



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0116607-7 B1

(22) Data do Depósito: 25/12/2001

(45) Data de Concessão: 27/12/2016



(54) Título: DERIVADOS DE GLICOPIRANOSILOXIPIRAZOL , COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM E USOS DOS MESMOS

(51) Int.Cl.: C07H 17/02; A61K 31/7056; A61P 43/00; A61P 3/10; A61P 3/04; A61P 3/06; A61P 9/10; A61P 9/12; A61P 9/04; A61P 19/06; A61P 7/10

(30) Prioridade Unionista: 28/12/2000 JP 2000-403534

(73) Titular(es): KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

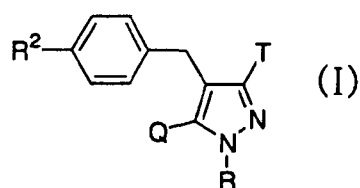
(72) Inventor(es): HIDEKI FUJIKURA; NOBUHIKO FUSHIMI; TOSHIHIRO NISHIMURA; TAKESHI NAKABAYASHI; MASAYUKI ISAJI

"DERIVADOS DE GLICOPIRANOSILOXIPIRAZOL, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM E USOS DOS MESMOS"

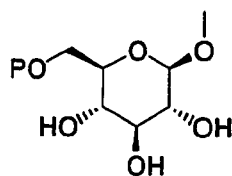
CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a derivados de glicopiranosiloxipirazol ou a seus sais farmaceuticamente aceitáveis os quais são úteis como medicamentos e usos farmacêuticos dos mesmos.

Mais particularmente, a presente invenção refere-se a derivados de glicopiranosiloxipirazol representados pela fórmula geral:

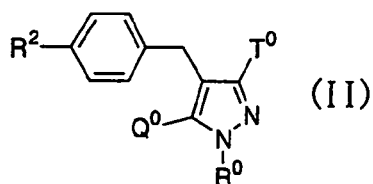


em que R representa um átomo de hidrogênio, um grupo de alquila inferior ou um grupo que forma um pró-fármaco; um entre Q e T representa um grupo representado pela fórmula geral:

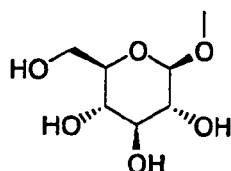


(sendo que P representa um átomo de hidrogênio ou um grupo que forma um pró-fármaco), enquanto o outro representa um grupo alquila inferior ou um grupo halo (alquila inferior); R² representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila

inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo alquiltio inferior, um grupo halo (alquila inferior) ou um átomo de halogênio; e com a condição de que P não representa um átomo de hidrogênio quando R representa um átomo de hidrogênio ou
 5 um grupo alquila inferior, ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, os quais são úteis como agentes para a prevenção ou tratamento de uma doença associada à hiperglicemia como diabetes, complicações diabéticas ou obesidade, dos quais derivados de glicopiranosiloxipirazol, que têm uma atividade de inibição em SGLT2 humano,
 10 representados pela fórmula geral:



em que R⁰ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila inferior; um entre Q⁰ e T⁰ representa um grupo representado pela fórmula geral:



15 enquanto o outro representa um grupo alquila inferior ou um grupo halo (alquila inferior); e R² representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo alquiltio inferior, um grupo halo

(alquila inferior) ou um átomo de halogênio, são formas ativas e a usos farmacêuticos dos mesmos.

TÉCNICA ANTERIOR

Diabetes é uma das doenças relacionadas ao estilo
5 de vida com os antecedentes de mudança de hábitos alimentares e falta de exercícios. Consequentemente, terapias de exercício e dieta são realizadas em pacientes com diabetes. Além disso, quando seu controle suficiente e desempenho contínuo são difíceis, o tratamento com droga é
10 simultaneamente realizado. Atualmente, biguanidas, sulfoniluréias e amplificadores de sensibilidade à insulina têm sido empregados como agentes antidiabéticos. Contudo, biguanidas e sulfoniluréias apresentam ocasionalmente efeitos adversos como acidose láctica e hipoglicemia,
15 respectivamente. Em um caso de uso de amplificadores de sensibilidade à insulina, efeitos colaterais como edema são ocasionalmente observados, e também está relacionado ao avanço de obesidade. Portanto, a fim de resolver esses problemas, tem sido desejável desenvolver-se agentes
20 antidiabéticos que tenham um novo mecanismo.

Nos últimos anos, o desenvolvimento de novos agentes antidiabéticos está progredindo, os quais promovem excreção urinária de glicose e reduzem o nível de glicose sangüínea pela prevenção de reabsorção de glicose em excesso
25 no rim (J. Clin. Invest., vol. 79, pág. 1510-1515 (1987)). Além disso, é reportado que SGLT2 (co-transportador de Na⁺/glicose 2) está presente no segmento S1 do túbulo proximal do rim e participa principalmente na reabsorção de

glicose filtrada glomerular (J. Clin. Invest., vol. 93, pág. 397-404 (1994)). Por conseguinte, a inibição da atividade de SGLT2 humana evita reabsorção de glicose em excesso no rim, promove subsequente a excreção de glicose em excesso
5 através da urina e normaliza o nível de glicose no sangue. Portanto, tem sido desejável o desenvolvimento rápido de agentes antidiabéticos, os quais tenham uma atividade inibitória potente em SGLT2 humano e tenham um novo mecanismo. Além disso, uma vez que tais agentes promovem a
10 excreção de glicose em excesso através da urina e consequentemente o acúmulo de glicose no corpo é diminuído, espera-se que eles também tenham um efeito de prevenção ou diminuição de obesidade e efeito de urinar. Adicionalmente, os agentes são considerados como úteis para várias doenças
15 relacionadas as quais ocorrem associadas ao avanço de diabetes ou obesidade devido à hiperglicemia.

Como os compostos que têm fração de pirazol, é descrito que WAY-123783 aumentou uma quantidade de glicose excretada em camundongos normais. Contudo, seus efeitos
20 sobre o ser humano não são descritos (J. Med. Chem., vol. 39, pág. 3920-3928 (1996)).

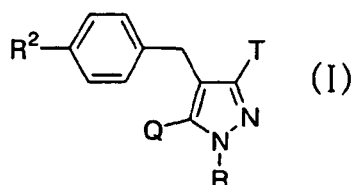
REVELAÇÃO DA INVENÇÃO

Os presentes inventores estudaram muito para descobrir compostos que tenham atividade de inibição em
25 SGLT2 humano. Como resultado, verificou-se que os compostos representados pela fórmula geral (I) acima são convertidos em derivados de glicopiranosiloxipirazol representados pela fórmula geral (II) acima como suas formas ativas *in vivo* e

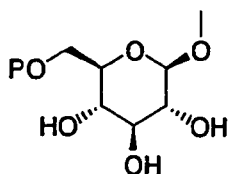
mostram uma excelente atividade de inibição em SGLT2 humano como mencionado abaixo, desse modo formando a base da presente invenção.

A presente invenção tem o objetivo de fornecer os seguintes derivados de glicopiranosiloxipirazol ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, os quais exercem uma atividade de inibição em SGLT2 humano *in vivo* e mostram um excelente efeito hipoglicêmico pela excreção de glicose em excesso na urina através da prevenção da reabsorção de glicose no rim, e o fornecimento de usos farmacêuticos dos mesmos.

Isto é, a presente invenção refere-se a um derivado de glicopiranosiloxipirazol representado pela fórmula geral:



em que R representa um átomo de hidrogênio, um grupo de alquila inferior ou um grupo que forma um pró-fármaco; um entre Q e T representa um grupo representado pela fórmula geral:



(sendo que P representa um átomo de hidrogênio ou um grupo que forma um pró-fármaco), enquanto o outro representa um

grupo alquila inferior ou um grupo halo (alquila inferior);
R² representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila
inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo alquiltio
inferior, um grupo halo (alquila inferior) ou um átomo de
5 halogênio; e com a condição de que P não representa um átomo
de hidrogênio quando R representa um átomo de hidrogênio ou
um grupo alquila inferior, ou um sal farmacêuticamente
aceitável do mesmo.

Além disso, a presente invenção refere-se a uma
10 composição farmacêutica, um inibidor de SGLT2 humano e um
agente para a prevenção ou tratamento de uma doença
associada a hiperglicemia, que compreende como ingrediente
ativo, um derivado de glicopiranosiloxipirazol representado
pela fórmula geral (I) acima ou um sal farmacêuticamente
15 aceitável do mesmo.

A presente invenção refere-se a um método para a
prevenção ou tratamento de uma doença associada à
hiperglicemia, que compreende administrar uma quantidade
eficaz de um derivado de glicopiranosiloxipirazol
20 representado pela fórmula geral (I) acima ou um sal
farmacêuticamente aceitável do mesmo.

A presente invenção refere-se a um uso de um
derivado de glicopiranosiloxipirazol representado pela
fórmula geral (I) acima ou um sal farmacêuticamente
25 aceitável do mesmo para a fabricação de uma composição
farmacêutica para a prevenção ou tratamento de uma doença
associada à hiperglicemia.

Além disso, a presente invenção refere-se a uma

combinação farmacêutica que compreende (A) um derivado de glicopiranosiloxipirazol representado pela fórmula geral (I) acima ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e (B) pelo menos um membro selecionado do grupo que consiste em um

5 amplificador de sensibilidade à insulina, um inibidor de absorção de glicose, uma biguanida, um amplificador de secreção de insulina, um preparado de insulina, um antagonista receptor de glucagon, um estimulante de cinase receptor de insulina, um inibidor de tripeptidil peptidase

10 II, um inibidor de dipeptidil peptidase IV, um inibidor de proteína tirosina fosfatase-1B, um inibidor de glicogênio fosforilase, um inibidor de glicose-6-fosfatase, um inibidor de frutose-bisfosfatase, um inibidor de piruvato desidrogenase, um inibidor de gliconeogênese hepática, D-

15 quiroinsitol, um inibidor de glicogênio sintase cinase-3, peptídeo-1 semelhante a glucagon, análogo de peptídeo-1 semelhante a glucagon, agonista de peptídeo-1 semelhante a glucagon, amilina, um análogo de amilina, um agonista de amilina, um inibidor de aldose redutase, um inibidor de

20 formação de produtos finais de glicação avançada, um inibidor de proteína cinase C, um antagonista receptor de ácido γ -aminobutírico, um antagonista de canal de sódio, um inibidor de fator de transcrição NF- κ B, um inibidor de lipídeo peroxidase, um inibidor de dipeptidase de ácido α

25 ligado N-acetilado, fator de crescimento-I semelhante à insulina, fator de crescimento derivado de plaqueta, um análogo de fator de crescimento derivado de plaqueta, fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento de nervo, um

derivado de carnitina, uridina, 5-hidróxi-1-metil-hidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, um inibidor de hidróxi-metil glutaril coenzima A redutase, um derivado de ácido fíbrico, um agonista β_3 -adrenoreceptor, um

5 inibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferase, probucol, um agonista de receptor de hormônio de tireóide, um inibidor de absorção de colesterol, um inibidor de lipase, um inibidor de proteína de transferência de triglicerídeo microsomal, um inibidor de lipoxigenase, um

10 inibidor de carnitina palmitoil transferase, um inibidor de esqualeno sintase, um amplificador de receptor de lipoproteína de baixa densidade, um derivado de ácido nicotínico, um seqüestrador de ácido biliar, um inibidor co-transportador de ácido bile/sódio, um inibidor de proteína

15 de transferência de éster de colesterol, um supressor de apetite, um inibidor de enzima conversora de angiotensina, um inibidor de endopeptidase neutra, um antagonista de receptor de angiotensina II, um inibidor de enzima conversora de endotelina, um antagonista de receptor de

20 endotelina, um agente diurético, um antagonista de cálcio, um agente anti-hipertensivo vasodilatador, um agente bloqueador simpático, um agente anti-hipertensivo de atuação central, um agonista de α_2 -adrenoreceptor, um agente antiplaquetário, um inibidor de síntese de ácido úrico, um

25 agente uricosúrico e um alcalinizador urinário.

A presente invenção refere-se a um método para a prevenção ou tratamento de uma doença associada à hiperglicemia, que compreende administrar uma quantidade

eficaz de (A) um derivado de glicopiranosiloxipirazol representado pela fórmula geral (I) acima ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em combinação com (B) pelo menos um membro selecionado do grupo que consiste em um

5 amplificador de sensibilidade à insulina, um inibidor de absorção de glicose, uma biguanida, um amplificador de secreção de insulina, um preparado de insulina, um antagonista receptor de glucagon, um estimulante de cinase receptor de insulina, um inibidor de tripeptidil peptidase

10 II, um inibidor de dipeptidil peptidase IV, um inibidor de proteína tirosina fosfatase-1B, um inibidor de glicogênio fosforilase, um inibidor de glicose-6-fosfatase, um inibidor de frutose-bisfosfatase, um inibidor de piruvato desidrogenase, um inibidor de gliconeogênese hepática, D-

15 quiroinsitol, um inibidor de glicogênio sintase cinase-3, peptídeo-1 semelhante a glucagon, análogo de peptídeo-1 semelhante a glucagon, agonista de peptídeo-1 semelhante a glucagon, amilina, um análogo de amilina, um agonista de amilina, um inibidor de aldose redutase, um inibidor de

20 formação de produtos finais de glicação avançada, um inibidor de proteína cinase C, um antagonista receptor de ácido γ -aminobutírico, um antagonista de canal de sódio, um inibidor de fator de transcrição NF- κ B, um inibidor de lipídeo peroxidase, um inibidor de dipeptidase de ácido α

25 ligado N-acetilado, fator de crescimento-I semelhante à insulina, fator de crescimento derivado de plaqueta, um análogo de fator de crescimento derivado de plaqueta, fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento de nervo, um

derivado de carnitina, uridina, 5-hidróxi-1-metil -
hidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, um
inibidor de hidróxi-metil glutarila de coenzima A redutase,
um derivado de ácido fíbrico, um agonista β_3 -adrenoreceptor,
5 um inibidor de acil coenzima A colesterol aciltransferase,
probucol, um agonista de receptor de hormônio de tireóide,
um inibidor de absorção de colesterol, um inibidor de
lipase, um inibidor de proteína de transferência de
triglicerídeo microsomal, um inibidor de lipoxigenase, um
10 inibidor de carnitina palmitoil transferase, um inibidor de
esqualeno sintase, um amplificador de receptor de
lipoproteína de baixa densidade, um derivado de ácido
nicotínico, um seqüestrador de ácido biliar, um inibidor de
co-transportador de sódio/ácido bile, um inibidor de
15 proteína de transferência de éster de colesterol, um
supressor de apetite, um inibidor de enzima conversora de
angiotensina, um inibidor de endopeptidase neutra, um
antagonista de receptor de angiotensina II, um inibidor de
enzima conversora de endotelina, um antagonista de receptor
20 de endotelina, um agente diurético, um antagonista de
cálcio, um agente anti-hipertensivo vasodilatador, um agente
bloqueador simpático, um agente anti-hipertensivo de atuação
central, um agonista de α_2 -adrenoreceptor, um agente
antiplaquetário, um inibidor de síntese de ácido úrico, um
25 agente uricosúrico e um alcalinizador urinário.

A presente invenção refere-se a um uso de (A) um
derivado de glicopiranosiloxipirazol representado pela
fórmula geral (I) acima ou um sal seu farmacologicamente

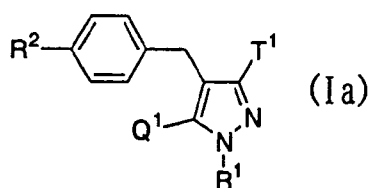
aceitável, e (B) pelo menos um membro selecionado do grupo que consiste em um amplificador de sensibilidade à insulina, um inibidor de absorção de glicose, uma biguanida, um amplificador de secreção de insulina, um preparado de
5 insulina, um antagonista receptor de glucagon, um estimulante de cinase de receptor de insulina, um inibidor de tripeptidil peptidase II, um inibidor de dipeptidil peptidase IV, um inibidor de proteína tirosina fosfatase-1B, um inibidor de glicogênio fosforilase, um inibidor de
10 glicose-6-fosfatase, um inibidor de frutose-bisfosfatase, um inibidor de piruvato desidrogenase, um inibidor de gliconeogênese hepática, D-quirositol, um inibidor de glicogênio sintase cinase-3, peptídeo-1 semelhante a glucagon, análogo de peptídeo-1 semelhante a glucagon,
15 agonista de peptídeo-1 semelhante a glucagon, amilina, um análogo de amilina, um agonista de amilina, um inibidor de aldose redutase, um inibidor de formação de produtos finais de glicação avançada, um inibidor de proteína cinase C, um antagonista receptor de ácido γ -aminobutírico, um
20 antagonista de canal de sódio, um inibidor de fator de transcrição NF- κ B, um inibidor de lipídeo peroxidase, um inibidor de dipeptidase de ácido α ligado N-acetilado, fator de crescimento-I semelhante à insulina, fator de crescimento derivado de plaqueta, um análogo de fator de crescimento
25 derivado de plaqueta, fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento de nervo, um derivado de carnitina, uridina, 5-hidróxi-1-metil-hidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, um inibidor hidróxi-metil glutaril

coenzima A redutase, um derivado de ácido fíbrico, um agonista de β_3 -adrenoreceptor, um inibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferase, probucol, um agonista de receptor de hormônio de tireóide, um inibidor de absorção de
5 colesterol, um inibidor de lipase, um inibidor de proteína de transferência de triglicerídeo microsomal, um inibidor de lipoxigenase, um inibidor de carnitina-palmitoil transferase, um inibidor de esqualeno sintase, um amplificador de receptor de lipoproteína de baixa densidade,
10 um derivado de ácido nicotínico, um seqüestrador de ácido biliar, um inibidor do co-transportador de sódio/ácido biliar, um inibidor de proteína de transferência de éster de colesterol, um supressor de apetite, um inibidor de enzima conversora de angiotensina, um inibidor de endopeptidase
15 neutra, um antagonista de receptor de angiotensina II, um inibidor de enzima conversora de endotelina, um antagonista de receptor de endotelina, um agente diurético, um antagonista de cálcio, um agente anti-hipertensivo vasodilatador, um agente bloqueador simpático, um agente
20 anti-hipertensivo de atuação central, um agonista de α_2 -adrenoreceptor, um agente antiplaquetário, um inibidor de síntese de ácido úrico, um agente uricosúrico e um alcalinizador urinário, para a manufatura de uma composição farmacêutica para a prevenção ou tratamento de uma doença
25 associada à hiperglicemia.

Na presente invenção, o termo "pró-fármaco" significa um composto que é convertido em um derivado de glicopiranosiloxipirazol representado pela fórmula geral

(II) acima como uma forma ativa do mesmo *in vivo*. Como exemplos de grupos que formam pró-fármacos, em casos desses grupos localizados em um grupo hidróxi, um grupo protetor de hidróxi utilizado genericamente como pró-fármaco como um grupo acila inferior, um grupo (acila inferior) substituído por alcóxi inferior, um grupo (acila inferior) substituído por alcóxicarbonila inferior, um grupo alcóxicarbonila inferior e um grupo (alcóxicarbonila inferior) substituído por alcóxi inferior são ilustrados e nos casos de tais grupos localizados em um átomo de nitrogênio, um grupo protetor de amino utilizado genericamente como pró-fármaco como um grupo acila inferior, um grupo alcóxicarbonila inferior, um grupo acilóxi metila inferior e um grupo alcóxicarboniloximetila inferior são ilustrados.

Como os derivados de glicopiranosiloxipirazol representados pela fórmula geral (I) acima, por exemplo, os compostos representados pela fórmula geral:



em que R^1 representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila inferior, um grupo acila inferior, um grupo alcóxicarbonila inferior, um grupo aciloximetila inferior ou um grupo alcóxicarboniloximetila inferior; um entre Q^1 e T^1 representa um grupo representado pela fórmula geral:

Na presente invenção, o termo "grupo alquila inferior" significa um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada que tem 1 a 6 átomos de carbono como um grupo metila, um grupo etila, um grupo propila, um grupo isopropila, um grupo butila, um grupo isobutila, um grupo sec-butila, um grupo terc-butila, um grupo pentila, um grupo isopentila, um grupo neopentila, um grupo terc-pentila, um grupo hexila ou similar; o termo "grupo alcóxi inferior" significa um grupo alcóxi de cadeia linear ou ramificada que tem 1 a 6 átomos de carbono como grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo propóxi, um grupo isopropóxi, um grupo

Na presente invenção, o termo "grupo alquila inferior" significa um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada que tem 1 a 6 átomos de carbono como um grupo metila, um grupo etila, um grupo propila, um grupo isopropila, um grupo butila, um grupo isobutila, um grupo sec-butila, um grupo terc-butila, um grupo pentila, um grupo isopentila, um grupo neopentila, um grupo terc-pentila, um grupo hexila ou similar; o termo "grupo alcóxi inferior" significa um grupo alcóxi de cadeia linear ou ramificada que tem 1 a 6 átomos de carbono como grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo propóxi, um grupo isopropóxi, um grupo

butóxi, um grupo isobutóxi, um grupo sec-butóxi, um grupo
 terc-butóxi, um grupo pentilóxi, um grupo isopentilóxi, um
 grupo neopentilóxi, um grupo terc-pentilóxi, um grupo
 hexilóxi ou similar; e o termo "grupo alquiltio inferior"
 5 significa um grupo alquiltio de cadeia linear ou ramificada
 que tem 1 a 6 átomos de carbono como um grupo metiltio, um
 grupo etiltio, um grupo propiltio, um grupo isopropiltio, um
 grupo butiltio, um grupo isobutiltio, um grupo sec-butiltio,
 um grupo terc-butiltio, um grupo pentiltio, um grupo
 10 isopentiltio, um grupo neopentiltio, um grupo terc-
 pentiltio, um grupo hexiltio ou similar. O termo "átomo de
 halogênio" significa um átomo de flúor, um átomo de cloro,
 um átomo de bromo ou um átomo de iodo; e o termo "grupo
 halo(alquila inferior)" significa o grupo alquila inferior
 15 acima substituído por 1 a 3 átomos de halogênio iguais ou
 diferentes como definido acima. O termo "grupo acila
 inferior" significa um grupo acila de cadeia linear,
 ramificada ou cíclica que tem 2 a 7 átomos de carbono como
 um grupo acetila, um grupo propionila, um grupo butirila, um
 20 grupo isobutirila, um grupo pivaloíla, um grupo hexanoíla e
 um grupo cicloexilcarbonila; e o termo "grupo (acila
 inferior) substituído por alcóxi inferior" significa o grupo
 acila inferior acima substituído pelo grupo alcóxi inferior
 acima. O termo "grupo alcóxicarbonila inferior" significa
 25 um grupo alcóxicarbonila de cadeia linear, ramificada ou
 cíclica que tem 2 a 7 átomos de carbono como um grupo
 metoxicarbonila, um grupo etoxicarbonila, um grupo
 isopropiloxicarbonila, um grupo isobutiloxicarbonila e um

grupo cicloexiloxicarbonila; o termo "grupo (acila inferior) substituído por alcoxicarbonila inferior" significa o grupo acila inferior acima substituído pelo grupo alcoxicarbonila inferior acima como um grupo 3-(etoxicarbonil)propionila; e
 5 o termo "grupo (alcoxicarbonila inferior) substituído por alcóxi inferior" significa o grupo alcoxicarbonila inferior acima substituído pelo grupo alcóxi acima como grupo 2-metoxietoxicarbonila. Além disso, o termo "grupo aciloximetila inferior" significa um grupo hidroximetil O-
 10 substituído pelo grupo acila inferior acima; e o termo "grupo alcoxicarboniloximetila inferior" significa um grupo hidroximetil O-substituído pelo grupo alcoxicarbonila inferior acima.

No substituinte R, um átomo de hidrogênio ou um
 15 grupo alquila de cadeia linear ou ramificada que tem 1 a 3 átomos de carbono é preferível; um átomo de hidrogênio, um grupo etila, um grupo propila ou um grupo isopropila são mais preferíveis; e um grupo isopropila é mais preferível devido à estabilidade metabólica em fração S9 de fígado
 20 humano. No substituinte R², um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada que tem 1 a 4 átomos de carbono, um grupo alcóxi de cadeia linear ou ramificada que tem 1 a 3 átomos de carbono, ou um grupo alquiltio de cadeia linear ou ramificada que tem 1 a 3 átomos de carbono é preferível; e
 25 um grupo etila, um grupo etóxi, um grupo isopropóxi, um grupo metóxi ou um grupo metiltio são os mais preferíveis. Nos substituintes Q e T, é preferível que o substituinte Q seja um grupo alquila inferior ou um grupo halo(alquila

inferior). Entre eles, um grupo alquila inferior é preferível; um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada que tem 1 a 3 átomos de carbono é mais preferível; e um grupo metila é o mais preferível. No substituinte P, um grupo acila inferior e um grupo alcoxicarbonila inferior são preferíveis; um grupo alcoxicarbonila inferior é o mais preferível; e um grupo alcoxicarbonila de cadeia linear ou ramificada que tem 2 a 5 átomos de carbono é o mais preferível. Concretamente, um grupo metoxicarbonila, um grupo etoxicarbonila, um grupo isopropoxicarbonila ou um grupo isobutoxicarbonila são preferíveis.

