



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

(11) PI 0313694-9 B1

(22) Data do Depósito: 21/08/2003

(45) Data de Concessão: 19/12/2017



(54) Título: DERIVADOS DE PIRAZOL, COMPOSIÇÃO MEDICINAL CONTENDO OS MESMOS, SEU USO MEDICINAL E INTERMEDIÁRIOS PARA SUA PRODUÇÃO

(51) Int.Cl.: A61K 31/10; A61K 31/7056; A61K 31/205; A61K 31/37; C07H 17/02; A61K 31/4166; A61K 31/7072; A61K 31/737; A61K 38/00; A61K 38/26; A61K 38/27; A61K 38/28; A61K 45/00; A61P 3/04; A61P 3/06; A61P 3/10; A61P 5/48; A61P 7/10; A61P 9/04; A61P 9/10; A61P 9/12; A61P 19/06; A61K 45/06

(30) Prioridade Unionista: 07/11/2002 JP 2002-324076, 23/08/2002 JP 2002-244381

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

(72) Inventor(es): NOBUHIKO FUSHIMI; KAZUO SHIMIZU; SHIGERU YONEKUBO; HIROTAKA TERANISHI; MASAKI TOMAE; MASAYUKI ISAJI

"DERIVADOS DE PIRAZOL, COMPOSIÇÃO MEDICINAL
CONTENDO OS MESMOS, SEU USO MEDICINAL E INTERMEDIÁRIOS PARA
SUA PRODUÇÃO"

CAMPO TÉCNICO

5 A presente invenção diz respeito a derivados de
pirazolo, sais farmacêuticamente aceitáveis destes ou pró-
medicamentos destes que são usados como medicamentos,
composições farmacêuticas que compreendem o mesmo, usos
farmacêuticos destes e intermediários para produção destes.

10 Mais particularmente, a presente invenção diz
respeito a derivados de pirazolo com uma atividade
inibitória em SGLT1 humano, sais farmacêuticamente
aceitáveis destes ou pró-medicamentos destes que são usados
como agentes for a prevenção ou tratamento de uma doença
15 associada a hiperglicemia, tais como diabetes, tolerância
diminuída à glicose, tolerância de jejum alterada,
complicações diabéticas ou obesidade, e a doença associada
ao aumento de nível de galactose sanguíneo, tais como
galactosemia, composições farmacêuticas que compreendem o
20 mesmo, usos farmacêuticos destes e intermediários para
produção destes.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Diabetes é uma das doenças relacionadas ao estilo
de vida com o pano de fundo de alteração do hábito alimentar
25 e perda de exercício. Conseqüentemente, terapias de dieta e
exercício são desenvolvidas em pacientes com diabetes. Além
disso, quando seu controle suficiente e desenvolvimento
contínuo forem difíceis, o tratamento com medicamento é

realizado simultaneamente. Além disso, foi confirmado pela experiência clínica em grande escala que é necessário praticar um controle rigoroso em longo prazo do nível de açúcar no sangue, de forma a prevenir que complicações diabéticas ocorram e avancem em pacientes com diabetes, recebendo tratamento (ver as seguintes referências 1 e 2). Além disso, muitos estudos epidemiológicos de tolerância diminuída à glicose e macroangiopatia mostram que a tolerância diminuída à glicose como o tipo limite também é um fator de risco na macroangiopatia bem como na diabetes. Então, tem-se focado nas necessidades de melhor hiperglicemia posprandial (ver a seguinte referência 3).

Nos últimos anos, o desenvolvimento de diversos agentes antidiabéticos tem sido progressivo com o pano de fundo de um rápido aumento de pacientes com diabetes. Por exemplo, inibidores da α -glicosidase, que retardam a digestão de carboidratos e absorção no intestino delgado, são usados para melhorar hiperglicemia posprandial. Também, tem sido relatado que acarbose, um dos inibidores da α -glicosidase, tem um efeito de prevenir ou retardar a incidência de diabetes, aplicando-se aos pacientes com tolerância diminuída à glicose (ver a seguinte referência 4). Entretanto, uma vez que inibidores da α -glicosidase não afetam níveis de glicose elevados pela ingestão de um monossacarídeo de glicose (ver a seguinte referência 5), com as composições de açúcares mudando recentemente em alimentos, deseja-se desenvolver agentes que exerçam uma maior faixa de atividades que inibem a absorção de

carboidratos.

Nesse ínterim, sabe-se que SGLT1, transportador 1 de glicose dependente de sódio, existe no intestino delgado que controla absorção de carboidrato. Também tem sido
5 reportado que insuficiência de absorção de glicose e galactose surge em pacientes com disfunção atribuídas a anormalidades congênitas de SGLT1 humano (ver as referências seguintes 6-8). Além do mais, foi confirmado que SGLT1 está envolvido na absorção de glicose e galactose (ver as
10 seguintes referências 9 e 10).

Além disso, está confirmado que o aumento de mRNA e proteína de SGLT1 e absorções de glicose são acelerados em ratos OLETF e ratos com sintomas de diabetes induzidos por estreptozotocina (ver as seguintes referências 11 e 12). Em
15 geral, em pacientes com diabetes, a digestão e absorção de carboidrato são aumentadas. Por exemplo, está confirmado que mRNA e proteína de SGLT1 são altamente aumentados no intestino delgado humano (ver a seguinte referência 13).

Portanto, o bloqueio de uma atividade de SGLT1
20 humano inibe a absorção de carboidratos, tal como glicose, no intestino delgado, e subseqüentemente pode prevenir o aumento do nível de açúcar no sangue. Especialmente, considera-se que atrasar absorção da glicose com base no mecanismo supramencionado é efetivo para normalizar
25 hiperglicemia posprandial. Além do mais, uma vez que se considera que o aumento de SGLT1 no intestino delgado contribui para maior absorção de carboidrato, tem-se desejado o desenvolvimento rápido de agentes que tenham uma

potente atividade inibitória no SGLT1 humano para a prevenção ou tratamento de diabetes.

Referência 1: The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, N. Engl. J. Med.,
5 1993.9, Vol. 329, No. 14, pp. 977-986;

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

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

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

Referência 5 : Hiroyuki, ODAKA and 3 persons, Journal of Japanese Society of Nutrition and Food Science, 1992, Vol. 45, No. 1, pp. 27-31;

15 Referência 6: Tadao, BABA and 1 person, Supplementary volume of Nippon Rinsho, Ryoikibetsu Shokogun, 1998, No. 19, pp. 552-554;

Referência 7: Michihiro, KASAHARA and 2 persons, Saishin Igaku, 1996.1, Vol. 51, No. 1, pp. 84-90;

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

Referência 9: Yoshikatsu, KANAI, Kidney e Dialysis, 1998. 12, Vol. 45, extra edition, pp.232-237;

Referência 10: E. Turk and 4 persons, Nature,
25 1991.3, Vol. 350, pp. 354-356;

Referência 11: Y. Fujita and 5 persons, Diabetologia, 1998, Vol. 41, pp. 1459-1466;

Referência 12: J. Dyer and 5 persons, Biochemical

Society Transactions, 1997, Vol. 25, p. 479S; Referência 13: J. Dyer and 4 persons, American Journal of Physiology, 2002.2, Vol. 282, No. 2, pp. G241-G248

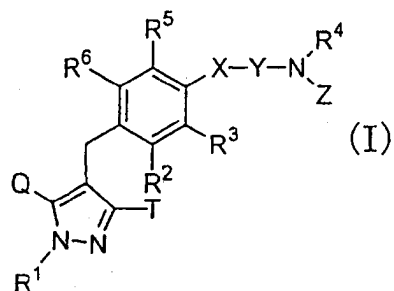
DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

5 Os presentes inventores tem estudado há muito tempo procurando encontrar compostos com uma atividade inibitória no SGLT1 humano. Como resultado, observou-se que certos derivados de pirazolo representados pela seguinte fórmula geral (I) apresentam uma atividade inibitória no
10 SGLT1 humano no intestino delgado e exercem uma excelente atividade inibitória no aumento do nível de glicose no sangue da maneira mostrada a seguir, formando assim a base da presente invenção.

A presente invenção é para fornecer derivados de
15 pirazolo inéditos que exercem uma excelente atividade inibitória de aumento no nível de glicose no sangue, apresentando uma atividade inibitória no SGLT1 humano e inibindo a absorção de carboidrato, tal como glicose no intestino delgado, sais farmacêuticamente aceitáveis destes
20 ou pró-medicamentos destes, e para fornecer composições farmacêuticas que compreendem o mesmo, usos farmacêuticos destes e intermediários para produção destes.

Isto é, a presente invenção diz respeito a

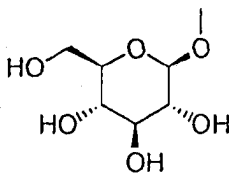
[1] Um derivado de pirazolo representado pela
25 fórmula geral:



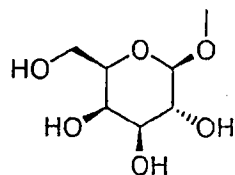
em que

R^1 representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila C_{1-6} , grupo, um grupo alquenila C_{2-6} , um grupo hidróxi(alquila C_{1-6}), um grupo cicloalquila C_{3-7} , um grupo
 5 (alquila C_{1-6}) substituído com cicloalquila C_{3-7} , um grupo arila que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amina, um grupo alquila C_{1-6} e um grupo alcóxi C_{1-6} , ou um grupo aril(alquila
 10 C_{1-6}) que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amina, um grupo alquila C_{1-6} e um grupo alcóxi C_{1-6} no anel;

um de Q e T representa um grupo representado pela
 15 fórmula:



Ou um grupo representado pela fórmula:



enquanto que o outro representa um grupo alquila C_{1-6} , um grupo halo(alquila C_{1-6}), um grupo (alquila C_{1-6}) substituído com alcóxi C_{1-6} ou um grupo cicloalquila C_{3-7} ;

R^2 representa um átomo de hidrogênio, um átomo de
 5 halogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila C_{1-6} , um grupo
 alcóxi C_{1-6} , um grupo alquiltio C_{1-6} , um grupo halo(alquila
 C_{1-6}), um grupo halo(alcóxi C_{1-6}), um grupo alcóxi C_{1-6} (alcóxi
 C_{1-5}) substituído, um grupo (alcóxi C_{2-6}) substituído com
 cicloalquila C_{3-7} ou $-A-R^A$, em que A representa uma ligação
 10 simples, um átomo de oxigênio, um grupo metileno, um grupo
 etileno, $-OCH_2-$ ou $-CH_2O-$; e R^A representa um grupo
 cicloalquila C_{3-7} , um grupo heterocicloalquila C_{2-6} , um grupo
 arila que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3
 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo
 15 de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amina, um grupo
 alquila C_{1-6} , um grupo alcóxi C_{1-6} , um grupo C_{4-6} alqueniloxi,
 um grupo halo(alquila C_{1-6}), um grupo hidróxi (alquila C_{1-6}),
 um grupo carbóxi, um grupo alcoxicarbonila C_{2-7} , um grupo
 ciano e um grupo nitro, ou um grupo heteroarila que pode ter
 20 um substituinte selecionado do grupo que consiste de um
 átomo de halogênio e um grupo alquila C_{1-6} ;

X representa uma ligação simples, qualquer átomo
 de oxigênio ou um átomo de enxofre;

Y representa um grupo alquilenos C_{1-6} que pode ser

substituído por um grupo hidróxi ou um grupo C₂₋₆ alquênileno;

Z representa -R^B, -COR^C, -SO₂R^C, -CON(R^D)R^E, SO₂NHR^F ou -C(=NR^G)N(R^H)R^I;

5 R^C representa um grupo arila que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amina, um grupo alquilsulfonilamina C₁₋₆, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo
10 heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo amina e um grupo alquila C₁₋₆, ou um grupo alquila C₁₋₆ que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituintes seguinte (i):

15 R^A, R^B, R^D, R^E e R^F são os mesmos ou diferentes, e cada qual representa um átomo de hidrogênio, um grupo arila que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amina, um grupo
20 alquilsulfonilamina C₁₋₆, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo amina e um grupo alquila C₁₋₆, ou um grupo alquila C₁₋₆ que pode ter os mesmos ou diferentes 3 a 5
25 grupos selecionados do grupo substituinte seguinte (i), ou tanto R^A como R^B ligam com o átomo de nitrogênio para formar um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste de um grupo hidróxi, um

grupo carbamoíla, um grupo alquila C_{1-6} , um grupo oxo, um grupo carbamoíla alquila C_{1-6} , um grupo hidróxi(alquila C_{1-6}) e um grupo (alquila C_{1-6}) substituído com alquilsulfonilamino C_{1-6} , ou tanto R^D como R^E se ligam ao átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C_{2-6} que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste de um grupo hidróxi, um grupo carbamoíla, um grupo alquila C_{1-6} , um grupo oxo, um grupo carbamoil(alquila C_{1-6}), um grupo hidróxi(alquila C_{1-6}) e um grupo (alquila C_{1-6}) substituído com alquilsulfonilamino C_{1-6} ;

R^G , R^H e R^I são os mesmos ou diferentes, e cada qual representa um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um grupo carbamoíla, um grupo acila C_{2-7} , um grupo alcóxicarbonila C_{2-7} , um grupo arila (alcóxicarbonila C_{2-7}), um grupo nitro, um grupo alquilsulfonila C_{2-6} , um grupo sulfamida, um grupo carbamidoíla, ou um grupo alquila C_{1-6} que pode ter os mesmos ou diferentes 3 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte seguinte (i), ou tanto R^G como R^H ligam para formar um grupo etileno, ou tanto R^H como R^I se ligam ao átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C_{2-6} que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste de um grupo hidróxi, um grupo carbamoíla, um grupo alquila C_{1-6} , um grupo oxo, um grupo carbamoil(alquila C_{1-6}), um grupo hidróxi(C_{2-6} alquila) e um grupo (alquila C_{1-6}) substituído com alquilsulfonilamino C_{1-6} ;

R^3 , R^5 e R^6 são os mesmos ou diferentes, e cada qual representa um átomo de hidrogênio, um átomo de

halogênio, um grupo alquila C_{1-6} ou um grupo alcóxi C_{1-6} ; e

o grupo substituinte (i) consiste de um grupo hidróxi, um grupo alcóxi C_{1-6} , um grupo alquiltio C_{1-6} , um grupo amina, um grupo mono ou di (alquila C_{1-6}) amina, um grupo mono ou di [hidróxi (alquila C_{1-6})] amina, um grupo ureído, um grupo sulfamida, um grupo mono ou di (alquila C_{1-6}) ureído, um grupo mono ou di (alquila C_{1-6}) sulfamida, um grupo acilamina C_{2-7} , um grupo alquilsulfonilamina C_{1-6} , um grupo alquilsulfonila C_{1-6} , um grupo carbóxi, um grupo alcóxicarbonila C_{2-7} , $-\text{CON}(\text{RJ})\text{RK}$ em que RJ e RK são os mesmos ou diferentes, e cada qual representa um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{2-6} alquila que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo hidróxi, um grupo amina, um grupo mono ou di (alquila C_{1-6}) amina, um grupo mono ou di [hidróxi (alquila C_{1-6})] amina, um grupo ureído, um grupo mono ou di (alquila C_{1-6}) ureído, um grupo acilamina C_{2-7} , um grupo alquilsulfonilamina C_{1-6} e um grupo carbamoíla, ou tanto R^J como R^K se ligam ao átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C_{2-6} que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste de um grupo hidróxi, um grupo carbamoíla, um grupo alquila C_{1-6} , um grupo oxo, um grupo carbamoíla (alquila C_{1-6}), um grupo hidróxi (alquila C_{1-6}) e um grupo (alquila C_{1-6}) substituído com alquilsulfonilamino C_{1-6} , um grupo arila (alcóxi C_{1-6}) que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amina, um grupo alquila C_{1-6} e um grupo alcóxi C_{1-6} no anel, um grupo aril

(alquiltio C_{1-6}) que pode ter os mesmos ou diferentes 1
 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo
 de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amina, um grupo
 alquila C_{1-6} e um grupo alcóxi C_{1-6} no anel, um grupo
 5 cicloalquila C_{3-7} , um grupo heterocicloalquila C_{2-6} , um grupo
 arila que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3
 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo
 de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amina, um grupo
 alquilsulfonilamina C_{1-6} , um grupo alquila C_{1-6} e um grupo
 10 alcóxi C_{1-6} , um grupo heteroarila que pode ter um
 substituinte selecionado do grupo que consiste de um átomo
 de halogênio, um grupo amina e um grupo alquila C_{1-6} , um
 grupo anímo C_{1-6} cíclico que pode ter um substituinte
 selecionado do grupo que consiste de um grupo hidróxi, um
 15 grupo carbamoila, um grupo alquila C_{1-6} , um grupo oxo, um
 grupo carbamoila (alquila C_{1-6}), um grupo hidróxi (alquila
 C_{1-6}) e um grupo (alquila C_{1-6}) substituído com
 alquilsulfonilamino C_{1-6} , e um grupo amina C_{1-4} aromático
 cíclico que pode ter um grupo alquila C_{1-6} como um
 20 substituinte, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

[2] derivado de pirazolo, descrito no [1]
 anterior, em que R representa um átomo de hidrogênio, um
 grupo arila que pode ter o mesmo ou diferente de 1 a 3
 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo
 25 de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amina, um grupo
 alquilsulfonilamina C_{1-6} , um grupo alquila C_{1-6} e um grupo
 alcóxi C_{1-6} , um grupo heteroarila que pode ter um
 substituinte selecionado do grupo que consiste de um átomo

de halogênio, um grupo amina um grupo alquila C_{1-6} , ou um grupo alquila C_{1-6} que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte seguinte (i); R representa um grupo arila que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amina, um grupo alquilsulfonilamina C_{1-6} , um grupo alquila C_{1-6} e um grupo alcóxi C_{1-6} , um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo amina e um grupo alquila C_{1-6} , ou um grupo alquila C_{1-6} que pode ter o mesmo ou diferente de 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte seguinte (i); e R^c representa um grupo arila que tem os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amina, um grupo alquilsulfonilamina C_{1-6} , um grupo alquila C_{1-6} e um grupo alcóxi C_{1-6} , um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo amina e um grupo alquila C_{1-6} , ou um grupo alquila C_{1-6} que tem os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte seguinte (i): e

grupo substituinte (i) consiste de um grupo hidróxi, um grupo alcóxi C_{1-6} , um grupo C_{1-6} alquiltio, um grupo amina, um grupo mono ou di(alquila C_{1-6})amina, um grupo mono ou di[hidróxi(alquila C_{1-6})] amina, um grupo ureído, um grupo sulfamida, um grupo mono ou di (alquila C_{1-6}) ureído, um grupo mono ou di (alquila C_{1-6}) sulfamida, um grupo

acilamina C₂₋₇, um grupo alquilsulfonilamina C₁₋₆, um grupo
 alquilsulfonila C₁₋₆, um grupo carbóxi, um grupo
 alcóxicarbonila C₂₋₇, -CON(R^J)R^K em que R^J e R^K são os mesmos
 ou diferentes, e cada qual representa um átomo de hidrogênio
 5 ou um grupo alquila C₁₋₆ que pode ter os mesmos ou diferentes
 2 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um
 grupo hidróxi, um grupo amina, um grupo mono ou di(C₁₋₆,
 alquila)amina, um grupo mono ou di[hidróxi(alquila
 C₁₋₆)]amina, um grupo ureído, um grupo mono ou di (alquila
 10 C₁₋₆)ureído, um grupo acilamina C₂₋₇, um grupo
 alquilsulfonilamina C₁₋₆ e um grupo carbamoíla, ou tanto R^J
 como R^K se ligam ao átomo de nitrogênio vizinho para formar
 um grupo cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte
 selecionado do grupo que consiste de um grupo hidróxi, um
 15 grupo carbamoíla, um grupo C₁₋₆ arila, um grupo oxo, um grupo
 carbamoíla(alquila C₁₋₆), um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆) e um
 grupo (alquila C₁₋₆) substituído com alquilsulfonilamino C₁₋₆,
 um grupo arila(alcóxi C₂₋₆) que pode ter os mesmos ou
 diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que
 20 consiste de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um
 grupo amina, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆ no
 anel, um grupo arila(alquiltio C₁₋₆) que pode ter os mesmos
 ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que
 consiste de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um
 25 grupo amina, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo alcóxi C₁₋₆ no
 anel, um grupo cicloalquila C₃₋₇, um grupo heterocicloalquila
 C₂₋₆, um grupo arila que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a
 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um

átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amina, um grupo alquilsulfonilamina C₁₋₆, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste de um átomo
 5 de halogênio, um grupo amina e um grupo alquila C₁₋₆, um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste de um grupo hidróxi, um grupo carbamoíla, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo oxo, um grupo carbamoíla (alquila C₁₋₆), um grupo hidróxi (alquila
 10 C₁₋₆) e um grupo (alquila C₁₋₆) substituído com alquilsulfonilamino C₁₋₆, e um grupo amino cíclico aromático C₁₋₄ que pode ter um grupo alquila C₁₋₆ como um substituinte, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

[3] derivado de pirazolo, descrito no [2]
 15 anterior, em que Z representa -RB; RB representa um grupo arila que tem os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amina, um grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo
 20 alcóxi C₁₋₆, um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo amina e um grupo alquila C₁₋₆, ou um grupo alquila C₁₋₆ que tem os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte seguinte (1); e
 25 o grupo substituinte (i) consiste de um grupo hidróxi, um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo alquiltio C₁₋₆, um grupo amina, um grupo mono ou di(alquila C₁₋₆)amina, um grupo mono ou di[hidroxi(alquila C₁₋₆)]amina, um grupo ureído, a

grupo sulfamida, um grupo mono ou di(alquila C₁₋₆)ureído, um
 grupo mono ou di(alquila C₁₋₆)sulfamida, um grupo C₂₋₇
 alquilamina, um grupo alquilsulfonilamina C₁₋₆, um grupo
 alquilsulfonila C₁₋₆, um grupo carbóxi, um grupo C₂₋₇
 5 alcóxicarbonila, -CON(R^J)R^X em que R^J e R^X são os mesmos ou
 diferentes, e cada qual representa um átomo de hidrogênio ou
 um grupo alquila C₁₋₆ que pode ter os mesmos ou diferentes 1
 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um
 grupo hidróxi, um grupo amina, um grupo mono ou di (alquila
 10 C₁₋₆)amina, um grupo mono ou di[hidróxi(alquila C₁₋₆)]amina,
 um grupo ureído, um grupo mono ou di(alquila C₁₋₆)ureído, um
 grupo acilamina C₂₋₇, um grupo alquilsulfonilamina C₁₋₆ e um
 grupo carbamoíla, ou tanto R^J como R^K se ligam ao átomo de
 nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C₂₋₆
 15 que pode ter um substituinte selecionado do grupo que
 consiste de um grupo hidróxi, um grupo carbamoíla, um grupo
 alquila C₁₋₆, um grupo oxo, um grupo carbamoíla(alquila C₁₋₆),
 um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆) e um grupo (alquila C₁₋₆)
 substituído com alquilsulfonilamino C₁₋₆, um grupo
 20 arila(alcóxi C₁₋₆) que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3
 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo
 de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amina, um grupo
 alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆ no anel, um grupo
 arila(alquiltio C₁₋₆) grupo que pode ter os mesmos ou
 25 diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que
 consiste de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um
 grupo amina, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆ no
 anel, um grupo cicloalquila C₃₋₇, um grupo heterocicloalquila

C_{2-6} , um grupo arila que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amina, um grupo alquilsulfonilamina C_{1-6} , um grupo alquila C_{1-6} anti a alcóxi C_{1-6} grupo, um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo amina e a alquila C_{1-6} , um grupo amino cíclico C_{2-6} que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste de um grupo hidróxi, um grupo carbamoíla, um grupo alquila C_{1-6} , um grupo oxo, um grupo carbamoíla (alquila C_{1-6}), um grupo hidróxi alquila C_{1-6} e um grupo (alquila C_{1-6}) substituído com alquilsulfonilamina C_{1-6} , e um grupo amino cíclico aromático C_{1-4} que pode ter um grupo alquila C_{1-6} como um substituinte, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

[4] derivado de pirazolo, descrito no [3] anterior em que R^A representa um átomo de hidrogênio; R^B representa um grupo alquila C_{1-6} que tem os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte seguinte (iA); e o grupo substituinte (iA) consiste de um grupo hidróxi, um grupo amina, um grupo mono ou di (alquila C_{1-6}) amina, um grupo carbóxi, um grupo alcóxicarbonila C_{2-7} e $-CON(R^{JA})R^{KA}$, em que R^{JA} e R^{KA} são os mesmos ou diferentes, e cada qual representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo hidróxi, um grupo amina, um grupo amina mono ou di (alquila C_{1-6}) e um grupo carbonila, ou tanto R^{JA} como R^{KA} se ligam ao

átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino
cíclico C_{2-6} que pode ter um substituinte selecionado do
grupo que consiste de um grupo alquila C_{1-6} e um grupo
hidróxi(alquila C_{1-6}), ou um sal farmaceuticamente aceitável
5 destes.

[5] derivado de pirazolo, descrito no [4]
anterior, em que R^B representa um grupo alquila C_{1-6} que tem
um grupo carbamoíla, ou um sal farmaceuticamente aceitável
deste.

10 [6] derivado de pirazolo, descrito no [2]
anterior, em que Z representa $-\text{CON}(R^D)R^E$, ou um sal
farmaceuticamente aceitável deste.

[7] derivado de pirazolo, descrito no [6]
anterior, em que R^D representa um átomo de hidrogênio; R^E
15 representa um grupo alquila C_{1-6} que tem os mesmos ou
diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte
seguinte (iB); e o grupo substituinte (iB) consiste de um
grupo hidróxi, um grupo amina, um grupo mono ou di(alquila
 C_{1-6})amina e $-\text{CON}(R^{JB})R^{KB}$, em que R^{JB} e R^{KB} são os mesmos ou
20 diferentes, e cada qual representa um átomo de hidrogênio,
um grupo alquila C_{1-6} que pode ter os mesmos ou diferentes 1
a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um
grupo hidróxi, um grupo amina e um grupo mono ou di (alquila
 C_{1-6})amina, ou sal farmaceuticamente aceitável destes.

25 [8] derivado de pirazolo, descrito no [2]
anterior, em que Z representa $-\text{C}(=\text{NR}^G)\text{N}(R^H)R^I$, ou sal
farmaceuticamente aceitável deste.

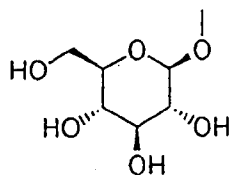
[9] derivado de pirazolo, descrito no [8]

anterior, em que R^G representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilsulfonila C_{1-6} ; R^H representa um átomo de hidrogênio; R^I representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte seguinte (iC); e o grupo substituinte (iC) consiste de um grupo hidróxi, um grupo amina, um grupo mono ou di (alquila C_{1-6}) amina, ou sal farmaceuticamente aceitável destes.

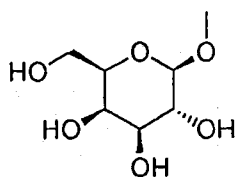
[10] um derivado de pirazolo, descrito no [2] anterior em que Z representa $-COR^C$; R^C representa um grupo alquila C_{1-6} que tem um grupo selecionado do grupo substituinte seguinte (iD); e o grupo substituinte (iD) consiste de um grupo amina e $-CON(R^{JC})R^{KC}$, em que tanto R^{JC} como R^{KC} se ligam ao átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo C_{1-6} amino cíclico que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste de um grupo alquila C_{1-6} e um grupo hidróxi(alquila C_{1-6}), ou sal farmaceuticamente aceitável deste.

[11] um derivado de pirazolo, descrito em qualquer um dos [1]-[10] anteriores em que X representa uma ligação simples ou um átomo de oxigênio; e Y representa um grupo etileno ou um grupo trimetileno, ou sal farmaceuticamente aceitável destes.

[12] um derivado de pirazolo, descrito em qualquer um dos [1]-[11] anteriores, em que Rr representa um átomo de hidrogênio ou um grupo hidroxí(alquila C_{1-6}); T representa um grupo representado pela fórmula;

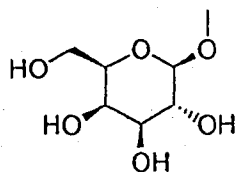


ou um grupo representado pela fórmula:



Q representa um grupo alquila C_{1-6} ou um grupo halo(alquila C_{1-6}); e R^3 , R^5 e R^6 representam um átomo de hidrogênio, ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

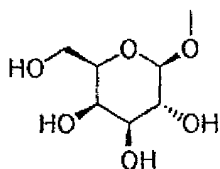
5 [13] um derivado de pirazolo, descrito em qualquer um dos [1]-[11] anteriores, em que um de Q e T representa um grupo representado pela fórmula:



o outro representa um grupo alquila C_{1-6} , um grupo halo (alquila C_{1-6}), um grupo (alquila C_{1-6}) substituído com alcóxi C_{1-6} ou um grupo cicloalquila C_{3-7} , ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

[14] um derivado de pirazolo, descrito em [12] ou [14] anteriores, em que T representa um grupo representado

pela fórmula:

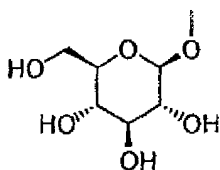


ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

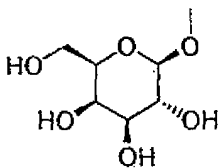
[15] um derivado de pirazolo, descrito em [12] ou [14] anteriores, em que Q representa um grupo isopropila, ou
5 um sal farmacêuticamente aceitável deste.

[16] um pró-medicação de um derivado de pirazolo, descrito em qualquer um dos [1]-[15] anteriores ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

[17] um pró-medicação, descrito no [16]
10 anterior, em que T representa um grupo representado pela fórmula:



ou um grupo representado pela fórmula:



No qual o grupo hidróxi na posição-9 é substituído por um grupo glicopiranosila ou um grupo galactopiranosila, ou o grupo hidróxi na posição-6 é substituído por um grupo glicopiranosil, um grupo galactopixanosila, um grupo acila C₂₋₇, um grupo (acila C₂₋₇) substituído com alcóxi C₁₋₆, um grupo (acila C₂₋₇) substituído com alcoxicarbonila C₂₋₇, um grupo alcoxicarbonila C₂₋₇, um grupo arila(alcoxicarbonila C₂₋₇) ou um grupo alcoxicarbonila C₂₋₆ (alcóxi C₁₋₆-substituído).

10 [18] um derivado de pirazolo, descrito no [1] anterior, que é um composto selecionado do grupo que consiste dos compostos descritos nos seguintes números de exemplos e sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Exemplo 28, exemplo 29, exemplo 32, exemplo 33, exemplo 45, exemplo 48, exemplo 51, exemplo 52 (exemplo 111), exemplo 55, exemplo 56, exemplo 57, exemplo 59, exemplo 66, exemplo 67, exemplo 71, exemplo 77, exemplo 79, exemplo 81, exemplo 82, exemplo 83, exemplo 84, exemplo 87, exemplo 90, exemplo 94, exemplo 107, exemplo 108, exemplo 109, exemplo 114, exemplo 117, exemplo 118, exemplo 119, exemplo 121, exemplo 123, exemplo 124, exemplo 126, exemplo 127, exemplo 128, exemplo 129, exemplo 130, exemplo 134, exemplo 141, exemplo 147, exemplo 150, exemplo 151, exemplo 170, exemplo 175, exemplo 177, exemplo 178, exemplo 179, exemplo 180 e exemplo 181.

[19] uma composição farmacêutica compreendendo como um ingrediente ativo um derivado de pirazolo descrito em qualquer um dos [1]-[18] anteriores, um sal farmaceuticamente aceitável deste ou um pró-medicação

deste.

[20] um inibidor de SGLT1 humano compreendendo como um ingrediente ativo um derivado de pirazolo descrito em qualquer um dos [1]-[18] anteriores, um sal
5 farmacologicamente aceitável deste ou um pró-medicação deste.

[21] um agente para inibir hiperglicemia posprandial compreendendo como um ingrediente ativo um derivado de pirazolo, descrito em qualquer um dos [1]-[18]
10 anteriores, um sal farmacologicamente aceitável deste ou um pró-medicação deste.

[22] um agente para prevenção ou tratamento de uma doença associada com hiperglicemia, que compreende como um ingrediente ativo um derivado de pirazolo, descrito em
15 qualquer um dos [1]-[18] anteriores, um sal farmacologicamente aceitável destes ou um pró-medicação deste.

[23] um agente para a prevenção ou tratamento descrito no [22] em que a doença associada com hiperglicemia
20 é uma doença selecionada do grupo que consiste de diabetes, tolerância a glicose diminuída, glicemia de jejum prejudicada, complicações diabéticas, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, desordem do metabolismo de lipídeos, aterosclerose,
25 hipertensão, ataque cardíaco congestivo, edema, hiperuricemia e gota.

[24] um agente para inibição de avanço da tolerância a glicose diminuída ou glicemia de jejum

prejudicada na diabetes em um sujeito, que compreende como um ingrediente ativo um derivado de pirazolo, descrito em qualquer um dos [1]-[18], um sal farmaceuticamente aceitável deste ou um pró-medicação deste.

5 [25] um agente para a prevenção ou tratamento de uma doença associada com o aumento no nível de galactose do sangue, que compreende como um ingrediente ativo um derivado de pirazolo, descrito em qualquer um dos [1]-[18] anteriores, um sal farmaceuticamente aceitável deste ou um
10 pró-medicação deste.

 [26] um agente para a prevenção ou tratamento, descrito no [25] anterior, em que a doença associada como o aumento no nível de galactose sangüínea é galactosemia.

 [27] uma composição farmacêutica, descrita no [19]
15 anterior, em que a forma de dosagem é formulação de liberação controlada.

 [28] um agente, descrito em qualquer um dos [20]-[26] anteriores, em que a forma de dosagem é formulação de liberação controlada.

20 [29] um método para a prevenção ou tratamento de uma doença associada com hiperglicemia, que compreende administrar uma quantidade efetiva de um derivado de pirazolo, descrito em qualquer um dos [1]-[18] anteriores, um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou um pró-
25 medicação deste.

 [30] um método para inibição do avanço da tolerância a glicose diminuída ou glicemia de jejum prejudicada em diabetes em um sujeito, que compreende

administrar uma quantidade efetiva de um derivado de pirazolo, descrito em qualquer um dos [1]-[18] anteriores, um sal farmaceuticamente aceitável deste ou um pró-medimento deste.

5 [31] um método para a prevenção ou tratamento de uma doença associada com o aumento do nível de galactose sangüíneo, que compreende administrar uma quantidade efetiva de um derivado de pirazolo, descrito em qualquer um dos [1]-[18] anteriores, um sal farmaceuticamente aceitável deste ou
10 um pró-medimento deste.

 [32] um uso de um derivado de pirazolo, descrito em qualquer um dos [1]-[18] anteriores, um sal farmaceuticamente aceitável deste ou um pró-medimento deste para a fabricação de uma composição farmacêutica para
15 a prevenção ou tratamento de uma doença associada com hiperglicemia.

 [33] um uso de um derivado de pirazolo, descrito em qualquer um dos [1]-[18] anteriores, um sal farmaceuticamente aceitável destes ou a pró-medimento
20 deste para a fabricação de uma composição farmacêutica para a inibição do avanço da tolerância a glicose diminuída ou glicemia de jejum prejudicada em diabetes em um sujeito.

 [34] um uso de um derivado de pirazolo, descrito em qualquer um dos [1]-[18] anteriores, um sal
25 farmaceuticamente aceitável deste ou um pró-medimento deste para a fabricação de uma composição farmacêutica para a prevenção ou tratamento de uma doença associada com o aumento do nível de galactose sangüínea.

[35] uma combinação farmacêutica que compreende
(A) um derivado de pirazolo, descrito em qualquer um dos
[1]-[18] anteriores, um sal farmaceuticamente aceitável
deste ou um pró-medicação deste, e (B; pelo menos um
5 membro selecionado do grupo que consiste de intensificador
de sensibilidade a insulina, um inibidor de absorção de
glicose, um biguanida, um intensificador de secreção de
insulina, um inibidor de SGLT2, uma insulina ou análogo de
insulina, um antagonista do receptor de glucagon, um
10 estimulante da quinase receptora 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
15 inibidor de piruvato desidrogenase, um inibidor de
gliconeogênese hepática, um D-quiroisitol, um inibidor de
glicogênio sintase quinase-3, peptídeo-1 tipo glucagon, um
análogo de peptídeo-1 tipo glucagon, um agonista de
peptídeo-1 tipo glucagon, amilina, um análogo de amilina, um
20 agonista de amilina, um inibidor de aldose redutase, um
inibidor de formação de produtos finais de glicação
avançada, um inibidor de proteína quinase C, um antagonista
do receptor de ácido γ -aminobutírico, um antagonista de
canal de sódio, um inibidor NF- κ B do fator de transcrição,
25 um inibidor de lipídeo peroxidase, um inibidor de dipetidase
ácida α -ligada-N-acetilaada, fator de crescimento-I
tipo insulina, fator de crescimento derivado de
plaqueta, um análogo de fator de crescimento derivado de

plaqueta, fator de crescimento epidérmico, fator de
 crescimento do nervo, um derivado de carnitina, uridina, 5-
 hidróxi-1-metilidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida,
 Y-128, antidiarréicos, catártico, um inibidor de
 5 hidroximetilglutaril coenzima A redutase, derivado de ácido
 fíbrico, um agonista β 3-adrenoceptor, um inibidor de acil-
 coenzima A colesterol aciltransferase, probcol, um agonista
 do receptor de hormônio da tireóide, um inibidor de absorção
 de colesterol, um inibidor de lipase, um inibidor de
 10 proteína de transferência de triglicerídeo microssomal, um
 inibidor de lipoxigenase, um inibidor de carnitina
 palmitoil-transferase, um inibidor de esqualeno sintase, um
 intensificador do receptor de lipoproteína de baixa
 densidade, um derivado de ácido nicotínico, um sequestrante
 15 de ácido biliar, um inibidor de cotransportador de
 sódio/ácido biliar, um inibidor de proteína de transferência
 de colesterol éster, um supressor de apetite, um inibidor da
 enzima de conversão da angiotensina, um inibidor de
 endopeptidase, um antagonista do receptor de angiotensina
 20 II, um inibidor da enzima de conversão de endotelina, um
 antagonista do receptor de endotelina, um agente diurético,
 um antagonista de cálcio, um agente anti-hipertensivo de
 vasodilatação, um agente de bloqueio simpático, um agente
 anti-hipertensivo de ação central, um agonista adrenoceptor-
 25 α 2, um agente antiplaquetário, um inibidor de síntese de
 ácido úrico, um agente uricossúrico e um alcalinizador
 urinário.

[36] um método para a prevenção ou tratamento de

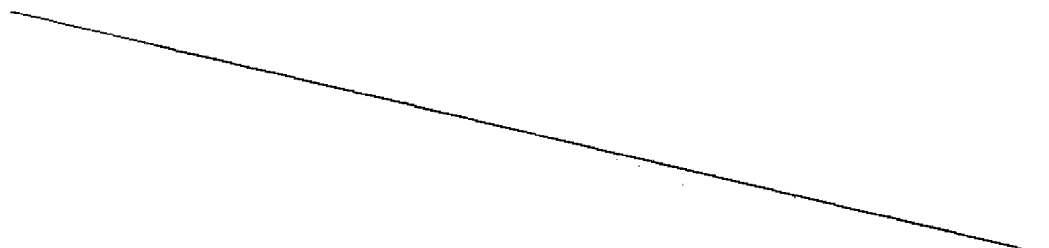
uma doença associada com hiperglicemia ou uma doença associada com o aumento no nível de galactose no sangue, que compreende administrar uma quantidade efetiva de um medicamento selecionado do grupo (A) e, pelo menos um membro
5 selecionado do grupo (B)

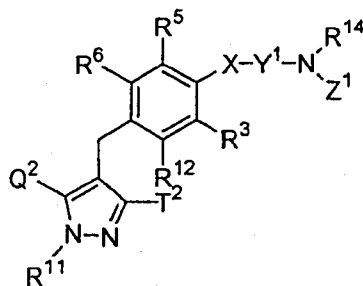
[37] um método para inibição do avanço da tolerância a glicose diminuída ou glicemia de jejum alterada em diabetes em um sujeito, que compreende administrar uma quantidade efetiva de um medicamento selecionado do grupo
10 (A) e, pelo menos um membro selecionado do grupo (B)

[38] um uso de um medicamento selecionado do grupo (A) anterior e pelo menos um membro selecionado do grupo (B) anterior para a fabricação de uma composição farmacêutica para a prevenção ou tratamento de uma doença associada a
15 hiperglicemia ou uma doença associada ao aumento do nível de galactose no sangue.

[39] um uso de um medicamento selecionado do grupo (A) anterior e, pelo menos um membro selecionado do grupo (B) anterior para a fabricação de uma composição
20 farmacêutica para a inibição do avanço de tolerância à glicose diminuída ou glicemia de jejum alterada em diabete em um sujeito.

[40] um derivado de pirazolo representado pela fórmula geral:





em que

R^{11} representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila C_{1-6} , um grupo alquenila C_{2-6} , um grupo hidróxi (C_{2-6} alquila) que pode ter um grupo protetor, um grupo
 5 cicloalquila C_{3-7} , um grupo (alquila C_{1-6}) substituído com cicloalquila C_{3-7} , um grupo arila que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo amina que pode ter um grupo
 10 protetor, um grupo alquila C_{1-6} um grupo alcóxi C_{1-6} , ou um grupo arila (alquila C_{1-6}) que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo amina que pode ter um grupo
 15 protetor, um grupo alquila C_{1-6} e um grupo alcóxi C_{1-6} no anel;

um de Q^2 e T^2 representa um grupo 2, 3, 4, 6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi, um grupo 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glicopiranosiloxi, um grupo
 20 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosiloxi ou um grupo 2, 3, 4, 6-tetra-O-pivaloil- β -D-galactopiranosiloxi,

enquanto que o outro representa um grupo alquila C_{1-6} , um grupo halo(alquila C_{1-6}), um grupo (alquila C_{1-6}) substituído com alcóxi C_{1-6} ou um grupo cicloalquila C_{3-7} :

R^{12} representa um átomo de hidrogênio, um átomo de
 5 halogênio, um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila C_{1-6} , um grupo alcóxi C_{1-6} , um grupo alquiltio C_{1-6} , um grupo halo(alquila C_{1-6}), um grupo halo(alcóxi C_{1-6}), um grupo alcóxi C_{1-6} (alcóxi C_{1-5}) substituído, um grupo C_{3-7} cicloalquila-substituído (alcóxi
 10 C_{2-6}) ou $-A-R^{1A}$, em que A representa uma ligação simples, um átomo de oxigênio, um grupo metileno; um grupo etileno, $-OCH_2-$ ou $-CH_2O-$; e R^{1A} representa um grupo cicloalquila C_{3-7} , um grupo C_{2-6} heterocicloalquila, um grupo arila que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do
 15 grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo amina que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila C_{1-6} , um grupo alcóxi C_{1-6} , um grupo C_{2-6} alqueniloxi, um grupo halo (alquila C_{1-6}), um grupo hidróxi(alquila C_{1-6}) que pode ter um grupo
 20 protetor, um grupo carbóxi que pode ter um grupo protetor, um grupo C_{2-7} alcoxicarbonila, um grupo ciano e um grupo nitro, ou um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste de um átomo de halogênio e um grupo alquila C_{1-6} ;

25 X representa uma ligação simples, um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre;

Y^1 representa um grupo alquilenos C_{1-6} que pode ser substituído por um grupo hidróxi que pode ter um grupo

protetor, ou um grupo C₂₋₆ alquenileno;

Z¹ representa -R^{1B}, -COR^{1C}, -SO₂^{1C}, -CON(R^{1D})R^{1E},
-SO₂NHR^{1F} ou -C(=NR^{1G})N(R^{1H})R^{1I};

R^{1C} representa um grupo arila que pode ter os
5 mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do
grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo
hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo amina que
pode ter um grupo protetor, um grupo alquilsulfonilamina
C₁₋₆, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo
10 heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do
grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo amina
que pode ter um grupo protetor e um grupo alquila C₁₋₆, ou um
grupo alquila C₁₋₆ que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 5
grupos selecionados do grupo de substituintes seguinte (ii);

15 R¹⁴, R^{1B}, R^{1D}, R^{1E} e R^{1F} são os mesmos ou diferentes,
e cada qual representa um átomo de hidrogênio, um grupo
arila que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3
substituintes selecionados do grupo que consiste de átomos
de halogênio, um grupo hidróxi que pode ter um grupo
20 protetor, um grupo amina que pode ter um grupo protetor, um
grupo alquilsulfonilamina C₁₋₆, um grupo alquila C₁₋₆ e um
grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo heteroarila que pode ter um
substituinte selecionado do grupo que consiste de um átomo
de halogênio, um grupo amina que pode ter um grupo protetor
25 e um grupo alquila C₁₋₆, ou um grupo alquila C₁₋₆ que pode ter
os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo
substituinte seguinte (ii), ou tanto R¹⁴ como R^{1B} se ligam ao
átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amina C₂₋₆

cíclico que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste de um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo carbamoíla, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo oxo, um grupo carbamoíla (alquila C₁₋₆), um grupo

5 hidróxi (alquila C₁₋₆) que pode ter um grupo protetor e um grupo (alquila C₁₋₆) substituído com alquilsulfonilamino C₁₋₆, ou tanto R^{1D} como R^{1E} se ligam ao átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste de um grupo

10 hidróxi que pode ter um grupo protetor, a grupo carbamoíla, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo oxo, um grupo carbamoíla (alquila C₁₋₆), um grupo hidróxi (alquila C₁₋₆) que pode ter um grupo protetor e um grupo (alquila C₁₋₆) substituído com alquilsulfonilamino C₁₋₆;

15 R^{1G}, R^{1H} e R^{1I} são os mesmos ou diferentes, e cada qual representa um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um grupo carbamoíla, um grupo acila C₂₋₇, um grupo alcóxicarbonila C₂₋₇, grupo arila (alcóxicarbonila C₂₋₇), um grupo nitro, um grupo alquilsulfonila C₁₋₆, um grupo

20 sulfamida, um grupo carbamidoíla, ou um grupo alquila C₁₋₆ que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte seguinte (ii), ou tanto R^{1G} como R^{1H} se ligam um no outro para formar um grupo etileno, como tanto R^{1H} como R^{1I} se ligam ao átomo de

25 nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionados do grupo que consiste de um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo carbamoíla, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo oxo, um

grupo carbamoil(alquila C₁₋₆), um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆) que pode ter um grupo protetor e um grupo (alquila C₁₋₆) substituído com alquilsulfonilamino C₁₋₆;

R³, R⁵ e R⁶ são os mesmos ou diferentes, e cada qual representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila C₁₋₆ ou um grupo alcóxi C₁₋₆; e

o grupo substituinte (ii) consiste de um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo alquiltio C₁₋₆, um grupo amina que pode ter um grupo protetor, um grupo mono ou di(alquila C₁₋₆)amina que pode ter um grupo protetor, um grupo mono ou di [hidróxi(alquila C₁₋₆)]amina que pode ter um grupo protetor, um grupo ureído, um grupo sulfamida, um grupo mono ou di(alquila C₁₋₆) ureído, um grupo mono ou di(alquila C₁₋₆) sulfamida, um grupo acilamina C₂₋₇, um grupo alquila C₁₋₆sulfonilamina, um grupo alquilsulfonila C₁₋₆, um grupo carbóxi que pode ter um grupo protetor, um grupo C₂₋₇ alcoxicarbonila, -CON(R¹⁵)R^{1K} em que R^{1J} e R^{1K} são os mesmos ou diferentes, e cada qual representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C₁₋₆ que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo amina que pode ter um grupo protetor, a mono ou di(alquila C₁₋₆)amina que pode ter um grupo protetor, um grupo mono ou di[hidróxi(alquila C₁₋₆)] amino que pode ter um grupo protetor, um grupo ureído, um grupo mono ou di(alquila C₁₋₆)ureído, um grupo acilamina C₂₋₇, um grupo alquilsulfonilamina C₁₋₆ e um grupo carbamoíla, ou tanto R^{1J} como R^{1K} se ligam ao átomo de nitrogênio vizinho para formar

um grupo amino cíclico C_{2-6} no grupo que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste de um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo carbamoil, um grupo C_{2-6} alquila, um grupo oxo, um grupo

5 carbamoíla(alquila C_{1-6}), um grupo hidróxi(alquila C_{1-6}) que pode ter um grupo protetor e um grupo alquila C_{1-6} sulfonilamina-substituído (alquila C_{1-6}), um grupo arila (alcóxi C_{1-6}) que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo

10 de halogênio, um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo amina que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila C_{1-6} e um grupo alcóxi C_{1-6} grupo no anel, um grupo arila (alquiltio C_{1-6}) o que pode ter os mesmos ou diferentes 2 a 3 substituintes selecionados do grupo que

15 consiste de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo amina que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila C_{1-6} e um grupo alcóxi C_{1-6} no anel, um grupo cicloalquila C_{3-7} , um grupo heterocicloalquila C_{2-6} , um grupo arila que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a

20 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo amina que pode ter um grupo protetor, um grupo alquilsulfonilamina C_{1-6} , um grupo alquila C_{1-6} , e um grupo alcóxi C_{1-6} , um grupo heteroarila que pode ter um

25 substituinte selecionado do grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo amina que pode ter um grupo protetor e um grupo alquila C_{1-6} , um grupo amina C_{1-6} cíclico que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste de um

grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo carbamoíla, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo oxo, um grupo carbamoíla (alquila C₁₋₆), um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆) que pode ter um grupo protetor e um grupo (alquila C₁₋₆)
 5 substituído com alquilsulfonilamino C₁₋₆, e um grupo amina C₁₋₄ aromático que pode ter um grupo alquila C₁₋₆ como o substituinte, ou um sal destes; e similares.

Na presente invenção, o termo "Grupo alquila C₁₋₆" significa um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada
 10 com 1 a 6 átomos de carbono, tais 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
 15 similares; o termo "Grupo alquileno C₁₋₆" significa um grupo alquileno de cadeia linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono, tais como um grupo metileno, um grupo etileno, um grupo trimetileno, um grupo tetrametileno, um grupo propileno, um grupo 1,1-dimetileno ou similares; o termo
 20 "grupo hidróxi (alquil C₁₋₆)" significa o grupo alquila C₁₋₆ anterior substituído por um grupo hidróxi; o termo "Grupo alquila C₂₋₆" significa um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada com 2 a 6 átomos de carbono, tais como um grupo etila, um grupo propila, um grupo isopropila, um grupo
 25 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 similares; o termo "grupo hidróxi (alquila C₂₋₆)" significa o

grupo alquila C_{2-6} substituído por um grupo hidróxi, tais como um grupo 2-hidroxietila, um grupo 3-hidroxipripila ou similares; o termo "grupo alcóxi C_{1-6} " significa um grupo alcóxi de cadeia linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono, tais como um 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 pentiloxi, um grupo isopentiloxi, um grupo neopentiloxi, um grupo terc-pentiloxi, um grupo hexiloxi ou similares; o termo "grupo (alquila C_{1-6}) substituído com alcóxi C_{1-6} " significa o grupo alquila C_{1-6} anterior substituído pelo grupo alcóxi C_{1-6} anterior; o termo "grupo (alcóxi C_{1-6}) substituído com alcóxi C_{1-6} " significa o grupo alcóxi C_{1-6} anterior substituído pelo grupo alcóxi C_{1-6} anterior, tais como um grupo metoximetoxi ou similares; o termo "grupo alquenila C_{2-6} " significa um grupo alquenila de cadeia linear ou ramificada com 2 a 6 átomos de carbono, tais como um grupo vinila, um grupo alila, um grupo 1-propenila, um grupo isopropenila, um grupo 1-butenila, um grupo 2-butenila, um grupo 2-metilalila ou similares; o termo "grupo alquenileno C_{2-6} " significa um grupo alquenileno de cadeia linear ou ramificada com 2 a 6 átomos de carbono, tais como um grupo vinileno, um grupo 1-propileno, um grupo 2-propenileno ou similares; o termo "grupo alqueniloxi C_{2-6} " significa o grupo alcóxi C_{1-6} anterior exceto por um grupo metóxi que tem uma ligação insaturada, tais como um grupo aliloxi ou similares; o termo "grupo alquiltio C_{1-6} " significa um grupo alquiltio de cadeia linear ou ramificada

com 1 a 6 átomos de carbono, tais 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 isopentiltio, um grupo neopentiltio, um grupo *terc*-pentiltio, um grupo hexiltio ou similares; o termo "grupo (alquil C₁₋₆) carbamoíla" significa o grupo alquila C₁₋₆ anterior substituído por um grupo carbamoíla; o termo "grupo amino mono ou di (alquil C₁₋₆)" significa um grupo amino

5 mono-substituído pelo grupo alquila C₁₋₆ anterior ou di-substituído pelos mesmos ou diferentes grupos alquila C₁₋₆ da forma supradefinida; o termo "grupo amino mono ou di[hidroxi(alquil C₁₋₆)]" significa um grupo amino mono-substituído pelo grupo hidróxi (alquil C₁₋₆) anterior ou

10 di-substituído pelos mesmos ou diferentes grupos hidróxi (alquil C₁₋₆) da forma supradefinida; o termo "grupo ureído mono ou di (alquil C₁₋₆)" significa um grupo ureído mono-substituído pelo grupo alquila C₁₋₆ anterior ou di-substituído pelos mesmos ou diferentes grupos alquila C₁₋₆

15 da forma supradefinida; o termo "grupo sulfamida mono ou di (alquil C₁₋₆)" significa um grupo sulfamida mono-substituído pelo grupo alquila C₁₋₆ anterior ou di-substituído pelos mesmos ou diferentes grupos alquila C₁₋₆, da forma supradefinida; o termo "Grupo acila C₂₋₇" significa um grupo

20 acila de cadeia linear ou ramificada com 2 a 7 átomos de carbono, tais como um grupo acetila, um grupo propionila, um grupo butirila, um grupo isobutirila, um grupo valerila, um grupo pivaloíla, um grupo hexanoíla ou similares; o termo

25

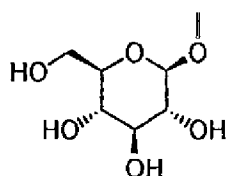
"Grupo acilamino C₂₋₇" significa um grupo amino substituído pelo grupo acila C₂₋₇ anterior; o termo "grupo alquilsulfonila C₁₋₆" significa um grupo alquilsulfonila de cadeia linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono, tais como um grupo metanossulfonila, um grupo etanossulfonila ou similares; o termo "Grupo alquilsulfonilamina C₁₋₆" significa um grupo amino substituído pelo Grupo alquilsulfonila C₁₋₆ anterior; o termo "Grupo (alquila C₁₋₆) substituído com alquilsulfonilamina C₁₋₆" significa o grupo alquila C₁₋₆ substituído anterior pelo Grupo alquilsulfonilamina C₁₋₆ anterior; o termo "Grupo cicloalquila C₃₋₇" significa um grupo ciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila, um grupo cicloexila ou um grupo cicloeptila; o termo "Grupo (alquila C₁₋₆) substituído com cicloalquila C₃₋₇" significa o grupo alquila C₁₋₆ anterior substituído pelo grupo cicloalquila C₃₋₇ anterior; o termo "Grupo (alcóxi C₂₋₆) substituído com cicloalquila C₃₋₇" significa o grupo alcóxi C₁₋₆ anterior, exceto por um grupo metóxi substituído pelo grupo cicloalquila C₃₋₇ anterior; o termo "grupo heterocicloalquila C₂₋₇" significa o grupo cicloalquila C₃₋₇ anterior contendo o mesmo ou 1 ou 2 diferentes heteroátomos senão a posição da ligação selecionada de um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre no anel, que é derivado de morfolina, tiomorfolina, tetraidrofurano, tetraidropirano, aziridina, azetidina, pirrolidina, imidazolidina, oxazolina, piperidina, piperazina, pirazolidina ou similares; o termo "átomo de halogênio" significa um átomo de flúor, um átomo

de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo; o termo "grupo (alquila C₁₋₆) halo" significa o grupo alquila C₁₋₆ anterior substituído pelos mesmos ou 1 a 5 diferentes átomos de halogênio da forma supradefinida, tais como um grupo trifluormetila, um grupo pentafluoretila ou similares; o termo "grupo (alcóxi C₁₋₆) halo" significa o grupo alcóxi C₁₋₆ anterior substituído pelos mesmos ou 1 a 5 diferentes átomos de halogênio da forma supradefinida; o termo "Grupo alcóxicarbonila C₂₋₇" significa um grupo alcóxicarbonila de cadeia linear ou ramificada com 2 a 7 átomos de carbono, tais como um grupo metóxicarbonila, um grupo etóxicarbonila, um grupo propóxicarbonila, um grupo isopropóxicarbonila, um grupo butóxicarbonila, um grupo isobutilóxicarbonila, um grupo sec-butoxicarbonila, um grupo terc-butoxicarbonila, um grupo pentilóxicarbonila, um grupo isopentilóxicarbonila, um grupo neopentilóxicarbonila, um grupo terc-pentilóxicarbonila, um grupo hexilóxicarbonila ou similares; o termo "grupo arila" significam grupo hidrocarboneto aromático mono a tricíclico, tais como um grupo fenila, um grupo naftila, ou similares; o termo "grupo (alquil C₁₋₆) arila" significa o grupo alquila C₁₋₆ anterior substituído pelo grupo arila anterior; o termo "grupo (alcóxi C₁₋₆) arila" significa o grupo alcóxi C₁₋₆ anterior substituído pelo grupo arila anterior; o termo "grupo (alquiltio C₁₋₆) arila" significa o grupo alquiltio C₁₋₆ anterior substituído pelo grupo arila anterior; o termo "grupo (alcóxicarbonila C₂₋₇) arila" significa o grupo alcóxicarbonila C₂₋₇ anterior substituído pelo grupo arila anterior, tais como um grupo

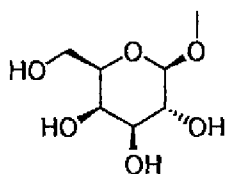
benziloxicarbonila ou similares; o termo "grupo heteroarila" significa um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros contendo os mesmos ou 1 a 4 diferentes heteroátomos senão a posição da ligação selecionada de um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre no anel, que é derivado de tiazol, oxazol, isotiazol, isooxazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrol, tiofeno, imidazol, pirazol, oxadiazol, tiodiazol, tetrazol, furazano ou similares; o termo "Grupo amino cíclico C₂₋₆" significa um grupo amino monocíclico de 5 ou 6 membros com 2 a 6 átomos de carbono que podem conter um heteroátomo senão o átomo de nitrogênio na posição de ligação selecionada de um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre no anel, tais como um grupo morfolina, um grupo tiomorfolina, um grupo 1-aziridinila, um grupo 1-azetidínila, um grupo 1-pirrolidinila, um grupo piperidina, um grupo 1-imidazolidinila, um grupo 1-piperazinila, um grupo pirazolidinila ou similares; o termo "Grupo amino cíclico aromático C₁₋₄" significa um grupo amino monocíclico aromático de 5 membros com 1 a 4 átomos de carbono que podem conter 1 a 3 átomos de nitrogênio senão o átomo de nitrogênio na posição de ligação, tais como um grupo 1-imidazolila, um grupo 1-pirrolila, um grupo pirazolila, um grupo 1-tetrazolila ou similares; o termo "grupo hidróxi protetor" significa um grupo hidróxi protetor usado geralmente em sínteses orgânicas, tais como um grupo benzila, um grupo metoximetila, um grupo acetila, um grupo pivaloíla, um grupo benzoíla, um grupo terc-

butildimetilsilila, um grupo triisopropilsilila, um grupo alila ou similares; o termo "grupo amino protetor" significa um grupo amino protetor usado geralmente em síntese orgânicas, tais como um grupo benziloxycarbonila, um grupo 5 terc-butoxicarbonila, um grupo benzila, um grupo trifluoracetila ou similares; e o termo "grupo carbóxi protetor" significa um grupo carbóxi protetor usado geralmente em síntese orgânicas, tais como um grupo benzila, um grupo terc-butildimetilsilila, um grupo alila ou 10 similares.

