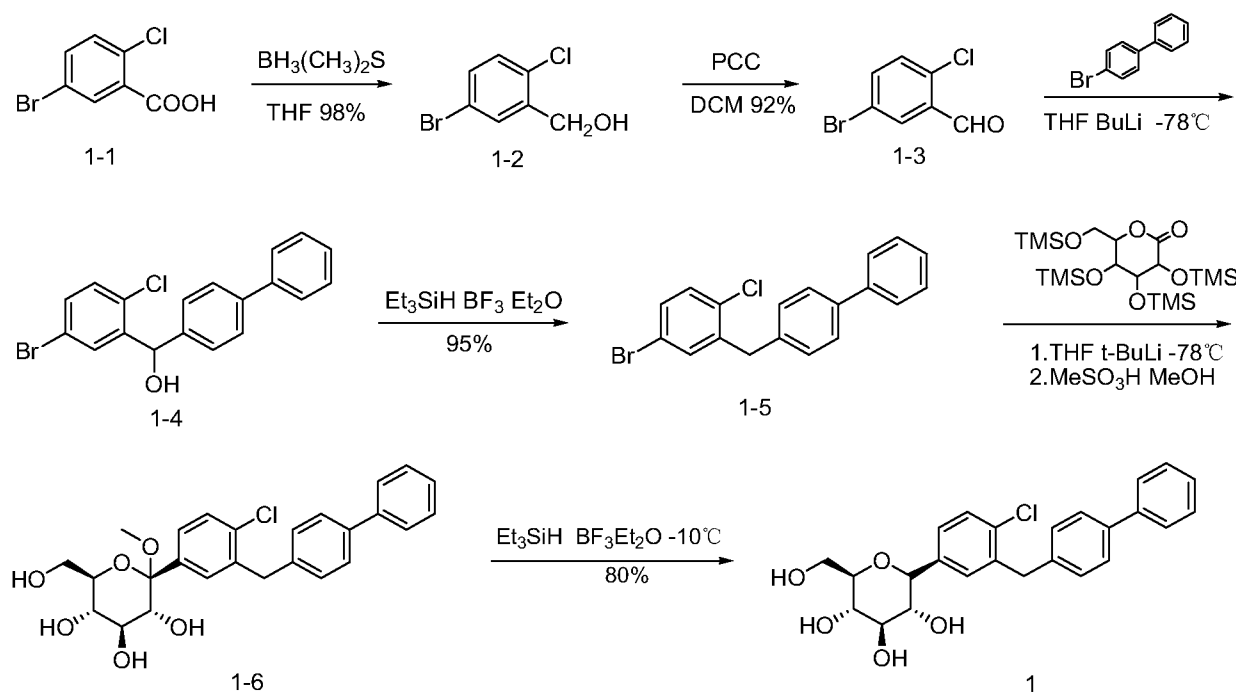
25 本发明式 I 化合物亦可与其他抗糖尿病剂联用治疗上述疾病或者延缓所述疾病的进展或发病，其他抗糖尿病剂的实例包括但不限于：双胍类(例如，二甲双胍或苯乙双胍)、葡萄糖苷酶抑制剂(例如，阿卡波糖、米格列醇)、胰岛素(例如，赖脯胰岛素、甘精胰岛素、地特胰岛素、门冬胰岛素、德谷胰岛素)、氯茴苯酸类(例如，瑞格列奈)、磺酰脲类(例如，格列美脲、格列本脲、格列齐特、氯磺丙脲、格列吡嗪)、噻唑烷二酮类(例如，曲格列酮、罗格列酮、吡
30 格列酮)、PPAR- α/γ 双重激动剂(例如，莫格列他)、GLP-1 受体激动剂(例如，艾塞那肽、利拉鲁肽)和 DPP4 抑制剂(例如西格列汀、沙格列汀、阿格列汀)。

具体实施方式

下面结合具体实施例对本发明做进一步的描述，但本发明不限于本文描述的任何具体优选的实施方案。本领域技术人员应该理解，对本发明技术特征所作的等同替换，或相应的改进，仍属于本发明的保护范围之内。

5 本发明具体实施例中使用的初始原料、反应试剂等如无特别注明均为市售产品。

实施例 1 化合物 1 的制备



化合物 1-3 的制备：

在圆底烧瓶中加入 70.6 g 2-氯-5-溴苯甲酸(1-1)、500mL 四氢呋喃，0℃下缓慢滴加 200mL
10 2M 硼烷二甲硫醚络合物；加毕，室温（约 25℃）搅拌过夜；0℃下缓慢滴加甲醇至无气泡冒出；减压浓缩蒸干反应液；向残余物中加入 300mL 水和 300mL 乙酸乙酯，萃取分层，有机相用饱和食盐水洗一次，用无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液浓缩至干得到化合物 1-2，无需纯化直接进行下步反应。

在圆底烧瓶中加入 60g PCC、60g 硅胶粉，混匀后加入 500mL 二氯甲烷，冷却到 0℃，搅
15 拌下滴加 45g 化合物 1-2 的二氯甲烷溶液(150mL)，维持 0℃，TLC 监测反应。待反应完全后，减压浓缩蒸干反应液，硅胶柱层析分离纯化（洗脱剂：V 石油醚/V 乙酸乙酯=10/1）得到 38g 化合物 1-3，两步产率为 90%，MS m/z (ESI) 242.9 [M+Na]⁺。

化合物 1-4 的制备：

在圆底烧瓶中加入 23.3g 4-溴联苯、重蒸干燥的四氢呋喃(150mL)，冷却到-80℃，缓慢滴
20 加 55mL 2M 正丁基锂，滴完后于该温度下搅拌反应两小时。然后缓慢滴加 21.9g 5-溴-2-氯苯甲醛(1-3)与四氢呋喃组成的溶液(80mL)，于-78℃搅拌反应 2 小时，饱和氯化铵溶液萃灭反应。

静置分层，水相用乙酸乙酯萃取一次，合并有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩至干，硅胶柱层析分离纯化（洗脱剂： $V_{\text{石油醚}}/V_{\text{乙酸乙酯}}=5/1$ ）得到 31.7g 化合物 **1-4**，产率为 85%，MS m/z (ESI) 396.9 $[M+Na]^+$ 。

化合物 **1-5** 的制备：

5 将 10.0g 化合物 **1-4** 溶于二氯甲烷和乙腈组成的混合溶剂(二氯甲烷: 乙腈=1:1,100mL)中，冷却至 0℃，加入 3 当量的三乙基硅烷，搅拌十分钟，向其中缓慢滴加 1.5 当量的三氟化硼乙醚溶液，保持反应体系温度不高于 20℃，滴完后搅拌过夜。次日 TLC 检测，反应结束后用饱和碳酸氢钠溶液萃灭反应，分出有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩至干得到 9.0g 化合物 **1-5**，产率为 95%，MS m/z (ESI) 380.9 $[M+Na]^+$ 。

10 2,3,4,6-四-O-三甲基硅基-D-葡萄糖酸内酯的制备：

在 500mL 圆底烧瓶中加入 14.0 g 葡萄糖酸内酯，加入 120mL 四氢呋喃和 64 g N-甲基吗啡啉，冷却到 0℃，搅拌下缓慢滴加 52 g 三甲基氯硅烷。加毕室温搅拌 5 h，冷却到 0℃加水 250mL 淬灭反应，加入 200mL 甲苯，分液，有机相用水洗，无水硫酸钠干燥，减压旋干溶剂得到 2,3,4,6-四-O-三甲基硅基-D-葡萄糖酸内酯 36.5 g，产率 90%。

15 化合物 **1-6** 的制备：

将 7.1g 化合物 **1-5** 的无水四氢呋喃溶液(50mL)在氩气保护下冷却至-80℃，向其中滴加含 1.5 当量叔丁基锂的环己烷溶液，并在-78℃下搅拌 1.5 小时，再向其中滴加含 1.5 当量 2,3,4,6-四-O-三甲基硅基-D-葡萄糖酸内酯的四氢呋喃溶液，滴毕，于-78℃下搅拌 3 小时，再向其中加入 5 当量甲基磺酸的甲醇溶液，缓慢升至室温并搅拌过夜。再用碳酸氢钠水溶液中和反应液，减压蒸发除去四氢呋喃和甲醇，残余物用乙酸乙酯萃取水相 4 次；合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩至干得到化合物 **1-6** 粗品。粗品不经处理直接用于下一步反应。

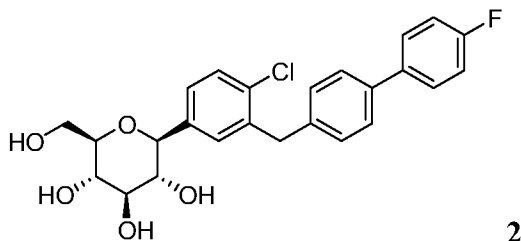
化合物 **1** 的制备：

25 在圆底烧瓶中加入化合物 **1-6** 粗品(7.8g)和乙腈(50mL)，冷却到-10℃，向其中加入 3 当量的三乙基硅烷，然后缓慢加入 1.5 当量的三氟化硼乙醚，-5℃下搅拌反应 5 小时，饱和碳酸氢钠溶液萃灭反应后，用乙酸乙酯萃取四次，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩至干，残余物经硅胶色谱分离纯化（洗脱剂：乙酸乙酯），得到 4.0g 目标化合物 **1**，两步产率为 45%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.45(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.40-7.38(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.34-7.30(t, 2H), 7.37-7.26(m, 1H), 7.25-7.23(m, 1H), 7.17-7.11(m, 4H), 5.00(br, 1H), 4.77(br, 1H), 4.05-3.94(m, 3H), 3.77(br,1H), 3.67(br, 2H), 3.58-3.54(m, 1H), 3.49-3.44(m, 1H), 3.37-3.33(m, 1H), 3.21-3.19(m, 1H), 3.11(br, 1H)。