Como os compostos da presente invenção, 4- [(4-isopropoxifenil) metil]-1- isopropil-3-(6-O-metóxi-carbonil- β -D-glicopiranosilóxi) - 5-metilpirazol, 3-(6-O-etoxicarbonil- β -D- glicopiranosilóxi) -4-[(4-isopropoxifenil) metil]-1- isopropil-5- metilpirazol, 3-(6-O-isopropoxicarbonil- β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil) metil]-1- isopropil-5-metilpirazol, 3-(6-O-isobutoxicarbonil- β - D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil) metil]-1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[(4-etilfenil) metil]-1-isopropil-3-(6-O-metóxi-carbonil- β -D-glicopiranosilóxi) -5-metilpirazol, 3-6-0-etoxi-carbonila- β -D- glicopiranosilóxi)-4-[(4-etilfenil) metil] -1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[(4-etilfenil) metil]-3-(6-O-isopropoxicarbonil- β - D-glicopiranosilóxi)-1- isopropil-5-metilpirazol, 4-[(4-etilfenil) metil]-3-(6-O-isobutoxicarbonil- β - D-glicopiranosilóxi)-1- isopropil-5-metilpirazol, 4-[(4-etoxifenil) metil]-1-isopropil-3-(6-O-

metóxi-carbonil- β -D-glicopiranosilóxi)-5- metilpirazol, 3-
 (6-O-etoxicarbonil- β -D- glicopiranosilóxi) -4- [(4-
 etoxifenil)metil]- 1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[(4-
 etoxifenil) metil]-3-(6-O-isopropoxicarbonil- β -D-
 5 glicopiranosilóxi)-1- isopropil-5-metilpirazol, 4-[(4-
 etoxifenil) metil]-3-(6-O-isobutoxicarbonil- β -D-
 glicopiranosilóxi)-1-isopropil-5-metilpirazol, 1-isopropil-
 3-(6-O-metoxicarbonil- β -D-glicopiranosilóxi)- 4-[(4-
 metoxifenil) metil]-5-metilpirazol, 3-(6-O-etoxicarbonil- β -
 10 D- glicopiranosilóxi)-1-isopropil-4- [(4-metoxifenil)
 metil]-5-metilpirazol, 3-(6-O-isopropoxicarbonil- β -D-
 glicopiranosilóxi)-1- isopropil-4-[(4-metoxifenil) metil]-5-
 metilpirazol, 3-(6-O-isobutoxicarbonil- β -D-
 glicopiranosilóxi)-1-isopropil- 4-[(4-metoxifenil)metil]-5-
 15 metilpirazol, 1-isopropil-3-(6-O-metoxicarbonil- β -D-
 glicopiranosilóxi)-5-metil-4-[(4-metiltiofenil) metil]
 pirazol, 3-(6-O-etoxicarbonil- β -D- glicopiranosilóxi)-1-
 isopropil-5- metil-4-[(4-metiltiofenil) metil]pirazol, 3-(6-
 O-isopropoxicarbonil- β -D- glicopiranosilóxi)-1-isopropil-5-
 20 metil-4-[(4-metiltiofenil) metil] pirazol e 3-(6-O-
 isobutoxicarbonil- β -D- glicopiranosilóxi)-1-isopropil-5-
 metil-4- [(4-metiltiofenil) metil]pirazol e similares são
 preferíveis;

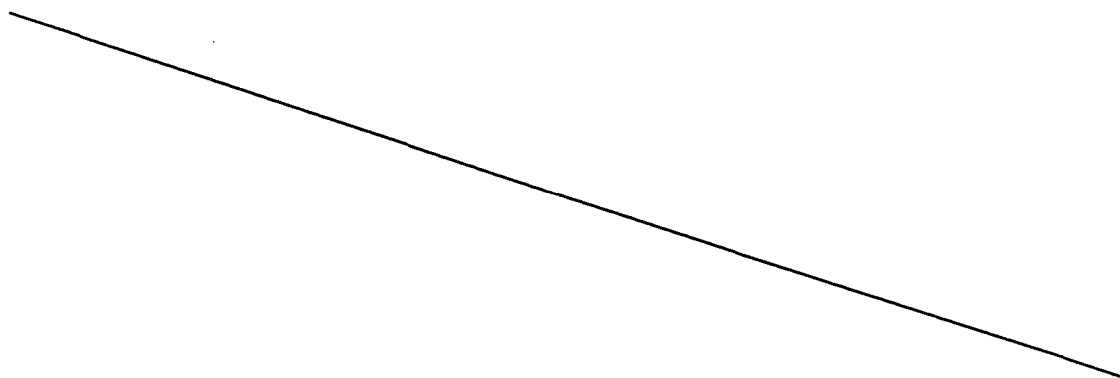
4-[(4-isopropoxifenil) metil]-1-isopropil-3-(6-O-
 25 metóxi-carbonil- β -D- glicopiranosilóxi)- 5-metilpirazol, 3-
 (6-O-etoxicarbonil- β -D-glicopiranosilóxi)-4- [(4-
 isopropoxifenil) metil] -1-isopropil-5-metilpirazol, 3-(6-O-
 isopropoxicarbonil- β - D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-

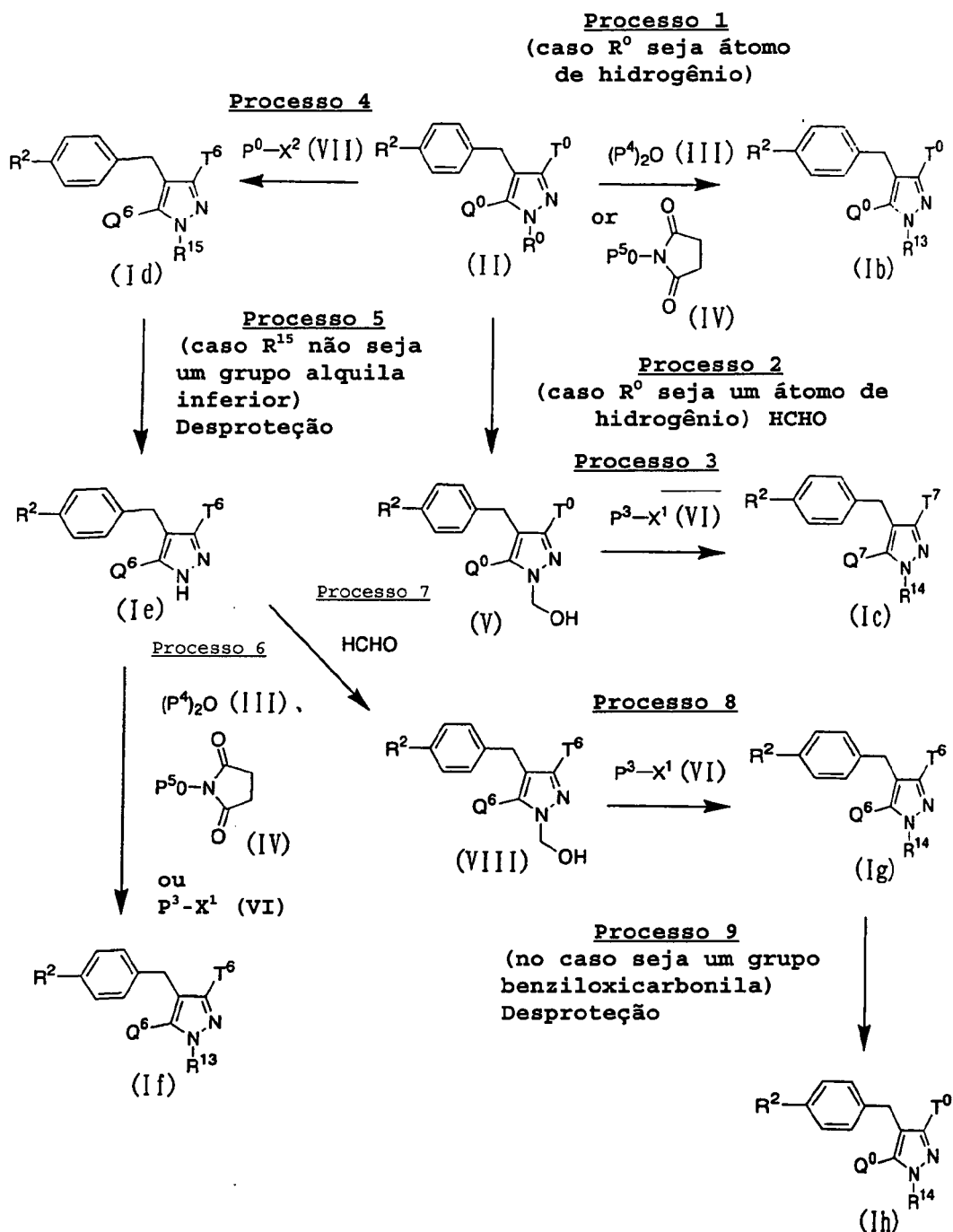
isopropoxifenil) metil]-1- isopropil-5-metilpirazol, 3-(6-O-isobutoxicarbonil- β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil) metil]-1-isopropil-5-metilpirazol e similares são mais preferíveis; e

5 3-(6-O-etoxycarbonil- β -D- glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil) metil]-1-isopropil-5- metilpirazol e similares são mais preferíveis.

Os compostos representados pela fórmula geral (I) acima da presente invenção podem ser preparados pela
10 introdução de grupos protetores de hidróxi e/ou amino capazes de serem usados genericamente como pró-fármacos em um grupo hidróxi e/ou um átomo de nitrogênio de um derivado de glicopiranosiloxipirazol representado pela fórmula geral (II) acima no modo usual.

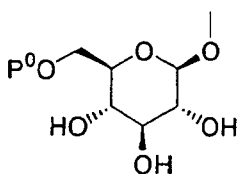
15 Por exemplo, os compostos da presente invenção podem ser preparados utilizando um derivado de glicopiranosiloxipirazol representado pela fórmula geral (II) acima de acordo com o seguinte procedimento ou procedimentos análogos do mesmo:



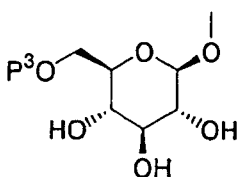


em que P^0 representa um grupo protetor de hidróxi como um grupo acila inferior, um grupo (acila inferior) substituído por alcóxi inferior, um grupo (acila inferior) substituído por alcóxicarbonila inferior, um grupo alcóxicarbonila inferior, um grupo (alcóxicarbonila inferior) substituído

por alcóxi inferior ou um grupo benziloxicarbonila; P^3 representa um grupo acila inferior ou um grupo alcoxicarbonila inferior; P^4 representa um grupo acila inferior; P^5 representa um grupo alcoxicarbonila inferior;
 5 R^{13} representa um grupo acila inferior ou um grupo alcoxicarbonila inferior; R^{14} representa um grupo aciloximetila inferior ou um grupo alcoxicarboniloximetila inferior; R^{15} representa um grupo protetor de amino como um grupo alquila inferior, um grupo acila inferior, um grupo
 10 (acila inferior) substituído por alcóxi inferior, um grupo (acila inferior) substituído por alcoxicarbonila inferior, um grupo alcoxicarbonila inferior, um grupo (alcoxicarbonila inferior) substituído por alcóxi inferior ou um grupo benziloxicarbonila; um entre Q^6 e T^6 representa um grupo
 15 representado pela fórmula geral:



(em que P^0 tem o mesmo significado como definido acima), enquanto o outro representa um grupo alquila inferior ou um grupo halo (alquila inferior); um entre Q^7 e T^7 representa um grupo representado pela fórmula geral:



(em que P^3 tem o mesmo significado como definido acima), enquanto o outro representa um grupo alquila inferior ou um grupo halo (alquila inferior); X^1 e X^2 representam um grupo abandonado como um átomo de bromo ou um átomo de cloro; e
5 R^0 , R^2 , Q^0 e T^0 têm os mesmos significados como definido acima.

PROCESSO 1

Um pró-fármaco representado pela fórmula geral (Ib) acima pode ser preparado pela proteção do átomo de
10 nitrogênio de um derivado de glicopiranosiloxipirazol representado pela fórmula geral (II) acima com um anidrido de ácido alifático representado pela fórmula geral (III) acima em um ácido alifático como ácido acético normalmente a 0°C até a temperatura de refluxo por usualmente 30 minutos a
15 1 dia ou alternativamente, pela proteção do átomo de nitrogênio de um derivado de glicopiranosiloxipirazol representado pela fórmula geral (II) acima com um derivado de succinimida representado pela fórmula geral (IV) acima em um solvente inerte como tetraidrofurano normalmente em
20 temperatura ambiente até a temperatura de refluxo por usualmente 1 hora a 1 dia. O tempo de reação pode variar apropriadamente com base em um material de partida, solvente e temperatura de reação, usados.

PROCESSO 2

25 Um composto representado pela fórmula geral (V) acima pode ser preparado pela introdução de um grupo hidróxi metila no átomo de nitrogênio de um derivado de glicopiranosiloxipirazol representado pela fórmula geral

(II) acima utilizando formaldeído em vários solventes. Como o solvente utilizado na reação, água, metanol, etanol, tetraidrofurano, diclorometano, acetato de etila, N,N-dimetilformamida, acetonitrila, um solvente misturado dos
5 mesmos e similares, podem ser ilustrados. A temperatura de reação é normalmente de 0°C até a temperatura de refluxo e o tempo de reação é normalmente de 30 minutos a 1 dia, variando com base em um material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

10

PROCESSO 3

Um pró-fármaco representado pela fórmula geral (Ic) acima pode ser preparado pela proteção do grupo hidróxi metila de um composto representado pela fórmula geral (V) acima com um reagente para proteção representado pela
15 fórmula geral (VI) acima na presença de uma base como piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, picolina, lutidina, colidina, quinuclidina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina ou 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano em um solvente inerte ou sem nenhum solvente. Como solvente
20 inerte utilizado na reação, diclorometano, acetonitrila, acetato de etila, éter diisopropílico, clorofórmio, tetraidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetona, terc-butanol, um solvente misturado dos mesmos e similares podem ser ilustrados. A temperatura de reação é normalmente
25 de -40°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é normalmente de 30 minutos a 2 dias, variando com base em um material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

PROCESSO 4

Um pró-fármaco representado pela fórmula geral (Id) acima ou um composto análogo do mesmo pode ser preparado pela proteção do grupo hidróxi metila, ou o átomo de nitrogênio e o grupo hidróxi metila de um derivado de glicopiranosiloxipirazol representado pela fórmula geral (II) acima com um reagente para proteção representado pela fórmula geral (VII) acima na presença de uma base como piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, picolina, lutidina, colidina, quinuclidina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina ou 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, em um solvente inerte ou sem nenhum solvente. Como solvente inerte utilizado na reação, diclorometano, acetonitrila, acetato de etila, éter diisopropílico, clorofórmio, tetraidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetona, terc-butanol, um solvente misturado dos mesmos e similares podem ser ilustrados. A temperatura de reação é normalmente -40°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é normalmente de 30 minutos a 2 dias, variando com base em um material de partida, solvente e temperatura de reação utilizados.

PROCESSO 5

Um pró-fármaco representado pela fórmula geral (Ie) acima ou um composto análogo do mesmo pode ser preparado submetendo um composto representado pela fórmula geral (Id) acima à desacilação na presença de uma base fraca como hidrogeno carbonato de sódio, carbonato de sódio ou carbonato de potássio em um solvente alcoólico como metanol

ou etanol. A temperatura de reação é normalmente de 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é normalmente de 15 minutos a 1 dia, variando com base em um material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

5

PROCESSO 6

Um pró-fármaco representado pela fórmula geral (If) acima ou um composto análogo do mesmo pode ser preparado pela proteção do átomo de nitrogênio de um composto representado pela fórmula geral (Ie) acima com um anidrido de ácido alifático representado pela fórmula geral (III) acima em um ácido alifático como ácido acético normalmente a 0°C até a temperatura de refluxo por normalmente 30 minutos a 1 dia, alternativamente, com um derivado de succinimida representado pela fórmula geral (IV) acima em um solvente inerte como tetraidrofurano normalmente em temperatura ambiente até a temperatura de refluxo por 1 hora a 1 dia, e ainda alternativamente, com um reagente para proteção representado pela fórmula geral (VI) acima na presença de uma base como piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, picolina, lutidina, colidina, quinuclidina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina ou 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano em um solvente inerte como diclorometano, acetonitrila, acetato de etila, éter diisopropílico, clorofórmio, tetraidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetona, terc-butanol ou um solvente misturado dos mesmos, ou sem nenhum solvente normalmente a -40°C até a temperatura de refluxo por 30 minutos a 2 dias. O tempo de reação pode variar

apropriadamente com base em um material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

PROCESSO 7

Um composto representado pela fórmula geral (VIII) acima pode ser preparado pela introdução de um grupo hidróxi metila no átomo de nitrogênio de um composto representado pela fórmula geral (Ie) acima utilizando formaldeído em um solvente variado. Como solvente utilizado na reação, água, metanol, etanol, tetraidrofurano, diclorometano, acetato de etila, N,N-dimetilformamida, acetonitrila, um solvente misturado dos mesmos e similares podem ser ilustrados. A temperatura de reação é normalmente de 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é normalmente de 30 minutos a 1 dia, variando com base em um material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

PROCESSO 8

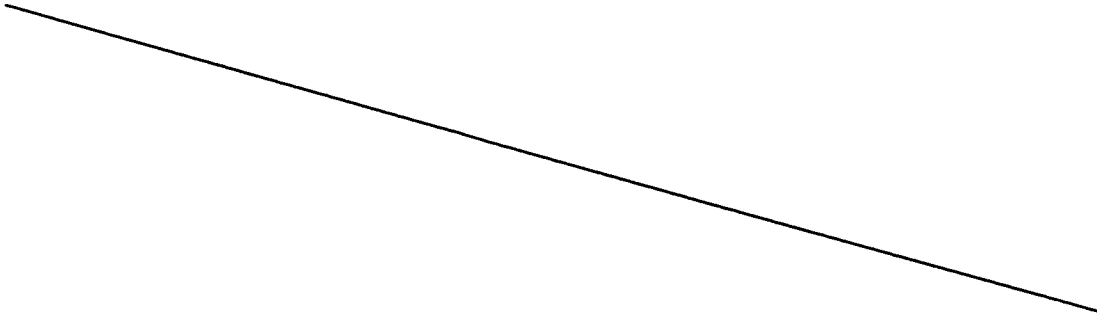
Um pró-fármaco representado pela fórmula geral (Ig) acima ou um composto análogo do mesmo pode ser preparado pela proteção do grupo hidróxi metila de um composto representado pela fórmula geral (VIII) acima com um reagente para proteção representado pela fórmula geral (VI) acima na presença de uma base como piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, picolina, lutidina, colidina, quinuclidina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina ou 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano em um solvente inerte ou sem nenhum solvente. Como o solvente inerte utilizado na reação, diclorometano, acetonitrila, acetato de etila, éter diisopropílico, clorofórmio, tetraidrofurano, 1,2-dimetóxi-

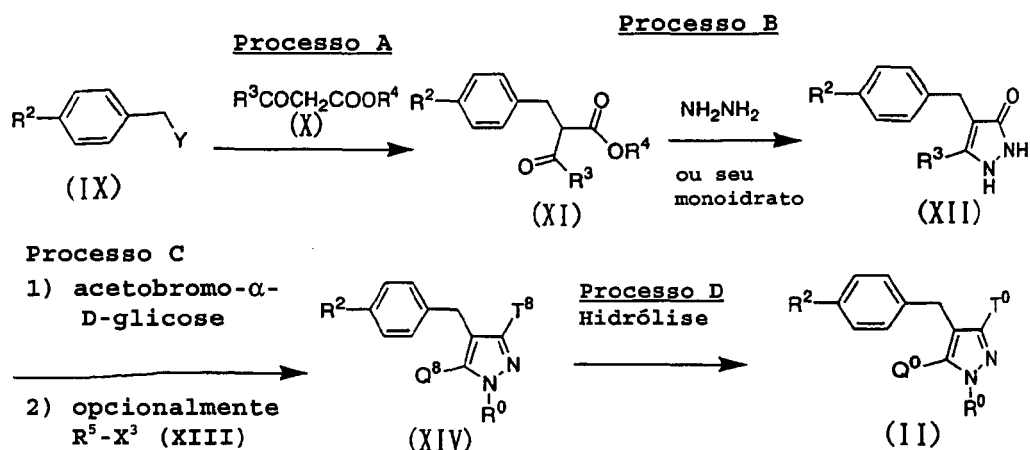
etano, 1,4-dioxano, acetona, terc-butanol, um solvente misturado dos mesmos e similares podem ser ilustrados. A temperatura de reação é normalmente de -40°C até a temperatura de refluxo e o tempo de reação é normalmente 30 minutos a 2 dias, variando com base em um material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

PROCESSO 9

Um pró-fármaco representado pela fórmula geral (Ih) acima pode ser preparado submetendo um composto representado pela fórmula geral (Ig) acima à desproteção por hidrogenação catalítica na presença de um catalisador de paládio como paládio carbono em um solvente inerte. Como solvente inerte utilizado na reação, metanol, etanol, tetraidrofurano, acetato de etila, um solvente misturado dos mesmos e similares podem ser ilustrados. A temperatura de reação é normalmente 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é normalmente 30 minutos a 1 dia, variando com base em um material de partida, solvente e temperatura de reação utilizados.

Por exemplo, os compostos representados pela fórmula geral (II) acima que são utilizados como materiais de partida no processo de produção acima mencionado podem ser preparados de acordo com o seguinte procedimento:





em que X^3 e Y representam um grupo abandonado como um átomo de halogênio, um grupo mesilóxi ou um grupo tosilóxi; R^3 representa um grupo alquila inferior ou um grupo halo (alquila inferior); R^4 representa um grupo metila ou um grupo etila; R^5 representa um grupo alquila inferior; um entre Q^8 e T^8 representa um grupo 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi, enquanto o outro representa um grupo alquila inferior ou um grupo halo (alquila inferior); e R^0 , R^2 , Q^0 e T^0 têm os mesmos significados como definido acima.

10

PROCESSO A

Um composto representado pela fórmula geral (XI) acima pode ser preparado pela condensação de um derivado de benzila representado pela fórmula geral (IX) acima com um cetoacetato representado pela fórmula geral (X) acima na presença de uma base como hidreto de sódio ou terc-butóxido de potássio em um solvente inerte. Como solvente inerte utilizado na reação, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano, N,N-dimetilformamida, um solvente misturado dos mesmos e similares podem ser ilustrados. A temperatura de reação é normalmente temperatura ambiente até a temperatura de

20

refluxo, e o tempo de reação é normalmente 1 hora a 1 dia, variando com base em um material de partida, solvente e temperatura de reação utilizados.

PROCESSO B

5 Um derivado de pirazolona representado pela fórmula geral (XII) acima pode ser preparado pela condensação de um composto representado pela fórmula geral (XI) acima com hidrazina ou monoidrato de hidrazina em um solvente inerte. Como o solvente inerte utilizado na
10 reação, tolueno, tetraidrofurano, clorofórmio, um solvente misturado dos mesmos e similares podem ser ilustrados. A temperatura de reação é normalmente da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é normalmente 1 hora até 1 dia, variando com base em um
15 material de partida, solvente e temperatura de reação utilizados. O derivado de pirazolona obtido representado pela fórmula geral (XII) acima também pode ser utilizado no processo C após converter em um sal do mesmo no modo usual.