Na presente invenção, por exemplo, R^i é preferivelmente um átomo de hidrogênio ou um grupo (alquila C_{2-6}) hidróxi, e é mais preferivelmente um átomo de hidrogênio; T é preferivelmente um grupo da fórmula:



15 ou um grupo da fórmula:

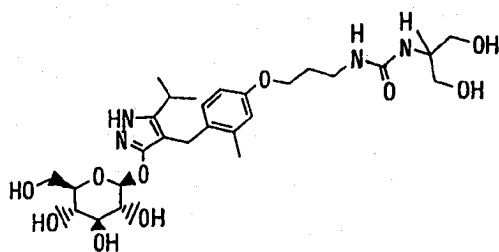


Q é preferivelmente um grupo alquila C_{1-6} ou um grupo (alquila C_{1-6}) halo, e é mais preferivelmente um grupo

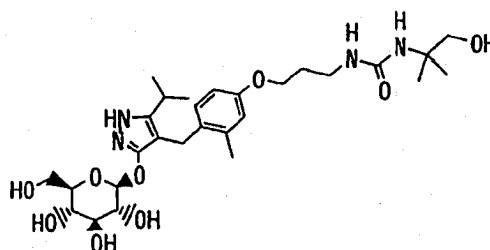
alquila C₁₋₆; o grupo alquila C₁₋₆ em Q é preferivelmente um grupo etila ou um grupo isopropila, e é mais preferivelmente um grupo isopropila; X é preferivelmente a ligação simples ou um átomo de oxigênio; Y é preferivelmente um grupo alquilenos C₁₋₆ ou um grupo alquilenos C₂₋₆, e é mais preferivelmente um grupo alquilenos C₁₋₆; o grupo alquilenos C₁₋₆ em Y é preferivelmente um grupo etileno, um grupo trimetileno ou um grupo tetrametileno, e é mais preferivelmente um grupo etileno ou um grupo trimetileno. Z é preferivelmente -R^B, -COR^C, -CON(R^D)R^E ou -C(=NR^G)N(R^H)R^I, e é mais preferivelmente -R^B ou -CON(R^D)R^E, e is ainda mais preferivelmente -R^B; R^B em Z é preferivelmente um grupo alquila C₁₋₆ que tem os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo (iA) substituinte anterior, e é mais preferivelmente um grupo alquila C₁₋₆ com um grupo carbamato; R^D em Z é preferivelmente um átomo de hidrogênio; R^E é preferivelmente um grupo alquila C₁₋₆ que tem os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo (iB) substituinte anterior; R^G em Z é preferivelmente um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilsulfonila C₁₋₆; R^H é preferivelmente um átomo de hidrogênio; R^I é preferivelmente um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C₁₋₆ que podem ser os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo (iC) substituinte anterior; e R^C em Z é preferivelmente um grupo alquila C₁₋₆ que tem os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo (iD) substituinte anterior. R^A é preferivelmente um átomo de hidrogênio; R² é preferivelmente um átomo de hidrogênio, um átomo de

halogênio, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo (alcóxi C₁₋₆) substituído com alcóxi C₁₋₆, um grupo (alcóxi C₂₋₆) substituído com cicloalquila C₃₋₇ ou um grupo de fórmula geral: -A-R^A na qual A e R^A tem os mesmos significados supradefinidos, e é mais preferivelmente um átomo de hidrogênio, um átomo de cloro, um átomo de flúor ou um grupo metila; e R³, R⁵ e R⁶ são preferivelmente um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio e todos eles são mais preferivelmente um átomo de hidrogênio.

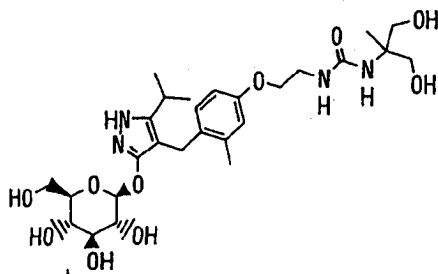
Os compostos concretos na presente invenção, compostos descritos nos exemplos 1-187 são exemplificados. Especificamente, os seguintes compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes são preferíveis.



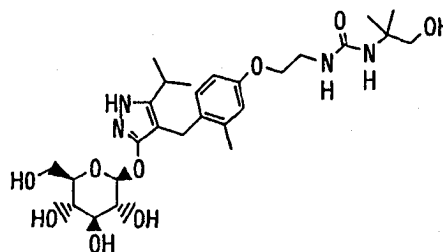
[Exemplo 28]



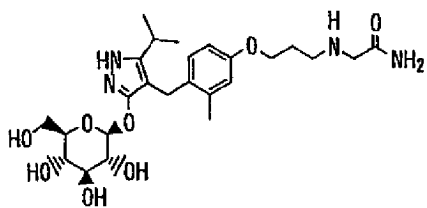
[Exemplo 29]



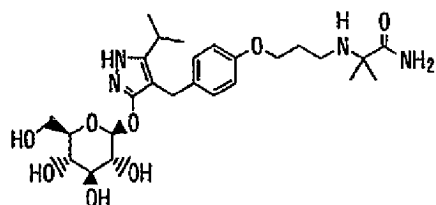
[Exemplo 32]



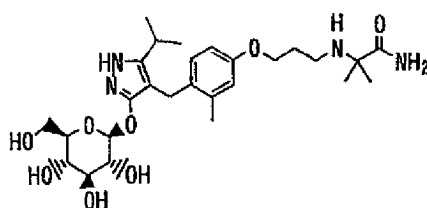
[Exemplo 33]



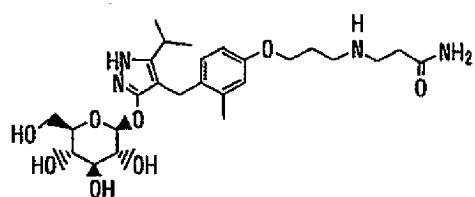
[Exemplo 45]



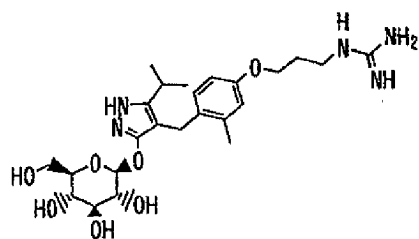
[Exemplo 48]



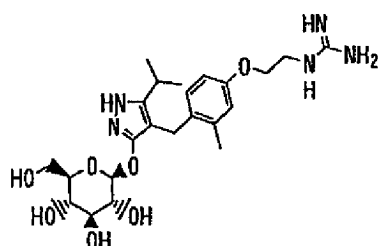
[Exemplo 51]



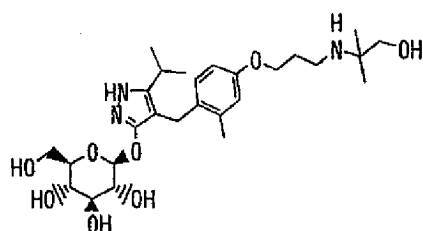
[Exemplo 52/111]



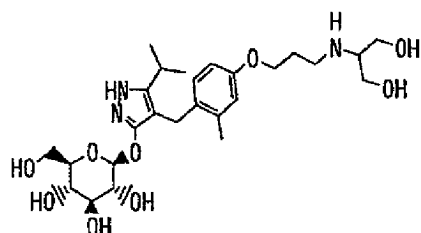
[Exemplo 55]



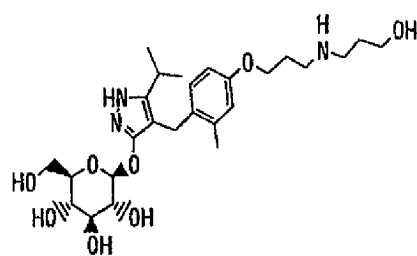
[Exemplo 56]



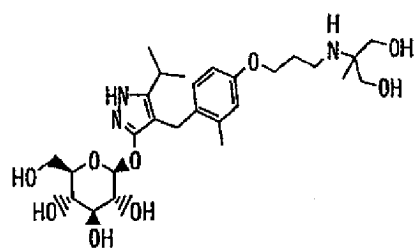
[Exemplo 57]



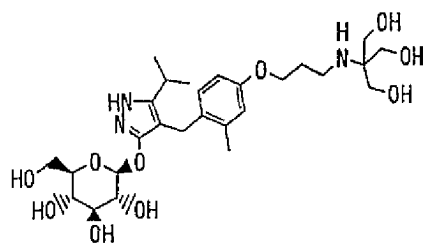
[Exemplo 59]



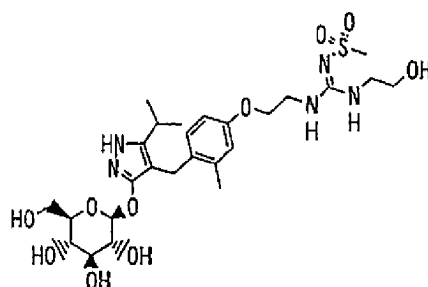
[Exemplo 66]



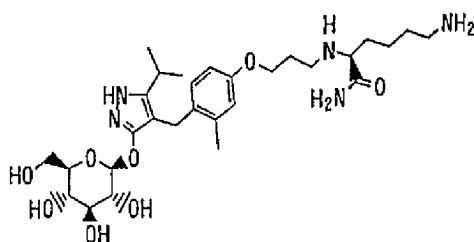
[Exemplo 67]



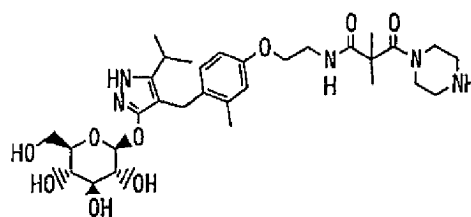
[Exemplo 71]



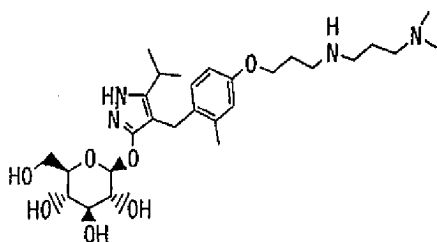
[Exemplo 77]



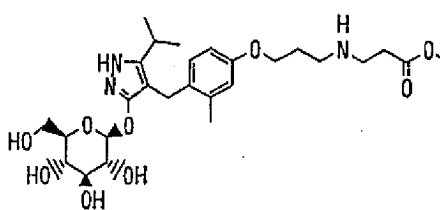
[Exemplo 79]



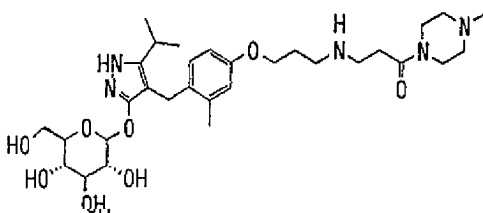
[Exemplo 81]



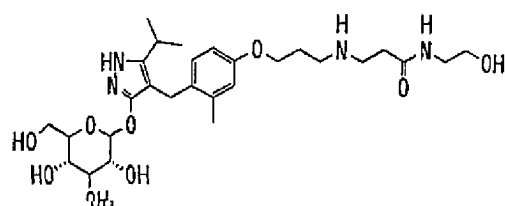
[Exemplo 82]



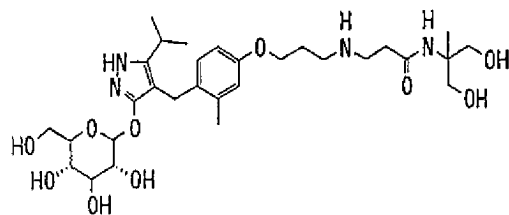
[Exemplo 83]



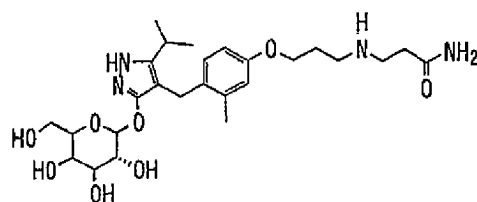
[Exemplo 84]



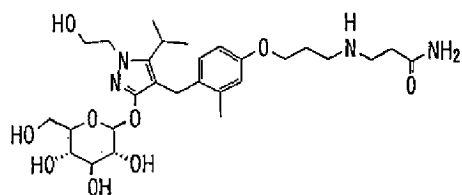
[Exemplo 87]



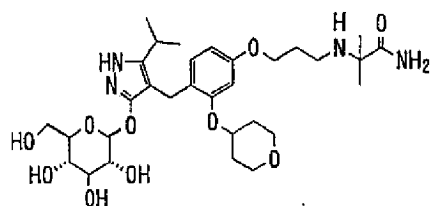
[Exemplo 90]



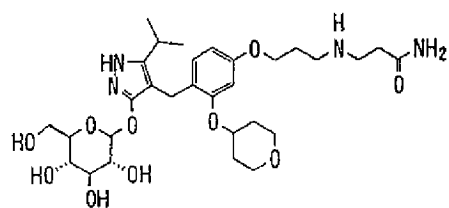
[Exemplo 94]



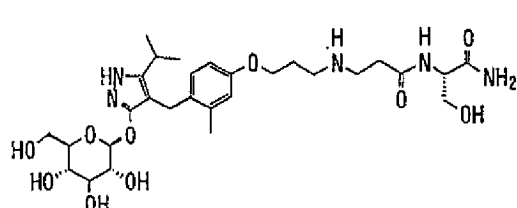
[Exemplo 107]



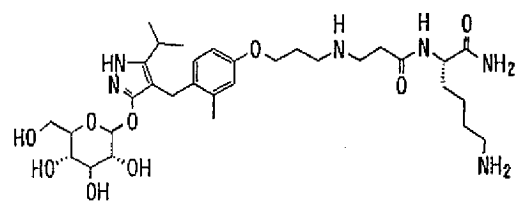
[Exemplo 108]



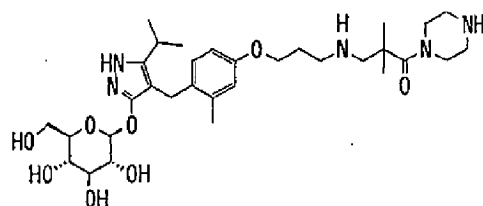
[Exemplo 109]



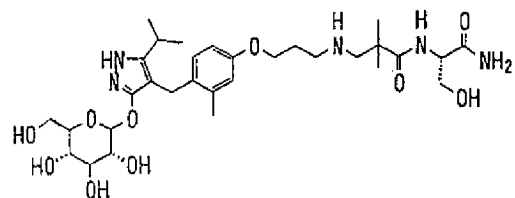
[Exemplo 114]



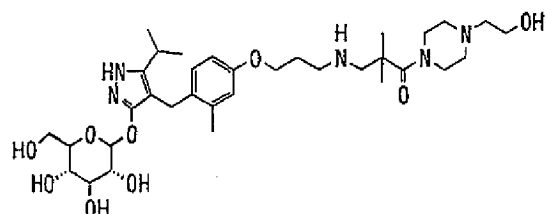
[Exemplo 117]



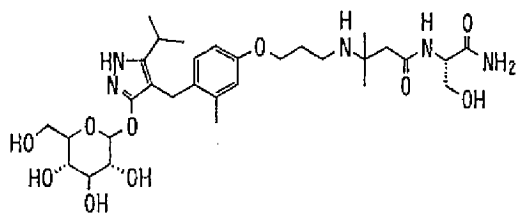
[Exemplo 118]



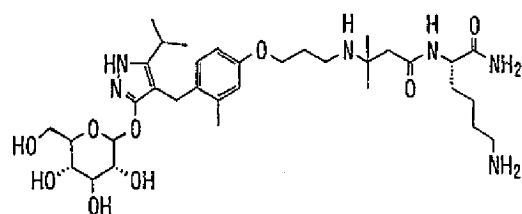
[Exemplo 119]



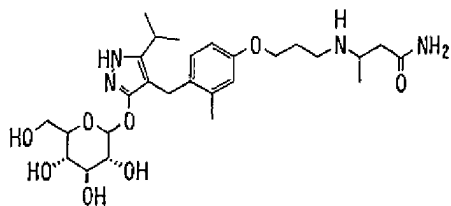
[Exemplo 121]



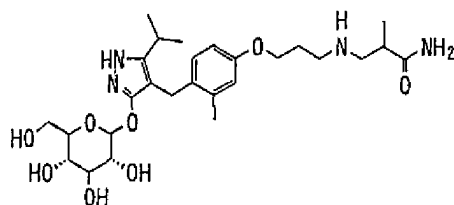
[Exemplo 123]



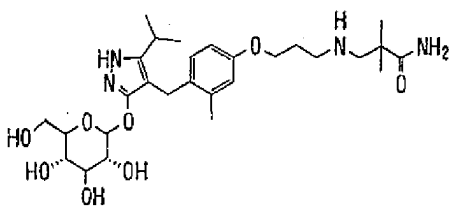
[Exemplo 124]



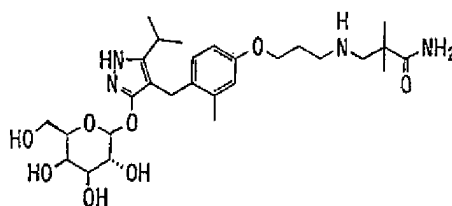
[Exemplo 126]



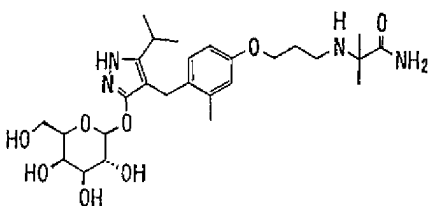
[Exemplo 127]



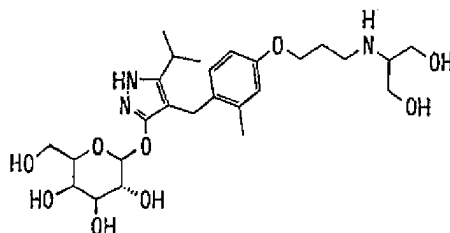
[Exemplo 128]



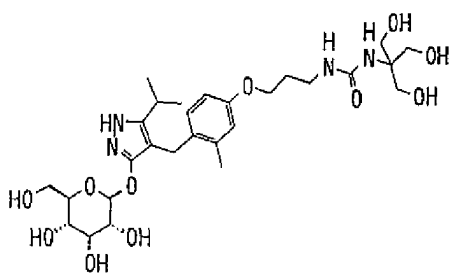
[Exemplo 129]



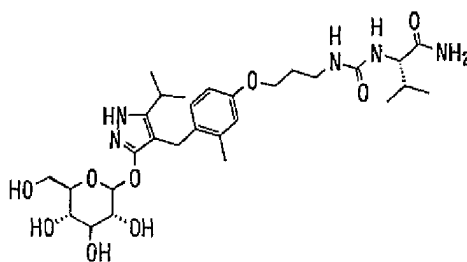
[Exemplo 130]



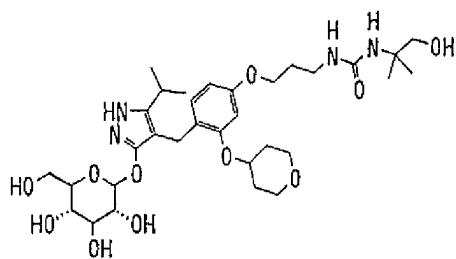
[Exemplo 134]



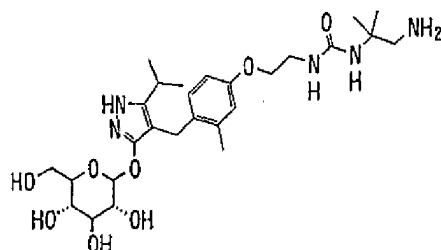
[Exemplo 141]



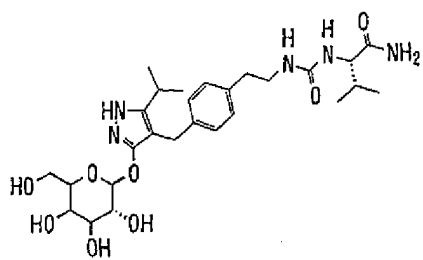
[Exemplo 147]



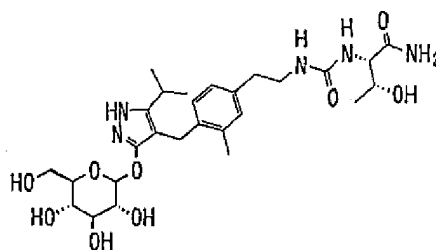
[Exemplo 150]



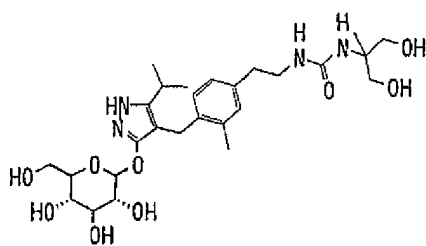
[Exemplo 151]



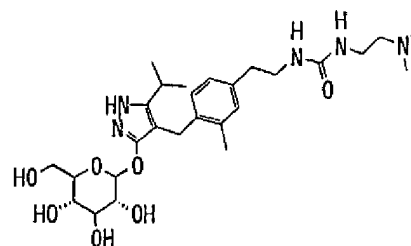
[Exemplo 170]



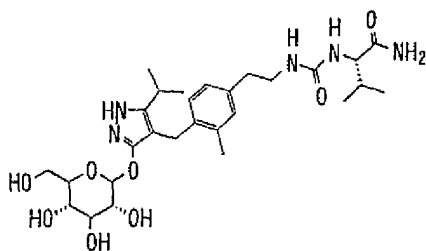
[Exemplo 175]



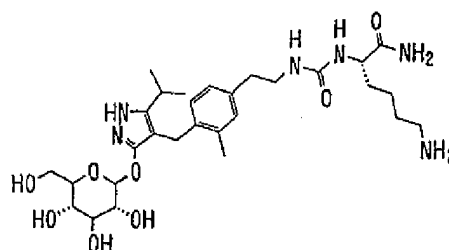
[Exemplo 177]



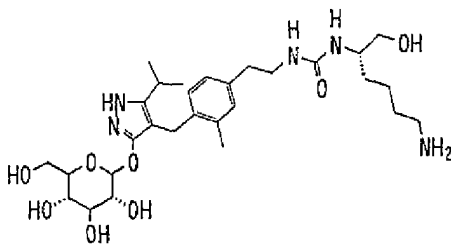
[Exemplo 178]



[Exemplo 179]

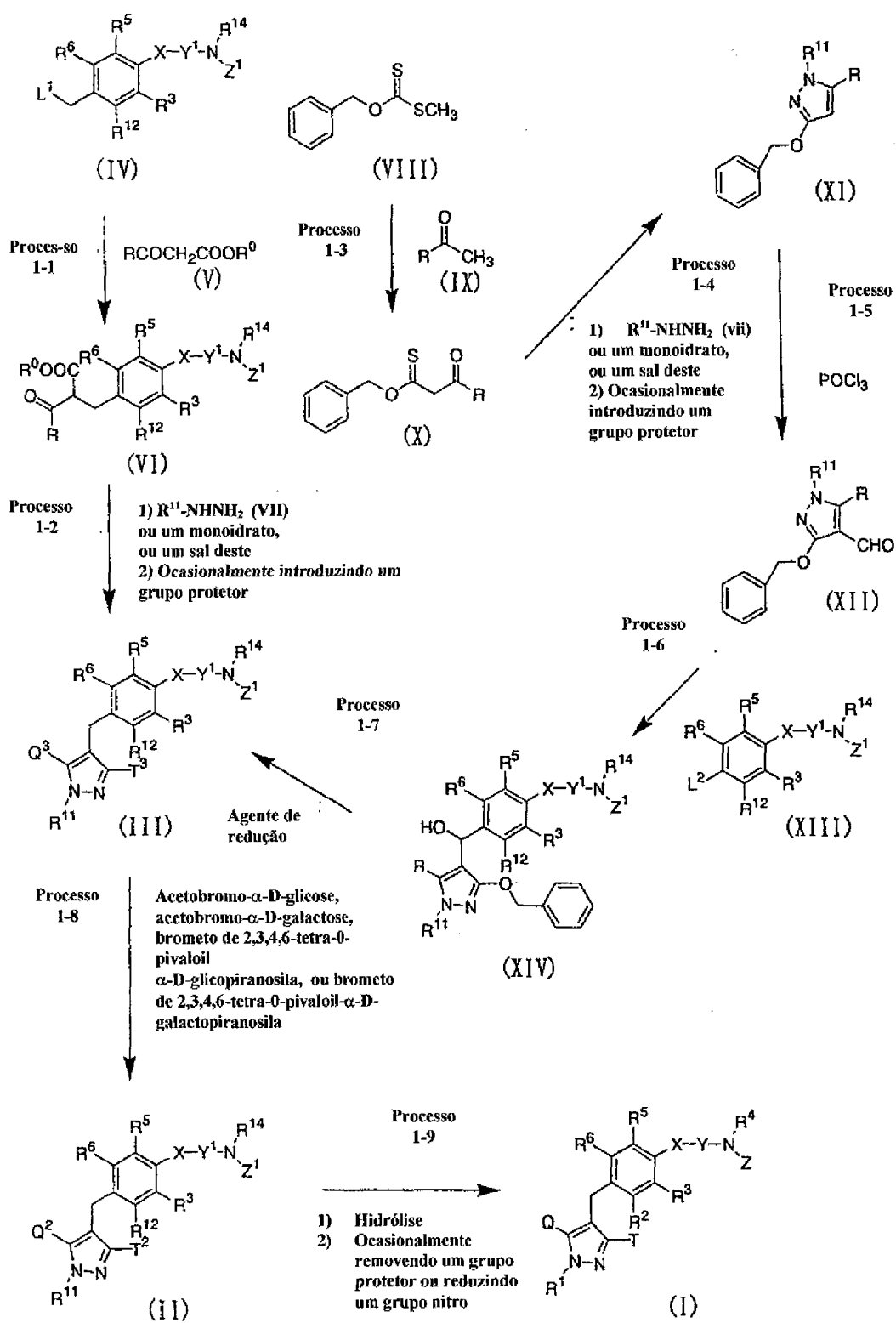


[Exemplo 180]



[Exemplo 181]

Por exemplo, os compostos representados pela fórmula geral (I) anterior da presente invenção podem ser preparados de acordo com o procedimento seguinte:



em que L^1 representa um grupo abandonador, tais como um átomo de halogênio, um grupo mesiloxi, um grupo tosiloxi ou similares; L^2 representa MgBr, MgCl, MgI, ZnI, ZnBr, ZnCl ou um átomo de lítio; R representa um grupo alquila C_{1-6} , um grupo (alquila C_{1-6}) halo, um grupo (alquila C_{1-6}) substituído com alcóxi C_{1-6} ou um grupo cicloalquila C_{3-7} ; RO representa um grupo alquila C_{1-6} ; um de Q^3 e T^3 representa um grupo hidróxi, o outro representa um grupo alquila C_{1-6} , um grupo (alquila C_{1-6}) halo, um grupo (alquila C_{1-6}) substituído com alcóxi C_{1-6} ou um grupo cicloalquila C_{3-7} ; e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{14} , Q, Q^2 , T, T^2 , X, Y, Y^1 , Z e Z^1 tem os mesmos significados, da forma supradefinida.

Processo 1-1

Um composto representado pela fórmula geral (VI) anterior pode ser preparado condensando um composto benzila representado pela fórmula geral (IV) anterior com um cetoacetato representado pela fórmula geral (V) anterior na presença de uma base, tais como hidreto de sódio ou terc-butóxido de potássio em um solvente inerte. Como o solvente inerte usado na reação, por exemplo, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, um solvente misturado deste 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 de 1 hora a 1 dia, variando com base material de partida solvente e temperatura de reação usados.

Processo 1-2

Um derivado de benzilpirazolo representado pela

fórmula geral (III) anterior pode ser preparado condensando um composto representado pela fórmula geral (VI) anterior com um composto de hidrazina representado pela fórmula geral (VII) anterior ou um monoidrato deste ou um sal deste na
5 presença ou ausência de uma base em um solvente inerte, e introduzindo um grupo hidróxi protetor de maneira usual conforme demandar a ocasião. Como o solvente inerte usado na reação de condensação, por exemplo, tolueno, tetraidrofurano, clorofórmio, metanol, etanol, um solvente
10 misturado destes e similares podem ser ilustrados, e como a base, por exemplo, trietilamina, *N,N*- diisopropiletilamina, piridina, metóxido de sódio, etóxido de sódio e similares podem ser ilustrados. A temperatura de reação é normalmente da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o
15 tempo de reação é normalmente de 1 hora a 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados. O derivado de benzilpirazolo obtido representado pela fórmula geral (III) anterior também pode ser usado no processo subsequente depois da conversão
20 adequada em um sal deste de maneira usual.

Processo 1-3

Um composto representado pela fórmula geral (X) anterior pode ser preparado condensando composto éster de ditiocarbamato representado pela fórmula geral (VIII)
25 anterior com um composto cetona representado pela fórmula geral (IX) anterior na presença de uma base, tal como amido de sódio em um solvente inerte. Como o solvente inerte usado na reação, por exemplo, tolueno e similares podem ser

ilustrados. A temperatura de reação é normalmente de -20°C à temperatura ambiente, e o tempo de reação é normalmente de 30 minutos à 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

5 Processo 1-4

Um derivado de benziloxipirazolo representado pela fórmula geral (XI) anterior pode ser preparado condensando um composto representado pela fórmula geral (X) anterior com um composto de hidrazina representado pela fórmula geral
10 (VII) anterior ou um monoidrato deste ou um sal deste na presença de uma base, tais como trietilamina ou *N,N*-diisopropiletilamina em um solvente inerte, e introduzindo um grupo hidróxi protetor de maneira usual conforme demandar a ocasião. Como o solvente inerte usado na
15 reação de condensação, por exemplo, acetonitrila 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 1 hora a 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

20 Processo 1-5

Um derivado de pirazol aldeído representado pela fórmula geral (XII) anterior pode ser preparado submetendo um composto representado pela fórmula (XI) geral anterior a
Reação de Vilsmeier usando oxicloreto de fósforo e
25 *N,N*-dimetil-formamida em vários solventes. Como o solvente usado na reação, por exemplo, *N,N*-dimetilformamida 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 no material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

Processo 1-6

5 Um composto representado pela fórmula geral (XIV) anterior pode ser preparado condensando um composto representado pela fórmula geral (XII) anterior com um Reagente de Grignard, um reagente de Reformatsky ou um reagente de lítio representado pela fórmula geral (XIII) 10 anterior em um solvente inerte. Como o solvente inerte usado na reação, por exemplo, tetraidrofurano, éter dietílico, um solvente misturado destes e similares podem ser ilustrados. A temperatura de reação é normalmente de -78°C à temperatura ambiente, e o tempo de reação é normalmente de 30 minutos a 15 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

Processo 1-7

Um derivado de benzilpirazolo representado pela fórmula geral (III) anterior pode ser preparado submetendo 20 um composto representado pela fórmula geral anterior (XIV) à hidrogenação catalítica usando um catalisador de paládio, tal como pó carbono-paládio, na presença ou ausência de um ácido, tal como ácido clorídrico, em um solvente inerte, e, no caso de um composto representado pela fórmula geral (XIV) 25 anterior ter qualquer átomo de enxofre, submetendo o composto resultante ao tratamento ácido a uma solução aquosa de ácido trifluoracético e sulfeto de dimetila normalmente em 0°C até a temperatura de refluxo por 30 minutos a 1 dia

conforme demandar a ocasião. Como o solvente usado na hidrogenação catalítica, por exemplo, metanol, etanol, tetraidrofurano, acetato de etila, ácido acético, isopropanol, um solvente misturado destes e similares podem
5 ser ilustrados. A temperatura de reação é normalmente da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é normalmente de 30 minutos a 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados. O derivado de benzilpirazolo obtido
10 representado pela fórmula geral (III) anterior também pode ser usado no processo subsequente depois da conversão adequada em um sal destes de maneira usual.

Processo 1-8

[1] No caso em que um de Q3 e T3 é um grupo
15 alquila C_{1-6} , um grupo (alquila C_{1-6}) substituído com alcóxi C_{1-6} ou um grupo cicloalquila C_{3-7} em um derivado de benzilpirazolo representado pela fórmula geral (III) anterior, um composto correspondente representado pela fórmula geral (II) anterior da presente invenção pode ser
20 preparado submetendo um derivado correspondente de benzilpirazolo representado pela fórmula geral (III) anterior à glicosação usando acetobromo- α -D-glicose, acetobromo- α -D-galactose, brometo de 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- α -D-glicopiranosil ou brometo de 2,3,4,6-tetra-O-
25 pivaloil- α -D-galactopiranosil na presença de uma base, tais como carbonato de prata, hidreto de sódio ou similares em um solvente inerte. Como o solvente inerte usado na reação, por exemplo tetraidrofurano dimetoxietano, *N,N*-dimetilformamida,

um solvente misturado destes 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 de 1 hora a 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

[2] No caso em que um de Q^3 e T^3 é um grupo (alquila C_{1-6}) halo em um derivado de benzilpirazolo representado pela fórmula geral (III) anterior, um composto correspondente representado pela fórmula geral (II) anterior da presente invenção pode ser preparado submetendo um derivado correspondente de benzilpirazolo representado pela fórmula geral (III) anterior à glicosação usando acetobromo- α -D-glicose, acetobromo- α -D-galactose, brometo de 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- α -D-glicopiranosil ou brometo de 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- α -D-galactopiranosil na presença de uma base, tais como carbonato de potássio ou similares em um solvente inerte. Como o solvente inerte usado na reação, por exemplo, tetraidrofurano, acetonitrila, um solvente misturado destes 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 de 1 hora a 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

[3] No caso em que um de Q^3 e T^3 é um grupo alquila C_{2-6} , um grupo (alquila C_{1-6}) substituído com alcóxi C_{1-6} ou um grupo cicloalquila C_{3-7} em um derivado de benzilpirazolo representado pela fórmula geral (III) anterior, um composto

correspondente representado pela fórmula geral (II) anterior da presente invenção também pode ser preparado submetendo um derivado correspondente de benzilpirazolo representado pela fórmula geral (III) anterior à glicosação usando
5 acetobromo- α -D-glicose, acetobromo- α -D-galactose, brometo de 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- α -D-glicopiranosil ou brometo de 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- α -D-galactopiranosil na presença de uma base, tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio ou similares e um
10 catalisador de transferência de fase, tais como cloreto de benziltri (*n*-butil) amônio, brometo de benziltri (*n*-butil) amônio, tetra hidrogenossulfato de (*n*-butil) amônio ou similares em um solvente inerte contendo água. Como o solvente inerte usado na reação, diclorometano, tolueno,
15 benzotrifluoreto, um solvente misturado destes 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 no material de partida, solvente e temperatura de reação
20 usados.

O derivado glicosilado de benzilpirazolo obtido representado pela fórmula geral (II) anterior também pode ser usado no processo subsequente depois da conversão adequada em um sal destes e separação de maneira usual.

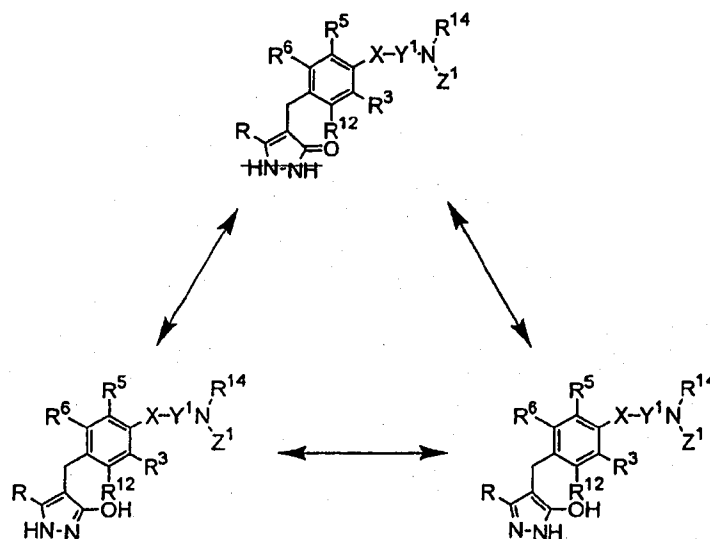
25 Processo 1-9

Um derivado de pirazolo representado pela fórmula geral (I) anterior da presente invenção pode ser preparado submetendo um composto representado pela fórmula geral (II)

anterior à hidrólise alcalina, e removendo um grupo protetor ou submetendo um grupo nitro do composto resultante à redução conforme demandar a ocasião. Como o solvente usado na reação de hidrólise, por exemplo, metanol, etanol, 5 tetraidrofurano, água, um solvente misturado destes e similares podem ser ilustrados. Como a base, por exemplo, hidróxido de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, metilamina, dimetilamina e similares podem ser ilustrados. A temperatura de reação é normalmente de 0°C até a temperatura 10 de refluxo, e o tempo de reação é normalmente de 30 minutos a 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados. Da forma supramencionada, no caso dos compostos com um grupo protetor em R¹¹, R¹², R¹⁴, Y¹ e/ou Z¹ depois da hidrólise, o grupo protetor pode ser 15 adequadamente removido de maneira usual. Além disso, depois do término da reação anterior, compostos com um grupo nitro em R² representado pela fórmula geral (I) anterior também pode ser derivado em um composto correspondente com um grupo amino por redução catalítica usando um catalisador de 20 platina, tal como óxido de platina em um solvente inerte, tal como as acetato de etila na temperatura ambiente comum até a temperatura de refluxo para 30 minutos a 1 dia de maneira usual.

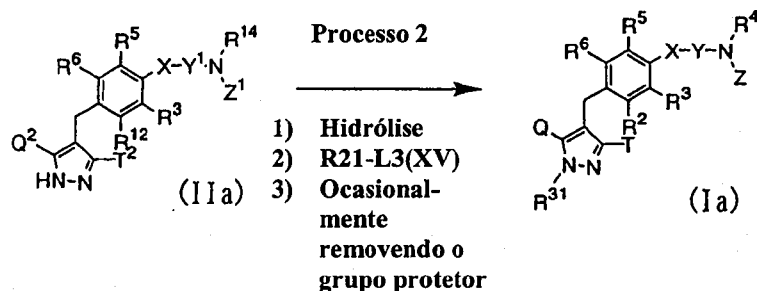
Entre os compostos representado pela fórmula geral 25 (III) anterior como materiais de partida, pode ser os seguintes três tautômeros nos compostos em que R¹¹ é um átomo de hidrogênio, variando com base na diferença nas condições de reação, e os compostos representado pela

fórmula geral (III) anterior incluem todos os compostos:



em que R, R³, R⁵, R⁶, R¹², R¹⁴, X, Y¹ e Z¹ têm os mesmos significados supradefinidos.

Dos compostos representado pela fórmula geral (I) anterior da presente invenção, um composto em que R¹ representa um grupo alquila C₁₋₆, um Grupo alquenila C₂₋₆, um grupo (alquila C₂₋₆) hidróxi, um grupo cicloalquila C₃₋₇, um grupo (alquila C₁₋₆) substituído com cicloalquila C₃₋₇ ou um grupo aril (alquila C₁₋₆) que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituinte selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆ no anel, por exemplo, pode ser preparado de acordo com o seguinte procedimento:



em que L^3 representa um grupo abandonador, tais como um átomo de halogênio, um grupo mesiloxi, um grupo tosiloxi ou similares; R^{21} representa um grupo alquila C_{1-6} , um grupo alquenila C_{2-6} , um grupo (alquila C_{2-6}) hidróxi que pode ter

5 um grupo protetor, um grupo cicloalquila C_{3-7} , um grupo (alquila C_{1-6}) substituído com cicloalquila C_{3-7} ou um grupo aril (alquila C_{1-6}) que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi que pode ter um grupo

10 protetor, um grupo amino que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila C_{1-6} e um grupo alcóxi C_{1-6} no anel; R^{31} representa um grupo alquila C_{1-6} , um grupo alquenila C_{2-6} , um grupo (alquila C_{2-6}) hidróxi, um grupo cicloalquila C_{3-7} , um grupo (alquila C_{1-6}) substituído com cicloalquila C_{3-7} ou um

15 grupo aril (alquila C_{1-6}) que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquila C_{1-6} e um grupo alcóxi C_{1-6} no anel; e R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{14} , Q , Q^2 , T , T^2 , X , Y , Y^1 , Z

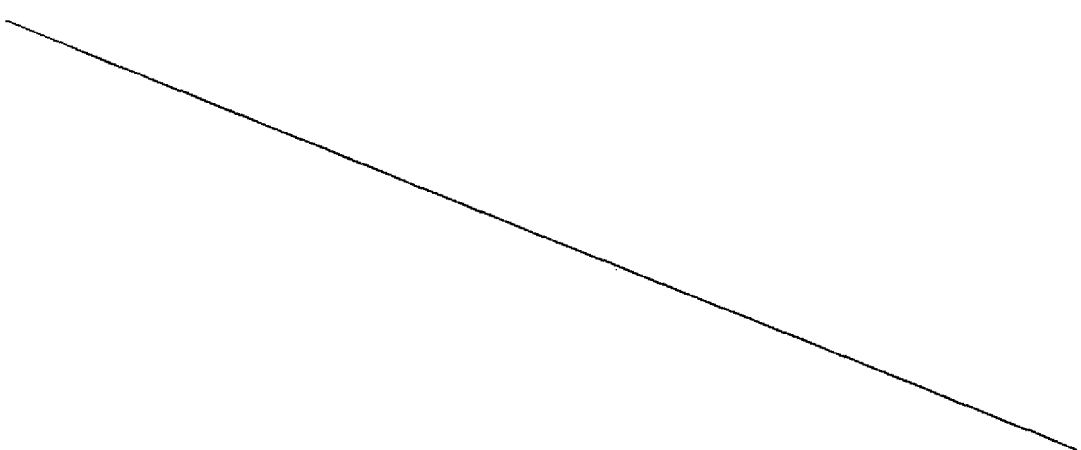
20 e Z^1 tem os mesmos significados supradefinidos.

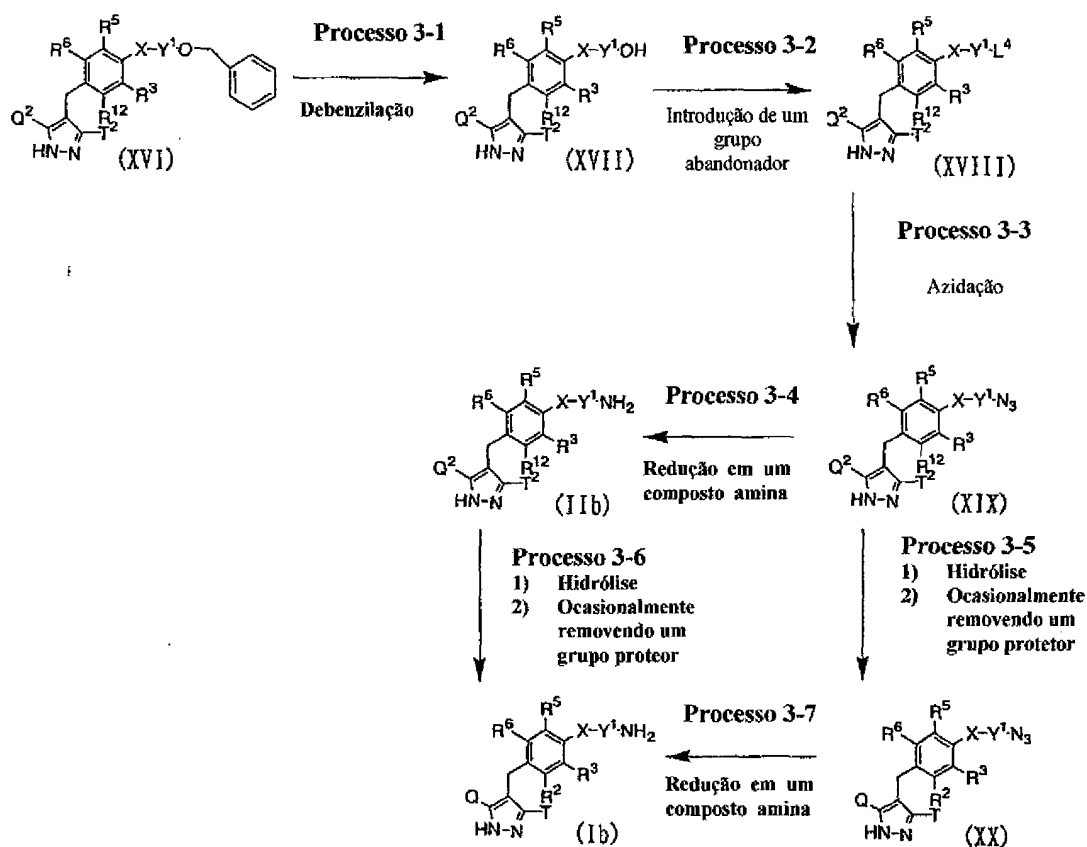
Processo 2

Um derivado de pirazolo representado pela fórmula geral (Ia) anterior da presente invenção pode ser preparado

submetendo um composto representado pela fórmula geral (IIa) anterior à hidrólise de acordo com um método similar ao descrito no processo 1-9 anterior e *N*-alquilação usando um agente de alquilação representado pela fórmula geral (XV) 5 anterior na presença de uma base, tais como carbonato de cézio ou carbonato de potássio em um solvente inerte, e no caso de compostos com um grupo protetor, adequadamente removendo o grupo protetor de maneira usual conforme demandar a ocasião. Como o solvente inerte usado em a 10 *N*-alquilação, por exemplo, acetonitrila, etanol, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, um solvente misturado destes e similares podem ser ilustrados. A temperatura de reação é normalmente da temperatura ambiente até a temperatura de 15 refluxo, e o tempo de reação é normalmente de 10 minutos a 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

Dos compostos representado pela fórmula geral (I) anterior da presente invenção, um composto em que R^1 , R^4 e Z 20 representa um átomo de hidrogênio, por exemplo, também pode ser preparado de acordo com o seguinte procedimento:





em que L^4 representa um grupo abandonador, tais como um grupo mesiloxi, um grupo tosiloxi ou similares; e R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^{12} , Q , Q^2 , T , T^2 , X , Y e Y^1 têm os mesmos significados supradefinidos.

5 Processo 3-1

Um composto representado pela fórmula geral anterior (XVII) pode ser preparado submetendo um composto representado pela fórmula geral (XVI) anterior à hidrogenação catalítica usando a catalisador de paládio, tal como pó de paládio-carbono em um solvente inerte para remover o grupo benzila. Como o solvente usado na hidrogenação catalítica, por exemplo, metanol, etanol, tetraidrofurano, acetato de etila, ácido acético, um

solvente misturado destes 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 1 hora a 2 dias, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

Processo 3-2

Um composto representado pela fórmula geral (XVIII) anterior pode ser preparado introduzindo um grupo abandonador em um composto representado pela fórmula geral (XVII) anterior usando um cloreto ácido, tais como cloreto de mesila ou cloreto de tosila na presença de uma base, tais como trietilamina ou *N,N*-diisopropiletilamina em um solvente inerte. Como o solvente usado na reação de introdução, por exemplo, diclorometano, acetato de etila, tetraidrofurano, piridina, um solvente misturado destes 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 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

Processo 3-3

Um composto representado pela fórmula geral (XIX) anterior pode ser preparado submetendo um composto representado pela fórmula geral (XVIII) anterior à azidação usando um agente de azidação, tal como azida de sódio em um solvente inerte. Como o solvente usado na azidação, por exemplo, diclorometano, acetato de etila, *N,N*-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, *N*-metil-

pirrolidona, *N,N*-dimetilimidazolidinona, um solvente misturado destes 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
5 normalmente de 30 minutos a 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

Processo 3-4

Um composto representado pela fórmula geral (IIb)
10 anterior da presente invenção pode ser preparado submetendo um composto representado pela fórmula geral anterior (XIX) à hidrogenação catalítica usando a catalisador de paládio, tal como paládio carbono pó em um solvente inerte. Como o solvente usado na hidrogenação catalítica, por exemplo,
15 tetraidrofurano, metanol, etanol, acetato de etila, um solvente misturado destes 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 de 30 minutos a 1 dia, variando com base no
20 material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

Processo 3-5

Um composto representado pela fórmula geral (XX) anterior pode ser preparado submetendo um composto
25 representado pela fórmula geral (XIX) anterior à hidrólise alcalina, e removendo o grupo protetor de maneira usual conforme demandar a ocasião. Como o solvente usado na reação de hidrólise, por exemplo, metanol, etanol, tetraidrofurano,

água, um solvente misturado destes e similares podem ser ilustrados. Como a base, por exemplo, hidróxido de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, metilamina, dimetilamina e similares podem ser ilustrados. A temperatura
5 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 no material de partida, solvente e temperatura de reação usados. No caso de compostos com um grupo protetor em R¹² e/ou Y¹ depois da hidrólise, o grupo
10 protetor pode ser adequadamente removido da maneira usual como no processo 1-9.

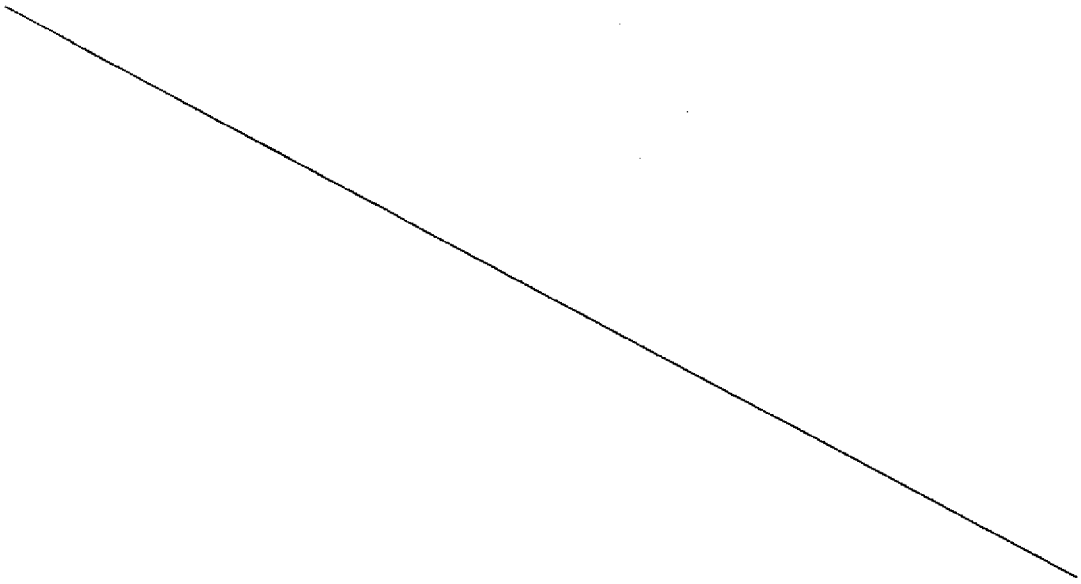
Processo 3-6

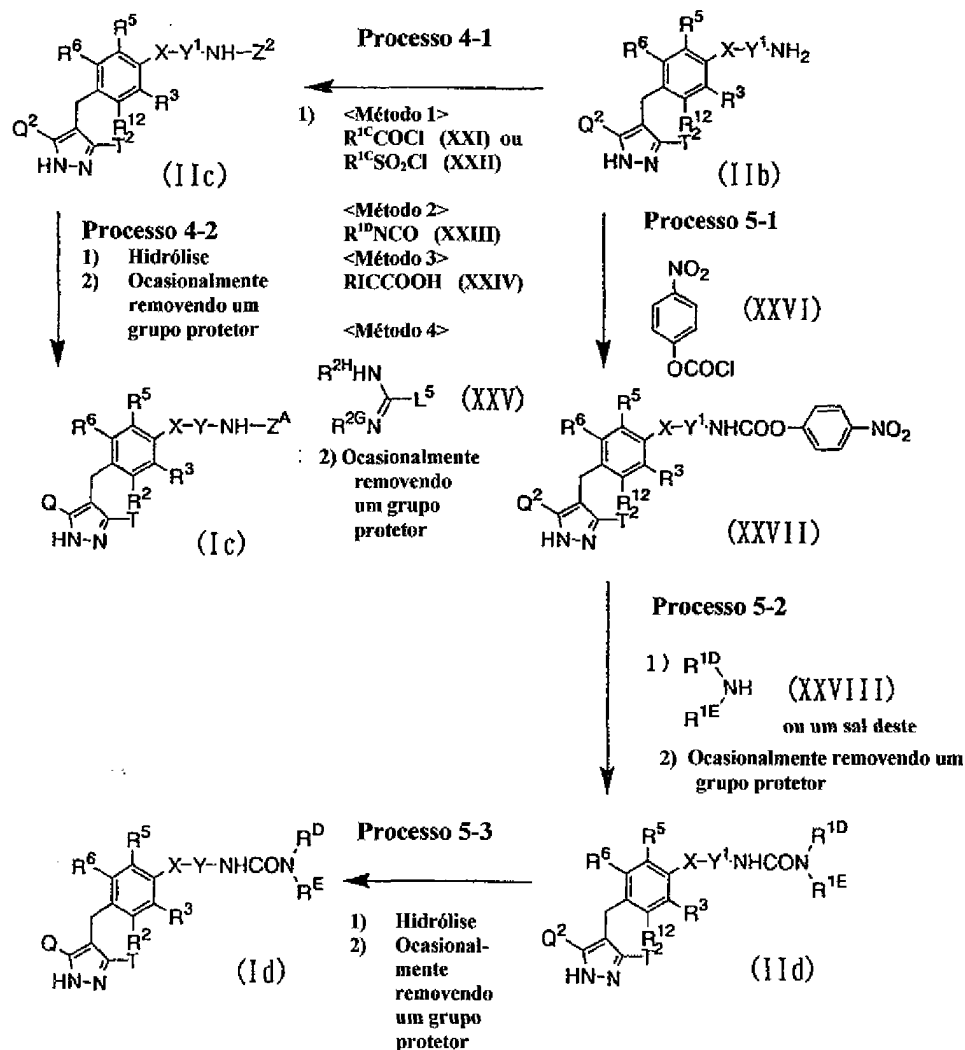
Um derivado de pirazolo representado pela fórmula geral (Ib) anterior da presente invenção pode ser preparado
15 submetendo um composto representado pela fórmula geral (IIb) anterior à hidrólise alcalina, e removendo o grupo protetor de maneira usual conforme demandar a ocasião. Como o solvente usado na reação de hidrólise, por exemplo, metanol, etanol, tetraidrofurano, água, um solvente misturado destes
20 e similares podem ser ilustrados. Como a base, por exemplo, hidróxido de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, metilamina, dimetilamina 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
25 a 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados. No caso de compostos com um grupo protetor em R¹² e/ou Y¹ depois da hidrólise, o grupo protetor pode ser adequadamente removido de maneira usual

como no processo 1-9.