MS m/z (ESI) 464.1 $[M+Na]^+$ 。

实施例 2 化合物 2 的制备



中间体 4-溴-4'-氟联苯的制备:

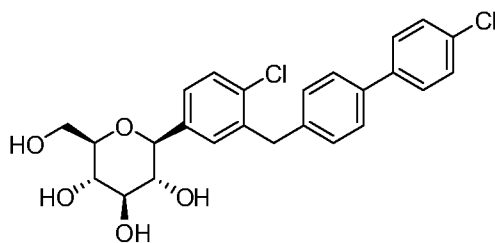
在 250mL 的圆底烧瓶中加入 4 g 对溴碘苯、2.9 g 4-氟苯硼酸、0.84 g 四(三苯基膦)钯、
5 5.8 g 碳酸钾和 100mL 甲苯或者 N,N-二甲基甲酰胺。氮气保护下加热到 100℃, 薄层色谱板检测反应进度。反应完毕加水 100mL、乙酸乙酯 150mL 分液, 有机相分别用 1N 盐酸和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 蒸干溶剂, 硅胶柱色谱分离纯化(洗脱剂为石油醚)得到 4-溴-4'-氟联苯 1.6 g, 产率为 46%, MS m/z (ESI) 272.9 [M+Na]⁺。

化合物 2 的制备方法参考实施例 1, 用中间体 4-溴-4'-氟联苯代替实施例 1 中的 4-溴联苯,
10 总产率为 35%。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.52-7.51(m, 1H), 7.31-7.24(m, 4H), 7.08-7.05(m, 5H), 6.88-6.86(m, 1H), 5.35(br, 1H), 5.05(br, 1H), 4.45-4.43(m, 1H), 4.15(s, 1H), 3.98(s, 2H), 3.64-3.58(m, 5H), 3.58(s, 3H), 3.25-3.16(m, 2H)。

MS m/z (ESI) 481.1 [M+Na]⁺。

实施例 3 化合物 3 的制备

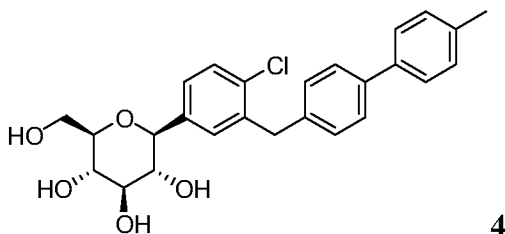


中间体 4-溴-4'-氯联苯的制备方法参考实施例 2 中 4-溴-4'-氟联苯的制备, 只是用 4-氯苯硼酸代替 4-氟苯硼酸。

化合物 3 的制备方法参考实施例 1, 用中间体 4-溴-4'-氯联苯代替实施例 1 中的 4-溴联苯,
20 总产率为 30%。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ7.58-7.56(m, 2H), 7.49-7.48(m, 2H), 7.47-7.46(m, 2H), 7.40-7.37(m, 2H), 7.28-7.23(m, 3H), 4.94(m, 2H), 4.84(d, J=6.0 Hz, 2H), 4.43(m, 2H), 4.14-3.99(m, 3H), 3.70-3.66(m, 1H), 3.46-3.40(m, 1H), 3.27-3.08(m, 4H)。

MS m/z (ESI) 498.1 [M+Na]⁺。

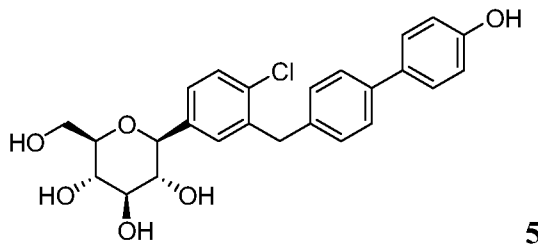
实施例 4 化合物 4 的制备

中间体 4-溴-4'-甲基联苯的制备方法参考实施例 2 中 4-溴-4'-氟联苯的制备，只是用 4-甲基苯硼酸代替 4-氟苯硼酸。

- 5 化合物 4 的制备方法参考实施例 1，用中间体 4-溴-4'-甲基联苯代替实施例 1 中的 4-溴联苯，总产率为 35%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.33(m, 4H), 7.24(s, 1H), 7.18-7.10(m, 6H), 4.04-3.94(m, 4H), 3.66(br, 2H), 3.56(m, 1H), 3.47-3.44(m, 1H), 3.36-3.32(m, 1H), 3.21-3.17(m, 2H), 2.60(s, 2H), 2.31(s, 3H)。

- 10 MS m/z (ESI) 477.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

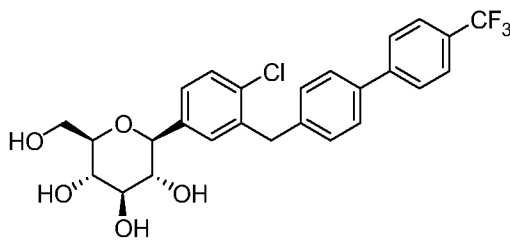
实施例 5 化合物 5 的制备

中间体 4-溴-4'-羟基联苯的制备方法参考实施例 2 中 4-溴-4'-氟联苯的制备，只是用 4-羟基苯硼酸代替 4-氟苯硼酸。

- 15 化合物 5 的制备方法参考实施例 1，用中间体 4-溴-4'-羟基联苯代替实施例 1 中的 4-溴联苯，总产率为 27%。

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.49(s, 1H), 7.49-7.43(m, 4H), 7.27-7.22(m, 4H), 7.18-7.13(m, 2H), 6.82(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.96-4.92(m, 2H), 4.75(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.46-4.42(m, 2H), 4.09-3.94(m, 2H), 3.71-3.69(m, 1H), 3.47-3.42(m, 1H), 3.27-3.16(m, 2H)。

- 20 MS m/z (ESI) 457.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 6 化合物 6 的制备

中间体 4-溴-4'-三氟甲基联苯的制备方法参考实施例 2 中 4-溴-4'-氟联苯的制备，只是用

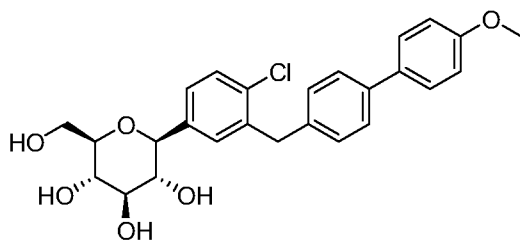
4-三氟甲基苯硼酸代替 4-氟苯硼酸。

化合物 **6** 的制备方法参考实施例 1，用中间体 4-溴-4'-三氟甲基联苯代替实施例 1 中的 4-溴联苯，总产率为 31%。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.60-7.58(m, 2H), 7.53-7.55(m, 2H), 7.50-7.48(m, 2H), 7.43-7.40(m, 2H), 7.32-7.29(m, 3H), 4.97(m, 2H), 4.83(d, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.45(m, 2H), 4.13-3.99(m, 3H), 3.75-3.73(m, 1H), 3.50-3.46(m, 1H), 3.30-3.12(m, 4H)。

MS m/z (ESI) 531.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

实施例 7 化合物 **7** 的制备



7

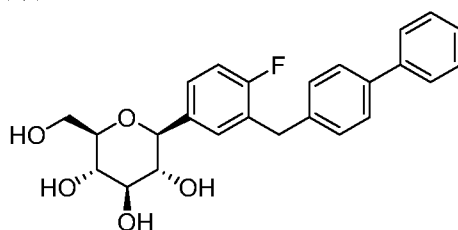
中间体 4-溴-4'-甲氧基联苯的制备方法参考实施例 2 中 4-溴-4'-氟联苯的制备，只是用 4-甲氧基苯硼酸代替 4-氟苯硼酸。

化合物 **7** 的制备方法参考实施例 1，用中间体 4-溴-4'-甲氧基联苯代替实施例 1 中的 4-溴联苯，总产率为 31%。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.56-7.50(m, 4H), 7.39-7.37(m, 2H), 7.24-7.22(m, 3H), 6.98(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.93(s, 2H), 4.83(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.44-4.42(t, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.12-3.98(m, 3H), 3.76(s, 3H), 3.70-3.66(m, 1H), 3.43-3.41(m, 2H), 3.24-3.10(m, 4H)。