PROCESSO C

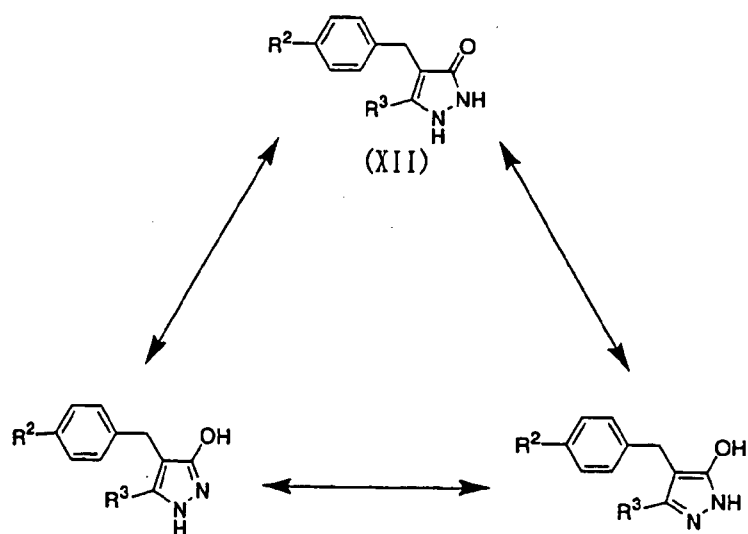
20 No caso de derivados de pirazolona representados pela fórmula geral (XII) acima em que R³ é um grupo alquila inferior, um composto correspondente representado pela fórmula geral (XIV) acima pode ser preparado submetendo um derivado de pirazolona correspondente representado pela
25 fórmula geral (XII) acima à glicosidação utilizando acetobromo- α -D-glicose na presença de uma base como carbonato de prata em um solvente inerte, e submetendo o composto resultante à N-alquilação utilizando um agente de

alquilação representado pela fórmula geral (XIII) acima na presença de uma base como carbonato de potássio em um solvente inerte conforme exige a ocasião. Como o solvente utilizado na reação de glicosidação, tetraidrofurano e similares podem ser ilustrados. A temperatura de reação é normalmente da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo e o tempo de reação é normalmente 1 hora até 1 dia, variando com base em um material de partida, solvente e temperatura de reação usados. Como solvente utilizado na reação de N-alquilação, acetonitrila, N,N-dimetilformamida, tetraidrofurano, um solvente misturado dos mesmos e similares podem ser ilustrados. A temperatura de reação é normalmente da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo e o tempo de reação é normalmente 1 hora até 1 dia, variando com base em um material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

No caso de derivados de pirazolona representados pela fórmula geral (XII) acima em que R^3 é um grupo halo (alquila inferior), um composto correspondente representado pela fórmula geral (XIV) acima pode ser preparado submetendo um derivado de pirazolona correspondente representado pela fórmula geral (XII) acima à glicosidação utilizando acetobromo- α -D-glicose na presença de uma base como carbonato de potássio em um solvente inerte e submetendo o composto resultante à N-alquilação utilizando um agente de alquilação representado pela fórmula geral (XIII) acima na presença de uma base como carbonato de potássio em um solvente inerte conforme exige a ocasião. Como solvente

utilizado na reação de glicosidação, acetonitrila, tetraidrofurano e similares podem ser ilustrados. A temperatura de reação é normalmente temperatura ambiente até a temperatura de refluxo e o tempo de reação é normalmente 1 hora a 1 dia, variando com base em um material de partida, solvente e temperatura de reação utilizados. Como solvente utilizado na reação de N-alquilação, acetonitrila, N,N-dimetilformamida, tetraidrofurano, um solvente misturado dos mesmos e similares podem ser ilustrados. A temperatura de reação é normalmente temperatura ambiente até temperatura de refluxo e o tempo de reação é normalmente 1 hora até 1 dia, variando com base em um material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

No composto representado pela fórmula geral (XII) acima como materiais de partida, há os seguintes três tautômeros, que variam com base na mudança das condições de reação:



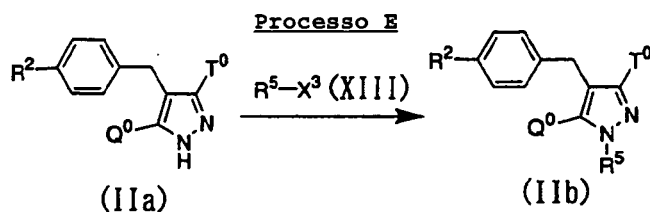
em que R^2 e R^3 têm os mesmos significados como definido acima.

Os compostos obtidos representados pela fórmula geral (XIV) acima também podem ser utilizados no processo D após converter em um sal do mesmo no modo usual.

PROCESSO D

Um glicopiranosiloxipirazol representado pela fórmula geral (II) acima pode ser preparado submetendo um composto representado pela fórmula geral (XIV) acima à hidrólise. Como solvente utilizado na reação, metanol, etanol, tetraidrofurano, água, um solvente misturado dos mesmos e similares podem ser ilustrados, e como a base utilizada, hidróxido de sódio, etóxido de sódio e similares podem ser ilustrados. A temperatura de reação é normalmente de 0°C à temperatura ambiente, e o tempo de reação é normalmente de 30 minutos a 6 horas, variando com base em um material de partida, solvente e temperatura de reação utilizados.

Dos compostos representados pela fórmula geral (II) acima que também são utilizados como materiais de partida no processo de produção acima mencionado, os compostos em que o substituinte R^0 é um grupo alquila inferior também podem ser preparados de acordo com o seguinte procedimento:



em que R^2 , R^5 , Q^0 , T^0 e X^3 têm os mesmos significados como definido acima.

PROCESSO E

Um composto representado pela fórmula geral (IIb) acima pode ser preparado submetendo um composto representado pela fórmula geral (IIa) acima a N-alquilação utilizando um agente de N-alquilação representado pela fórmula geral (XIII) acima na presença de uma base como carbonato de potássio ou carbonato de cézio, e ocasionalmente uma quantidade catalítica de iodeto de sódio em um solvente inerte. Como solvente inerte utilizado na reação, N,N-dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano, sulfóxido de dimetila, tetraidrofurano, etanol, um solvente misturado dos mesmos e similares podem ser ilustrados. A temperatura de reação é normalmente da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é normalmente 10 minutos a 1 dia, variando com base em um material de partida, solvente e temperatura de reação utilizados.

Os compostos representados pela fórmula geral (I) acima da presente invenção obtidos pelos processo de produção acima podem ser isolados e purificados por meios de separação convencionais como recristalização fracional, purificação utilizando cromatografia, extração por solvente e extração em fase sólida.

Os derivados de glicopiranosiloxipirazol representados pela fórmula geral (I) acima da presente invenção podem ser convertidos em seus sais farmaceuticamente aceitáveis no modo usual. Os exemplos de

tais sais incluem sais de adição ácidos com ácidos minerais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido hidroiódico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares, sais de adição ácidos com ácidos orgânicos como ácido
5 fórmico, ácido acético, ácido metanosulfônico, ácido benzenosulfônico, ácido p-tolueno-sulfônico, ácido propiônico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido maléico, ácido láctico, ácido málico, ácido
10 carbônico, ácido glutâmico, ácido aspártico, ácido adípico, ácido oléico, ácido esteárico e similares, e sais com bases inorgânicas como sal de sódio, sal de potássio, sal de cálcio, sal de magnésio e similares.

Os pró-fármacos representados pela fórmula geral
15 (I) acima da presente invenção incluem seus solvatos com solventes farmacêuticamente aceitáveis como etanol e água.

Dos compostos representados pela fórmula geral (I) acima da presente invenção, há dois isômeros ópticos, R-isômero e S-isômero, em cada composto que tem um átomo de
20 carbono assimétrico excluindo a fração glicopiranosilóxi. Na presente invenção, tanto R-isômero quanto S-isômero podem ser empregados e uma mistura dos dois isômeros também pode ser empregada.

Os pró-fármacos representados pela fórmula geral
25 (I) acima da presente invenção são convertidos em derivados de glicopiranosiloxipirazol representados pela fórmula geral (II) acima como suas formas ativas *in vivo*, e mostram uma excelente atividade inibitória em SGLT2 humano. Por outro

lado, uma vez que WAY-123783 possui uma atividade inibitória extremamente fraca em SGLT2 humano, não se pode esperar que exerça efeito suficiente como inibidor de SGLT2 humano. Além disso, os pró-fármacos representados pela fórmula geral

5 (I) acima da presente invenção têm uma absorção oral aperfeiçoada e composições farmacêuticas que compreendem, como ingrediente ativo, o pró-fármaco, tem alta utilidade como formulações orais. Portanto, os pró-fármacos da presente invenção são extremamente úteis como agentes para a

10 prevenção ou tratamento de uma doença associada à hiperglicemia como diabetes, complicações diabéticas (por exemplo, retinopatia, neuropatia, nefropatia, úlcera, macroangiopatia), obesidade, hiperinsulinemia, distúrbio de metabolismo de glicose, hiperlipidemia, hipercolesterolemia,

15 hipertrigliceridemia, distúrbio de metabolismo de lipídeos, aterosclerose, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, edema, hiperuricemia, gota ou similar.

Além disso, os compostos da presente invenção podem ser adequadamente utilizados em combinação com pelo

20 menos um membro selecionado das drogas diferentes de inibidores de SGLT2. Os exemplos das drogas que podem ser utilizadas em combinação com os compostos da presente invenção incluem um amplificador de sensibilidade à insulina, um inibidor de absorção de glicose, uma biguanida,

25 um amplificador de secreção de insulina, um preparado de insulina, um antagonista receptor de glucagon, um estimulante de cinase de receptor de insulina, um inibidor de tripeptidil peptidase II, um inibidor de dipeptidil

peptidase IV, um inibidor de proteína tirosina fosfatase-1B,
 um inibidor de glicogênio fosforilase, um inibidor de
 glicose-6-fosfatase, um inibidor de frutose-bisfosfatase, um
 inibidor de piruvato desidrogenase, um inibidor de
 5 gliconeogênese hepática, D-quirositol, um inibidor de
 glicogênio sintase cinase-3, peptídeo-1 semelhante a
 glucagon, análogo de peptídeo-1 semelhante a glucagon,
 agonista de peptídeo-1 semelhante a glucagon, amilina, um
 análogo de amilina, um agonista de amilina, um inibidor de
 10 aldose redutase, um inibidor de formação de produtos finais
 de glicação avançada, um inibidor de proteína cinase C, um
 antagonista receptor de ácido γ -aminobutírico, um
 antagonista de canal de sódio, um inibidor de fator de
 transcrição NF- κ B, um inibidor de lipídeo peroxidase, um
 15 inibidor de dipeptidase de ácido α ligado N-acetilado, fator
 de crescimento-I semelhante à insulina, fator de crescimento
 derivado de plaqueta (PDGF), um análogo de fator de
 crescimento derivado de plaqueta (PDGF), (por exemplo, PDGF-
 AA, PDGF-BB, PDGF-AB), fator de crescimento epidérmico
 20 (EGF), fator de crescimento de nervo, um derivado de
 carnitina, uridina, 5-hidróxi-1-metil-hidantoína, EGB-761,
 bimoclomol, sulodexida, Y-128, um inibidor de hidróxi-metil
 glutaril coenzima A redutase, um derivado de ácido fíbrico,
 um agonista β 3-adrenoreceptor, um inibidor acil-coenzima A
 25 colesterol aciltransferase, probucol, um agonista de
 receptor de hormônio de tireóide, um inibidor de absorção de
 colesterol, um inibidor de lipase, um inibidor de proteína
 de transferência de triglicerídeo microssomal, um inibidor

de lipoxigenase, um inibidor carnitina-palmitoil transferase, um inibidor de esqualeno sintase, um amplificador de receptor de lipoproteína de baixa densidade, um derivado de ácido nicotínico, um seqüestrador de ácido biliar, um inibidor co-transportador de sódio/ácido biliar, um inibidor de proteína de transferência de éster de colesterol, um supressor de apetite, um inibidor de enzima conversora de angiotensina, um inibidor de endopeptidase neutra, um antagonista de receptor de angiotensina II, um inibidor de enzima conversora de endotelina, um antagonista de receptor de endotelina, um agente diurético, um antagonista de cálcio, um agente anti-hipertensivo vasodilatador, um agente bloqueador simpático, um agente anti-hipertensivo de atuação central, um agonista $\alpha 2$ -adrenoreceptor, um agente antiplaquetário, um inibidor de síntese de ácido úrico, um agente uricosúrico e um alcalinizador urinário.

Em casos de usos do composto da presente invenção em combinação com uma ou mais drogas acima, a presente invenção inclui quaisquer formas de dosagem de administração simultânea como uma única preparação ou preparações separadas por meio da mesma via de administração ou vias de administração diferentes e a administração em intervalos de dosagem diferentes como preparações separadas por meio da mesma via de administração ou via de administração diferente. Uma combinação farmacêutica que compreende o composto da presente invenção e uma ou mais drogas acima inclui as duas formas de dosagem como preparação única e

preparações separadas para combinação como mencionado acima.

Os compostos da presente invenção podem obter efeitos mais vantajosos do que efeitos aditivos na prevenção ou tratamento das doenças acima ao utilizar adequadamente em
5 combinação com as drogas acima. Além disso, a dose de administração pode ser diminuída em comparação com a administração de qualquer droga individualmente, ou efeitos colaterais de drogas co-administradas diferentes dos inibidores SGLT2 podem ser evitados ou diminuídos.

10 Compostos concretos como as drogas acima utilizados para combinação e doenças preferíveis a serem tratadas são exemplificados como se segue. Contudo, a presente invenção não é limitada às mesmas e por exemplo, os compostos concretos incluem seus compostos livres e seus
15 sais ou outros sais farmacologicamente aceitáveis.

Como amplificadores de sensibilidade à insulina, agonistas receptores ativados por proliferador de peroxisome γ como troglitazone, cloridrato de pioglitazone, maleato de rosiglitazone, darglitazone de sódio, GI-262570,
20 isaglitazone, LG-100641, NC-2100, T-174, DRF-2189, CLX-0921, CS-011, GW-1929, ciclitazone, englitazone de sódio e NIP-221, agonistas receptores ativados por proliferador de peroxisome α como BGW-9578 e BM-170744, agonistas α/γ receptores ativados por proliferador de peroxisome como GW-
25 409544, KRP-297, NN-622, CLX-0940, LR-90, SB-219994, DRF-4158 e DRF-MDX8, agonistas receptores X retinóide como ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754 e bexarotene, e outros amplificadores de sensibilidade a insulina 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-16261, GW-544, AZ-242, LY-510929, AR-HO49020 e GW-501516 são ilustrados. Amplificadores de

5 sensibilidade à insulina são utilizados de preferência para diabetes, complicações diabéticas, obesidade, hiperinsulinemia, distúrbio de metabolismo de glicose, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, distúrbio de metabolismo de lipídeo ou aterosclerose, e mais

10 preferivelmente para diabetes, hiper-insulinemia ou distúrbio de metabolismo de glicose devido à melhora do distúrbio de transdução de sinal de insulina em tecidos periféricos e aumento da absorção de glicose pelos tecidos a partir do sangue, levando à redução do nível de glicose no

15 sangue.

Como inibidores de absorção de glicose, inibidores α -glicosidase como acarbose, voglibose, miglitol, CKD-711, emiglitate, MDL-25, 637, camiglibose e MDL-73, 945, e inibidores α -amilase como AZM-127 são ilustrados.

20 Inibidores de absorção de glicose são utilizados de preferência para diabetes, complicações diabéticas, obesidade, hiperinsulinemia ou distúrbio de metabolismo de glicose, e mais preferivelmente para diabetes ou distúrbio de metabolismo de glicose devido à inibição da digestão

25 enzimática gastrointestinal de carboidratos contidos em alimentos e inibição ou retardo da absorção de glicose no corpo.

Como biguanidas, fenformin, cloridrato de

buformina, cloridrato de metformin ou similares são ilustrados. Biguanidas são utilizados de preferência para diabetes, complicações diabéticas, hiperinsulinemia ou distúrbio de metabolismo de glicose e mais preferivelmente para diabetes, hiperinsulinemia ou distúrbio de metabolismo de glicose devido à redução de nível de glicose no sangue por efeitos de inibição da gliconeogênese hepática, e efeitos de aceleração da glicólise anaeróbica em tecidos ou efeitos de melhora sobre a resistência à insulina em tecidos periféricos.

Como amplificadores de secreção de insulina, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetoexamida, gliclopiramida, gliburida (glibenclamida), gliclazida, 1-butil-3-metanilil-uréia, carbutamida, glibornuride, glipizide, gliquidona, glisoxapida, glibutiazol, glibuzol, gliexamida, glimidina de sódio, glipinamida, fenbutamida, tolciclamida, glimepirida, nateglinida, hidrato mitiglinida cálcica, repaglinida ou similares são ilustrados. Amplificadores de secreção de insulina são utilizados de preferência para diabetes, complicações diabéticas ou distúrbio de metabolismo de glicose, e mais preferivelmente para diabetes ou distúrbio de metabolismo de glicose devido à redução de nível de glicose no sangue pela atuação em células- β pancreática e amplificação de secreção de insulina.

Como preparações de insulina, insulina humana, análogos de insulina humana, insulina retirada de animal ou similares são ilustradas. Preparações de insulina são

utilizadas de preferência para diabetes, complicações diabéticas ou distúrbio de metabolismo de glicose, e mais preferivelmente para diabetes ou distúrbio de metabolismo de glicose.

5 Como antagonistas de receptor de glucagon, BAY-27-9955, NNC-92-1687 ou similares são ilustrados; como estimulantes de cinase de receptor de insulina, TER-17411, L-783281, KRX-613 ou similares são ilustrados; como inibidores de tripeptidil peptidase II, UCL-1397 ou
10 similares são ilustrados; como inibidores de dipeptidil peptidase IV, NVP-DPP728A, TSL-225, P-32/98 ou similares são ilustrados; como inibidores de proteína tirosina fosfatase-1B, PTP-112, OC-86839, PNU-177496 ou similares são ilustrados; como inibidores de glicogênio fosforilase, NN-
15 4201, CP-368296 ou similares são ilustrados; como inibidores de frutose-bisfosfatase, R-132917 ou similares são ilustrados; como inibidores de piruvato desidrogenase, AZD-7545 ou similares são ilustrados; como inibidores de gliconeogênese hepática, FR-225659 ou similares são
20 ilustrados; como análogos de peptídeo-1 semelhante a glucagon, exendin-4, CJC-1131 ou similares são ilustrados; como agonistas de peptídeo-1 semelhante a glucagon; AZM-134, LY-315902 ou similares são ilustrados; e como amilina, análogos de amilina ou agonistas de amilina, acetato de
25 pramlintida ou similares são ilustrados. Essas drogas, inibidoras de glicose-6-fosfatase, D-quiroaditol, inibidores de cinase-3 de glicogênio sintase, peptídeo-1 semelhante a glucagon, são utilizados de preferência para

diabetes, complicações de diabetes, hiperinsulinemia ou distúrbio de metabolismo de glicose, e mais preferivelmente para diabetes ou distúrbio de metabolismo de glicose.

Como inibidores de aldose redutase, gamolenato de ascorbila, tolrestat, epalrestat, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, fidarestat, sorbinil, ponalrestat, risarestat, zenarestat, minalrestat, metosorbinil, AL-1567, imirestat, M-16209, TAT, AD-5467, zopolrestat, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811, lindolrestat ou similares são ilustrados. Inibidores de aldose redutase são utilizados de preferência para complicações diabéticas devido à inibição de aldose redutase e redução de acúmulo intracelular excessivo de sorbitol em via de poliol acelerada que estão em condição hiperglicêmica contínua nos tecidos em complicações diabéticas.

Como inibidores de formação de produtos finais de glicação avançada, piridoxamina, OPB-9195, ALT-946, ALT-711, cloridrato de pimagedina ou similares são ilustrados. Inibidores de formação de produtos finais de glicação avançada são utilizados de preferência para complicações diabéticas devido à inibição de formação de produtos finais de glicação avançada que são acelerados em condição hiperglicêmica contínua em diabetes e diminuição de dano celular.

Como inibidores de proteína cinase C, LY-333531, midostaurina ou similares são ilustrados. Inibidores de proteína cinase C são utilizados de preferência para complicações diabéticas devido à inibição de atividade de

proteína cinase C que é acelerada em condição hiperglicêmica contínua em diabetes.

Como antagonistas receptores de ácido γ -aminobutírico, topiramato ou similares são ilustrados; como
 5 antagonistas de canal de sódio, cloridrato de mexiletina, oxcarbazepina ou similares são ilustrados; como inibidores de fator de transcrição NF- κ B, dextilipotam ou similares são ilustrados; como inibidores de lipídeo peroxidase, mesilato tirilazad ou similares são ilustrados; como inibidores de
 10 dipeptidase de ácido α ligado N-acetilado, GPI-5693 ou similares são ilustrados; e como derivados de carnitina, carnitina, cloridrato de levacecarnina, cloreto de levocarnitina, levocarnitina, ST-261 ou similares são ilustrados. Essas drogas, fator de crescimento-I
 15 semelhante à insulina, fator de crescimento derivado de plaqueta, análogos de fator de crescimento derivado de plaqueta, fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento de nervo, uridina, 5-hidróxi-1-metil-hidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida e Y-128 são
 20 utilizados de preferência para complicações diabéticas.

Como inibidores de hidróxi-metil glutaril coenzima A redutase, cerivastatina sódica, pravastatina sódica, lovastatina, simvastatina, fluvastatina sódica, hidrato de atorvastatina cálcica, SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476,
 25 L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BA-x-2678, BAY-10-2987, pitavastatina cálcica, rosuvastatina cálcica, colestolona, dalvastatina, acitemata, mevastatina, crilvastatina, BMS-180431, BMY-21950, glenvastatina, carvastatina, BMY-22089,

bervastatina ou similares são ilustrados. Inibidores de hidróxi-metil glutaril coenzima A redutase são utilizados de preferência para hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, distúrbio de metabolismo de lipídeo ou
5 aterosclerose, e mais preferivelmente para hiperlipidemia, hipercolesterolemia ou aterosclerose devido à redução de nível de colesterol no sangue por inibição de hidróxi-metil glutaril coenzima A redutase.

Como derivados de ácido fíbrico, bezafibrato,
10 beclobrato, binifibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, clofibrato de alumínio, ácido clofíbrico, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozila, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato, AHL-157 ou similares são ilustrados. Derivados de ácido fíbrico são
15 utilizados de preferência para hiper-insulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, distúrbio de metabolismo de lipídeo ou aterosclerose, e mais preferivelmente para hiperlipidemia, hipertrigliceridemia ou aterosclerose devido à ativação de lipoproteína lipase
20 hepática e intensificação de oxidação de ácido graxo, levando à redução de nível de triglicerídeo no sangue.

Como agonistas β_3 -adrenoreceptores, BRL-28410, SR-58611A, ICI-198157, ZD-2079, BMS-194449, BRL-37344, CP-331679, CP-114271, L-750355, BMS-187413, SR-59062A, BMS-
25 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 ou similares são ilustrados. Agonistas β_3 -adrenoreceptores são utilizados de preferência

para obesidade, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia ou distúrbio de metabolismo de lipídeo, e mais preferivelmente para obesidade ou hiperinsulinemia devido à estimulação de β 3-adrenoreceptor em tecido adiposo e intensificação de oxidação de ácido graxo, levando à indução de gasto de energia.

Como inibidores de acil-coenzima A colesterol acil-transferase, 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 ou similares são ilustrados. Inibidores de acil-coenzima A colesterol acil-transferase são utilizados de preferência para hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia ou distúrbio de metabolismo de lipídeo, e mais preferivelmente para hiperlipidemia ou hipercolesterolemia devido à redução de nível de colesterol no sangue por inibição da acil-coenzima A colesterol acil-transferase.

Como agonistas de receptor de hormônio da tireóide, liotironina sódica, levotiroxina sódica, KB-2611 ou similares são ilustrados; como inibidores de absorção de colesterol, ezetimibe, SCH-48461 ou similares são ilustrados; como inibidores de lipase, orlistat, ATL-962, AZM-131, RED-103004 ou similares são ilustrados; como

inibidores de carnitina-palmitoil transferase, etomoxir ou similares são ilustrados; como inibidores de esqualeno sintase, SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856 ou similares são ilustrados; como

5 derivados de ácido nicotínico, ácido nicotínico, nicotinamida, nicomol, niceritrol, acipimox, nicorandil ou similares são ilustrados; como seqüestradores de ácidos biliares, colestiramina, colestilan, cloridrato de colesevelam, GT-102-279 ou similares são ilustrados; como

10 inibidores co-transportadores de sódio/ácido biliar, 264W94, S-8921, SD-5613 ou similares são ilustrados; e como inibidores de proteína de transferência de éster de colesterol, PNU-107368E, SC-795, JTT-705, CP-529414 ou similares são ilustrados. Essas drogas, probucol,

15 inibidores de proteína de transferência de triglicerídeo microsomal, inibidores de lipoxigenase e amplificadores de receptor de lipoproteína com baixa densidade são utilizados de preferência para hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia ou distúrbio de metabolismo de lipídeo.