Processo 3-7

Um derivado de pirazolo representado pela fórmula geral (Ib) anterior da presente invenção pode ser preparado submetendo um composto representado pela fórmula geral (XX) anterior à hidrogenação catalítica usando a catalisador de paládio, tal como pó de paládio-carbono em um solvente inerte. Como o solvente usado na hidrogenação catalítica, por exemplo, tetraidrofurano, metanol, etanol, acetato de etila, um solvente misturado destes 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 de 30 minutos a 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados. Dos compostos representados pela fórmula geral (I) anterior da presente invenção, um composto em que R^1 e R^4 representam um átomo de hidrogênio; e Z representa $-COR^C$, $-SO_2R^C$, $-CON(R^D)R^E$ ou $-C(=NR^{2G})NHR^{2H}$, por exemplo, pode ser preparado de acordo com o seguinte procedimentos:





em que L^5 representa um grupo abandonador, tais como um grupo pirazolila, um grupo metiltio, um grupo benzotriazolila ou similares; R^{2G} e R^{2H} são os mesmos ou diferentes, e cada representa um átomo de hidrogênio, um grupo benziloxicarbonila ou um grupo *terc*-butoxicarbonila; Z^2 representa $-COR^{1C}$, $-SO_2R^{1C}$, $-CONHR^D$ ou $-C(=NR^{2G})NHR^{2G}$; Z^A representa $-COR^C$, $-SO_2R^C$, $-CONHR^D$ ou $-C(=NR^{2G})NHR^{2H}$; e R^{1C} , R^{1D} , R^{1E} , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^D , R^E , Q , Q^2 , T , T^2 , X , Y e Y^1 tem os mesmos significados supradefinidos.

anterior pode ser preparado a partir de um composto representado pela fórmula geral (IIb) anterior tratando de acordo com os seguintes métodos 1-4, e removendo o grupo protetor de maneira usual conforme demandar a ocasião.

5 <Método 1>

Um composto representado pela fórmula geral (IIb) anterior é deixado reagir naturalmente com um cloreto ácido representado pela fórmula geral (XXI) ou (XXII) anterior na presença de uma base, tais como trietilamina,
10 *N,N*-diisopropiletilamina, piridina ou 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno em um solvente inerte, tais como diclorometano, acetato de etila, tetraidrofurano, piridina, acetonitrila ou um solvente misturado destes a 0°C usuais até a temperatura de refluxo normalmente por 30 minutos a 1
15 dia.

<Método 2>

Um composto representado pela fórmula geral (IIb) anterior é deixado reagir naturalmente com um composto isocianato representado pela fórmula geral (XXIII) anterior
20 na presença ou ausência de uma base, tais como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina ou 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno em um solvente inerte, tais como diclorometano, acetato de etila, tetraidrofurano, piridina, acetonitrila, tolueno ou um solvente misturado destes em 0°C
25 usuais até a temperatura de refluxo normalmente por 30 minutos a 1 dia.

<Método 3>

Um composto representado pela fórmula geral (IIb)

anterior é deixado reagir naturalmente com um composto ácido carboxílico representado pela fórmula geral (XXIV) anterior depois de adicionar adequadamente 1-hidroxibenzotriazolo conforme demandar a ocasião na presença de um agente de
5 condensação, tais como hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida ou dicicloexilcarbodiimida e na presença ou ausência de uma base, tais como trietilamina ou *N,N*-diisopropiletilamina em um solvente inerte, tais como *N,N*-dimetilformamida, diclorometano ou um
10 solvente misturado destes a 0°C usuais até a temperatura de refluxo normalmente por 1 hora a 2 dias.

<Método 4>

Um composto representado pela fórmula geral (IIb) anterior é deixado reagir naturalmente com um reagente de
15 guanidilação representado pela fórmula geral (XXV) anterior, tal como *N*-(benziloxycarbonil)-1H-pirazol-1-carboxamidina em um solvente inerte, tais como tetraidrofurano, metanol, etanol, tolueno, *N,N*-dimetilformamida ou um solvente misturado destes normalmente da temperatura ambiente até a
20 temperatura de refluxo normalmente por 1 hora a 5 dias.

Processo 4-2

Um derivado de pirazolo representado pela fórmula geral (Ic) anterior da presente invenção pode ser preparado submetendo um composto representado pela fórmula geral
25 anterior (IIc) à hidrólise alcalina, e removendo o grupo protetor de maneira usual conforme demandar a ocasião. Como o solvente usado na reação de hidrólise, por exemplo, metanol, etanol, tetraidrofurano, água, um solvente

misturado destes e similares podem ser ilustrados. Como a base, por exemplo, hidróxido de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, metilamina, dimetilamina e similares podem ser ilustrados. A temperatura de reação é normalmente de 0°C
5 até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é normalmente de 30 minutos a 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados. No caso de compostos com um grupo protetor em R¹², Y¹ e/ou Z² depois da hidrólise, o grupo protetor pode ser
10 adequadamente removido de maneira usual como no processo 1-9.

Processo 5-1

Um composto éster ativado representado pela fórmula geral (XXVII) anterior pode ser preparado
15 condensando um composto representado pela fórmula geral (IIb) anterior com um agente para fazer um éster ativado representado pela fórmula (XXVI) anterior na presença de uma base, tais como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina ou 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno em um
20 solvente inerte. Como o solvente usado na reação de condensação, por exemplo, diclorometano, tetraidrofurano, acetato de etila, acetonitrila, piridina, um solvente misturado destes e similares podem ser ilustrados. A temperatura de reação é normalmente de 0°C até a temperatura
25 de refluxo, e o tempo de reação é normalmente de 30 minutos a 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

Processo 5-2

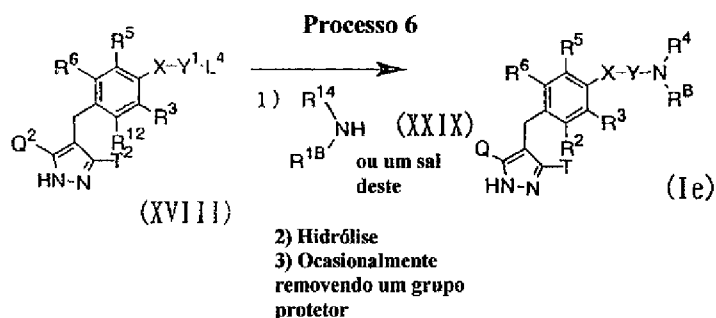
Um derivado de pirazolo representado pela fórmula geral (IIId) anterior da presente invenção pode ser preparado condensando um composto representado pela fórmula geral (XXVII) anterior com um composto amina representado pela fórmula geral (XXVIII) anterior ou um sal destes na presença ou ausência de uma base, tais como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno, hidreto de sódio, *tert*-butoxido de potássio, carbonato de potássio ou carbonato de cério em um solvente inerte, e removendo o grupo protetor de maneira usual conforme demandar a ocasião. Como o solvente usado na reação de condensação, por exemplo, diclorometano, metanol, etanol, tetraidrofurano, acetato de etila, acetonitrila, piridina, *N,N*-dimetilformamida, um solvente misturado destes 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 de 30 minutos a 2 dias, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

Processo 5-3

Um derivado de pirazolo representado pela fórmula geral (Id) anterior da presente invenção pode ser preparado submetendo um composto representado pela fórmula geral (IIId) anterior à hidrólise alcalina, e removendo o grupo protetor de maneira usual conforme demandar a ocasião. Como o solvente usado na reação de hidrólise, por exemplo, metanol, etanol, tetraidrofurano, água, um solvente misturado destes

e similares podem ser ilustrados. Como a base, por exemplo, hidróxido de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, metilamina, dimetilamina 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 no material de partida, solvente e temperatura de reação usados. No caso de compostos com um grupo protetor em R¹², R^{1D}, R^{1E} e/ou Y¹ depois da hidrólise, o grupo protetor pode ser adequadamente removido de maneira usual como no processo 1-9.

Dos compostos representado pela fórmula geral (I) anterior da presente invenção, um composto em que R¹ representa um átomo de hidrogênio; e Z representa R^B, por exemplo, pode também ser preparado de acordo com o seguinte procedimentos:



em que R¹⁴, R^{1B}, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R^B, L⁴, Q, Q², T, T², X, Y e Y¹ tem os mesmos significados supradefinidos.

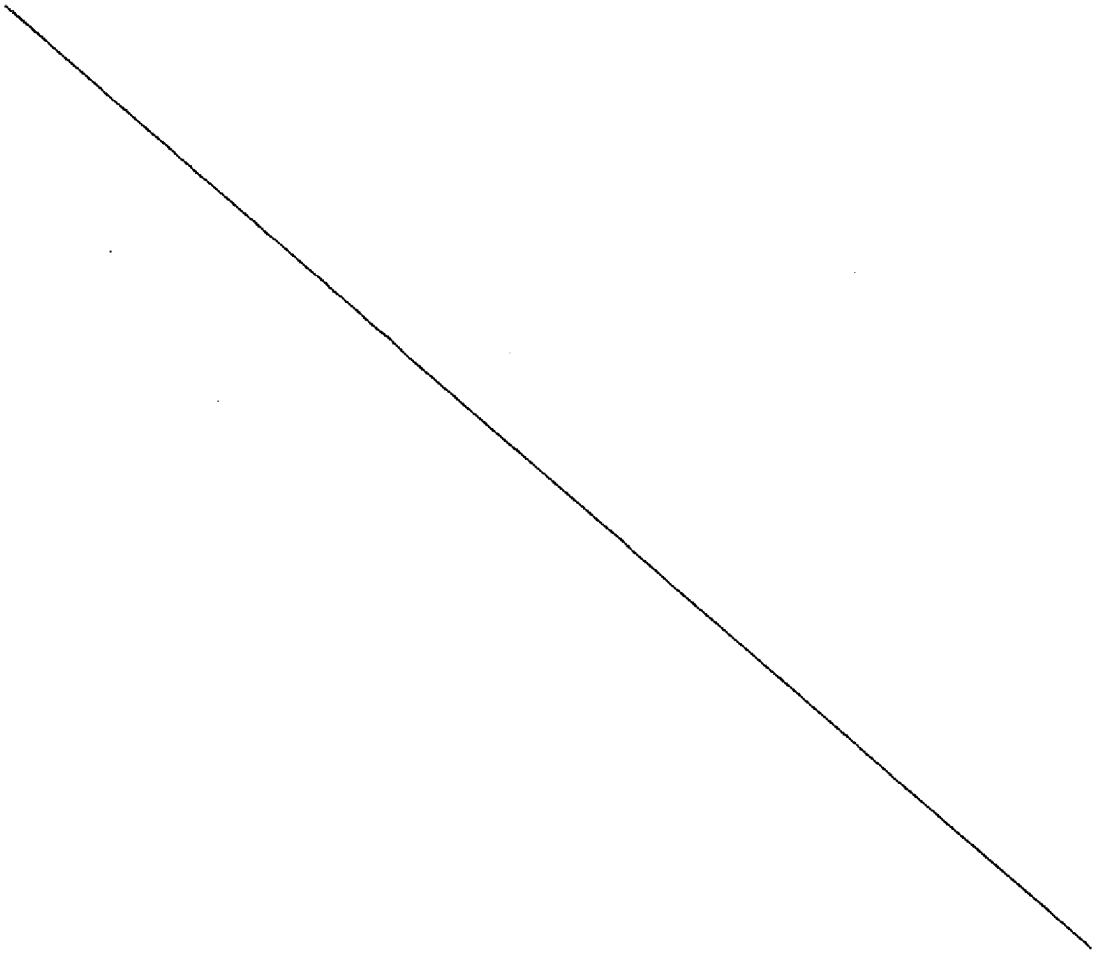
Processo 6

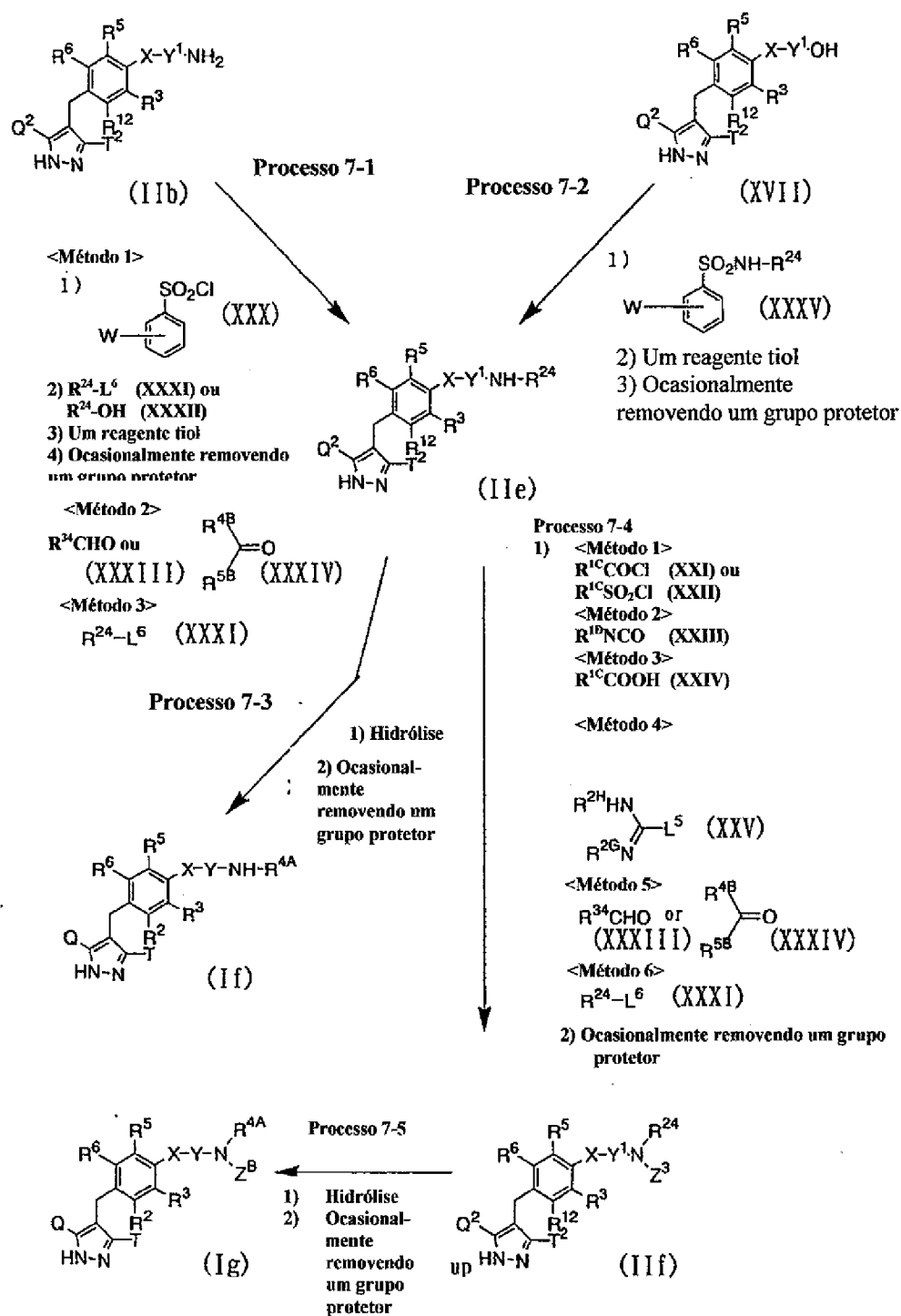
Um derivado de pirazolo representado pela fórmula geral anterior (Ie) da presente invenção pode ser preparado condensando um composto representado pela fórmula geral

anterior (XVIII) com um composto amina representado pela fórmula geral anterior (XXIX) ou um sal destes na presença ou ausência de uma base, tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, hidreto de sódio, *tert*-butoxido de potássio, carbonato de potássio ou carbonato de cézio em um solvente inerte após adição de iodeto de sódio conforme demandar a ocasião, submetendo o composto resultante à hidrólise alcalina, e removendo o grupo protetor de maneira usual conforme demandar a ocasião. Como o solvente usado na reação de condensação, por exemplo, acetonitrila, *N,N*-dimetilformamida, sulfoxido de dimetila, *N*-metilpirrolidona, metanol, etanol, 2-propanol, tetraidrofurano, um solvente misturado destes 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 de 1 hora a 5 dias, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados. Como o solvente usado na reação de hidrólise, por exemplo, metanol, etanol, tetraidrofurano, água, um solvente misturado destes e similares podem ser ilustrados. Como a base, por exemplo, hidróxido de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, metilamina, dimetilamina 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 no material de partida, solvente e temperatura de reação usados. No caso de compostos com um grupo protetor em

R^{12} , R^{14} , R^{1B} e/ou Y^1 depois da hidrólise, o grupo protetor pode ser adequadamente removido de maneira usual como no processo 1-9.

Dos compostos representados pela fórmula geral (I) anterior da presente invenção, um composto em que R^1 representa um átomo de hidrogênio; R^4 representa um grupo alquila C_{1-6} que podem ser os mesmos ou diferentes 1 a 5 selecionados dos grupos substituintes referidos (i); e Z representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila C_{1-6} que podem ser os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte referido (i), $-COR^C$, $-SO_2R^C$, $-CONHR^D$ ou $-C(=NR^{2G})NHR^{2H}$, por exemplo, pode também ser preparado de acordo com o seguinte procedimentos:





em que L^6 representa um grupo abandonador, tal como um átomo de halogênio, um grupo mesiloxi, um grupo tosiloxi ou similares; W representa um 2-grupo nitro, um 4-grupo nitro ou um 2,4-digrupo nitro- R^{24} representa um grupo alquila C_{1-6}

que podem ser os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte descrito (ii); R^{34} e a forma R^{24} do átomo de carbono vizinho após redução; tanto R^{4B} como R^{5B} ligam juntamente com o átomo de carbono vizinho para formar R^{24} tendo um grupo alquila C_{3-6} ramificado após redução; R^{4A} representa um grupo alquila C_{1-6} que podem ser os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte descrito (i); Z^3 representa um grupo alquila C_{1-6} que podem ser os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte descrito (ii), $-COR^{1C}$, $-SO_2R^{1C}$, $-CONHR^{1D}$ ou $-C(=NR^{2G})NHR^{2H}$; Z^B representa um grupo alquila C_{1-6} que podem ser os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte descrito (i), $CORC$, $-SO_2R^C$, $-CONHR^D$ ou $C = (NR^{2G})NHR^{2H}$; e L^5 , R^{1C} , R^{1D} , R^{2G} , R^{2H} , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^{12} , Q , Q^2 , T , T^2 , X , Y e Y^1 tem os mesmos significados supradefinidos.

Processo 7-1

Um composto representado pela fórmula geral anterior (IIe) da presente invenção pode ser preparado a partir de um composto representado pela fórmula geral (IIb) anterior tratando de acordo com os seguintes métodos 1-3.

<Método 1>

1) Um composto representado pela fórmula geral (IIb) anterior é deixado reagir naturalmente com um cloreto ácido representado pela fórmula geral anterior (XXX) na presença de uma base, tais como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina ou 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno em um solvente inerte, tais como

diclorometano, acetato de etila, tetraidrofurano, piridina, acetonitrila ou um solvente misturado destes normalmente a 0°C à temperatura ambiente normalmente por 30 minutos até 1 dia para obter o composto de sulfonamida correspondente.

5 2) O composto sulfonamida obtido é *N*-alquilado usando um agente de alquilação representado pela fórmula geral anterior (XXXI) após adição de iodeto de sódio conforme demandar a ocasião na presença de uma base, tais como carbonato de potássio, carbonato de cézio ou hidreto de
10 sódio em um solvente inerte, tais como *N,N*-dimetilformamida, acetona, tetraidrofurano, acetonitrila ou um solvente misturado destes a temperatura ambiente comum à temperatura de refluxo normalmente por 1 hora até 2 dias, ou o composto sulfonamida obtido é *N*-alquilado usando um álcool composto
15 representado pela fórmula geral anterior (XXXII) na presença de um diester de um azodiácido carboxílico, tais como azodicarboxilato de dietila ou azodicarboxilato de diisopropila, e trifenilfosfina em um solvente inerte, tais como tetraidrofurano, acetato de etila, acetonitrila ou um
20 solvente misturado destes a temperatura ambiente comum até a temperatura de refluxo por 30 minutos normalmente por 1 dia para obter o composto sulfonamida *N,N*-disubstituído correspondente.

 3-4) O composto sulfonamida *N,N*-disubstituído
25 obtido é desprotegido usando um reagente tiol, tais como ácido mercapto acético ou tiofenol na presença de uma base, tais como carbonato de cézio ou carbonato de potássio em um solvente inerte, tais como *N,N*-dimetilformamida,

acetonitrila ou um solvente misturado destes a temperatura ambiente comum até a temperatura de refluxo normalmente por 1 hora a 1 dia para obter o composto amina secundário correspondente, e o grupo protetor é removido de maneira usual conforme demandar a ocasião.

<Método 2>

Um composto de aldeído representado pela fórmula geral anterior (XXXIII) ou um composto cetona representado pela fórmula geral anterior (XXXIV) é aminado redutivamente usando um composto representado pela fórmula geral (IIb) anterior na presença de um agente redutor, tais como sódio cianoboroidreto de sódio ou triacetoxiboroidreto de sódio em um solvente inerte, tais como tetraidrofurano, 1,2-dicloroetano, ácido acético ou um solvente misturado destes a temperatura ambiente comum até a temperatura de refluxo normalmente por 1 hora até 1 dia.

<Método 3>

Um composto representado pela fórmula geral (IIb) anterior é N-alquilado usando um agente de alquilação representado pela fórmula geral anterior (XXXI) após adição de iodeto de sódio conforme demandar a ocasião na presença ou ausência de uma base, tais como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina ou 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno em um solvente inerte, tais como acetonitrila, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, N-metil-pirrolidona, metanol, etanol, 2-propanol ou um solvente misturado destes a temperatura ambiente comum até a temperatura de refluxo normalmente por 1 hora até 5 dias.

Processo 7-2

1) Um composto de sulfonamida representado pela fórmula geral anterior (XXXV) é *N*-alquilado usando um composto representado pela fórmula geral anterior (XVII) na
5 presença de um diester de um azodiácido carboxílico, tais como azodicarboxilato de dietila ou azodicarboxilato de diisopropila, e trifenilfosfina em um solvente inerte, tais como tetraidrofurano, acetato de etila, acetonitrila ou um solvente misturado destes a temperatura ambiente comum até a
10 temperatura de refluxo por 30 minutos normalmente por 1 dia para obter o composto de sulfonamida *N,N*-disubstituído correspondente.

2-3) O composto de sulfonamida *N,N*-disubstituído obtido é desprotegido usando um reagente tiol, tais como
15 ácido mercapto acético ou tiofenol na presença de uma base, tais como carbonato de cézio ou carbonato de potássio em um solvente inerte, tais como *N,N*-dimetilformamida, acetonitrila ou um solvente misturado destes a temperatura ambiente comum até a temperatura de refluxo normalmente por
20 1 hora até 1 dia para obter o composto amina secundário correspondentes, e o grupo protetor é removido de maneira usual conforme demandar a ocasião para preparar um derivado de prazole representado pela fórmula geral anterior (IIe) da presente invenção.

25 Processo 7-3

Um derivado de pirazolo representado pela fórmula geral anterior (If) da presente invenção pode ser preparado submetendo um composto representado pela fórmula geral

anterior (IIe) à hidrólise alcalina, e removendo o grupo protetor de maneira usual conforme demandar a ocasião. Como o solvente usado na reação de hidrólise, por exemplo, metanol, etanol, tetraidrofurano, água, um solvente
 5 misturado destes e similares podem ser ilustrados. Como a base, por exemplo, hidróxido de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, metilamina, dimetilamina 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
 10 normalmente de 30 minutos a 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados. No caso de compostos com um grupo protetor em Rⁱ², R²⁴ e/ou Y¹ depois da hidrólise, o grupo protetor pode ser adequadamente removido de maneira usual como no processo
 15 1-9.

Processo 7-4

Um composto representado pela fórmula geral anterior (IIIf) da presente invenção pode ser preparado de um composto representado pela fórmula geral anterior (IIe)
 20 tratando de acordo com os seguintes métodos 1-6, e removendo o grupo protetor de maneira usual conforme demandar a ocasião.

<Método 1>

Um composto representado pela fórmula geral anterior (IIe) é deixado reagir naturalmente com um cloreto ácido representado pela fórmula geral anterior (XXI) ou (XXII) na presença de uma base, tais como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina ou

1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene em um solvente inerte, tais como diclorometano, acetato de etila, tetraidrofurano, piridina, acetonitrila ou um solvente misturado destes a 0°C normalmente até a temperatura de refluxo por 30 minutos normalmente até 1 dia.

<Método 2>

Um composto representado pela fórmula geral anterior (IIe) é deixado reagir naturalmente com um composto isocianato representado pela fórmula geral anterior (XXIII) na presença ou ausência de uma base, tais como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina ou 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene em um solvente inerte, tais como diclorometano, acetato de etila, tetraidrofurano, piridina, acetonitrila, tolueno ou um solvente misturado destes a 0°C normalmente até a temperatura de refluxo por 30 minutos normalmente até 1 dia.

<Método 3>

Um composto representado pela fórmula geral anterior (IIe) é deixado reagir naturalmente com o ácido carboxílico composto representado pela fórmula geral (XXIV) anterior depois de adicionar adequadamente 1-hidroxibenzotriazolo conforme demandar a ocasião na presença de um agente de condensação, tais como hidrocloreto de carbodiimida 1-etil-3-(3-dimetilaminopropila) ou dicitcloexilcarbodiimida e na presença ou ausência de uma base, tais como trietilamina ou *N,N*-diisopropiletilamina em um solvente inerte, tais como *N,N*-dimetilformamida, diclorometano ou um solvente misturado destes a 0°C

normalmente a temperatura de refluxo normalmente por 1 hora até 2 dias.

<Método 4>

Um composto representado pela fórmula geral anterior (IIe) é deixado reagir naturalmente com um reagente de guanidilação representado pela fórmula geral anterior (XXV) tal como *N*-(benziloxi-carbonil)-1*H*-pirazol-1-carboxamidina em um solvente inerte, tais como tetraidrofurano, metanol, etanol, tolueno, *N,N*-dimetilformamida ou um solvente misturado destes a temperatura ambiente comum até a temperatura de refluxo normalmente por 1 hora até 5 dias.

<Método 5>

Um composto de aldeído representado pela fórmula geral anterior (XXXIII) ou um composto cetona representado pela fórmula geral anterior (XXXIV) é aminado redutivamente usando um composto representado pela fórmula geral anterior (IIe) na presença de um agente redutor, tais como cianoboroidreto de sódio ou triacetoxiboroidreto de sódio em um solvente inerte, tais como tetraidrofurano, 1,2-dicloroetano, ácido acético ou um solvente misturado destes a temperatura ambiente comum até a temperatura de refluxo normalmente por 1 hora até 1 dia.

<Método 6>

Um composto representado pela fórmula geral anterior (IIe) é *N*-alquilado usando um agente de alquilação representado pela fórmula geral anterior (XXXI) após adição de iodeto de sódio conforme demandar a ocasião na presença

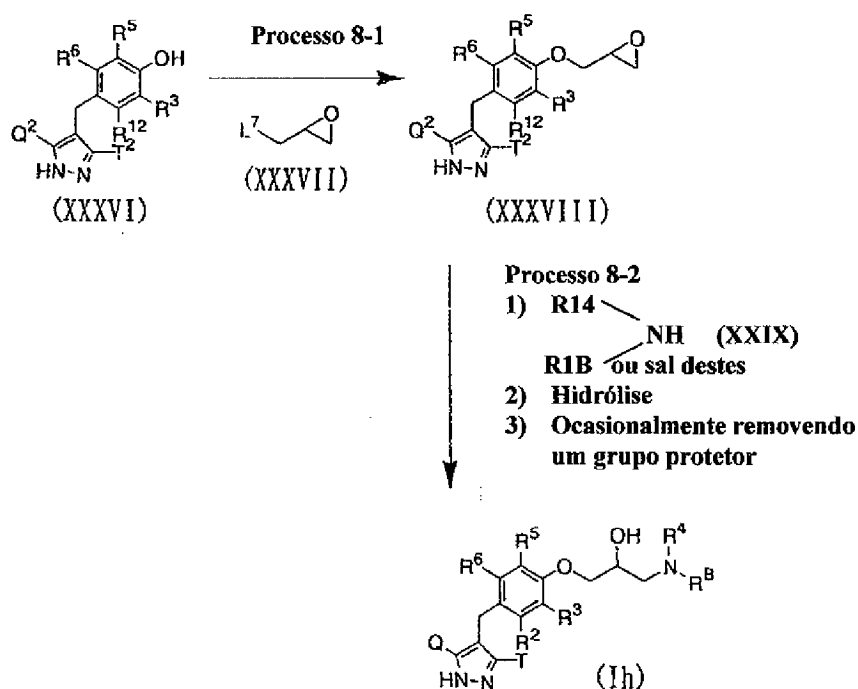
ou ausência de uma base, tais como trietilamina, *N,N*-dilsopropiletilamina, piridina ou 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]unde-7-ceno em um solvente inerte, tais como acetonitrila, *N,N*-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, *N*-metil-pirrolidona, metanol, etanol, 2-propanol ou um
 5 solvente misturado destes a temperatura ambiente comum até a temperatura de refluxo normalmente por 1 hora até 5 dias.

Processo 7-5

Um derivado de pirazolo representado pela fórmula
 10 geral anterior (Ig) da presente invenção pode ser preparado submetendo um composto representado pela fórmula geral anterior (IIf) à hidrólise alcalina, e removendo o grupo protetor de maneira usual conforme demandar a ocasião. Como o solvente usado na reação de hidrólise, por exemplo,
 15 metanol, etanol, tetraidrofurano, água, um solvente misturado destes e similares podem ser ilustrados. Como uma base, por exemplo, hidróxido de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, metilamina, dimetilamina e similares podem ser ilustrados. A temperatura de reação é normalmente de 0°C
 20 até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é normalmente de 30 minutos até 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados. No caso de compostos com um grupo protetor em R¹², R²⁴, Y¹ e/ou Z³ depois da hidrólise, o grupo protetor pode
 25 ser adequadamente removido de maneira usual como no processo 1-9.

Dos compostos representado pela fórmula geral (I) anterior da presente invenção, um composto em que R¹

representa um átomo de hidrogênio; X representa um átomo de oxigênio; Y representa $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$; e Z é R^B , por exemplo, pode também ser preparado de acordo com o seguinte procedimentos:



5 em que L^7 representa um grupo abandonador, tais como um átomo de halogênio, um grupo mesiloxi, um grupo tosiloxi, um grupo nosiloxi ou similares; e R^{1B} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{14} , R^B , Q, Q^2 , T e T^2 têm os mesmos significados supradefinidos.

10 Processo 8-1

Um composto representado pela fórmula geral anterior (XXXVIII) pode ser preparado submetendo um composto representado pela fórmula geral anterior (XXXVI) a O-alquilação usando um agente de alquilação representado
 15 pela fórmula geral anterior (XXXVII) depois de adicionar

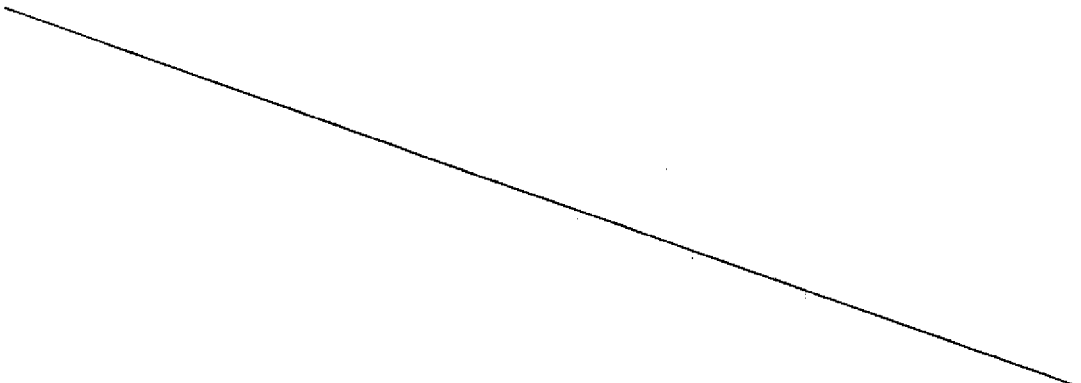
adequadamente a catalisador de transferência de fase, tais como brometo de tetra (*n*-butil) amônio ou similares conforme demandar a ocasião na presença de uma base, tais como carbonato de cézio, carbonato de potássio, hidreto de sódio, 5 hidróxido de sódio, fluoreto de cézio ou similares em um solvente inerte. Como o solvente usado na *O*-alquilação, *N,N*-dimetilformamida, acetona, tetraidrofurano, clorobenzeno, diclorometano, água, um solvente misturado destes e similares podem ser ilustrados. A temperatura de 10 reação é normalmente da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é normalmente de 1 hora até 3 dias, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

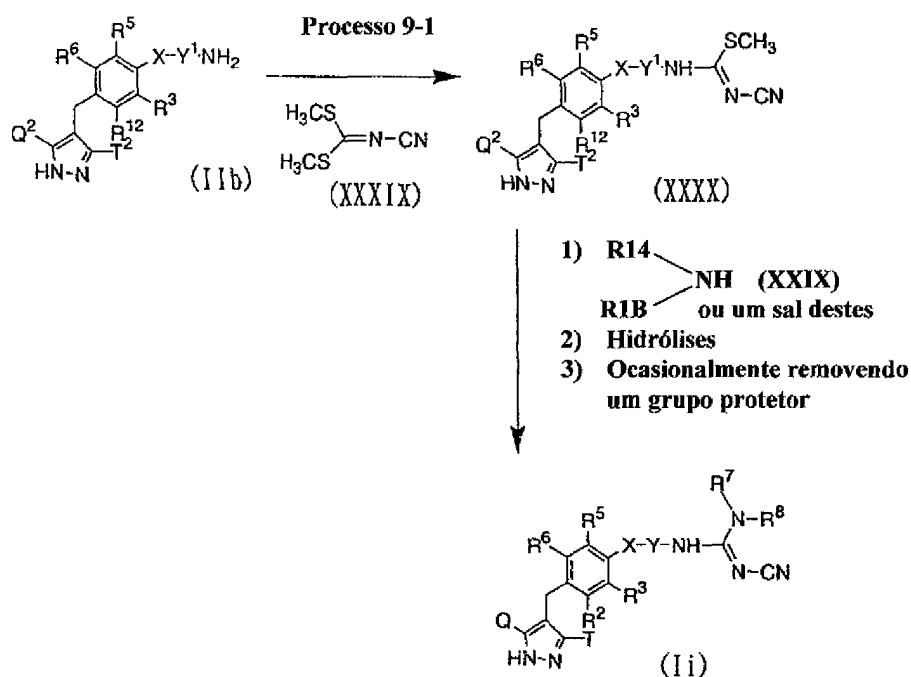
Processo 8-2

15 Um derivado de pirazolo representado pela fórmula geral anterior (Ih) da presente invenção pode ser preparado condensando um composto representado pela fórmula geral anterior (XXXVIII) com um composto de amina representado pela fórmula geral anterior (XXIX) ou um sal destes na 20 presença ou ausência de uma base, tais como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabícciclo[5.4.0] unde-7-ceno, hidreto de sódio, *terc*-butóxido de potássio, carbonato de potássio ou carbonato de cézio em um solvente inerte, submetendo o composto resultante à hidrólise 25 alcalina, e removendo o grupo projetado de maneira usual conforme demandar a ocasião. Como o solvente usado na reação de condensação, por exemplo, acetonitrila, *N,N*-dimetilformamida, metanol, etanol, tetraidrofurano, um

solvente misturado destes 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 de 1 hora até 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação
5 usados. Como o solvente usado na hidrólise, por exemplo, metanol, etanol, tetraidrofurano, água, um solvente misturado destes e similares podem ser ilustrados. Como a base, por exemplo, hidróxido de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, metilamina, dimetilamina e similares podem ser
10 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 no material de partida, solvente e temperatura de reação usados. No caso de
15 compostos com um grupo protetor em R¹², R¹⁴ e/ou R¹⁵ depois da hidrólise, o grupo protetor pode ser adequadamente removido de maneira usual como no processo 1-9.

Dos compostos representados pela fórmula geral (I) anterior da presente invenção, um composto em que R¹ e R⁴
20 representa um átomo de hidrogênio; e Z é -C(=NCN)N(R⁷)R⁸, por exemplo, pode também ser preparado de acordo com o seguinte procedimentos:





em que R^7 e R^8 são os mesmos ou diferentes, e cada um representa um átomo de hidrogênio, um grupo arila que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo

5 hidróxi, um grupo amino, um grupo alquilsulfonilamina C_{1-6} , um grupo alquila C_{1-6} e um grupo alcóxi C_{1-6} , um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado de um grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo amino e um grupo alquila C_{1-6} , ou um grupo alquila C_{1-6} que podem

10 ser os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte descrito (i), ou tanto R^7 como R^8 ligam juntamente com o átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C_{2-6} que pode ter um substituinte selecionado de um grupo que consiste de um grupo hidróxi, um

15 grupo carbamoila, um grupo alquila C_{1-6} , um grupo oxo, um grupo (alquil C_{1-6}) carbamoila, um grupo hidróxi (C_{1-6}

alquila) e um grupo (alquila C₁₋₆) substituído com alquilsulfonilamino C₁₋₆; e R^{1B}, R², R³, R⁵, R⁶, R¹², R¹⁴, Q, Q², T, T², X, Y e Y¹ tem os mesmos significados supradefinidos.

5 Processo 9-1

Um composto representado pela fórmula geral anterior (XXXX) pode ser preparado condensando um composto representado pela fórmula geral (IIb) anterior com um reagente de isotioureidação representado pela fórmula geral anterior (XXXIX) em um solvente inerte. Como o solvente usado na reação de condensação, por exemplo, metanol, etanol, 2-propanol, tetraidrofurano, tolueno, um solvente misturado destes 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 de 1 hora até 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

Processo 9-2

20 Um composto representado pela fórmula geral (II) anterior da presente invenção pode ser preparado condensando um composto representado pela fórmula geral anterior (XXXX) com um composto amina representado pela fórmula geral anterior (XXIX) ou um sal destes na presença ou ausência de uma base, tais como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, hidreto de sódio, terc-butoxido de potássio, carbonato de potássio ou carbonato de cézio em um solvente inerte, submetendo o composto resultante à hidrólise alcalina, e removendo o

grupo protetor de maneira usual conforme demandar a ocasião. Como o solvente usado na reação de condensação, por exemplo, metanol, etanol, acetonitrila, 2-propanol, *N,N*-dimetilformamida, tetraidrofurano, um solvente misturado
5 destes 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 de 1 hora até 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados. Como o solvente
10 usado na hidrólise, por exemplo, metanol, etanol, tetraidrofurano, água, um solvente misturado destes e similares podem ser ilustrados. Como a base, por exemplo, hidróxido de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, metilamina, dimetilamina e similares podem ser ilustrados. A
15 temperatura de reação é normalmente de 0°C até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação é normalmente de 30 minutos até 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados. No caso de compostos com um grupo protetor em R^{1B}, R¹², R¹⁴ e/ou Y¹
20 depois da hidrólise, o grupo protetor pode ser adequadamente removido de maneira usual como no processo 1-9.

No caso de removendo um grupo protetor no processo de produção anterior, métodos a não ser os supradescritos também podem ser realizados de maneira usual.

25 Os compostos representado pela fórmula geral (I) anterior da presente invenção obtidos pelos processos de produção anterior podem ser isolados e purificados por meios de separação convencional, tais como recristalização

fracional, purificação usando cromatografia, extração por solvente e extração por fase sólida.

Os derivados de pirazolo representados pela fórmula geral (I) anterior da presente invenção podem ser convertidos em seus sais farmaceuticamente aceitáveis de maneira usual. Exemplos de tais sais incluem sais de adição ácida com ácidos minerais, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares, sais de adição ácida com ácidos orgânicos, tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido propiônico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido maléico, ácido láctico, ácido málico, ácido carbônico, ácido glutâmico, ácido aspártico e similares, sais com bases inorgânicas, tais como um sal de sódio, um sal de potássio e similares, e sais com bases orgânicas, tais como N-metil-D-glucamina, N,N'-dibenziletilenediamina, 2-aminoetanol, tris(hidroximetil) aminometano, arginina, lisina e similares.

Os compostos representado pela fórmula geral (I) anterior da presente invenção incluem seus solvatos com solventes farmaceuticamente aceitáveis, tais como etanol e água.

Dos derivados de pirazolo representados pela fórmula geral (I) anterior da presente invenção e os pró-medicamentos destes, existem dois isômeros geométricos em

cada composto com uma ligação insaturada. Na presente invenção, tanto isômero cis(Z) como isômero trans(E) podem ser empregados.

Dos derivados de pirazolo representados pela fórmula geral (I) anterior da presente invenção e os pró-
5 medicamentos destes, existem dois isômeros óticos, isômero R e isômero S, em cada composto com um átomo de carbono assimétrico excluindo a parte glicopiranosiloxi e a parte galactopiranosiloxi. Na presente invenção, ambos os isômeros
10 podem ser empregados, e uma mistura de ambos os isômeros também pode ser empregada.

Um pró-medicação de um composto representado pela fórmula geral (I) anterior da presente invenção pode ser preparado introduzindo um grupo de formação apropriado
15 um pró-medicação em qualquer um ou mais grupos selecionados de um grupo hidróxi, um grupo amino e um grupo amino cíclico (e.g., um anel pirazolo, um anel piperazina) do composto representado pela fórmula geral (I) anterior usando um reagente correspondente para produzir um pró-
20 medicamento, tais como um composto haleto ou similares de maneira usual, e então isolando e purificando adequadamente de maneira usual conforme demandar a ocasião. Como um grupo de formação um pró-medicação usado em um grupo hidróxi ou um grupo amino, por exemplo, um grupo acila C₂₋₇, um grupo
25 (acila C₂₋₇) substituído com alcóxi C₁₋₆, um grupo (acila C₂₋₇) substituído com alcoxicarbonoíla C₂₋₇, um Grupo alcoxicarbonoíla C₂₋₇, um grupo aril (alcoxicarbonoíla C₂₋₇), um grupo alcoxicarbonoíla C₂₋₇ (alcóxi C₁₋₆) substituído ou

25

anterior. Além disso, o termo "grupo (cicloalquil C₃₋₇) oxicarbonila" significa um grupo alcóxicarbonoila cíclico com o grupo cicloalquila C₃₋₇ anterior; o termo "(cicloalquil C₃₋₇) oxicarboniloxi metila" significa um grupo hiroximetila
5 o-substituído pelo grupo (cicloalquil C₃₋₇) oxicarbonila anterior; e o termo "1-[(cicloalquil C₂₋₇) oxicarboniloxi] etila" significa um grupo 1-hiroxietila o-substituído pelo grupo (cicloalquil C₃₋₇) oxicarbonila anterior. Além disso, como um grupo de formação um pró-medicação, um grupo
10 glicopiranosila ou um grupo galactopiranosila podem ser ilustrados. Por exemplo, estes grupos são preferivelmente introduzidos no grupo hidróxi na posição 4 ou 6 do grupo glicopiranosila ou do grupo galactopiranosila, e são mais preferivelmente introduzidos no grupo hidróxi na posição 4
15 ou 6 do grupo glicopiranosila.

Os derivados de pirazolo representados pela fórmula geral (I) anterior da presente invenção, por exemplo, apresentaram uma potente atividade inibitória em SGLT1 humano em um teste de confirmação da atividade
20 inibitória em SGLT1 humano da forma descrita a seguir, e exerceu uma excelente atividade inibitória do aumento nível de glicose no sangue em um teste de confirmação da atividade inibitória do aumento do nível de glicose no sangue em rato. Então, os derivados de pirazolo representados pela fórmula
25 geral (I) anterior da presente invenção exibem uma excelente atividade inibitória de SGLT1 no intestino delgado, e pode inibir notavelmente o aumento do nível de glicose no sangue e/ou diminuição do nível de galactose sanguíneo, inibindo ou

atrasando absorção de glicose e galactose. Portanto, a composição farmacêutica que compreende como um ingrediente ativo um derivado de pirazolo representado pela fórmula geral (I) anterior da presente invenção, um sal
5 farmaceuticamente aceitável e um pró-medicação é extremamente utilizado como um agente para inibição hiperglicemia posprandial, um agente para inibição do avanço da tolerância diminuída à glicose (IGT) ou tolerância de jejum alterada (IFG) na diabetes em um sujeito, e um agente
10 para a prevenção ou tratamento de uma doença associada a hiperglicemia, tais como diabetes, tolerância diminuída à glicose, glicemia de jejum alterada, complicações diabéticas (e.g., retinopatia, neuropatia, nefropatia, úlcera, macroangiopatia), obesidade, hiperinsulinemia,
15 hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, desordens do metabolismo de lipídeos, aterosclerose, hipertensão, falência congestiva do coração, edema, hiperuricemia, gota ou similares, que dizem respeito à atividade SGLT1 no intestino delgado, e um agente para a
20 prevenção ou tratamento de uma doença associada ao aumento do nível de galactose sanguíneo, tal como galactosemia.

Além disso, os compostos da presente invenção podem ser adequadamente usados em combinação com, pelo menos, um membro selecionado de medicamentos além dos
25 inibidores de SGLT2. Exemplos dos medicamentos que podem ser usados em combinação com os compostos da presente invenção incluem um melhorador da sensibilidade à insulina, um inibidor da absorção da glicose, um biguanida, um melhorador

da secreção da insulina, um Inibidor de SGLT2, uma insulina ou análogo da insulina, um antagonista do receptor de glucagon, u, estimulante da quinase receptora de insulina, um inibidor da tripeptidil peptidase II, um inibidor da dipeptidil peptidase IV, um inibidor da proteína tirosina fosfatase-1B, um inibidor da glicogênio fosforilase, um inibidor da glicose-6-fosfatase, um inibidor da frutose-bisfosfatase, um inibidor da piruvato deidrogenase, um inibidor da gliconeogênese hepática, D-chiroinsitol, um inibidor da glicogênio sintase quinase, peptídeo 1 tipo glucagon, um análogo do peptídeo 1 tipo glucagon, um agonista do peptídeo 1 tipo glucagon, amilina, um análogo da amilina, um agonista da amilina, u m inibidor da aldose redutase, um inibidor da formação de produtos finais de glicação avançada, um inibidor da proteína quinase C, um antagonista do receptor do ácido γ -aminobutírico, um antagonista do canal de sódio, um inibidor do fator NF- κ B de transcrição, um inibidor da lipídeo peroxidase, um inibidor da dipeptidase ácida ligada um N-acetilado, fator I de crescimento tipo insulina, fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF), um análogo do fator de crescimento derivado de plaqueta (e.g., PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), fator de crescimento epidérmico(EGF), fator de crescimento do nervo, um derivado de carnitina, uridina, 5-hidróxi-1-metilidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, antidiarreicos, catárticos, um inibidor da hidroximetilglutaril coenzima A redutase, um derivado do ácido fíbrico, um agonista do adrenorreceptor B3, um

inibidor da acil coenzima A colesterol aciltransferase, probcol, um agonista do receptor do hormônio da tireóide, um inibidor da absorção do colesterol, um inibidor da lipase, um inibidor da proteína de transferência de triglicerídeo
5 microssomal, um inibidor da lipoxigenase, um inibidor da carnitina palmitoiltransferase, um inibidor da esqualenosintase, um melhorador do receptor da lipoproteína de baixa densidade, um derivado do ácido nicotínico, um sequestrador do ácido biliar, um inibidor do cotransportador
10 do ácido de sódio/biliar, um inibidor da proteína de transferência do éster colesterílico, um inibidor de apetite, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina, um inibidor da endopeptidase neutra, um antagonista do receptor da angiotensina II, um inibidor da enzima de
15 conversão endotelial, um inibidor do receptor endotelial, um agente diurético, um antagonista de cálcio, um agente anti-hipertensivo de vasodilatação, um agente bloqueador do simpático, um agente anti-hipertensivo de ação central, um agonista do adrenorreceptor α_2 , um agente antiplaquetário,
20 um inibidor da síntese do ácido úrico, um agente uricosúrico e um alcalinizante urinário.

No caso de uso do composto da presente invenção em combinação com um ou mais dos medicamentos anteriores, a presente invenção inclui tanto formas de dosagem como
25 administração simultânea como uma preparação única ou preparações separadas na maneira da mesma ou diferente via de administração, e administração em diferentes intervalos de dosagem como preparações separadas na maneira da mesma ou

diferente via de administração. Uma combinação farmacêutica que compreende o composto da presente invenção e os medicamentos anteriores incluem tanto fortes dosagens como uma única preparação como preparações separadas para
5 combinação da forma supramencionada.

Os compostos da presente invenção podem obter mais efeitos vantajosos que efeitos aditivos na prevenção ou tratamento das doenças anteriores quando usados adequadamente em combinação com um ou mais medicamentos
10 anteriores. Também, a dose de administração pode ser diminuída, em comparação com a administração de qualquer medicamentos sozinho, ou os efeitos adversos de medicamentos co-administrados senão os inibidores da SGLT1 podem ser evitados ou abaixados.

15 Compostos concretos como os medicamentos usados para combinação e doenças preferíveis para serem tratadas são exemplificados como se segue. Entretanto, a presente invenção não está limitada a isto, e os compostos concretos incluem seus compostos ou outros sais farmaceuticamente
20 aceitáveis.

Como melhoradores da sensibilidade à insulina, γ -agonistas do receptor ativado proliferador da peroxisoma, tais como troglitazona, hidrocloreto de pioglitazona, maleato de rosiglitazona, darglitazona de sódio, GI-262570,
25 isaglitazona, LG-100641, NC-2100, T-174, DRF-2189, CLX-0921, CS-011, GW-1929, ciglitazona, englitazona de sódio e NIP-221, α -agonistas do receptor ativado proliferador da peroxisoma, tais como GW-9578 e BM-170744, α/γ -agonistas do

receptor ativado proliferador da peroxisoma, tais como GW-409544, KRP-297, NN-622, CLX-0940, LR-90, SB-219994, DRF-4158 e DRF-MDX8, agonistas do receptor retinóide X, tais como ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754 e bexaroteno, e outro melhorador da sensibilidade à insulinas, tais como reglixano, ONO-5816, MBX-102, CRE-1625, FK-614, CLX-0901, CRE-1633, NN-2344, BM-13125, BM-501050, HQL-975, CLX-0900, MBX-668, MBX-675, S-15261, GW-544, AZ-242, LY-510929, AR-H049020 e GW-501516 são ilustrados. Melhorador da sensibilidade à insulinas são usados preferivelmente para diabetes, tolerância diminuída à glicose, complicações diabéticas, obesidade, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, desordens do metabolismo de lipídeos ou aterosclerose, e mais preferivelmente para diabetes, tolerância diminuída à glicose ou hiperinsulinemia por causa do melhoramento dos distúrbios da tradução do sinal da insulina em tecidos periféricos e melhoramento da absorção da glicose nos tecidos do sangue, conduzindo ao abaixamento do nível de glicose no sangue.

Como inibidor da absorção da glicoses, compostos senão os inibidores de SGLT1, por exemplo, inibidores da α -glicosidase, tais como acarbose, voglibose, miglitol, CKD-711, emiglitato, MDL-25, 637, camiglibose e MDL-73, 945, e inibidores da α -amilase, tal como AZM-127 são ilustrados. Inibidores da absorção da glicose são usados preferivelmente para diabetes, tolerância diminuída à glicose, complicações diabéticas, obesidade ou hiperinsulinemia, e mais

preferivelmente para tolerância diminuída à glicose ou causa da inibição da digestão enzimática gastrintestinal dos carboidratos contidos em alimentos, e inibindo ou atrasando a absorção da glicose no corpo.

5 As biguanidas, fenformina, hidrocloreto de buformina, hidrocloreto de metformina ou similares são ilustrados. Biguanidas são usadas preferivelmente para diabetes, tolerância diminuída à glicose, complicações diabéticas ou hiperinsulinemia, e mais preferivelmente para
10 diabetes, tolerância diminuída à glicose ou hiperinsulinemia por causa do abaixamento do nível de glicose no sangue por efeitos inibitórios na gliconeogênese hepática, efeitos de aceleração na glicólise anaeróbica em tecidos ou efeitos de melhoramento na resistência à insulina em tecidos
15 periféricos.

 As melhorador da secreção da insulinas, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetoexamida, gliclopiramida, gliburida (glibenclamida), gliclazida, 1-butil-3-metanililurea, carbutamida, glibornurida,
20 glipizida, gliquidona, glisoxapida, glibutiazol, glibuzol, gliexamida, glimidina de sódio, glipinamida, fenbutamida, tolciclamida, glimepirida, nateglinida, hidrato de mitiglinida de sódio, repaglinida ou similares são ilustrados. Além disso, o melhorador da secreção da
25 insulinas inclui ativadores da glicoquinase, tal como R0-28-1675. Melhoradores da secreção da insulina são usados preferivelmente para diabetes, tolerância diminuída à glicose ou complicações diabéticas, e mais preferivelmente

para diabetes ou tolerância diminuída à glicose por causa do abaixamento do nível de glicose no sangue atuando as células-B pancreáticas e melhorando a secreção de insulina.

Como inibidor de SGLT2s, T-1095 e compostos
5 descritos nos pedidos de patente Japonesa nos. Hei10-237089 e 2001-288178, e pedidos de patente internacionais nos. WO01/16147, WO01/27128, WO01/68660, WO01/74834, WO01/74835, WO02/28872, WO02/36602, WO02/44192, WO02/53573, etc. são ilustrados. Inibidores de SGLT2 são usados preferivelmente
10 para diabetes, tolerância diminuída à glicose, complicações diabéticas, obesidade ou hiperinsulinemia, e mais preferivelmente para diabetes, tolerância diminuída à glicose, obesidade ou hiperinsulinemia por causa do abaixamento do nível de glicose no sangue inibindo a
15 reabsorção da glicose no tubo proximal dos rins.

Como insulina ou análogo da insulinas, insulina humana, insulina derivada de animais, análogos da insulina derivada de animal ou humana ou similares são ilustrados. Estas preparações são usadas preferivelmente para diabetes,
20 tolerância diminuída à glicose ou complicações diabéticas, e mais preferivelmente para diabetes ou tolerância diminuída à glicose.

Como antagonista do receptor de glucagons, BAY-27-9955, NNC-92-1687 ou similares são ilustrados; como
25 estimulante da quinase receptora de insulinas, TER-17411, L-783281, KRX-613 ou similares são ilustrados; como inibidor da tripeptidil peptidase IIs, UCL-1397 ou similares são ilustrados; como inibidor da dipeptidil peptidase IVs,

NVP-DPP728A, TSL-225, P-32/98 ou similares são ilustrados; como inibidores da proteína tirosina fosfatase 1B, PTP-112, OC-86839, PNU-177496 ou similares são ilustrados; como inibidor das glicogênio fosforilases, NN-4201, CP-368296 ou
 5 similares são ilustrados; como inibidor das frutose-bisfosfatases, R-132917 ou similares são ilustrados; como inibidor das piruvato deidrogenases, AZD-7545 ou similares são ilustrados; como inibidor das gliconeogêneses hepáticas, FR-225659 ou similares são ilustrados; como análogos dos
 10 peptídeos 1 tipo glucagon, exendin-4, CJC-1131 ou similares são ilustrados; como agonistas do peptídeo 1 tipo glucagon; AZM-134, LY-315902 ou similares são ilustrados; e como amilina, análogos da amilina ou agonistas da amilina, acetato de pramlintida ou similares são ilustrados. Estes
 15 medicamentos, inibidores da glicose-6-fosfatase, D-chiroinsitol, inibidores da glicogênio sintase quinase e peptídeo 1 tipo glucagon são usados preferivelmente para diabetes, tolerância diminuída à glicose, complicações diabéticas ou hiperinsulinemia, e mais preferivelmente para
 20 diabetes ou tolerância diminuída à glicose.

Como inibidores da 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,
 25 metosorbinil, AL-1567, imirestat, M-16209, TAT, AD-5467, zopolrestat, AS-3201, NZ-314, -SG-210, JTT-811, lindolrestat ou similares são ilustrados. Inibidores da aldose redutase são preferivelmente usados para complicações diabéticas por

causa da inibição aldose redutase e abaixamento excessivo do acúmulo intracelular de sorbitol no caminho de poliol acelerado que estão na condição hiperglicêmica contínua nos tecidos em complicações diabéticas.

5 Como inibidor da formação de produtos finais de glicação avançadas, piridoxamina, OPB-9195, ALT-946, ALT-711, hidrocloreto de pimagedina ou similares são ilustrados. Inibidores da formação de produtos finais de glicação avançadas são preferivelmente usados para
10 complicações diabéticas por causa da inibição da formação de produtos finais de glicação avançada que são acelerados na condição hiperglicêmica contínua em diabetes e declínio da lesão celular.

 Como inibidores da proteína quinase C, LY-333531,
15 midostaurin ou similares são ilustrados. Inibidores da proteína quinase C são preferivelmente usados para complicações diabéticas por causa da inibição da atividade da proteína quinase C que é acelerada na condição hiperglicêmica contínua em diabetes.

20 Como antagonistas do receptor de ácido γ -aminobutírico, topiramato ou similares são ilustrados; como antagonistas do canal de sódio, hidrocloreto de mexiletina, oxcarbazepina ou similares são ilustrados; como inibidores do fator NF-kB de transcrição, dexlipotam ou
25 similares são ilustrados; como inibidores da lipídeo peroxidase, mesilato de tiirilazad ou similares são ilustrados; como inibidores de dipeptidase do ácido α -ligado N-acetilado, GPI-5693 ou similares são ilustrados; e como

derivados de carnitina, carnitina, hidrocloreto de levacecarnina, cloreto de levocarnitina, levocarnitina, ST-261 ou similares são ilustrados. Estes medicamentos, fator I de crescimento tipo insulina, fator de crescimento
 5 derivado de plaqueta, análogos do fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento do nervo, uridina, 5-hidróxi-1-metil--hidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida e Y-128 são preferivelmente usados para complicações diabéticas.

10 Como antidiarreicos ou catárticos, policarbofil de cálcio, tanato de albumina, subnitrato de bismuto ou similares são ilustrados. Estes medicamentos são preferivelmente usados para diarreia, constipação ou similares que acompanham diabetes ou similares.