MS m/z (ESI) 493.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

实施例 8 化合物 **8** 的制备



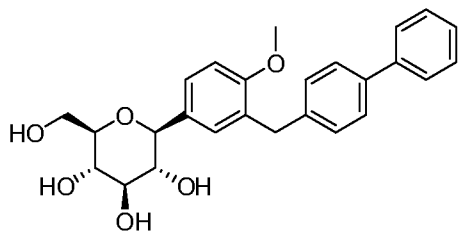
8

化合物 **8** 的制备方法参考实施例 1，只是用 2-氟-5-溴苯甲酸代替 2-氯-5-溴苯甲酸，总产率为 33%。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.43(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.39-7.37(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.33-7.29(m, 2H), 7.24-7.22(m, 1H), 7.16-7.14(m, 4H), 6.93-6.89(m, 1H), 3.98-3.93(m, 1H), 3.89-3.83(m, 2H), 3.75-3.73(m, 1H), 3.66(s, 2H), 3.59-3.55(m, 1H), 3.52-3.48(m, 1H), 3.34-3.35(m, 1H), 3.23-3.21(m, 1H)。

MS m/z (ESI) 447.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

实施例 9 化合物 9 的制备

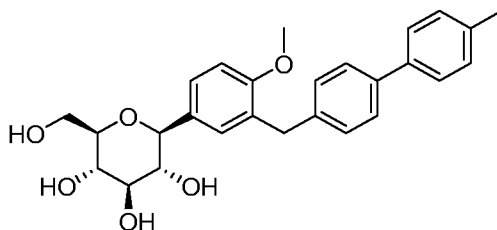
**9**

化合物 9 的制备方法参考实施例 1，只是用 2-甲氧基-5-溴苯甲酸代替 2-氯-5-溴苯甲酸，总产率为 34%。

- ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.35-7.32(m, 4H), 7.13-7.10(m, 7H), 6.70(d, J=8.4Hz, 1H), 5.04(s, 1H), 5.03(br, 1H), 4.80(br, 1H), 3.97-3.93(m, 1H), 3.96(s, 1H), 3.93-3.84(m, 3H), 3.77-3.69(m, 3H), 3.61(s, 3H), 3.55-3.53(m, 1H), 3.47-3.43(m, 1H), 3.22-3.20(m, 1H), 3.02(br, 1H)。

MS m/z (ESI) 459.1[M+Na]⁺。

实施例 10 化合物 10 的制备

**10**

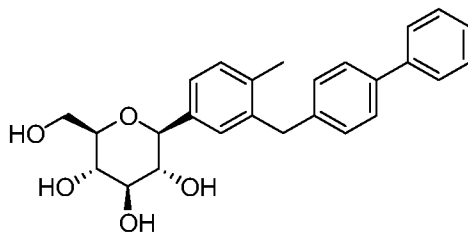
中间体 4-溴-4'-甲基联苯的制备方法参考实施例 2 中 4-溴-4'-氟联苯的制备，只是用 4-甲基苯硼酸代替 4-氟苯硼酸。

化合物 10 的制备方法参考实施例 1，用 2-甲氧基-5-溴苯甲酸代替 2-氯-5-溴苯甲酸，用中间体 4-溴-4'-甲基联苯代替实施例 1 中的 4-溴联苯，总产率为 33%。

- ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.37-7.35(m, 4H), 7.17-7.12(m, 6H), 6.72(d, J=8.4Hz, 1H), 5.07(s, 1H), 5.07(br, 1H), 4.83(br, 1H), 3.97-3.94(m, 1H), 3.83(s, 1H), 3.97-3.84(m, 3H), 3.75-3.68(m, 3H), 3.62(s, 3H), 3.58-3.56(m, 1H), 3.50-3.45(m, 1H), 3.24-3.22(m, 1H), 3.12(br, 1H), 3.31(s, 3H)。

MS m/z (ESI) 473.0 [M+Na]⁺。

实施例 11 化合物 11 的制备

**11**

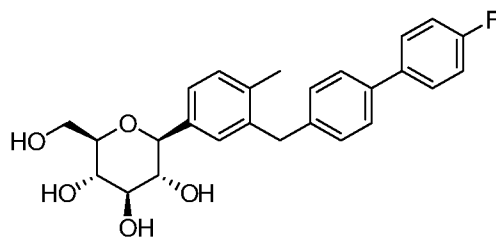
化合物 11 的制备方法参考实施例 1，用 2-甲基-5-溴苯甲酸代替 2-氯-5-溴苯甲酸，总产率为 33%。

- ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.47(d, 2H), 7.45-7.31(m, 2H), 7.27-7.23(m, 1H), 7.15(d, 2H), 7.05(t, 2H), 5.03(t, 1H), 4.84(s, 1H), 4.15(d, 1H), 4.12(s, 1H), 4.11(s, 2H), 4.01-3.99(d, 1H), 3.88(s,

2H), 3.70(s, 1H), 3.63(s, 1H), 3.55-3.50(t, 2H), 3.24(d, 1H), 3.18(s, 1H), 3.08(s, 1H), 2.10(s, 3H)。

MS m/z (ESI) 443.0 $[M+Na]^+$ 。

实施例 12 化合物 12 的制备



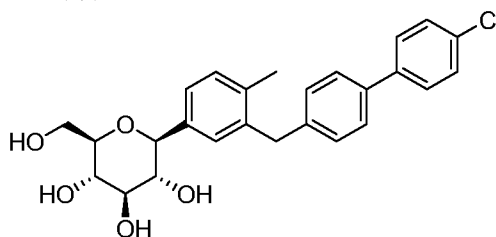
12

中间体 4-溴-4'-氟联苯的制备参考实施例 2，化合物 12 的制备方法参考实施例 1，用 2-甲基-5-溴苯甲酸代替 2-氯-5-溴苯甲酸，用中间体 4-溴-4'-氟联苯代替 4-溴联苯，总产率为 37%。

^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.38(m, 2H), 7.33-7.31(d, 2H), 7.14-7.13(d, 2H), 7.07-6.98(m, 5H), 4.92(s, 1H), 4.68(s, 1H), 4.03-4.01(s, 2H), 3.90-3.86(m, 2H), 3.71(s, 2H), 3.62-3.46(m, 4H), 3.29-3.27(d, 1H), 3.00(s, 1H), 2.12(s, 3H)。

MS m/z (ESI) 461.0 $[M+Na]^+$ 。

实施例 13 化合物 13 的制备



13

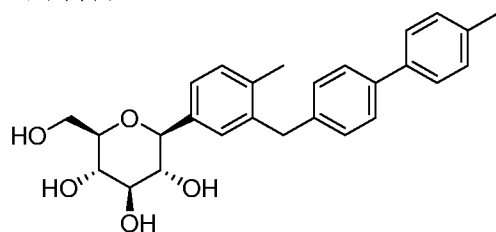
中间体 4-溴-4'-氯联苯的制备方法参考实施例 2 中 4-溴-4'-氟联苯的制备，只是用 4-氯苯硼酸代替 4-氟苯硼酸。

化合物 13 的制备方法参考实施例 1，用 2-甲基-5-溴苯甲酸代替 2-氯-5-溴苯甲酸，用中间体 4-溴-4'-氯联苯代替实施例 1 中的 4-溴联苯，总产率为 37%。

^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.49(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.41(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.37-7.33(m, 2H), 7.16-7.14(m, 2H), 7.10-7.01(m, 2H), 7.37-7.33(m, 5H), 4.75(br, 1H), 4.51(br, 1H), 4.05-4.01(m, 1H), 3.93(s, 2H), 3.78-3.74(m, 3H), 3.66-3.55(m, 3H), 3.51-3.45(m, 2H), 3.33-3.30(m, 1H), 2.88(br, 1H), 2.15(s, 3H)。

MS m/z (ESI) 455.0 $[M+H]^+$ 。

实施例 14 化合物 14 的制备



14

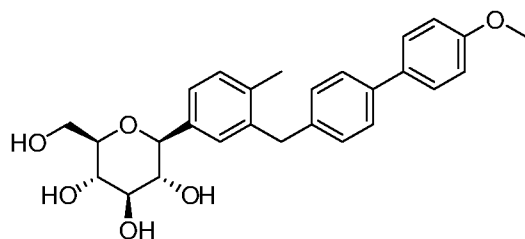
中间体 4-溴-4'-甲基联苯的制备方法参考实施例 2 中 4-溴-4'-氟联苯的制备, 只是用 4-甲基苯硼酸代替 4-氟苯硼酸。

化合物 **14** 的制备方法参考实施例 1, 用 2-甲基-5-溴苯甲酸代替 2-氯-5-溴苯甲酸, 用中间体 4-溴-4'-甲基联苯代替实施例 1 中的 4-溴联苯, 总产率为 26%。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.36(m, 4H), 7.14(m, 4H), 7.02(m, 3H), 5.26(br, 1H), 5.00(br, 1H), 4.68-4.29(m, 2H), 4.01-3.99(m, 2H), 3.90-3.86(m, 2H), 3.77-3.49(m, 4H), 3.26-3.24(m, 1H), 2.89(br, 1H), 2.31(s, 3H), 2.08(s, 3H)。

MS m/z (ESI) 457.0 [M+Na]⁺。

实施例 15 化合物 15 的制备



15

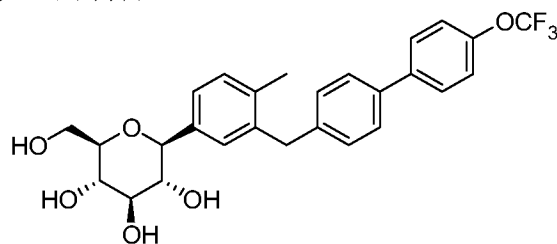
中间体 4-溴-4'-甲氧基联苯的制备方法参考实施例 2 中 4-溴-4'-氟联苯的制备, 只是用 4-甲氧基苯硼酸代替 4-氟苯硼酸。