20 Como supressores de apetite, inibidores de reabsorção de monoamina, inibidores de reabsorção de serotonina, estimulantes de liberação de serotonina, agonistas de serotonina (especialmente agonistas 5HT_{2c}), inibidores de reabsorção de noradrenalina, estimulantes de

25 liberação de noradrenalina, agonistas α_1 -adrenoreceptores, agonistas β_2 -adrenoreceptores, agonistas de dopamina, antagonistas de receptor canabinóide, antagonistas de receptor de ácido γ -aminobutírico, antagonistas H₃-

histamina, L-histidina, leptina, análogos de leptina, agonistas de receptor de leptina, agonistas de receptor de melanocortina (especialmente, agonistas MC3-R, agonistas MC4-R), hormônio estimulante de α -melanócito, transcrito regulado por anfetamina e cocaína, proteína mahogany, agonistas de enterostatina, calcitonina, peptídeo relacionado a gene de calcitonina, bombesina, agonistas de colecistocinina (especialmente agonistas CCK-A), hormônio liberação de corticotropina, análogos de hormônio liberação de corticotrofina, agonistas de hormônio de liberação de corticotropina, urocortina, somatostatina, análogos de somatostatina, agonistas de receptor de somatostatina, peptídeo ativador de adenilatociclase pituitária, fator neurotrófico derivado do cérebro, fator neurotrófico ciliar, hormônio de liberação de tireotropina, neurotensina, sauvagine, antagonistas neuropeptídeo Y, antagonistas de peptídeo de opióide, antagonistas de galanina, antagonistas de hormônio de concentração de melanina, inibidores de proteína relacionados a agouti e antagonistas de receptor de orexina são ilustrados. De forma concreta, como inibidores de reabsorção de monoamina, mazindol ou similares são ilustrados; como inibidores de reabsorção de serotonina, cloridrato de dexfenfluramina, fenfluramina, cloridrato de sibutramina, maleato de fluvoxamina, cloridrato de sertralina ou similares são ilustrados; como agonistas de serotonina, inotriptano, (+)-norfenfluramina ou similares são ilustrados; como inibidores de reabsorção de noradrenalina, bupropiona, GW-320659 ou similares são

ilustrados; como estimulantes de liberação de noradrenalina, rolipram, YM-992 ou similares são ilustrados; como agonistas β_2 -adrenoreceptores, anfetamina, dextroanfetamina, fentermina, benzfetamina, metanfetamina, fendimetrazina, fenmetrazina, dietilpropiona, fenilpropanolamina, clobenzorex ou similares são ilustrados; como agonistas de dopamina, ER-230, doprexina, mesilato de bromocriptina ou similares são ilustrados; como antagonistas de receptor de canabinóide, rimonabant ou similares são ilustrados; como antagonistas de receptor de ácido γ -aminobutírico, topiramato ou similares são ilustrados; como antagonistas H_3 -histamina, GT-2394 ou similares são ilustrados; como leptina, análogos de leptina ou agonistas de receptor de leptina, LY-355101 ou similares são ilustrados; como agonistas de colecistocinina (especialmente agonistas CCK-A), SR-146131, SSR-125180, BP-3.200, A-71623, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854, A-71378 ou similares são ilustrados; e como antagonistas de neuropeptídeo Y, SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01, J-115814 ou similares são ilustrados. Supressores de apetite são utilizados de preferência para diabetes, complicações diabéticas, obesidade, distúrbio de metabolismo de glicose, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, distúrbio de metabolismo de lipídeo, aterosclerose, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, edema, hiperuricemia ou gota, e mais preferivelmente para obesidade devido à estimulação ou inibição das atividades de

monoaminas intracerebrais ou peptídeos bioativos em sistema regulador central de apetite e supressão do apetite, levando à redução de ingestão de energia.

Como inibidores de enzima conversora de angiotensina, captopril, maleato de enalapril, alacepril, cloridrato de delapril, ramipril, lisinopril, cloridrato de imidapril, cloridrato de benazepril, monidrato de ceronapril, cilazapril, fosinopril sódico, perindopril erbumina, moveltipril de cálcico, cloridrato de quinapril, cloridrato de espirapril, cloridrato de temocapril, trandolapril, zofenopril cálcico, cloridrato de moexipril, rentiapril ou similares são ilustrados. Inibidores da enzima conversora de angiotensina são utilizados de preferência para complicações diabéticas ou hipertensão.

Como inibidores de endopeptidase neutra, omapatrilat, MDL-100240, fasidotril, sampatrilat, GW-660511X, mixanpril, SA-7060, E-4030, SLV-306, ecadotril ou similares são ilustrados. Inibidores de endopeptidase neutra são utilizados de preferência para complicações diabéticas ou hipertensão.

Como antagonistas de receptor de angiotensina II, candesartana cilexetil, candesartana cilexetil / hidroclo-rotiazida, losartana potássica, mesilato eprosartana, valsartana, telmisartana, irbesartana, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartana, tasosartana, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701 ou similares são ilustrados. Antagonistas de receptor de angiotensina II são utilizados, de preferência, para complicações diabéticas ou hipertensão.

Como inibidores de enzima conversora de endotelina, CGS-31447, CGS-35066, SM-19712 ou similares são ilustrados; como antagonistas de receptor de endotelina, L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, sitaxsentana sódica, BMS-193884, darusentana, TBC-3711, bosentana, tezomentana sódica, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, enlasentana, BMS-207940 ou similares são ilustrados. Essas drogas são utilizadas de preferência para complicações diabéticas ou hipertensão, e mais preferivelmente para hipertensão.

Como agentes diuréticos, clortalidona, metolazona, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, benzilidroclorotizida, penflutizida, meticlotiazida, indapamida, tripamida, mefrusida, azosemida, ácido etacrínico, torasemida, piretanida, furosemida, bumetanida, meticrano, canrenoato de potássio, espironolactona, triantereno, aminofilina, cloridrato de cicletanina, LLU- α , PNU-80873A, isossorbida, D-manitol, D-sorbitol, frutose, glicerina, acetazolamida, metazolamida, FR-179544, OPC-31260, lixivaptana, cloridrato conivaptana ou similares são ilustrados. Drogas diuréticas são utilizadas de preferência para complicações diabéticas, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva ou edema, e mais preferivelmente para hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva ou edema devido à redução de pressão sanguínea ou melhora de edema por aumento da excreção urinária.

Como antagonistas de cálcio, aranidipina,

cloridrato de efonidipina, cloridrato de nicardipina, cloridrato de barnidipina, cloridrato de benidipina, cloridrato de manidipina, cilnidipina, nisoldipina, nitrendipina, nifedipina, nilvadipina, felodipina, besilato
5 de amlodipina, pranidipina, cloridrato de lercanidipina, isradipina, elgodipina, azelnidipina, lacidipina, cloridrato de vatanidipina, lemildipina, cloridrato de diltiazem, maleato de clentiazem, cloridrato de verapamil, S-verapamil, cloridrato de fasudil, cloridrato de bepridil, cloridrato de
10 galopamil ou similares são ilustrados; como agentes anti-hipertensivos vasodilatadores, indapamida, cloridrato de todralazina, cloridrato de hidralazina, cadralazina, budralazina ou similares são ilustrados; como agentes bloqueadores simpáticos, cloridrato de amosulalol,
15 cloridrato de terazosina, cloridrato de bunazosina, cloridrato de prazosina, mesilato de doxazosina, cloridrato de propranolol, atenolol, tartarato de metoprolol, carvedilol, nipradilol, cloridrato de celiprolol, nebivolol, cloridrato de betaxolol, pindolol, cloridrato de tertatolol,
20 hidrocroto de bevantolol, maleato de timolol, cloridrato de carteolol, hemifumarato de bisoprolol, malonato de bopindolol, nipradilol, sulfato de penbutolol, hidrocreto de acebutolol, cloridrato de tilisolol, nadolol, urapidil, indoramina ou similares são ilustrados; como agentes anti-
25 hipertensivos de atuação central, reserpina ou similares são ilustrados; e como agonistas α_2 -adrenoreceptores, cloridrato de clonidina, metildopa, CHF-1035, acetato de guanabenz, cloridrato de guanfacina, moxonidina, lofexidina, cloridrato

de talipexol ou similares são ilustrados. Essas drogas são utilizadas de preferência para hipertensão.

Como agentes antiplaquetários, cloridrato de ticlopidina, dipiridamol, cilostazol, icosapentato de etila, 5 cloridrato de sarpogrelato, diidrocloreto de dilazepe, trapidil, beraprostá sódica, aspirina ou similares são ilustrados. Agentes antiplaquetários são utilizados de preferência para aterosclerose ou insuficiência cardíaca congestiva.

10 Como inibidores de síntese de ácido úrico, alopurinol, oxipurinol ou similares são ilustrados; como agentes uricosúricos, benzbromarona, probenecida ou similares são ilustrados; e como alcalinizadores urinários, hidrogeno-carbonato de sódio, citrato de potássio, citrato 15 de sódio ou similares são ilustrados. Essas drogas são utilizadas de preferência para hiperuricemia ou gota.

No caso de uso em combinação com drogas diferentes de inibidores de SGLT2, por exemplo, no uso para diabetes, a combinação com pelo menos um membro do grupo que consiste em 20 um amplificador de sensibilidade à insulina, um inibidor da absorção de glicose, uma biguanida, um amplificador de secreção de insulina, um preparado de insulina, um antagonista receptor de glucagon, um estimulante de cinase de receptor de insulina, um inibidor de tripeptidil 25 peptidase II, um inibidor de dipeptidil peptidase IV, um inibidor de proteína tirosina fosfatase-1B, um inibidor de glicogênio fosforilase, um inibidor de glicose-6-fosfatase, um inibidor de frutose-bisfosfatase, um inibidor de piruvato

desidrogenase, um inibidor de gliconeogênese hepática, D-quiroinsitol, um inibidor de glicogênio sintase cinase-3, peptídeo-1 semelhante a glucagon, análogo de peptídeo-1 semelhante a glucagon, agonista de peptídeo-1 semelhante a glucagon, amilina, um análogo de amilina, um agonista de amilina e um supressor de apetite é preferível; a combinação com pelo menos um membro do grupo que consiste em um amplificador de sensibilidade à insulina, um inibidor de absorção de glicose, uma biguanida, um amplificador de secreção de insulina, um preparado de insulina, um antagonista receptor de glucagon, um estimulante de cinase de receptor de insulina, um inibidor de tripeptidil peptidase II, um inibidor de dipeptidil peptidase IV, um inibidor de proteína tirosina fosfatase-1B, um inibidor de glicogênio fosforilase, um inibidor de glicose-6-fosfatase, um inibidor de frutose-bisfosfatase, um inibidor de piruvato desidrogenase, um inibidor de gliconeogênese hepática, D-quiroinsitol, um inibidor de glicogênio sintase cinase-3, peptídeo-1 semelhante a glucagon, análogo de peptídeo-1 semelhante a glucagon, agonista de peptídeo-1 semelhante a glucagon, amilina, um análogo de amilina e um agonista de amilina é mais preferível; e a combinação com pelo menos um membro do grupo que consiste em um amplificador de sensibilidade à insulina, um inibidor de absorção de glicose, uma biguanida, um amplificador de secreção de insulina, um preparado de insulina é o mais preferível. Similarmente, no uso para complicações, a combinação com pelo menos um membro do grupo que consiste em amplificador

de sensibilidade a glicose, inibidor de absorção de glicose, uma biguanida, um amplificador de secreção de insulina, uma preparação de insulina, um antagonista de receptor de glucagon, um estimulante de cinase de receptor de insulina, 5 um inibidor de tripeptidil peptidase II, um inibidor de dipeptidil peptidase IV, um inibidor de proteína tirosina fosfatase-1B, um inibidor de glicogênio fosforilase, um inibidor de glicose-6-fosfatase, um inibidor de frutose-bisfosfatase, um inibidor de piruvato desidrogenase, um 10 inibidor de gliconeogênese hepática, D-quiroinsitol, um inibidor de glicogênio sintase cinase-3, peptídeo-1 semelhante a glucagon, análogo de peptídeo-1 semelhante a glucagon, agonista de peptídeo-1 semelhante a glucagon, amilina, um análogo de amilina, um agonista de amilina, um 15 inibidor de aldose redutase, um inibidor de formação de produtos finais de glicação avançada, um inibidor de proteína cinase C, um antagonista receptor de ácido γ -aminobutírico, um antagonista de canal de sódio, um inibidor de fator de transcrição NF- κ B, um inibidor de lipídeo 20 peroxidase, um inibidor de dipeptidase de ácido α ligado N-acetilado, fator de crescimento-I semelhante à insulina, fator de crescimento derivado de plaqueta, um análogo de fator de crescimento derivado de plaqueta, fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento de nervo, um 25 derivado de carnitina, uridina, 5-hidróxi-1-metil-hidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, um inibidor de endopeptidase neutra, um antagonista de receptor de angiotensina II, um inibidor de enzima conversora de

endotelina, um antagonista de receptor de endotelina e um agente diurético é preferível; e a combinação com pelo menos um membro do grupo que consiste em um inibidor de aldose redutase, inibidor de enzima conversora de angiotensina, um inibidor de endopeptidase neutra, um antagonista de receptor de angiotensina II é mais preferível. Além disso, no uso para obesidade, a combinação com pelo menos um membro do grupo que consiste em um amplificador de sensibilidade à insulina, um inibidor de absorção de glicose, uma biguanida, um amplificador de secreção de insulina, um preparado de insulina, um antagonista receptor de glucagon, um estimulante de cinase de receptor de insulina, um inibidor de tripeptidil peptidase II, um inibidor de dipeptidil peptidase IV, um inibidor de proteína tirosina fosfatase-1B, um inibidor de glicogênio fosforilase, um inibidor de glicose-6-fosfatase, um inibidor de frutose-bisfosfatase, um inibidor de piruvato desidrogenase, um inibidor de gliconeogênese hepático, D-quiroinsitol, um inibidor de glicogênio sintase cinase-3, peptídeo-1 semelhante a glucagon, análogo de peptídeo-1 semelhante a glucagon, agonista de peptídeo-1 semelhante a glucagon, amilina, um análogo de amilina, um agonista de amilina, um agonista β_3 -adrenoreceptor e um supressor de apetite é preferível; e a combinação com pelo menos um membro do grupo que consiste em um agonista β_3 -adrenoreceptor e um supressor de apetite é mais preferível.

Quando as composições farmacêuticas da presente invenção são empregadas no tratamento prático, diversas

formas de dosagem são utilizadas dependendo de seus usos. Como exemplos das formas de dosagem, pós, grânulos, grânulos finos, xaropes secos, comprimidos, cápsulas, injeções, soluções, ungüentos, supositórios, cataplasmas e similares
5 são ilustrados, os quais são administrados por via oral ou parenteral.

Essas composições farmacêuticas podem ser preparadas pela mistura com ou por diluição e dissolução de um aditivo farmacêutico apropriado como excipientes,
10 desintegrantes, aglutinantes, lubrificantes, diluentes, tampões, isotonicidades, anti-sépticos, agentes umectantes, emulsificantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes, auxiliares de dissolução e similares, e formulação da mistura como convencional. No caso do uso do
15 composto da presente invenção em combinação com as drogas diferentes de inibidores de SGLT2, elas podem ser preparadas por formulação de cada ingrediente ativo junto ou individualmente.

Quando as composições farmacêuticas da presente
20 invenção são empregadas no tratamento prático, a dosagem de um composto representado pela fórmula geral (I) acima ou um sal farmaceuticamente aceitável como mesmo como o ingrediente ativo é apropriadamente decidida dependendo da idade, sexo, peso corpóreo e grau de sintomas e tratamento
25 de cada paciente, que está compreendido aproximadamente na faixa de 0,1 a 1,000 mg por dia por ser humano adulto no caso de administração oral e aproximadamente na faixa de 0,01 a 300 mg por dia por ser humano adulto no caso de

administração parenteral e a dose diária pode ser dividida em uma a várias doses por dia e administrada de forma adequada. Além disso, no caso do uso do composto da presente invenção em combinação com as drogas diferentes dos
5 inibidores de SGLT2, a dosagem do composto da presente invenção pode ser diminuída apropriadamente e de modo ocasional dependendo da dosagem das drogas diferentes dos inibidores de SGLT2.

A presente invenção é adicionalmente ilustrada em
10 mais detalhes por intermédio dos seguintes Exemplos de Referência, Exemplos e Exemplos de teste. Contudo, a presente invenção não é limitada aos mesmos.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 1

1,2-diidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-
15 3-ona

A uma solução de álcool 4-isopropoxibenzílico (0,34g) em tetraidrofurano (6 ml) foram adicionados trietilamina (0,28 ml) e cloreto de metanosulfonila (0,16 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30
20 minutos. O material insolúvel resultante foi removido por filtração. A solução obtida de metanosulfonato de 4-isopropoxibenzila em tetraidrofurano foi adicionada a uma suspensão de hidreto de sódio (60%, 81mg) e acetoacetato de metila (02,0 ml) em 1,2-dimetoxietano (10 ml) e a mistura
25 foi agitada a 80°C durante a noite. A mistura de reação foi derramada em uma solução de hidrogeno-carbonato de sódio aquosa saturada e a mistura resultante foi extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca

sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em tolueno (5 ml). Hidrazina anidra (0,19 ml) foi adicionada à solução e a mistura foi agitada a 80°C durante a noite. O solvente
 5 foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: diclorometano/metano = 10/1) para fornecer 1,2-diidro-4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona (95 mg).

¹HRMN(DMSO-d₆) δ ppm:

10 1,22 (6H,d,J=6,0Hz), 1,99 (3H,s), 3,45 (2H,s), 4,40-4,60 (1H,m),
 6,65-6,60 (2H,m), 6,95-6,70 (2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 2

1,2-diidro-5-metil-4-[(4-propilfenil)metil]-3H-pirazol-3-ona

O composto título foi preparado em um modo similar
 15 àquele descrito no Exemplo de Referência 1 utilizando álcool 4-propilbenzílico ao invés de álcool 4-isopropoxibenzílico.

¹HRMN(DMSO-d₆) δ ppm:

0,75-0,95 (3H,m), 1,45-1,65 (2H,m), 1,99 (3H,s), 2,40-2,55 (2H,m),
 3,32 (2H,s), 6,95-7,10 (4H,m).

20 EXEMPLO DE REFERÊNCIA 3

1,2-diidro-4-[(4-isobutilfenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3- ona

O composto título foi preparado em um modo similar
 àquele descrito no Exemplo de Referência 1 utilizando álcool
 25 4-isobutilbenzílico ao invés de álcool 4-isopropoxibenzílico.

¹HRMN(DMSO-d₆) δ ppm:

0,83 (6H,d,J=6,6Hz), 1,70-1,85 (1H,m), 1,99 (3H,s), 2,30-2,45

(2H,m), 3,50 (2H,s), 6,90-7,10 (4H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 4

1,2-diidro-5-metil-4-[(4-propoxifenil)metil]-3H-pirazol-3-ona

5 O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 1 utilizando álcool 4-propoxibenzílico ao invés de álcool 4-isopropoxibenzílico.
¹HRMN(DMSO-d₆) δ ppm:

0,95 (3H,t,J=7,4Hz), 1,60-1,75 (2H,m), 1,98 (3H,s), 3,46 (2H,s),
 10 3,75-3,90 (2H,m), 6,70-6,85 (2H,m), 6,95-7,10 (2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 5

4-[(4-etoxifenil)metil]-1,2-diidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 1 utilizando álcool
 15 4-etoxibenzílico ao invés de álcool 4-isopropoxibenzílico.

¹HRMN(DMSO-d₆) δ ppm:

1,20-1,35 (3H,m), 1,98 (3H,s), 3,46 (2H,s), 3,85-4,05 (2H,m),
 6,70-6,85 (2H,m), 6,95-7,10 (2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 6

1,2-diidro-5-metil-4-[(4-trifluormetilfenil)metil]-3H-pirazol-3-ona

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 1 utilizando álcool
 4-trifluormetilbenzílico ao invés de álcool 4-isopropoxibenzílico.
 25 isopropoxibenzílico.

¹HRMN(DMSO-d₆) δ ppm:

2,02 (3H,s), 3,64 (2H,s), 7,30-7,45 (2H,m), 7,55-7,70 (2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 74-[(4-terc-butilfenil)metil-1,2-diidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 1 utilizando álcool 4-terc-butilbenzílico ao invés de álcool 4-isopropoxibenzílico.

¹HRMN(DMSO-d₆) δ ppm:

1,24 (9H,s), 2,01 (3H,s), 3,49 (2H,s), 7,00-7,15 (2H,m), 7,15-7,30 (2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 84-[(4-butoxifenil)-metil-1,2-diidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 1 utilizando álcool 4-butoxibenzílico ao invés de álcool 4-isopropoxibenzílico.

¹HRMN(DMSO-d₆) δ ppm:

0,91 (3H,t,J=7,4Hz), 1,30-1,50 (2H,m), 1,55-1,75 (2H,m), 1,98 (3H,s), 3,46 (2H,s), 3,80-3,95 (2H,m), 6,70-6,85 (2H,m), 6,95-7,10 (2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 91,2-diidro-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-3H-pirazol-3-ona

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 1 utilizando álcool 4-(metiltio)benzílico ao invés de álcool 4-isopropoxibenzílico.

¹HRMN(DMSO-d₆) δ ppm:

1,99 (3H,s), 2,42 (3H,s), 3,50 (2H,s), 7,05-7,20 (4H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 105-etil-1,2-diidro-4-[(4-metiltiofenil)metil]-3H-pirazol-3-ona

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 1 utilizando álcool 4-(metiltio)benzílico ao invés de álcool 4-isopropoxibenzílico e utilizando 3-oxopentanoato de metila ao invés de acetoacetato de metila.

$^1\text{HRMN}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm:

1,02 (3H, t, J=7,6Hz), 2,39 (2H, q, J=7,6Hz), 2,42 (3H, s), 3,51 (2H, s), 7,05-7,20 (4H, m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 111,2-diidro-4-[(4-isopropilfenil)-metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona

A uma suspensão de hidreto de sódio (60%, 40 mg) em 1,2-dimetoxietano (1 ml) foram adicionados acetoacetato de metila (0,11 ml), cloreto de 4-isopropilbenzila (0,17 g) e uma quantidade catalítica de iodeto de sódio e a mistura foi agitada a 80°C durante a noite. A mistura reacional foi derramada em uma solução de hidrogeno carbonato sódio aquosa e saturada e a mistura foi extraída com éter de dietílico. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em tolueno (1 ml). Hidrazina anidra (0,094 ml) foi adicionada à solução e a mistura foi agitada a 80°C durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente:

diclorometano/metanol = 10/1) para fornecer 1,2-diidro-4-
[(4-isopropilfenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona (0,12 g).

$^1\text{HRMN}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm:

1,16 (6H, d, $J=6,9\text{Hz}$), 2,01 (3H, s), 2,70-2,90 (1H, m), 3,49 (2H, s),
5 6,95-7,20 (4H, m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 12

4-[(4-etilfenil)metil]-1,2-diidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona

O composto título foi preparado em um modo similar
àquele descrito no Exemplo de Referência 11 utilizando
10 cloreto de 4-etilbenzila ao invés de cloreto de 4-
isopropilbenzila.

$^1\text{HRMN}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm:

1,13 (3H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 2,00 (3H, s), 2,45-2,60 (2H, m), 3,49 (2H, s),
7,00-7,15 (4H, m).

15 EXEMPLO DE REFERÊNCIA 13

1,2-diidro-5-metil-4-[(4-metilfenil)metil]-3H-pirazol-3-ona

O composto título foi preparado em um modo similar
àquele descrito no Exemplo de Referência 11 utilizando
brometo de 4-metilbenzila ao invés de cloreto de 4-
20 isopropilbenzila.

$^1\text{HRMN}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm:

1,98 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,48 (2H, s), 6,95-7,10 (4H, m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 14

4-benzil-1,2-diidro-5-trifluormetil-3H-pirazol-3-ona

25 O composto título foi preparado em um modo similar
àquele descrito no Exemplo de Referência 11 utilizando
trifluoracetoacetato de etila ao invés de acetoacetato de
metila e utilizando brometo de benzila ao invés de cloreto

de 4-isopropilbenzila.

$^1\text{HRMN}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm:

3,73 (2H,s), 7,05-7,35 (5H,m), 12,50-13,10 (1H,brs).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 15

5 1,2-diidro-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 11 utilizando brometo de 4-metoxibenzila ao invés de cloreto de 4-isopropilbenzila.

10 $^1\text{HRMN}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm:

1,99 (3H,s), 3,47 (2H,s), 3,69 (3H,s), 6,75-6,85 (2H,m), 7,00-7,10 (2H,m), 8,70-11,70 (2H,br).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 16

4-benzil-1,2-diidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona

15 O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 11 utilizando brometo de benzila ao invés de cloreto de 4-isopropilbenzila.