15 Como inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A redutase, cerivastatina de sódio, pravastatina de sódio, lovastatina, simvastatina, fluvastatina de sódio, hidrato de atorvastatina de cálcio, SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BAY-x-2678,
 20 BAY-10-2987, pitavastatina de cálcio, rosuvastatina de cálcio, colestolona, dalvastatina, acitemato, mevastatina, crilvastatina, BMS-180431, BMY-21950, glenvastatina, carvastatina, BMY-22089, bervastatina ou similares são ilustrados. Inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A
 25 redutase são usados preferivelmente para hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, desordens do metabolismo de lipídeos ou aterosclerose, e mais preferivelmente para hiperlipidemia, hipercolesterolemia ou

aterosclerose por causa do abaixamento do nível de colesterol no sangue inibindo hidroximetilglutaril coenzima A redutase.

Como derivados do ácido fíbrico, bezafibrato, beclobrato, binifibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, clofibrato de alumínio, ácido clofíbrico, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato, AHL-157 ou similares são ilustrados. Derivados do ácido fíbrico são usados preferivelmente para hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, desordens do metabolismo de lipídeos ou aterosclerose, e mais preferivelmente para hiperlipidemia, hipertrigliceridemia ou aterosclerose por causa da ativação da lipoproteína lipase hepática e melhoramento da oxidação do ácido graxo, levando ao abaixamento do nível de triglicerídeos no sangue.

Como agonistas do $\beta 3$ -adrenoceptor, BRL-28410, SR-58611A, ICI-198157, ZD-2079, BMS-194449, BRL-37344, CP-331679, CP-114271, L-750355, BMS-187413, SR-59062A, BMS-210285, LY-377604, SWR-0342SA, AZ-40140, SB-226552, D-7114, BRL-35135, FR-149175, BRL-26830A, CL-316243, AJ-9677, GW-427353, N-5984, GW-2696, YM178 ou similares são ilustrados. Agonistas do $\beta 3$ -adrenoceptor são usados preferivelmente para obesidade, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia ou desordens do metabolismo de lipídeos, e mais preferivelmente para obesidade ou hiperinsulinemia por causa da estimulação

do β 3-adrenoceptor em adipose tecido e melhoramento da oxidação do ácido graxo, levando à indução da gasto de energia.

Como inibidores da acil coenzima A colesterol
 5 aciltransferase, 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,
 10 YM-17E, lecimibide, 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004, eflucimibe ou similares são ilustrados. Inibidores da acil coenzima A colesterol aciltransferase são usados preferivelmente para hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia ou desordens do metabolismo de
 15 lipídeos, e mais preferivelmente para hiperlipidemia ou hipercolesterolemia por causa do abaixamento nível de colesterol no sangue inibindo acil-coenzima A colesterol aciltransferase.

Como agonistas do receptor do hormônio da
 20 tireóide, liotironina de sódio, levotiroxina de sódio, KB-2611 ou similares são ilustrados; como inibidores da absorção do colesterol, ezetimibe, SCH-48461 ou similares são ilustrados; como inibidores da lipase, orlistat, ATL-962, AZM-131, RED-103004 ou similares são ilustrados;
 25 como inibidores da carnitina palmitoiltransferase, etomoxir ou similares são ilustrados; como inibidores da esqualeno sintase, SDZ-268-198, BMS+-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856 ou similares são

ilustrados; como derivados do ácido nicotínico, ácido nicotínico, nicotinamida, nicomol, niceritrol, acipimox, nicorandil ou similares são ilustrados; como sequestradores do ácido biliar, colestiramina, colestilana, hidrocloreto de colesevelam, GT-102-279 ou similares são ilustrados; como inibidores do cotransportador do ácido de sódio/biliares, 264W94, S-8921, SD-5613 ou similares são ilustrados; e como inibidores da proteína de transferência do éster colesterílicos, PNU-107368E, SC-795, JTT-705, CP-529414 ou similares são ilustrados. Estes medicamentos, probcol, inibidores da proteína de transferência do microsomaltrigilcerídeo, inibidores da lipoxigenase e melhoradores do receptor da lipoproteína de baixa densidade são preferivelmente usados para hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia ou desordens do metabolismo de lipídeos.

Como inibidores de apetite, inibidores da reabsorção da monoamina, inibidores da reabsorção da serotonina, estimulantes da liberação da serotonina, agonistas da serotonina (especialmente agonistas 5HT_{2C}), inibidores da reabsorção da noradrenalina, estimulantes da liberação da noradrenalina, agonistas do α 1-adrenoceptor, agonistas do β 2-adrenoceptor, agonistas da dopamina, antagonistas do receptor canabinóide, antagonistas do receptor do ácido γ -aminobutírico, antagonistas da histamina-H₃, L-histidina, leptina, análogos da leptina, agonistas do receptor de leptina, agonistas do receptor de melanocortina (especialmente agonistas MC3-R, agonistas

MC4-R), hormônio estimulante da α -melanócito, transcrição regulada de cocaína e anfetamina, proteína do mogno, agonistas da enterostatina, calcitonina, peptídeo regulado pelo gene da calcitonina, bombesina, agonistas da
5 colecistoquinina (especialmente agonistas CCK-A), hormônio de liberação da corticotropina, análogos do hormônio de liberação das corticotrofinas, agonistas do hormônio de liberação das corticotrofina, urocortina, somatostatina, análogos da somatostatina, agonistas do receptor da
10 somatostatina, peptídeo de ativação da adenilato ciclase ptuitária, fator neutrófico derivado do cérebro, fator neutrófico ciliar, hormônio de liberação da tirotropina, neurotensina, sauvagina, antagonistas do neuropeptídeo γ , antagonistas do peptídeo opióide, antagonistas da galanina,
15 antagonistas do hormônio da concentração da melanina, inibidores de proteína agotai relacionados, antagonistas do receptor da orexina são ilustrados. Concretamente, como inibidores da reabsorção da monoamina, mazindol ou similares são ilustrados; como inibidores da reabsorção da serotonina,
20 hidrocloreto de dexfenfluramina, fenfluramina, hidrocloreto de sibutramina, maleato de fluvoxamina, hidrocloreto de sertralina ou similares são ilustrados; como agonistas da serotonina, inotriptan, (+)-norfenfluramina ou similares são ilustrados; como inibidores da reabsorção da noradrenalina,
25 bupropion, GW-320659 ou similares são ilustrados; como estimulantes da liberação da noradrenalina, rolipram, YM-992 ou similares são ilustrados; como agonistas do β 2-adrenoceptor, anfetamina, dextroanfetamina, fentermina,

benzfetamina, metanfetamina, fendimetrazina, fenmetrazina, dietilpropion, fenilpropanolamina, clobenzorex ou similares são ilustrados; como agonistas da dopamina, ER-230, doprexin, mesilato de bromocriptina ou similares são

5 ilustrados; como antagonistas do receptor canabinóide, rimonabant ou similares são ilustrados; como antagonistas do receptor do ácido γ -aminobutírico, topiramato ou similares são ilustrados; como antagonistas da histamina-H3, GT-2394 ou similares são ilustrados; como leptina, análogos da

10 leptina ou agonistas do receptor de leptina, LY-355101 ou similares são ilustrados; como agonistas da colescistoquinina (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

15 são ilustrados; e como antagonistas do 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. Inibidores de apetites são usados preferivelmente para diabetes, tolerância diminuída à

20 glicose, complicações diabéticas, obesidade, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, desordens do metabolismo de lipídeos, aterosclerose, hipertensão, falência congestiva do coração, edema, hiperuricemia ou gota, e mais preferivelmente para obesidade por causa da

25 estimulação ou inibição das atividades de monoaminas intracerebrais ou peptídeos bioativos no sistema regulatório do apetite central e supressão do apetite, levando à redução da absorção de energia.

Como inibidores da enzima de conversão da angiotensina, captopril, maleato de enalapril, alacepril, hidrocloreto de delapril, ramipril, lisinopril, hidrocloreto de imidapril, hidrocloreto de benazepril, 5 monoidrato de ceronapril, cilazapril, fosinopril de sódio, perindopril erbumina, moveltipril de cálcio, hidrocloreto de quinapril, hidrocloreto de spirapril, hidrocloreto de temocapril, trandolapril, zofenopril de cálcio, hidrocloreto de moexipril, rentiapril ou similares são ilustrados.

10 Inibidores da enzima de conversão da angiotensina são preferivelmente usados para complicações diabéticas ou hipertensão.

Como inibidores da endopeptidase neutra, omapatrilat, MDL-100240, fasidotril, sampatrilat, 15 GW-660511X, mixanpril, SA-7060, E-4030, SLV-306, ecadotril ou similares são ilustrados. Inibidores da endopeptidase neutra são preferivelmente usados para complicações diabéticas ou hipertensão.

Como antagonistas do receptor da angiotensina II, 20 candesartan cilexetil, cilexetil/hidroclorotiazida de candesartan, losartan de potássio, mesilato de eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartan, tasosartan, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, -BR-9701 ou similares são ilustrados.

25 Antagonistas do receptor da angiotensina II são preferivelmente usados para complicações diabéticas ou hipertensão.

Como inibidores da enzima de conversão endotelial,

CGS-31447, CGS-35066, SM-19712 ou similares são ilustrados; como inibidores do receptor endotelial, L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, sitaxsentan de sódio, BMS-193884, darusentan, TBC-3711, 5 bosentan, tezosentan de sódio, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, enlasentan, BMS-207940 ou similares são ilustrados. Estes medicamentos são preferivelmente usados para complicações diabéticas ou hipertensão, e mais preferivelmente para 10 hipertensão.

Como agentes diuréticos, clortalidona, metolazona, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, benzilidroclorotiazida, penflutizida, meticlotiazida, indapamida, tripamida, mefrusida, azosemida, 15 ácido etacrínico, torasemida, piretanida, furosemida, bumetanida, meticrane, canrenoato de potássio, spironolactona, triamterena, aminofilina, hidrocloreto de cicletanina, LLU- α , PNU-80873A, isosorbida, D-manitol, D-sorbitol, frutose, glicerina, acetazolamida, metazolamida, 20 FR-179544, OPC-31260, lixivaptan, hidrocloreto de conivaptan ou similares são ilustrados. Medicamentos diuréticos são preferivelmente usados para complicações diabéticas, hipertensão, falência congestiva do coração ou edema, e mais preferivelmente para hipertensão, falência congestiva do 25 coração ou edema por causa da redução da pressão arterial ou melhoramento do edema aumentando a excreção urinária.

Como antagonistas de cálcio, aranidipina, hidrocloreto de efonidipina, hidrocloreto de nicardipina,

hidrocloroto de barnidipinao, hidrocloroto de benidipina, hidrocloroto de manidipinao, cilnidipina, nisoldipina, nitrendipina, nifedipina, nilvadipina, felodipina, besilato de amlodipina, pranidipina, hidrocloroto de lercanidipina, 5 isradipina, elgodipina, azelnidipina, lácidoipina, hidrocloroto de vatanidipina, lemildipina, hidrocloroto de diltiazem, maleato de clentiazem, hidrocloroto de verapamil, S-verapamil, hidrocloroto de fasudil, hidrocloroto de bepridil, hidrocloroto de galopamil ou similares são 10 ilustrados; como agentes anti-hipertensivos vasodilatadores, indapamida, hidrocloroto de todralazina, hidrocloroto de hidralazina, cadralazina, budralazina ou similares são ilustrados; como agentes bloqueadores do simpático, hidrocloroto de amosulalol, hidrocloroto de terazosin, 15 hidrocloroto de bunazosin, hidrocloroto de prazosin, maleato de medoxazosin, hidrocloroto de propranolol, atenolol, tartarato de metoprolol, carvedilol, nipradilol, hidrocloroto de celiprolol, nebivolol, hidrocloroto de betaxolol, pindolol, hidrocloroto de tertatolol, 20 hidrocloroto de bevantolol, maleato de timolol, hidrocloroto de carteolol, hemifumarato de bisoprolol, malonato de bopindolol, nipradilol, sulfato de pebutolol, hidrocloroto de acebutolol, hidrocloroto de tilisolol, nadolol, urapidil, indoramin ou similares são ilustrados; como agentes anti- 25 hipertensivos de ação central, reserpina ou similares são ilustrados; e como agonistaa do adrenoreceptor a2, hidrocloroto de clonidina, metildopa, CHF-1035, acetato de guanabenz, hidrocloroto de guanfacina, moxonidina,

lofexidina, hidrocloreto de talipexol ou similares são ilustrados. Estes medicamentos são preferivelmente usados para hipertensão.

Como agentes antiplaquetários, hidrocloreto de ticlopidina, dipiridamol, cilostazol, icosapentato de etila, hidrocloreto de sarpogrelato, diidrocloreto de dilazep, trapidil, beraprost de sódio, aspirina ou similares são ilustrados. Agentes antiplaquetários são preferivelmente usados para aterosclerose ou falência congestiva do coração.

Como inibidores da síntese do ácido úrico, alopurinol, oxipurinol ou similares são ilustrados; como agentes uricosúricos, benzbromarona, probenecida ou similares são ilustrados; e como alcalinizantes urinários, hidrogeno carbonato de sódio, citrato de potássio, citrato de sódio ou similares são ilustrados. Estes medicamentos são preferivelmente usados para hiperuricemia ou gota.

No caso de uso em combinação com medicamentos senão inibidores de SGLT2, por exemplo, no uso para diabetes, a combinação com, pelo menos, um membro do grupo que consiste de um melhorador da sensibilidade à insulina, um inibidor da absorção da glicose, a biguanida, um melhorador da secreção da insulina, um inibidor de SGLT2s, uma insulina ou análogo da insulina, um antagonista do receptor de glucagon, um estimulante da quinase receptora de insulina, um inibidor da tripeptidil peptidase II, um inibidor da dipeptidil peptidase IV, um inibidor da proteína tirosina fosfatase-1B, um inibidor da glicogênio fosforilase, um inibidor da glicose-6-fosfatase, um inibidor da frutose-

bisfosfatase, um inibidor da piruvato deidrogenase, um
 inibidor da gliconeogênese hepática, D-chiroinsitol, um
 inibidor da glicogênio sintase quinase, peptídeo 1 tipo
 glucagon, um análogo do peptídeo 1 tipo glucagon, um
 5 agonista do peptídeo 1 tipo glucagon, amilina, um análogo da
 amilina, um agonista da amilina e um supressor de apetite
 preferível; a combinação com, pelo menos, um membro do grupo
 que consiste de um melhorador da sensibilidade à insulina,
 uma biguanida, um melhorador da secreção da insulina, um
 10 inibidor de SGLT2s, uma insulina ou análogo da insulina, um
 antagonista do receptor de glucagon, um estimulante da
 quinase receptora de insulina, um inibidor da tripeptidil
 peptidase II, um inibidor da dipeptidil peptidase IV, um
 inibidor da proteína tirosina fosfatase-1B, um inibidor da
 15 glicogênio fosforilase, um inibidor da glicose-6-fosfatase,
 um inibidor da frutose-bisfosfatase, um inibidor da piruvato
 deidrogenase, um inibidor da gliconeogênese hepática, D-
 chiroinsitol, um inibidor da glicogênio sintase quinase,
 peptídeo 1 tipo glucagon, um análogo do peptídeo 1 tipo
 20 glucagon, um agonista do peptídeo 1 tipo glucagon, amilina,
 um análogo da amilina e um agonista da amilina é mais
 preferível; e a combinação com, pelo menos, um membro do
 grupo que consiste de um melhorador da sensibilidade à
 insulina, a biguanida, um melhorador da secreção da
 25 insulina, um inibidor de SGLT2 e uma insulina ou análogo da
 insulina é ainda mais preferível. De maneira similar, no uso
 para complicações diabéticas, a combinação com, pelo menos,
 um membro do grupo que consiste de um melhorador da

sensibilidade à insulina, um inibidor da absorção da glicose, a biguanida, um melhorador da secreção da insulina, um inibidor de SGLT2, uma insulina ou análogo da insulina, um antagonista do receptor de glucagon, um estimulante da
5 quinase receptora de insulina, um inibidor da tripeptidil peptidase II, um inibidor da dipeptidil peptidase IV, um inibidor da proteína tirosina fosfatase-1B, um inibidor da glicogênio fosforilase, a glicose- 6-fosfatase inibidor, um inibidor da frutose-bisfosfatase, um inibidor da piruvato
10 deidrogenase, um inibidor da gliconeogênese hepática, D-chiroinsitol, inibidor da glicogênio sintase quinases, peptídeo 1 tipo glucagon, um análogo do peptídeo 1 tipo glucagon, um agonista do peptídeo 1 tipo glucagon, amilina, um análogo da amilina, um agonista da amilina, um inibidor
15 da aldose redutase, um inibidor da formação de produtos finais de glicação avançada, um inibidor da proteína quinase C, um antagonista do ácido γ -aminobutírico, um antagonista do canal de sódio, um inibidor do fator NF- κ B de transcrição, um inibidor da lipídeo peroxidase, um inibidor
20 de dipeptidase do ácido α -ligado N-acetilado, fator I de crescimento tipo insulina, fator de crescimento derivado de plaqueta, um análogo do fator de crescimento derivado de plaqueta, fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento do nervo, a derivado de carnitina, uridina, 5-
25 hidróxi-1-metilidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina, um inibidor da endopeptidase neutra, um antagonista do receptor da angiotensina II, um inibidor da enzima de

conversão endotelial, um inibidor do receptor endotelial e um agente diurético é preferível; e a combinação com, pelo menos, um membro do grupo que consiste de um inibidor da aldose redutase, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina, um inibidor da endopeptidase neutra e um antagonista do receptor da angiotensina II é mais preferível. Além disso, no uso para obesidade, a combinação com, pelo menos, um membro do grupo que consiste de um melhorador da sensibilidade à insulina, um inibidor da absorção da glicose, uma biguanida, um melhorador da secreção da insulina, um inibidor de SGLT2, uma insulina ou análogo da insulina, um antagonista do receptor de glucagon, um estimulante da quinase receptora de insulina, um inibidor da tripeptidil peptidase II, um inibidor da dipeptidil peptidase IV, um inibidor da proteína tirosina fosfatase-1B, um inibidor da glicogênio fosforilase, um inibidor da glicose- 6-fosfatase, um inibidor da frutose-bisfosfatase, um inibidor da piruvato deidrogenase, um inibidor da gliconeogênese hepática, D-chiroinsitol, um inibidor da glicogênio sintase quinase, peptídeo 1 tipo glucagon, um análogo do peptídeo 1 tipo glucagon, um agonista do peptídeo 1 tipo glucagon, amilina, um análogo da amilina, um agonista da amilina, um agonista do β 3-adrenoceptor e um inibidor de apetite é preferível; e a combinação com, pelo menos, um membro do grupo que consiste de um inibidor de SGLT2, a β 3-adrenoceptor agonista e um inibidor de apetite é mais preferível.

Quando as composições farmacêuticas da presente

invenção são empregadas no tratamento prático, várias formas de dosagens são usadas dependendo de seus usos. Como exemplos das formas de dosagens, pós, grânulos, grânulos finos, xaropes secos, comprimidos, cápsulas, injeções, 5 soluções, ungüentos, supositórios, poultices e similares são ilustrados, os quais são administrados oral ou parenteralmente. As composições farmacêuticas da presente invenção também incluem formulações de liberação sustentada incluindo formulações gastrintestinais mucoadesivas (e.g., 10 Pedidos de patente internacionais nos. Nos. W099/10010, W099/26606, e pedido de patente Japonesa no. 2001-2567).

Estas composições farmacêuticas podem ser preparadas misturando ou diluindo e dissolvendo com um aditivo farmacêutico apropriado, tais como excipientes, 15 disintegrantes, ligantes, lubrificantes, diluentes, tampões, isotonicidades, anti-sépticos, agentes umectantes, emulsificantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes, auxiliares de dissolução e similares, e formulando a mistura de acordo com os métodos convencionais. 20 No caso do uso do composto da presente invenção em combinação com o (s) medicamentos SGLT1, elas podem ser preparadas formulando cada ingrediente ativo junto ou individualmente.

Quando as composições farmacêuticas da presente 25 invenção são empregadas no tratamento prático, a dosagem de um composto representado pela fórmula geral (I) anterior, um sal farmaceuticamente aceitável deste destes ou um pró-medimento deste como o ingrediente ativo é apropriadamente

decidido dependendo da idade, sexo, peso corporal e grau de sintomas e tratamento de cada paciente, que está aproximadamente na faixa de 0,1 a 1,000 mg por dia por adulto humano no caso de administração oral e

5 aproximadamente na faixa de 0,01 a 300 mg por dia por adulto humano no caso de administração parenteral, e a dose diária pode ser dividida em uma a várias doses por dia e administrada adequadamente. Também, no caso do uso do composto da presente invenção em combinação com o (s)

10 medicamento (s) senão inibidores SGLT1, a dosagem do composto da presente invenção pode ser diminuída, dependendo da dosagem do (s) medicamento (s) senão inibidores SGLT1.

EXEMPLOS

A presente invenção está ilustrada adicionalmente

15 com mais detalhes por meio dos seguintes Exemplos de Referência, Exemplos e Exemplo de testes. entretanto, a presente invenção não está limitado a isto.

Referência Exemplo 1

2-Amino-2-metilpropionamida

20 A uma solução de ácido de 2-benziloxycarbonilamino-2-metil-propiónico (1 g) em *N,N*-dimetilformamida (10 mL) foram adicionados 1-hidroxibenzotriazolo (0,63 g), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1,21 g),

25 trietilamina (1,76 mL) e solução de amônia aquosa 28 % (2 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A

camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico 0,5 mol/L, água, solução de hidróxido de sódio aquosa 1 mol/L, água e salmoura sucessivamente, e seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão para dar
 5 2-benziloxicarbonilamino-2-metilpropionamida (0,26 g) Este material foi dissolvido em metanol (5 mL). À solução foi adicionado pó de paládio-carbono 10 % (30 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente sobre uma atmosfera de hidrogênio por 3 horas. O material insolúvel foi removido
 10 por filtração, e o filtrado foi concentrado sob baixa pressão para dar o composto título (0,11 g).

RMN-¹H(DMSO-d₆) δ ppm:

1,15(6H,s), 1,9(2H,brs), 6,83(1H,brs), 7,26(1H,brs).

Referência Exemplo 2

15 2-(2-Nitrobenzenossulfonilamina)acetoamida

A uma suspensão de hidrocloreto de glicinamida (0,11 g) e trietilamina (0,35 mL) em diclorometano (3 mL) foi adicionado cloreto de 2-nitrobenzenossulfonila (0,27 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1
 20 hora. A mistura da reação foi vertida em ácido clorídrico 0,5 mol/L, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura sucessivamente, e seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi
 25 purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: diclorometano/metanol=20/1) para dar o composto título (72 mg).

RMN-¹H(DMSO-d₆) δ ppm:

3,57 (2H,d,J=5,9Hz), 7,1 (1H,brs), 7,33 (1H,brs), 7,8-7,9 (2H,m), 7,95-8,1 (2H,m), 8,16 (1H,t,J=5,9Hz).

Referência Exemplo 3

(S)-2-(2-Nitrobenzenossulfonilamina) propionamida

5 O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 2 usando hidrocloreto de L-alanina amida em vez de hidrocloreto de glicinamida.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

10 1,33 (3H,d,J=7,1Hz), 4,03 (1H,q,J=7,1Hz), 7,75-7,85 (2H,m), 7,85-7,9 (1H,m), 8,05-8,15 (1H,m).

Referência Exemplo 4

2-Metil-2-(2-nitrobenzenossulfonilamina) propionamida

15 O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 2 usando 2-amino-2-metilpropionamida em vez de hidrocloreto de glicinamida.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm:

20 1,32 (6H,s), 7,2-7,3 (2H,m), 7,8-7,9 (2H,m), 7,92 (1H,s), 7,95-8,0 (1H,m), 8,05-8,15 (1H,m).

Referência Exemplo 5

3-(2-Nitrobenzenossulfonilamina) propionamida

25 O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 2 usando hidrocloreto de 3-aminopropionamida em vez de hidrocloreto de glicinamida.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm:

2,27 (2H,t,J=7,3Hz), 3,0-3,15 (2H,m), 6,85 (1H,brs),

7,34 (1H, brs), 7,8-7,9 (2H, m), 7,95-8,05 (3H, m).

Referência Exemplo 6

[4-(3-Benziloxipropoxi)fenil]metanol

A uma solução de 4-hidroxibenzaldeído (2,44 g) em
 5 N,N-dimetilformamida (20 mL) foram adicionados carbonato de
 cézio (7,17 g), éter benzil 3-bromopropílico (4,81 g) e uma
 quantidade catalítica de iodeto de sódio, e a mistura foi
 agitada à temperatura ambiente por 4 dias. A mistura da
 reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi
 10 extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi lavada
 com água, e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O
 solvente foi removido sob baixa pressão para dar
 4-(3-benziloxipropoxi) benzaldeído. Este material foi
 dissolvido em etanol (20 mL). À solução foi adicionado
 15 boroidreto de sódio (757 mg), e a mistura foi agitada à
 temperatura ambiente por 3 horas. À mistura da reação foi
 adicionado metanol, e a mistura resultante foi concentrada
 sob baixa pressão. Água foi adicionada ao resíduo, e a
 mistura foi extraída com éter dietílico. A camada orgânica
 20 foi lavada com uma solução aquosa saturada de
 hidrogenocarbonato de sódio, e seca sobre sulfato de
 magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa
 pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de
 coluna em sílica gel (eluente: n-hexano/acetato de
 25 etila=5/1-2/1) para dar o composto título (5,17 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1,54 (1H, t, J=5,9 Hz), 2,05-2,15 (2H, m), 3,66 (2H, t, J=6,2 Hz),
 4,09 (2H, t, J=6,2 Hz), 4,52 (2H, s), 4,61 (2H, d, J=5,9 Hz), 6,85-

6,95 (2H,m), 7,2-7,35 (7H,m).

Referência Exemplo 7

[4-(2-Benziloxietoxi)fenil]metanol

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 6 usando éter benzil 2-bromopropílico em vez de éter benzil 3-bromopropílico.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,53 (1H,t,J=5,8Hz), 3,8-3,85 (2H,m), 4,1-4,2 (2H,m), 4,62
10 (2H,d,J=5,8Hz), 4,64 (2H,s), 6,85-6,95 (2H,m), 7,25-7,4 (7H,m).

Referência Exemplo 8

[4-(4-Benziloxibutoxi)fenil]metanol

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 6 usando éter benzil 4-bromobutílico em vez de éter benzil 3-bromopropílico.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,52 (1H,t,J=5,6Hz), 1,75-1,95 (4H,m), 3,54 (2H,t,J=6,1Hz),
3,98 (2H,t,J=6,3Hz), 4,52 (2H,s), 4,61 (2H,d,J=5,6Hz), 6,8-6,9
20 (2H,m), 7,2-7,4 (7H,m).

Referência Exemplo 9

[4-(3-Benziloxipropoxi)-2-metilfenil]metanol

A uma solução de 4-bromo-3-metilfenol (2,5 g) em *N,N*-dimetilformamida (10 mL) foram adicionados carbonato de césio (4,79 g), éter benzil 3-bromopropílico (2,48 mL) e uma quantidade catalítica de iodeto de sódio, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 60 horas. A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi

extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi lavada com água, e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão para dar 4-(3-benziloxipropoxi)-1-bromo-2-metilbenzeno. Este material
5 foi dissolvido em tetraidrofurano (100 mL). À solução foi adicionado *n*-butil lítio (2,46 mol/L *n*-hexano solução, 6 mL) a -78 °C sobre uma atmosfera de argônio, e a mistura foi agitada por 5 minutos. À mistura da reação foi adicionada *N,N*-dimetilformamida (2,57 mL), e a mistura foi aquecida
10 naturalmente à 0 °C e agitada por 1 hora. A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura sucessivamente, e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão
15 para dar 4-(3-benziloxipropoxi)-2-metilbenzaldeído. Este material foi dissolvido em etanol (40 mL). À solução foi adicionado boroidreto de sódio (506 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. À mistura da reação foi adicionado metanol, e a mistura resultante foi
20 concentrada sob baixa pressão. Água foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa
25 pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: *n*-hexano/acetato de etila=5/1-1,5/1) para dar o composto título (3,33 g).

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,37 (1H,t,J=5,7Hz), 2,0-2,15 (2H,m), 2,36 (3H,s), 3,66 (2H,t,J=6,2Hz), 4,08 (2H,t,J=6,3Hz), 4,52 (2H,s), 4,63 (2H,d,J=5,7Hz), 6,65-6,8 (2H,m), 7,15-7,4 (6H,m).

Referência Exemplo 10

5 [4-(2-Benziloxietoxi)-2-metilfenil]metanol

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 9 usando éter benzil 2-bromopropílico em vez de éter benzil 3-bromopropílico.

10 RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,39 (1H,t,J=5,8Hz), 2,35 (3H,s), 3,8-3,85 (2H,m), 4,1-4,2 (2H,m), 4,6-4,65 (4H,m), 6,73 (1H,dd,J=8,2Hz, 2,6Hz), 6,78 (1H,d,J=2,6Hz), 7,22 (1H,d,J=8,2Hz), 7,25-7,4 (5H,m).

Referência Exemplo 11

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

A uma solução de [4-(3-benziloxipropoxi)fenil]metanol (5,17 g) em tetraidrofurano (25 mL) foram adicionados trietilamina (3,04 mL) e cloreto de metanossulfonila (1,62 mL) sobre resfriamento no gelo, e a
20 mistura foi agitada por 1 hora. O material insolúvel foi removido por filtração. A solução obtida de mesilato de [4-(3-benziloxipropoxi)fenil]metila em tetraidrofurano foi adicionada a uma suspensão de hidreto de sódio (60 %, 875
25 mg) e 3-oxopentanoato de etil 4-metil (3,3 g) em tetraidrofurano (50 mL), e a mistura foi aquecida por refluxo por 8 horas. À mistura da reação foi adicionado ácido clorídrico 1 mol/L, e a mistura resultante foi

extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi lavada com água, e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão e uma solução do resíduo em tolueno (10 mL) foi adicionado monohidrato de hidrazina (2,76 mL), e a mistura foi agitada a 100 °C por toda a noite. A mistura da reação foi purificada por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: diclorometano/metanol = 50/1-20/1) para dar o composto título (5,22 g).

10 RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,14(6H,d,J=6,8Hz), 2,0-2,1(2H,m), 2,8-2,95(1H,m), 3,6-3,7(4H,m), 4,04(2H,t,J=6,5Hz), 4,51(2H,s), 6,75-6,85(2H,m), 7,05-7,15(2H,m), 7,2-7,35(5H,m).

Referência Exemplo 12

15 4-{[4-(2-Benziloxietoxi)fenil]metil}-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 11 usando [4-(2-benziloxetoxi)fenil]metanol em vez de [4-(3-benziloxipropoxi)-fenil]metanol.

20 [4-(3-benziloxipropoxi)-fenil]metanol.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,14(6H,d,J=7,3Hz), 2,8-2,95(1H,m), 3,66(2H,s), 3,75-3,85(2H,m), 4,05-4,15(2H,m), 4,62(2H,s), 6,75-6,85(2H,m), 7,1-7,15(2H,m), 7,25-7,4(5H,m).

25 Referência Exemplo 13

4-{[4-(4-Benziloxibutoxi)fenil]metil}-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona

O composto título foi preparado de uma maneira

similar à descrita com referência ao Exemplo 11 usando [4-(4-benziloxibutoxi)fenil]metanol em vez de [4-(3-benziloxipropoxi)-fenil]metanol.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

5 1,14(6H,d,J=7,0Hz), 1,7-1,9(4H,m), 2,8-2,95(1H,m), 3,53(2H,t,J=6,1Hz), 3,66(2H,s), 3,93(2H,t,J=6,3Hz), 4,51(2H,s), 6,7-6,8(2H,m), 7,05-7,15(2H,m), 7,2-7,35(5H,m).

Referência Exemplo 14

10 4-([4-(3-Benziloxipropoxi)-2-metilfenil]metil)-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 11 usando [4-(3-benziloxipropoxi)-2-metilfenil]metanol em vez de [4-(3-benziloxipropoxi)fenil]metanol.

15 RMN-¹H(DMSO-d₆) δ ppm:

1,04(6H,d,J=7,0Hz), 1,9-2,0(2H,m), 2,24(3H,s), 2,65-2,8(1H,m), 3,44(2H,s), 3,56(2H,t,J=6,4Hz), 3,97(2H,t,J=6,1Hz), 4,47(2H,s), 6,6(1H,dd,J=8,6Hz, 2,6Hz), 6,69(1H,d,J=2,6Hz), 6,78(1H,d,J=8,6Hz), 7,2-7,35(5H,m).

20 Referência Exemplo 15

4-[(14-Benziloxifenil)metil]-1,2-diidro-5-isopropil-3-H-pirazol-3-ona

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 11 usando

25 (4-benziloxifenil)metanol em vez de [4-(3-benziloxipropoxi)fenil]metanol.

RMN-¹H(DMSO-d₆) δ ppm:

1,06(6H,d,J=6,8Hz), 2,75-2,9(1H,m), 3,5(2H,s), 5,03(2H,s),

6,85-6,9(2H,m), 7,0-7,1(2H,m), 7,25-7,45(5H,m).

Referência Exemplo 16

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

5 O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 11 usando [4-(2-benziloxietoxi)-2-metilfenil]metanol em vez de [4-(3-benziloxipropoxi)fenil]metanol.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

10 1,1(6H,d,J=6,9Hz), 2,3(3H,s), 2,75-2,9(1H,m), 3,6(2H,s), 3,75-3,85(2H,m), 4,05-4,15(2H,m), 4,62(2H,s), 6,64(1H,dd,J=8,5Hz,2,5Hz), 6,74(1H,d,J=2,5Hz), 6,94(1H,d,J=8,5Hz), 7,25-7,4(5H,m).

Referência Exemplo 17

15 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(3-benziloxipropoxi)fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo

A uma solução de 4-{[4-(3-benziloxipropoxi)fenil]metil}-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona (5,08 g), acetobromo-α-D-glicose (5,49 g) e cloreto de benziltri
20 (n-butil) amônio (2,08 g) em diclorometano (40 mL) foi adicionada uma solução de 5 mol/L de hidróxido de sódio aquoso (8 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura da reação foi purificada por cromatografia de coluna em sílica gel aminopropilada
25 (eluente: n-hexano/acetato de etila = 1/1 - 1/3 - 1/5). O material purificado foi adicionalmente purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: n-hexano/acetato de etila=1/1-1/2-1/4) para dar o composto

título (2,75 g).

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,15(6H,d,J=7,1Hz), 1,87(3H,s), 1,95-2,1(11H,m), 2,85-2,95
(1H,m), 3,5-3,7(4H,m), 3,8-3,9(1H,m), 4,03(2H,t,J=6,4Hz),
5 4,15(1H,dd,J=12,3Hz, 2,4Hz), 4,31(1H,dd,J=12,3Hz, 4,1Hz),
4,51(2H,s), 5,15-5,3(3H,m), 5,55-5,65(1H,m), 6,7-6,8(2H,m),
7,0-7,05(2H,m), 7,2-7,35(5H,m).

Referência Exemplo 18

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(2-
10 benziloxietoxi)fenil]metil-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
similar à descrita com referência ao Exemplo 17 usando
4-{[4-(2-benziloxietoxi)fenil]metil}-1,2-diidro-5-isopropil-
3H-pirazol-3-ona em vez de 4-{[4-(3-benziloxipropoxi)
15 fenil]metil}1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,14(6H,d,J=6,8Hz), 1,88(3H,s), 2,01(3H,s), 2,03(3H,s),
2,06(3H,s), 2,8-2,95(1H,m), 3,57(1H,d,J=15,8Hz), 3,63(1H,
d,J=15,8Hz), 3,75-3,9(3H,m), 4,05-4,2(3H,m), 4,31(1H,dd,J=
20 12,4Hz, 4,1Hz), 4,62(2H,s), 5,15-5,3(3H,m), 5,55-5,6(1H,m),
6,75-6,85(2H,m), 7,0-7,05(2H,m), 7,25-7,4(5H,m).

Referência Exemplo 19

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(4-
25 benziloxibutoxi)fenil]metil-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
similar à descrita com referência ao Exemplo 17 usando
4-{[4-(4-benziloxibutoxi)fenil]metil} - 1,2 - diidro - 5 -
isopropil-3H-pirazol-3-ona em vez de

4-([4-(3-benziloxipropoxi)fenil]metil) - 1,2 - diidro - 5 - isopropil - 3H-pirazol-3-ona.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,15(6H,d,J=6,7Hz), 1,7-1,9(7H,m), 2,01(3H,s), 2,03(3H,s),
 5 2,06(3H,s), 2,85-2,95(1H,m), 3,5-3,6(3H,m), 3,62(1H,d,J=16,3Hz),
 3,8-3,9(1H,m), 3,92(2H,t,J=6,5Hz), 4,1-4,2(1H,m),
 4,31(1H,dd,J=12,3Hz, 4,1Hz), 4,51(2H,s), 5,15-5,3(3H,m),
 5,55-5,65(1H,m), 6,7-6,8(2H,m), 6,95-7,05(2H,m), 7,2-7,4
 (5H,m).

10 Referência Exemplo 20

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-
 ([4-(3-benziloxipropoxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-
 pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
 15 similar à descrita com referência ao Exemplo 17 usando
 4-([4-(3-benziloxipropoxi)-2-metilfenil]metil)-1,2-diidro-5-
 isopropil - 3H - pirazol - 3 - ona em vez de 4-([4-(3-benzil-
 oxipropoxi)fenil]metil)-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-
 ona.

20 RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,8(3H,s), 1,9-2,15(11H,m), 2,25(3H,s),
 2,75-2,85(1H,m), 3,49(1H,d,J=16,4Hz), 3,59(1H,d,J=16,4Hz),
 3,64(2H,t,J=6,3Hz), 3,8-3,9(1H,m), 4,0-4,05(2H,m), 4,1-
 4,15(1H,m), 4,3(1H,dd,J=12,2Hz, 4,1Hz), 4,51(2H,s), 5,15-5,3
 25 (3H,m), 5,55(1H,d,J=7,8Hz), 6,57(1H,dd,J=8,4Hz, 2,6Hz), 6,68
 (1H,d,J=2,6Hz), 6,79(1H,d,J=8,4Hz), 7,2-7,4(5H,m).

Referência Exemplo 21

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-[(4-

benziloxifenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 17 usando 4-[(4-benziloxifenil)metil]-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazo
 5 l-3-ona em vez de 4-[[4-(3-benziloxipropoxi)fenil]metil]-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,16(6H,d,J=7,1Hz), 1,85(3H,s), 2,01(3H,s), 2,03(3H,s), 2,06
 (3H,s), 2,85-2,95(1H,m), 3,57(1H,d,J=15,9Hz), 3,63(1H,d,J=
 10 15,9Hz), 3,8-3,9(1H,m), 4,1-4,2(1H,m), 4,31(1H,dd,J=12,6Hz,
 3,9Hz), 5,02(2H,s), 5,15-5,3(3H,m), 5,55-5,65(1H,m), 6,8-
 6,9(2H,m), 7,0-7,1(2H,m), 7,25-7,45(5H,m).

Referência Exemplo 22

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-[[4-(2-
 15 benziloxietoxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 17 usando 4-[[4-(2-benziloxietoxi)-2-metilfenil]metil]-1,2-diidro-5-
 isopropil-3H-pirazol-3-ona em vez de
 20 4-[[4-(3-benziloxipropoxi)fenil]metil]-1,2-diidro-5-isopropi
 l-3H-pirazol-3-ona.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,81(3H,s), 1,99(3H,s), 2,02(3H,s),
 2,06(3H,s), 2,25(3H,s), 2,7-2,85(1H,m), 3,5(1H,d,J=16,6Hz),
 25 3,59(1H,d,J=16,6Hz), 3,75-3,9(3H,m), 4,05-4,2(3H,m), 4,3
 (1H,dd,J=12,2Hz,4,1Hz), 4,62(2H,s), 5,1-5,3(3H,m), 5,55
 (1H,d,J=8,0Hz), 6,6(1H,dd,J=8,5Hz,2,5Hz), 6,71(1H,d,J=
 2,5Hz), 6,8(1H,d,J=8,5Hz), 7,25-7,4(5H,m).

Referência Exemplo 23

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(3-hidroxi
propoxi)fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo

3 - (2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)
 5 -4{[4-(3-benziloxipropoxi)fenil]metil} - 5 - isopropil - 1H-
 pirazolo (2,75 g) foi dissolvido em solvente de metanol
 misturado (20 mL) e tetraidrofurano (9 mL). À solução foi
 adicionado pó de paládio-carbono 10 % (550 mg), e a mistura
 foi agitada à temperatura ambiente sobre uma atmosfera de
 10 hidrogênio por 4 horas. O material insolúvel foi removido
 por filtração, e o solvente do filtrado foi removido sob
 baixa pressão para dar o composto título (2,4 g).

RMN- ^1H (CDCl₃) δ ppm:

1,1-1,2(6H,m), 1,89(3H,s), 1,95-2,1(11H,m), 2,85-2,95(1H,m),
 15 3,58(1H,d,J=16,3Hz), 3,63(1H,d,J=16,3Hz), 3,8-3,9(3H,m),
 4,05-4,1(2H,m), 4,13(1H,dd,J=12,1Hz, 2,1Hz), 4,3(1H,dd,J=
 12,1Hz, 4,1Hz), 5,15-5,3(3H,m), 5,58(1H,d,J=7,3Hz), 6,7-6,8
 (2H,m), 7,0-7,05(2H,m).

Referência Exemplo 24

20 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(2-
hidroxietoxi)fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
 similar à descrita com referência ao Exemplo 23 usando
 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4 - { [4 -
 25 (2-benziloxietoxi)fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo em
 vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)
 -4-{[4-(3benziloxipropoxi)fenil]metil}- 5 - isopropil - 1H -
 pirazolo.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,16(6H,d,J=6,8Hz), 1,89(3H,s), 2,01(3H,s), 2,03(3H,s), 2,06
(3H,s), 2,85-2,95(1H,m), 3,58(1H,d,J=16,0Hz), 3,63(1H,d,J=
16,0Hz), 3,8-3,9(1H,m), 3,9-4,0(2H,m), 4,0-4,1(2H,m), 4,1-
5 4,2(1H,m), 4,25-4,35(1H,m), 5,15-5,3(3H,m), 5,55-5,65(1H,m),
6,75-6,85(2H,m), 7,0-7,1(2H,m).

Referência Exemplo 25

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(4-
hidroxibutoxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

10 O composto título foi preparado de uma maneira
similar à descrita com referência ao Exemplo 23 usando
3-(2,3,4,6-tetraO-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(4-
benziloxibutoxi)-fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo em vez
de 3-(2,3,4,6tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3
15 -benziloxi-propóxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,1-1,2(6H,m), 1,65-1,8(2H,m), 1,8-1,95(5H,m), 2,01(3H,s),
2,03(3H,s), 2,06(3H,s), 2,85-2,95(1H,m), 3,57(1H,d,J=
16,2Hz), 3,63(1H,d,J=16,2Hz), 3,71(2H,t,J=6,3Hz), 3,8-3,9
20 (1H,m), 3,96(2H,t,J=6,2Hz), 4,14(1H,dd,J=12,4Hz, 2,4Hz),
4,31(1H,dd,J=12,4Hz, 4,1Hz), 5,15-5,3(3H,m), 5,55-5,65
(1H,m), 6,7-6,8(2H,m), 7,0-7,05(2H,m).

Referência Exemplo 26

25 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-
hidroxipropoxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
similar à descrita com referência ao Exemplo 23 usando
3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-

benziloxipropoxi)-2-metilfenil]metil) - 5 - isopropil - 1H -
pirazolo em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-
glicopiranosiloxi)4-([4-(3-benziloxipropoxi)fenil] metil) -5
-isopropil-1H-pirazolo.

5 RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,1-1,2(6H,m), 1,83(3H,s), 1,95-2,1(11H,m), 2,26(3H,s),
2,75-2,9(1H,m), 3,5(1H,d,J=16,5Hz), 3,58(1H,d,J=16,5Hz),
3,75-3,9(1H,m), 4,0-4,15(3H,m), 4,28(1H,dd,J=12,3Hz, 4,1Hz),
5,1-5,3(3H,m), 5,55(1H,d,J=7,9Hz), 6,59(1H,dd,J=8,3Hz,
10 2,5Hz), 6,69(1H,d,J=2,5Hz), 6,81(1H,d,J=8,3Hz).

Referência Exemplo 27

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-[(4-
hidroxifenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
15 similar à descrita com referência ao Exemplo 23 usando
3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4 - [(4 -
benziloxi-fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazolo em vez de
3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3 -
benziloxi- propóxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo.

20 RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,1-1,2(6H,m), 1,89(3H,s), 2,0(3H,s), 2,02(3H,s), 2,06
(3H,s), 2,85-3,0(1H,m), 3,57(1H,d,J=16,2Hz), 3,61(1H,d,
J=16,2Hz), 3,8-3,9(1H,m), 4,05-4,2(1H,m), 4,29(1H,dd,
J=12,5Hz, 4,0Hz), 4,91(1H,brs), 5,15-5,3(3H,m), 5,55-5,6
25 (1H,m), 6,65-6,75(2H,m), 6,95-7,05(2H,m).

Referência Exemplo 28

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-[(4-(2-
hidroxietoxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 23 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(2-benziloxietoxi)-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(3-benziloxipropoxi)fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,1-1,2 (6H,m), 1,83 (3H,s), 1,99 (3H,s), 2,02 (3H,s), 2,06 (3H,s), 2,26 (3H,s), 2,75-2,9 (1H,m), 3,51 (1H,d,J=16,9Hz), 3,59 (1H,d,J=16,9Hz), 3,8-3,85 (1H,m), 3,9-3,95 (2H,m), 4,0-4,1 (2H,m), 4,11 (1H,dd,J=12,5Hz, 2,5Hz), 4,28 (1H,dd,J=12,5Hz, 4,1Hz), 5,1-5,3 (3H,m), 5,55 (1H,d,J=7,9Hz), 6,6 (1H,dd,J=8,3Hz, 2,7Hz), 6,71 (1H,d,J=2,7Hz), 6,82 (1H,d,J=8,3Hz).

15 Referência Exemplo 29

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(3-azidopropoxi)fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(3-hidroxipropoxi)fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo (2,21 g) em diclorometano (35 mL) foram adicionados trietilamina (0,65 mL) e cloreto de metanosulfonila (0,33 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação foi vertida em ácido clorídrico 0,5 mol/L, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-gluco-piranosiloxi)

-5-isopropil-4-([4 - [3 - (metanosulfoniloxi)propóxi]fenil]metil)-1H-pirazolo. Este material foi dissolvido in *N,N*-dimetilformamida (20 mL). À solução foi adicionado azida de sódio (0,46 g), e a mistura foi agitada at 100° C por 1,5
 5 horas. A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água três vezes, e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia
 10 de coluna em sílica gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 1/1-1/3) para dar o composto título (1,6 g).

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,1-1,2 (6H,m), 1,89 (3H,s), 1,95-2,1 (11H,m), 2,85-2,95 (1H,m),
 3,5 (2H,t, J=6,7Hz), 3,57 (1H,d, J=15,9Hz), 3,63 (1H,d, J=15,9Hz),
 15 3,8-3,9 (1H,m), 4,0 (2H,t, J=5,9Hz), 4,1-4,2 (1H,m), 4,31 (1H,
 dd, J=12,2Hz, 4,2Hz), 5,15-5,3 (3H,m), 5,55-5,65 (1H,m), 6,7-
 6,8 (2H,m), 7,0-7,1 (2H,m).

Referência Exemplo 30

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(2-
 20)fenil]metil)-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 29 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(2 -
 hidroxietoxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo em vez de
 25 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3 -
 hidroxipropoxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,1-1,2 (6H,m), 1,89 (3H,s), 2,01 (3H,s), 2,03 (3H,s), 2,06

(3H,s), 2,85-2,95(1H,m), 3,5-3,7(4H,m), 3,8-3,9(1H,m), 4,11
(2H,t,J=5,1Hz), 4,14(1H,dd,J=12,2Hz, 2,2Hz), 4,31(1H,dd,J=
12,2Hz, 4,0Hz), 5,15-5,3(3H,m), 5,55-5,65(1H,m), 6,75-6,85
(2H,m), 7,0-7,1(2H,m).

5

Referência Exemplo 31

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(4-
azidobutoxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
similar à descrita com referência ao Exemplo 29 usando

10 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(4 -
hidróxibutóxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo em vez de
3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3 -
hidroxipropoxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

15 1,1-1,2(6H,m), 1,7-1,95(7H,m), 2,01(3H,s), 2,03(3H,s), 2,06
(3H,s), 2,85-2,95(1H,m), 3,35(2H,t,J=6,8Hz), 3,57(1H,d,J=
16,0Hz), 3,63(1H,d,J=16,0Hz), 3,8-3,9(1H,m), 3,94(2H,t,J=
6,0Hz), 4,14(1H,dd,J=12,6Hz,2,5Hz), 4,31(1H,dd,J=12,6Hz,
4,1Hz), 5,15-5,3(3H,m), 5,55-5,65(1H,m), 6,7-6,8 (2H,m),
20 7,0-7,1(2H,m).

Referência Exemplo 32

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-
azidopropoxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira

25 similar à descrita com referência ao Exemplo 29 usando
3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3 -
hidroxipropoxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo
em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)

-4-{[4-(3-hidroxipropoxi)fenil]metil}-5- isopropil - 1H - pirazolo.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,81(3H,s), 1,95-2,1(11H,m), 2,26(3H,s),
 5 2,75-2,9(1H,m), 3,45-3,55(3H,m), 3,59(1H,d,J=16,5Hz), 3,8-
 3,9(1H,m), 3,95-4,05(2H,m), 4,05-4,15(1H,m), 4,29(1H,dd,J=
 12,6Hz, 4,1Hz), 5,1-5,3(3H,m), 5,55(1H,d,J=7,9Hz), 6,57(1H,
 dd,J=8,7Hz, 2,6Hz), 6,68(1H,d,J=2,6Hz), 6,8(1H,d,J= 8,7Hz).

Referência Exemplo 33

10 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(2-
 azidoetoxi)-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 29 usando
 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(2 -
 15 hidroxietoxi)-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(3hidroxipropoxi)fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,05-1,2(6H,m), 1,82(3H,s), 2,0(3H,s), 2,02(3H,s), 2,06
 20 (3H,s), 2,27(3H,s), 2,75-2,9(1H,m), 3,45-3,65(4H,m), 3,8-3,9
 (1H,m), 4,05-4,15(3H,m), 4,29(1H,dd,J=12,2Hz, 4,2Hz), 5,1-
 5,3(3H,m), 5,56(1H,d,J=7,7Hz), 6,6(1H,dd,J=8,3Hz, 2,6Hz),
 6,71(1H,d,J=2,6Hz), 6,82(1H,d,J=8,3Hz).

EXEMPLO 1

25 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(3-
 aminopropoxi)fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(3-azidopropoxi)fenil]metil}-5-

isopropil-1H-pirazolo (1,6 g) em tetraidrofurano (25 mL) foi adicionado pó de paládio-carbono 10 % (300 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente sobre uma atmosfera de hidrogênio por 2 horas. O material insolúvel foi removido por filtração, e o solvente do filtrado foi removido sob baixa pressão para dar o composto título (1,5 g).

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,2(6H,m), 1,85-2,0(8H,m), 2,01(3H,s), 2,02(3H,s), 2,8-3,0(3H,m), 3,6(2H,s), 3,9-4,0(1H,m), 4,01(2H,t,J=6,0Hz),
 10 4,11(1H,dd,J=12,4Hz, 2,5Hz), 4,29(1H,dd,J=12,4Hz, 3,9Hz),
 5,05-5,15(2H,m), 5,25-5,35(1H,m), 5,48(1H,d,J=8,2Hz), 6,75-6,85(2H,m), 7,0-7,05(2H,m).

EXEMPLO 2

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(2-aminoetoxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 1 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetilβ-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(2 - azidoetoxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo em vez de
 20 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4 - (3 - azidopropoxi)fenil]-metil)-5-isopropil-1H-pirazolo.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,16(6H,d,J=6,9Hz), 1,89(3H,s), 2,01(3H,s), 2,03(3H,s), 2,06(3H,s), 2,85-2,95(1H,m), 3,05(2H,t,J=5,0Hz), 3,57(1H,d,J=16,0Hz), 3,63(1H,d,J=16,0Hz), 3,8-3,9(1H,m), 3,94(2H,t,J=5,0Hz), 4,1-4,2(1H,m), 4,25-4,35(1H,m), 5,15-5,3(3H,m), 5,5-5,65(1H,m), 6,75-6,8(2H,m), 7,0-7,1(2H,m).

EXEMPLO 3

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(4-aminobutoxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 1 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(4-azidobutoxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-azidopropoxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm:

- 10 1,15 (6H, d, J=6,8Hz), 1,5-1,65 (2H, m), 1,7-1,85 (2H, m), 1,88 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,76 (2H, t, J=7,1Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,56 (1H, d, J=15,7Hz), 3,62 (1H, d, J=15,7Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 3,92 (2H, t, J=6,5Hz), 4,1-4,2 (1H, m), 4,31 (1H, dd, J=12,2Hz, 4,1Hz), 5,15-5,3 (3H, m), 5,55-5,65 (1H, m), 6,7-
15 6,8 (2H, m), 6,95-7,05 (2H, m).

EXEMPLO 4

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-aminopropoxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 1 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-azidopropoxi)-2-metil-fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-azidopropoxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo.

25 RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm:

- 1,05-1,15 (6H, m), 1,82 (3H, s), 1,85-1,95 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,75-2,95 (3H, m), 3,5 (1H, d, J=16,5Hz), 3,58 (1H, d, J=16,5Hz), 3,75-3,9 (1H, m), 3,9-4,05

(2H,m), 4,05-4,2(1H,m), 4,29(1H,d,J=12,6Hz), 5,1-5,3(3H,m),
5,5-5,6(1H,m), 6,58(1H,dd,J=8,4Hz, 2,7Hz), 6,68(1H,d,J=2,7
Hz), 6,8(1H,d,J=8,4Hz).

EXEMPLO 5

5 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(2-
aminoetoxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
similar à descrita no Exemplo 1 usando 3-(2,3,4,6-
tetra-O-acetila β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4 - (2-azidoetoxi)
10 -2-metil-fenil] metil)-5-isopropil-1H-pirazolo em vez de
3-(2,3,4,6tetra-O-acetil--D-glicopiranosiloxi)-4-([4 - (3 -
azido-propóxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,82(3H,s), 2,0(3H,s), 2,02(3H,s), 2,06
15 (3H,s), 2,26(3H,s), 2,75-2,85(1H,m), 3,0-3,1(2H,m), 3,5
(1H,d,J=16,3Hz), 3,59(1H,d,J=16,3Hz), 3,8-3,9(1H,m), 3,9-4,0
(2H,m), 4,12(1H,dd,J=12,4Hz, 2,4Hz), 4,29(1H,dd,J=12,4Hz,
4,0Hz), 5,15-5,3(3H,m), 5,55(1H,d,J=7,9Hz), 6,59(1H,dd,J=
8,5Hz, 2,6Hz), 6,7(1H,d,J=2,6Hz), 6,81(1H,d,J=8,5Hz).

20 EXEMPLO 6

4-([4-(3-aminopropoxi)fenil]metil)-3-(β -D-glicopiranosiloxi)
-5-isopropil-1H-pirazolo

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-
(3-D-glicopiranosiloxi)-4-([4- β -aminopropoxi)fenil]metil)-5-
25 isopropil-1H-pirazolo (0,1 g) em metanol (2 mL) foi
adicionado metóxido de sódio (solução de metanol 28%, 0,062
mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30
minutos. A mistura da reação foi concentrada sob baixa

pressão, e o resíduo foi purificado por extração em fase sólida em ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol) para dar o composto título (57 mg).

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

5 1,05-1,15(6H,m), 1,8-1,95(2H,m), 2,8(2H,t,J=7,0Hz), 2,85-2,95(1H,m), 3,25-3,45(4H,m), 3,6-3,8(3H,m), 3,8-3,9(1H,m), 3,99(2H,t,J=6,0Hz), 5,0-5,1(1H,m), 6,7-6,85(2H,m), 7,05-7,15(2H,m).

EXEMPLO 7

10 4-([4-(2-aminoetoxi)fenil]metil)-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 6 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(2 - aminoetoxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-aminopropoxi) - fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 2,8-2,95(1H,m), 2,96(2H,t,J=5,4Hz), 3,25-20 3,45(4H,m), 3,6-3,7(2H,m), 3,73(1H,d,J=15,9Hz), 3,8-3,9(1H,m), 3,95(2H,t,J=5,4Hz), 5,05-5,1(1H,m), 6,75-6,85(2H,m), 7,05-7,15(2H,m).

EXEMPLO 8

25 4-([4-(4-aminobutoxi)fenil]metil)-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 6 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetilβ-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(4-aminobutoxi)

fenil]metil}5-isopropil-1H-pirazolo em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-aminopropoxi)fenil]-metil)-5-isopropil-1H-pirazolo.

RMN- ^1H (CD₃OD) δ ppm:

5 1,05-1,2(6H,m), 1,55-1,7(2H,m), 1,7-1,85(2H,m), 2,67(2H,t, J=7,1Hz), 2,8-2,95(1H,m), 3,25-3,45(4H,m), 3,6-3,7(2H,m), 3,73(1H,d, J=15,7Hz), 3,8-3,9(1H,m), 3,93(2H,t, J=6,3Hz), 5,0-5,15(1H,m), 6,7-6,85(2H,m), 7,05-7,15(2H,m).