化合物 **15** 的制备方法参考实施例 1, 用 2-甲基-5-溴苯甲酸代替 2-氯-5-溴苯甲酸, 用中间体 4-溴-4'-甲氧基联苯代替实施例 1 中的 4-溴联苯, 总产率为 28%。

¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ7.40-7.33(m, 4H), 7.13(m, 2H), 7.04(m, 3H), 6.86(d, J=6.4Hz, 2H), 5.37(br, 1H), 5.08(br, 1H), 4.04(br, 1H), 3.98-3.97(m, 1H), 3.88(m, 2H), 3.76(s, 3H), 3.69(m, 2H), 3.58(m, 1H), 3.51-3.48(m, 2H), 3.29-3.21(m, 2H), 3.02(br, 1H), 2.10(s, 3H)。

MS m/z (ESI) 473.0 [M+Na]⁺。

实施例 16 化合物 16 的制备



16

中间体 4-溴-4'-三氟甲氧基联苯的制备方法参考实施例 2 中 4-溴-4'-氟联苯的制备, 只是用 4-三氟甲氧基苯硼酸代替 4-氟苯硼酸。

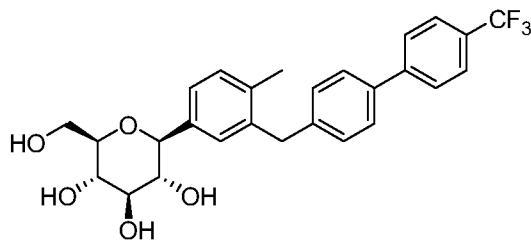
化合物 **16** 的制备方法参考实施例 1, 用 2-甲基-5-溴苯甲酸代替 2-氯-5-溴苯甲酸, 用中间体 4-溴-4'-三氟甲氧基联苯代替实施例 1 中的 4-溴联苯, 总产率为 30%。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.47(d, J=6.0Hz, 2H), 7.37(d, J=6.0Hz, 2H), 7.20-7.01(m, 9H), 4.82(br, 1H), 4.59(br, 1H), 4.31-4.29(m, 1H), 4.09-4.01(m, 2H), 3.93-3.86(m, 2H), 3.63-3.45(m, 3H),

3.30(br, 1H), 2.94(br, 1H), 2.12(s, 3H)。

MS m/z (ESI) 527.0 $[M+Na]^+$ 。

实施例 17 化合物 17 的制备



17

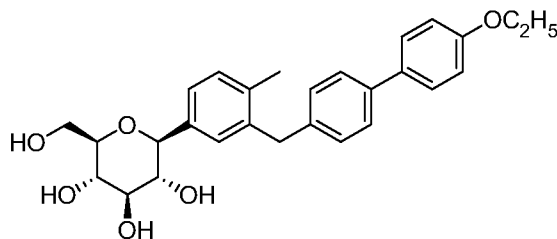
5 中间体 4-溴-4'-三氟甲基联苯的制备方法参考实施例 2 中 4-溴-4'-氟联苯的制备，只是用 4-三氟甲基苯硼酸代替 4-氟苯硼酸。

化合物 17 的制备方法参考实施例 1，用 2-甲基-5-溴苯甲酸代替 2-氯-5-溴苯甲酸，用中间体 4-溴-4'-三氟甲基联苯代替实施例 1 中的 4-溴联苯，总产率为 32%。

^1H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 7.62-7.58(m, 4H), 7.44-7.42(m, 2H), 7.16-7.13(m, 5H), 4.14-4.08(m, 2H), 3.97-3.94(m, 2H), 3.83-3.77(m, 2H), 3.68-3.60(m, 2H), 3.52-3.49(m, 1H), 3.40-3.38(m, 1H), 2.94(br, 1H), 2.58(br, 1H), 2.19(s, 3H)。

MS m/z (ESI) 511.0 $[M+Na]^+$ 。

实施例 18 化合物 18 的制备



18

15 中间体 4-溴-4'-乙氧基联苯的制备方法参考实施例 2 中 4-溴-4'-氟联苯的制备，只是用 4-乙氧基苯硼酸代替 4-氟苯硼酸。

化合物 18 的制备方法参考实施例 1，用 2-甲基-5-溴苯甲酸代替 2-氯-5-溴苯甲酸，用中间体 4-溴-4'-乙氧基联苯代替实施例 1 中的 4-溴联苯，总产率为 34%。

^1H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.39(m, 4H), 7.15-7.08(m, 5H), 6.91-6.89(d, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.14-4.02(m, 2H), 3.92(s, 2H), 3.82-3.74(m, 2H), 3.67-3.59(m, 2H), 3.51-3.47(m, 1H), 3.39-3.37(m, 1H), 2.19(s, 3H), 1.31-1.24(m, 3H)。

MS m/z (ESI) 487.0 $[M+Na]^+$ 。

实施例 19 体外活性实验

本实施例的目的是测试实施例化合物 1-18 对 SGLT-2 和 SGLT-1 的体外选择性抑制作用。众所周知，SGLT-1 不仅仅分布在肾脏，还在肠、心脏和气管中都有分布，分布于肠中的 SGLT-1

被抑制后将会发生碳水化合物类养料吸收障碍，从而引起胃肠道不良反应，而分布于心脏的 SGLT-1 被抑制后将会带来心肌细胞缺乏营养的高风险。因此，对 SGLT-2 有抑制作用的同时，不影响 SGLT-1 的活性，成为化合物能否开发成药的关键因素之一。

复苏 hSGLT1 和 hSGLT2-T-Rex293 细胞系(Invitrogen 公司)于 24 孔板中，用标准 DMEM 培养基(Hyclone 公司)培养，并加四环素共培养 12 小时，以诱导目的基因 hSGLT1 或 hSGLT2 的超表达。在测定葡萄糖转运时，吸去培养基，每孔加 500 μ l 含有 NaCl 或无 NaCl 的 HEPES 缓冲液和 20 μ mol/L 的 ^{14} C- α -methyl-D- glucopyranoside(PerkinElmer 公司)，并加入实施例 1-18 制备的化合物进行相应实验，同时阴性对照组加入 DMSO，阳性对照组加入 Dapagliflozin，放在 37 $^{\circ}$ C 培养箱中培养 2 个小时，吸去培养基，洗涤细胞 5 次，加闪烁液裂解，用 Tri-Carb2800 闪烁仪(PerkinElmer 公司)进行相应测定。

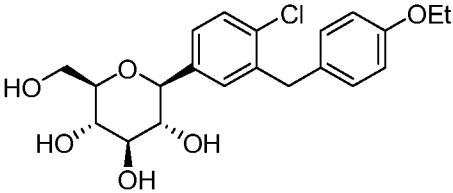
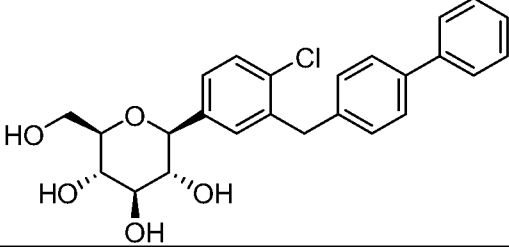
根据实验中 360/460 nm 测定荧光值的动态变化，采用 GraphPad-Prism 软件分析数据。

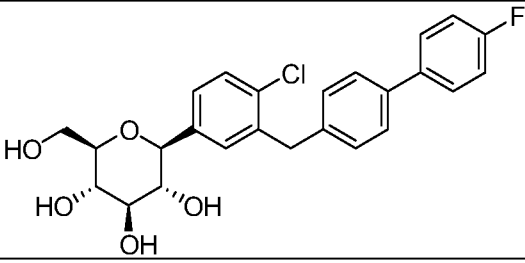
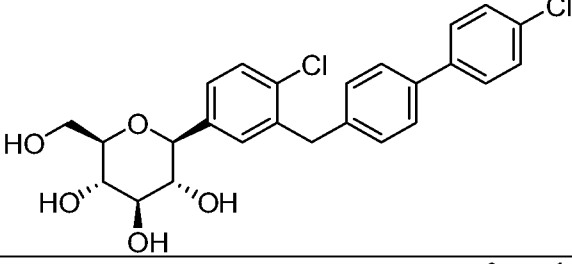
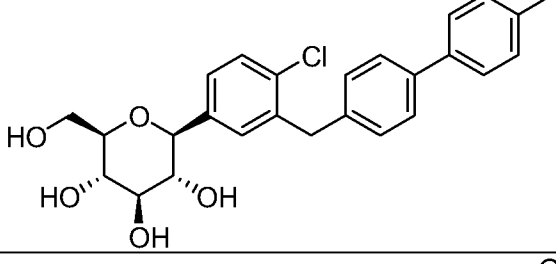
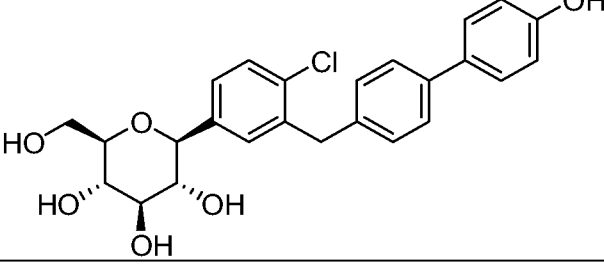
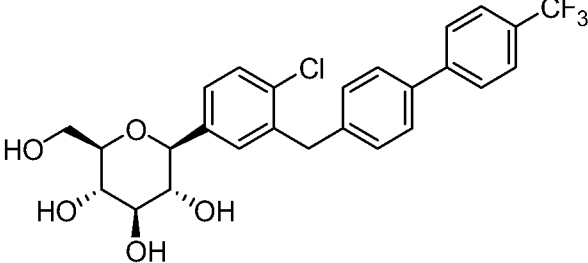
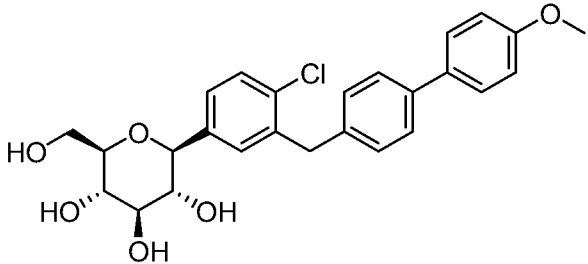
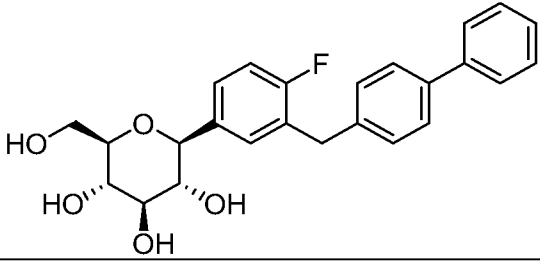
氯化钠依赖的葡萄糖吸收的计算：用有氯化钠条件下的每分钟阳性细胞计数减去无氯化钠条件下的每分钟阳性细胞计数来计算。