$^1\text{HRMN}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm:

20 2,00 (3H,s), 3,54 (2H,s), 7,05-7,30 (5H,s).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 17

4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol

25 A uma suspensão de 1,2-diidro-4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona (46 mg), acetobromo- α -D-glicose (99 mg) e peneiras moleculares 4A em tetraidrofurano (3 ml) foi adicionado carbonato de prata (66 mg) e a mistura foi agitada sob sombra da luz a 65°C durante

a noite. A mistura de reação foi purificada por cromatografia de coluna em aminopropil sílica gel (eluente: tetraidrofurano). A purificação adicional por cromatografia em camada delgada preparativa em sílica gel (solvente de desenvolvimento: acetato de etila/hexano = 2/1) forneceu 4-
 5 [(4-isopropóxi-fenil) metil]-5-metil-3(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol (42 mg).

$^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

1,25-1,35 (6H,m), 1,88 (3H,s), 2,01 (3H,s), 2,03 (3H,s), 2,05
 10 (3H,s), 2,10 (3H,s), 3,45-3,65 (2H,m), 3,80-3,90 (1H,m), 4,13
 (1H,dd,J=2,3, 12,4Hz), 4,31 (1H,dd,J=4,0, 12,4Hz), 4,40-4,55
 (1H,m), 5,15-5,35 (3H,m), 5,50-5,60 (1H,m), 6,70-6,80 (2H,m),
 6,95-7,05 (2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 18

15 5-metil-4-[(4-propilfenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 17 utilizando 1,2-diidro-5-metil-4-[(4-propilfenil)metil]-3H-pirazol-3-ona ao
 20 invés de 1,2-diidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona.

$^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

0,91 (3H,t,J=7,3Hz), 1,50-1,65 (2H,m), 1,86 (3H,s), 2,01 (3H,s),
 2,03 (3H,s), 2,05 (3H,s), 2,10 (3H,s), 2,45-2,55 (2H,m), 3,55
 25 (1H,d,J=15,8Hz), 3,63 (1H,d,J=15,8Hz), 3,80-3,90 (1H,m), 4,13
 (1H,dd,J=2,3, 12,4Hz), 4,30 (1H,dd,J=3,9, 12,4Hz), 5,15-5,35
 (3H,m), 5,50-5,60 (1H,m), 7,00-7,20 (4H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 194-[(4-isobutilfenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 17 utilizando 1,2-diidro-4-[(4-isobutilfenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona ao invés de 1,2-diidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona.

$^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

0,87 (6H,d,J=6,6Hz), 1,70-1,85 (1H,m), 1,87 (3H,s), 2,01 (3H,s), 2,03 (3H,s), 2,06 (3H,s), 2,10 (3H,s), 2,40 (2H,d,J=7,2Hz), 3,56 (1H,d,J=15,8Hz), 3,63 (1H,d,J=15,8Hz), 3,80-3,90 (1H,m), 4,14 (1H,dd,J=2,3, 12,4Hz), 4,31 (1H,dd,J=4,0, 12,4Hz), 5,15-5,35 (3H,m), 5,50-5,60 (1H,m), 6,95-7,10 (4H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 205-metil-4-[(4-propoxifenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 17 utilizando 1,2-diidro-5-metil-4-[(4-propoxifenil)metil]-3H-pirazol-3-ona ao invés de 1,2-diidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona.

$^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

1,01 (3H,t,J=7,4Hz), 1,70-1,85 (2H,m), 1,89 (3H,s), 2,01 (3H,s), 2,03 (3H,s), 2,06 (3H,s), 2,10 (3H,s), 3,53 (1H,d,J=15,7Hz), 3,59 (1H,d,J=15,7Hz), 3,80-3,95 (3H,m), 4,14 (1H,dd,J=2,3, 12,4Hz), 4,31 (1H,dd,J=4,0, 12,4Hz), 5,15-5,35 (3H,m), 5,50-5,60 (1H,m), 6,70-6,80 (2H,m), 6,95-7,10 (2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 214-[(4-etoxifenil)-metil-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar
 5 àquele descrito no Exemplo de Referência 17 utilizando 4-
 [(4-etoxifenil)metil]-1,2-diidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona ao
 invés de 1,2-diidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3H-
 pirazol-3-ona.

¹HRMN(CDCl₃) δ ppm:

10 1,38 (3H,t,J=7,0Hz), 1,89 (3H,s), 2,01 (3H,s), 2,03 (3H,s), 2,06
 (3H,s), 2,10 (3H,s), 3,53 (1H,d,J=15,8Hz), 3,59 (1H,d,J= 15,8
 Hz), 3,80-3,90 (1H,m), 3,98 (2H,q,J=7,0Hz), 4,13 (1H,dd,J= 2,3,
 12,4Hz), 4,31 (1H,dd,J=4,0, 12,4Hz), 5,15-5,30 (3H,m), 5,50-
 5,60 (1H,m), 6,70-6,80 (2H,m), 6,95-7,10 (2H,m).

15 EXEMPLO DE REFERÊNCIA 225-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosilóxi)-4-
[(4-trifluormetilfenil)metil]-1H-pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar
 àquele descrito no Exemplo de Referência 17 utilizando 1,2-
 20 diidro-5-metil-4-[(4-trifluormetilfenil)metil]-3H-pirazol-3-
 ona ao invés de 1,2-diidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-
 metil-3H-pirazol-3-ona.

¹HRMN(CDCl₃) δ ppm:

1,85 (3H,s), 2,01 (3H,s), 2,03 (3H,s), 2,06 (3H,s), 2,14 (3H,s),
 25 3,65 (1H,d,J=15,9Hz), 3,71 (1H,d,J=15,9Hz), 3,80-3,90 (1H,m),
 4,14 (1H,dd,J=2,4, 12,4Hz), 4,31 (1H,dd,J=4,0, 12,4Hz), 5,15-
 5,40 (3H,m), 5,55-5,65 (1H,m), 7,20-7,30 (2H,m), 7,45-7,55
 (2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 234-[(4-terc-butilfenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 17 utilizando 4-[(4-terc-butilfenil)metil]-1,2-diidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona ao invés de 1,2-diidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona.

$^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

1,27(9H,s), 1,84(3H,s), 2,01(3H,s), 2,03(3H,s), 2,06(3H,s), 2,14(3H,s), 3,56(1H,d,J=15,8Hz), 3,64(1H,d,J=15,8Hz), 3,80-3,90(1H,m), 4,13(1H,dd,J=2,3, 12,4Hz), 4,31(1H,dd,J=4,0, 12,4Hz), 5,15-5,30(3H,m), 5,50-5,60(1H,m), 7,00-7,10(2H,m), 7,20-7,30(2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 244-[(4-butoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 17 utilizando 4-[(4-butoxifenil)metil]-1,2-diidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona ao invés de 1,2-diidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona.

$^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

0,96(3H,t,J=7,4Hz), 1,40-1,55(2H,m), 1,65-1,80(2H,m), 1,88(3H,s), 2,01(3H,s), 2,03(3H,s), 2,06(3H,s), 2,10(3H,s), 3,52(1H,d,J=15,8Hz), 3,59(1H,d,J=15,8Hz), 3,80-3,90(1H,m), 3,91(2H,t,J=6,5Hz), 4,13(1H,dd,J=2,3, 12,4Hz), 4,31(1H,dd,J=4,0, 12,4Hz), 5,15-5,30(3H,m), 5,50-5,60(1H,m), 6,70-6,80

(2H,m), 6,95-7,10 (2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 25

5-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol

5 O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 17 utilizando 1,2-diidro-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-3H-pirazol-3-ona ao invés de 1,2-diidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona.

10 $^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

1,88 (3H,s), 2,01 (3H,s), 2,03 (3H,s), 2,07 (3H,s), 2,12 (3H,s), 2,44 (3H,s), 3,50-3,65 (2H,m), 3,80-3,90 (1H,m), 4,13 (1H,dd,J=2,4, 12,4Hz), 4,31 (1H,dd,J=4,1, 12,4Hz), 5,15-5,30 (3H,m), 5,55-5,65 (1H,m), 7,00-7,10 (2H,m), 7,10-7,20 (2H,m), 8,65-8,85
15 (1H,brs).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 26

5-etil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol

20 O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 17 utilizando 5-etil-1,2-diidro-4-[(4-metiltiofenil)metil]-3H-pirazol-3-ona ao invés de 1,2-diidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona.

$^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

25 1,13 (3H,t,J=7,6Hz), 1,88 (3H,s), 2,01 (3H,s), 2,03 (3H,s), 2,06 (3H,s), 2,44 (3H,s), 2,45-2,55 (2H,m), 3,50-3,70 (2H,m), 3,80-3,90 (1H,m), 4,05-4,20 (1H,m), 4,31 (1H,dd,J=4,0, 12,4Hz), 5,15-5,35 (3H,m), 5,55-5,65 (1H,m), 7,00-7,10 (2H,m), 7,10-

7,20 (2H,m) , 8,80-9,20 (1H,brs) .

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 27

4-[(4-isopropilfenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol

5 O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 17 utilizando 1,2-diidro-4-[(4-isopropilfenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona ao invés de 1,2-diidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona.

10 $^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

1,20 (6H,d,J=6,9Hz) , 1,85 (3H,s) , 2,01 (3H,s) , 2,03 (3H,s) , 2,06 (3H,s) , 2,13 (3H,s) , 2,75-2,90 (1H,m) , 3,56 (1H,d,J= 15,8Hz) , 3,63 (1H,d,J=15,8Hz) , 3,80-3,90 (1H,m) , 4,05-4,20 (1H,m) , 4,31 (1H,dd,J=4,0, 12,4Hz) , 5,15-5,35 (3H,m) , 5,50-5,60 (1H,m) ,
15 7,00-7,15 (4H,m) , 8,70-9,30 (1H,brs) .

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 28

4-[(4-metiltiofenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-5-trifluormetil-1H-pirazol

A uma solução de 1,2-diidro-4-[(4-metiltiofenil)-metil]-5-trifluormetil-3H-pirazol-3-ona (2,0 g) em acetonitrila (100 ml) foram adicionados acetobromo- α -D-glicose (3,1 g) e carbonato de potássio (1,1 g) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Água foi adicionada à mistura reacional e a mistura resultante
25 foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução de hidrogeno carbonato sódio aquosa saturada e salmoura e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi

purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila = 1/1) para fornecer 4-[(4-metiltiofenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-5-trifluormetil-1H-pirazol (2,0 g).

5 $^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

1,91(3H,s), 2,03(3H,s), 2,04(3H,s), 2,09(3H,s), 2,45(3H,s), 3,73(2H,s), 3,75-3,90(1H,m), 4,15-4,35(2H,m), 5,15-5,65(4H,m), 7,00-7,20(4H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 29

10 4-benzil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-5-trifluormetila-1H-pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 28 utilizando 4-benzil-1,2-diidro-5-trifluormetil-3H-pirazol-3-ona ao invés de 1,2-diidro-4-[(4-metiltiofenil)metil]-5-trifluormetil-3H-pirazol-3-ona.

$^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

1,89(3H,s), 2,02(3H,s), 2,04(3H,s), 2,08(3H,s), 3,70-3,90(3H,m), 4,15-4,30(2H,m), 5,10-5,50(4H,m), 7,10-7,30(5H,m).

20

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 30

4-[(4-metoxifenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-5-trifluormetil-1H-pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 28 utilizando 1,2-diidro-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-trifluormetil-3H-pirazol-3-ona ao invés de 1,2-diidro-4-[(4-metiltiofenil)metil]-5-trifluormetil-3H-pirazol-3-ona.

$^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

1,93 (3H,s), 2,03 (3H,s), 2,05 (3H,s), 2,09 (3H,s), 3,65-3,75 (2H,m), 3,77 (3H,s), 3,75-3,90 (1H,m), 4,15-4,35 (2H,m), 5,10-5,45 (4H,m), 6,75-6,85 (2H,m), 7,00-7,15 (2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 31

5 4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 17 utilizando 1,2-diidro-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona ao
10 invés de 1,2-diidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona.

$^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

1,89 (3H,s), 2,02 (3H,s), 2,03 (3H,s), 2,05 (3H,s), 2,10 (3H,s), 3,45-3,65 (2H,m), 3,76 (3H,s), 3,80-3,90 (1H,m), 4,11 (1H,dd,J=2,2, 12,4Hz), 4,30 (1H,dd,J=4,0, 12,4Hz), 5,15-5,35 (3H,m),
15 5,50-5,60 (1H,m), 6,70-6,85 (2H,m), 7,00-7,10 (2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 32

4-benzil-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol

20 O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 17 utilizando 4-benzil-1,2-diidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona ao invés de 1,2-diidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona.

25 $^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

1,86 (3H,s), 2,01 (3H,s), 2,03 (3H,s), 2,06 (3H,s), 2,11 (3H,s), 3,59 (1H,d,J=15,8Hz), 3,66 (1H,d,J=15,8Hz), 3,80-3,90 (1H,m), 4,11 (1H,dd,J=2,3, 12,4Hz), 4,30 (1H,dd,J=4,0, 12,4Hz), 5,15-

5,30 (3H,m), 5,50-5,65 (1H,m), 7,05-7,30 (5H,m), 8,75-9,55 (1H,brs).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 33

4-[(4-metoxifenil)metil]-1,5-dimetil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosilóxi)pirazol

5

Uma suspensão de 4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol (18 mg), carbonato de potássio (14 mg) e iodometano (4,7 mg) em acetonitrila (2 ml) foi agitada a 75°C durante a noite.

10 A mistura de reação foi filtrada através de Celite® e o solvente do filtrado foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de camada delgada preparativa em sílica gel (solvente de desenvolvimento: benzeno/acetona = 2/1) para fornecer 4-[(4-metoxifenil)metil]-1,5-dimetil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosilóxi)pirazol (4 mg).

¹HRMN(CDCl₃) δ ppm:

1,90 (3H,s), 2,01 (3H,s), 2,03 (3H,s), 2,06 (3H,s), 2,07 (3H,s), 3,45-3,60 (2H,m), 3,60 (3H,s), 3,76 (3H,s), 3,80-3,90 (1H,m), 4,13 (1H,dd,J=2,4, 12,4Hz), 4,29 (1H,dd,J=4,1, 12,4Hz), 5,15-5,30 (3H,m), 5,50-5,60 (1H,m), 6,70-6,80 (2H,m), 7,00-7,10 (2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 34

1-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosilóxi)-5-trifluormetil pirazol

25

Uma suspensão de 4-[(4-metiltiofenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosilóxi)-5-trifluorometil-1H-pirazol (30 mg), carbonato de potássio (8,0 mg) e

iodometano (8,2 mg) em tetraidrofurano (1 ml) foi agitada a 75°C durante a noite. A mistura de reação foi filtrada através de Celite®, e o solvente do filtrado foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de camada delgada preparativa em sílica gel (solvente de desenvolvimento: diclorometano/acetato de etila = 5/1) para fornecer 1-metil-4-[(4-metiltiofenil) metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-5-trifluormetilpirazol (13 mg).

10 $^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

1,89 (3H,s), 2,02 (3H,s), 2,04 (3H,s), 2,07 (3H,s), 2,44 (3H,s), 3,65-3,95 (6H,m), 4,14 (1H,dd,J=2,3, 12,4Hz), 4,29 (1H,dd,J=4,3, 12,4Hz), 5,15-5,35 (3H,m), 5,50-5,65 (1H,m), 7,00-7,20 (4H,m).

15

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 35

1-etil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-5-trifluormetil pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 34 utilizando iodoetano ao invés de iodometano.

20 $^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

1,40 (3H,t,J=7,2Hz), 1,90 (3H,s), 2,02 (3H,s), 2,04 (3H,s), 2,06 (3H,s), 2,44 (3H,s), 3,77 (2H,s), 3,80-3,90 (1H,m), 4,05-4,20 (3H,m), 4,27 (1H,dd,J=4,5, 12,4Hz), 5,10-5,35 (3H,m), 5,55-5,65 (1H,m), 7,00-7,10 (2H,m), 7,10-7,20 (2H,m).

25

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 36

4-[(4-metiltiofenil)metil]-1-propil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-5-trifluormetil pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 34 utilizando 1-iodopropano ao invés de iodometano.

$^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

5 0,92 (3H,t,J=7,4Hz), 1,75-1,90 (2H,m), 1,89 (3H,s), 2,02 (3H,s),
2,04 (3H,s), 2,06 (3H,s), 2,44 (3H,s), 3,72 (2H,s), 3,80-
3,90 (1H,m), 3,90-4,05 (2H,m), 4,12 (1H,dd,J=2,3, 12,4Hz),
4,27 (1H,dd,J=4,5, 12,4Hz), 5,10-5,35 (3H,m), 5,55-5,65 (1H,m),
7,00-7,10 (2H,m), 7,10-7,20 (2H,m).

10

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 37

3-(β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil) metil] -5-
metil-1H-pirazol

A uma solução de 4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-
15 pirazol (61 mg) em etanol (3 ml) foi adicionada 1 mol/L de
solução de hidróxido de sódio aquosa (0,53 ml) e a mistura
foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O solvente
foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado
por extração de fase sólida em ODS (solvente de lavagem:
20 água destilada, eluente: metanol para fornecer 3-(β -D-
glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metil-1H-
pirazol (39 mg).

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

1,26 (6H,d,J=5,9Hz), 2,05 (3H,s), 3,25-3,45 (4H,m), 3,55-3,75
25 (3H,m), 3,75-3,90 (1H,m), 4,45-4,60 (1H,m), 5,00-5,10 (1H,m),
6,70-6,80 (2H,m), 7,00-7,15 (2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 383-(β-D-glicopiranosilóxi)-5-metil-4-[(4-propilfenil) metil]
-1H-pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar
 5 àquele descrito no Exemplo de Referência 37 utilizando 5-
 metil-4-[(4-propilfenil) metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-
 D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol ao invés de 4-[(4-
 isopropoxifenil)-metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-
 D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol.

10 ¹HRMN(CD₃OD) δ ppm:

0,91(3H,t,J=7,5Hz), 1,50-1,65(2H,m), 2,05(3H,s), 2,45-2,60
 (2H,m), 3,25-3,45(4H,m), 3,55-3,75(3H,m), 3,83(1H,d,J=
 11,9Hz), 5,00-5,10(1H,m), 7,00-7,15(4H,m).

EXEMPLO 39

15 3-(β-D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isobutilfenil) metil]-5-
 metil-1H-pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar
 àquele descrito no Exemplo de Referência 37 utilizando 4-
 [(4-isobutilfenil) metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-
 20 β-D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol ao invés de 4-[(4-
 isopropoxifenil)-metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-
 D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol.

¹HRMN(CD₃OD) δ ppm:

0,87(6H,d,J=6,6Hz), 1,70-1,90(1H,m), 2,04(3H,s), 2,41(2H,d,
 25 J=7,1Hz), 3,25-3,45(4H,m), 3,55-3,90(4H,m), 5,00-5,10(1H,m),
 6,95-7,15(4H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 403-(β-D-glicopiranosilóxi)-5-metil-4-[(4-propoxifenil) metil]
-1H-pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar
 5 àquele descrito no Exemplo de Referência 37 utilizando 5-
 metil-4-[(4-propoxifenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-
 D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol ao invés de 4-[(4-
 isopropoxifenil)-metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-
 D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol.

10 ¹HRMN(CD₃OD) δ ppm:

1,02 (3H,t,J=7,4Hz), 1,65-1,80 (2H,m), 2,05 (3H,s), 3,25-3,45
 (4H,m), 3,60-3,75 (3H,m), 3,80-3,90 (3H,m), 5,00-5,10 (1H,m),
 6,70-6,85 (2H,m), 7,05-7,15 (2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 41

15 4-[(4-etoxifenil)metil]-3-(β-D-glicopiranosilóxi)-5-metil-
1H-pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar
 àquele descrito no Exemplo de Referência 37 utilizando 4-
 [(4-etoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-
 20 glicopiranosilóxi)-1H-pirazol ao invés de 4-[(4-
 isopropoxifenil)-metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-
 D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol.

¹HRMN(CD₃OD) δ ppm:

1,34 (3H,t,J=7,0Hz), 2,05 (3H,s), 3,25-3,45 (4H,m), 3,60-3,75
 25 (3H,m), 3,80-3,90 (1H,m), 3,97 (2H,q,J=7,0Hz), 5,00-5,10
 (1H,m), 6,70-6,85 (2H,m), 7,05-7,15 (2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 423-(β -D-glicopiranosilóxi)-5-metil-4-[(4-trifluormetilfenil)metil]-1H-pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 37 utilizando 5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-trifluormetilfenil)metil]-1H-pirazol ao invés de 4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol.

¹HRMN(CD₃OD) δ ppm:

2,08 (3H,s), 3,20-3,40 (4H,m), 3,67 (1H,dd,J=5,0, 11,9Hz), 3,75-3,90 (3H,m), 5,00-5,10 (1H,m), 7,30-7,45 (2H,m), 7,45-7,60 (2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 43

4-[(4-terc-butilfenil)metil]-3-(β -D-glicopiranosilóxi)-5-metil-1H-pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 37 utilizando 4-[(4-terc-butilfenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol ao invés de 4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol.

¹HRMN(CD₃OD) δ ppm:

1,28 (9H,s), 2,06 (3H,s), 3,25-3,45 (4H,m), 3,60-3,90 (4H,m), 5,00-5,10 (1H,m), 7,05-7,15 (2H,m), 7,20-7,30 (2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 444-[(4-butoxifenil)metil]-3-(β -D-glicopiranosilóxi)-5-metil-1H-pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 37 utilizando 4-[(4-butoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol ao invés de 4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol.

¹HRMN(CD₃OD) δ ppm:

0,97(3H,t,J=7,4Hz), 1,40-1,55(2H,m), 1,65-1,80(2H,m), 2,05(3H,s), 3,30-3,45(4H,m), 3,60-3,75(3H,m), 3,83(1H,d,J= 12,0 Hz), 3,91(2H,t,J=6,4Hz), 5,00-5,10(1H,m), 6,70-6,85 (2H,m), 7,05-7,15(2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 45

3-(β-D-glicopiranosilóxi)-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-1H-pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 37 utilizando 5-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol ao invés de 4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol.

¹HRMN(CD₃OD) δ ppm:

2,06(3H,s), 2,42(3H,s), 3,20-3,45(4H,m), 3,55-3,75(3H,m), 3,80-3,90(1H,m), 5,00-5,10(1H,m), 7,05-7,20(4H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 46

5-etil-3-(β-D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-metiltiofenil)metil]-1H-pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 37 utilizando 5-

etil-4- [(4-metiltiofenil)metil] -3- (2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol ao invés de 4-[(4-isopropoxifenil)-metil] -5- metil -3- (2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol.

5 $^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

1,06 (3H,t,J=7,6Hz), 2,42 (3H,s), 2,47 (2H,q,J=7,6Hz), 3,25-3,45 (4H,m), 3,60-3,80 (3H,m), 3,80-3,90 (1H,m), 5,00-5,10 (1H,m), 7,10-7,20 (4H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 47

10 3-(β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropilfenil) metil] 5-metil-1H-pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 37 utilizando 5-metil-4-[(4-isopropilfenil)metil]-5-metil-3- (2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol ao invés de 4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol.

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

1,20 (6H,d,J=6,9Hz), 2,05 (3H,s), 2,75-2,90 (1H,m), 3,25-3,45 (4H,m), 3,55-3,90 (4H,m), 5,00-5,10 (1H,m), 7,00-7,15 (4H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 48

3-(β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-metiltiofenil) metil] 5-trifluormetil-1H-pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 37 utilizando 4-[(4-metiltiofenil)metil] -3- (2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-5-trifluormetil-1H-pirazol ao invés de 4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-

acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol.

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

2,42 (3H,s), 3,25-3,50 (4H,m), 3,69 (1H,dd,J=4,9, 12,0Hz),
3,75-3,90 (3H,m), 4,90-5,10 (1H,m), 7,10-7,20 (4H,m).

5

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 49

4-benzil-3-(β -D-glicopiranosilóxi)-5-trifluormetil-1H-
pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar
àquele descrito no Exemplo de Referência 37 utilizando 4-
10 benzil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-5-
trifluormetil-1H-pirazol ao invés de 4-[(4-isopropoxifenil)-
metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol.