EXEMPLO 9

10 4-([4-(3-aminopropoxi)-2-metilfenil]metil)-3-(β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 6 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-aminopropoxi)-2-metil-fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-amino-propóxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo.

RMN- ^1H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2(6H,m), 1,85-2,0(2H,m), 2,29(3H,s), 2,7-2,9(3H,m),
20 3,25-3,45(4H,m), 3,55-3,75(3H,m), 3,75-3,85(1H,m), 4,0(2H,t, J=5,9Hz), 4,95-5,1(1H,m), 6,62(1H,dd, J=8,4Hz, 2,5Hz), 6,71(1H,d, J=2,5Hz), 6,85(1H,d, J=8,4Hz).

EXEMPLO 10

25 3-(β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-([4-[3-(metanosulfonilamino)propóxi]fenil]metil)-1H-pirazolo

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-aminopropoxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo (0,36 g) em diclorometano (6 mL) foram

adicionados trietilamina (0,2 mL) e cloreto de metanosulfonila (0,05 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação foi vertida em ácido clorídrico 0,5 mol/L, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 1/3 - acetato de etila) para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-({4-[3-(metanosulfonilamino)-propóxi]fenil}metil)-1H-pirazolo (255 mg). Este material foi dissolvido em metanol (6 mL). À solução foi adicionado metóxido de sódio (solução metanol 28 %, 0,11 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por extração em fase sólida em ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol) para dar o composto título (0,16 g).

RMN- ^1H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,9-2,05(2H,m), 2,8-2,95(4H,m), 3,24(2H,t, J=7,0Hz), 3,3-3,45(4H,m), 3,6-3,7(2H,m), 3,73(1H,d, J=16,0Hz), 3,8-3,9(1H,m), 4,01(2H,t, J=6,1Hz), 5,0-5,15(1H,m), 6,75-6,85(2H,m), 7,05-7,15(2H,m).

25

EXEMPLO 11

3-(β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-({4-[2-(metanosulfonilamino)etóxi]fenil}metil)-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira

similar à descrita no Exemplo 10 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-(β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(2-aminoetoxi)fenil] metil)-5-isopropil-1H-pirazolo em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-aminopropoxi)fenil] metil)-5-isopropil-1H-pirazolo.

RMN- ^1H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H,m), 2,8-2,95 (1H,m), 2,97 (3H,s), 3,25-3,45 (6H,m), 3,6-3,7 (2H,m), 3,74 (1H,d,J=15,9Hz), 3,8-3,9 (1H,m), 4,03 (2H,t,J=5,4Hz), 5,0-5,15 (1H,m), 6,8-6,85 (2H,m), 7,05-7,15 (2H,m).

EXEMPLO 12

4-[(4-{3-[N-(Carbamoilmetil)-N-(metanosulfonil)amino]-propóxi}-2-metilfenil)metil]-3-(β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 10 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-[3-(carbamoil metilamino)propóxi]-2-metilfenil)metil)-5-isopropil-1H-pirazolo em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-aminopropoxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo.

RMN- ^1H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H,m), 1,95-2,1 (2H,m), 2,29 (3H,s), 2,75-2,85 (1H,m), 3,0 (3H,s), 3,25-3,4 (4H,m), 3,46 (2H,t,J=7,1Hz), 3,6-3,75 (3H,m), 3,75-3,85 (1H,m), 3,95-4,05 (4H,m), 4,95-5,05 (1H,m), 6,62 (1H,dd,J=8,3Hz, 2,7Hz), 6,72 (1H,d,J=2,7Hz), 6,85 (1H,d,J=8,3Hz).

EXEMPLO 13

4-({4-[3-(2-aminoacetilamino)propóxi]fenil}metil)-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-(3-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(3-aminopropoxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo (0,1 g) em *N,N*-dimetilformamida (1 mL) foram adicionados ácido 2-benziloxicarbonilamino acético (51 mg), 1-hidroxibenzotriazolo (33 mg) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (93 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite.

10 A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, água e salmoura sucessivamente, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob

15 baixa pressão. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente : acetato de etila - diclorometano/metanol = 30/1 - 20/1) para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi) - 4 - [(4- {3 [2 - (benziloxicarbonilamino)acetilamino]propóxi}fenil)-metil]-5-

20 isopropil-1H-pirazolo (46 mg). Este material foi dissolvido em metanol (3 mL). À solução foi adicionado pó de paládio-carbono 10 % (20 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente sobre uma atmosfera de hidrogênio por 1,5 horas. O material insolúvel foi removido por filtração, e o solvente

25 do filtrado foi removido sob baixa pressão para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-({4-[3 - (2-aminoacetilamino)propóxi]fenil}metil)-5-isopropil - 1H - pirazolo (34 mg). Este material foi dissolvido em metanol (3

mL). À solução foi adicionado metóxido de sódio (solução metanol, 0,01 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por extração em fase sólida em ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol) para dar o composto título (23 mg).

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,15(6H,m), 1,9-2,0(2H,m), 2,85-2,95(1H,m), 3,23(2H,s), 3,25-3,45(6H,m), 3,6-3,7(2H,m), 3,73(1H,d,J=16,0Hz), 3,8-3,9(1H,m), 3,98(2H,t,J=6,1Hz), 5,0-5,1(1H,m), 6,75-6,85(2H,m), 7,05-7,15(2H,m).

EXEMPLO 14

4-[(4-{3-[(S)-2-Aminopropionilamino]propóxi}fenil)metil]-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 13 usando ácido (S)-2-(benziloxycarbonilamino) propiônico em vez de ácido 2-benziloxycarbonilamino acético.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2(6H,m), 1,24(3H,d,J=6,9Hz), 1,9-2,0(2H,m), 2,8-2,95(1H,m), 3,25-3,45(7H,m), 3,6-3,8(3H,m), 3,8-3,9(1H,m), 3,98(2H,t,J=6,0Hz), 5,0-5,15(1H,m), 6,75-6,85(2H,m), 7,0-7,15(2H,m).

EXEMPLO 15

4-[(4-{3-(3-Aminopropionilamino)propóxi}fenil)metil]-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 13 usando ácido 3-

(benziloxycarbonilamino) propiônico em vez de ácido 2-benziloxycarbonilamino acético.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2(6H,m), 1,85-2,0(2H,m), 2,33(2H,t,J=6,6Hz), 2,75-
 5 2,95(3H,m), 3,25-3,45(6H,m), 3,6-3,7(2H,m), 3,73(1H,d,J=16,0Hz),
 3,8-3,9(1H,m), 3,97(2H,t,J=6,0Hz), 5,0-5,1(1H,m),
 6,7-6,85(2H,m), 7,05-7,15(2H,m).

EXEMPLO 16

4-[(4-{3-[(S)-2-Amino-3-hidroxi**propionilamino**]propóxi}-
 10 **fenil**)metil]-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-
pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 13 usando ácido (S)-2-benziloxycarbonilamino-3-hidroxi**propiônico** em vez de
 15 ácido 2-benziloxycarbonilamino acético.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2(6H,m), 1,9-2,0(2H,m), 2,8-2,95(1H,m), 3,25-3,45(7H,
 m), 3,55-3,7(4H,m), 3,73(1H,d,J=15,6Hz), 3,8-3,9(1H,m), 3,99
 (2H,t,J=6,2Hz), 5,0-5,15(1H,m), 6,75-6,85(2H,m), 7,05-7,15
 20 (2H,m).

EXEMPLO 17

4-[(4-{3-[(S)-2-Amino-3-(1H-imidazol-4-il)**propionilamino**]-
 propóxi)**fenil**)metil]-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-5isopropil-
1H-pirazolo

25 O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 13 usando ácido (S)-2-benziloxycarbonilamino-3-(1H-imidazol-4-il) **propiônico** em vez de ácido 2-benziloxycarbonilamino acético.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H,m), 1,8-1,95 (2H,m), 2,7-3,0 (3H,m), 3,25-3,45 (6H,m), 3,5-3,55 (1H,m), 3,6-3,7 (2H,m), 3,73 (1H,d,J=15,7Hz), 3,8-3,95 (3H,m), 5,0-5,15 (1H,m), 6,75-6,85 (3H,m), 7,05-7,15 (2H,m), 7,54 (1H,s).

EXEMPLO 18

4-[(4-{3-[2-Amino-2-(metil)propionilamino]propóxi}fenil)-metil]-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 13 usando ácido 2-benziloxicarbonilamino-2-metil propiônico em vez de ácido 2-benziloxicarbonilamino acético.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H,m), 1,29 (6H,s), 1,9-2,0 (2H,m), 2,8-2,95 (1H,m), 3,25-3,45 (6H,m), 3,6-3,7 (2H,m), 3,73 (1H,d,J=16,1Hz), 3,8-3,9 (1H,m), 3,98 (2H,t,J=6,1Hz), 5,0-5,15 (1H,m), 6,75-6,85 (2H,m), 7,05-7,2 (2H,m).

EXEMPLO 19

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{3-[2-(morfolin-4-il)etil]ureido]propóxi}fenil]metil)-1H-pirazolo

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(3-aminopropoxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo (97 mg) em diclorometano (3 mL) foram adicionados trietilamina (0,035 mL) e cloroformato de 4-nitrofenila (35 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. À mistura da reação foi adicionado 4-(2-aminoetil) morfolina (41 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação

foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, água e salmoura sucessivamente, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob baixa pressão. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: acetato de etila-diclorometano/metanol=10/1 - 5/1) para dar 3-(2,3,4,6tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil - 4 - {[4-(3-{3-[2-(morfolin-4-il)etil]ureido} propóxi)fenil]-metil}-1H-pirazolo (58 mg). Este material foi dissolvido em metanol (3 mL). À solução foi adicionado metóxido de sódio (solução metanol 28 %, 0,03 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por extração em fase sólida em ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol) para dar o composto título (39 mg).

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,10-1,15(6H,m), 1,85-1,95(2H,m), 2,35-2,5(6H,m), 2,85-2,95 (1H,m), 3,2-3,45(8H,m), 3,6-3,7(6H,m), 3,73(1H,d,J=15,9Hz), 3,8-3,9(1H,m), 3,97(2H,t,J=6,2Hz), 5,0-5,1(1H,m), 6,75-6,85 (2H,m), 7,05-7,15(2H,m).

EXEMPLO 20

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4- {[4-(3-{3-[2-(dimetilamino)etil]ureido}propóxi)fenil]metil}-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 19 usando *N,N*-dimetiletilenediamina em vez de 4-(2-aminoetil)

morfolina.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,15(6H,m), 1,85-1,95(2H,m), 2,26(6H,s), 2,43(2H,t,J=6,7Hz), 2,85-2,95(1H,m), 3,2-3,4(8H,m), 3,6-3,7(2H,M), 3,73
5 (1H,d,J=15,9Hz), 3,8-3,9(1H,m), 3,97(2H,t,J=6,0Hz), 5,0-5,1
(1H,m), 6,75-6,85(2H,m), 7,05-7,15(2H,m).

EXEMPLO 21

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-{[4-(3-{3-[2-hidróxi-1-
(hidroximetil)-1-(metil)etil]ureido}propóxi)fenil]-
10 metil}-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 19 usando 2-amino-2-metil-1,3propanodiol em vez de 4-(2-aminoetil) morfolina.

15 RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2(9H,m), 1,8-1,95(2H,m), 2,8-2,95(1H,m), 3,2-3,45
(6H,m), 3,5-3,8(7H,m), 3,8-3,9(1H,m), 3,97(2H,t,J=6,1Hz),
5,0-5,15(1H,m), 6,75-6,85(2H,m), 7,05-7,15(2H,m).

EXEMPLO 22

20 3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-{3-[2-hidróxi-1-
(hidroximetil)etil]ureido}propóxi)fenil]metil)-5isopropil-
1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 19 usando
25 2-amino-1,3-propanodiol em vez de 4-(2-aminoetil) morfolina.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,85-1,95(2H,m), 2,8-2,95(1H,m), 3,25-3,45
(6H,m), 3,5-3,75(8H,m), 3,8-3,9(1H,m), 3,97(2H,t,J=6,2Hz),

5,0-5,1(1H,m), 6,75-6,85(2H,m), 7,05-7,15(2H,m).

EXEMPLO 23

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[3-(2-hidroxietyl)-
ureido]propóxi}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazolo

5 O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 19 usando 2-aminoetanol em vez de 4-(2-aminoetil) morfolina.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2(6H,m), 1,85-1,95(2H,m), 2,85-2,95(1H,m), 3,21(2H,t,
10 J=5,6Hz), 3,25-3,45(6H,m), 3,55(2H,t,J=5,6Hz), 3,6-3,7(2H,
m), 3,73(1H,d,J=16,1Hz), 3,8-3,9(1H,m), 3,97(2H,t,J=6,2Hz),
5,0-5,1(1H,m), 6,75-6,85(2H,m), 7,05-7,15(2H,m).

EXEMPLO 24

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-[[4-{3-(3-[2-hidróxi-1,1-di-
15 (metil)etil]ureido}propóxi)fenil]metil]-5-isopropil-1H-
pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 19 usando 2-amino-2-metil-1-propanol em vez de 4-(2-aminoetil) morfolina.
20

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,5(6H,m), 1,22(6H,s), 1,85-1,95(2H,m), 2,8-2,95(1H,m),
3,24(2H,t,J=6,6Hz), 3,25-3,45(4H,m), 3,5(2H,s), 3,6-3,7(2H,
m), 3,73(1H,d,J=15,8Hz), 3,8-3,9(1H,m), 3,96(2H,t,J=6,2Hz),
25 5,0-5,1(1H,m), 6,75-6,85(2H,m), 7,05-7,15(2H,m).

EXEMPLO 25

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-{3-[2-
(pirrolidina-1-il)etil]ureido}propóxi)fenil]metil]-1H-

pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 19 usando 1-(2-aminoetil) pirrolidina em vez de 4-(2-aminoetil) morfolina.

5 RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2(6H,m), 1,75-1,85(4H,m), 1,85-1,95(2H,m), 2,5-2,65
(6H,m), 2,85-2,95(1H,m), 3,2-3,45(8H,m), 3,6-3,7(2H,m),
3,73(1H,d,J=15,8Hz), 3,8-3,9(1H,m), 3,97(2H,t,J=6,0Hz), 5,0-
5,1(1H,m), 6,75-6,85(2H,m), 7,05-7,15(2H,m).

10

EXEMPLO 26

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-{3-[2-hidróxi-1,1-bis-
(hidroximetil)etil]ureido}propóxi)fenil)metil]-5-isopropil-
1H-pirazolo

15 O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 19 usando tris (hidroximetil)-aminometano em vez de 4-(2-aminoetil) morfolina.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2(6H,m), 1,85-1,95(2H,m), 2,8-2,95(1H,m), 3,2-3,45
20 (6H,m), 3,55-3,7(8H,m), 3,73(1H,d,J=16,0Hz), 3,8-3,9(1H,m),
3,97(2H,t,J=6,1Hz), 5,0-5,1(1H,m), 6,75-6,85(2H,m), 7,05-
7,15(2H,m).

EXEMPLO 27

25 3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-{[4-(2-hidroxietil)-
-piperazin-1-il]carbonilamino}propóxi)-2-metilfenil]-
metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 19 usando 3-(2,3,4,6-

tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-aminopropoxi)-2-metil-fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo e 1-(2-hidr3xi-etil)piperazina em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -Dglicopiranosiloxi)-4-([4-(3-aminopropoxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo e 4-(2-aminoetil)morfolina, respectivamente.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,85-2,0(2H,m), 2,29(3H,s), 2,4-2,55(6H,m), 2,75-2,85(1H,m), 3,25-3,45(10H,m), 3,55-3,75(5H,m), 3,75-3,85(1H,m), 3,96(2H,t,J=6,1Hz), 4,95-5,05(1H,m), 6,61(1H,d,J=8,5Hz), 6,7(1H,d,J=2,6Hz), 6,85(1H,d,J=8,5Hz).

EXEMPLO 28

3-(β -D-Glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-{3-[2-hidr3xi-1-(hidroximetil)-1-(metil)etil]ureido}prop3xi)-2-metil-fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto t3tulo foi preparado de uma maneira similar 3 descrita no Exemplo 19 usando 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-aminopropoxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo e 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-aminopropoxi)fenil]-metil)-5-isopropil-1H-pirazolo e 4-(2-aminoetil)-morfolina, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,19(3H,s), 1,85-1,95(2H,m), 2,29(3H,s), 2,75-2,85(1H,m), 3,2-3,4(6H,m), 3,5-3,75(7H,m), 3,75-3,85(1H,m), 3,96(2H,t,J=6,2Hz), 4,95-5,05(1H,m), 6,62(1H,dd,J=8,6Hz,2,5Hz), 6,71(1H,d,J=2,5Hz), 6,85(1H,d,J=8,6Hz).

EXEMPLO 29

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-(3-[2-hidróxi-1,1-di-
(metil)etil]ureido}propóxi)-2-metilfenil]metil)-5isopropil-
1H-pirazolo

5 O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 19 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3 - aminopropoxi) - 2 - metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo e 2-amino-2metil-1-propanol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-aminopropoxi) fenil] metil) - 5-isopropil-1H-pirazolo e 4-(2-aminoetil) morfolina, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,23(6H,s), 1,8-1,95(2H,m), 2,29(3H,s),
 15 2,75-2,85(1H,m), 3,24(2H,t,J=6,8Hz), 3,25-3,4(4H,m), 3,5(2H,s), 3,55-3,75(3H,m), 3,75-3,85(1H,m), 3,96(2H,t,J=6,2Hz), 4,95-5,50(1H,m), 6,62(1H,dd,J=8,5Hz, 2,6Hz), 6,71(1H,d,J=2,6Hz), 6,85(1H,d,J=8,5Hz).

EXEMPLO 30

20 3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[3-(2-hidroxi)etil]-ureido}propóxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 19 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-aminopropoxi) - 2 - metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo e 2-aminoetanol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-aminopropoxi) fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo e 4-(2-aminoetil) morfolina, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H,m), 1,85-1,95 (2H,m), 2,29 (3H,s), 2,75-2,85 (1H,m),
3,22 (2H,t,J=5,7Hz), 3,25-3,4 (6H,m), 3,55 (2H,t,J=5,7Hz),
3,6-3,75 (3H,m), 3,75-3,85 (1H,m), 3,96 (2H,t,J=6,2Hz), 4,95-
5 5,50 (1H,m), 6,62 (1H,dd,J=8,2Hz, 2,4Hz), 6,71 (1H,d,J=2,4Hz),
6,85 (1H,d,J=8,2Hz).

EXEMPLO 31

4-{[4-(2-{3-[1-Carbamoil-1-(metil)etil]ureido}etóxi)-2-
metilfenil]metil}-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-
10 pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
similar à descrita no Exemplo 19 usando 3-(2,3,4,6-
tetra-O-acetilβ-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(2-aminoetoxi)-2-
metil-fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo e 2-amino-2-
15 metilpropionamida em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-
glicopiranosiloxi)-4-{[4-(3-aminopropoxi)fenil]metil} - 5 -
isopropil-1H-pirazolo e 4-(2-aminoetil) morfolina,
respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

20 1,05-1,15 (6H,m), 1,44 (6H,s), 2,29 (3H,s), 2,75-2,85 (1H,m),
3,25-3,4 (4H,m), 3,44 (2H,t,J=5,3Hz), 3,55-3,75 (3H,m), 3,75-
3,85 (1H,m), 3,95 (2H,t,J=5,3Hz), 4,95-5,05 (1H,m), 6,63 (1H,dd,
J=8,5Hz, 2,6Hz), 6,72 (1H,d,J=2,6Hz), 6,86 (1H,d,J=8,5Hz).

EXEMPLO 32

25 3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-{[4-(2-{3-[2-hidróxi-1-
(hidroximetil)-1-(metil)etil]ureido}etóxi)-2-metil-
fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira

similar à descrita no Exemplo 19 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil β -D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(2-aminoetoxi)-2-metil-fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo e 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-
 5 β -D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(3-aminopropoxi)fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo e 4-(2-aminoetil) morfolina, respectivamente.

RMN- ^1H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,2(3H,s), 2,29(3H,s), 2,75-2,85(1H,m).
 10 3,25-3,4(4H,m), 3,43(2H,t,J=5,3Hz), 3,5-3,75(7H,m), 3,75-3,85(1H,m), 3,94(2H,t,J=5,3Hz), 4,95-5,05(1H,m), 6,63(1H,dd,J=8,3Hz, 2,7Hz), 6,73(1H,d,J=2,7Hz), 6,86(1H,d,J=8,3Hz).

EXEMPLO 33

3-(β -D-Glicopiranosiloxi)-4-{[4-(2-{3-[2-hidróxi-1,1-di-
 15 (metil)etil]ureido)etóxi)-2-metilfenil]metil}-5isopropil-1H-
pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 19 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil β -D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(2-aminoetoxi)-2-metil-fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo e 2-amino-2-metil-
 20 -1-propanol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(3-aminopropoxi)fenil]metil}- 5 -isopropil-1H-pirazolo e 4-(2-aminoetil) morfolina, respectivamente.

25 RMN- ^1H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,23(6H,s), 2,29(3H,s), 2,75-2,85(1H,m),
 3,25-3,4(4H,m), 3,42(2H,t,J=5,3Hz), 3,52(2H,s), 3,55-3,75
 (3H,m), 3,75-3,85(1H,m), 3,94(2H,t,J=5,3Hz), 4,95-5,05(1H,

m), 6,63 (1H, dd, J=8,3Hz, 2,5Hz), 6,72 (1H, d, J=2,5Hz), 6,86 (1H, d, J=8,3Hz).

EXEMPLO 34

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-[(4-{3-
5 [4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propóxi]-2-metilfenil)-
metil]-5-isopropil-1H-pirazolo

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-[(4-{3-hidroxipropoxi)-2-metilfenil]-metil}-5-isopropil-1H-pirazolo (0,29 g) em diclorometano
10 (5 mL) foram adicionados trietilamina (0,08 mL) e cloreto de metanosulfonila (0,04 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação foi vertida em ácido clorídrico 0,5 mol/L, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada
15 orgânica foi lavada com água, e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-{3-(metanosulfoniloxi)propóxi]-2-metilfenil)-metil]-1H-pirazolo. Este material foi dissolvido em
20 N,N-dimetilformamida (3mL). À solução foi adicionado 1-(2-hidroxietil)piperazina (0,13 g), e a mistura foi agitada à 60° C por 9 horas. A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água gelada, e seca
25 sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: acetato de etila - diclorometano/metanol=10/1-5/1) para dar o composto

título (91 mg).

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,05-1,2 (6H,m), 1,81 (3H,s), 1,9-2,0 (5H,m), 2,02 (3H,s), 2,07
(3H,s), 2,26 (3H,s), 2,3-2,75 (12H,m), 2,75-2,9 (1H,M), 3,49
5 (1H,d,J=16,4Hz), 3,55-3,7 (3H,m), 3,8-3,9 (1H,m), 3,9-4,0 (2H,
m), 4,1-4,2 (1H,m), 4,3 (1H,dd,J=12,3Hz, 3,8Hz), 5,15-5,3 (3H,
m), 5,55 (1H,d,J=8,3Hz), 6,57 (1H,dd,J=8,6Hz, 2,7Hz), 6,68 (1H,
d,J=2,7Hz), 6,79 (1H,d,J=8,6Hz).

EXEMPLO 35

10 3-(β-D-glicopiranosiloxi)-4-[(4-(3-[4-(2-hidroxietil)-
piperazin-1-il]propóxi)-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-
pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
similar à descrita no Exemplo 6 usando 3-(2,3,4,6-
15 tetra-O-acetilβ-D-glicopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[4-(2-hidroxi-
etil)-piperazin-1-il]propóxi)-2-metilfenil)metil] - 5 -
isopropil-1H-pirazolo em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-
β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-aminopropoxi)fenil]metil)-5-
isopropil-1H-pirazolo.

20 RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H,m), 1,85-2,0 (2H,m), 2,28 (3H,s), 2,3-2,85
(13H,m), 3,25-3,4 (4H,m), 3,6-3,75 (5H,m), 3,75-3,85 (1H,m),
3,96 (2H,t,J=6,2Hz), 4,95-5,1 (1H,m), 6,6 (1H,dd,J=8,5Hz,
2,4Hz), 6,69 (1H,d,J=2,4Hz), 6,84 (1H,d,J=8,5Hz).

25 REFERÊNCIA EXEMPLO 34

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-[(4-{3-
[N'-(ciano)-S-(metil)isotioureido]propóxi}fenil)metil]-
5-isopropil-1H-pirazolo

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-[[4-(3-aminopropoxi)fenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazolo (0,19 g) em 2-propanol (2 mL) foi adicionado *S,S'*-dimetil-*N*-cianoditioiminocarbonato (57 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A mistura da reação foi purificada por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: n-hexano/acetato de etila=1/1 -diclorometano /metanol=20/1) para dar o composto título (0,19 g).

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,2(6H,m), 1,91(3H,s), 1,97(3H,s), 2,0-2,1(8H,m), 2,56(3H,s), 2,85-3,0(1H,m), 3,5-3,65(4H,m), 3,9-4,05(3H,m), 4,11(1H,dd,J=12,4Hz, 2,3Hz), 4,29(1H,dd,J=12,4Hz, 4,0Hz), 5,05-5,15(2H,m), 5,25-5,35(1H,m), 5,48(1H,d,J=8,0Hz), 6,75-6,85(2H,m), 7,0-7,1(2H,m).

EXEMPLO 36

4-({4-[3-(2-Ciano-3-metilguanidino)propóxi]fenil}metil)-3-(β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

Metilamina (40 % solução metanol, 2 mL) foi adicionada a 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-[(4-(3[*N'*-(ciano)-*S*-(metil)isotioureido] propóxi)fenil)metil]5-isopropil-1H-pirazolo (40 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi dissolvido em metanol (2 mL). À solução foi adicionado metóxido de sódio (solução metanol 28 %, 0,02 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o

resíduo foi purificado por extração em fase sólida em ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol) para dar o composto título (18 mg).

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

- 5 1,1-1,15(6H,m), 1,95-2,05(2H,m), 2,76(3H,s), 2,85-2,95(1H,m), 3,25-3,45(6H,m), 3,6-3,7(2H,m), 3,73(1H,d,J=16,2Hz), 3,8-3,9(1H,m), 4,0(2H,t,J=5,9Hz), 5,05-5,1(1H,m), 6,75-6,85(2H,m), 7,05-7,15(2H,m).

EXEMPLO 37

- 10 4-[(4-(3-[2-Ciano-3-(2-hidroxietil)guanidino]propóxi)-fenil)metil]-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

- A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-[(4-(3-[N'-(ciano)-S-(metil)isotiou
15 reido]propóxi)fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazolo (30 mg) em metanol (1 mL) foi adicionado 2-aminoetanol (0,5 mL), e a mistura foi agitada à 50 C° por toda a noite. Após o resfriamento à temperatura ambiente da mistura da reação foi adicionado metóxido de sódio (solução metanol 28 %, 0,02
20 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por extração em fase sólida em ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol) para dar o composto título (15 mg).

- 25 RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2(6H,m), 1,95-2,05(2H,m), 2,8-2,95(1H,m), 3,25-3,45(6H,m), 3,5-3,7(6H,m), 3,73(1H,d,J=15,8Hz), 3,8-3,9(1H,m), 4,0(2H,t,J=5,9Hz), 5,0-5,1(1H,m), 6,75-6,85(2H,m), 7,05-7,15

(2H,m).

EXEMPLO 38

3-(β -D-Glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-({4-[3-(sulfamoil-amino)propóxi]fenil)metil)-1H-pirazolo

5 A uma solução de isocianato de clorosulfonila (0,022 mL) em acetonitrila (1 mL) foi adicionada água (0,005 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos. Esta mistura da reação foi adicionada a uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-

10 glicopiranosiloxi)-4-({4-(3-aminopropoxi)fenil)metil) - 5 - isopropil-1H-pirazolo (51 mg) e trietilamina (0,052 mL) em diclorometano (2 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de

15 etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, e seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente:diclorometano/metanol= 30/1) para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D- glicopirano-

20 siloxi)-5-isopropil-4-({4-[3-(sulfamoilamino)propóxi]fenil)-metil)-1H-pirazolo (18 mg). Este material foi dissolvido em metanol (2 mL). À solução foi adicionado metóxido de sódio (solução metanol 28 %, 0,01 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação foi

25 concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por extração em fase sólida em ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol) para dar o composto título (3 mg).

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2(6H,m), 1,95-2,05(2H,m), 2,8-2,95(1H,m), 3,21(2H,t,
J=6,8Hz), 3,25-3,45(4H,m), 3,6-3,8(3H,m), 3,84(1H,d,J=11,6
Hz), 4,02(2H,t,J=6,0Hz), 5,0-5,15(1H,m), 6,75-6,85(2H,m),
5 7,05-7,15(2H,m).

EXEMPLO 39

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-((4-[3-
(carbamoilmetilamino)propóxi]-2-metilfenil)metil)-5-
isopropil-1H-pirazolo

10 A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-hidroxipropoxi)-2-metilfenil]-metil)-5-isopropil-1H-pirazolo (98 mg) em tetraidrofurano (2 mL) foram adicionados 2-(2-nitrobenzenossulfonilamino) acetoamida (40 mg), trifenilfosfina (45 mg) e
15 azodicarboxilato de dietila (40 % tolueno solução, 0,1 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação foi purificada por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: acetato de etila -diclorometano/metanol=10/1) para dar 3-(2,3,4,6- tetra-O-
20 acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-(3 - [N-(2-nitrobenzenossulfonil)-N-(Carbamoilmetil)amino]propóxi} -2-metilfenil)metil]-1H-pirazolo (92 mg). Este material foi dissolvido em acetonitrila (1 mL). À solução foram adicionados carbonato de cézio (0,14 g) e tiofenol (0,012
25 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, e seca sob sódio sulfato.

O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: diclorometano/metanol=10/1 - 5/1) para dar o composto título (57 mg).

5 RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,5(6H,m), 1,83(3H,s), 1,9-2,05(11H,m), 2,26(3H,s),
2,75-2,9(3H,m), 3,28(2H,s), 3,53(1H,d,J=16,1Hz), 3,58(1H,d,
J=16,1Hz), 3,85-3,95(1H,m), 4,01(2H,t,J=6,3Hz), 4,06(1H,dd,
J=12,4Hz, 2,3Hz), 4,27(1H,dd,J=12,4Hz, 4,2Hz), 5,0-5,15(2H,
10 m), 5,2-5,3(1H,m), 5,43(1H,d,J=8,0Hz), 6,61(1H,dd,J=8,5Hz,
2,6Hz), 6,71(1H,d,J=2,6Hz), 6,77(1H,d,J=8,5Hz).

EXEMPLO 40

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-((4-[3-
(carbamoilmetilamino)propóxi]fenil)metil)-5-isopropil-1H-
15 pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 39 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetilβ-D-glicopiranosiloxi) - 4 - ([4-(3-hidroxipropoxi)fenil]-metil)-5-isopropil-1H-pirazolo em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi) - 4 - ([4-(3-hidróxi -
20 propóxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,2(6H,m), 1,85-2,0(8H,m), 2,01(3H,s), 2,02(3H,s), 2,78
(2H,t,J=6,9Hz), 2,85-3,0(1H,m), 3,27(2H,s), 3,59(2H,s), 3,9-
25 4,0(1H,m), 4,01(2H,t,J=6,2Hz), 4,11(1H,dd,J=12,5Hz, 2,3Hz),
4,3(1H,dd,J=12,5Hz, 4,0Hz), 5,05-5,15(2H,m), 5,25-5,35(1H,
m), 5,47(1H,d,J=8,4Hz), 6,75-6,85(2H,m), 7,0-7,05(2H,m).

EXEMPLO 41

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-[3-D-glicopiranosiloxi)-4-[(4-{3-
[(S)-1-(carbamoil)etilamino]propóxi}fenil)metil]-5isopropil-
1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
5 similar à descrita no Exemplo 39 usando 3-(2,3,4,6-
tetra-O-acetil β -D-glicopiranosiloxi) - 4 - {[4 - (3-hidroxi-
propoxi)fenil]-metil}-5-isopropil-1H-pirazolo e (S)-2-
(2-nitrobenzenossulfonilamino) propionamida em vez de
3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-[[4-(3 -
10 hidroxipropoxi)-2metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazolo e
2-(2-nitrobenzenossulfonilamino)acetoamida, respectivamente.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,2(6H,m), 1,27(3H,d,J=6,9Hz), 1,85-2,0(8H,m), 2,01(3H,
s), 2,02(3H,s), 2,65-2,8(2H,m), 2,85-3,0(1H,m), 3,59(2H,s),
15 3,9-4,05(3H,m), 4,11(1H,dd,J=12,5Hz, 2,2Hz), 4,3(1H,dd,J=
12,5Hz, 3,9Hz), 5,05-5,15(2H,m), 5,25-5,35(1H,m), 5,48(1H,d,
J=7,8Hz), 6,75-6,85(2H,m), 7,0-7,05(2H,m).

EXEMPLO 42

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-
20 [(4-{3-[1-carbamoil-1-(metil)etilamino]propóxi}fenil)
metil]-5isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
similar à descrita no Exemplo 39 usando 3-(2,3,4,6-tetra-
O-acetil β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4 - (3-hidroxipropoxi)
25 fenil]-metil)-5-isopropil-1H-pirazolo e 2-metil-2-(2-
nitrobenzenossulfonilamino) propionamida em vez de
3-(2,3,4,6tetra-O-acetil--D-glicopiranosiloxi)-4- [[4 - (3 -
hidróxi-propóxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazolo

e 2-(2-nitrobenzenossulfonilamino)acetoamida, respectivamente.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H,m), 1,31 (6H,s), 1,85-2,0 (8H,m), 2,01 (3H,s),
 5 2,02 (3H,s), 2,6-2,8 (2H,m), 2,85-3,0 (1H,m), 3,59 (2H,s),
 3,9-4,0 (1H,m), 4,02 (2H,t,J=6,1Hz), 4,11 (1H,dd,J=12,5Hz,
 2,6Hz), 4,3 (1H,dd,J=12,5Hz,4,1Hz), 5,05-5,15 (2H,m), 5,25-
 5,35 (1H,m), 5,48 (1H,d,J=8,2Hz), 6,75-6,85 (2H,m), 7,0-7,05
 (2H,m).

10

EXEMPLO 43

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-[2-(carbamoilmetilamino)etóxi]-2-metilfenil]metil)-5isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
 15 similar à descrita no Exemplo 39 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetilβ-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(2-hidroxietoxi)-2-metil-fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo em vez de
 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(3-hidroxipropóxi)-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-1H-
 20 pirazolo.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H,m), 1,83 (3H,s), 1,96 (3H,s), 2,0 (3H,s), 2,02
 (3H,s), 2,26 (3H,s), 2,75-2,9 (1H,m), 2,96 (2H,t,J=5,2Hz),
 3,32 (2H,s), 3,53 (1H,d,J=16,6Hz), 3,59 (1H,d,J=16,6Hz),
 25 3,85-3,95 (1H,m), 4,03 (2H,t,J=5,2Hz), 4,06 (1H,dd,J=12,3
 Hz,2,0Hz), 4,27 (1H,dd,J=12,3Hz,4,2Hz), 5,0-5,15 (2H,m),
 5,2-5,35 (1H,m), 5,43 (1H,d,J=8,0Hz), 6,64 (1H,dd,J=8,5Hz,
 2,3Hz), 6,74 (1H,d,J=2,3Hz), 6,78 (1H,d,J=8,5Hz).

EXEMPLO 44

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-[(4-(2-
[2-(carbamoil)etilamino]etóxi)-2-metilfenil)metil]-5-
isopropil-1H-pirazolo

5 O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 39 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(2-hidroxietoxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo e 3-(2-nitrobenzenossulfonilamino) propionamida em vez de
 10 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-hidroxipropóxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo e 2-(2-nitrobenzenossulfonilamino) acetoamida, respectivamente.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

15 1,05-1,15 (6H,m), 1,83 (3H,s), 1,96 (3H,s), 2,0 (3H,s), 2,02 (3H,s), 2,26 (3H,s), 2,47 (2H,t,J=6,7Hz), 2,75-2,9 (1H,m), 2,9-3,05 (4H,m), 3,53 (1H,d,J=16,4Hz), 3,59 (1H,d,J=16,4Hz), 3,85-3,95 (1H,m), 4,0-4,1 (3H,m), 4,27 (1H,dd,J=12,5,4,1Hz), 5,0-5,15 (2H,m), 5,25-5,35 (1H,m), 5,43 (1H,d,J=8,2Hz), 6,64
 20 (1H,dd,J=8,3Hz,2,6Hz), 6,75 (1H,d,J=2,6Hz), 6,79 (1H,d,J=8,3 Hz).

EXEMPLO 45

4-([4-[3-(Carbamoilmetilamino)propóxi]-2-metilfenil]-
metil)-3-(β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

25 O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 6 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-[3-(carbamoil-metilamino)propóxi]-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-

pirazolo em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-aminopropoxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo.

RMN- ^1H (CD₃OD) δ ppm:

5 1,05-1,15(6H,m), 1,85-2,0(2H,m), 2,28(3H,s), 2,7-2,85(3H,m),
3,24(2H,s), 3,25-3,4(4H,m), 3,6-3,75(3H,m), 3,75-3,85(1H,m),
4,01(2H,t,J=6,1Hz), 4,95-5,05(1H,m), 6,62(1H,dd,J=8,4Hz,
2,4Hz), 6,71(1H,d,J=2,4Hz), 6,85(1H,d,J=8,4Hz).

EXEMPLO 46

10 4-([4-[3-(Carbamoilmetilamino)propóxi]fenil]metil)-3-(β -
D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 6 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-[3-(carbamoil -
15 metilamino)-propóxi]fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3aminopropoxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo.

RMN- ^1H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H,m), 1,85-2,0 (2H,m), 2,75 (2H,t,J=6,9Hz), 2,8-
20 2,95 (1H,m), 3,25 (2H,s), 3,3-3,45 (4H,m), 3,6-3,7 (2H,m),
3,73 (1H,d,J=16,3Hz), 3,8-3,9 (1H,m), 4,02 (2H,t,J=6,0Hz),
5,0-5,1 (1H,m), 6,75-6,85 (2H,m), 7,05-7,15 (2H,m).

EXEMPLO 47

25 4-([4-[3-[(S)-1-(Carbamoil)etilamino]propóxi]fenil]-
metil]-3-(β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 6 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-[3 - [(S) - 1 -

(carbamoil)etilamino]propóxi}fenil)metil]-5-isopropil- 1H -
pirazolo em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-
glicopiranosiloxi)-4-{[4-(3-aminopropoxi)fenil]metil}-5-isop
ropil-1H-pirazolo.

5 RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2(6H,m), 1,26(3H,d,J=7,0Hz), 1,85-2,0(2H,m), 2,6-2,75
(2H,m), 2,8-2,95(1H,m), 3,19(1H,q,J=7,0Hz), 3,25-3,45(4H,m),
3,6-3,7(2H,m), 3,73(1H,d,J=16,0Hz), 3,8-3,9(1H,m), 4,0(2H,t,
J=6,2Hz), 5,0-5,15(1H,m), 6,75-6,85(2H,m), 7,05-7,15(2H,m).

10

EXEMPLO 48

4-[(4-{3-[1-Carbamoil-1-(metil)etilamino]propóxi}fenil)-
metil]-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
similar à descrita no Exemplo 6 usando 3-(2,3,4,6-
15 tetra-O-acetilβ-D-glicopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-carbamoil-
1-(metil)-etilamino]propóxi}fenil)metil]-5-isopropil- 1H -
pirazolo em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-
glicopiranosiloxi)4-([4-(3-aminopropoxi)fenil]metil} - 5 -
isopropil-1H-pirazolo.

20 RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2(6H,m), 1,29(6H,s), 1,85-1,95(2H,m), 2,65(2H,t,J=
7,1Hz), 2,8-2,95(1H,m), 3,25-3,45(4H,m), 3,6-3,7(2H,m),
3,73(1H,d,J=15,9Hz), 3,8-3,9(1H,m), 4,02(2H,t,J=5,9Hz), 5,0-
5,1(1H,m), 6,75-6,85(2H,m), 7,05-7,15(2H,m).

25

EXEMPLO 49

4-[(4-[2-(Carbamoilmetilamino)etóxi]-2-metilfenil)-
metil]-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira

similar à descrita no Exemplo 6 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-[2-(carbamoil-metilamino)-etóxi]-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-aminopropoxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo.

RMN- ^1H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 2,29(3H,s), 2,75-2,85(1H,m), 2,94(2H,t, J=5,2Hz), 3,25-3,4(6H,m), 3,6-3,75(3H,m), 3,75-3,85(1H,m), 4,02(2H,t, J=5,2Hz), 4,95-5,1(1H,m), 6,64(1H,dd, J=8,4Hz, 2,5 Hz), 6,74(1H,d, J=2,5Hz), 6,86(1H,d, J=8,4Hz).

EXEMPLO 50

4-[(4-{2-[2-(Carbamoil)etilamino]etóxi}-2-metilfenil)-metil]-3-(β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 6 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[2-(carbamoil)etilamino]-etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazolo em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-aminopropoxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo.

EXEMPLO 51

4-[(4-{3-[1-Carbamoil-1-(metil)etilamino]propóxi}-2-metilfenil)metil]-3-(β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-hidroxipropoxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo (0,25 g) em tetraidrofurano

(2 mL) foram adicionados 2-metil-2-(2-nitrobenzenosulfonilamino)-propionamida (0,14 g), trifenilfosfina (0,12 g) e azodicarboxilato de dietila (solução de tolueno 40 %, 0,26 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação foi purificada por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: n-hexano/acetato de etila=1/4- diclorometano/metanol=20/1) para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-([4-(3-(N - (2-nitrobenzenossulfonil) - N - [1 - carbamoil -1-(metil)etil]amino)propóxi)-2-metilfenil]-metil)-1H-pirazolo (0,32 g). Este material foi dissolvido em acetonitrila (3 mL). À solução foram adicionados carbonato de cézio (0,46 g) e tiofenol (0,038 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura sucessivamente, e seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: n-hexano/acetato de etila=1/5- diclorometano/metanol=15/1-10/1) para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-[1-carbamoil-1-(metil)etilamino]propóxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazolo (20 mg). Este material foi dissolvido em metanol (1 mL). À solução foi adicionado metóxido de sódio (solução metanol 28 %, 0,01 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado

por extração em fase sólida em ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol) para dar o composto título (11 mg).

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

5 1,05-1,15(6H,m), 1,29(6H,s), 1,85-1,95(2H,m), 2,29(3H,s),
2,65(2H,t,J=6,9Hz), 2,75-2,85(1H,m), 3,25-3,4(4H,m), 3,55-
3,75(3H,m), 3,75-3,85(1H,m), 4,01(2H,t,J=6,1Hz), 4,95-5,05
(1H,m), 6,61(1H,dd,J=8,5Hz, 2,6Hz), 6,7(1H,d,J=2,6Hz), 6,85
(1H,d,J=8,5Hz).

10

EXEMPLO 52

4-[(4-{3-[2-(Carbamoil)etilamino]propóxi}-2-metilfenil)-
metil]-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 51 usando
15 3-(2-nitrobenzenossulfonilamino) propionamida em vez de
2-metil-2-(2-nitrobenzeno-sulfonilamino) propionamida.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,85-2,0(2H,m), 2,29(3H,s), 2,42(2H,t,J=6,9
Hz), 2,7-2,9(5H,m), 3,25-3,4(4H,m), 3,6-3,75(3H,m), 3,75-
20 3,85(1H,m), 3,99(2H,t,J=6,2Hz), 4,95-5,05(1H,m), 6,62(1H,dd,
J=8,4Hz, 2,4Hz), 6,71(1H,d,J=2,4Hz), 6,85(1H,d,J=8,4Hz).

EXEMPLO 53

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-[(4-{(R)-2-hidróxi-3-[2-hidróxi-
1-(hidroximetil)-1-(metil)etilamino]propóxi}-
25 fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazolo

Uma mistura de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-[(4-hidroxifenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazolo (0,55 g), (R)-1-(3-nitrobenzenossulfoniloxi)-

2,3-epoxipropano (0,38 g) e carbonato de césio (0,57 g) em *N,N*-dimetilformamida (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas. A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura sucessivamente, e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: *n*-hexano/acetato de etila = 2/1) para dar 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-({4-[(*R*)-2,3-epoxipropxi]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazolo (0,4 g). Este material (43 mg) foi dissolvido em etanol (1,5 mL). À solução foi adicionado 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol (51 mg), e a mistura foi agitada à 75° C por 14 horas. À mistura da reação foi adicionado 1 mol/L solução de hidróxido de sódio aquoso (0,28 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação foi purificada diretamente por cromatografia em coluna preparativa de fase reversa (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μ m, 120 , 20 x 50 mm, vazão 30 mL/minuto de gradiente linear, água/metanol = 90/10 - 10/90) para dar o composto título (12 mg).

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,0 (3H, s), 1,05-1,15 (6H, m), 2,68 (1H, dd, *J*=11,6 Hz, 8,1 Hz), 2,78 (1H, dd, *J*=11,6 Hz, 3,8 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,55 (8H, m), 3,6-3,7 (2H, m), 3,73 (1H, d, *J*=16,1 Hz), 3,8-4,0 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m).

EXEMPLO 54

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-({4-[(R)-2-hidróxi-3-(2-hidroxi-etil-amino)propóxi]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 53 usando 2-aminoetanol em vez de 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2(6H,m), 2,65-2,95(5H,m), 3,25-3,45(4H,m), 3,6-3,8(5H,m), 3,8-3,9(1H,m), 3,91(2H,d,J=5,4Hz), 4,0-4,1(1H,m), 5,0-5,1(1H,m), 6,75-6,85(2H,m), 7,05-7,15(2H,m).

EXEMPLO 55

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-guanidinopropoxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-aminopropoxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo (70 mg) em tetraidrofurano (3 mL) foi adicionado N-(benziloxicarbonil)-1H-pirazolo-1-carboxamidina (0,27 g), e a mistura foi agitada à 60° C por 20 horas. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 1/1 - acetato de etila - acetato de etila/etanol = 10/1) para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-({4-[3-(N'-benziloxicarbonilguanidino)propóxi]-2-metilfenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazolo (50 mg). Este material foi dissolvido em metanol (1 mL). À solução foi adicionado metóxido de sódio (solução metanol 28 %, 0,01 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A

mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por extração em fase sólida em ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol) para dar 4-({4-[3-(*N'*-benziloxicarbonilguanidino)propóxi]-2-metilfenil}metil)-3-(β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H -
 5 pirazolo (35 mg). Este material foi dissolvido em metanol (2 mL). À solução foi adicionado pó de paládio-carbono 10 % (15 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente sobre uma atmosfera de hidrogênio por 2 horas. O material
 10 insolúvel foi removido por filtração, e o solvente do filtrado foi removido sob baixa pressão para dar o composto título (27 mg).

RMN- ^1H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2(6H,m), 1,95-2,02(2H,m), 2,29(3H,s), 2,75-2,9(1H,m),
 15 3,25-3,45(6H,m), 3,55-3,75(1H,m), 4,01(2H,t,J=5,7Hz), 4,95-5,05(1H,m), 6,64(1H,dd,J=8,6Hz, 2,5Hz), 6,73(1H,d,J=2,5Hz), 6,87(1H,d,J=8,6Hz).

EXEMPLO 56

3-(β -D-Glicopiranosiloxi)-4-{[4-(2-guanidinoetoxi)-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo
 20

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 55 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi) - 4 - {[4-(2-aminoetoxi)-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo em vez de
 25 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi) - 4-{[4-(3-aminopropoxi)-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo.

RMN- ^1H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 2,3(3H,s), 2,75-2,9(1H,m), 3,25-3,4(4H,m),

3,55 (2H, t, J=5,0 Hz), 3,6-3,75 (3H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 4,06 (2H, t, J=5,0 Hz), 5,02 (1H, d, J=7,0 Hz), 6,65 (1H, dd, J=8,5 Hz, 2,6 Hz), 6,88 (1H, d, J=8,5 Hz).

EXEMPLO 57

5 3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[2-hidróxi-1,1-di-
(metil)etilamino]propóxi}-2-metilfenil)metil]-5isopropil-1H-
pirazolo

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-hidroxiopropoxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo (1 g) em diclorometano (16 mL) foram adicionados trietilamina (0,29 mL) e cloreto de metanosulfonila (0,15 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura da reação foi vertida em ácido clorídrico 0,5 mol/L, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil - 4 - ([4-[3(metanosulfoniloxi)propóxi] - 2 - metilfenil]metil)-1H-pirazolo (1,12 g). O 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-([4-[3-(metano-sulfoniloxi)propóxi]-2-metilfenil]metil)-1H-pirazolo obtido (0,2 g) foi dissolvido em um solvente misturado de acetonitrila (2 mL) e etanol (2 mL). À solução foram adicionados 2-amino-2-metil-1-propanol (0,25 g) e a quantidade catalítica de iodeto de sódio, e a mistura foi agitada à 60° C por 2 dias, A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi dissolvido em

metanol (3 mL). À solução foi adicionado metóxido de sódio (solução metanol 28 %, 0,16 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por extração em fase sólida em ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol) para dar o composto título (0,13 g).

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,0-1,15(12H,m), 1,85-2,0(2H,m), 2,29(3H,s), 2,65-2,85(3H,m), 3,25-3,4(6H,m), 3,6-3,75(3H,m), 3,75-3,85(1H,m), 4,0(2H,t,J=5,6Hz), 4,95-5,05(1H,m), 6,62(1H,dd,J=8,5Hz, 2,6Hz), 6,71(1H,d,J=2,6Hz), 6,85(1H,d,J=8,5Hz).

EXEMPLO 58

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-([4-[3-(2-hidroxietilamino)-propóxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 57 usando 2-aminoetanol em vez de 2-amino-2-metil-1-propanol.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,9-2,0(2H,m), 2,29(3H,s), 2,7-2,85(5H,m), 3,25-3,4(4H,m), 3,55-3,75(5H,m), 3,75-3,85(1H,m), 4,0(2H,t,J=5,9Hz), 4,95-5,50(1H,m), 6,62(1H,dd,J=8,5Hz, 2,5Hz), 6,71(1H,d,J=2,5Hz), 6,85(1H,d,J=8,5Hz).

EXEMPLO 59

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etilamino]propóxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira

similar à descrita no Exemplo 57 usando 2-amino-1,3-propanodiol em vez de 2-amino-2-metil-1-propanol.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

5 1,05-1,15(6H,m), 1,9-2,0(2H,m), 2,29(3H,s), 2,65-2,9(4H,m),
3,25-3,4(4H,m), 3,54(2H,dd,J=11,1Hz, 5,8Hz), 3,55-3,75(5H,
m), 3,75-3,85(1H,m), 4,01(2H,t,J=6,0Hz), 4,95-5,05(1H,m),
6,62(1H,dd,J=8,6Hz, 2,5Hz), 6,72(1H,d,J=2,5Hz), 6,85(1H,d,
J=8,6Hz).

10

EXEMPLO 60

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etilamino]propóxi)fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
15 similar à descrita no Exemplo 57 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetilβ-D-glicopiranosiloxi) - 4 - {[4-(3-hidroxi-propoxi)fenil]-metil)-5-isopropil-1H-pirazolo e 2-amino-1,3-propanodiol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-hidroxipropoxi)-2-metilfenil
20]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo e 2-amino-2-metil-1-propanol, respectivamente.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2(6H,m), 1,9-2,0(2H,m), 2,65-2,75(1H,m), 2,8-2,95(3H,
m), 3,25-3,45(4H,m), 3,54(2H,dd,J=11,2Hz, 5,9Hz), 3,55-3,7
25 (4H,m), 3,73(1H,d,J=15,8Hz), 3,8-3,9(1H,m), 4,02(2H,t,J=6,1Hz), 5,0-5,15(1H,m), 6,75-6,85(2H,m), 7,05-7,15(2H,m).

EXEMPLO 61

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-[(4-(3-[2-hidróxi-1,1-di-

(metil)etilamino]propóxi)fenil]metil]-5-isopropil-1H-
pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 57 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil β - D - glicopiranosiloxi) -4 -([4-(3-hidroxi-propoxi)fenil]-metil)-5-isopropil-1H-pirazolo em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3 - hidroxipropoxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

10 1,0-1,15(12H,m), 1,85-2,0(2H,m), 2,65-2,8(2H,m), 2,8-2,95
(1H,m), 3,25-3,45(6H,m), 3,6-3,8(3H,m), 3,8-3,9(1H,m), 3,95-
4,05(2H,m), 5,0-5,15(1H,m), 6,75-6,85(2H,m), 7,05-
7,15(2H,m).

EXEMPLO 62

15 3-(β -D-Glicopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[2-hidróxi-1-
(hidroximetil)etilamino]etóxi)-2-metilfenil]metil]-5--
isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 57 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi) - 4 - {[4-(2- hidroxietoxi) - 2 - metil-fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo e 2-amino-1,3-propanodiol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-hidroxipropoxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo e 2-amino-2-metil-1-
25 propanol, respectivamente.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 2,29(3H,s), 2,7-2,85(2H,m), 3,04(2H,t,J=
5,2Hz), 3,25-3,4(4H,m), 3,55(2H,dd,J=11,2Hz, 5,8Hz), 3,6-

3,75 (5H,m), 3,75-3,85 (1H,m), 4,06 (2H,t, J=5,2Hz), 4,95-5,1 (1H,m), 6,65 (1H,dd, J=8,5Hz, 2,7Hz), 6,75 (1H,d, J=2,7Hz), 6,87 (1H,d, J=8,5Hz).

EXEMPLO 63

5 3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-([4-[2-(2-hidroxi-etilamino)-etóxi]-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 57 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetilβ-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo e 2-aminoetanol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosil-oxi)-4-([4-(3-hidroxi-propoxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo e 2-amino-2-metil-1-propanol, respectivamente.

15 RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H,m), 2,29 (3H,s), 2,75-2,85 (3H,m), 2,99 (2H,t, J=5,2Hz), 3,25-3,4 (4H,m), 3,6-3,75 (5H,m), 3,75-3,85 (1H,m), 4,05 (2H,t, J=5,2Hz), 4,95-5,1 (1H,m), 6,65 (1H,dd, J=8,4Hz, 2,4 Hz), 6,74 (1H,d, J=2,4Hz), 6,87 (1H,d, J=8,4Hz).

20 EXEMPLO 64

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-([4-[3-(3-piridil-metilamino)propóxi]fenil]metil)-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 57 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-hidroxi-propoxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo e 3-picolilamina em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-hidroxi-propoxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

e 2-amino-2-metil-1-propanol, respectivamente.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,9-2,0(2H,m), 2,77(2H,t,J=7,2Hz), 2,8-2,95
(1H,m), 3,25-3,45(4H,m), 3,6-3,7(2H,m), 3,73(1H,d,J=16,3Hz),
5 3,75-3,9(3H,m), 4,0(2H,t,J=6,0Hz), 5,0-5,1(1H,m), 6,7-6,8
(2H,m), 7,05-7,15(2H,m), 7,35-7,45(1H,m), 7,8-7,85(1H,m),
8,4-8,45(1H,m), 8,5-8,55(1H,m).

EXEMPLO 65

4-{[4-(2-Aminoetoxi)-2-metilfenil]metil}-3-(β-D-
10 glucopiranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
similar à descrita no Exemplo 6 usando 3-(2,3,4,6-tetra
-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(2-aminoetoxi) - 2 -
metil-fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo em vez de
15 3-(2,3,4,6tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4- (3 -
amino-propóxi)fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 2,29(3H,s), 2,7-2,85(1H,m), 2,99(2H,t,J=
5,2Hz), 3,25-3,4(4H,m), 3,55-3,75(3H,m), 3,75-3,85(1H,m),
20 3,97(2H,t,J=5,2Hz), 4,95-5,05(1H,m), 6,64(1H,dd,J=8,6Hz,
2,7Hz), 6,86(1H,d,J=8,6Hz).

EXEMPLO 66

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-{[4-[3-(3-hidroxipropilamino)-
propóxi]-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo

25 O composto título foi preparado de uma maneira
similar à descrita no Exemplo 57 usando 3-amino-1-propanol
em vez de 2-amino-2-metil-1-propanol.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H,m), 1,7-1,8 (2H,m), 1,9-2,0 (2H,m), 2,29 (3H,s),
2,65-2,85 (5H,m), 3,25-3,4 (4H,m), 3,55-3,75 (5H,m), 3,75-3,85
(1H,m), 3,99 (2H,t, J=6,1Hz), 4,95-5,05 (1H,m), 6,61 (1H,dd, J=
8,5Hz, 2,5Hz), 6,7 (1H,d, J=2,5Hz), 6,85 (1H,d, J=8,5Hz).

5

EXEMPLO 67

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[2-hidróxi-1-
(hidroximetil)-1-(metil)etilamino]propóxi)-2-metilfenil)-
metil]-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
10 similar à descrita no Exemplo 57 usando 2-amino-2-
metil-1,3-propanodiol em vez de 2-amino-2-metil-1-propanol.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,01 (3H,s), 1,05-1,15 (6H,m), 1,85-2,0 (2H,m), 2,29 (3H,s),
2,7-2,85 (3H,m), 3,25-2,85 (3H,m), 3,25-3,4 (4H,m), 3,4-3,55
15 (4H,m), 3,6-3,75 (3H,m), 3,75-3,85 (1H,m), 4,01 (2H,t, J=6,0Hz),
4,95-5,05 (1H,m), 6,62 (1H,dd, J=8,3Hz, 2,6Hz), 6,72 (1H,d, J=
2,6Hz), 6,84 (1H,d, J=8,3Hz).