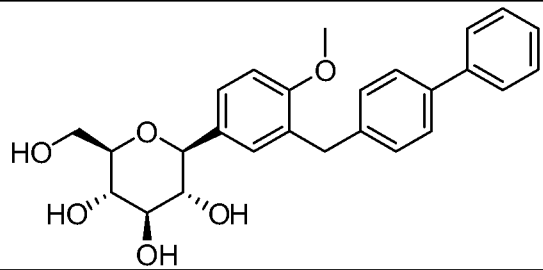
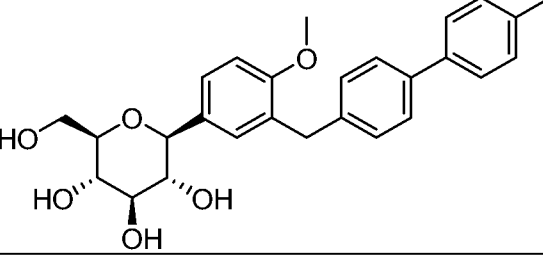
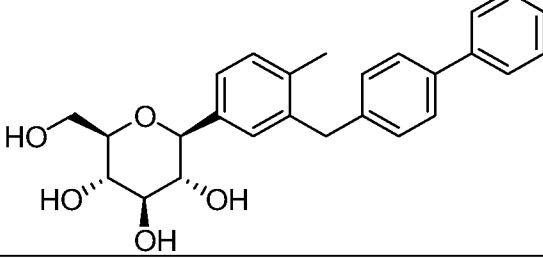
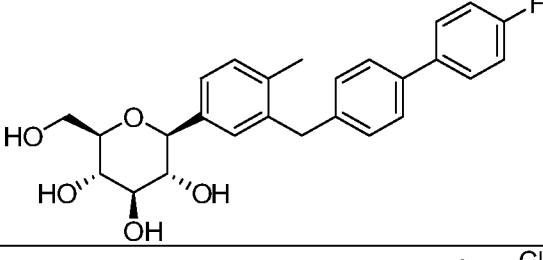
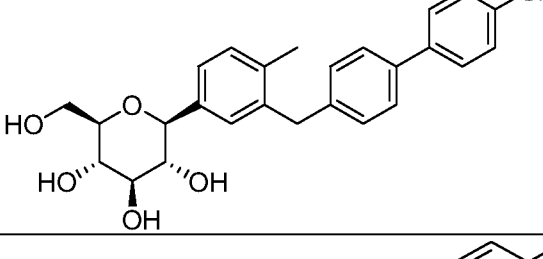
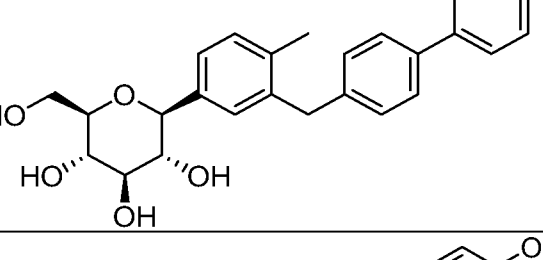
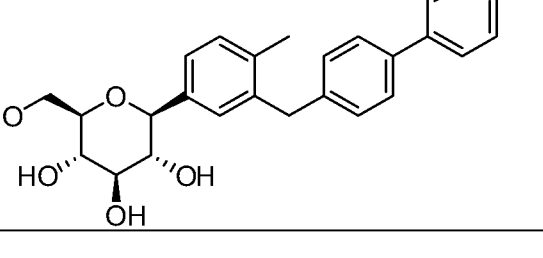
测试样品抑制百分数的计算：测试样品的抑制百分数是通过在有测试样品存在条件下每分钟阳性细胞计数与 DMSO 存在条件下每分钟阳性细胞计数的比较而得到的。测试样品的药效是在 8 个不同梯度浓度下进行测定的，每种浓度有 3 个重复，并计算每个浓度下的样品抑制百分数，以进行样品 IC₅₀ 的计算。

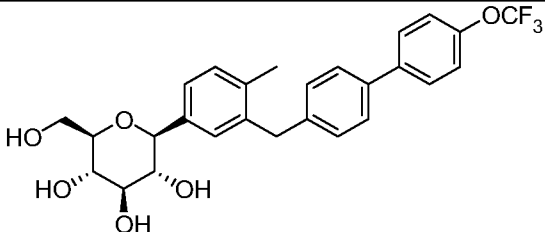
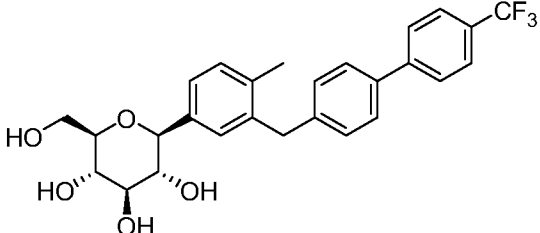
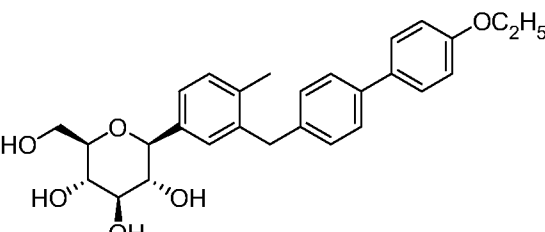
IC₅₀ 的计算：通过利用 XL Fit (IDBS, Guilford, U.K.)程序制定符合 4 参数经验模型的量-效反应曲线来计算样品的 IC₅₀ 数值。结果见表 1。

表 1、化合物 1-18 对 SGLT-2 和 SGLT-1 的选择性抑制作用

化合物	结构	SGLT-2 IC ₅₀ (nM)	SGLT-1 IC ₅₀ (nM)
阳参 (Dapagliflozin)		5.15	660
1		4.0	2100

2		1.2	3200
3		5.9	45000
4		4.4	8240
5		4.6	1600
6		1.5	2700
7		6.68	3100
8		8.69	2600

9		2.85	1900
10		8.5	3300
11		1.86	2200
12		2.8	2600
13		3.3	2500
14		6.2	5800
15		2.4	2800

16		5.7	1850
17		7.2	27000
18		5.7	5000

实验结果说明：与对照药相比，本发明化合物对 SGLT-2 具有非常好的选择性抑制作用。对 SGLT-2 的抑制作用与对照药物相当，对 SGLT-1 的影响较小，优于对照药物，可以预见本发明化合物具有很好的成药性。

实施例 20 药代动力学研究

5 本实施例是为了验证本发明化合物的药代动力学性质，具体以化合物 11 为例。

1、实验方法

实验动物：SD 大鼠；

体重：180-200g；

给药剂量：IV 3 mg/kg PO 3mg/kg；

10 药物配制：给药体积：IV 0.5 ml/100g PO 1.0ml/100g；

母液浓度：2 mg/ml；

溶解方法：2%DMSO，4%乙醇，4%蓖麻油，90%水；

采血时间点：IV：0min, 2min, 10min, 30min, 1h, 2h, 3h, 4h, 6h, 8h, 12h, 16h, 24h；PO：0min, 5min, 15min, 30min, 1h, 2h, 3h, 4h, 6h, 8h, 12h, 16h, 24h；