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

15 3,25-3,45 (4H,m), 3,67 (1H,dd,J=5,3, 12,0Hz), 3,80-3,95 (3H,m),
4,97 (1H,d,J=7,4Hz), 7,05-7,25 (5H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 50

3-(β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-metoxifenil) metil] 5-
trifluormetil-1H-pirazol

20 O composto título foi preparado em um modo similar
àquele descrito no Exemplo de Referência 37 utilizando 4-
[(4-metoxifenil)metil] -3- (2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-
glicopiranosilóxi)-5-trifluormetil-1H-pirazol ao invés de 4-
[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-
25 acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol.

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

3,25-3,45 (4H,m), 3,67 (1H,d,J=5,4, 12,1Hz), 3,73 (3H,s), 3,75-
3,90 (3H,m), 4,90-5,00 (1H,m), 6,70-6,85 (2H,m), 7,05-7,15 (2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 513-(β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-metoxifenil) metil] 5-metil-
1H-pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar
 5 àquele descrito no Exemplo de Referência 37 utilizando 4-
 [(4-metiltioxifenil)metil] -5- metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-
 acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol ao invés de 4-[(4-
 isopropoxifenil)-metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -
 D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol.

10 $^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

2,04 (3H,s), 3,25-3,45 (4H,m), 3,55-3,75 (3H,m), 3,73 (3H,s),
 3,80-3,90 (1H,m), 5,00-5,10 (1H,m), 6,75-6,85 (2H,m), 7,05-7,15
 (2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 5215 4-benzil-3-(β -D-glicopiranosilóxi)-5-metil-1H-pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar
 àquele descrito no Exemplo de Referência 37 utilizando 4-
 benzil -5- metil -3- (2,3,4,6 -tetra- O -acetil- β -D-
 glicopiranosilóxi)-1H-pirazol ao invés de 4-[(4-
 20 isopropoxifenil)-metil] -5- metil -3- (2,3,4,6-tetra-O-
 acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol.

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

2,05 (3H,s), 3,25-3,45 (4H,m), 3,60-3,90 (4H,m), 5,00-5,10
 (1H,m), 7,05-7,25 (5H,m).

25

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 533-(β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-metoxifenil) metil] -1,5-
dimetil pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar

àquele descrito no Exemplo de Referência 37 utilizando 4-
 [(4-metoxifenil)metil]-1,5-dimetil-3-(2,3,4,6 -tetra- O -
 acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol ao invés de 4-[(4-
 isopropoxifenil)-metil] -5- metil -3- (2,3,4,6-tetra-O-
 5 acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol.

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

2,06 (3H,s), 3,25-3,45 (4H,m), 3,55-3,70 (6H,m), 3,73 (3H,s),
 3,75-3,90 (1H,m), 5,00-5,10 (1H,m), 6,70-6,80 (2H,m), 7,05-7,15
 (2H,m).

10

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 54

3-(β -D-glicopiranosilóxi)-1-metil-4-[(4-metiltiofenil)
 metil] -5-trifluormetilpirazol

O composto título foi preparado em um modo similar
 àquele descrito no Exemplo de Referência 37 utilizando 1-
 15 metil-4-[(4-metiltiofenil)metil] -3- (2,3,4,6-tetra-O-
 acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-5-trifluormetilpirazol ao
 invés de 4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-
 tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol.

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

20 2,42 (3H,s), 3,30-3,50 (4H,m), 3,69 (1H,dd,J=4,7, 12,0Hz),
 3,75-3,90 (6H,m), 5,25-5,35 (1H,m), 7,05-7,20 (4H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 55

1-etil-3-(β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-metiltiofenil) metil]
 -5-trifluormetilpirazol

25

O composto título foi preparado em um modo similar
 àquele descrito no Exemplo de Referência 37 utilizando 1-
 etil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -
 D-glicopiranosilóxi)-5-trifluormetilpirazol ao invés de 4-

[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol.

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

1,38 (3H,t,J=7,1Hz), 2,42 (3H,s), 3,30-3,50 (4H,m), 3,60-3,75
 5 (1H,m), 3,75-3,90 (3H,m), 4,14 (2H,q,J=7,1Hz), 5,25-5,35
 (1H,m), 7,05-7,20 (4H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 56

3-(β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-metiltiofenil) metil] -1-propil-5-trifluormetilpirazol

10 O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 37 utilizando 4-[(4-metiltiofenil)metil]-1-propil -3- (2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-5-trifluormetilpirazol ao invés de 4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol.
 15

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

0,90 (3H,t,J=7,4Hz), 1,75-1,90 (2H,m), 2,42 (3H,s), 3,30-3,50 (4H,m), 3,69 (1H,dd,J=4,9, 12,0Hz), 3,75-3,90 (3H,m), 4,00-4,10 (2H,m), 5,25-5,35 (1H,m), 7,05-7,20 (4H,m).

20 EXEMPLO DE REFERÊNCIA 57

3-(β -D-glicopiranosilóxi)-5-metil-4-[(4-metiltiofenil) metil] -1H-pirazol

5-metil-4-[(4-metilfenil)metil] -3- (2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol foi preparado em um modo
 25 similar àquele descrito no Exemplo de Referência 17 utilizando 1,2-diidro-5-metil-4-[(4-metilfenil)metil]-3H-pirazol-3-ona ao invés de 1,2-diidro-4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona. A seguir, o composto

título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 37 utilizando 5-metil-4-[(4-metilfenil)metil] -3- (2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol ao invés de 4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metil -3- (2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol.

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

2,04 (3H,s), 2,26 (3H,s), 3,25-3,45 (4H,m), 3,55-3,90 (4H,m), 5,00-5,10 (1H,m), 6,95-7,15 (4H,m).

10

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 58

4-[(4-etilfenil)metil]-3-(β -D-glicopiranosilóxi)-5-metil-1H-pirazol

4-[(4-etilfenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 17 utilizando 4-[(4-etilfenil)metil]-1,2-diidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona ao invés de 1,2-diidro-4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona. A seguir, o composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 37 utilizando 4-[(4-etilfenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol ao invés de 4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol.

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

1,18 (3H,t,J=7,6Hz), 2,04 (3H,s), 2,57 (2H,q,J=7,6Hz), 3,25-3,45 (4H,m), 3,55-3,90 (4H,m), 5,00-5,10 (1H,m), 6,95-7,20 (4H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 59

3-(β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-metilfenil) metil] -5-
trifluormetil-1H-pirazol

4-[(4-metilfenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-
 β -D-glicopiranosilóxi)-5-trifluormetila-1H- pirazol foi
 5 preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de
 Referência 28 utilizando 1,2-diidro-4-[(4-metilfenil)
 metil]-5-trifluormetil-3H-pirazol-3-ona ao invés de 1,2-
 diidro-4-[(4-metiltiofenil)metil]-5- trifluormetil -3H-
 pirazol-3-ona. A seguir, o composto título foi preparado em
 10 um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 37
 utilizando 4-[(4-metilfenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-
 acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-5-trifluormetil-1H- pirazol ao
 invés de 4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-
 tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol.
 15 $^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:
 2,25(3H,s), 3,20-3,45(4H,m), 3,55-3,70(1H,m), 3,70-3,90
 (3H,m), 4,80-4,95(1H,m), 6,90-7,15(4H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 60

4-[(4-etilfenil)metil]-3-(β -D-glicopiranosilóxi)-5-
 20 trifluormetil-1H-pirazol

4-[(4-etilfenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-
 β -D-glicopiranosilóxi)-5-trifluormetil-1H- pirazol foi
 preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de
 Referência 28 utilizando 4-[(4-etilfenil)metil]-1,2-diidro-
 25 4-[(4-metiltiofenil)metil]-5-trifluormetil-3H-pirazol-3-ona.
 A seguir, o composto título foi preparado em um modo similar
 àquele descrito no Exemplo de Referência 37 utilizando 4-
 [(4-etilfenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-

glicopiranosilóxi)-5-trifluormetil-1H- pirazol ao invés de 4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol.

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

5 1,18 (3H,t,J=7,6Hz), 2,50-2,60 (2H,m), 3,15-3,40 (4H,m), 3,55-3,65 (1H,m), 3,70-3,90 (3H,m), 4,80-4,95 (1H,m), 6,95-7,15 (4H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 61

3-(β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropilfenil)metil]-5-trifluormetil-1H-pirazol

10

4-[(4-isopropilfenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra -O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-5-trifluormetil-1H-pirazol foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 28 utilizando 1,2-diidro-4-[(4-isopropilfenil)-metil]-5-trifluormetil-3H-pirazol-3-ona ao invés de 1,2-diidro-4-[(4-metiltiofenil)metil]-5-trifluormetil-3H-pirazol-3-ona. A seguir, o composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 37 utilizando 4-[(4-isopropilfenil) metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-5-trifluormetil-1H-pirazol ao invés de 4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metil -3-(2,3,4,6-tetra -O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol.

20

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

1,20 (6H,d,J=6,9Hz), 2,75-2,85 (1H,m), 3,15-3,40 (4H,m), 3,55-3,65 (1H,m), 3,70-3,90 (3H,m), 4,80-4,95 (1H,m), 7,00-7,15 (4H,m).

25

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 62

4-[(4-clorofenil)metil]-3-(β -D-glicopiranosilóxi)-5-

trifluormetil-1H-pirazol

4-[(4-clorofenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-
 β -D-glicopiranosilóxi)-5-trifluormetil-1H-pirazol foi
 preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de
 5 Referência 28 utilizando 4-[(4-clorofenil)metil]-1,2-diidro-
 5-trifluormetil-3H-pirazol-3-ona ao invés de 1,2-diidro-4-
 [(4-metiltiofenil)metil]-5-trifluormetil-3H-pirazol-3-ona.

A seguir, o composto título foi preparado em um modo similar
 àquele descrito no Exemplo de Referência 37 utilizando 4-
 10 [(4-clorofenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-
 glicopiranosilóxi)-5-trifluormetila-1H-pirazol ao invés de
 4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-
 acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol.

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

15 3,20-3,40 (4H,m), 3,55-3,70 (1H,m), 3,75-3,90 (3H,m), 4,80-4,95
 (1H,m), 7,10-7,25 (4H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 63

3-(β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-
 metil-1-propilpirazol

20 A uma suspensão de 3-(β -D-glicopiranosilóxi)-4-
 [(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol (50 mg) e
 carbonato de cézio (0,20 g) em N,N-dimetilformamida (1 ml)
 foi adicionado 1-iodopropano (0,036 ml) a 50°C, e a mistura
 foi agitada durante a noite. Água foi adicionada à mistura
 25 reacional, e a mistura resultante foi purificada por
 extração de fase sólida em ODS (solvente de lavagem: água
 destilada, eluente; metanol). O material semi-purificado
 resultante foi purificado por cromatografia de coluna em

sílica gel (eluente: diclorometano/metanol = 8/1) para fornecer 3-(β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1-propilpirazol (28 mg).

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

5 0,87(3H,t,J=7,4Hz), 1,26(6H,d,J=6,0Hz), 1,65-1,80(2H,m),
2,07(3H,s), 3,25-3,45(4H,m), 3,55-3,75(3H,m), 3,75-3,95
(3H,m), 4,40-4,60(1H,m), 5,00-5,10(1H,m), 6,70-6,80(2H,m),
7,00-7,10(2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 64

10 1-etil-3-(β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropilfenil)-
metil]-5-metilpirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 63 utilizando iodoetano ao invés de 1-iodopropano.

15 $^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

1,26(6H,d,J=6,0Hz), 1,29(3H,t,J=7,2Hz), 2,08(3H,s), 3,25-
3,45(4H,m), 3,55-3,75(3H,m), 3,75-3,90(1H,m), 3,96(2H,q,J=
7,2Hz), 4,40-4,60(1H,m), 5,00-5,10(1H,m), 6,70-6,80(2H,m),
7,00-7,10(2H,m).

20 EXEMPLO DE REFERÊNCIA 65

1-etil-3-(β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-metoxifenil)-metil]-
5-metilpirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 63 utilizando 3-(β -
25 D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-1H-
pirazol ao invés de 3-(β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-
isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol e utilizando
iodoetano ao invés de 1-iodopropano.

¹HRMN(CD₃OD) δ ppm:

1,29(3H,t,J=7,1Hz), 2,07(3H,s), 3,20-3,45(4H,m), 3,55-3,75
(6H,m), 3,82(1H,dd,J=2,0, 12,0Hz), 3,90-4,05(2H,m), 5,00-
5,10(1H,m), 6,70-6,85(2H,m), 7,05-7,15(2H,m).

5

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 66

3-(β-D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-metoxifenil)-metil]-5-metil-
1-propilpirazol

O composto título foi preparado em um modo similar
àquele descrito no Exemplo de Referência 63 utilizando 3-(β-
10 D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-1H-
pirazol ao invés de 3-(β-D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-
isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol.

¹HRMN(CD₃OD) δ ppm:

0,87(3H,t,J=7,5Hz), 1,65-1,80(2H,m), 2,07(3H,s), 3,35-3,45
15 (4H,m), 3,60-3,75(3H,m), 3,73(3H,s), 3,75-3,85(1H,m), 3,85-
3,95(2H,m), 5,00-5,10(1H,m), 6,70-6,85(2H,m), 7,00-7,15
(2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 67

1-etil-4-[(4-etoxifenil)metil]-3-(β-D-glicopiranosilóxi)-5-
20 metilpirazol

O composto título foi preparado em um modo similar
àquele descrito no Exemplo de Referência 63 utilizando 4-
[(4-etoxifenil)metil]-3-(β-D-glicopiranosilóxi)-5- metil-1H-
pirazol ao invés de 3-(β-D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-
25 isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol e utilizando
iodoetano ao invés de 1-iodopropano.

¹HRMN(CD₃OD) δ ppm:

1,28(3H,t,J=7,4Hz), 1,34(3H,t,J=7,2Hz), 2,07(3H,s), 3,25-

3,45 (4H,m), 3,55-3,75 (3H,m), 3,75-3,85 (1H,m), 3,90-4,00 (4H,m), 5,00-5,10 (1H,m), 6,70-6,85 (2H,m), 7,00-7,15 (2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 68

4-[(4-etoxifenil)metil]-3-(β -D-glicopiranosilóxi)-5-metil-1-propilpirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 63 utilizando 4-[(4-etoxifenil)metil]-3-(β -D-glicopiranosilóxi)-5-metil-1H-pirazol ao invés de 3-(β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol.

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

0,87 (3H,t,J=7,6Hz), 1,34 (3H,t,J=7,1Hz), 1,65-1,80 (2H,m), 2,07 (3H,s), 3,25-3,45 (4H,m), 3,55-3,75 (3H,m), 3,81 (1H,dd,J=2,1, 12,1Hz), 3,85-4,05 (4H,m), 5,00-5,10 (1H,m), 6,70-6,85 (2H,m), 7,00-7,15 (2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 69

1-etil-4-[(4-etilfenil)metil]-3-(β -D-glicopiranosilóxi)-5-metilpirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 63 utilizando 4-[(4-etilfenil)metil]-3-(β -D-glicopiranosilóxi)-5-metil-1H-pirazol ao invés de 3-(β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol e utilizando iodoetano ao invés de 1-iodopropano.

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

1,17 (3H,t,J=7,6Hz), 1,28 (3H,t,J=7,2Hz), 2,06 (3H,s), 2,56 (2H,q,J=7,6Hz), 3,25-3,45 (4H,m), 3,55-3,75 (3H,m), 3,75-3,85 (1H,m), 3,90-4,00 (2H,m), 5,00-5,10 (1H,m), 7,00-7,15 (4H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 704-[(4-etilfenil)metil]-3-(β-D-glicopiranosilóxi)-5-metil-1-propilpirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 63 utilizando 4-[(4-etilfenil)metil]-3-(β-D-glicopiranosilóxi)-5-metil-1H-pirazol ao invés de 3-(β-D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol.

¹HRMN(CD₃OD) δ ppm:

0,87 (3H,t,J=7,4Hz), 1,17 (3H,t,J=7,6Hz), 1,65-1,80 (2H,m), 2,06 (3H,s), 2,56 (2H,q,J=7,6Hz), 3,25-3,45 (4H,m), 3,60-3,95 (6H,m), 5,00-5,10 (1H,m), 7,00-7,15 (4H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 711-butil-3-(β-D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metilpirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 63 utilizando 1-bromobutano ao invés de 1-iodopropano.

¹HRMN(CD₃OD) δ ppm:

0,92 (3H,t,J=7,4Hz), 1,20-1,40 (8H,m), 1,60-1,75 (2H,m), 2,07 (3H,s), 3,25-3,45 (4H,m), 3,55-3,75 (3H,m), 3,81 (1H,dd,J=2,1,12,0Hz), 3,91 (2H,t,J=7,2Hz), 4,45-4,55 (1H,m), 5,00-5,10 (1H,m), 6,70-6,80 (2H,m), 7,00-7,10 (2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 723-(β-D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-1-isopropil-5-metilpirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 63 utilizando 2-

bromopropano ao invés de 1-iodopropano.

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

1,26 (6H,d,J=6,0Hz), 1,30-1,40 (6H,m), 2,08 (3H,s), 3,15-3,45
(4H,m), 3,55-3,75 (3H,m), 3,78 (1H,dd,J=2,3, 12,0Hz), 4,35-
5 4,45 (1H,m), 4,45-4,55 (1H,m), 5,00-5,10 (1H,m), 6,70-6,80 (2H,
m), 7,00-7,10 (2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 73

4-[(4-etiltiofenil)metil]-1,2-diidro-5-metil-3H-pirazol-3- ona

10 A uma solução de álcool 4-etiltiobenzílico (8,3 g)
e trietilamina (6,9 ml) em tetraidrofurano (200 ml) foi
adicionado cloreto de metanosulfonila (3,8 ml) a 0°C, e a
mistura foi agitada por 1 hora. Material insolúvel foi
removido por filtração. A solução obtida de metanosulfonato
15 de 4-etiltiobenzila em tetraidrofurano foi adicionada a uma
suspensão de hidreto de sódio (60%, 2,2 g) e acetoacetato de
metila (5,3 ml) em 1,2-dimetoxietano (200 ml), e a mistura
foi agitada a 80°C durante a noite. Uma solução de
hidrogeno carbonato de sódio aquosa e saturada foi
20 adicionada à mistura de reação e a mistura resultante foi
extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi lavada
com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro, e o
solvente foi removido sob pressão reduzida. A uma solução
do resíduo em tolueno (150 ml) foi adicionado monohidrato de
25 hidrazina (7,2 ml) e a mistura foi agitada a 80°C por 1
hora. A mistura reacional foi resfriada a 0°C e agitada por
um período adicional de 1 hora. Os precipitados resultantes
foram coletados por filtração e lavados com água e hexano

para fornecer 4-[(4-etiltiofenil)metil]-1,2-diidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona (1,5 g).

$^1\text{HRMN}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm:

1,19 (3H,t,J=7,3Hz), 2,00 (3H,s), 2,90 (2H,q,J=7,3Hz), 3,51 (2H,s), 7,05-7,15 (2H,m), 7,15-7,25 (2H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 74

4-[(4-etiltiofenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol

A uma suspensão de 4-[(4-etiltiofenil)metil]-1,2-diidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona (1,6 g) e acetobromo- α -D-glicose (2,9 g) em tetraidrofurano (30 ml) foi adicionado carbonato de prata (2,1 g) e a mistura foi agitada sob sombra da luz a 60°C durante a noite. A mistura reacional foi purificada por cromatografia de coluna em aminopropila sílica gel (eluente; tetraidrofurano) e cromatografia de coluna adicional em sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila = 1/3) para fornecer 4-[(4-etil-tiofenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol (1,4 g).

$^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

1,28 (3H,t,J=7,4Hz), 1,88 (3H,s), 2,01 (3H,s), 2,03 (3H,s), 2,06 (3H,s), 2,11 (3H,s), 2,89 (2H,q,J=7,4Hz), 3,56 (1H,d,J=15,9 Hz), 3,62 (1H,d,J=15,9Hz), 3,80-3,90 (1H,m), 4,13 (1H,dd,J=2,3, 12,6Hz), 4,31 (1H,dd,J=3,9, 12,6Hz), 5,15-5,35 (3H,m), 5,55-5,65 (1H,m), 7,00-7,10 (2H,m), 7,15-7,25 (2H,m), 8,79 (1H,brs).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 75

4-[(4-etiltiofenil)metil]-3-(β -D-glicopiranosilóxi)-5-metil-

1H-pirazol

A uma solução de 4-[(4-etiltiofenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-1H-pirazol (1,3 g) em metanol (10 ml) foi adicionado metóxido de sódio (solução de metanol a 28%, 0,13 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: diclorometano/metanol = 5/1) para fornecer 4-[(4-etiltiofenil)-metil]-3-(β -D-glicopiranosilóxi)-5-metil-1H -

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

1,24 (3H,t,J=7,3Hz), 2,06 (3H,s), 2,88 (2H,q,J=7,3Hz), 3,30-3,45 (4H,m), 3,60-3,80 (3H,m), 3,80-3,90 (1H,m), 5,00-5,10 (1H,m), 7,10-7,30 (4H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 76

1-(benziloxicarbonil)-3-(β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metilpirazol

A uma solução de 3-(β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol (1,3 g) em tetraidrofurano (30 ml) foi adicionado N-(benziloxicarbonilóxi) - succinimida (1,6 g), e a mistura foi aquecida sob refluxo durante a noite. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: diclorometano/metanol = 10/1) para fornecer 1-(benziloxicarbonil) -3- (β -D-glicopiranosilóxi) -4- [(4-isopropoxifenil)metil]-5-metilpirazol. (1,3 g).

$^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

1,27 (6H,d,J=6,3Hz), 2,35 (3H,s), 3,45-3,70 (6H,m), 3,76 (1H,dd,
J=4,5, 12,0Hz), 3,85 (1H,dd,J=2,8, 12,0Hz), 4,40-4,50 (1H,m),
5,30-5,40 (2H,m), 5,48 (1H,d,J=8,0Hz), 6,70-6,80 (2H,m), 6,95-
5 7,05 (2H,m), 7,25-7,50 (5H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 77

1-(benziloxicarbonil)-3-(6-O-etoxicarbonil-(β -D-
glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-
pirazol

10 A uma solução de 1-(benziloxicarbonil)-3-(β -D-
glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5- metil-
pirazol (0,20 g0 em 2,4,6-trimetilpiridina (4 ml) foi
adicionado cloroformato de etil (0,092 ml), e a mistura foi
agitada à temperatura ambiente por 1 dia. À mistura
15 reacional foram adicionados água e ácido cítrico
monoidratado e a mistura resultante foi extraída com acetato
de etila. A camada orgânica foi lavada com água, seca sobre
sulfato de magnésio anidro e o solvente foi removido sob
pressão reduzida. O resíduo foi purificado por
20 cromatografia de coluna em sílica gel (eluente:
diclorometano/metanol = 10/1) para fornecer 1-
(benziloxicarbonil)-3-(6-O-etoxicarbonil- β -D-
glicopiranosilóxi) -4- [(4-isopropoxifenil)metil] -5-
metilpirazol (0,17 g).

25 $^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

1,19 (3H,t,J=7,1Hz), 1,26 (6H,d,J=6,0Hz), 2,36 (3H,s), 3,30-
3,50 (3H,m), 3,50-3,75 (3H,m), 4,10 (2H,q,J=7,1Hz), 4,25-4,35
(1H,m), 4,35-4,45 (1H,m), 4,45-4,60 (1H,m), 5,35-5,45 (2H,m),

5,45-5,60 (1H,m), 6,70-6,85 (2H,m), 7,00-7,15 (2H,m), 7,30-7,55 (5H,m).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 78

5 1-(Benziloxicarbonil)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-3-(6-O-metoxicarbonil- β -D-glicopiranosilóxi)-5-metilpirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo de Referência 77 utilizando cloroformato de metil ao invés de cloroformato de etil.

$^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

10 1,30 (6H,d,J=6,4Hz), 2,43 (3H,s), 3,45-3,70 (6H,m), 3,78 (3H,s),
4,39 (1H,dd,J=2,2, 11,8Hz), 4,40-4,55 (2H,m), 5,38 (2H,s),
5,40-5,50 (1H,m), 6,70-6,85 (2H,m), 7,00-7,10 (2H,m), 7,30-7,50 (5H,m).