EXEMPLO 68

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[2-hidróxi-1-
20 (hidroximetil)-1-(metil)etilamino]etóxi}-2-metilfenil)-
metil]-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
similar à descrita no Exemplo 57 usando 3-(2,3,4,6-
tetra-O-acetilβ-D-glicopiranosiloxi)-4-[[4-(2-hidroxietoxi)
25 -2-metil-fenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazolo e 2-amino-2-
metil-1,3-propanodiol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-
D-glicopiranosiloxi) - 4 - [[4-(3-hidroxipropoxi)-2-metil-
fenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazolo e 2-amino-2-metil-

1-propanol, respectivamente.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,01(3H,s), 1,05-1,15(6H,m), 2,29(3H,s), 2,7-2,85(1H,m),
2,92(2H,t,J=5,3Hz), 3,25-3,4(4H,m), 3,4-3,55(4H,m), 3,6-3,55
5 (3H,m), 3,75-3,85(1H,m), 4,02(2H,t,J=5,3Hz), 4,95-5,05(1H,
m), 6,64(1H,dd,J=8,4Hz, 2,7Hz), 6,74(1H,d,J=2,7Hz), 6,86(1H,
d,J=8,4Hz)

EXEMPLO 69

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[2-hidróxi-1,1-bis-
10 (hidroximetil)etilamino]propóxi}fenil)metil]-5isopropil-1H-
pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
similar à descrita no Exemplo 57 usando 3-(2,3,4,6-tetra-
-O-acetilβ-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3- hidroxipropoxi)
15 fenil]-metil)-5-isopropil-1H-pirazolo e tris(hidroximetil)-
aminometano em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-
β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-hidroxipropoxi)-2-metil-feni
l]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo e 2-amino-2-metil-
1-propanol, respectivamente.

20 RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2(6H,m), 1,85-2,0(2H,m), 2,75-2,95(3H,m), 3,25-3,4
(4H,m), 3,56(6H,s), 3,6-3,75(3H,m), 3,8-3,9(1H,m), 4,02(2H,
t,J=6,1Hz), 5,0-5,1(1H,m), 6,75-6,85(2H,m), 7,05-7,15(2H,m).

EXEMPLO 70

25 3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-([4-[2-(3-hidroxipropilamino)-
etóxi]-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
similar ao descrito no Exemplo 57 usando 3-(2,3,4,6-

tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi) - 4 - {[4 - (2 -
hidroxietoxi)-2-metil-fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo e
3-amino-1-propanol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-
glicopiranosiloxi)-4-{[4-(3-hidroxipropoxi)-2-metilfenil] -
5 metil)-5-isopropil-1H-pirazolo e 2-amino-2-metil-1-propanol,
respectivamente.

RMN- ^1H (CD_3OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H,m), 1,7-1,8 (2H,m), 2,29 (3H,s), 2,65-2,85 (3H,m),
2,94 (2H,t, J=5,2Hz), 3,25-3,4 (4H,m), 3,55-3,75 (5H,m), 3,75-
10 3,85 (1H,m), 4,03 (2H,t, J=5,2Hz), 4,95-5,05 (1H,m), 6,64 (1H,dd,
J=8,1Hz, 2,4Hz), 6,74 (1H,d, J=2,4Hz), 6,86 (1H,d, J=8,1Hz).

EXEMPLO 71

3-(β -D-Glicopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[2-hidróxi-1,1-bis-
(hidroximetil)etilamino}propóxi)-2-metilfenil]metil]
15 5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
similar à descrita no Exemplo 57 usando tris(hidroximetil)-
aminometano em vez de 2-amino-2-metil-1-propanol.

RMN- ^1H (CD_3OD) δ ppm:

20 1,05-1,15 (6H,m), 1,85-1,95 (2H,m), 2,28 (3H,s), 2,75-2,85 (3H,
m), 3,25-3,4 (4H,m), 3,56 (6H,s), 3,6-3,75 (3H,m), 3,75-3,85
(1H,m), 4,01 (2H,t, J=6,0Hz), 4,95-5,05 (1H,m), 6,62 (1H,dd, J=
8,5Hz, 2,5Hz), 6,71 (1H,d, J=2,5Hz), 6,84 (1H,d, J=8,5Hz).

Referência Exemplo 35

25 2-[2-Amino-2-(metil)propionilamino]etanol

A uma solução de ácido 2-
benziloxicarbonilamino-2-(metil)propionico (1 g) em
tetraidrofurano (5 mL) foi adicionado 1,1'-carbonilbis-1H-

imidazolo (889 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. À mistura da reação foi adicionado 2-aminoetanol (0,38 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura da reação foi purificada por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: diclorometano/metanol=20/1) para dar 2-[2-benziloxicarbonilamino-2-(metil)propionilamino]etanol (973 mg). Este material foi dissolvido em metanol (5 mL). À solução foi adicionado pó de paládio-carbono 10 % (200 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente sobre uma atmosfera de hidrogênio por toda a noite. O material insolúvel foi removido por filtração, e o solvente do filtrado foi removido sob baixa pressão para dar o composto título (505 mg).

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:
1,31(6H,s), 3,25-3,35(2H,m), 3,6(2H,t,J=5,7Hz).

Referência Exemplo 36

4-Metil-1-[2-amino-2-(metil)propionil]piperazina

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 35 usando 1-metilpiperazina em vez de 2-aminoetanol.

RMN-¹H(DMSO-d₆) δ ppm:

1,24(6H,s), 1,83(2H,brs), 2,16(3H,s), 2,26(4H,t,J=5,0Hz), 3,5-3,95(4H,Br).

Referência Exemplo 37

2-[2-Amino-2-(metil)propionilamino]-2-metil-1-propanol

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 35 usando

2-amino-2-metil-1-propanol em vez de 2-aminoetanol.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,28 (12H,s), 3,55 (2H,s)

Referência Exemplo 38

5 3-[2-Amino-2-(metil)propionilamino]-1-propanol

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 35 usando 3-amino-1-propanol em vez de 2-aminoetanol.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

10 1,16 (6H,s), 1,5-1,6 (2H,m), 1,89 (2H,brs), 3,05-3,15 (2H,m),
3,35-3,45 (2H,m), 4,43 (1H,t, J=5,3Hz), 7,8-7,95 (1H,br).

Referência Exemplo 39

N-[2-Amino-2-(metil)propionil]morfolina

15 O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 35 usando morfolina em vez de 2-aminoetanol.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm:

1,25 (6H,s), 1,75-2,3 (2H,br), 3,45-3,6 (4H,m), 3,65-3,95 (4H,br).

20 EXEMPLO 72

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-(2-hidroxietil-carbamoil)-1-(metil)etilamino]propóxi}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazolo

25 A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(3-hidroxipropoxi)fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo (0,77 g) em diclorometano (5 mL) foram adicionados trietilamina (0,26 mL) e cloreto de metanosulfonila (0,12 mL), e a mistura foi agitada à

temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura da reação foi vertida em ácido clorídrico 0,5 mol/L, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, e seca sob sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-({4-[3-(metanosulfoniloxi)-propóxi]fenil}metil)-1H-pirazolo (0,85 g). O 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-({4-[3-(metanosulfoniloxi)-propóxi]fenil}-metil)-1H-pirazolo obtido (0,2 g) foi dissolvido em um solvente misturado de acetonitrila (1,5 mL) e etanol (1,5 mL). À solução foram adicionados 2-[2-amino-2-(metil) propionilamino]etanol (0,25 g) e uma quantidade catalítica de iodeto de sódio, e a mistura foi agitada à 60° C por 4 dias. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: diclorometano/metanol=20/1-10/1) para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-(2-hidroxietilcarbamoil)-1-(metil)etilamino]propóxi}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazolo (0,13 g). Este material foi dissolvido em metanol (3 mL). À solução foi adicionado metóxido de sódio (solução metanol 28 %, 0,05 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por extração em fase sólida em ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol) para dar o composto título (93 mg).

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,28(6H,m), 1,8-1,95(2H,m), 2,63(2H,t,J=6,9Hz), 2,85-2,95(1H,m), 3,2-3,4(6H,m), 3,55(2H,t,J=5,8Hz), 3,6-3,9(4H,m), 4,03(2H,t,J=6,2Hz), 5,0-5,1(1H,m), 6,7-6,85
5 (2H,m), 7,0-7,15(2H,m).

EXEMPLO 73

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-{1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilamino}propóxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

10 O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 72 usando 4-metil-1-[2-amino-2-(metil)propionil]piperazina em vez de 2-[2-amino-2-(metil)propionilamino]etanol.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

15 1,1-1,15(6H,m), 1,34(6H,s), 1,8-1,95(2H,m), 2,19(3H,s), 2,3-2,4(4H,m), 2,66(2H,t,J=6,3Hz), 2,8-2,95(1H,m), 3,3-3,4(4H,m), 3,55-4,15(10H,m), 5,0-5,15(1H,m), 6,7-6,8(2H,m), 7,05-7,15(2H,m).

EXEMPLO 74

20 3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-{1-[2-hidróxi-1,1-di-(metil)etilcarbamoil]-1-(metil)etilamino}propóxi)-fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 72 usando
25 2-[2-amino-2-(metil)propionilamino]-2-metil-1-propanol em vez de 2-[2-amino-2-(metil)propionilamino]etanol.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,15(6H,m), 1,24(6H,s), 1,25(6H,s), 1,85-1,95(2H,m),

2,64 (2H,t,J=6,9Hz), 2,8-2,95 (1H,m), 3,3-3,45 (4H,m), 3,48 (2H,m), 3,6-3,9 (4H,m), 4,03 (2H,t,J=6,1Hz), 5,05-5,1 (1H,m), 6,75-6,8 (2H,m), 7,05-7,15 (2H,m).

EXEMPLO 75

5 3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-(3-hidroxi-
carbamoil)-1-(metil)etilamino]propóxi}fenil)metil]-5-
isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 72 usando
10 3-[2-amino-2-(metil)propionilamino]-1-propanol em vez de 2-[2-amino-2-(metil)propionilamino]etanol.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,1,15 (6H,m), 1,27 (6H,s), 1,55-1,7 (2H,m), 1,85-1,95 (2H,m),
2,62 (2H,t,J=6,8Hz), 2,8-2,95 (1H,m), 3,23 (2H,t,J=6,7Hz), 3,3-
15 3,4 (4H,m), 3,53 (2H,t,J=6,2Hz), 3,6-3,85 (4H,m), 4,03 (2H,t,J=6,0Hz), 5,0-5,15 (1H,m), 6,75-6,85 (2H,m), 7,05-7,15 (2H,m).

EXEMPLO 76

20 3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-{1-[(morfolin-4-il)-
carbonil]-1-(metil)etilamino}propóxi)fenil]metil})-5-
isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 72 usando
N-[2-amino-2-(metil)-propionil]morfolina em vez de 2-[2-amino-2-(metil)propionilamino]etanol.

25 RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H,m), 1,35 (6H,s), 1,8-1,95 (2H,m), 2,6-2,75 (2H,m),
2,8-2,95 (1H,m), 3,3-3,4 (4H,m), 3,45-4,15 (14H,m), 5,0-5,15
(1H,m), 6,7-6,8 (2H,m), 7,05-7,15 (2H,m).

EXEMPLO 77

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[3-(2-hidroxietyl)-2-
metanosulfonilguanidino]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-
isopropil-1H-pirazolo

5 A uma solução de diclorofenoximetano (1 g) em acetonitrila (10 mL) foi adicionado metanosulfonamida (0,39 g) sobre resfriamento no gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 48 horas . A mistura da reação foi vertida em uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão para dar 1-(N-metanosulfonilimino)-1,1-difenoximetano (0,95 g). A uma

10 solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetilβ-D- glicopiranosiloxi)-4-[(4-(2-aminoetoxi)-2-metil-fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazolo (50 mg) em tetraidrofurano (1 mL) foi adicionado 1-(N-metanosulfonilimino)-1,1difenoximetano (26 mg) sobre resfriamento no gelo, e a mistura foi agitada à

15 temperatura ambiente por 1 hora. À mistura da reação foi adicionado 2-aminoetanol (49 mg), e a mistura foi agitada à 60° C por toda a noite. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi dissolvido em metanol (2 mL). À solução foi adicionado metóxido de sódio (solução

20 metanol 28 %, 0,008 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. À mistura da reação foi adicionado ácido acético (0,01 mL). A mistura resultante foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado

por extração em fase sólida em ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol) para dar o composto título (38 mg).

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

- 5 1,05-1,15 (6H,m), 2,28 (3H,s), 2,75-2,85 (1H,m), 2,9 (3H,s),
3,25-3,4 (6H,m), 3,6 (2H,t, J=5,3Hz), 3,6-3,75 (5H,m), 3,8 (1H,d,
J=12,0Hz), 4,05 (2H,t, J=5,3Hz), 4,95-5,05 (1H,m), 6,65 (1H,dd,
J=8,1Hz, 2,4Hz), 6,76 (1H,d, J=2,4Hz), 6,86 (1H,d, J=8,1Hz).

EXEMPLO 78

- 10 4-[(4-{3-[(S)-5-Benziloxicarbonilamino-1-(carbamoil)pentil-
aminolpropóxi}-2-metilfenil)metil]-3-(β-D-gluco-
5 piranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

- O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 72 usando 3-(2,3,4,6-
15 tetra-O-acetilβ-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(3-hidroxi-
propoxi)-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo e
(S)-2-amino-6-(benziloxicarbonilamino)hexanamida em vez de
3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(3-
hidroxipropoxi)fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo e
20 2-[2-amino-2-(metil)propionilamino]etanol, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

- 1,05-1,15 (6H,m), 1,3-1,45 (2H,m), 1,45-1,7 (4H,m), 1,85-2,0
(2H,m), 2,28 (3H,s), 2,6-2,85 (3H,m), 3,05-3,15 (3H,m), 3,25-
3,4 (4H,m), 3,6-3,7 (3H,m), 3,75-3,85 (1H,m), 3,9 (2H,t, J=
25 6,0Hz), 4,95-5,1 (3H,m), 6,61 (1H,dd, J=8,4Hz, 2,5Hz), 6,7 (1H,
d, J=2,5Hz), 6,84 (1H,d, J=8,4Hz), 7,2-7,4 (5H,m).

EXEMPLO 79

4-[(4-{3-[(S)-5-Amino-1-(carbamoil)pentilamino]propóxi}-2

metilfenil)metil]-3-(β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil
1H-pirazolo

A uma solução de 4-[(4-{3-[(S)-5-benziloxycarbonil-amino-1-(carbamoil)pentilamino]propóxi} -
 5 2-metilfenil)metil]-3-(β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil -
 1H-pirazolo (0,17 g) em metanol (4 mL) foi adicionado pó de
 paládio-carbono 10 % (30 mg), e a mistura foi agitada à
 temperatura ambiente sobre uma atmosfera de hidrogênio por 1
 hora. O material insolúvel foi removido por filtração, e o
 10 filtrado foi concentrado sob baixa pressão para dar o
 composto título (0,13 g).

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,3-1,7(6H,m), 1,85-2,0(2H,m), 2,29(3H,s),
 2,6-2,9(5H,m), 3,08(1H,t,J=6,6Hz), 3,25-3,4(4H,m), 3,6-3,75
 15 (3H,m), 3,75-3,85(1H,m), 4,0(2H,t,J=6,1Hz), 5,01(1H,d,J=
 7,0Hz), 6,61(1H,dd,J=8,4Hz, 2,6Hz), 6,7(1H,d,J=2,6Hz), 6,84
 (1H,d,J=8,4Hz).

EXEMPLO 80

4-[(4-(3-[(S)-2,5-Diaminopentanoilamino]propóxi)-2-metil-
 20 fenil)metil]-3-(β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-
pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
 similar à descrita no Exemplo 13 usando 3-(2,3,4,6-tetra-
 -O-acetil β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-aminopropoxi) - 2 -
 25 metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo e ácido
 (S)-2,5-bis(benziloxycarbonilamino) pentanóico em vez de
 3-(2,3,4,6tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3 -
 amino-propóxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo e ácido

2-benziloxicarbonilamino acético, respectivamente.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,35-1,75(4H,m), 1,9-2,0(2H,m), 2,29(3H,s),
2,59(2H,t,J=6,9Hz), 2,75-2,9(1H,m), 3,2-3,5(7H,m), 3,55-3,75
5 (3H,m), 3,75-3,85(1H,m), 3,97(2H,t,J=6,0Hz), 5,01(1H,d,J=
7,3Hz), 6,62(1H,dd,J=8,5Hz, 2,3Hz), 6,72(1H,d,J=2,3Hz), 6,85
(1H,d,J=8,5Hz).

Referência Exemplo 40

1-Benziloxicarbonil-4-[2-carbóxi-2-(metil)propionil]-

10 piperazina

A uma solução de dimetilmalonato e dietila (3 g) em etanol (5 mL) foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio (0,64 g) em água (2 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 dias. A mistura da reação foi
15 concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi acidificado por adição de ácido clorídrico 2 mol/L. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, e seco sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão para dar
20 dimetilmalonato de monoetila (2,43 g). A uma solução do dimetilmalonato de monoetila obtido (1 g) em *N,N*-dimetilformamida (20 mL) foram adicionados 1-(benzil-oxicarbonil)piperazina (1,38 g), 1-hidroxibenzotriazolo (0,93 g), trietilamina (1,31 mL) e hidrocloreto de
25 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil) carbodiimida (2,4 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 dias. A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com éter dietílico. O extrato foi

lavado com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, água e salmoura, e seco sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: n-hexano/acetato de etila=4/1 - 2/1) para dar 1-benziloxicarbonil-4-[2-etóxicarbonil-2- (metil)propionil] piperazina (1,77 g). Este material foi dissolvido em etanol (5 mL). À solução foi adicionado solução de hidróxido de sódio aquoso 2 mol/L (2,93 mL), e a mistura foi agitada à 55° C por toda a noite. A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi lavada com éter dietílico. A camada aquosa foi acidificada por adição de ácido clorídrico 2 mol/L, e a mistura foi extraída com éter dietílico. O extrato foi lavado com salmoura, e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão para dar o composto título (0,28 g).

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,48(6H,s), 3,25-3,7(8H,m), 5,14(2H,s), 7,3-7,4(5H,m).

EXEMPLO 81

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-([4-(2-{2-metil-2-[(piperazin-1-il)carbonil]propionilamino}etóxi)-2-metil-fenil]metil)-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 13 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetilβ-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(2-aminoetoxi)-2-metil-fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo e 1-benziloxicarbonil-4-[2-carbóxi-2-(metil)propionil]piperazina em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosil-oxi)-4-([4-

(3-aminopropoxi)fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo e ácido 2-benziloxicarbonilamino acético, respectivamente.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,2(6H,m), 1,37(6H,s), 2,3(3H,s), 2,35-2,9(5H,m), 3,1-
 5 3,75(13H,m), 3,81(1H,d,J=11,5Hz), 4,02(2H,t,J=5,4Hz), 5,02
 (1H,d,J=7,4Hz), 6,62(1H,dd,J=8,4Hz, 2,5Hz), 6,72(1H,d,J=
 2,5Hz), 6,86(1H,d,J=8,4Hz).

Referência Exemplo 41

N,N-Dimetil-N'-(2-nitrobenzenossulfonil)-1,3-diaminopropano

10 A uma solução de N,N-dimetil-1,3-diaminopropano (0,92 g) e trietilamina (0,95 mL) em diclorometano (10 mL) foi adicionado cloreto de 2-nitrobenzenossulfonila (1 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação foi purificada por cromatografia
 15 de coluna em sílica gel (eluente: diclorometano/metanol= 10/1) para dar o composto título (1,26 g).

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,7-1,8(2H,m), 2,28(6H,s), 2,46(2H,t,J=5,9Hz), 3,15-3,25(2H,
 M), 7,65-7,75(2H,m), 7,8-7,85(1H,m), 8,05-8,15(1H,m).

20

Referência Exemplo 42

Propionato de metil 3-(2-nitrobenzenossulfonilamino)

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 2 usando hidrocloreto de metil 3-aminopropionato em vez de
 25 hidrocloreto de glicinamida.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

2,61(2H,t,J=6,2Hz), 3,37(2H,q,J=6,2Hz), 3,69(3H,s), 5,96(1H,
 t,J=6,2Hz), 7,7-7,8(2H,m), 7,85-7,9(1H,m), 8,1-8,2(1H,m).

Referência Exemplo 434-Metil-1-[3-(2-nitrobenzenossulfonilamino)propionil]-
piperazina

A uma solução de propionato de metil
5 3-(2-nitrobenzenossulfonilamino) (6,15 g) em etanol (20 mL)
- metanol (5 mL) foi adicionada uma solução de hidróxido de
sódio aquoso 5 mol/L (20 mL), e a mistura foi agitada à
temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação
foi acidificada por adição de ácido clorídrico 2 mol/L (55
10 mL), e a mistura resultante foi extraída com acetato de
etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, e seco
sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob
baixa pressão, e o resíduo foi tratado com n-hexano e
acetato de etila. Os cristais precipitados foram coletados
15 por filtração lavados com n -hexano e secos sob baixa
pressão para dar ácido 3-(2-nitrobenzenossulfonil-amino)
propiónico (5,83 g). A uma solução obtida de ácido
3-(2-nitrobenzenossulfonilamino) propiónico (0,5 g) em
tetraidrofurano (5 mL) foi adicionado 1,1'-carbonil bis-1H-
20 imidazolo (0,35 g), e a mistura foi agitada à temperatura
ambiente por 2 horas. À mistura da reação foi adicionado
1-metilpiperazina (0,46 g), e a mistura foi agitada a 50° C
por 3 dias. A mistura da reação foi concentrada sob baixa
pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de
25 coluna em sílica gel aminopropilada (eluente:
diclorometano/metanol=40/1) para dar o composto título (0,61
g).

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

2,25-2,4 (7H,m), 2,61 (2H,t,J=5,7Hz), 3,3-3,45 (4H,m), 3,55-3,65 (2H,m), 7,65-7,75 (2H,m), 7,8-7,9 (1H,m), 8,1-8,15 (1H,m).

Referência Exemplo 44

4-Benzil-1-[3-(2-nitrobenzenossulfonilamino)propionil]-

5 piperazina

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 43 usando 1-benzilpiperazina em vez de 1-metilpiperazina.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

10 2,35-2,45 (4H,m), 2,59 (2H,t,J=5,8Hz), 3,3-3,45 (4H,m), 3,52 (2H,s), 3,55-3,65 (2H,m), 7,2-7,35 (5H,m), 7,65-7,75 (2H,m), 7,8-7,9 (1H,m), 8,05-8,15 (1H,m).

Referência Exemplo 45

4-(2-Hidroxietil)-1-[3-(2-nitrobenzenossulfonilamino)-

15 propionil]piperazina

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 43 usando 1-(2-hidroxietil)piperazina em vez de 1-metilpiperazina.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

20 2,4-2,65 (8H,m), 3,37 (2H,t,J=5,8Hz), 3,43 (2H,t,J=5,0Hz), 3,55-3,7 (4H,m), 7,7-7,75 (2H,m), 7,8-7,9 (1H,m), 8,1-8,15 (1H,m).

Referência Exemplo 46

4-(2-Acetoxietil)-1-[3-(2-nitrobenzenossulfonilamino)-

25 propionil]piperazina

A uma solução de 4-(2-hidroxietil)-1-[3-(2-nitrobenzenosulfonilamino)propionil]piperazina (1,15g) e piridina (1,47 mL) em diclorometano (10 mL) foi adicionado anidrido acético (1,72 mL), e a mistura foi agitada à temperatura

ambiente por toda a noite. A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, e seco sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob
 5 baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 1/2 - diclorometano/metanol=10/1) para dar o composto título (0,38 g).

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

10 2,07(3H,s), 2,4-2,55(4H,m), 2,55-2,7(4H,m), 3,3-3,45(4H,m),
 3,55-3,65(2H,m), 4,05-4,15(2H,m), 6,34(1H,t,J=6,5Hz), 7,7-
 7,75(2H,m), 7,8-7,9(1H,m), 8,1-8,15(1H,m).

EXEMPLO 82

15 3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-(3-[3-(di-
metilamino)propilamino]propóxi)-2-metilfenil)metil]-1H-
pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 51 usando N,N-dimetil-N'-(2-nitrobenzenossulfonil)-1,3-diaminopropano
 20 em vez de 2-metil-2-(2-nitrobenzenossulfonilamino)propionamida.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,6-1,75(2H,m), 1,85-2,0(2H,m), 2,22(6H,s),
 2,29(3H,s), 2,3-2,4(2H,m), 2,61(2H,t,J=7,4Hz), 2,7-2,85(3H,
 25 m), 3,25-3,4(4H,m), 3,6-3,75(3H,m), 3,75-3,85(1H,m), 3,99
 (2H,t,J=6,0Hz), 4,95-5,1(1H,m), 6,61(1H,dd,J=8,2Hz, 2,5Hz),
 6,7(1H,d,J=2,5Hz), 6,85(1H,d,J=8,2Hz).

EXEMPLO 83

3-(β -D-Glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-{3-[2-(metoxicar
bonil)etilamino]propóxi)-2-metilfenil)metil]-1H-
pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
 5 similar à descrita no Exemplo 51 usando propionato de metil
 3-(2-nitro-benzenossulfonilamino) em vez de 2-metil-2-(2-
 nitrobenzenossulfonilamino) propionamida.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,95-2,05(2H,m), 2,29(3H,s), 2,64(2H,t,J=
 10 6,5Hz), 2,75-2,85(1H,m), 2,9-3,1(4H,m), 3,25-3,4(4H,m), 3,6-
 3,7(6H,m), 3,75-3,85(1H,m), 4,03(2H,t,J=6,0Hz), 5,0-5,05(1H,
 m), 6,64(1H,dd,J=8,3Hz, 2,3Hz), 6,73(1H,d,J=2,3Hz), 6,87(1H,
 d,J=8,3Hz).

EXEMPLO 84

15 3- β -D-Glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-(3-(2-[(4-
metilpiperazin-1-il)carbonil]etilamino)propóxi)-2-metil-feni
l]metil}-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
 similar à descrita no Exemplo 51 usando 4-metil-1-[3-(2-
 20 nitro-benzenossulfonilamino)propionil]piperazina em vez de
 2-metil-2-(2-nitrobenzenossulfonilamino) propionamida.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,9-2,0(2H,m), 2,29(6H,s), 2,35-2,45(4H,m),
 2,6(2H,t,J=6,6Hz), 2,75-2,9(5H,m), 3,3-3,4(4H,m), 3,5-3,7
 25 (7H,m), 3,8-3,85(1H,m), 4,0(2H,t,J=6,0Hz), 5,0-5,05(1H,m),
 6,62(1H,dd,J=8,4Hz, 2,5Hz), 6,72(1H,d,J=2,5Hz), 6,85(1H,d,J=
 8,4Hz).

EXEMPLO 85

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-([4-[3-(2-([4-(2-hidroxietyl)-
piperazin-1-il]carbonil)etilamino)propóxi]-2-metil-
fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
 5 similar à descrita no Exemplo 51 usando 4-(2-Acetoxietil)-
 -1-[3(2-nitrobenzenossulfonilamino) propionil]piperazina em
 vez de 2-metil-2-(2-nitrobenzenossulfonilamino)
 propionamida.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

10 1,05-1,15(6H,m), 1,9-2,0(2H,m), 2,29(3H,s), 2,46(2H,t,J=
 5,1Hz), 2,5-2,55(4H,m), 2,6(2H,t,J=6,6Hz), 2,75-2,9(5H,m),
 3,25-3,4(4H,m), 3,5-3,7(9H,m), 3,75-3,85(1H,m), 4,0(2H,t,J=
 6,0Hz), 4,95-5,05(1H,m), 6,62(1H,dd,J=8,4Hz, 2,6Hz), 6,72
 (1H,d,J=2,6Hz), 6,85(1H,d,J=8,4Hz).

15 EXEMPLO 86

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-([4-(3-(2-
[(piperazin-1-il)carbonil]etilamino)propóxi)-2-metil-
fenil]metil)-1H-pirazolo

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-([4-(3-(2-
 20 [(4-benzilpiperazin-1-il)carbonil]etilamino)propóxi)-2-
 metilfenil]metil)-1H-pirazolo foi preparado de uma maneira
 similar à descrita no Exemplo 51 usando 4-benzil-1-[3-
 (2-nitrobenzenossulfonilamino)propionil]piperazina em vez de
 2-metil-2-(2-nitrobenzenossulfonilamino) propionamida. Em
 25 seguida o composto título foi preparado de uma maneira
 similar à descrita no Exemplo 79 usando este material em
 vez de 4-[(4-(3-[(S)-5-benziloxicarbonilamino-1-(carbamoil)
 pentilamino]propóxi)-2-metilfenil]metil]-3-(β-D-glicopirano-

siloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,9-2,0(2H,m), 2,29(3H,s), 2,59(2H,t,J=6,6Hz), 2,7-2,9(9H,m), 3,3-3,4(4H,m), 3,45-3,55(4H,m), 3,6-
 5 3,7(3H,m), 3,75-3,85(1H,m), 4,0(2H,t,J=6,0Hz), 4,95-5,05(1H,m), 6,62(1H,dd,J=8,4Hz, 2,3Hz), 6,72(1H,d,J=2,3Hz), 6,85(1H,d,J=8,4Hz).

EXEMPLO 87

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[2-(2-hidroxietil-
 10 carbamoil)etilamino]propóxi)-2-metilfenil)metil]-5isopropil-
1H-pirazolo

A uma solução de ácido 3-benziloxicarbonilamino
 propiônico (1 g) em tetraidrofurano (10 mL) foi adicionado
 1, 1'-carbonilbis-1H-imidazolo (0,94 g), e a mistura foi
 15 agitada à temperatura ambiente por 1 hora. À mistura da
 reação foi adicionado 2-aminoetanol (0,81 mL), e a mistura
 foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da
 reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi
 extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com
 20 ácido clorídrico 0,5 mol/L, água e salmoura sucessivamente,
 e seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi
 removido sob baixa pressão, e o resíduo foi lavado com um
 solvente misturado de n-hexano e acetato de etila (2/1), e
 seca sob baixa pressão para dar
 25 2-[3-(benziloxicarbonilamino)propionilamino]etanol (0,25 g).
 O 2-[3-(benziloxicarbonilamino)propionilamino]etanol (50 mg)
 obtido foi dissolvido em metanol (3 mL). À solução foi
 adicionado pó de paládio-carbono 10 % (20 mg), e a mistura

foi agitada à temperatura ambiente sobre uma atmosfera de hidrogênio por 2 horas. O material insolúvel foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob baixa pressão para dar 2-(3-aminopropionilamino)etanol (24 mg). A

5 uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-hidroxipropoxi)-2-metilfenil]metil) - 5 - isopropil-1H-pirazolo (0,81 g) e trietilamina (0,21 mL) em diclorometano (6 mL) foi adicionado cloreto de metanosulfonila (0,11 mL), e a mistura foi agitada à

10 temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação foi vertida em ácido clorídrico 0,5 mol/L, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, e seco sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão para dar

15 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-([4-[3-(metanosulfoniloxi)propóxi]-2-metil-fenil]metil) - 1H-pirazolo (0,89 g). A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosil-oxi)-5-isopropil-4-([4-[3-(metanosulfoniloxi)propóxi]-2-metilfenil]metil)-1H- pirazolo

20 (50 mg) em acetonitrila (1 mL) - etanol (1 mL) obtida foram adicionados 2-(3-aminopropionilamino) etanol supradescrito (23 mg) e iodeto de sódio (11 mg), e a mistura foi agitada à 60° C por 3 dias. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia

25 de coluna em sílica gel (eluente: diclorometano/metanol= 10/1 -5/1) para dar 3-(2,3,4,6-tetraO-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-[3-[2-(2-hidroxietilcarbamoil)etila mino]propóxi]-2-metilfenil)-metil]-5-isopropil-1H- pirazolo

(42 mg). Este material foi dissolvido em metanol (3 mL). À solução foi adicionado metóxido de sódio (solução metanol 28 %, 0,03 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação foi concentrada sob baixa
 5 pressão, e o resíduo foi purificado por extração em fase sólida em ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol) para dar o composto título (18 mg).

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,9-2,0(2H,m), 2,29(3H,s), 2,41(2H,t,J=6,7Hz),
 10 2,7-2,9(5H,m), 3,25-3,4(6H,m), 3,57(2H,t,J=5,7Hz), 3,6-3,7(3H,m), 3,75-3,85(1H,m), 3,99(2H,t,J=6,1Hz), 4,95-5,05(1H,m), 6,62(1H,dd,J=8,4Hz, 2,5Hz), 6,71(1H,d,J=2,5Hz), 6,85(1H,d,J=8,4Hz).

EXEMPLO 88

15 3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[2-(3-hidroxiopropil-carbamoyl)etilamino]propóxi)-2-metilfenil)metil]-5isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 87 usando 3-amino-1-propanol
 20 em vez de 2-aminoetanol.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,65-1,75(2H,m), 1,9-2,0(2H,m), 2,29(3H,s), 2,4(2H,t,J=6,8Hz), 2,75-2,9(5H,m), 3,24(2H,t,J=6,9Hz), 3,25-3,4(4H,m), 3,56(2H,t,J=6,3Hz), 3,6-3,7(3H,m), 3,75-3,85(1H,m),
 25 m), 3,99(2H,t,J=6,1Hz), 4,95-5,05(1H,m), 6,62(1H,dd,J=8,4Hz, 2,5Hz), 6,71(1H,d,J=2,5Hz), 6,85(1H,d,J=8,4Hz).

EXEMPLO 89

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-[[4-(3-{2-[2-hidróxi-1-

(hidroximetil)etilcarbamoil]etilamino)propóxi)-2-metil-
fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 87 usando
 5 2-amino-1,3-propanodiol em vez de 2-aminoetanol.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H,m), 1,9-2,0 (2H,m), 2,29 (3H,s), 2,44 (2H,t,J=6,7Hz), 2,75-2,85 (3H,m), 2,88 (2H,t,J=6,7Hz), 3,25-3,4 (4H,m), 3,55-3,7 (7H,m), 3,75-3,85 (1H,m), 3,9-3,95 (1H,m), 4,0 (2H,t,J=6,1Hz),
 10 4,95-5,05 (1H,m), 6,62 (1H,dd,J=8,4Hz, 2,5Hz), 6,71 (1H,d,J=2,5Hz), 6,85 (1H,d,J=8,4Hz).

EXEMPLO 90

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-(2-[2-hidróxi-1-
(hidroximetil)-1-(metil)etilcarbamoil)etilamino)-
 15 propóxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 87 usando
 2-amino-2-metil-1,3propanodiol em vez de 2-aminoetanol.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

20 1,05-1,15 (6H,m), 1,22 (3H,s), 1,9-2,0 (2H,m), 2,29 (3H,s), 2,4 (2H,t,J=6,5Hz), 2,75-2,9 (5H,m), 3,25-3,4 (4H,m), 3,55-3,75 (7H,m), 3,75-3,85 (1H,m), 3,99 (2H,t,J=6,0Hz), 4,95-5,05 (1H,m), 6,62 (1H,dd,J=8,4Hz, 2,4Hz), 6,71 (1H,d,J=2,4Hz), 6,85 (1H,d,J=8,4Hz).

25

EXEMPLO 91

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-(2-[2-hidróxi-1,1-bis-
(hidroximetil)etilcarbamoil]etilamino)propóxi)-2-metil-
fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 87 usando tris(hidroximetil)-aminometano em vez de 2-aminoetanol.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

5 1,05-1,15(6H,m), 1,9-2,0(2H,m), 2,29(3H,s), 2,44(2H,t,J=6,4Hz), 2,75-2,9(5H,m), 3,25-3,4(4H,m), 3,6-3,75(9H,m), 3,75-3,85(1H,m), 4,0(2H,t,J=6,0Hz), 4,95-5,05(1H,m), 6,62(1H,dd,J=8,4Hz, 2,2Hz), 6,71(1H,d,J=2,2Hz), 6,85(1H,d,J=8,4Hz).

10

Referência Exemplo 47

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-{[4-(3-benziloxipropoxi)-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo

15 O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 17 usando 4-{[4-(3-benziloxipropoxi)-2-metilfenil]metil}-1,2-diidro-5-isopropil-3-H-pirazol-3-ona e acetobromo-α-D-galactose em vez de 4-{[4-(3-benziloxipropoxi)fenil]metil}-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona e acetobromo-α-D-glicose, 20 respectivamente.

RMN-¹H(CDCI₃) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,81(3H,s), 1,98(3H,s), 2,0-2,1(5H,m), 2,22(3H,s), 2,26(3H,s), 2,75-2,85(1H,m), 3,5(1H,d,J=16,5Hz), 3,55-3,7(3H,m), 4,0-4,1(3H,m), 4,1-4,2(2H,m), 4,52(2H,s), 25 5,07(1H,dd,J=10,3Hz, 3,3Hz), 5,35-5,45(2H,m), 5,52(1H,d,J=7,8Hz), 6,58(1H,dd,J=8,4Hz, 2,7Hz), 6,69(1H,d,J=2,7Hz), 6,79(1H,d,J=8,4Hz), 7,2-7,35(5H,m).

Referência Exemplo 48

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-{[4-(3-hidroxi-
propoxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-
pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
5 similar à descrita com referência ao Exemplo 23 usando
3-(2,3,4,6-tetraO-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-{[4-(3 -
benziloxipropoxi)-2-metilfenil]metil)-5 - isopropil - 1H -
pirazolo em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-
glicopiranosiloxi)4-{[4-(3-benziloxipropoxi)fenil]metil)- 5-
10 isopropil-1H-pirazolo.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,1-1,2(6H,m), 1,83(3H,s), 1,95-2,05(8H,m), 2,16(3H,s),
2,27(3H,s), 2,75-2,85(1H,m), 3,51(1H,d,J=16,6Hz), 3,61(1H,d,
J=16,6Hz), 3,8-3,9(2H,m), 4,0-4,2(5H,m), 5,07(1H,dd,J=10,4
15 Hz, 3,5Hz), 5,35-5,45(2H,m), 5,51(1H,d,J=8,2Hz), 6,6(1H,dd,
J=8,5Hz, 2,7Hz). 6,7(1H,d,J=2,7Hz), 6,81(1H,d,J=8,5Hz).

Referência Exemplo 49

3-Benzilaminopropionamida

A uma solução de acrilamida (32 g) em etanol (450
20 mL) foi adicionado benzilamina (59 mL), e a mistura foi
agitada à 60° C por toda a noite. A mistura da reação foi
concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado
por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente:
n-hexano/acetato de etila = 1/1 - diclorometano/metanol=
25 50/1) para dar o composto título (73,2 g).

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

2,35-2,45(2H,m), 2,9-2,95(2H,m), 3,81(2H,s), 5,15-5,6(1H,
br), 7,2-7,65(6H,m).

EXEMPLO 92

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-(3-[N-benzil-N-(2-carbamoietil)amino]propóxi)-2-metil-fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazolo

5 A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosiloxi)-4-([4-(3-hidroxipropoxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo (0,1 g) e trietilamina (0,026 mL) em diclorometano (3 mL) foi adicionado cloreto de metanosulfonila (0,013 mL), e a mistura foi agitada à
10 temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação foi vertida em ácido clorídrico 0,5 mol/L, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, e seco sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão para dar
15 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosiloxi) - 5 - isopropil-4-([4-[3(metanosulfoniloxi)propóxi]-2 -metilfenil)metil)-1-Hpirazolo (0,11 g). Este material foi dissolvido em uma solução de acetonitrila (2 mL) e metanol (2 mL). À solução foram adicionados 3-benzilaminopropionamida (46 mg)
20 e iodeto de sódio (24 mg), e a mistura foi agitada à 60° C por 3 dias. A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, e seco sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa
25 pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: diclorometano/metanol = 20/1-10/1) para dar o composto título (78 mg).

RMN- ^1H (CDCl₃) δ ppm:

1,05-1,15 (6H,m), 1,83 (3H,s), 1,9-2,0 (5H,m), 2,02 (3H,s), 2,15 (3H,s), 2,26 (3H,s), 2,39 (2H,t, J=6,1Hz), 2,67 (2H,t, J=7,0Hz), 2,7-2,85 (3H,m), 3,5 (1H,d, J=16,6Hz), 3,55-3,65 (3H,m), 3,91 (2H,t, J=6,1Hz), 4,0-4,1 (1H,m), 4,1-4,2 (2H,m), 5,07 (1H,dd, J=10,4Hz, 3,5Hz), 5,21 (1H,brs), 5,35-5,45 (2H,m), 5,53 (1H,d, J=8,2Hz), 6,53 (1H,dd, J=8,6Hz, 2,4Hz), 6,63 (1H,d, J=2,4Hz), 6,79 (1H,d, J=8,6Hz), 7,2-7,35 (5H,m), 7,44 (1H,brs).

EXEMPLO 93

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-[(4-{3-
10 [N-benzil-N-(2-carbamoiletil)amino]propóxi)-2-metil-
fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 92 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetilβ-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-hidroxipropoxi)-2-metil-fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo em vez de
15 3-(2,3,4,6tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-([4-(3 - hidróxi-propóxi)-2-metilfenil]metil)- 5 - isopropil - 1H - pirazolo.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

20 1,1-1,15 (6H,m), 1,82 (3H,s), 1,9-2,1 (11H,m), 2,25 (3H,s), 2,39 (2H,t, J=6,1Hz), 2,66 (2H,t, J=7,2Hz), 2,7-2,9 (3H,m), 3,49 (1H, d, J=16,2Hz), 3,58 (1H,d, J=1,62Hz), 3,62 (2H,s), 3,8-3,95 (3H, m), 4,05-4,15 (1H,m), 4,29 (1H,dd, J=12,2Hz, 4,0Hz), 5,15-5,3 (4H,m), 5,56 (1H,d, J=7,6Hz), 6,52 (1H,dd, J=8,2Hz, 2,7Hz), 6,62
25 (1H,d, J=2,7Hz), 6,79 (1H,D, J=8,2Hz), 7,2-7,35 (5H,m), 7,47 (1H, brs).

EXEMPLO 94

4-[(4-{3-[2-(Carbamoil)etilamino]propóxi)-2-metilfenil)-

metil]-3-(β -D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[N-benzil-N-(2-carbamoiilet
il)-amino]propóxi}-2-metilfenil)metil] - 5 - isopropil - 1H-
5 pirazolo (75 mg) em metanol (3 mL) foi adicionado pó de
paládio-carbono 10 % (20 mg), e a mistura foi agitada à
temperatura ambiente sobre uma atmosfera de hidrogênio por
2,5 horas. O material insolúvel foi removido por filtração,
e o filtrado foi concentrado sob baixa pressão para dar
10 4-[(4-{3-[2-(carbamoiil)etilamino]propóxi}-2-metilfenil)metil
]-3(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosiloxi) - 5 -
isopropil-1H-pirazolo (66 mg). Este material foi dissolvido
em metanol (3 mL). À solução foi adicionado metóxido de
sódio (solução de metanol 28%, 0,03 mL), e a mistura foi
15 agitada à temperatura ambiente por 1 hora. À mistura da
reação foi adicionado ácido acético (0,04 mL), e a mistura
resultante foi concentrada sob baixa pressão. O resíduo foi
purificado por extração em fase sólida em ODS (solvente de
lavagem: água destilada, eluente: metanol) para dar o
20 composto título (43 mg).

RMN- ^1H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,9-2,0(2H,m), 2,28(3H,s), 2,42(2H,t,J=
6,8Hz), 2,7-2,9(5H,m), 3,49(1H,dd,J=9,7Hz, 3,2Hz), 3,55-3,8
(6H,m), 3,85(1H,d,J=3,2Hz), 3,99(2H,t,J=6,1Hz), 5,0-5,5(1H,
25 m), 6,61(1H,d,J=8,4Hz, 2,5Hz), 6,7(1H,d,J=2,5Hz), 6,85(1H,d,
J=8,4Hz).

EXEMPLO 95

4-[(4-(3-[N-Benzil-N-(2-carbamoiiletil)amino]propóxi)-2-

metilfenil)metil]-3-(β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-
pirazolo

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-
 β -D-glicopiranosiloxi)-4-[(4-(3-[N-benzil-N-(2-carbamóiletíl
 5)amino]propóxi)-2-metilfenil)metil] -5-isopropil-1H-pirazolo
 (45,3 g) em metanol (400 mL) foi adicionado metóxido de
 sódio (28 g solução metanol, 2,2 mL), e a mistura foi
 agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da
 reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi
 10 purificado por cromatografia de coluna em sílica gel
 (eluente: dicloro-metano/metanol=5/1-4/1) para dar o
 composto título (33,2 g).

RMN- ^1H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,85-1,95(2H,m), 2,28(3H,s), 2,4(2H,t,J=
 15 6,9Hz), 2,55-2,65(2H,m), 2,75-2,85(3H,m), 3,25-3,4(4H,m),
 3,55-3,75(5H,m), 3,75-3,85(1H,m), 3,92(2H,t,J=6,2Hz), 4,95-
 5,05(1H,m), 6,55(1H,dd,J=8,5Hz, 2,8Hz), 6,62(1H,d,J=2,8Hz),
 6,83(1H,d,J=8,5Hz), 7,15-7,35(5H,m).

Referência Exemplo 50

20 (4-Benziloxi-2-metilfenil)metanol

O composto título foi preparado de uma maneira
 similar à descrita com referência ao Exemplo 9 usando
 brometo de benzila em vez de éter benzil 3-bromopropílico.

RMN- ^1H (CDCl₃) δ ppm:

25 1,37(1H,t,J=5,8Hz), 2,36(3H,s), 4,64(2H,d,J=5,8Hz), 5,06(2H,
 s), 6,79(1H,dd,J=8,4Hz, 2,4Hz), 6,84(1H,d,J=2,4Hz), 7,23(1H,
 d,J=8,4Hz), 7,25-7,45(5H,m).

Referência Exemplo 51

[4-Benziloxi-2-(tetraidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]metanol

A uma solução de tetraidro-4H-piran-4-de (3,62 g) e trietilamina (5,6 mL) em tetraidrofurano (35 mL) foi adicionado cloreto de metanosulfonila (2,93 mL) sobre resfriamento no gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. O material insolúvel foi removido por filtração. Ao filtrado foram adicionados *N,N*-dimetilformamida (70 mL), 4-benziloxi-2-hidróxi-benzaldeído (5,39 g) e carbonato de cézio (23 g), e a
10 mistura foi agitada à 80° C por 12 horas. A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com éter dietílico. O extrato foi lavado com água e salmoura, e seco sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi
15 purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: n-hexano/acetato de etila=4/1-2/1) para dar 4-benziloxi-2-(tetraidro-4H-piran-4-iloxi)benzaldeído (4,58 g). Este material foi dissolvido em etanol (70 mL). À solução foi adicionado boroidreto de sódio (0,28 g) sobre
20 resfriamento no gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. À mistura da reação foi adicionado metanol, e a mistura resultante foi concentrada sob baixa pressão. Uma solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída
25 com éter dietílico. O extrato foi lavado com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, água e salmoura sucessivamente, e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o

resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 3/1-1/1) para dar o composto título (4,45 g).

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

5 1,75-1,85(2H,m), 1,95-2,05(2H,m), 2,11(1H,t,J=6,3Hz), 3,5-3,65(2H,m), 3,9-4,0(2H,m), 4,45-4,55(1H,m), 4,63(2H,d,J=6,3Hz), 5,05(2H,s), 6,5-6,6(2H,m), 7,19(1H,d,J=7,7Hz), 7,3-7,45(5H,m).

Referência Exemplo 52

10 4-[(4-Benziloxi-2-metilfenil)metil]-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 11 usando (4-benziloxi-2-metilfenil)metanol em vez de
15 [4-(3-benziloxipropoxi)fenil]metanol.

RMN-¹H(DMSO-d₆) δ ppm:

1,04(6H,d,J=6,8Hz), 2,24(3H,s), 2,65-2,8(1H,m), 3,44(2H,s), 5,02(2H,s), 6,69(1H,dd,J=8,7Hz, 2,4Hz), 6,75-6,85(2H,m), 7,25-7,45(5H,m).

20 Referência Exemplo 53

4-[(4-Benziloxi-2-(tetraidro-4H-piran-4-iloxi)fenil)-metil]-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 11 usando
25 [4-benziloxi-2-(tetraidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]metanol em vez de [4-(3-benziloxipropoxi)fenil]metanol.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,16(6H,d,J=7,1Hz), 1,75-1,9(2H,m), 1,95-2,1(2H,m), 2,9-

3,05 (1H,m), 3,5-3,6 (2H,m), 3,64 (2H,s), 3,9-4,05 (2H,m), 4,4-4,5 (1H,m), 5,0 (2H,s), 6,45-6,55 (2H,m), 7,0 (1H,d,J=8,4Hz), 7,25-7,45 (5H,m).

Referência Exemplo 54

5 4-[(4-Benziloxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 17 usando 4-[(4-benziloxi-2-metilfenil)metil]-1,2-diidro-5-isopropil - 3H-pirazol-3-ona e brometo de 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-α-D-glicopiranosila (Kunz,H.; Harreus, A. Liebigs Ann. Chem. 1982, 41-48 Velarde, S.; Urbina, J.; Pena, M. R. J. Org .Chem. 1996, 61, 9541-9545) em vez de 4-[[4-(3-benziloxipropoxi)fenil]metil]-1,2-diidro-5-isopropil - 3H - 15 pirazol-3-ona e acetobromo-α-D-glicose, respectivamente.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,04 (9H,s), 1,05-1,2 (33H,m), 2,27 (3H,s), 2,7-2,85 (1H,m), 3,45-3,6 (2H,m), 3,8-3,9 (1H,m), 4,11 (1H,dd,J=12,6Hz, 4,8Hz), 4,17 (1H,dd,J=12,6Hz, 1,8Hz), 5,0 (2H,s), 5,15-5,3 (2H,m), 5,37 20 (1H,t,J=9,5Hz), 5,65 (1H,d,J=7,8Hz), 6,64 (1H,dd,J=8,4Hz, 2,8Hz), 6,83 (1H,d,J=8,4Hz), 7,25-7,45 (5H,m).

Referência Exemplo 55

25 4-[[4-Benziloxi-2-(tetraidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]-metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 17 usando 4-[[4-benziloxi-2-(tetraidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]metil] -

1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona e brometo de
 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- α -D-glicopiranosila em vez de
 4-([4-(3-benziloxi-propóxi)fenil]metil) - 1,2 - diidro - 5 -
 isopropil-3H-pirazol-3-ona e acetobromo- α -D-glicose,
 5 respectivamente.

RMN- ^1H (CDCl₃) δ ppm:

1,0-1,2(42H,m), 1,7-1,85(2H,m), 1,95-2,05(2H,m), 2,85-2,95
 (1H,m), 3,5-3,65(4H,m), 3,8-3,9(1H,m), 3,9-4,0(2H,m), 4,12
 (1H,dd,J=12,4Hz, 5,1Hz), 4,19(1H,dd,J=12,4Hz, 1,8Hz), 4,4-
 10 4,5(1H,m), 4,99(2H,s), 5,15-5,3(2H,m), 5,36(1H,t,J=9,4Hz),
 5,66(1H,d,J=8,0Hz), 6,42(1H,dd,J=8,3Hz, 2,3Hz), 6,47(1H,d,J=
 2,3Hz), 6,86(1H,d,J=8,3Hz), 7,25-7,45(5H,m).

Referência Exemplo 56

1-(2-Benziloxietil)-4-[(4-benziloxi-2-metilfenil)-
 15 metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-
 β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo

A uma solução de 4-[(4-benziloxi-2-metilfenil)
 metil]5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil - β - D -
 glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo (2 g) em N,N-dimetilaceto-
 20 amida (36 mL) foram adicionados hidreto de sódio (55 %, 0,26g) e éter benzil 2-bromopropílico (0,76 mL) sobre
 resfriamento no gelo, e a mistura foi agitada à temperatura
 ambiente por 2 horas. A mistura da reação foi vertida em
 água, e a mistura resultante foi extraída com éter dietílico
 25 O extrato foi lavado com água gelada e salmoura, e seca
 sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido
 sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por
 cromatografia de coluna em sílica gel (eluente:

n-hexano/acetato de etila = 4/1) para dar o composto título (0,89 g).

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,0-1,2 (42H,m), 2,28 (3H,s), 2,95-3,05 (1H,m), 3,52 (1H,d,J=17,0Hz), 3,57 (1H,d,J=17,0Hz), 3,75-3,85 (3H,m), 4,0-4,2 (4H,m), 4,46 (1H,d,J=12,1Hz), 4,49 (1H,d,J=12,1Hz), 4,99 (2H,s), 5,1-5,2 (2H,m), 5,1-5,2 (2H,m), 5,34 (1H,t,J=9,5Hz), 5,61 (1H,d,J=8,1Hz), 6,6 (1H,dd,J=8,5Hz, 2,6Hz), 6,73 (1H,d,J=8,5Hz), 6,77 (1H,d,J=2,6Hz), 7,2-7,45 (10H,m).

10

Referência Exemplo 57

4-[(4-Benziloxi-2-metilfenil)metil]-1-(3-benziloxi-propil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-Glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 56 usando éter benzil 3 - bromopropílico em vez de éter benzil 2-bromopropílico.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,03 (9H,s), 1,05-1,2 (33H,m), 2,05-2,15 (2H,m), 2,28 (3H,s), 2,9-3,0 (1H,m), 3,45-3,6 (4H,m), 3,7-3,8 (1H,m), 3,95-4,1 (3H,m), 4,12 (1H,dd,J=12,0Hz, 1,9Hz), 4,51 (2H,s), 5,0 (2H,s), 5,1-5,2 (2H,m), 5,33 (1H,t,J=9,5Hz), 5,61 (1H,d,J=8,2Hz), 6,61 (1H,dd,J=8,3Hz, 2,7Hz), 6,72 (1H,d,J=8,3Hz), 6,77 (1H,d,J=2,7Hz), 7,2-7,5 (10H,m).

25

Referência Exemplo 58

4-[(4-Hidróxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo
4-[(4-Benziloxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-

(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo
(5 g) foi dissolvido em tetraidrofurano (18 mL). À solução
foi adicionado pó de paládio-carbono 10 % (500 mg), e a
mistura foi agitada à temperatura ambiente sobre uma
5 atmosfera de hidrogênio por 3 horas. O material insolúvel
foi removido por filtração, e o solvente do filtrado foi
removido sob baixa pressão para dar o composto título
(4,45 g).

RMN- ^1H (CDCl₃) δ ppm:

10 1,0-1,2(42H,m), 2,24(3H,s), 2,7-2,85(1H,m), 3,52(2H,s), 3,8-
3,9(1H,m), 4,09(1H,dd,J=12,4Hz, 4,7Hz), 4,15(1H,dd,J=12,4Hz,
1,9Hz), 4,6(1H,s), 5,15-5,25(2H,m), 5,36(1H,t,J=9,2Hz), 5,65
(1H,d,J=8,0Hz), 6,5(1H,dd,J=8,3Hz, 2,9Hz), 6,61(1H,d,J=
2,9Hz), 6,78(1H,d,J=8,3Hz).

15 Referência Exemplo 59

1-(2-Hidroxietil)-4-[(4-hidróxi-2-metilfenil)metil]-5-
isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-
 β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
20 similar à descrita com referência ao Exemplo 58 usando
1-(2-benzil-oxietil)-4-[(4-benziloxi-2-metilfenil)metil]-5 -
isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil - β - D - glicopirano-
siloxi)-1H-pirazolo em vez de 4-[(4-benziloxi-2-metil-
fenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-
25 glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo.

RMN- ^1H (CDCl₃) δ ppm:

1,0-1,2(42H,m), 2,26(3H,s), 2,9-3,0(1H,m), 3,51(1H,d,J=
17,0Hz), 3,55(1H,d,J=17,0Hz), 3,75-3,9(2H,m), 3,9-4,0(2H,m),

4,0-4,15 (4H,m), 4,61 (1H,s), 5,15-5,25 (2H,m), 5,35 (1H,t,J=9,4Hz), 5,53 (1H,d,J=8,1Hz), 6,48 (1H,dd,J=8,4Hz, 2,7Hz), 6,61 (1H,d,J=2,7Hz), 6,67 (1H,d,J=8,4Hz).

Referência Exemplo 60

5 4-[(4-Hidróxi-2-metilfenil)metil]-1-(3-hidroxipropil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 58 usando
10 4-[(4-benziloxi-2-metilfenil)metil]-1-(3-benziloxipropil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo em vez de 4-[(4-benziloxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo.

15 RMN- ^1H (CDCl₃) δ ppm:

1,03 (9H,s), 1,05-1,15 (24H,m), 1,19 (9H,s), 1,9-2,0 (2H,m), 2,25 (3H,s), 2,9-3,0 (1H,m), 3,5 (1H,d,J=17,3Hz), 3,54 (1H,d,J=17,3Hz), 3,6-3,7 (2H,m), 3,8-3,9 (1H,m), 3,93 (1H,t,J=6,4Hz), 4,1-4,2 (3H,m), 4,22 (3H,dd,J=12,6Hz, 1,7Hz), 4,51 (1H,s), 5,15
20 -5,25 (2H,m), 5,35 (1H,t,J=9,4Hz), 5,52 (1H,d,J=8,1Hz), 6,48 (1H,dd,J=8,3Hz, 2,4Hz), 6,61 (1H,d,J=2,4Hz), 6,66 (1H,d,J=8,3Hz).

Referência Exemplo 61

25 4-[[4-Hidróxi-2-(tetraidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]-metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 58 usando

4-([4-benziloxi-2-(tetraidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]metil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo em vez de 4-([4-benziloxi-2-metilfenil]metil)-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glicopiranosil-oxi)-1H-pirazolo.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,0-1,2(42H,m), 1,75-1,9(2H,m), 1,95-2,1(2H,m), 2,8-2,95(1H,m), 3,52(1H,d,J=16,5Hz), 3,55-3,65(3H,m), 3,8-3,9(1H,m), 3,9-4,05(2H,m), 4,05-4,2(2H,m), 4,4-4,5(1H,m), 5,14(1H,brs),
 10 5,15-5,3(2H,m), 5,3-5,4(1H,m), 5,65(1H,d,J=8,1Hz), 6,22(1H,dd,J=8,2Hz, 2,3Hz), 6,37(1H,d,J=2,3Hz), 6,78(1H,d,J=8,2Hz).