15 肝素配制：120 IU/mg；

终浓度：10 IU/10μl 即 1 IU/μl，5-10 IU/ml 血；

肝素提前一天加入 EP 管中，烘箱烤干，备用；

口服：4 只老鼠，雄性；

静脉：4 只老鼠，雄性；

血样预处理：1. 血样 8000G 离心取血清；2. 放置-20℃保存；

血样分析预处理：（1）、20μl 甲醇:水（1:1）加入 EP 管中；（2）、20μl 内标 1μg/ml 加入 EP 管中；（3）、加入 100μl 血清，震荡 30 秒；（4）、加入 800μl 乙酸乙酯，涡旋 15 分钟；（5）、
5 14000G 离心 5 分钟，取有机层；（6）、45℃浓缩吹干；（7）、流动相定容（1:1）；（8）、LC-MS-MS 分析；

标准曲线终浓度点：50ng/ml, 100ng/ml, 200ng/ml, 400ng/ml, 600ng/ml, 1μg/ml, 2μg/ml, 6μg/ml, 12μg/ml, 40μg/ml；

标准曲线处理：（1）、20μl 待测物加入 EP 管中；（2）、20μl 内标 propranolol 1μg/ml 加入
10 EP 管中；（3）、加入 100μl 空白血清；（4）、震荡 30 秒；（5）、加入 800μl 乙酸乙酯，涡旋 15 分钟；（6）、14000G 离心 5 分钟，取有机层；（7）、45℃浓缩吹干；（8）、流动相定容（1:1）；

候选药物出峰时间：1.6min；

内标出峰时间：1.8min。

2、实验数据见表 2。

15

表 2、化合物 11 的药代动力学数据

	IV(3 mg/kg)	PO(3 mg/kg)
$T_{1/2}$ (h)	5.8±1.5	4.5±0.2
$AUC_{0-t}(\mu g \cdot h \cdot mL^{-1})$	25.7±25.9	23.5±22.2
T_{max} (h)	/	3.3±0.5
$C_{max}(\mu g \cdot mL^{-1})$	1.23±0.35	1.95±1.34
MRT (h)	8.3±2.1	8.2±0.6
$CL_z(mL \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1})$	213±113	/
$V_z(L \cdot kg^{-1})$	1.4 ± 0.6	/
F%	/	91.4

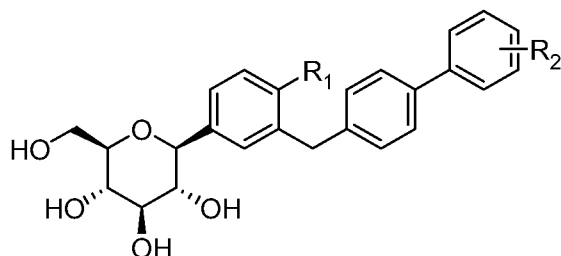
3、实验结果

结果表明：化合物 11 有较长的半衰期和较适宜的平均保留时间，药物在体内的时间不会太短，也不会太长；清除率相对较低；表观分布容积直接反映了药物在体内的分布， $1.4 L \cdot kg^{-1}$ 说明该候选药物倾向于分布在组织中，对分布在肾小管中的 SGLT2 能够提供足够的药物以产生有效的抑制作用。口服生物利用度理想，在雄性大鼠中具有 91.4%。说明化合物 11 在大鼠体内吸收性质良好、代谢稳定，整体表现出了优越的药物代谢性质。

20

权利要求书

1. 一种如式 I 所示的 C-三芳基葡萄糖苷类化合物或其盐、前药或立体异构体，



I

其中 R_1 选自卤素、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 烷氧基， R_2 选自氢、卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 CF_3 、 OCF_3 、羟基、 C_{1-4} 烯基、 C_{1-4} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、氰基、 $-S(O)_mR_3$ 、 $-COR_3$ 、 $COOR_3$ 、 NR_3R_4 或 $CONR_3R_4$ ， m 为 0 至 2 的整数， R_3 、 R_4 各自独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 环烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的如式 I 所示的 C-三芳基葡萄糖苷类化合物或其盐、前药或立体异构体，其中， R_1 选自卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。

3. 根据权利要求 2 所述的如式 I 所示的 C-三芳基葡萄糖苷类化合物或其盐、前药或立体异构体，其中， R_1 选自卤素、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基。

4. 根据权利要求 1-3 任意一项所述的如式 I 所示的 C-三芳基葡萄糖苷类化合物或其盐、前药或立体异构体，其中， R_2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CF_3 、 OCF_3 、羟基、 C_{1-4} 烯基、 C_{1-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、 $-S(O)_mR_3$ 、 $-COR_3$ 、 $COOR_3$ 、 NR_3R_4 或 $CONR_3R_4$ ， m 为 0 至 2 的整数， R_3 、 R_4 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。

5. 根据权利要求 4 所述的如式 I 所示的 C-三芳基葡萄糖苷类化合物或其盐、前药或立体异构体，其中， m 为 0 或 2， R_3 、 R_4 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、环丙基、环戊基或环己基。

6. 根据权利要求 5 所述的如式 I 所示的 C-三芳基葡萄糖苷类化合物或其盐、前药或立体异构体，其中， R_2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CF_3 、 OCF_3 或羟基。

7. 根据权利要求 6 所述的如式 I 所示的 C-三芳基葡萄糖苷类化合物或其盐、前药或立体异构体，其中， R_2 选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 OCF_3 或羟基。

8. 根据权利要求 1 所述的如式 I 所示的 C-三芳基葡萄糖苷类化合物或其盐、前药或立体异构体，其中， R_1 选自卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基， R_2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CF_3 、 OCF_3 、羟基、 C_{1-4} 烯基、 C_{1-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、 $-S(O)_mR_3$ 、 $-COR_3$ 、 $COOR_3$ 、 NR_3R_4 或 $CONR_3R_4$ ， m 为 0 至 2 的整数， R_3 、 R_4 独立任选自氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。

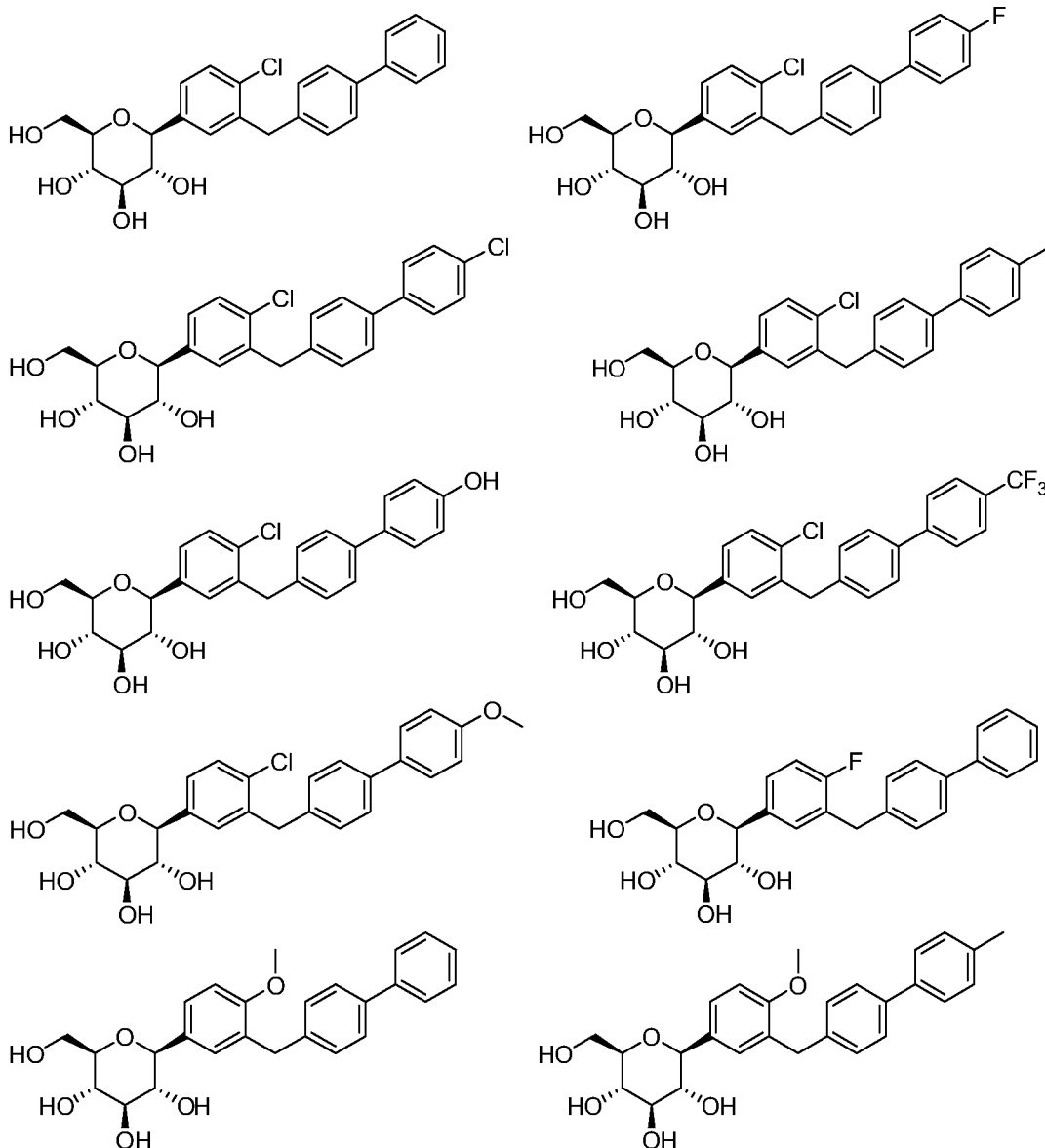
9. 根据权利要求 8 所述的如式 I 所示的 C-三芳基葡萄糖苷类化合物或其盐、前药或立体异构体，其中， R_1 选自卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基， R_2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基