EXEMPLO 1

15 3-(6-O-etoxicarbonil- β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol

A uma solução de 3-(β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol (0,10 g) em 2,4,6-trimetilpiridina (1mL) foi adicionado cloroformato de etila (0,072 g) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. À mistura reacional foram adicionados ácido cítrico monoidratado (3,3 g) e água e a mistura resultante foi purificada por extração de fase sólida ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: 20 metanol). A purificação adicional por cromatografia de 25 coluna em sílica gel (eluente: diclorometano/metanol = 10/1) e recristalização (solvente de recristalização: acetato de etila/hexano = 1/3) proporcionou 3-(6-O-etóxi-carbonil- β -D-

glicopiranosilóxi) -4- [(4-isopropoxifenil) -metil] -1-
isopropil-5-metilpirazol (0,084 g).

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

1,23 (3H,t,J=7,0Hz), 1,26 (6H,d,J=5,8Hz), 1,30-1,40 (6H,m),
5 2,07 (3H,s), 3,25-3,45 (4H,m), 3,60-3,70 (2H,m), 4,12 (2H,q,J=
7,0Hz), 4,21 (1H,dd,J=5,4, 11,6Hz), 4,34 (1H,dd,J=1,7, 11,6
Hz), 4,35-4,45 (1H,m), 4,45-4,55 (1H,m), 5,00-5,10 (1H,m),
6,70-6,80 (2H,m), 7,00-7,10 (2H,m).

EXEMPLOS 2-14

10 Os compostos listados na Tabela 1 foram preparados
a partir do material de partida correspondente em um modo
similar àquele descrito no Exemplo 1.

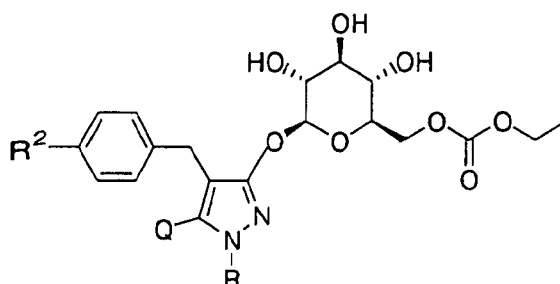


TABELA 1

Exemplo	R	R ²	Q
2	Metila	Metóxi	Metila
3	Metila	Metiltio	Trifluormetila
4	Etila	Metiltio	Trifluormetila
5	Propila	Metiltio	Trifluormetila
6	Propila	Isopropóxi	Metila
7	Etila	Isopropóxi	Metila

8	Etila	Metóxi	Metila
9	Propila	Metóxi	Metila
10	Etila	Etóxi	Metila
11	Propila	Etóxi	Metila
12	Etila	Etila	Metila
13	Propila	Etila	Metila
14	Butila	Isopropóxi	Metila

EXEMPLO 15

4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-3-(6-O-metóxi-carbonil- β -D-glicopiranosilóxi)-5-metilpirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo 1 utilizando cloroformato de metila ao invés de cloroformato de etila.

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

1,26 (6H,d,J=6,1Hz), 1,30-1,40 (6H,m), 2,07 (3H,s), 3,25-3,45 (4H,m), 3,60-3,70 (2H,m), 3,71 (3H,s), 4,22 (1H,dd,J=5,2, 11,7 Hz), 4,35 (1H,dd,J=2,1, 11,7Hz), 4,35-4,45 (1H,m), 4,45-4,60 (1H,m), 5,00-5,10 (1H,m), 6,70-6,80 (2H,m), 7,00-7,10 (2H,m).

EXEMPLO 16

3-(6-O-isobutiloxicarbonil- β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropopil-5-metilpirazol

O composto título foi preparado em um modo similar àquele descrito no Exemplo 1 utilizando cloroformato de isobutila ao invés de cloroformato de etila.

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

0,90 (6H,d,J=6,7Hz), 1,26 (6H,d,J=5,9Hz), 1,30-1,40 (6H,m), 1,80-2,00 (1H,m), 2,07 (3H,s), 3,25-3,50 (4H,m), 3,60-3,70 (2H,

m), 3,80-3,90 (2H,m), 4,21 (1H,dd,J=5,2, 11,5Hz), 4,36 (1H,dd,J=1,8, 11,5Hz), 4,35-4,45 (1H,m), 4,45-4,55 (1H,m), 5,00-5,10 (1H,m), 6,70-6,80 (2H,m), 7,00-7,10 (2H,m).

EXEMPLO 17

5 4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metil-3-(6-O-propionil- β -D-glicopiranosilóxi)pirazol

À uma solução de 3-(β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol (0,10 g) em 2,4,6-trimetilpiridina (1 ml) foi adicionado cloreto de propionila (0,072 g) a 0°C, e a mistura foi agitada por 5
10 horas. À mistura reacional foram adicionados ácido cítrico monoidratado (3,3 g) e água, e a mistura resultante foi purificada por extração de fase sólida ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol). A purificação
15 adicional por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: diclorometano/metanol = 10/1) forneceu 4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metil-3-(6-O-propionil- β -D-glicopiranosilóxi) pirazol (0,074 g).

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

20 1,05 (3H,t,J=7,5Hz), 1,26 (6H,d,J=5,9Hz), 1,30-1,40 (6H,m), 2,07 (3H,s), 2,27 (2H,q,J=7,5Hz), 3,25-3,45 (4H,m), 3,60-3,70 (2H,m), 4,18 (1H,dd,J=5,6, 11,8Hz), 4,30 (1H,dd,J=2,2, 11,8 Hz), 4,35-4,45 (1H,m), 4,45-4,55 (1H,m), 5,00-5,10 (1H,m), 6,70-6,80 (2H,m), 7,00-7,10 (2H,m).

25 EXEMPLO 18

3-(6-O-acetil- β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol

O composto título foi preparado em um modo similar

àquele descrito no Exemplo 17 utilizando cloreto de acetila
ao invés de cloreto de propionila.

¹HRMN(CD₃OD) δ ppm:

1,26(6H,d,J=6,4Hz), 1,30-1,40(6H,m), 1,98(3H,s), 2,08(3H,s),
5 3,25-3,45(4H,m), 3,60-3,70(2H,m), 4,16(1H,dd,J=5,6, 11,8Hz),
4,29(1H,dd,J=2,0, 1,8Hz), 4,35-4,55(2H,m), 5,00-5,10(1H,m),
6,70-7,80(2H,m), 7,00-7,10(2H,m).

EXEMPLO 19

10 3-(6-O-butiril-β-D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-
isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol

O composto título foi preparado em um modo similar
àquele descrito no Exemplo 17 utilizando cloreto de butirila
ao invés de cloreto de propionila.

¹HRMN(CD₃OD) δ ppm:

15 0,88(3H,t,J=7,4Hz), 1,26(6H,d,J=6,0Hz), 1,30-1,40(6H,m),
1,50-1,65(2H,m), 2,07(3H,s), 2,15-2,30(2H,m), 3,25-3,50 (4H,
m), 3,60-3,70(2H,m), 4,17(1H,dd,J=5,7, 11,9Hz), 4,31(1H, dd,
J=2,0, 11,9Hz), 4,30-4,55(2H,m), 5,00-5,10(1H,m), 6,70-6,80
(2H,m), 7,00-7,10(2H,m).

20 EXEMPLO 20

4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metil-3-(6-O-
pivaroil-β-D-glicopiranosilóxi)pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar
àquele descrito no Exemplo 17 utilizando cloreto de
25 pivaloíla ao invés de cloreto de propionila.

¹HRMN(CD₃OD) δ ppm:

1,10(9H,s), 1,26(6H,d,J=6,1Hz), 1,30-1,40(6H,m), 2,06(3H,s),
3,30-3,45(4H,m), 3,60-3,70(2H,m), 4,16(1H,dd,J=5,8, 11,7Hz),

4,30 (1H, dd, J=2,0, 11,7 Hz), 4,30-4,55 (2H, m), 5,05-5,15 (1H, m),
6,70-6,80 (2H, m), 7,00-7,10 (2H, m).

EXEMPLO 21

1-etoxicarbonil-3-(6-0-etoxicarbonil- β -D-glicopiranosilóxi)-

5 4-[(4-etiltiofenil)metil]-5-metilpirazol

A uma solução de 4-[(4-etiltiofenil)metil]-3-(-6-
O-etoxicarbonil- β -D-glicopiranosilóxi)-5-metil-1H-pirazol
(0,03 g) em 2,4,6-trimetilpiridina (0,5 ml) foi adicionado
cloroformato de etila (0,021 ml) e a mistura foi agitada em
10 temperatura ambiente durante a noite. À mistura reacional
foi adicionado solução de ácido cítrico aquosa a 10%, e a
mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A
camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, e
o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi
15 purificado por cromatografia de camada delgada preparativa
em sílica gel (eluente: diclorometano/metanol = 10/1) para
fornecer 1-etoxicarbonil-3-(6-0-etoxicarbonil- β -D-glicopi-
ranosilóxi) -4- [(4-etiltiofenil)metil] -5- metilpirazol
(0,023 g).

20 $^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

1,15-1,30 (6H, m), 1,39 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,37 (3H, s), 2,87 (2H, q,
J=7,3 Hz), 3,35-3,50 (3H, m), 3,60-3,80 (3H, m), 4,12 (2H, q, J= 7,1
Hz), 4,29 (1H, dd, J=5,3, 11,9 Hz), 4,35-4,50 (3H, m), 5,50-5,60
(1H, m), 7,10-7,25 (4H, m).

25

EXEMPLOS 22-43

Os compostos listados na Tabela 2 foram preparados
do material de partida correspondente em um modo similar
àquele descrito no Exemplo 21.

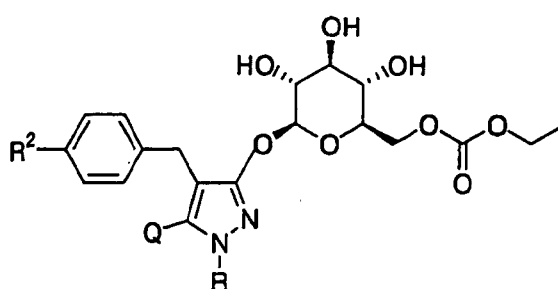


TABELA 2

Exemplo	R	R2	Q
22	Etoxicarbonila	Isopropóxi	Metila
23	Etoxicarbonila	Propila	Metila
24	Etoxicarbonila	Isobutila	metila
25	Etoxicarbonila	Propóxi	metila
26	Etoxicarbonila	etóxi	metila
27	Etoxicarbonila	Trifluormetila	metila
28	Etoxicarbonila	terc-butila	metila
29	Etoxicarbonila	Butóxi	metila
30	Etoxicarbonila	Metiltio	metila
31	Etoxicarbonila	Metiltio	etila
32	Etoxicarbonila	Isopropila	metila
33	Etoxicarbonila	Metiltio	trifluormetila
34	Etoxicarbonila	Hidrogênio	trifluormetila
35	Etoxicarbonila	Metóxi	trifluormetila
36	Etoxicarbonila	Metóxi	metila
37	Etoxicarbonila	Hidrogênio	metila
38	Etoxicarbonila	Metila	metila
39	Etoxicarbonila	etila	metila
40	Etoxicarbonila	Metila	trifluormetila

41	Etoxicarbonila	etila	trifluormetila
42	Etoxicarbonila	Isopropila	trifluormetila
43	Etoxicarbonila	cloro	trifluormetila

EXEMPLO 44

3-(6-O-etoxicarbonil- β -D-glicopiranosilóxi)-1-
(etoxicarboniloximetil)-4-[(4-metiltiofenil)metil]-5-metil-
pirazol

5 A uma solução de 3-(β -D-glicopiranosilóxi)-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-1H-pirazol (0,11 g) em água (0,5 ml) e etanol (0,1 ml) foi adicionado formaldeído (solução aquosa a 37%, 0,068 ml) e a mistura foi agitada a 40°C por 3 dias. À mistura reacional foram adicionados

10 tetraidrofurano e sulfato de magnésio anidro, e o material insolúvel resultante foi removido por filtração. O solvente do filtrado foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 2,4,6-trimetilpiridina (1 ml). Cloroformato de etila (0,099 g) foi adicionado à solução e a

15 mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. À mistura reacional foram adicionados ácido cítrico monoidratado (4 g) e água e a mistura resultante foi purificada por extração de fase sólida ODS (solvente de lavagem: solução de ácido cítrico aquosa a 10%, água

20 destilada, eluente: metanol). Purificação adicional por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: diclorometano/metanol = 15/1) proporcionou 3-(6-O-etoxicarbonil- β -D-glicopiranosilóxi) -1- (etoxicarboniloximetil) -4- [(4-metiltiofenil)-metil]-5- metil

pirazol (0,058 g).

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

1,23 (3H,t,J=7,1Hz), 1,26 (3H,t,J=7,1Hz), 2,18 (3H,s), 2,42 (3H,s), 3,30-3,45 (3H,m), 3,50-3,60 (1H,m), 3,63 (1H,d,J= 16,0Hz),
 5 3,70 (1H,d,J=16,0Hz), 4,13 (2H,q,J=7,1Hz), 4,18 (2H,q,J=7,1Hz),
 4,28 (1H,dd,J=4,8, 11,7Hz), 4,39 (1H,dd,J=2,0, 11,7Hz),
 5,25-5,35 (1H,m), 5,80-5,95 (2H,m), 7,10-7,20 (4H,m).

EXEMPLO 45

1-acetil-4-[(4-etiltiofenil)-metil]-3-(β -D-glicopiranosilóxi)-5-metilpirazol

A uma solução de 4-[(4-etiltiofenil)metil]-3-(β -D-glicopiranosilóxi)-5-metil-1H-pirazol (0,41 g) em tetraidrofurano (10 ml) foram adicionados ácido acético (0,11 ml) e anidrido acético (0,18 ml), e a mistura foi
 15 agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e éter dietílico foi adicionado ao resíduo. O cristal precipitado resultante foi coletado por filtração para fornecer 1-acetil-4-[(4-etiltiofenil)metil]-3-(β -D-glicopiranosilóxi)-5-
 20 -metilpirazol (0,36 g).

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

1,24 (3H,t,J=7,3Hz), 2,43 (3H,s), 2,54 (3H,s), 2,89 (2H,q,J= 7,3 Hz), 3,30-3,50 (4H,m), 3,60-3,75 (3H,m), 3,80-3,90 (1H,m),
 5,45-5,55 (1H,m), 7,10-7,30 (4H,m).

EXEMPLO 46

1-acetil-3-(6-O-etoxicarbonil- β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-etiltiofenil)metil]-5-metilpirazol

A uma solução de 1-acetil-4-[(4-etiltiofenil)-

metil]-3-(β -D-glicopiranosilóxi)-5-metilpirazol (0,03 g) em 2,4,6-trimetilpiridina (0,5 ml) foi adicionado cloroformato de etila (0,012 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. À mistura reacional foi
 5 adicionada solução de ácido cítrico aquosa a 10% (5 ml), e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Os precipitados resultantes foram coletados por filtração e lavados com solução de ácido cítrico aquosa a 10% e água para fornecer 1-acetil-3-(6-O-
 10 etoxycarbonil- β -D-glicopiranosilóxi) -4- [(4-etiltiofenil) metil]-5-metilpirazol (0,020 g).

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

1,20 (3H,t,J=7,2Hz), 1,24 (3H,t,J=7,4Hz), 2,41 (3H,s), 2,55 (3H,s), 2,88 (2H,q,J=7,4Hz), 3,30-3,40 (1H,m), 3,40-3,50 (2H,
 15 m), 3,50-3,65 (1H,m), 3,65 (1H,d,J=15,8Hz), 3,72 (1H,d,J= 15,8 Hz), 4,05-4,15 (2H,m), 4,27 (1H,dd,J=6,3, 11,7Hz), 4,42 (1H, dd,J=2,0, 11,7Hz), 5,40-5,55 (1H,m), 7,10-7,30 (4H,m).

EXEMPLO 47

3-(6-O-etoxycarbonil- β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-
 20 isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol

A uma solução de 1-(benziloxycarbonil)-3-(6-O-etoxycarbonil - β -D- glicopiranosilóxi) -4- [(4-isopropoxi-
 25 fenil)-metil]-5-metilpirazol (0,17 g) em tetraidrofurano (4 ml) foi adicionado pó de paládio-carbono a 10% e a mistura foi agitada sob atmosfera de hidrogênio em temperatura ambiente por 3 horas. O material insolúvel resultante foi removido por filtração e o solvente do filtrado foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por

cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: diclorometano/metanol = 10/1) para fornecer 3-(6-O-etoxicarbonil- β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol (0,10 g).

5 $^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

1,23 (3H,t,J=7,1Hz), 1,26 (6H,d,J=6,0Hz), 2,04 (3H,s), 3,30-3,55 (4H,m), 3,61 (1H,d,J=15,9Hz), 3,67 (1H,d,J=15,9Hz), 4,12 (2H,q,J=7,1Hz), 4,27 (1H,dd,J=4,9, 11,7Hz), 4,38 (1H,dd,J=2,0, 11,7Hz), 4,45-4,60 (1H,m), 5,10-5,20 (1H,m), 6,70-6,80
10 (2H,m), 7,00-7,15 (2H,m).

EXEMPLO 48

4-[(4-isopropoxifenil)metil]-3-(6-O-metoxicarbonil- β -D-glicopiranosilóxi)-5-metil-1H-pirazol

O composto título foi preparado em um modo similar
15 àquele descrito no Exemplo 47 utilizando 1-(benziloxicarbonil)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-3-(6-O-metoxicarbonil- β -D-glicopiranosilóxi)-5-metilpirazol ao invés de 1-(benziloxicarbonil)-3-(6-O-etoxicarbonil- β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metilpirazol.
20 metilpirazol.

$^1\text{HRMN}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

1,26 (6H,d,J=5,9Hz), 2,04 (3H,s), 3,30-3,55 (4H,m), 3,61 (1H,d,J=15,9Hz), 3,67 (1H,d,J=15,9Hz), 3,72 (3H,s), 4,28 (1H,dd,J=5,2, 11,7Hz), 4,39 (1H,dd,J=1,8, 11,7Hz), 4,45-4,55 (1H,m),
25 5,05-5,15 (1H,m), 6,70-6,80 (2H,m), 7,00-7,15 (2H,m).

EXEMPLO DE TESTE 1

Ensaio em relação ao efeito inibidor sobre a atividade de SGLT2 humano

1) Construção do vetor plasmidial que expressa SGLT2 humano

A preparação da biblioteca de cDNA para amplificação por PCR foi realizada por transcrição reversa de um RNA total retirado de rim humano (gene Ori) com oligo dT como o iniciador ("primer"), utilizando Sistema de Pré-amplificação SUPERScript (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES). O fragmento de DNA que codifica para SGLT2 humano foi amplificado pela reação PCR, na qual a biblioteca de cDNA de rim humano descrita acima foi utilizada como base e os seguintes oligo nucleotídeos 0702F e 0712R, apresentados como número de sequência 1 e 2, respectivamente, foram utilizados como iniciadores. O fragmento de DNA amplificado foi ligado no pCR-Blunt (Invitrogen), um vetor para clonagem, de acordo com o método padrão do kit. A *Escherichia coli* HB101 foi transformado de acordo com o método usual e a seguir a seleção dos transformantes foi realizada no meio agar LB que contém 50 µg/ml de canamicina. Após o DNA plasmidial ser extraído e purificado de um dos transformantes, a amplificação do fragmento de DNA que codifica para SGLT2 humano foi realizada pela reação de PCR, na qual os seguintes oligo nucleotídeos 0714F e 0715R, apresentados como número de sequência 3 e 4 respectivamente, foram utilizados como iniciadores. O fragmento de DNA amplificado foi digerido com enzimas de restrição, Xho I e Hind III, e então purificados com Sistema de purificação Wizard (Promega). Este fragmento de DNA purificado foi inserido nos sítios de restrição correspondentes de pcDNA3.1

(-) Myc/His - B (Invitrogen), um vetor para expressão de proteína de fusão. A *Escherichia coli* HB101 foi transformada de acordo com o método usual e a seguir seleção do transformante foi realizada no meio agar LB que contém 100 µg/ml de ampicilina. Após o DNA plasmidial ser extraído e purificado desse transformante, a sequência base do fragmento de DNA inserido nos sítios de multi-clonagem do vetor pCDNA3.1 (-) Myc/His - B foi analisada. Esse clone teve uma única substituição de base (ATC que codifica para a isoleucina-433 foi substituída por GTC) comparado com o SGLT2 humano reportado por Wells e outros (Am. J. Physiol., vol. 263, pág. 459-465 (1992)). Seqüencialmente, um clone no qual valina é substituída por isoleucina-433 foi obtido. Esse vetor plasmidial que expressa SGLT2 humano no qual o peptídeo apresentado como sequência número 5 é fundido ao resíduo alanina carbóxi-terminal foi designado KL29.

Seqüência número 1 ATGGAGGAGCACACAGAGGC

Seqüência número 2 GGCATAGAACGGGGAGAGGA

Seqüência número 3 AACCTCGAGATGGAGGAGCACACAGAGGC

20 Seqüência número 4 AACAAGCTTGGCATAGAAGCCCCAGAGGA

Seqüência número 5 KLGPEQKLISEEDLNSAVDHHHHHH

2)Preparação das células que expressam SGLT2 humano de forma transitória

KL29, o plasmídeo que codifica SGLT2 humano, foi transfectado em células COS-7 (RIKEN CELL BANK RCB0539) por eletroporação. A eletroporação foi realizada com GENE PULSER II (Bio-Rad Laboratories) sob a condição: 0,290 kV, 975 µF, 2 x 10⁶ células de célula COS-7 e 20 µg de KL29 em 500 µL de

meio OPTI-MEM I (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES) na cubeta tipo 0,4 cm. Após a transferência de genes, as células foram colhidas por centrifugação e suspensas novamente com meio OPTI-MEM I (1 ml/cubeta). Em cada poço da placa de 96 poços, 125 µL dessa suspensão de células foram adicionados. Após cultura durante a noite a 37°C, CO₂ a 5%, 125 µL de meio DMEM que contém 10% de soro fetal bovino (Sanko Jyunyaku), 100 unidades/ml de penicilina sódica G (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES), 100 µg/ml de sulfato de estreptomicina (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES) foram adicionados a cada poço. Essas células foram cultivadas até o dia seguinte e a seguir foram utilizadas para a medição da atividade de inibição contra a absorção de metil- α -D-glicopiranosídeo.

3) Medição da atividade de inibição contra a absorção de metil- α -D-glicopiranosídeo

Após um teste o composto foi dissolvido em sulfóxido de dimetila e diluído com o tampão de absorção (um tampão em pH 7,4 que contém 140 mM de cloreto de sódio, 2 mM de cloreto de potássio, 1 mM de cloreto de cálcio, 1 mM de cloreto de magnésio, 5 mM metil- α -D-glicopiranosídeo, 10 mM de ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil] etano sulfônico e 5 mM tris (hidróxi metil)aminometano), cada diluente foi utilizado como amostra de teste para medição da atividade inibitória. Após remoção do meio das células COS-7 que expressam SGLT2 humano de forma transitória, em cada poço 200 µl do tampão de pré-tratamento (um tampão de pH 7,4 que contém 140 mM de cloreto de colina, 2 mM de cloreto de

potássio, 1 mM de cloreto de cálcio, 1 mM de cloreto de magnésio, 10 mM de ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil] etano sulfônico e 5 mM tris (hidróxi metil)-aminometano) foi adicionado, e as células foram incubadas a 37°C por 10 minutos. Após o pré-tratamento o tampão foi removido, 200 µl do mesmo tampão foram adicionados novamente e as células foram incubadas a 37°C por 10 minutos. O tampão para medição foi preparado pela adição de 7 µL de metil- α -D-(U-14C) glicopiranosídeo (Amersham Pharmacia Biotech) a 525 µL da amostra de teste preparada. Para o controle, foi preparado o tampão para medição sem composto de teste. Para estimativa da absorção basal na ausência de composto de teste e sódio, o tampão para medição da absorção basal, que contém 140 mM de cloreto de colina no lugar de cloreto de sódio, foi preparado de modo similar. Após o pré-tratamento o tampão foi removido, 75 µL de cada tampão para medição foram adicionados a cada poço, as células foram incubadas a 37°C por 2 horas. Após o tampão para medição ser removido, 200 µL do tampão de lavagem (um tampão com pH 7,4 que contém 140 mM de cloreto de colina, 2 mM de cloreto de potássio, 1 mM de cloreto de cálcio, 1 mM de cloreto de magnésio, 10 mM metil- α -D-glicopiranosídeo, 10 mM de ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil] etano sulfônico e 5 mM tris (hidróxi metil) aminometano) foi adicionado a cada poço e imediatamente removido. Após duas lavagens adicionais, as células foram solubilizadas pela adição de 75 µL de 0,2 mol/L de hidróxido de sódio em cada poço. Após transferência dos lisados de células para o PicoPlate

(Packard) e 150 μ L de MicroScint-40 (Packard) ser adicionado em cada poço, a radioatividade foi medida com contador de cintilação de microplacas TopCount (Packard). A diferença em absorção foi obtida como 100% de valor por subtração da radioatividade na absorção basal daquela em controle, e a seguir nas concentrações nas quais 50% de absorção foram inibidas (IC_{50}) foram calculadas da curva de concentração-inibição pelo método dos mínimos quadrados. Os resultados são mostrados na Tabela 3 que se segue.