Referência Exemplo 62

4-([4-(3-Cloropropoxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo

A uma solução de 4-([4-hidróxi - 2 - metilfenil] - metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo (8,58 g), 1-bromo-3-cloropropano (2,85 mL) e brometo de tetra (n-butil) amônio (1,86 g) em
 20 tetraidrofurano (43 mL) foi adicionada uma solução de 5 mol/L de hidróxido de sódio aquoso (5,76 mL), e a mistura foi agitada temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação foi vertida em 1 mol/L ácido clorídrico, e a mistura resultante foi extraída com éter dietílico. O
 25 extrato foi lavado com mol/L ácido clorídrico, água e salmoura sucessivamente, e seco sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi dissolvido em n-hexano (15 mL) - éter

diisopropílico (5 mL) sobre condição de refluxo. A solução foi resfriada a temperatura ambiente, e *n*-hexano (25 mL) foi adicionado à solução. Os cristais precipitados foram coletados por filtração e os cristais foram lavados com *n*-hexano e secos sob baixa pressão para dar o composto título (6,06 g).

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,0-1,2(4H,m), 2,15-2,25(2H,m), 2,27(3H,s), 2,7-2,85(1H,m), 3,51(1H,d,J=16,7Hz), 3,53(1H,d,J=16,7Hz), 3,73(2H,t,J=6,4 Hz), 3,8-3,9(1H,m), 4,05(2H,t,J=5,9Hz), 4,11(1H,dd,J=12,4 Hz, 4,7Hz), 4,17(1H,dd,J=12,4Hz, 1,9Hz), 5,15-5,3(2H,m), 5,3-5,4(1H,m), 5,65(1H,d,J=8,1Hz), 6,57(1H,dd,J=8,4Hz, 2,7 Hz), 6,68(1H,d,J=2,7Hz), 6,83(1H,d,J=8,4Hz).

Referência Exemplo 63

4-([4-(3-Cloropropoxi)-2-metilfenil]metil)-1-(2-hidroxi-
etil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo

A uma solução de 1-(2-hidroxi-4-[(4-hidróxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi) - 1H - pirazolo (0,69 g), 1-bromo-3-cloropropano (0,22 mL) e brometo de tetra (n-butil) amônio (0,14 g) em tetraidrofurano (8 mL) foi adicionada uma solução de 5 mol/L de hidróxido de sódio aquoso (0,43 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação foi vertida em ácido clorídrico 0,5 mol/L, e a mistura resultante foi extraída com éter dietílico. O extrato foi lavado com água e salmoura sucessivamente, e seca sobre sulfato de magnésio

anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 1/1) para dar o composto título (0,56 g).

5 RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,0-1,2(42H,m), 2,15-2,25(2H,m), 2,28(3H,s), 2,9-3,0(1H,m),
3,52(1H,d,J=16,9Hz), 3,57(1H,d,J=16,9Hz), 3,73(2H,t,J=6,2
Hz), 3,75-4,0(4H,m), 4,0-4,15(6H,m), 5,15-5,25(2H,m), 5,35
(1H,t,J=9,6Hz), 5,54(1H,d,J=8,1Hz), 6,56(1H,dd,J=85,Hz,
10 2,5Hz), 6,69(1H,d,J=2,5Hz), 6,72(1H,d,J=8,5Hz).

Referência Exemplo 64

4-([4-(3-Cloropropoxi)-2-metilfenil]metil)-1-(3-
hidroxipropil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-
glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo

15 O composto título foi preparado de uma maneira
similar à descrita com referência ao Exemplo 63 usando
4-[(4-hidróxi-2-metilfenil)metil]-1-(3-hidroxipropil) - 5 -
isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi)
-1-H-pirazolo em vez de 1-(2-hidroxietil)-4-[(4-hidróxi
20 -2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil
-β-D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,02(9H,s), 1,05-1,15(24H,m), 1,19(9H,s), 1,9-2,0(2H,m),
2,15-2,25(2H,m), 2,28(3H,s), 2,9-3,0(1H,m), 3,51(1H,d,J=
25 16,9Hz), 3,55(1H,d,J=16,9Hz), 3,6-3,7(2H,m), 3,73(2H,t,J=
6,3Hz), 3,8-3,9(1H,m), 3,96(1H,t,J=6,4Hz), 4,05(2H,t,J=
5,9Hz), 4,1-4,2(3H,m), 4,23(1H,dd,J=12,6Hz, 1,7Hz), 5,15-
5,25(2H,m), 5,35(1H,t,J=9,4Hz), 5,52(1H,d,J=8,1Hz), 6,55(1H,

dd, J=8,4Hz, 2,6Hz), 6,69(1H,d,J=2,6Hz), 6,71(1H,d,J=8,4Hz).

Referência Exemplo 65

4-{[4-(3-Cloropropoxi)-2-(tetraidro-4H-piran-4-iloxi)-
fenil]metil}-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-
glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 63 usando 4-{[4-hodróxi2-(tetraidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]metil}-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo em vez de 1-(2-hidroxietil)-4-[(4-hidróxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,0-1,2(42H,m), 1,75-1,9(2H,m), 2,0-2,1(2H,m), 2,15-2,25(2H,m), 2,85-2,95(1H,m), 3,5-3,65(4H,m), 3,73(2H,t,J=6,4Hz), 3,8-3,9(1H,m), 3,9-4,1(4H,m), 4,13(1H,dd,J=12,4Hz, 4,8Hz), 4,19(1H,dd,J=12,4Hz, 1,9Hz), 4,4-4,55(1H,m), 5,15-5,3(2H,m), 5,3-5,4(1H,m), 5,66(1H,d,J=8,1Hz), 6,34(1H,dd,J=8,4Hz, 2,4Hz), 6,41(1H,d,J=2,4Hz), 6,86(1H,d,J=8,4Hz).

Referência Exemplo 66

3-[N-Benziloxicarbonil-N-(3-bromopropil)amino]propionamida

A uma solução de acrilamida (2 g) em etanol (30 mL) foi adicionado 3-amino-1-propanol (3,23 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão. Ao resíduo foram adicionados tetraidrofurano (30 mL) e N-(benziloxicarboniloxi)-succinimida (14 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura

da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, e seco sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi

5 purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: diclorometano/metanol=40/-20/1-5/1) para dar 3-[*N*-benziloxicarbonil-*N*-(3-hidroxi-*propil*)-amino]propionamida (3,51 g). A uma solução de 3-[*N*-benziloxicarbonil-*N*-(3-hidroxi-*propil*) amino]propionamida (0,5g) e tetrabrometo

10 de carbono (0,65 g) em diclorometano (5 mL) obtida foi adicionado trifenilfosfina (1,03 g) sobre resfriamento no gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi

15 lavado com água e salmoura, e seco sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: *n*-hexano/acetato de etila=1/4- diclorometano/metanol=10/1) para dar o composto título (0,41 g).

20 RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

2,0-2,2 (2H,m), 2,4-2,55 (2H,m), 3,35-3,5 (4H,m), 3,56 (2H,t,J=6,9Hz), 5,12 (2H,s), 7,25-7,45 (5H,m).

EXEMPLO 96

4-[(4-(3-[*N*-Benziloxicarbonil-*N*-(2-carbamoi-*etil*)amino]-
 25 *propóxi*}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-
 pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo

A uma solução de 4-[(4-hidróxi-2-metilfenil)metil]5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil - β - D -

glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo (0,4 g), 3-[N-benziloxi-carbonil-N-(3-bromopropil)amino]propionamida (0,28g) e brometo de tetra (n-butil) amônio (87 mg) em diclorometano (4 mL) foi adicionada uma solução de 5 mol/L de hidróxido de sódio aquoso (0,32 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação foi vertida em 1 mol/L ácido clorídrico, e a mistura resultante foi extraída com éter dietílico. O extrato foi lavado com 1 mol/L ácido clorídrico, água e salmoura, e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: n-hexano/acetato de etila=1/3-1/6) para dar o composto título (0,42 g).

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,0-1,2(4H,m), 1,9-2,05(2H,m), 2,25(3H,s), 2,4-2,55(2H,m), 2,75-2,85(1H,m), 3,45-3,65(6H,m), 3,85-4,0(3H,m), 4,08(1H, dd, J=12,5Hz, 1,9Hz), 4,16(1H,dd, J=12,5Hz, 4,4Hz), 4,95-5,2(4H,m), 5,35-5,45(1H,m), 5,58(1H,d, J=7,9Hz), 6,45-6,75(2H, m), 6,8(1H,d, J=8,4Hz), 7,25-7,4(5H,m).

EXEMPLO 97

4-([4-(3-[N-Benziloxycarbonil-N-(2-carbamoiiletíl)amino]-propóxi)-2-(tetraidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]metil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 96 usando 4-([4-hidróxi-2-(tetraidro4H-piran-4-iloxi)fenil]metil)-5-isopropil-3- (2,3,

4,6 -tetra-O-pivaloil- β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo em vez de 4-[(4-hidróxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo.

RMN- ^1H (CD $_3$ OD) δ ppm:

- 5 1,0-1,2(4H,m), 1,7-1,85(2H,m), 1,9-2,15(4H,m), 2,4-2,55(2H,m), 2,85-2,95(1H,m), 3,35-3,65(8H,m), 3,85-4,0(5H,m), 4,11(1H,dd,J=12,5Hz, 1,9Hz), 4,18(1H,dd,J=12,5Hz, 4,4Hz), 4,45-4,6(1H,m), 5,05-5,2(4H,m), 5,35-5,4(1H,m), 5,57(1H,d,J=8,2 Hz), 6,2-6,6(2H,m), 6,8(1H,d,J=8,4Hz), 7,2-7,45(5H,m).

10

EXEMPLO 98

4-[(4-(3-[N-Benzil-N-(2-carbamoiiletil)amino]propóxi)-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-
 β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo

- Uma mistura de 4-([4-(3-Cloropropoxi)- 2 -
15 metilfenil] metil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo (1,34g), 3-benzilamino-propionamida (0,73 g), iodeto de sódio (0,24 g), etanol (6 mL) e acetonitrila (6 mL) foi agitada à 70° C por 2 dias. À mistura da reação foi adicionado iodeto de sódio (0,2 g), e
20 a mistura foi ainda agitada à 75° C por 24 horas. A mistura da reação vertida em 1 mol/L ácido clorídrico, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e salmoura, e seca sobre sulfato
25 de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: n-hexano/acetato de etila=1/5- diclorometano/metanol=15/1) para dar o composto

título (0,97 g).

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,0-1,2(42H,m), 1,85-1,95(2H,m), 2,26(3H,s), 2,4(2H,t,J=6,9 Hz), 2,62(2H,t,J=6,9Hz), 2,75-2,9(3H,m), 3,52(1H,d,J=16,4 Hz), 3,56(1H,d,J=16,4Hz), 3,62(2H,s), 3,85-3,95(3H,m), 4,08 (1H,dd,J=12,4Hz, 1,8Hz), 4,16(1H,dd,J=12,4Hz, 4,4Hz), 5,05-5,2(2H,m), 5,35-5,45(1H,m), 5,58(1H,d,J=8,1Hz), 6,52(1H,d,J=8,5Hz, 2,5Hz), 6,61(1H,d,J=2,5Hz), 6,79(1H,d,J=8,5Hz), 7,15-7,35(5H,m).

10

EXEMPLO 99

4-[(4-{3-[N-Benzil-N-(2-carbamoietyl)amino]propóxi}-2-metilfenil)metil]-1-(2-hidroxietil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 98 usando 4-([4-(3-Cloropropoxi)2-metilfenil]metil)-1-(2-hidroxietil) - 5 - isopropil-3(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D- glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo em vez de 4-([4-(3-Cloropropoxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β - D - glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo.

20

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,0-1,2(42H,m), 1,85-1,95(2H,m), 2,28(3H,s), 2,4(2H,t,J=7,1 Hz), 2,62(2H,t,J=7,0Hz), 2,8(2H,t,J=7,1Hz), 3,05-3,15(1H,m), 3,5-3,65(4H,m), 3,8-3,95(5H,m), 4,0-4,2(4H,m), 5,0-5,2(2H, m), 5,36(1H,t,J=9,5Hz), 5,59(1H,d,J=7,8Hz), 6,5(1H,dd,J=8,5Hz, 2,7Hz), 6,62(1H,d,J=2,7Hz), 6,7(1H,d,J=8,5Hz), 7,15-7,4(5H,m).

25

EXEMPLO 100

4-[(4-(3-[N-Benzil-N-(2-carbamoiiletíl)amino]propóxi)-2-metilfenil)metil]-1-(3-hidroxipropil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 98 usando 4-{[4-(3-Cloropropoxi)2-metilfenil]metil}-1-(3-hidroxipropil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo em vez de 4-{[4-(3-Cloropropoxi)-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,0-1,2(42H,m), 1,85-2,05(4H,m), 2,28(3H,s), 2,4(2H,t,J=7,0 Hz), 2,62(2H,t,J=7,0Hz), 2,8(2H,t,J=7,0Hz), 3,0-3,1(1H,m), 3,5-3,65(6H,m), 3,85-3,95(3H,m), 4,0-4,2(4H,m), 5,0-5,2(2H,m), 5,37(1H,t,J=9,4Hz), 5,6(1H,d,J=7,7Hz), 6,5(1H,dd,J=8,4 Hz, 2,6Hz), 6,62(1H,d,J=2,6Hz), 6,67(1H,d,J=8,4Hz), 7,15-7,35(5H,m).

EXEMPLO 101

4-{[4-{3-[1-Carbamoil-1-(metil)etilamino]propóxi)-2-(tetraidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]metil}-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 98 usando 4-{[4-(3-Cloropropoxi)2-(tetraidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]metil}-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo e 2-amino-2-metilpropionamida em vez de 4-{[4-(3-Cloropropoxi)-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo

e 3-benzilaminopropionamida, respectivamente.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2(42H,m), 1,32(6H,s), 1,7-1,85(2H,m), 1,85-2,1(4H,m),
2,69(2H,t,J=7,0Hz), 2,85-2,95(1H,m), 3,53(1H,d,J=16,6Hz),
5 3,55-3,7(3H,m), 3,85-4,05(5H,m), 4,11(1H,dd,J=12,4Hz, 1,6
Hz), 4,18(1H,dd,J=12,4Hz, 4,3Hz), 4,55-4,65(1H,m), 5,05-5,2
(2H,m), 5,3-5,4(1H,m), 5,56(1H,d,J=8,2Hz), 6,38(1H,dd,J=
8,4Hz, 2,2Hz), 6,53(1H,d,J=2,2Hz), 6,81(1H,d,J=8,4Hz).

EXEMPLO 102

10 4-[(4-(3-[2-(Carbamoil)etilamino]propóxi)-2-metilfenil)-
metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glico
piranosiloxi)-1H-pirazolo

A uma solução de 4-[(4-(3-[N-benzil-N-(2-
carbamoil-etil)amino]propóxi)-2-metilfenil)metil] - 5 -
15 isopropil-3(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D- glicopiranosiloxi)
-1H-pirazolo (0,96 g) em tetraidrofurano (5 mL) foi
adicionado pó de paládio-carbono 10 % (0,1 g), e a mistura
foi agitada à temperatura ambiente sobre uma atmosfera de
hidrogênio por toda a noite. O material insolúvel foi
20 removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob
baixa pressão para dar o composto título (0,87 g).

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2(42H,m), 1,9-2,0(2H,m), 2,27(3H,s), 2,43(2H,t,J=6,8
Hz), 2,75-2,9(5H,m), 3,53(1H,d,J=16,4Hz), 3,56(1H,d,J=16,4
25 Hz), 3,9-4,05(3H,m), 4,08(1H,dd,J=12,4Hz, 1,8Hz), 4,16(1H,
dd,J=12,4Hz, 4,4Hz), 5,05-5,45(1H,m), 5,58(1H,d,J=8,1Hz),
6,59(1H,dd,J=8,4Hz, 2,6Hz), 6,7(1H,d,J=2,6Hz), 6,81(1H,d,J=
8,4Hz).

EXEMPLO 103

4-[(4-{3-[2-(Carbamoil)etilamino]propóxi}-2-metilfenil)-metil]-1-(2-hidroxietil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo

5 O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 102 usando 4-[(4-{3-[N-benzil-N-(2-carbamoiletil)amino]propóxi}-2-metilfenil)metil]-1-(2-hidroxietil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo em vez de
10 4-[(4-{3-[Nbenzil-N-(2-carbamoiletil)amino]propóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2(42H,m), 1,85-2,0(2H,m), 2,29(3H,s), 2,42(2H,t,J=6,9
15 Hz), 2,77(2H,t,J=7,1Hz), 2,85(2H,t,J=6,9Hz), 3,05-3,2(1H,m), 3,56(1H,d,J=16,8Hz), 3,61(1H,d,J=1,68Hz), 3,8-4,2(9H,m), 5,0-5,2(2H,m), 5,37(1H,t,J=9,4Hz), 5,59(1H,d,J=8,0Hz), 6,56(1H,dd,J=8,4Hz, 2,5Hz), 6,65-6,75(2H,m).

EXEMPLO 104

20 4-[(4-{3-[2-(Carbamoil)etilamino]propóxi}-2-metilfenil)-metil]-1-(3-hidroxipropil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 102 usando 4-[(4-{3-[N-benzil-N-(2-carbamoiletil)amino]propóxi}-2-metilfenil)metil]-1-(3-hidroxipropil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo em vez de
25 4-[(4-{3-[Nenzil-N-(2-carbamoiletil)amino]propóxi}-2-metil-

fenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo.

RMN- ^1H (CD₃OD) δ ppm:

1,0-1,2(4H,m), 1,9-2,05(4H,m), 2,29(3H,s), 2,44(2H,t,J=6,8
5 Hz), 2,81(2H,t,J=7,1Hz), 2,88(2H,t,J=6,8Hz), 3,0-3,15(1H,m),
3,5-3,65(4H,m), 3,85-4,2(7H,m), 5,0-5,2(2H,m), 5,37(1H,t,J=
9,5Hz), 5,6(1H,d,J=8,4Hz), 6,57(1J,dd,J=8,3Hz, 2,3Hz), 6,65-
6,75(2H,m).

EXEMPLO 105

10 4-([4-{3-[2-(Carbamoil)etilamino]propóxi)-2-(tetraidro-
4H-piran-4-iloxi)fenil]metil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-
O-pivaloil- β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
similar à descrita no Exemplo 102 usando 4-([4-{3-[N-
15 benziloxycarbonil-N-(2-carbamoil)etil)amino]propóxi) - 2 -
(tetraidro4H-piran-4-iloxi)fenil]metil)-5-isopropil-3-(2,3,
4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo em
vez de 4-([4-{3-[N-benzil-N-(2-carbamoil)etil)amino]propóxi)-
2-metilfenil]metil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-
20 β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo.

RMN- ^1H (CD₃OD) δ ppm:

1,0-1,2(4H,m), 1,7-1,85(2H,m), 2,0-2,1(2H,m), 2,1-2,2(2H,
m), 2,67(2H,t,J=6,2Hz), 2,85-2,95(1H,m), 3,2-3,35(4H,m),
3,54(1H,d,J=16,5Hz), 3,55-3,7(3H,m), 3,9-4,0(3H,m), 4,05-
25 4,15(3H,m), 4,19(1H,dd,J=12,4Hz, 4,4Hz), 4,55-4,65(1H,m),
5,05-5,2(2H,m), 5,35-5,45(1H,m), 5,58(1H,d,J=8,1Hz), 6,43
(1H,dd,J=8,4Hz, 2,3Hz), 6,64(1H,d,J=2,3Hz), 6,84(1H,d,J=8,4
Hz).

EXEMPLO 106

4-[(4-(3-[2-(Carbamoil)etilamino]propóxi)-2-metilfenil)-metil]-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-1-(3-hidroxipropil)-5-isopropil-1H-pirazolo

- 5 A uma solução de 4-[(4-(3-[2-(carbamoil)etilamino]propóxi)-2-metilfenil)metil]-1-(3-hidroxipropil) - 5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D- glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo (0,3 g) em metanol (6 mL) foi adicionado metóxido de sódio (solução de metanol 28%, 0,25 mL), e a
- 10 mistura foi agitada à 50° C por toda a noite. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por extração em fase sólida em ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol) para dar o composto título (0,16 g).
- 15 RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:
- 1,1-1,2(6H,m), 1,9-2,05(4H,m), 2,3(3H,s), 2,42(2H,t,J=6,8 Hz), 2,77(2H,t,J=7,1Hz), 2,84(2H,t,J=6,8Hz), 3,0-3,15(1H,m), 3,2-3,4(4H,m), 3,55-3,75(5H,m), 3,8(1H,dd,J=12,1Hz, 2,1Hz), 3,99(2H,t,J=6,2Hz), 4,11(2H,t,J=7,2Hz), 5,03(1H,d,J=7,6Hz),
- 20 6,6(1H,dd,J=8,3Hz, 2,6Hz), 6,72(1H,d,J=2,6Hz), 6,74(1H,d,J=8,3Hz).

EXEMPLO 107

4-[(4-(3-[2-(Carbamoil)etilamino]propóxi)-2-metilfenil)-metil)-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-1-(2-hidroxietil)-5-isopropil-1H-pirazolo

25

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 106 usando 4-[(4-(3-[2-(carbamoil)etilamino]propóxi)-2-metilfenil)metil]-1-(2-

hidroxietil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo em vez de 4-[(4-{3-[2-(carbamoil)etilamino]propóxi}-2-metilfenil)metil]-1-(3-hidroxipropil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo.

RMN- ^1H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,2(6H,m), 1,85-2,0(2H,m), 2,3(3H,s), 2,41(2H,t,J=6,8 Hz), 2,77(2H,t,J=7,1Hz), 2,84(2H,t,J=6,8Hz), 3,05-3,2(1H,m), 3,2-3,4(4H,m), 3,6-3,75(3H,m), 3,79(1H,dd,J=12,0Hz, 2,2Hz),
 10 3,85(2H,t,J=5,7Hz), 3,99(2H,t,J=6,0Hz), 4,09(2H,t,J=5,7Hz), 5,06(1H,d,J=7,7Hz), 6,6(1H,dd,J=8,4Hz, 2,7Hz), 6,72(1H,d,J=2,7Hz), 6,77(1H,d,J=8,4Hz).

EXEMPLO 108

4-[[4-{3-[1-Carbamoil-1-(metil)etilamino]propóxi}-2-(tetraidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]metil]-3-(β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 106 usando 4-[[4-{3-[1-carbamoil-1(metil)etilamino]propóxi}-2-(tetraidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo em vez de 4-[(4-{3-[2-(carbamoil)etilamino]propóxi}-2-metilfenil)metil]-1-(3-hidroxipropil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo.

25 RMN- ^1H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2(6H,m), 1,29(6H,m), 1,7-1,85(2H,m), 1,85-1,95(2H,m), 1,95-2,1(2H,m), 2,64(2H,t,J=6,9Hz), 2,8-2,95(1H,m), 3,25-3,45(4H,m), 3,55-3,75(5H,m), 3,8-3,9(1H,m), 3,9-4,05(4H,m),

4,5-4,65 (1H,m), 5,0-5,1 (1H,m), 6,4 (1H,dd,J=8,4Hz, 2,0Hz),
6,53 (1H,d,J=2,0Hz), 6,9 (1H,d,J=8,4Hz).

EXEMPLO 109

4-([4-{3-[2-(Carbamoil)etilamino]propóxi)-2-(tetraidro-
5 4H-piran-4-iloxi)fenil]metil)-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-
5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 106 usando 4-([4-{3-[2-(carbamoil)etilamino]propóxi)-2-(tetraidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]metil}-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D -
10 glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo em vez de 4-([4-{3-[2-(carbamoil)etilamino]propóxi)-2-metil-fenil]metil]-1-(3-hidroxipropil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D -glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo.

15 RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H,m), 1,7-1,85 (2H,m), 1,9-2,1 (4H,m), 2,43 (2H,t,J=6,8Hz), 2,79 (2H,t,J=7,0Hz), 2,8-2,95 (3H,m), 3,25-3,4 (4H,m), 3,55-3,75 (5H,m), 3,8-3,85 (1H,m), 3,9-4,05 (4H,m), 4,55-4,65 (1H,m), 5,0-5,1 (1H,m), 6,41 (1H,dd,J=8,4Hz, 2,4Hz), 6,54 (1H,
20 d,J=2,4Hz), 6,9 (1H,d,J=8,4Hz).

EXEMPLO 110

4-([4-{3-[N-Benzil-N-(2-carbamoiletil)amino]propóxi)-2
metilfenil]metil]-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-
pirazolo

25 A uma solução de 4-([4-{3-[N-benzil-N-(2-carbamoil etil)amino]propóxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-3(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi) - 1H - pirazolo (1,25g) em metanol (13 mL) foi adicionado metóxido de sódio

(solução metanol 28 %, 0,25 mL), e a mistura foi agitada 10 à 50° C por 6 horas. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente:diclorometano/metanol=10/1
5 - 5/1) para dar o composto título (0,5 g).

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,85-1,95(2H,m), 2,28(3H,s), 2,4(2H,t,J=6,9 Hz), 2,55-2,65(2H,m), 2,75-2,85(2H,m), 3,25-3,4(4H,m), 3,55-3,75(5H,m), 3,75-3,85(1H,m), 3,92(2H,t,J=6,2Hz), 4,95-5,05
10 (1H,m), 6,55(1H,dd,J=8,5Hz, 2,8Hz), 6,62(1H,d,J=2,8Hz), 6,83 (1H,d,J=8,5Hz), 7,15-7,35(5H,m).

EXEMPLO 111

4-[(4-{3-[2-(Carbamoil)etilamino]propóxi)-2-metilfenil)-metil]-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

15 4-[(4-{3-[N-Benzil-N-(2-carbamoil)etil]amino]-propóxi)-2-metilfenil)metil]-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo (0,5 g) foi dissolvido em metanol (8 mL). À solução foi adicionado pó de paládio-carbono 10 % (0,1 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente sobre uma
20 atmosfera de hidrogênio por 3 horas. O material insolúvel foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob baixa pressão. Uma parte do resíduo (0,1 g) foi dissolvido em um solvente misturado de metanol (1 mL) e acetato de etila (1,5 mL). À solução foi adicionado um cristal de
25 semente, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 dias. Os cristais precipitados foram coletados por filtração. Os cristais foram lavados com um solvente misturado de metanol e acetato de etila (2/3), e seca sob

baixa pressão para dar o composto título (85 mg).

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,85-2,0(2H,m), 2,29(3H,s), 2,42(2H,t,J=6,9 Hz), 2,7-2,9(5H,m), 3,25-3,4(4H,m), 3,6-3,75(3H,m), 3,75-
 5 3,85(1H,m), 3,99(2H,t,J=6,2Hz), 4,95-5,05(1H,m), 6,62(1H, dd,J=8,4Hz, 2,4Hz), 6,71(1H,d,J=2,4Hz), 6,85(1H,d,J=8,4Hz).

ponto de fusão: 191-193 °C

EXEMPLO 112

4-[(4-{(S)-3-[2-(Carbamoil)etilamino]-2-hidroxi-propoxi)-2-metilfenil)metil]-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

A uma suspensão de 4-[(4-hidróxi-2-metilfenil)-metil]-5-isopropil - 3 - (2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glico piranosiloxi)-1H-pirazolo (0,3 g) e carbonato de potássio
 15 (84 mg) em *N,N*-dimetilformamida (3 mL) foram adicionados (S)-1- (p-toluenosulfoniloxi)-2,3-epoxipropano (0,1 g) e uma quantidade catalítica de fluoreto de cézio, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação foi vertida em uma solução aquosa saturada de
 20 cloreto de amônio, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e salmoura, e seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi dissolvido em
 25 metanol (5 mL). À solução foi adicionado 3-benzil-aminopropionamida (0,14 g), e a mistura foi agitada à 50° C por toda a noite. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado

por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: n-hexano/acetato de etila =diclorometano/metanol=10/1) para dar 4-[(4-((S)-3-[N-benzil-N-(2-carbamoietyl)amino]-2-hidroxi-propoxy)-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6 - tetra-O-pivaloil- β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo(0,23 g). Este material foi dissolvido em metanol (5 mL). À solução foi adicionado pó de paládio-carbono 10 % (0,1 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente sobre uma atmosfera de hidrogênio por 4 dias. O material insolúvel foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob baixa pressão. O resíduo foi dissolvido em metanol (5 mL). À solução foi adicionado metóxido de sódio (solução metanol 28 %, 0,085 mL), e a mistura foi agitada à 50° C por toda a noite. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por extração em fase sólida em ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol) e cromatografia em coluna preparativa de fase reversa (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μ m, 120 , 20 x 50 mm, vazão 30 mL/minuto de gradiente linear, água/metanol=90/10-10/90) sucessivamente para dar o composto título (23 mg).

RMN- ^1H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 2,29(3H,s), 2,43(2H,t,J=6,7Hz), 2,65-2,95(5H,m), 3,25-3,4(4H,m), 3,6-3,7(3H,m), 3,75-3,85(1H,m), 3,9(2H,d,J=5,3Hz), 3,95-4,05(1H,m), 4,95-5,05(1H,m), 6,64(1H,dd,J=8,4Hz, 2,4Hz), 6,74(1H,d,J=2,4Hz), 6,86(1H,d,J=8,4Hz).

EXEMPLO 113

4-[(4-((R)-3-[2-(Carbamoil)etilamino]-2-hidroxi-propoxi)-2-metilfenil)metil]-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 112 usando (R)-1-(p-toluenosulfoniloxi)-2,3-epoxipropano em vez de (S)-1-(p-toluenosulfoniloxi)-2,3-epoxipropano.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 2,29(3H,s), 2,43(2H,t,J=6,7Hz), 2,65-2,95
 10 (5H,m), 3,25-3,4(4H,m), 3,6-3,7(3H,m), 3,75-3,85(1H,m), 3,9
 (2H,d,J=5,3Hz), 4,0-4,05(1H,m), 4,95-5,05(1H,m), 6,64(1H,
 dd,J=8,4Hz, 2,5Hz), 6,74(1H,d,J=2,5Hz), 6,86(1H,d,J=8,4Hz).

Referência Exemplo 67

Propionato de benzil 3-benzilamina

A uma solução de acrilato de benzila (2 g) em etanol (15 mL) foi adicionado benzilamina (1,75 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica
 20 gel (eluente: n-hexano/acetato de etila = 2/1-1/1) para dar o composto título (2,91 g).

RMN-¹H(CDCI₃) δ ppm:

2,59(2H,t,J=6,5Hz), 2,92(2H,t,J=6,5Hz), 3,79(2H,s), 5,13(2H,s), 7,2-7,4(10H,m).

25

EXEMPLO 114

4-[(4-(3-[2-[(S)-1-Carbamoil-2-hidroxietilcarbamoil]etil-amino}propóxi)-2-metilfenil)metil]-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-{{4-(3-hidroxipropoxi)-2-metilfenil}metil}-5-isopropil-1H-pirazolo (1 g) e trietilamina (0,29 mL) em diclorometano (10 mL) foi adicionado cloreto de metanosulfonila (0,13 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação foi vertida em ácido clorídrico 0,5 mol/L, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, e seco sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-{{4-[3(metanosulfoniloxi)propóxi]-2-metilfenil}metil}-1H-pirazolo (1,12 g). Este material foi dissolvido em acetonitrila (7 mL) -etanol (7 mL). À solução foram adicionados propionato de benzil-3-benzilamino (1,27g) e iodeto de sódio (240 mg), e a mistura foi agitada à 60° C por 2 dias. A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, e seco sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: diclorometano/metanol= 30/1-20/1) para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-[(4-(3-{N-benzil-N-(2-benziloxicarbono-letil)amino-1-propóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil - 1H-pirazolo (1,3 g). Este material foi dissolvido em metanol (10 mL). À solução foi adicionado pó de paládio-carbono 10 % (0,65 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente

sobre uma atmosfera de hidrogênio por toda a noite. O material insolúvel foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob baixa pressão para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β D-glicopiranosiloxi)-4-((4-[3-(2-carboxietilamino)-propóxi]-2-metilfenil)metil)-5-isopropil-1H-pirazolo (0,95 g). Este material foi dissolvido em 1,4-dioxane (10 mL). À solução foram adicionados hidrogenocarbonato de sódio (0,45 g) e água (10 mL), e a mistura foi agitada por 15 minutos. À mistura da reação foi adicionado cloreto de benziloxicarbonila (0,23 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. À mistura da reação foi adicionado cloreto de benziloxicarbonila (0,23 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura da reação foi vertida em ácido clorídrico 0,5 mol/L, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, e seco sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[N-benziloxi-carbonil-N-(2-carboxietil)amino]propóxi}-2-metilfenil)-metil]-5-isopropil-1H-pirazolo (0,86 g). A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[N-benziloxicarbonil-N-(2-carboxietil)amino]propóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazolo (0,17 g) in *N,N*-dimetilformamida (3 mL) obtida foram adicionados hidrocloreto de L-serina amide (37 mg), 1-hidroxibenzotriazolo (30 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (77 mg) e

trietilamina (0,11 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 8 horas. A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, e seco sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: diclorometano/metanol=20/1-10/1) para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-({4-[3-(N-benziloxicarbonil-N-{2-[(S)-1-carbamoil-2-hidroxietilcarbamoil]etil}amino)propóxi]2-metilfenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazolo (81 mg). Este material foi dissolvido em metanol (5 mL). À solução foi adicionado pó de paládio-carbono 10 % (10 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente sobre uma atmosfera de hidrogênio por 3 horas. O material insolúvel foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob baixa pressão. O resíduo foi dissolvido em metanol (4 mL). À solução foi adicionado metóxido de sódio (solução metanol 28 %, 0,02 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por extração em fase sólida em ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol) para dar o composto título (38 mg).

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,0-1,2(6H,m), 1,85-2,0(2H,m), 2,28(3H,s), 2,4-2,55(2H,m), 2,7-2,95(5H,m), 3,25-3,4(4H,m), 3,55-3,85(6H,m), 3,99(2H,t, J=6,1Hz), 4,35-4,45(1H,m), 4,95-5,05(1H,m), 6,61(1H,dd, J=8,4Hz, 2,2Hz), 6,71(1H,d, J=2,2Hz), 6,84(1H,d, J=8,4Hz).

EXEMPLO 115

4-[(4-(3-[2-(Carbamoilmetilcarbamoil)etilamino]propóxi)-
2-metilfenil)metil]-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-5isopropil-1H-
pirazolo

5 O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 114 usando hidrocloreto de glicinamida em vez de hidrocloreto de L-serina amida.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,9-2,0(2H,m), 2,29(3H,s), 2,46(2H,t,J=
 10 6,6Hz), 2,7-2,85(3H,m), 2,88(2H,t,J=6,6Hz), 3,3-3,4(4H, m),
 3,6-3,7(3H,m), 3,75-3,85(3H,m), 3,99(2H,t,J=6,1Hz), 5,0-5,5
 (1H,m), 6,61(1H,dd,J=8,4Hz, 2,5Hz), 6,71(1H,d,J=2,5Hz),
 6,85(1H,d,J=8,4Hz).

EXEMPLO 116

15 4-([4-(3-(2-[(S)-1-(Carbamoil)etilcarbamoil]etilamino)-
propóxi)-2-metilfenil]metil)-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-
5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 114 usando hidrocloreto de L-
 20 alanina amida em vez de hidrocloreto de L-serina amida.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,33(3H,d,J=7,2Hz), 1,9-2,0(2H,m), 2,29
 (3H,s), 2,35-2,5(2H,m), 2,7-2,9(5H,m), 3,3-3,4(4H,m), 3,6-
 3,7(3H,m), 3,75-3,85(1H,m), 3,99(2H,t,J=6,1Hz), 4,32(1H,q,J=
 25 7,2Hz), 4,95-5,05(1H,m), 6,61(1H,dd,J=8,4Hz, 2,3Hz), 6,71
 (1H,d,J=2,3Hz), 6,85(1H,d,J=8,4Hz).

EXEMPLO 117

4-([4-(3-(2-[(S)-5-Amino-1-(carbamoil)pentilcarbamoil]-

etilamino}propóxi)-2-metilfenil]metil)-3-(β -D-glicopiranosí
loxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 114 usando hidrocloreto de
5 (S)-2-amino-6-(benzil-oxicarbonilamino) hexanamida em vez de hidrocloreto de L-serina amida.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H,m), 1,25-2,0 (8H,m), 2,29 (3H,s), 2,35-2,55 (2H,m),
2,63 (2H,t,J=7,0Hz), 2,7-2,95 (5H,m), 3,25-3,4 (4H,m), 3,55-
10 3,75 (3H,m), 3,75-3,85 (1H,m), 3,99 (2H,t,J=6,0Hz), 4,25-
4,35 (1H,m), 4,95-5,05 (1H,m), 6,62 (1H,dd,J=8,4Hz, 2,2Hz),
6,71 (1H,d,J=2,2Hz), 6,84 (1H,d,J=8,4Hz).

Referência Exemplo 68

Propionato de benzil 3-amino-2,2-di(metila)

15 A uma solução de 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol (5 g) em metanol (50 mL) foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (12,7 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão. O resíduo (sólido) foi
20 tratado com éter n-hexano- dietílico e coletado por filtração lavado com n-hexano e seco sob baixa pressão para dar 3-(tert-butoxicarbonilamino)-2,2-dimetil-1-propanol (7,48 g). A este material foram adicionados tetracloreto de carbono (40 mL), acetonitrila (40 mL), água (48 mL),
25 periodato de sódio (38,8 g) e hidrato de tricloreto de n-rutênio (1 g) sucessivamente, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação foi diluída com água, e a mistura resultante foi extraída

com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura. À camada orgânica foi adicionada uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio, e a camada aquosa foi separada. A camada aquosa foi acidificada com ácido

5 clorídrico 2 mol/L, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, e seco sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão para dar ácido 3-(tert-butoxicarbonilamino)-2,2-di(metil) propiônico (2,78 g). Este

10 material foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (30 mL). À solução foram adicionados carbonato de potássio (3,54 g) e brometo de benzila (2,28 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com

15 acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, e seco sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: *n*-hexano/acetato de etila=2/1) para dar propionato de benzil

20 3-(tert-butoxicarbonilamino)-2,2-di (metila) (2,72 g). A este material foi adicionado ácido clorídrico (solução de 1,4-dioxano 4 mol/L, 10 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 dias. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão. Ao resíduo foi adicionada uma

25 solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, e seco sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão para dar

o composto título (1,61 g).

RMN-¹H(DMSO-d₆) δ ppm:

1,09(6H,s), 1,35-1,7(2H,br), 2,63(2H,s), 5,09(2H,s), 7,25-7,45(5H,m).

5

EXEMPLO 118

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-{{4-(3-{2-[(piperazi
n-1-il)carbonil]-2-(metil)propilamino}propóxi)-
2-metilfenil}metil}-1H-pirazolo

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-
 10 glicopiranosiloxi)-4-{{4-(3-hidroxipropoxi)-2-metilfenil} -
 metil}-5-isopropil-1H-pirazolo (1 g) e trietilamina (0,25
 mL) em diclorometano (5 mL) foi adicionado cloreto de
 metanosulfonila (0,13 mL), e a mistura foi agitada à
 temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação foi
 15 vertida em ácido clorídrico 0,5 mol/L, e a mistura
 resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi
 lavado com água e salmoura, e seco sobre sulfato de sódio
 anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão para dar
 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil
 20 -4-{{4-[3-(metano-sulfoniloxi)propóxi]-2-metilfenil}metil)-1
 H-pirazolo (1,12 g). O 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β- D -
 glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-{{4-[3 -(metanosulfoniloxi)
 propóxi]-2-metilfenil}metil)-1H-pirazolo (0,36 g) obtido foi
 dissolvido em 2-propanol (2 mL)- acetonitrila (2 mL). À
 25 solução foram adicionados propionato de benzil
 3-amino-2,2-di-(metila) (0,26 g) e iodeto de sódio (75 mg),
 e a mistura foi agitada à 60° C por 2 dias. A mistura da
 reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi

extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, e seco sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluyente: n-hexano/acetato de etila=1/5 - diclorometano/metanol=20/1) para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-[(4-{32-benziloxicarbonil - 2 - (metil) propilamino]propóxi)-2metilfenil)metil]-5-isopropil - 1H - pirazolo (0,35 g). Este material foi dissolvido em metanol (5 mL). À solução foi adicionado pó de paládio-carbono 10 % (0,1 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente sobre uma atmosfera de hidrogênio por 5 horas. O material insolúvel foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob baixa pressão para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-[(4-{3[2-carbóxi-2-(metil)propilamino]propóxi}-2-metilfenil)etil] -5-isopropil-1H-pirazolo (0,31 g). Este material foi dissolvido em tetraidrofurano (4 mL). À solução foram adicionados trietilamina (0,094 mL) e N-(benziloxicarboniloxi) succinimida (64 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação foi vertida em ácido clorídrico 0,5 mol/L, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, e seco sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1) para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-βD-glicopiranosiloxi)-4-[[4-(3-{N-benziloxi -

carbonil-*N*-[2carbóxi-2-(metil)propil]amino}propóxi)-2-metil-
 fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo (0,3 g). A uma solução
 de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-{{4-(3-
 -{*N*-benziloxicarbonil-*N*-[2-carbóxi-2-(metil) propil] amino}
 5 propóxi)-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo (0,1 g)
 em *N,N*-dimetilformamida (2 mL) obtida foram adicionados
 1-benzilpiperazina (26 mg), 1-hidroxibenzotriazolo (17 mg),
 hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
 (44 mg) e trietilamina (0,064 mL), e a mistura foi agitada à
 10 temperatura ambiente por 6 horas. A mistura da reação foi
 vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com
 acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura,
 e seco sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi
 removido sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por
 15 cromatografia de coluna em sílica gel (eluente:
 diclorometano/metanol=40/1) para dar 3-(2,3,4,6-tetra - *O* -
 acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-{{4-(3-{*N*-benziloxicarbonil
 -*N*-[2-(4-benzilpiperazinil)carbonil - 2 - (metil) propil]
 amino}propóxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H - pirazolo
 20 (45 mg). Este material foi dissolvido em tetraidrofurano (4
 mL). À solução foi adicionado pó de paládio-carbono 10 % (20
 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente sobre
 uma atmosfera de hidrogênio por toda a noite. À mistura da
 reação foi adicionado metanol (2 mL), e a mistura foi
 25 agitada à temperatura ambiente sobre uma atmosfera de
 hidrogênio por 5 horas. O material insolúvel foi removido
 por filtração, e o filtrado foi concentrado sob baixa
 pressão. O resíduo foi dissolvido em metanol (2 mL). À

solução foi adicionado metóxido de sódio (solução metanol 28 %, 0,02 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por extração em fase
 5 sólida em ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol) e cromatografia em coluna preparativa de fase reversa (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 µm, 120 Å, 20 x 50 mm, vazão 30 mL/minuto de gradiente linear, água/metanol=90/10-10/90) sucessivamente para dar o composto
 10 título (12 mg).

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2(6H,m), 1,29(6H,s), 1,85-2,0(2H,m), 2,3(3H,s), 2,65-
 2,9(9H,m), 3,25-3,4(4H,m), 3,5-3,75(7H,m), 3,75-3,85(1H,m),
 4,0(2H,t,J=5,8Hz), 5,0-5,1(1H,m), 6,62(1H,dd,J=8,4Hz, 2,0
 15 Hz), 6,72(1H,d,J=2,0Hz), 6,84(1H,d,J=8,4Hz).

EXEMPLO 119

4-([4-(3-{2-[(S)-1-Carbamoil-2-hidroxiethylcarbamoil]-2-(metil)propilamino}propóxi)-2-metilfenil]metil)-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

20 O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 118 usando hidrocloreto de L-serina amida em vez de 1-benzilpiperazina.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,17(3H,s), 1,19(3H,s), 1,9-2,0(2H,m),
 25 2,28(3H,s), 2,7(2H,s), 2,75-2,85(3H,m), 3,25-3,4(4H,m), 3,6-
 3,7(3H,m), 3,76(1H,dd,J=11,1Hz, 4,7Hz), 3,8-3,9(2H,m), 4,0
 (2H,t,J=6,1Hz), 4,35-4,4(1H,m), 4,95-5,05(1H,m), 6,61(1H,dd,
 J=8,4Hz, 2,3Hz), 6,71(1H,d,J=2,3Hz), 6,84(1H,d,J=8,4Hz).

EXEMPLO 120

3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-{2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-2-(metil)propilamino)-propóxi]-2-metilfenil]metil)-1H-pirazolo

5 O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 118 usando 1-metilpiperazina em vez de 1-benzilpiperazina.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,29(6H,s), 1,85-2,0(2H,m), 2,26(3H,s),
 10 2,29(3H,s), 2,3-2,45(4H,m), 2,6-2,85(5H,m), 3,25-3,4(4H,m),
 3,55-3,75(7H,m), 3,75-3,85(1H,m), 3,99(2H,t,J=6,0Hz), 4,95-
 5,05(1H,m), 6,61(1H,dd,J=8,4Hz, 2,5Hz), 6,71(1H,d,J=2,5Hz),
 6,84(1H,d,J=8,4Hz).

EXEMPLO 121

15 3-((3-D-Glicopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[2-[[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il]carbonil)-2-(metil)propilamino]propóxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 118 usando 1-(2-hidroxietil)-
 20 piperazina em vez de 1-benzilpiperazina.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,29(6H,s), 1,85-2,0(2H,m), 2,29(3H,s),
 2,4-2,55(6H,m), 2,65-2,85(5H,m), 3,25-3,4(4H,m), 3,55-3,75
 (9H,m), 3,75-3,85(1H,m), 3,99(2H,t,J=5,8Hz), 5,0-5,05(1H,m),
 25 6,61(1H,dd,J=8,3Hz, 1,9Hz), 6,71(1H,d,J=1,9Hz), 6,85(1H,d,J=
 8,3Hz).

Referência Exemplo 69

Butirato de benzil 3-amino-3-metila

A uma suspensão de ácido 3,3-dimetilacrílico (1,3 g) e carbonato de potássio (2,07 g) em *N,N*-dimetilformamida (15 mL) foi adicionado brometo de benzila (1,19 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A
 5 mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com éter dietílico. O extrato foi lavado com água e salmoura, e seco sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi dissolvido em 2-propanol (20 mL). Um gás de
 10 amônia foi borbulhado na solução à -15° C até saturação, e a mistura foi agitada à 80° C por toda a noite. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: diclorometano/metanol=15/1- 7/1) para dar o
 15 composto título (0,31 g).

RMN-¹H(DMSO-d₆) δ ppm:

1,08(6H,s), 1,78(2H,brs), 2,38(2H,s), 5,08(2H,s), 7,3-7,4 (5H,m).

EXEMPLO 122

20 3-(β-D-Glicopiranosiloxi)-4-[(4-(3-[2-[[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il]carbonil}-1,1-di(metil)etilamino]propóxi)-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazolo

Uma mistura de 4-([4-(3-Cloropropoxi)-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil -
 25 β-D-gluco-piranosiloxi)-1H-pirazolo (1 g) e iodeto de sódio (0,27 g) em acetonitrila (5 mL) foi aquecida por refluxo por 10 horas. Após o resfriamento à 60 °C, a mistura da reação foi adicionada uma solução de butirato de benzil

3-amino-3-metila (0,31 g) em 2-propanol (5 mL), e a mistura foi agitada à 55° C por 6 dias. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila-água. A camada orgânica foi separada. A

5 camada orgânica foi lavada com água e salmoura, e seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: n-hexano/acetato de etila=1/2-diclorometano/metanol=20/1) para dar 4-[(4-{3-

10 [2-benziloxicarbonil-1,1-di(metil)etilamino]propóxi} - 2 - metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil - β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo (0,63 g). Este material foi dissolvido em metanol (5 mL). À solução foi adicionado pó de paládio-carbono 10 % (65 mg), e a mistura foi agitada

15 à temperatura ambiente sobre uma atmosfera de hidrogênio por toda a noite. O material insolúvel foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob baixa pressão para dar 4-[(4-{3-[2-carbóxi-1,1-di(metil)etilamino]propóxi}2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O -

20 pivaloil- β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo (0,52 g). A uma solução de 4-[(4-{3-[2-carbóxi-1,1-di(metil)etilamino]propóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3(2,3,4,6 - tetra-O-pivaloil- β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo (0,1 g) em *N,N*-dimetilformamida (2 mL) foram adicionados

25 1-(2-hidroxietil)piperazina (19 mg), 1-hidroxibenzotriazolo (17 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (43 mg) e trietilamina (0,062 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 horas. A mistura

da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, e seco sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi dissolvido em metanol (3 mL). À solução foi adicionado metóxido de sódio (solução metanol 28 %, 0,1 mL), e a mistura foi agitada à 50° C por toda a noite. A mistura da reação foi concentrada sobre baixa pressão, e o resíduo foi purificado por extração em fase sólida em ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol) e cromatografia em coluna preparativa de fase reversa (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 µm, Å, 120 20 x 50 mm, vazão 30 mL/minuto de gradiente linear, água/metanol=90/10- 10/90) sucessivamente para dar o composto título (13 mg).

15 RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,18(6H,s), 1,85-2,0(2H,m), 2,29(3H,s), 2,42(2H,t,J=5,0Hz), 2,45-2,55(6H,m), 2,71(2H,t,J=7,0Hz), 2,75-2,9(1H,m), 3,25-3,4(4H,m), 3,5-3,75(9H,m), 3,75-3,85(1H,m), 3,99(2H,t,J=6,0Hz), 4,95-5,05(1H,m), 6,62(1H,dd,J=8,4Hz, 2,5Hz), 6,72(1H,d,J=2,5Hz), 6,85(1H,d,J=8,4Hz).

EXEMPLO 123

4-{[4-(3-{2-[(S)-1-Carbamoil-2-hidroxietylcarbamoil]-1,1-di(metil)etilamino}propóxi)-2-metilfenil]metil}-3-(β-glu copiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

25 O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 122 usando hidrocloreto de L-serina amida em vez de 1-(2-hidroxietyl) piperazina.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H,m), 1,19 (6H,s), 1,85-2,0 (2H,m), 2,2-2,5 (5H,m),
2,7-2,95 (3H,m), 3,25-3,4 (4H,m), 3,55-3,9 (6H,m), 4,01 (2H,t,
J=6,1Hz), 4,35-4,45 (1H,m), 4,95-5,05 (1H,m), 6,62 (1H,dd,J=
8,3Hz, 2,3Hz), 6,72 (1H,d,J=2,3Hz), 6,85 (1H,d,J=8,3Hz).

5

EXEMPLO 124

4-{[4-(3-(2-[(S)-5-Amino-1-(carbamoil)pentilcarbamoil]-1,1-
di(metil)etilamino}propóxi)-2-metilfenil]metil}-3-(β-
D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

4-([4-(3-{2-[(S)-5-Benziloxicarbonilamino-1(carba-
10 moil)pentilcarbamoil]-1,1-di(metil)etilamino}-propóxi)- 2 -
metilfenil]metil)-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H -
pirazolo foi preparado de uma maneira similar à descrita no
Exemplo 122 usando hidrocloreto de 2-amino-6-
(benziloxi-carbonilamino) hexanamida em vez de
15 1-(2-hidroxietil) piperazina, e o composto título foi
preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 79
usando este material em vez de 4-[(4-{3-[(S)-5-
benziloxicarbonilamino-1-(carbamoil)pentilamino]propóxi}-2 -
metil-fenil)metil]-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-
20 pirazolo.

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H,m), 1,17 (6H,s), 1,25-1,85 (6H,m), 1,85-2,0
(2H,m), 2,2-2,45 (5H,m), 2,55-2,9 (5H,m), 3,25-3,4 (4H,m), 3,6-
3,75 (3H,m), 3,75-3,85 (1H,m), 4,02 (2H,t,J=5,8Hz), 4,25-4,35
25 (1H,m), 4,95-5,05 (1H,m), 6,63 (1H,dd,J=8,4Hz, 2,3Hz), 6,72
(1H,d,J=2,3Hz), 6,85 (1H,d,J=8,4Hz).

EXEMPLO 125

3-(β -D-Glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-([4-(3-(2-
[(piperazin-1-il)carbonil]-1,1-di(metil)etilamino)-
propóxi)-2-metilfenil]metil)-1H-pirazolo

5 4-{[4-(3-(2-[(4-Benzilpiperazin-1-il)carbonil] -
1,1-di(metil)etilamino)propóxi)-2-metilfenil]metil}-3-(β -D -
glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo foi preparado de
uma maneira similar à descrita no Exemplo 122 usando
1-benzilpiperazina em vez de 1-(2-hidroxietil) piperazina, e
10 o composto título foi preparado de uma maneira similar à
descrita no Exemplo 79 usando este material em vez de
4-[(4-{3-[(S)-5-benziloxycarbonilamino-1-(carbamoil)pentil -
amino]propóxi}-2-metilfenil)metil]-3-(β -D-glicopiranosiloxi)
-5-isopropil-1H-pirazolo.

15 RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,19(6H,s), 1,85-2,0(2H,m), 2,29(3H,s),
2,52(2H,s), 2,6-2,9(7H,m), 3,25-3,4(4H,m), 3,4-3,55(4H,m),
3,6-3,75(3H,m), 3,75-3,85(1H,m), 3,99(2H,t,J=6,0Hz), 4,95-
5,05(1H,m), 6,62(1H,dd,J=8,4Hz, 2,5Hz), 6,72(1H,d,J=2,5Hz),
20 6,84(1H,d,J=8,4Hz).

Referência Exemplo 703-Aminobutiramida

A uma mistura de ácido 3-aminobutírico (0,52 g),
solução de hidróxido de sódio aquoso 2 mol/L (10 mL) e
25 tetraidrofurano (10 mL) foi adicionado cloreto de
benziloxycarbonila (1,07 mL), e a mistura foi agitada à
temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação
foi vertida em ácido clorídrico 2 mol/L, e a mistura

resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, e seco sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão. O resíduo (sólido) foi tratado com *n*-hexano. Os cristais foram

5 coletados por filtração, lavados com *n*-hexano e secos sob baixa pressão para dar ácido 3-benziloxicarbonil aminobutírico (0,59 g). Este material foi dissolvido em tetraidrofurano (5 mL). À solução foi adicionado 1,1'-carbonilbis-1H-imidazolo (0,59 g), e a mistura foi

10 agitada à temperatura ambiente por 1 hora. À mistura da reação foi adicionado solução de amônia aquosa 28 % (5 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação foi diluída com éter dietílico. O material insolúvel foi coletado por filtração, lavado com água e éter

15 dietílico, e seco sob baixa pressão para dar 3-benziloxicarbonilaminobutiramida (0,54 g). O 3-benziloxicarbonilaminobutiramida (76 mg) obtido foi dissolvido em metanol (3 mL). À solução foi adicionado pó de paládio-carbono 10 % (20 mg), e a mistura foi agitada à

20 temperatura ambiente sobre uma atmosfera de hidrogênio por 2 horas. O material insolúvel foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob baixa pressão para dar o composto título (32 mg).

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

25 1,14(3H,d,J=6,6Hz), 2,2-2,35(2H,m), 3,25-3,35(1H,m).

Referência Exemplo 71

3-Amino-2-metilpropionamida

O composto título foi preparado de uma maneira similar

à descrita com referência ao Exemplo 70 usando ácido 3-amino-2-metil propiônico em vez de ácido 3-aminobutírico.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,13 (3H,d,J=6,9Hz), 2,4-2,5 (1H,m), 2,6-2,7 (1H,m), 2,8-2,9
5 (1H,m).

Referência Exemplo 72

3-Amino-2,2-di(metil)propionamida

A uma solução de 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol (2 g) em tetraidrofurano (20 mL) foi adicionado
10 N-(benziloxicarboniloxi) succinimida (7,25 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, e seca sobre sulfato de sódio
15 anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: n-hexano/acetato de etila=3/1-1/1) para dar 3-benziloxicarbonilamino-2,2-dimetil-1-propanol (4,6 g). A este material foram adicionados tetracloreto de carbono (40
20 mL), acetonitrila (40 mL), água (48 mL), periodato de sódio (11,6 g) e tricloreto de rutênio (0,2 g) sucessivamente, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. À mistura da reação foram adicionados periodato de sódio (11,6 g) e tricloreto de rutênio (0,2 g), e a mistura foi
25 agitada à temperatura ambiente por 3 dias. A mistura da reação foi diluída com água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa

pressão, e o resíduo foi dissolvido em uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio. A solução foi lavada com acetato de etila, e a camada aquosa foi acidificada com ácido clorídrico 2 mol/L. A mistura foi extraída com acetato de etila, e o extrato foi lavado com água e salmoura, e seco sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão para dar ácido 3-benziloxicarbonilamino-2,2-di(metil) propiônico (3,6 g). Este material foi dissolvido em tetraidrofurano (25 mL). À solução foi adicionado 1,1'-carbonilbis-1H-imidazolo (3,39 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. À mistura da reação foi adicionado solução de amônia aquosa 28 % (25 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação foi diluída com água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com ácido clorídrico 1 mol/L, água e salmoura, e seco sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão para dar 3-benziloxicarbonilamino-2,2-di(metil)propionamida (3,35 g). O 3-benziloxicarbonilamino-2,2-di(metil)propionamida (0,13 g) obtido foi dissolvido em metanol (5 mL). À solução foi adicionado pó de paládio-carbono 10 % (30 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente sobre uma atmosfera de hidrogênio por 2 horas. O material insolúvel foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob baixa pressão para dar o composto título (61 mg).