基、 CF_3 、 OCF_3 、羟基、 C_{1-4} 烯基、 C_{1-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_3$ 、 $-\text{COR}_3$ 、 COOR_3 、 NR_3R_4 或 CONR_3R_4 ， m 为0或2， R_3 、 R_4 独立任选自氢、甲基、乙基、丙基、环丙基、环戊基或环己基。

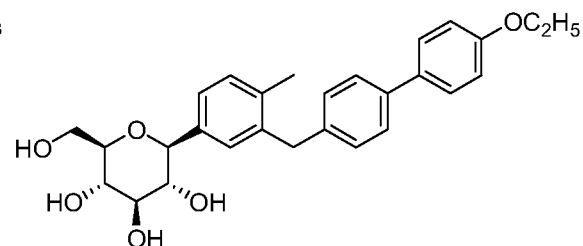
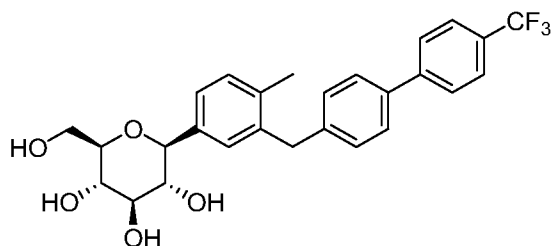
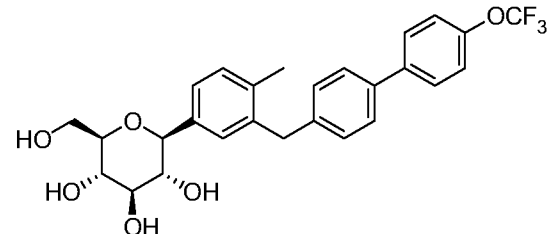
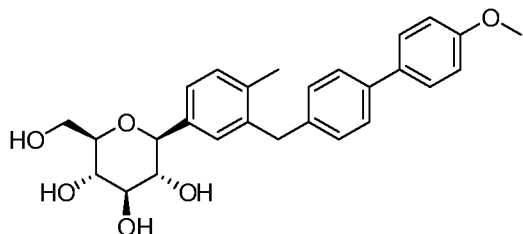
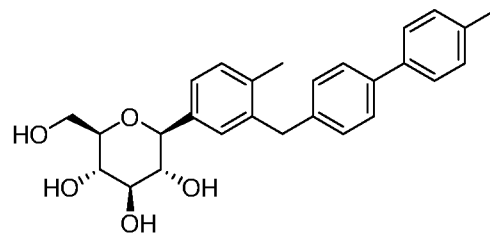
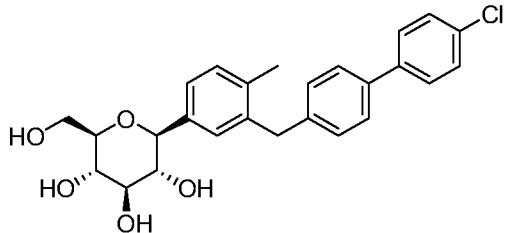
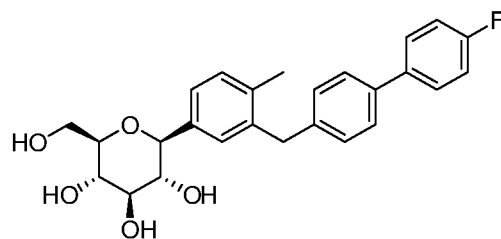
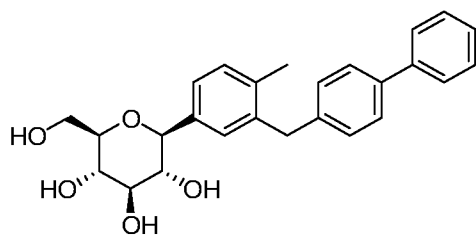
10. 根据权利要求9所述的如式I所示的C-三芳基葡萄糖苷类化合物或其盐、前药或立体异构体，其中， R_1 选自卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基， R_2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CF_3 、 OCF_3 或羟基。

11. 根据权利要求10所述的如式I所示的C-三芳基葡萄糖苷类化合物或其盐、前药或立体异构体，其中， R_1 选自氟、氯、甲基或甲氧基，其中 R_2 选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 OCF_3 或羟基。

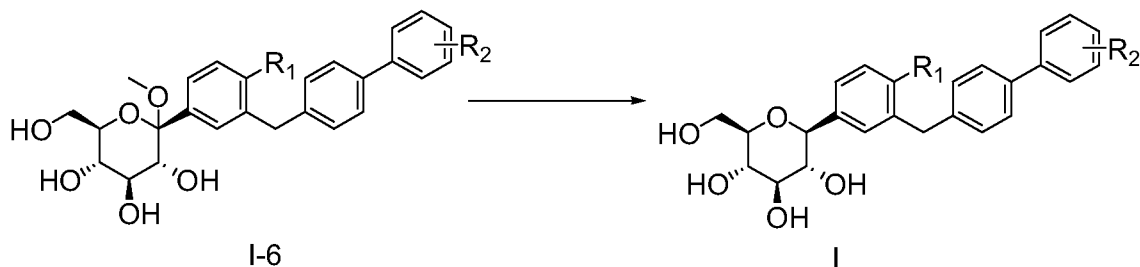
12. 根据权利要求1所述的如式I所示的C-三芳基葡萄糖苷类化合物或其盐、前药或立体异构体，其选自下列化合物或其盐：



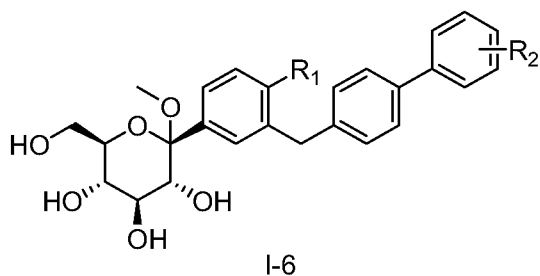
15



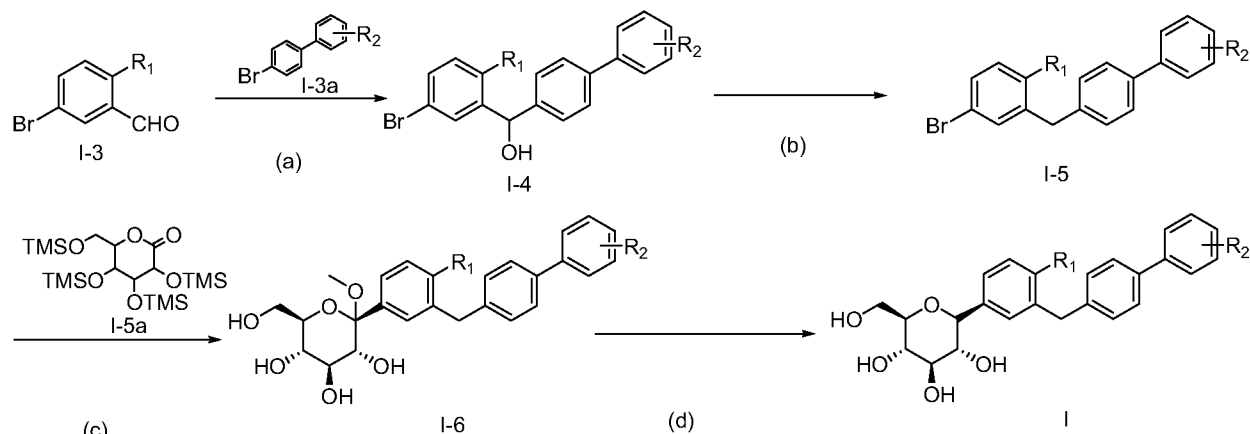
- 5 13. 一种如式 I 所示化合物的制备方法, 该方法包括将如式 I-6 所示化合物在有机溶剂中与还原剂反应, 其中 R_1 和 R_2 的定义与权利要求 1~12 任意一项中的式 I 相同,



14. 一种如式 I-6 所示的化合物, 其中, R_1 和 R_2 的定义同与权利要求 1~12 任意一项中的式 I 相同,



15. 一种如式 I 所示化合物的制备方法, 该方法包括如下反应步骤:



(a) 在有机溶剂中, 在碱性物质存在下, 将如式 I-3 所示化合物与如式 I-3a 所示化合物反应, 反应结束后用淬灭剂终止反应;

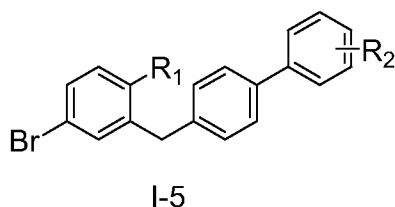
5 (b) 在有机溶剂中将如式 I-4 所示化合物与还原剂反应;

(c) 在有机溶剂中, 在碱性物质存在下, 将如式 I-5 所示化合物与如式 I-5a 所示化合物反应, 反应结束后脱掉糖基上的保护基制得如式 I-6 所示化合物;