10

TABELA 3

Composto em teste	Valor IC_{50} (nM)
Exemplo de referência 37	181
Exemplo de referência 38	441
Exemplo de referência 39	346
Exemplo de referência 40	702
Exemplo de referência 41	185
Exemplo de referência 45	84
Exemplo de referência 46	509
Exemplo de referência 47	441
Exemplo de referência 48	679
Exemplo de referência 50	415
Exemplo de referência 51	383
Exemplo de referência 54	835
Exemplo de referência 57	280
Exemplo de referência 58	190
Exemplo de referência 60	634
Exemplo de referência 72	369

WAY-123783	> 100000
------------	----------

EXEMPLO DE TESTE 2

Ensaio em Relação à Capacidade de Absorção Oral

1) Preparação das amostras para medição da concentração de droga após injeção intravenosa na veia da 5 cauda

Como animal experimental, ratos SD em jejum durante a noite (CLEA JAPAN, INC., machos, com 5 semanas de idade, 140-170 g) foram utilizados. Sessenta mg de um composto de teste foram dissolvidos pela adição de 1,8 ml de etanol, 7,2 ml de polietileno glicol 400 e 9 ml de solução salina, e a seguir 3,3 mg/ml de solução foram preparados. Os pesos corpóreos dos ratos foram medidos e a solução do composto em teste foi injetada por via intravenosa na veia da cauda de ratos não anestesiados na dose de 3 ml/kg (10 mg/kg). A injeção intravenosa na cauda foi realizada com agulha de injeção 26 G e seringa de 1 ml. Os tempos de amostragem para coleta de sangue foram 2, 5, 10, 20, 30, 60 e 120 minutos após a injeção intravenosa na cauda. O sangue foi centrifugado e o plasma foi utilizado como a amostra para medição da concentração da droga em plasma.

2) Preparação das Amostras para Medição da Concentração de Droga após Administração oral

Como animal experimental, ratos SD em jejum durante a noite (CLEA JAPAN, INC., machos, 5 semanas de idade, 140-170 g) foram utilizados. Um composto em teste foi suspenso ou dissolvido em solução de

carboximetilcelulose sódica a 0,5% na concentração de 1 mg/ml de forma ativa. Quando não se obteve suspensão homogênea nessa condição, o composto teste foi dissolvido em etanol na concentração de 100 mg/ml de forma ativa e então a
5 suspensão foi obtida pela adição dessa solução a 99 vezes de volumes de solução de carboximetilcelulose sódica a 0,5%. Após medição dos pesos corpóreos de ratos, o líquido que contém o composto teste descrito acima foi administrado por via oral na dose de 10 ml/kg (10 mg/kg como forma ativa). A
10 administração oral foi realizada com tubo gástrico para rato e seringa de 2,5 ml. Os tempos de amostragem para coleta de sangue foram 15, 30, 60, 120 e 240 minutos após administração oral.

O sangue foi centrifugado e o plasma foi utilizado
15 como a amostra para medição da concentração de droga em plasma.

3) Medição de Concentração de Droga

MÉTODO A

Em 0,1 ml do plasma obtido em 1) e 2) descrito
20 acima, uma quantidade adequada de um material padrão interno adequado foi adicionada de acordo com o método usual e então desproteínização foi realizada pela adição de 1 ml de metanol. Após centrifugação, a fase de metanol foi evaporada até secar sob uma corrente de nitrogênio. O resíduo foi
25 dissolvido em 300 µL da fase móvel e alíquota de 30 µL da solução foi injetada em HPLC. A concentração da droga em plasma foi medida por método HPLC sob a condição como a seguir. Em 0,1 ml do plasma controle um padrão interno

adequado e diversas concentrações de forma ativa correspondente do composto foram adequadamente adicionadas de acordo com o método usual, operação similar a descrita acima foi feita e então a curva padrão foi preparada.

5 Coluna: Develosil ODS-UG-5 (4,6 x 250 mm)

Fase Móvel: acetonitrila/10 mM tampão de fosfato (pH 3,0) =
22: 78 (v/v)

Temperatura da Coluna: 50°C

Taxa de Fluxo: 1,0 ml/minuto

10 Comprimento de Onda para Medição: UV 232 nm

MÉTODO B

Em 50 µL do plasma obtido em 1) e 2) descritos acima, uma quantidade adequada de um material padrão interno adequado foi adicionada de acordo com o método usual e 100
15 µl de água destilada foram adicionados e então extração foi realizada pela adição de 1 ml de éter dietílico. Após centrifugação, a fase de éter dietílico foi evaporada até secura sob uma corrente de nitrogênio. O resíduo foi dissolvido em 200 µL da fase móvel e alíquota de 10 µL da
20 solução foi injetada em LC-MS/MS. A concentração da droga em plasma foi medida pelo método LC-MS/MS sob as condições a seguir. Em 50 µL do plasma de modelo um padrão interno adequado e diversas concentrações de forma ativa correspondente do composto foram adequadamente adicionadas
25 de acordo com o método usual, operação similar descrita acima foi feita e então a curva padrão foi preparada.

LC

Coluna: Simetria C8 (2,1 x 20 mm)

Fase Móvel: acetonitrila / 0,1% solução de ácido acético =

65: 35 (v/v)

Temperatura da Coluna: 40°C

Taxa de Fluxo: 0,2 ml/minuto

5 MS/MS

Método de Ionização: ESI (Turbo Ion Spray), modo de detecção
de íon positivo

Voltagem de Pulverização de Íons: 5000 V

Temperatura de Gás do Aquecedor: 450°C

10 Energia de Colisão: 17,5 V

Voltagem do Multiplicador: 2300 V

Taxa de Fluxo de Gás de 'turbo ion spray'; 7000 ml/min

Gás Nebulizador: 11 BIT

Gás de Cortina: 11 BIT

15 Gás de Colisão: 4 BIT

Cada área sob a curva de tempo-concentração de plasma por injeção intravenosa na veia de cauda e administração oral do composto teste foi estimada com padrão WinNonlin feito por Pharsight Corporation a partir das concentrações de plasma em cada tempo obtido do método A e B e a seguir a biodisponibilidade (%) foi calculada com base na seguinte fórmula. Os resultados são mostrados na Tabela 4 que se segue.

Biodisponibilidade (%) =
25 (área sob a curva de concentração no plasma - tempo por administração oral/área sob a curva de concentração de plasma - tempo por injeção intravenosa na veia da cauda) x 100.

TABELA 4

Composto teste	Método	Biodisponibilidade (%)
Exemplo 1	B	27
Exemplo 15	B	27
Exemplo 16	B	32
Exemplo 47	A	15
Exemplo 48	A	11
Exemplo de Referência 37	A	0

EXEMPLO DE TESTE 3

Ensaio para o efeito facilitador em excreção urinária de
glicose

5 Como animal experimental, ratos SD em jejum durante a noite (Japan SLC. Inc., machos, com 7 semanas de idade, 202-221 g) foram utilizados. Um composto teste foi suspenso em solução de carboximetilcelulose sódica a 0,5% na concentração de 2 mg/ml. Quando suspensão homogênea não foi

10 obtida nessa condição, o composto teste foi dissolvido em etanol na concentração de 200 mg/ml de forma ativa e então 2 mg/ml de suspensão foram obtidos pela adição dessa solução em 99 vezes volumes de solução de carboximetilcelulose sódica a 0,5%. Uma parte dessa suspensão foi diluída com

15 solução de carboximetilcelulose sódica a 0,5% e a seguir suspensões de 0,6 e 0,2 mg/ml foram preparadas. Após medição dos pesos corpóreos de ratos, a suspensão teste foi administrada por via oral na dose de 5 ml/kg (1, 3 e 10 mg/kg). Para controle, solução de carboximetilcelulose

sódica a 0,5% apenas foi administrada por via oral na dose de 5 ml/kg. Imediatamente após essa administração oral, 400 g/l de solução de glicose foram administrados por via oral na dose de 5 ml/kg (2 g/kg). A administração oral foi realizada com tubo gástrico para rato e seringa de 2,5 ml. A contagem em um grupo foi 3. A coleta de urina foi realizada em gaiola metabólica após término da administração de glicose. O tempo de amostragem para coleta de urina foi 24 horas após a administração de glicose. Após término da coleta de urina, o volume de urina foi registrado e a concentração de glicose urinária foi medida. A concentração de glicose foi medida com um kit para teste de laboratório: Glucose B-Test WAKO (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). A quantidade de excreção urinária de glicose em 24 horas por 200 g de peso corpóreo foi calculada do volume de urina, concentração urinária de glicose e peso corpóreo. Os resultados são mostrados na Tabela 5 que se segue.

TABELA 5

Composto Teste	Dose (mg/kg)	Quantidade de excreção urinária de glicose(mg/24 horas . 200g de peso corpóreo)
Exemplo 1	1	1,6
	3	28,3
	10	127,5
Exemplo 15	1	1,7
	3	36,8
	10	167,3

EXEMPLO DE TESTE 4Teste de toxicidade aguda

Após jejum por 4 horas de camundongos ICR machos com 4 semanas de idade (Japan SLC. Inc., 20 - 25 g, 5 animais em cada grupo), a suspensão (200 mg/ml) preparada pela adição de solução de carboximetilcelulose sódica a 0,5% ao composto teste foi administrada por via oral na dose de 10 ml/kg (2000 mg/kg). A observação foi realizada até 24 horas após administração. Os resultados são mostrados na Tabela 6 que se segue.

TABELA 6

Composto Teste	Número de Mortes
Exemplo 48	0 / 5

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

Os derivados de glicopiranosiloxipirazol representados pela fórmula geral (I) acima da presente invenção ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos têm uma absorção oral aperfeiçoada. Além disso, mostram um excelente efeito hipoglicêmico pela excreção de glicose em excesso na urina através da prevenção da reabsorção de glicose no rim porque os mesmos são convertidos em derivados de glicopiranosiloxipirazol representados pela fórmula geral (II) acima como suas formas ativas *in vivo* e apresentam uma atividade de inibição potente em SGLT2 humano. Portanto, a presente invenção pode fornecer agentes para a prevenção ou tratamento de uma doença associada à hiperglicemia como

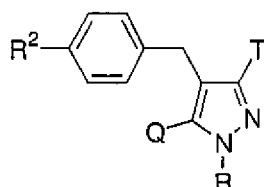
diabetes, complicações diabéticas, obesidade ou similares, que também são adequados como formulações orais.

[LISTAGEM DE SEQUÊNCIA TEXTO LIVRE]

- 5 Sequência número 1: base de DNA sintético
- Sequência número 2: base de DNA sintético
- Sequência número 3: base de DNA sintético
- Sequência número 4: base de DNA sintético
- Sequência número 5: Peptídeo fundido ao resíduo alanina terminal carboxila de SGLT2 humano

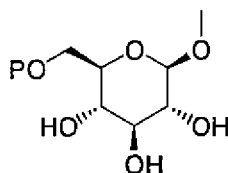
REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de glicopiranosiloxipirazol
CARACTERIZADO pelo fato de ser representado pela fórmula
 geral:



5 em que R representa um átomo de hidrogênio, um
 grupo alquila inferior, um grupo acila inferior, um grupo
 alcóxicarbonila inferior, um grupo aciloximetila inferior ou
 um grupo alcóxicarboniloximetila inferior;

um entre Q e T representa um grupo representado
 10 pela fórmula geral:



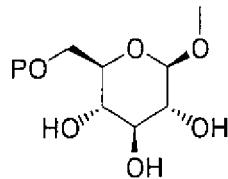
em que P representa um átomo de hidrogênio, um
 grupo acila inferior, um grupo acila inferior substituído
 por alcóxi inferior, um grupo acila inferior substituído por
 alcóxicarbonila inferior, um grupo alcóxicarbonila inferior
 15 ou um grupo alcóxicarbonila inferior substituído por alcóxi
 inferior, enquanto o outro representa um grupo alquila
 inferior ou um grupo haloalquila inferior;

R² representa um átomo de hidrogênio, um grupo
 alquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo
 20 alquiltio inferior, um grupo haloalquila inferior ou um
 átomo de halogênio; e

com a condição de que P não representa um átomo de

hidrogênio quando R representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila inferior.

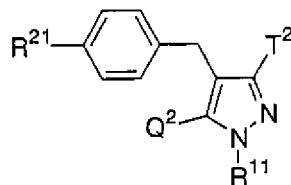
2. Derivado de glicopiranosiloxipirazol, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que T
5 representa um grupo representado pela fórmula geral:



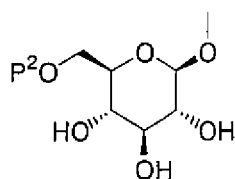
em que P representa um átomo de hidrogênio, um grupo acila inferior, um grupo acila inferior substituído por alcóxi inferior, um grupo acila inferior substituído por alcoxicarbonila inferior, um grupo alcoxicarbonila inferior
10 ou um grupo alcoxicarbonila inferior substituído por alcóxi inferior; e

Q representa um grupo alquila inferior ou um grupo haloalquila inferior, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

15 3. Derivado de glicopiranosiloxipirazol, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** por ser representado pela fórmula geral:

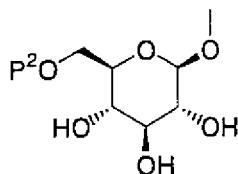


em que R¹¹ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila inferior; um dentre Q² e T² representa um
20 grupo representado pela fórmula geral:



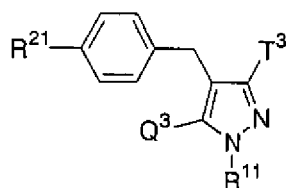
em que P² representa um grupo acila inferior, um grupo acila inferior substituído por alcóxi inferior, um grupo acila inferior substituído por alcóxicarbonila inferior, um grupo alcóxicarbonila inferior ou um grupo alcóxicarbonila inferior substituído por alcóxi inferior, enquanto o outro representa um grupo alquila inferior; e R²¹ representa um grupo alquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo alquiltio inferior, ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

4. Derivado de glicopiranosiloxipirazol, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que T² representa um grupo representado pela fórmula geral:

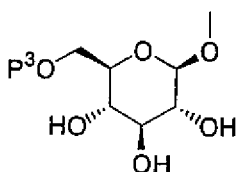


em que P² representa um grupo acila inferior, um grupo acila inferior substituído por alcóxi inferior, um grupo acila inferior substituído por alcóxicarbonila inferior, um grupo alcóxicarbonila inferior ou um grupo alcóxicarbonila inferior substituído por alcóxi inferior; e Q² representa um grupo alquila inferior, ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

5. Derivado de glicopiranosiloxipirazol, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser representado pela fórmula geral:

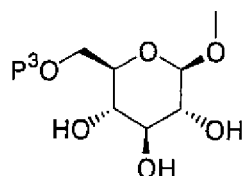


em que R^{11} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila inferior; um dentre Q^3 e T^3 representa um grupo representado pela fórmula geral:



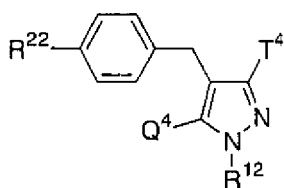
em que P^3 representa um grupo acila inferior ou um grupo alcóxicarbonila inferior, enquanto o outro representa um grupo alquila inferior; e R^{21} representa um grupo alquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo alquiltio inferior, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

6. Derivado de glicopiranosiloxipirazol, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que T^3 representa um grupo representado pela fórmula geral:

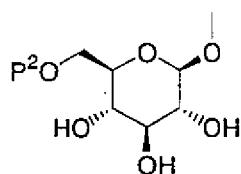


em que P^3 representa um grupo acila inferior ou um grupo alcóxicarbonila inferior; e Q^3 representa um grupo alquila inferior, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

7. Derivado de glicopiranosiloxipirazol, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser representado pela fórmula geral:

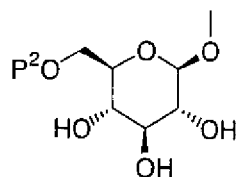


em que R¹² representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de alquila de cadeia linear ou ramificada que tem 1 a 3 átomos de carbono; um entre Q⁴ e T⁴ representa um grupo representado pela fórmula geral:



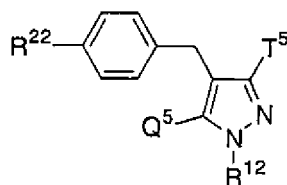
em que P² representa um grupo acila inferior, um grupo acila inferior substituído por alcóxi inferior, um grupo acila inferior substituído por alcóxicarbonila inferior, um grupo alcóxicarbonila inferior ou um grupo alcóxicarbonila inferior substituído por alcóxi inferior, enquanto o outro representa um grupo de alquila de cadeia ramificada ou linear que tem de 1 a 3 átomos de carbono; e R²² representa um grupo alquila de cadeia ramificada ou linear que tem de 1 a 4 átomos de carbono, um grupo alcóxi de cadeia ramificada ou linear que tem de 1 a 3 átomos de carbono ou um grupo alquiltio de cadeia ramificada ou linear que tem de 1 a 3 átomos de carbono, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

8. Derivado de glicopiranosiloxipirazol, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que T⁴ representa um grupo representado pela fórmula geral:

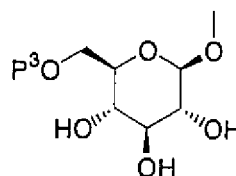


em que P^2 representa um grupo acila inferior, um grupo acila inferior substituído por alcóxi inferior, um grupo acila inferior substituído por alcóxicarbonila inferior, um grupo alcóxicarbonila inferior ou um grupo alcóxicarbonila inferior substituído por alcóxi inferior; e Q^4 representa um grupo alquila de cadeia ramificada ou linear que tem de 1 a 3 átomos de carbono, ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

9. Derivado de glicopiranosiloxipirazol, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** por ser representado pela fórmula geral:



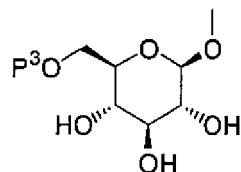
em que R^{12} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila de cadeia ramificada ou linear que tem de 1 a 3 átomos de carbono; um entre Q^5 e T^5 representa um grupo representado pela fórmula geral:



em que P^3 representa um grupo acila inferior ou um grupo alcóxicarbonila inferior, enquanto o outro representa um grupo alquila de cadeia ramificada ou linear que tem de 1

a 3 átomos de carbono; e R²² representa um grupo alquila de cadeia ramificada ou linear que tem de 1 a 4 átomos de carbono, um grupo alcóxi de cadeia ramificada ou linear que tem de 1 a 3 átomos de carbono ou um grupo alquiltio de
 5 cadeia ramificada ou linear que tem de 1 a 3 átomos de carbono, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

10. Derivado de glicopiranosiloxipirazol, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que T⁵ representa um grupo representado pela fórmula geral:



10 em que P³ representa um grupo acila inferior ou um grupo alcóxicarbonila inferior; e Q⁵ representa um grupo alquila de cadeia ramificada ou linear que tem de 1 a 3 átomos de carbono, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

15 11. Derivado de glicopiranosiloxipirazol, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** por ser selecionado do grupo que consiste em 4- [(4-isopropoxifenil) metil]-1-isopropil -3- (6-O-metóxi-carbonil-β-D-glicopiranosilóxi) - 5-metilpirazol, 3-(6-O- etoxicarbonil-β-D- glicopiranosilóxi) -4-[(4-isopropoxifenil) metil]-1-isopropil-5- metilpirazol, 3-(6-O-isopropoxicarbonil-β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil) metil]-1-isopropil-5-metilpirazol, 3-(6-O-isobutoxicarbonil- β- D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil) metil]-1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[(4-etilfenil) metil]-1-

20

25

isopropil-3-(6-O-metóxi carbonil- β -D- glicopiranosilóxi) -5-
 metilpirazol, 3-(6-O-etoxicarbonila- β -D-
 glicopiranosilóxi)-4-[(4-etilfenil) metil]-1-isopropil-5-
 metilpirazol, 4-[(4-etilfenil) metil]-3-(6-O-
 5 isopropoxycarbonil- β - D-glicopiranosilóxi)-1- isopropil-5-
 metilpirazol, 4-[(4-etilfenil) metil]-3-(6-O-
 isobutoxicarbonil- β - D-glicopiranosilóxi)-1- isopropil-5-
 metilpirazol, 4-[(4-etoxifenil) metil]-1-isopropil-3-(6-O-
 metóxi-carbonil- β -D-glicopiranosilóxi)-5- metilpirazol, 3-
 10 (6-O-etoxicarbonil- β -D- glicopiranosilóxi) -4- [(4-
 etoxifenil)metil]- 1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[(4-
 etoxifenil) metil]-3-(6-O-isopropoxycarbonil- β -D-
 glicopiranosilóxi)-1- isopropil-5-metilpirazol, 4-[(4-
 etoxifenil) metil]-3-(6-O-isobutoxicarbonil- β -D-
 15 glicopiranosilóxi)-1-isopropil-5-metilpirazol, 1-isopropil-
 3-(6-O-metoxycarbonil- β -D-glicopiranosilóxi)- 4-[(4-
 metoxifenil) metil]-5-metilpirazol, 3-(6-O-etoxicarbonil- β -
 D- glicopiranosilóxi)-1-isopropil-4- [(4-metoxifenil)
 metil]-5-metilpirazol, 3-(6-O-isopropoxycarbonil- β -D-
 20 glicopiranosilóxi)-1- isopropil-4-[(4-metoxifenil) metil]-5-
 metilpirazol, 3-(6-O-isobutoxicarbonil- β -D-
 glicopiranosilóxi)-1-isopropil- 4-[(4-metoxifenil)metil]-5-
 metilpirazol, 1-isopropil-3-(6-O-metoxycarbonil- β -D-
 glicopiranosilóxi)-5-metil-4-[(4-metiltiofenil) metil]
 25 pirazol, 3-(6-O-etoxicarbonil- β -D- glicopiranosilóxi)-1-
 isopropil-5- metil-4-[(4-metiltiofenil) metil]pirazol, 3-(6-
 O-isopropoxycarbonil- β -D- glicopiranosilóxi)-1-isopropil-5-
 metil-4-[(4-metiltiofenila) metil] pirazol e 3-(6-O-

isobutoxicarbonil- β -D- glicopiranosilóxi)-1-isopropil-5-metil-4- [(4-metiltiofenil) metil]pirazol.

12. Derivado de glicopiranosiloxipirazol, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** por ser
 5 selecionado do grupo que consiste em 4-[(4-isopropoxifenil) metil]-1-isopropil-3-(6-O-metóxi-carbonil- β -D-glicopiranosilóxi)- 5-metilpirazol, 3-(6-O-etoxicarbonil- β -D-glicopiranosilóxi)-4- [(4-isopropoxifenil) metil] -1-isopropil-5-metilpirazol, 3-(6-O-isopropoxicarbonil- β - D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil) metil]-1-
 10 isopropil-5-metilpirazol e 3-(6-O-isobutoxicarbonil- β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil) metil]-1-isopropil-5-metilpirazol.

13. Composto **CARACTERIZADO** por ser 3-(6-O-etoxicarbonil- β -D- glicopiranosilóxi)-4-[(4-isopropoxifenil) metil]-1-isopropil-5- metilpirazol.

14. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** por compreender como um ingrediente ativo um derivado de glicopiranosiloxipirazol, conforme definido em qualquer uma
 20 das reivindicações 1 a 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

15. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADA** por a composição ser um inibidor do SGLT2 humano.

25 16. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14 ou 15, **CARACTERIZADA** por a composição ser um agente para a prevenção ou tratamento de uma doença associada à hiperglicemia.

17. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a doença associada à hiperglicemia é selecionada do grupo que consiste em diabetes, complicações diabéticas, obesidade, hiperinsulinemia, distúrbio de metabolismo de glicose, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, distúrbio de metabolismo de lipídeo, aterosclerose, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, edema, hiperuricemia e gota.

18. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a doença associada à hiperglicemia é diabetes.

19. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a doença associada à hiperglicemia são complicações diabéticas.

20. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a doença associada à hiperglicemia é obesidade.

21. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 20, **CARACTERIZADA** por a composição ser uma formulação oral.

22. Uso de um derivado de glicopirano-siloxipirazol, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste, **CARACTERIZADO** por ser na preparação de uma composição farmacêutica para a prevenção ou tratamento de uma doença associada à hiperglicemia.