(d) 将如式 I-6 所示化合物在有机溶剂中与还原剂反应制得如式 I 所示化合物;

其中 R_1 和 R_2 的定义与权利要求 1~12 任意一项中的式 I 相同。

10 16. 一种如式 I-5 所示的化合物, 其中, R_1 和 R_2 的定义与权利要求 1~12 任意一项中的式 I 相同,



15 17. 一种药物组合物, 其含有权利要求 1~12 任意一项所述的如式 I 所示的 C-三芳基葡萄糖苷类化合物或其盐、前药或立体异构体, 以及一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和/或介质。

18. 权利要求 1~12 任意一项所述的如式 I 所示的 C-三芳基葡萄糖苷类化合物或其盐、前药或立体异构体在制备用于治疗受益于 SGLT-2 抑制的疾病的药物中的用途, 所述受益于 SGLT-2 抑制的疾病选自糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病变、糖尿病性肾病变、伤口愈合延迟、胰岛素抵抗、高血糖症、高胰岛素血症、脂肪酸血浓度升高、甘油血浓度升高、高脂血症、肥胖症、高甘油三酯血症、X 综合征、动脉粥样硬化或高血压。

19. 一种治疗受益于 SGLT-2 抑制的疾病的方法, 该方法包括给予有机体有效量的权利要求 1~12 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求 17 所述的药物

组合物。

20. 根据权利要求 19 所述的方法，其中，所述有机体为人。

21. 根据权利要求 19 所述的方法，其中，所述受益于 SGLT-2 抑制的疾病选自糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病变、糖尿病性肾病变、伤口愈合延迟、胰岛素抵抗、高
5 血糖症、高胰岛素血症、脂肪酸血浓度升高、甘油血浓度升高、高脂血症、肥胖症、高甘油三酯血症、X 综合征、动脉粥样硬化或高血压。

22. 根据权利要求 19 所述的方法，其中，给药途径包括但不限于口服、直肠、透黏膜、经肠给药，或者局部、经皮、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌肉、皮下或静脉内给药。

10 23. 根据权利要求 19 所述的方法，其中，是给予有机体有效量的如式 I 所示的化合物，给药剂量为约 0.01-300 mg/kg/天。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2014/073864

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 309/10 (2006. 01) i; A61K 31/351 (2006. 01) i; A61P 3/10 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 309/-; A61K 31/-; A61P 3/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, STN (REG, CAPLUS): Chia Tai Tianqing, zhao junling, hu wenhui, xu dengfeng, ding yuyang, yang ling, xu hongjiang, SGLT, glucoside, glucose, dextrose, triaryl, aryl

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1407990 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 02 April 2003 (02.04.2003) see claim1, description, page 84, table 1, embodiment 26, claim15, description, page 8, paragraph [0007]	1-12, 17, 18
Y	CN 1407990 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 02 April 2003 (02.04.2003) see claim1, description, page 84, table 1, embodiment 26	13-16
Y	CN 101503399 A (EGRET PHARMA SHANGHAI LTD.) 12 August 2009 (12.08.2009) see description, page 10, scheme 1	13-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“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
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“&”document member of the same patent family
“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	

Date of the actual completion of the international search 05 May 2014	Date of mailing of the international search report 05 June 2014
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer WANG, Bo Telephone No. (86-10) 62086314

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2014/073864

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 19-25
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 19-25 is directed to a method for the treatment of the human/animal body by surgery/by therapy. Thus, the subject matter of claims 19-25 is not required to be searched by this Authority. (PCT Rule 39. 1(iv)).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2014/073864

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1407990 A	02 April 2003	HK 1044541 A1	11 November 2005
		JP 4365554 B2	18 November 2009
		RU 2002109477 A	20 January 2004
		JP 2003511458 A	25 March 2003
		HU 0300393 A3	29 September 2003
		NO 20070149 A	10 June 2002
		AU 7848300 A	23 April 2001
		TR 200200986 T2	22 July 2002
		AU 781009 B2	28 April 2005
		EP 1224195 A1	24 July 2002
		AR 026024 A1	26 December 2002
		KR 100728085 B1	14 June 2007
		PE 10002001 A1	25 November 2001
		WO 0127128 A1	19 April 2001
		HU 0300393 A2	28 June 2003
		PT 1224195 T	29 July 2005
		DE 60020259 T2	19 January 2006
		HU 229446 B1	30 December 2013
		PL 355018 A1	22 March 2004
		ES 2240179 T3	16 October 2005
		CA 2388818 A1	19 April 2001
		NO 332798 B1	14 January 2013
		MXPA 02003625 A	23 October 2002
		BR 0014722 A	25 February 2003
		PT 1224195 E	29 July 2005
		NO 20021721 D0	11 April 2002
		NZ 518029 A	27 August 2004
		KR 20020063876 A	05 August 2002
		EP 1224195 B1	18 May 2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2014/073864

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		CO 5251414 A1	28 February 2003
		AT 295848 T	15 June 2005
		DE 60020259 D1	23 June 2005
		RU 2262507 C2	20 October 2005
		MX 237254 B	26 May 2006
		IL 148806 D0	12 September 2002
		EG 24515 A	19 August 2009
		PL 204358 B1	29 January 2010
		TWI 254714 B	11 May 2006
		CA 2388818 C	03 July 2012
		US 6414126 B1	02 July 2002
		CN 1284793 C	15 November 2006
		NO 20021721 A	10 June 2002
		CZ 20021285 A3	12 February 2003
		NO 323698 B1	25 June 2007
		IL 148806 A	16 June 2010
		CA 2388818 C	03 July 2012
CN 101503399 A	12.08.2009	CN 101503399 B	27 June 2012

A. 主题的分类		
C07D 309/10(2006.01)i; A61K 31/351(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
C07D 309/-; A61K 31/-; A61P 3/-		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
WPI;EPDOC;CNKI;CNPAT;STN (REG, CAPLUS), 正大天晴、赵军岭、胡文辉、徐登峰、丁宇洋、杨玲、徐宏江、葡萄糖、三芳基、SGLT、glucoside、glucose、dextrose、aryl		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 1407990A (布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司) 2003年 4月 02日 (2003 - 04 - 02) 参见权利要求1, 说明书第84页表1实施例26, 权利要求15, 说明书第8页第7段	1-12, 17-18
Y	CN 1407990A (布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司) 2003年 4月 02日 (2003 - 04 - 02) 参见权利要求1, 说明书第84页表1实施例26	13-16
Y	CN 101503399A (白鹭医药技术上海有限公司) 2009年 8月 12日 (2009 - 08 - 12) 参见说明书第10页流程1	13-16
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2014年 5月 05日		2014年 6月 05日
ISA/CN的名称和邮寄地址		授权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国		王博
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)62086314

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 19-25
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求19-25涉及在人体/动物体上实施的疾病治疗方法，属于不需要国际检索单位进行检索的主题。（细则39.1(iv) PCT）。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/073864

检索报告引用的专利文件		公布日 (年/月/日)	同族专利		公布日 (年/月/日)
CN	1407990A	2003年 4月 02日	HK	1044541A1	2005年 11月 11日
			JP	4365554B2	2009年 11月 18日
			RU	2002109477A	2004年 1月 20日
			JP	2003511458A	2003年 3月 25日
			HU	0300393A3	2003年 9月 29日
			NO	20070149A	2002年 6月 10日
			AU	7848300A	2001年 4月 23日
			TR	200200986T2	2002年 7月 22日
			AU	781009B2	2005年 4月 28日
			EP	1224195A1	2002年 7月 24日
			AR	026024A1	2002年 12月 26日
			KR	100728085B1	2007年 6月 14日
			PE	10002001A1	2001年 11月 25日
			WO	0127128A1	2001年 4月 19日
			HU	0300393A2	2003年 6月 28日
			PT	1224195T	2005年 7月 29日
			DE	60020259T2	2006年 1月 19日
			HU	229446B1	2013年 12月 30日
			PL	355018A1	2004年 3月 22日
			ES	2240179T3	2005年 10月 16日
			CA	2388818A1	2001年 4月 19日
			NO	332798B1	2013年 1月 14日
			MX	PA02003625A	2002年 10月 23日
			BR	0014722A	2003年 2月 25日
			PT	1224195E	2005年 7月 29日
			NO	20021721D0	2002年 4月 11日
			NZ	518029A	2004年 8月 27日
			KR	20020063876A	2002年 8月 05日
			EP	1224195B1	2005年 5月 18日
			CO	5251414A1	2003年 2月 28日
			AT	295848T	2005年 6月 15日
			DE	60020259D1	2005年 6月 23日
			RU	2262507C2	2005年 10月 20日
			MX	237254B	2006年 5月 26日
			IL	148806D0	2002年 9月 12日
			EG	24515A	2009年 8月 19日
			PL	204358B1	2010年 1月 29日
			TW	I254714B	2006年 5月 11日
			CA	2388818C	2012年 7月 03日
			US	6414126B1	2002年 7月 02日
			CN	1284793C	2006年 11月 15日
			NO	20021721A	2002年 6月 10日
			CZ	20021285A3	2003年 2月 12日
			NO	323698B1	2007年 6月 25日
			IL	148806A	2010年 6月 16日
			CA	2388818C	2012年 7月 03日
CN	101503399A	2009年 8月 12日	CN	101503399B	2012年 6月 27日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)