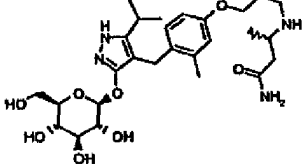
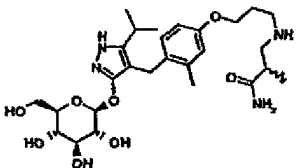
RMN-¹H(DMSO-d₆) δ ppm:

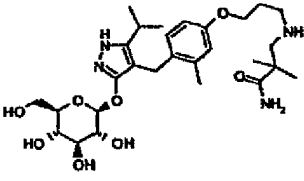
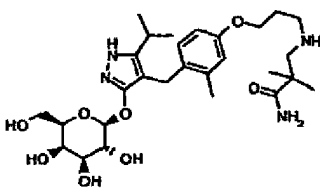
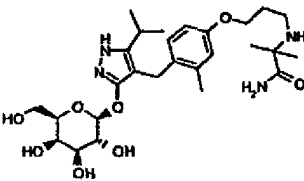
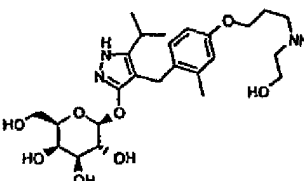
1,0(6H,s), 1,4-2,0(2H,br), 2,52(2H,s), 6,69(1H,brs), 7,36

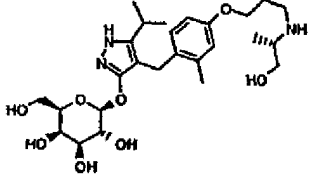
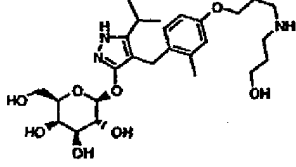
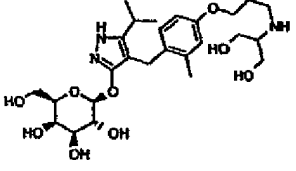
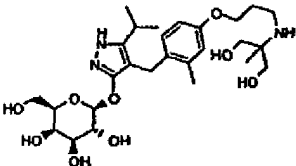
(1H,brs).

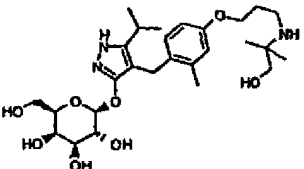
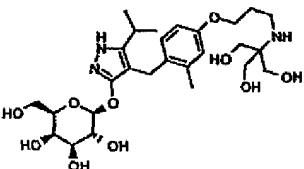
EXEMPLOS 126-137

Os compostos descritos nas Tabelas 1-2 foram preparados de uma maneira similar à descrita no Exemplo 57 ou Exemplo 72 usando os materiais correspondentes de partida.

Exemplo n°	Estrutura	RMN- ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm:
Exemplo 126		1,05-1,2 (9H,m), 1,9-2,0 (2H,m), 2,25 (1H,dd,J=14,6Hz, 6,5Hz), 2,29 (3H,s), 2,39 (1H,dd,J=14,6Hz, 6,5Hz), 2,7-2,9 (3H,m), 3,05-3,15 (1H,m), 3,25-3,4 (4H,m), 3,6-3,7 (3H,m), 3,75-3,85 (1H,m), 4,0 (2H,t,J=6,0Hz), 4,95-5,05 (1H,m), 6,62 (1H,dd,J=8,4Hz, 2,3Hz), 6,71 (1H,d,J=2,3Hz), 6,85 (1H,d,J=8,4Hz).
Exemplo 127		1,05-1,2 (9H,m), 1,9-2,0 (2H,m), 2,29 (3H,s), 2,5-2,65 (2H,m), 2,7-2,9 (4H,m), 3,25-3,4 (4H,m), 3,6-3,7 (3H,m), 3,75-3,85 (1H,m), 3,95-4,05 (2H,m), 4,95-5,05 (1H,m), 6,62 (1H,dd,J=8,3Hz, 2,3Hz), 6,71 (1H,d,J=2,3Hz), 6,85 (1H,d,J=8,4Hz).

Exemplo 128		1,05-1,2(9H,m), 1,17(6H,s), 1,9-2,0 (2H,m), 2,29(3H,s), 2,66(2H,s), 2,75- 2,85(3H,m), 3,25-3,4(4H,m), 3,6-3,7 (3H,m), 3,75-3,85(1H,m), 4,0(2H,t,J= 6,0Hz), 4,95-5,05(1H,m), 6,61(1H,dd, J=8,4Hz, 2,6Hz), 6,7(1H,d,J=2,6Hz), 6,85(1H,d,J=8,4Hz).
Exemplo 129		1,05-1,15(6H,m), 1,16(6H,m), 1,85- 2,0(2H,m), 2,28(3H,s), 2,65(2H,s), 2,7-2,85(3H,m), 3,49(1H,dd,J=9,7Hz, 3,2Hz), 3,55-3,8(6H,m), 3,85(1H,d,J= 3,2Hz), 3,99(2H,t,J=6,0Hz), 5,03(1H, d,J=7,9Hz), 6,61(1H,dd,J=8,4Hz, 2,3 Hz), 6,7(1H,t,J=2,3Hz), 6,85(1H,d,J= 8,4Hz).
Exemplo 130		1,05-1,2(6H,m), 1,29(6H,s), 1,85-1,95 (2H,m), 2,28(3H,s), 2,65(2H,t,J=7,0 Hz), 2,75-2,85(1H,m), 3,49(1H,dd,J= 9,7Hz, 3,2Hz), 3,55-3,8(6H,m), 3,84 (1H,d,J=3,2Hz), 4,01(2H,t,J=6,1Hz), 5,03(1H,d,J=7,7Hz), 6,61(1H,dd,J=8,4 Hz, 2,4Hz), 6,7(1H,d,J=2,4Hz), 6,85 (1H,d,J=8,4Hz).
Exemplo 131		1,05-1,15(6H,m), 1,9-2,0(2H,m), 2,28 (3H,s), 2,65-2,85(5H,m), 3,49(1H,d,J= 9,8Hz, 3,6Hz), 3,55-3,8(8H,m), 3,8- 3,9(2H,t,J=6,1Hz), 5,03(1H,d,J=7,9 Hz), 6,61(1H,dd,J=8,4Hz, 2,6Hz), 6,71

		(1H, d, J=3, 6Hz), 6,85 (1H, d, J=8, 4Hz).
Exemplo 132		1,03 (3H, d, J=6, 4Hz), 1,05-1,15 (6H, m), 1,85-2,0 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,65-2,95 (4H, m), 3,38 (1H, dd, J=10, 6Hz, 7,3Hz), 3,45-3,8 (8H, m), 3,84 (1H, d, J=3, 3Hz), 3,9-4,1 (2H, m), 5,03 (1H, d, J=8, 0Hz), 6,61 (1H, dd, J=8, 5Hz, 2,6Hz), 6,71 (1H, d, J=2, 6Hz), 6,85 (1H, d, J=8, 5Hz).
Exemplo 133		1,05-1,15 (6H, m), 1,65-1,8 (2H, m), 1,9- 2,0 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,65-2,85 (5H, m), 3,49 (1H, dd, J=9, 7Hz, 3,5Hz), 3,55- 3,8 (8H, m), 3,84 (1H, d, J=3, 5Hz), 3,99 (2H, t, J=6, 3Hz), 5,03 (1H, d, J=7, 8Hz), 6,61 (1H, dd, J=8, 5Hz, 2,7Hz), 6,7 (1H, d, J=2, 7Hz), 6,85 (1H, d, J=8, 5Hz).
Exemplo 134		1,05-1,15 (6H, m), 1,9-2,0 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,65-2,9 (4H, m), 3,45-3,8 (11H, m), 3,8-3,8 (1H, m), 3,99 (2H, t, J= 6,1 Hz), 5,03 (1H, d, J=7, 8Hz), 6,61 (1H, dd, J=8, 4Hz, 2,7Hz), 6,7 (1H, d, J=2, 7Hz), 6,84 (1H, d, J=8, 4Hz).
Exemplo 135		0,99 (3H, s), 1,05-1,15 (6H, m), 1,85- 1,95 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,7-2,85 (3H, m), 3,46 (4H, m), 3,49 (1H, dd, J=9, 6Hz, 3,1Hz), 3,55-3,8 (6H, m), 3,84 (1H, d, J= 3,1Hz), 4,0 (2H, t, J=6, 1Hz), 5,03 (1H, d, J=7, 9Hz), 6,61 (1H, dd, J=8, 3Hz, 2,6 Hz), 6,71 (1H, d, J=2, 6Hz), 6,84 (1H, d,

		J=8,3Hz).
Exemplo 136		1,04(6H,s), 1,05-1,15(6H,m), 1,85-2,0(2H,m), 2,28(3H,s), 2,65-2,85(3H,m), 3,36(2H,s), 3,49(1H,dd,J=9,8Hz,3,6Hz), 3,55-3,8(6H,m), 3,8-3,9(1H,m), 3,99(2H,t,J=6,1Hz), 5,03(1H,d,J=7,8Hz), 6,61(1H,dd,J=8,3Hz,2,4Hz), 6,71(1H,d,J=2,4Hz), 6.85(1H,d,J=8,3Hz).
Exemplo 137		1,05-1,15(6H,m), 1,85-2,0(2H,m), 2,28(3H,s), 2,7-2,9(3H,m), 3,45-3,8(13H,m), 3,8-3,9(1H,m), 4,01(2H,t,J=6,1Hz), 5,03(1H,d,J=7,8Hz), 6,61(1H,dd,J=8,6Hz,2,4Hz), 6,71(1H,d,J=2,4Hz), 6.85(1H,d,J=8,6Hz).

Referência Exemplo 73

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-{[4-(3-azidopropoxi)-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 29 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-{[4-(3-hidroxipropoxi)-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(3-hidroxipropoxi)fenil]metil}-5-isopropil - 1H - pirazolo.

RMN-¹H(CDCI₃) δ ppm:

1,05-1,2(6H,m), 1,82(3H,s), 1,95-2,1(8H,m), 2,16(3H,s), 2,27

(3H, s), 2,75-2,85 (1H, m), 3,45-3,55 (3H, m), 3,61 (1H, d, J=16,3 Hz), 3,95-4,1 (3H, m), 4,1-4,2 (2H, m), 5,07 (1H, dd, J=10,4 Hz, 3,5 Hz), 5,35-5,45 (2H, m), 5,52 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,58 (1H, dd, J=8,3 Hz, 2,6 Hz), 6,69 (1H, d, J=2,6 Hz), 6,81 (1H, d, J=8,3 Hz).

5

Referência Exemplo 74

4-([4-(3-Azidopropoxi)-2-(tetraidro-4H-piran-4-iloxi)-
fenil]metil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-
glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo

A uma solução de 4-([4-(3-Cloropropoxi)-2-
10 (tetraidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]metil)-5-isopropil - 3 -
(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo
(0,3 g) em *N,N*-dimetilformamida (5 mL) foi adicionado azida
de sódio (43 mg), e a mistura foi agitada à 80° C por 3
horas. À mistura da reação foi adicionado água, e os
15 cristais precipitados foram coletados por filtração. Os
cristais foram lavados com água e *n*-hexano, e secos sob
baixa pressão para dar o composto título (0,3 g).

RMN-¹H(CDC₃) δ ppm:

1,0-1,2 (42H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 1,95-2,1 (4H, m), 2,85-2,95
20 (1H, m), 3,45-3,65 (6H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,95-4,05 (4H, m),
4,1-4,25 (2H, m), 4,4-4,55 (1H, m), 5,15-5,3 (2H, m), 5,36 (1H,
t, J=9,2 Hz), 5,67 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,33 (1H, dd, J=8,5 Hz, 2,4 Hz),
6,4 (1H, d, J=2,4 Hz), 6,86 (1H, d, J=8,5 Hz).

EXEMPLO 138

25 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-([4-
(3-aminopropoxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-
pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira

similar à descrita no Exemplo 1 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-([4-(3-azidopropoxi)-2-metil-fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-azido-propóxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,84(3H,s), 1,85-2,0(8H,m), 2,14(3H,s), 2,27(3H,s), 2,75-2,9(3H,m), 3,53(1H,d,J=16,5Hz), 3,59(1H,d,J=16,5Hz), 4,0(2H,t,J=6,2Hz), 4,05-4,2(3H,m), 5,1-5,2(1H,m), 5,2-5,3(1H,m), 5,35-5,45(2H,m), 6,61(1H,dd,J=8,3Hz, 2,3Hz), 6,71(1H,d,J=2,3Hz), 6,78(1H,d,J=8,3Hz).

EXEMPLO 139

4-([4-(3-Aminopropoxi)-2-(tetraidro-4H-piran-4-iloxi)-fenil]metil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 1 usando 4-([4-(3-azidopropoxi)-2-(tetraidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]metil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3-azidopropoxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,0-1,2(42H,m), 1,75-1,95(4H,m), 1,95-2,1(2H,m), 2,8-3,0(3H,m), 3,5-3,7(4H,m), 3,8-3,9(1H,m), 3,9-4,05(4H,m), 4,05-4,25(2H,m), 4,4-4,55(1H,m), 5,15-5,3(2H,m), 5,36(1H,t,J=9,3Hz), 5,67(1H,d,J=7,4Hz), 6,3-6,45(2H,m), 6,85(1H,d,J=8,6Hz).

EXEMPLO 140

3-(β -D-Glicopiranosiloxi)-4-([4-(2-{3-[2-hidróxi-1,1-bis-(hidroximetil)etil]ureido)etóxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

5 A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(2-aminoetoxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo (60 mg) em diclorometano (3 mL) foram adicionados trietilamina (0,016 mL) e cloroformato de 4-nitrofenila (21 mg), e a mistura foi agitada à temperatura
10 ambiente por 1 hora. À mistura da reação foram adicionados tris(hidroximetil)aminometano (35 mg) e metanol (3 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada
15 orgânica foi lavada com água e salmoura, e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente:diclorometano/metanol=10/1-6/1) para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-
20 glicopiranosiloxi)-4-([4-(2-{3-[2-hidróxi-1,1-bis(hidroximetil)etil]ureido)etóxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo (36 mg). Este material foi dissolvido em metanol (2 mL). À solução foi adicionado metóxido de sódio (solução metanol 28 %, 0,018 mL), e a mistura foi agitada à
25 temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por extração em fase sólida em ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol) para dar o composto título

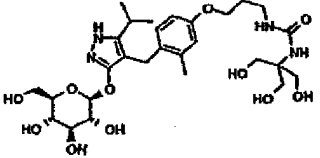
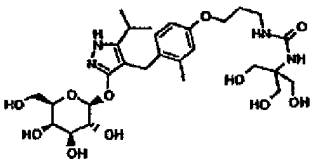
(22 mg).

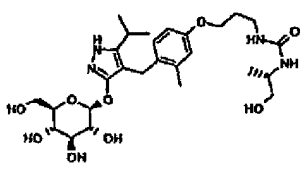
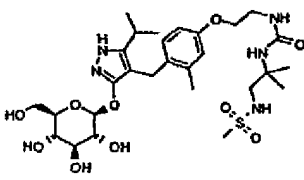
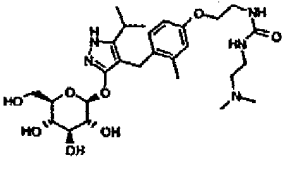
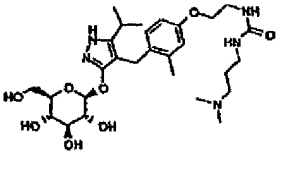
RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm:

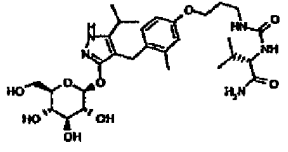
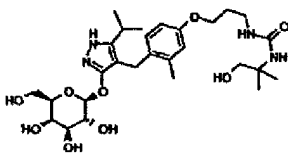
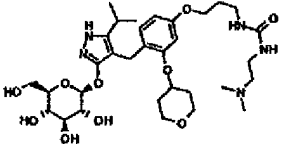
1,05-1,15 (6H, m), 2,29 (3H, s), 2,75-2,85 (1H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,44 (2H, t, $J=5,3\text{Hz}$), 3,6-3,75 (9H, m), 3,81 (1H, d, $J=11,7\text{Hz}$),
 5 3,95 (2H, t, $J=5,3\text{Hz}$), 5,02 (1H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 6,63 (1H, dd, $J=8,5\text{Hz}$,
 2,4Hz), 6,73 (1H, d, $J=2,4\text{Hz}$), 6,86 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$).

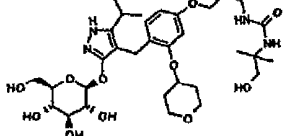
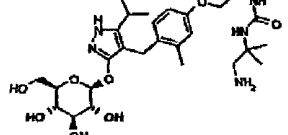
EXEMPLOS 141-151

Os compostos descritos nas Tabelas 3-4 foram preparados de uma maneira similar à descrita no Exemplo 140
 10 usando os materiais correspondentes de partida. A síntese do Exemplo 151 foi realizado por hidrogenação catalítica de uma maneira similar à descrita no Exemplo 79 após o término de operação do Exemplo 140.

Exemplo n°	Estrutura	RMN- ^1H (CD_3OD) δ ppm:
Exemplo 141		1,05-1,15 (6H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,75-2,85 (1H, m), 3,2-3,4 (6H, m), 3,6-3,75 (9H, m), 3,81 (1H, d, $J=$ 11,5Hz), 3,9-4,0 (2H, m), 4,95-5,05 (1H, m), 6,62 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 6,71 (1H, s), 6,85 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$).
Exemplo 142		1,05-1,15 (6H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,75-2,85 (1H, m), 3,25 (2H, t, $J=6,9\text{Hz}$), 3,49 (1H, dd, $J=9,8\text{Hz}$, 3,3Hz), 3,55-3,8 (12H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,96 (2H, t, $J=6,1\text{Hz}$), 5,03 (1H, d, $J=$ 7,8Hz), 6,61 (1H, dd, $J=8,4\text{Hz}$, 2,6Hz),

		6,7 (1H, d, J=2,6Hz), 6.85 (1H, d, J= 8,4 Hz).
Exemplo 143		1,05-1,15 (9H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,75-2,85 (1H, m), 3,2-3,5 (8H, m), 3,55-3,85 (5H, m), 3,96 (2H, d, J=6,1Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 6,62 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,5Hz), 6,71 (1H, d, J=2,5Hz), 6,86 (1H, d, J=8,5Hz).
Exemplo 144		1,05-1,15 (6H, m), 1,27 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,7-2,85 (1H, m), 2,89 (3H, s), 3,2-3,4 (6H, m), 3,42 (2H, t, J=5,3Hz), 3,55-3,75 (3H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 3,94 (2H, t, J=5,3Hz), 4,95-5,1 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J=8,2Hz, 2,7Hz), 6,72 (1H, d, J=2,7Hz), 6,86 (1H, d, J=8,2Hz).
Exemplo 145		1,05-1,15 (6H, m), 2,26 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,43 (2H, t, J=6,8Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,2-3,4 (6H, m), 3,46 (2H, t, J=5,4 Hz), 3,6-3,75 (3H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 3,95 (2H, t, J=5,4Hz), 4,95-5,50 (1H, m), 6,62 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,7Hz), 6,72 (1H, d, J=2,7Hz), 6,86 (1H, d, J=8,4Hz).
Exemplo 146		1,05-1,15 (6H, m), 1,6-1,7 (2H, m), 2,23 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,3-2,4 (2H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 3,14 (2H, t, J=7,0Hz), 3,46 (2H, t, J=5,4Hz), 3,6-3,75 (3H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 3,95 (2H, t, J=5,4Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J=8,4Hz,

		2,6Hz), 6,72(1H,d,J=2,6Hz), 6,86(1H,d,J=8,4Hz).
Exemplo 147		0,91(3H,d,J=6,6Hz), 0,96(3H,d,J=6,5 Hz), 1,05-1,15(6H,m), 1,85-1,95(2H,m), 2,0-2,1(1H,m), 2,28(3H,s), 2,75-2,85(1H,m), 3,25-3,4(6H,m), 3,6-3,75(3H,m), 3,81(1H,d,J=12,4Hz), 3,97(2H,t,J=6,2Hz), 4,06(1H,d,J=6,1Hz), 5,02(1H,d,J=7,0Hz), 6,62(1H,dd,J=8,3 Hz, 2,4Hz), 6,72(1H,d,J=2,4Hz), 6,85(1H,d,J=8,3Hz).
Exemplo 148		1,05-1,15(6H,m), 1,23(6H,s), 1,8-1,95(2H,m), 2,28(3H,s), 2,7-2,85(1H,m), 3,24(2H,t,J=6,9Hz), 3,4-3,8(9H,m), 3,84(1H,d,J=2,9Hz), 3,95(2H,t,J=6,2 Hz), 5,03(1H,d,J=7,6Hz), 6,61(1H,dd,J=8,3Hz, 2,6Hz), 6,71(1H,d,J=2,6Hz), 6,85(1H,d,J=8,3Hz).
Exemplo 149		1,05-1,2(6H,m), 1,7-1,85(2H,m), 1,85-1,95(2H,m), 1,95-2,1(2H,m), 2,34(6H,s), 2,52(2H,t,J=6,5Hz), 2,8-2,95(1H,m), 3,2-3,4(8H,m), 3,55-3,75(5H,m), 3,83(1H,d,J=12,0Hz), 3,9-4,0(4H,m), 4,5-4,65(1H,m), 5,06(1H,d,J=7,0Hz), 6,41(1H,dd,J=8,2Hz, 2,4Hz), 6,53(1H,d,J=2,4Hz), 6,9(1H,d,J=8,2Hz).

Exemplo 150		1,05-1,2 (6H,m), 1,23 (6H,s), 1,7-1,95 (4H,m), 1,95-2,1 (2H,m), 2,8-2,95 (1H,m), 3,24 (1H,t, J=6,8Hz), 3,25-3,4 (4H,m), 3,5 (2H,s), 3,55-3,75 (5H,m), 3,83 (1H,d, J=11,1Hz), 3,9-4,0 (4H,m), 5,0-5,1 (1H,m), 6,41 ((1H,dd, J=8,5Hz, 2,3 Hz), 6,54 (1H,d, J=2,3Hz), 6,9 (1H,d, J=8,5Hz).
Exemplo 151		1,05-1,15 (6H,m), 1,23 (6H,s), 2,29 (3H,s), 2,75-2,85 (3H,m), 3,25-3,4 (4H,m), 3,42 (2H,t, J=5,4Hz), 3,6-3,75 (3H,m), 3,75-3,85 (1H,m), 3,94 (2H,t, J=5,4Hz), 5,01 (1H,d, J=7,2Hz), 6,63 (1H,dd, J=8,3 Hz, 2,7Hz), 6,72 (1H,d, J=2,7Hz), 6,86 (1H,d, J=8,3Hz).

Referência Exemplo 75

4-(2-Benziloxietil)-1-bromobenzeno

A uma suspensão de hidreto de sódio (60 %, 1,09 g) em 1,2-dimetoxietano (25 mL) foi adicionado 2-(4-bromofenil) etanol (5 g) sobre resfriamento no gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 horas. À mistura da reação foi adicionado brometo de benzila (3,25 mL), e a mistura foi agitada à 80° C por toda a noite. À mistura da reação foi adicionado uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, e a mistura resultante foi extraída com éter dietílico. O extrato foi lavado com água e salmoura, e seco sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido

sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: *n*-hexano - *n*-hexano/acetato de etila=50/1-20/1) para dar o composto título (6,8 g).

5 RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

2,86(2H,t,J=6,8Hz), 3,66(2H,t,J=6,8Hz), 4,5(2H,s), 2,93(2H,t,J=7,1Hz), 3,68(2H,t,J=7,1Hz), 4,52(2H,s), 4,65(2H,s), 7,15-7,4(9H,m).

Referência Exemplo 76

10 [4-(2-Benziloxietil)fenil]metanol

A uma solução de 4-(2-benziloxietil)-1-bromobenzeno (6,8 g) em tetraidrofurano (80 mL) foi adicionado *n*-butil lítio (2,6 mol/L *n*-hexano solução, 8,98 mL) à -78° C sobre uma atmosfera de argônio, e a mistura foi
15 agitada por 30 minutos. À mistura da reação foi adicionada *N,N*-dimetilformamida (20 mL), e a mistura foi aquecida naturalmente a 0° C e agitada por 2 horas. A mistura da reação foi vertida em uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, e a mistura resultante foi extraída com acetato
20 de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão para dar 4-(2-benziloxi-etil)benzaldeído (5,6 g). Este material foi dissolvido em metanol (80 mL). À solução foi adicionado
25 boroidreto de sódio (1,77 g) sobre resfriamento no gelo e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. À mistura da reação foi adicionado uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, e a mistura resultante foi

extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo (sólido) foi tratado com *n*-hexano, coletado por
 5 filtração e seco sob baixa pressão para dar o composto título (5,41 g).

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

2,93(2H,t,J=7,1Hz), 3,68(2H,t,J=7,1Hz), 4,52(2H,s), 4,65(2H,s), 7,15-7,4(9H,m).

10

Referência Exemplo 77

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

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 11 usando
 15 [4-(2-benzil-oxietil)fenil]metanol em vez de [4-(3-benziloxi-propóxi)fenil]metanol.

RMN-¹H(DMSO-d₆) δ ppm:

1,07(6H,d,J=7,1Hz), 2,75-2,9(3H,m), 3,54(2H,s), 3,59(2H,t,J=6,9Hz), 4,45(2H,s), 7,0-7,15(4H,m), 7,2-7,35(5H,m).

20

Referência Exemplo 78

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(2-benziloxietil)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 17 usando
 25 4-([4-(2-benziloxietil)fenil]metil)-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona em vez de 4-([4-(3-benziloxipropoxi)fenil]metil)-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,1-1,2(6H,m), 1,83(3H,s), 2,01(3H,s), 2,03(3H,s), 2,05
(3H,s), 2,8-2,95(3H,m), 3,55-3,7(4H,m), 3,8-3,9(1H,m), 4,14
(1H,dd,J=12,5Hz, 2,4Hz), 4,31(1H,dd,J=12,5Hz, 3,9Hz), 4,5
(2H,s), 5,15-5,3(3H,m), 5,5-5,6(1H,m), 7,0-7,1(4H,m), 7,2-
5 7,35(5H,m).

Referência Exemplo 79

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosiloxi)-4-([4-(2-benziloxietil)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira
10 similar à descrita com referência ao Exemplo 17 usando
4-([4-(2-benziloxietil)fenil]metil)-1,2-diidro-5-isopropil-3
-H-pirazol-3-ona e acetobromo- α -D-galactose em vez de
4-([4-(3-benziloxipropoxi)fenil]metil)-1,2-diidro-5-isopropi
l-3H-pirazol-3-ona e acetobromo- α -D-glicose,
15 respectivamente.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,1-1,2(6H,m), 1,85(3H,s), 1,99(3H,s), 2,02(3H,s), 2,17
(3H,s), 2,85-2,95(3H,m), 3,61(1H,d,J=15,9Hz), 3,65 (2H,t,
J=7,2Hz), 3,69(1H,d,J=15,9Hz), 4,0-4,25(3H,m), 4,51 (2H,s),
20 5,09(1H,dd,J=10,6Hz, 3,3Hz), 5,4-5,5(2H,m), 5,55(1H,d,J=
8,2Hz), 7,0-7,1(4H,m), 7,2-7,35(5H,m).

Referência Exemplo 80

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(2-hidroxietil)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo

25 O composto título foi preparado de uma maneira
similar à descrita com referência ao Exemplo 23 usando
3-(2,3,4,6-tetraO-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4- (2 -
benziloxietil)-fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo em vez

de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(3-benziloxi-propóxi)fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo.

RMN- ^1H (CDCl₃) δ ppm:

1,18(6H,d,J=7,2Hz), 1,87(3H,s), 2,0(3H,s), 2,02(3H,s), 2,05
 5 (3H,s), 2,81(2H,t,J=6,6Hz), 2,85-3,0(1H,m), 3,62(1H,d,J=16,0Hz), 3,67(1H,d,J=16,0Hz), 3,75-3,9(3H,m), 4,12(1H,dd,J=12,4Hz, 2,4Hz), 4,29(1H,dd,J=12,4Hz, 3,8Hz), 5,15-5,3(3H,m), 5,57(1H,d,J=7,5Hz), 7,05-7,15(4H,m).

Referência Exemplo 81

10 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosiloxi)-4-{[4-(2-hidroxietil)fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 23 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosiloxi)-4-{[4-(2 -
 15 benziloxietil)fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(3 - benziloxipropoxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo.

RMN- ^1H (CDCl₃) δ ppm:

1,15-1,2(6H,m), 1,88(3H,s), 1,98(3H,s), 2,02(3H,s), 2,17
 20 (3H,s), 2,81(2H,t,J=6,4Hz), 2,85-3,0(1H,m), 3,63(1H,d,J=16,1Hz), 3,7(1H,d,J=16,1Hz), 3,8-3,9(2H,m), 4,0-4,1(1H,m), 5,08(1H,dd,J=10,4Hz, 3,5Hz), 5,35-5,45(2H,m), 5,56(1H,d,J=8,1Hz), 7,05-7,15(4H,m).

EXEMPLO 152

25 4-{[4-(2-{3-[(S)-1-Carbamoil-2-(metil)propil]ureido)-etil)fenil]metil}-3-(β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-

β -D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(2-hidroxietyl)fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo (2,13 g) e trietilamina (0,65 mL) em diclorometano (20 mL) foi adicionado cloreto de metanosulfonila (0,36 mL) sobre resfriamento no gelo, e a

 5 mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, e seco sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão para dar

 10 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-4-([4-(2-metanosulfoniloxyetyl)fenil]metil)-1H-pirazolo (2,4 g). Este material foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (20 mL). À solução foi adicionado azida de sódio (0,71 g), e a mistura foi agitada à 80° C por 3

 15 horas. A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, e seco sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica

 20 gel (eluente: n-hexano/acetato de etila=1/1-/2) para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(2-azidoetyl)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo (1,55 g). O

 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(2-azidoetyl)fenil]metil)-5-25 isopropil-1H-pirazolo (1 g)

 25 obtido foi dissolvido em tetraidrofurano (5 mL). À solução foi adicionado pó de paládio-carbono 10 % (0,15 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente sobre uma atmosfera de hidrogênio por 6 horas. O material insolúvel

foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob baixa pressão para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(2-aminoetil)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo (0,96 g). O 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(2-aminoetil)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo (0,48 g) obtido foi dissolvido em diclorometano (5 mL). À solução foram adicionados trietilamina (0,13 mL) e 4-nitrofenil clorofórmioate (0,18 g) sobre resfriamento no gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. Uma quantidade de 1/6 da mistura da reação foi separada. À parte da mistura da reação foram adicionados trietilamina (0,084 mL), hidrocloreto de L-carboxialina amida (45 mg) e tetraidrofurano (1 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas. A mistura da reação foi purificada por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: acetato de etila acetato de etila/metanol=10/1) para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-([4-(2-(3-[(S)-1carbamoil-2-(metil)propil]ureido)etil)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo (48 mg). Este material foi dissolvido em metanol (2 mL). À solução foi adicionado metóxido de sódio (solução de metanol 28%, 0,013 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. À mistura da reação foi adicionado ácido acético (0,2 mL). A mistura resultante foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por extração em fase sólida em ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol) para dar o composto título (29 mg).

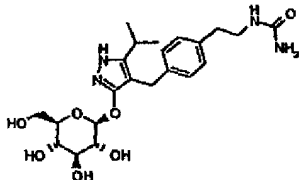
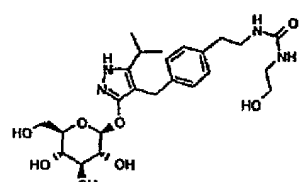
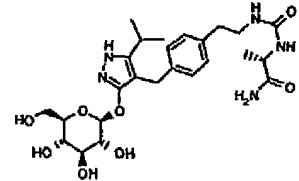
RMN- ^1H (CD $_3$ OD) δ ppm:

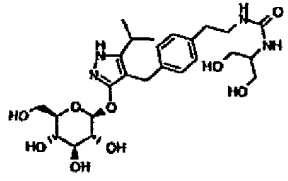
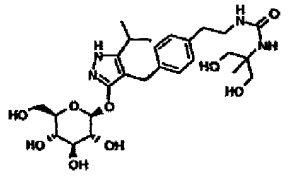
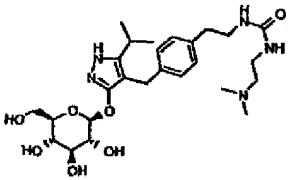
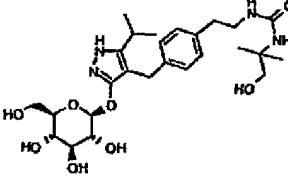
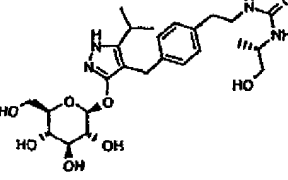
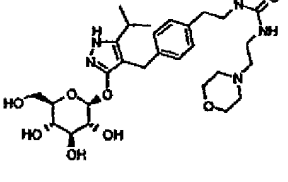
0,9 (3H, d, J=7,0 Hz), 0,95 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,1-1,2 (6H, m), 2,0-2,1 (1H, m), 2,71 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,85-3,0 (1H, m), 3,25-3,45 (6H, m), 3,6-3,75 (2H, m), 3,78 (1H, d, J=16,0 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,04 (1H, d, J=5,9 Hz), 5,04 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,05-7,15 (4H, m).

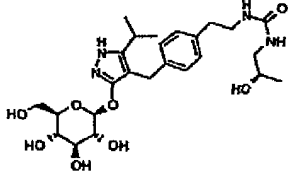
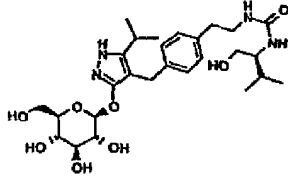
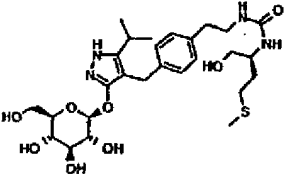
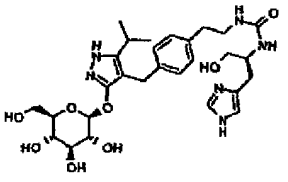
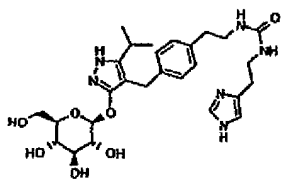
5

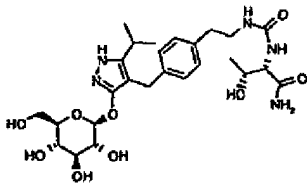
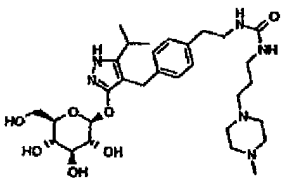
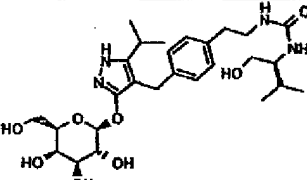
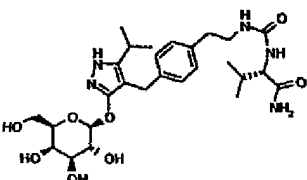
EXEMPLOS 153-172

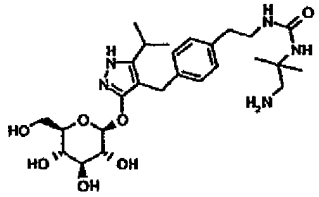
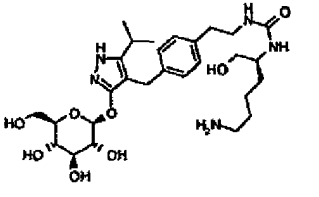
Os compostos descritos nas Tabelas 5-8 foram preparados de uma maneira similar à descrita no Exemplo 152 usando os materiais correspondentes de partida. As sínteses dos Exemplos 171 e 172 foram realizadas por hidrogenação catalítica de uma maneira similar à descrita no Exemplo 79 após término da operação do Exemplo 152.

Exemplo n°	Estrutura	RMN- ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm:
Exemplo 153		1,1-1,2 (6H, m), 2,71 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,85-3,0 (1H, m), 3,2-3,4 (6H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,05-7,2 (4H, m).
Exemplo 154		1,1-1,2 (6H, m), 2,71 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,85-3,0 (1H, m), 3,2 (2H, t, J=5,7 Hz), 3,25-3,45 (6H, m), 3,5-3,9 (6H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,05-7,15 (4H, m).
Exemplo 155		1,05-1,15 (6H, m), 1,29 (3H, d, J=7,1 Hz), 2,71 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,85-3,0 (1H, m), 3,25-3,45 (1H, m), 3,25-3,45 (6H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 4,19 (1H, q, J=7,1 Hz), 5,0-5,1 (1H, m), 7,05-7,15 (4H, m).

Exemplo 156		1,1-1,2 (6H,m), 2,71 (2H,t, J=7,0Hz), 2,5-3,0 (1H,m), 3,25-3,45 (6H,m), 3,5- 3,9 (9H,m), 5,0-5,1 (1H,m), 7,05-7,15 (4H,m).
Exemplo 157		1,1-1,2 (9H,m), 2,7 (2H,t, J=7,0Hz), 2,85-3,0 (1H,m), 3,2-3,4 (6H,m), 3,55 (2H,d, J=J=11,1Hz), 3,59 (2H,d, J= 11,0 Hz), 3,6-3,9 (4H,m), 5,0-5,1 (1H,m), 7,05-7,15 (4H,m).
Exemplo 158		1,1-1,2 (6H,m), 2,44 (6H,s), 2,63 (2H,t, J=6,3Hz), 2,71 (2H,t, J=6,8Hz), 2,9-3,0 (1H,m), 3,25-3,4 (8H,m), 3,6-3,75 (2H, m), 3,75-3,85 (2H,m), 5,0-5,05 (1H,m), 7,05-7,15 (4H,m).
Exemplo 159		1,1-1,2 (6H,m), 1,22 (6H,s), 2,69 (2H,t, J=7,1Hz), 2,85-3,0 (1H,m), 3,2-3,4 (6H, m), 3,5 (2H,s), 3,6-3,75 (2H,m), 3,75- 3,9 (2H,m), 5,0-5,1 (1H,m), 7,05-7,15 (4H,m).
Exemplo 160		1,09 (3H,d, J=6,8Hz), 1,1-1,2 (6H,m), 2,7 (2H,t, J=7,0Hz), 2,85-3,0 (1H,m), 3,25-3,5 (8H,m), 3,6-3,9 (5H,m), 5,0- 5,1 (1H,m), 7,05-7,15 (4H,m).
Exemplo 161		1,1-1,2 (6H,m), 2,35-2,55 (6H,m), 2,71 (2H,t, J=6,9Hz), 2,85-3,0 (1H,m), 3,23 (2H,t, J=6,2Hz), 3,25-3,4 (6H,m), 3,6- 3,9 (8H,m), 5,0-5,1 (1H,m), 7,05-7,2 (4H,m).

Exemplo 162		1,05-1,2 (9H,m), 2,7 (2H,t, J=7,0Hz), 2,85-3,0 (2H,m), 3,15 (1H,d, J=13,7Hz), 3,2-3,4 (6H,m), 3,6-3,9 (5H,m), 5,0- 5,1 (1H,m), 7,05-7,15 (4H,m).
Exemplo 163		0,88 (3H,d, J=6,8Hz), 0,93 (3H,d, J=6,4 Hz), 1,1-1,2 (6H,m), 1,8-1,9 (1H,m), 2,71 (2H,t, J=7,1Hz), 2,85-3,0 (1H,m), 3,2-3,4 (6H,m), 3,45-3,55 (3H,m), 3,6- 3,9 (4H,m), 5,0-5,1 (1H,m), 7,05-7,15 (4H,m).
Exemplo 164		1,1-1,2 (6H,m), 1,55-1,7 (1H,m), 1,8- 1,9 (1H,m), 2,08 (3H,s), 2,4-2,6 (2H,m), 2,65-2,8 (2H,m), 2,85-3,0 (1H,m), 3,2- 3,4 (6H,m), 3,44 (1H,dd, J=10,9Hz, 5,4 Hz), 3,5 (1H,dd, J=10,9Hz, 5,0Hz), 3,6- 3,9 (5H,m), 5,03 (1H,d, J=7,3Hz), 7,05- 7,15 (4H,m).
Exemplo 165		1,1-1,2 (6H,m), 2,6-2,75 (3H,m), 2,8- 3,0 (2H,m), 3,15-3,4 (6H,m), 3,47 (1H,dd, J=10,9Hz, 5,3Hz), 3,5 (1H,ff, J=10,9Hz, 4,8Hz), 3,6-3,95 (5H,m), 5,03 (1H,d, J= 7,2Hz), 7,05-7,15 (4H,m), 7,57 (1H,d, J= 1,4Hz).
Exemplo 166		1,1-1,2 (6H,m), 2,65-2,75 (4H,m), 2,85- 3,0 (1H,m), 3,2-3,4 (8H,m), 3,2-3,4 (8H, m), 3,6-3,75 (2H,m), 3,77 (1H,d, J=16,1 Hz), 3,83 (1H,d, J=11,8Hz), 5,04 (1H,d, J=7,2Hz), 6,81 (1H,s), 7,05-7,15 (4H,

		m), 7,57 (1H,d,J=1,2Hz).
Exemplo 167		1,1-1,2 (9H,m), 2,73 (2H,t,J=6,9Hz), 2,85-3,0 (1H,m), 3,25-3,45 (6H,m), 3,6- 3,75 (2H,m), 3,78 (1H,d,J=16,0Hz), 3,83 (1H,d,J=1,23Hz), 4,05-4,15 (1H,m), 4,15-4,25 (1H,m), 5,04 (1H,d,J=7,0Hz), 7,05-7,15 (4H,m).
Exemplo 168		1,1-1,2 (6H,m), 1,6-1,7 (2H,m), 2,15- 2,8 (15H,m), 2,85-3,0 (1H,m), 3,12 (2H, t,J=6,7Hz), 3,2-3,4 (6H,m), 3,6-3,75 (2H,m), 3,78 (1H,d,J=16,0Hz), 3,83 (1H, d,J=11,9Hz), 5,0-5,1 (1H,m), 7,05-7,15 (4H,m).
Exemplo 169		0,88 (3H,d,J=6,7Hz), 0,93 (3H,d,J=6,6 Hz), 1,05-1,2 (6H,m), 1,8-1,9 (1H,m), 2,71 (2H,t,J=6,9Hz), 2,85-3,0 (1H,m), 3,25-3,4 (2H,m), 3,4-3,8 (10H,m), 3,8- 3,9 (1H,m), 5,05 (1H,d,J=7,6Hz), 7,05- 7,15 (4H,m).
Exemplo 170		0,9 (3H,d,J=7,1Hz), 0,95 (3H,d,J=6,9 Hz), 1,1-1,2 (6H,m), 1,95-2,1 (1H,m), 2,71 (2H,t,J=7,2Hz), 2,85-3,0 (1H,m), 3,25-3,4 (2H,m), 3,51 (1H,dd,J=9,8Hz, 3,6Hz), 3,55-3,65 (1H,m), 3,65-3,8 (5H, m), 3,8-3,9 (1H,m), 4,04 (1H,d,J=6,1 Hz), 5,05 (1H,d,J=7,9Hz), 7,05-7,15 (4H,m).

Exemplo 171		1,1-1,2 (6H,m), 1,21 (6H,s), 2,69 (2H,t, J=6,9Hz), 2,78 (2H,s), 2,85-3,0 (1H,m), 3,2-3,4 (6H,m), 3,6-3,9 (4H,m), 5,04 (1H,d,J=7,3Hz), 7,05-7,15 (4H,m).
Exemplo 172		1,1-1,2 (6H,m), 1,25-1,65 (6H,m), 2,6- 2,75 (4H,m), 2,85-3,0 (1H,m), 3,2-3,55 (8H,m), 3,6-3,9 (5H,m), 5,04 (1H,d,J= 7,8Hz), 7,05-7,15 (4H,m).

Referência Exemplo 82

4-Bromo-2-metilbenzil álcool

A uma solução de ácido 4-bromo-2-metilbenzóico (10 g) em tetraidrofurano (60 mL) foi adicionado complexo borano-dimetilsulfeto (7,07 g) sobre resfriamento no gelo. A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por 5 minutos, e agitada à 75° C por 2 dias. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente. Uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio foi adicionado à mistura da reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão para dar o composto título (9,0 g).

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,55-1,65 (1H,m), 2,36 (3H,s), 4,64 (2H,d,J=5,4Hz), 7,2-7,5 (1H,m), 7,3-7,35 (2H,m).

Referência Exemplo 83

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

A uma solução de álcool 4-bromo-2-metilbenzílico (9,0 g) em diclorometano (50 mL) foi adicionado cloreto de tionila (3,8 mL) sobre resfriamento no gelo, e a mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite.

5 A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão para dar cloreto de 4-bromo-2-metilbenzila (9,8 g). Hidreto de sódio (55 %, 0,84 g) foi suspenso em tetraidrofurano (80 mL). À suspensão foi adicionado metil 4-metil-3-oxopentanoato (2,94 g) sobre resfriamento no gelo, e a

10 mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. À mistura da reação foi adicionado cloreto de 4-bromo-2-metilbenzila (4,08 g), e a mistura foi agitada à 60° C por 36 horas. À mistura da reação foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, e a mistura

15 resultante foi extraída com éter dietílico. O extrato foi seco sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi removido sob baixa pressão. O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (24 mL). À solução foram adicionados *N*-vinilftalimida (3,29 g), acetato de paládio (II) (0,42 g),

20 tris (*o*-metilfenil) fosfina (2,27 g) e *N,N*-diisopropiletilamina (13 mL), e a mistura foi agitada à 100° C por 16 horas. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: *n*-hexano-*n*-hexano/acetato

25 de etila=3/1-3/2) para dar *N*-((*E*)-2-[4-(2-metoxycarbonil-4-metil-3-oxopentil)-3-metil-fenil]carboxinil} ftalimida (6,45 g). A este material foram adicionados metanol (50 mL) e pó de paládio-carbono 10 % (3 g), e a mistura foi agitada

à temperatura ambiente sobre uma atmosfera de hidrogênio por 2 horas. O material insolúvel foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob baixa pressão. Uma parte (1 g) do resíduo foi dissolvido em etanol (15 mL). À solução
 5 foi adicionado monohidrato de hidrazina (1,38 mL), e a mistura foi agitada à 80° C por 13 horas. O material insolúvel foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob baixa pressão. O resíduo foi purificado por extração em fase sólida em ODS (solvente de lavagem: água
 10 destilada, eluente: metanol) e resina de ácido benzenosulfônico (solvente de lavagem: metanol, eluente: 2 mol/L ammonia solução metanol) para dar o composto título (0,3 g).

RMN-¹H(DMSO-d₆) δ ppm:

15 1,04(6H,d,J=6,7Hz), 2,25(3H,s), 2,53(2H,t,J=7,2Hz), 2,65-2,8 (3H,m), 3,47(2H,s), 6,75-6,9(2H,m), 6,93(1H,s).

Referência Exemplo 84

4-({4-[2-(Benziloxicarbonilamino)etil]-2-metilfenil}-metil)-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona

20 A uma solução de 4-{{4-(2-aminoetil)-2-metilfenil}metil}-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona (0,3g) em tetraidrofurano (5 mL) foi adicionado N-(benziloxicarboniloxi) succinimida (0,33 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente temperatura por toda a
 25 noite. A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio duas vezes, água e salmoura, e seca sobre sulfato

de magnésio anidro. O solvente foi removido sobre baixa pressão para dar o composto título (0,34 g).

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,11(6H,d,J=6,7Hz), 2,31(3H,s), 2,65-2,95(3H,m), 3,35-3,5
5 (2H,m), 3,63(2H,s), 4,65-4,8(1H,m), 5,09(2H,s), 6,85-7,0
(3H,m), 7,25-7,4(5H,m).

EXEMPLO 173

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-({4-[2-
(benziloxycarbonilamino)etil]-2-metilfenil}metil)-5-

10 isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 17 usando 4-({4-[2-5(benziloxycarbonilamino)etil]-2-metilfenil}metil)-
1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona em vez de 4-([4- (3
15 benziloxipropoxi)fenil]metil)-1,2-diidro-5 - isopropil - 3H
pirazol-3-ona.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,79(3H,s), 1,98(3H,s), 2,02(3H,s), 2,05
(3H,s), 2,26(3H,s), 2,73(2H,t,J=6,7Hz), 2,75-2,9(1H,m),
20 3,35-3,45(2H,m), 3,53(1H,d,J=16,5Hz), 3,62(1H,d,J=16,5Hz),
3,75-3,85(1H,m), 4,08(1H,dd,J=12,5Hz, 2,7Hz), 4,27(1H,dd,J=
12,5Hz, 4,1Hz), 4,8-4,9(1H,m), 5,09(2H,s), 5,1-5,3(3H,m),
5,55(1H,d,J=7,7Hz), 6,8-6,9(2H,m), 6,93(1H,s), 7,25-7,4
(5H,m).

25 EXEMPLO 174

4-([4-(2-Aminoetil)-2-metilfenil]metil)-3-(β-D-glicopiransi
loxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4

((4-[2-(benziloxicarbonilamino)etil]-2-metilfenil}metil) -5-isopropil-1H-pirazolo (20 mg) foi dissolvido em metanol (1 mL). À solução foi adicionado metóxido de sódio (solução de metanol 28%, 0,005 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por extração em fase sólida em ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol) para dar 4-((4-[2-(benziloxicarbonilamino)etil]-2-metilfenil}metil)-3-(β-D-glicopiranosil-oxi)-5-isopropil-1H-pirazolo. Este material foi dissolvido em metanol (1 mL). À solução foi adicionado pó de paládio-carbono 10 % (5 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente sobre uma atmosfera de hidrogênio por 6 horas. O material insolúvel foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob baixa pressão para dar o composto título (11 mg).

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 2,31(3H,s), 2,67(2H,t,J=7,0Hz), 2,75-2,9(3H,m), 3,25-3,4(4H,m), 3,6-3,85(4H,m), 4,95-5,05(1H,m), 6,85-7,0(3H,m).

EXEMPLO 175

4-([4-(2-{3-[(1S,2R)-1-Carbamoil-2-hidroxiopropil]ureido}-etil)-2-metilfenil}metil)-3-(β-D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo
3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-((4-[2-(benziloxicarbonilamino)etil]-2-metilfenil}-metil)-5-isopropil-1H-pirazolo (0,3 g) foi dissolvido em tetraidrofurano (2 mL). À solução foi adicionado pó de

paládio-carbono 10 % (20 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente sobre uma atmosfera de hidrogênio por 6 horas. O material insolúvel foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob baixa pressão para dar

5 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(2-aminoetil)-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo (0,24 g). O 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(2-aminoetil)-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo (0,13 g) obtido foi dissolvido em diclorometano

10 (2,6 mL). À solução foram adicionados trietilamina (0,042 mL) e cloroformato de 4-nitrofenila (52 mg) sobre resfriamento no gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. Uma quantidade de 1/4 da mistura da reação foi separada. À uma parte da mistura da reação foram

15 adicionados trietilamina (0,028 mL) e hidrocloreto de L-treonina amida (23 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação foi purificada por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: acetato de etila-acetato de etila /metanol=10/1)

20 para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(2-{3-[(1S,2R)-1-carbamoil-2-hidroxipropil]-ureido)etil)-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo (30 mg). Este material foi dissolvido em metanol (2 mL). À solução foi adicionado metóxido de sódio (solução metanol 28 %, 0,006 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente

25 por 1 hora. À mistura da reação foi adicionado ácido acético (0,005 mL). A mistura resultante foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por extração em fase

sólida em ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol) para dar o composto título (21 mg).

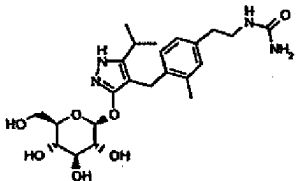
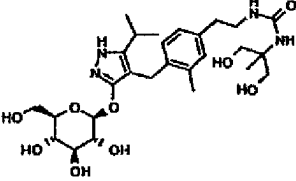
RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

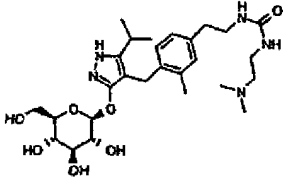
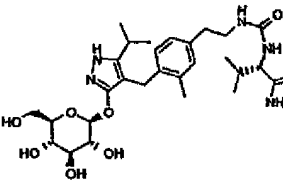
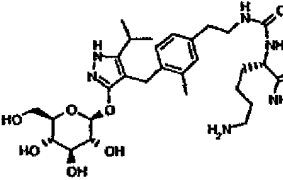
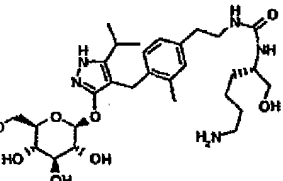
1,1-1,2 (9H,m), 2,31 (3H,s), 2,7 (2H,t, J=7,0Hz), 2,8-2,9 (1H,m),
 5 3,2-3,45 (6H,m), 3,6-3,75 (3H,m), 3,8 (1H,dd, J=12,1Hz, 2,1Hz),
 4,05-4,15 (1H,m), 4,15-4,25 (1H,m), 4,97 (1H,d, J=7,0Hz), 6,85-
 6,95 (2H,m), 7,0 (1H,s).

EXEMPLOS 176/181

Os compostos descritos nas Tabelas 9-10 foram
 10 preparados de uma maneira similar à descrita no Exemplo 175
 usando os materiais correspondentes de partida. As sínteses
 dos Exemplos 180 e 181 foram realizados por hidrogenação
 catalítica de uma maneira similar à descrita no Exemplo 79
 após o término da operação do Exemplo 175.

15

Exemplo n°	Estrutura	RMN- ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm:
Exemplo 176		1,1-1,2 (6H,m), 2,31 (3H,s), 2,69 (2H, t, J=7,0Hz), 2,75-2,9 (1H,m), 3,2-3,4 (6H,m), 3,6-3,75 (3H,m), 3,75-3,85 (1H, m), 4,97 (1H,d, J=6,9Hz), 6,85-6,95 (2H, m), 6,99 (1H,s).
Exemplo 177		1,05-1,2 (9H,m), 2,31 (3H,s), 2,69-2,75 (2H,m), 2,75-2,9 (1H,m), 3,2-3,4 (6H, m), 3,5-3,75 (7H,m), 3,8 (1H,d, J=11,6 Hz), 4,9-5,05 (1H,m), 6,85-6,95 (2H,m), 6,99 (1H,s).

Exemplo 178		1,1-1,2 (6H,m), 2,25 (6H,s), 2,31 (3H,s), 2,4 (2H,t, J=6,5Hz), 2,68 (2H,t, J=6,7Hz), 2,85-2,9 (1H,m), 3,15-3,4 (8H,m), 3,6-3,75 (3H,m), 3,75-3,85 (1H,m), 4,9-5,0 (1H,m), 6,85-6,95 (2H,m), 6,98 (1H,s).
Exemplo 179		0,91 (3H,d, J=6,7Hz), 0,96 (3H,d, J=6,6 Hz), 1,05-1,2 (6H,m), 1,95-2,1 (1H,m), 2,3 (3H,s), 2,65-2,75 (2H,m), 2,8-2,9 (1H,m), 3,2-3,45 (6H,m), 3,6-3,75 (3H,m), 3,75-3,85 (1H,m), 4,05 (1H,d, J=6,1 Hz), 4,9-5,05 (1H,m), 6,85-6,95 (2H,m), 6,99 (1H,s).
Exemplo 180		1,1-1,2 (6H,m), 1,3-1,85 (6H,m), 2,31 (3H,s), 2,6-2,75 (4H,m), 2,8-2,9 (1H,m), 3,2-3,45 (6H,m), 3,6-3,75 (3H,m), 3,75-3,85 (1H,m), 4,05-4,2 (1H,m), 4,9-5,0 (1H,m), 6,85-7,0 (3H,m).
Exemplo 181		1,05-1,2 (6H,m), 1,3-1,65 (6H,m), 2,31 (3H,s), 2,6-2,75 (4H,m), 2,8-2,9 (1H,m), 3,2-3,55 (8H,m), 3,55-3,75 (4H,m), 3,75-3,85 (1H,m), 4,98 (1H,d, J=7,5Hz), 6,85-7,0 (3H,m).

EXEMPLO 182

3-(β-D-Galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-{3-[3-(dimetilamino)propilamino]propóxi}-2-metilfenil)metil]-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 51 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-{[4-(3-hidroxipropoxi)-2-metil-fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo e *N,N*-dimetil-*N'*-(2-nitrobenzenossulfonil)-1,3-diaminopropano em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(3-hidroxipropoxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazolo e 2-metil-2-(2-nitrobenzenossulfonilamino) propionamida, respectivamente.

10 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H,m), 1,65-1,75 (2H,m), 1,9-2,0 (2H,m), 2,23 (6H,s), 2,28 (3H,s), 2,3-2,4 (2H,m), 2,61 (2H,t, J=7,3Hz), 2,7-2,85 (3H,m), 3,49 (1H,dd, J=9,8Hz, 3,5Hz), 3,55-3,8 (6H,m), 3,84 (1H, d, J=3,5Hz), 3,99 (2H,t, J=6,1Hz), 5,03 (1H,d, J=7,9Hz), 6,6 (1H, 15 d, J=8,7Hz, 2,4Hz), 6,7 (1H,d, J=2,4Hz), 6,85 (1H,d, J=8,7Hz).

Referência Exemplo 85

3-Amino-3-metilbutiramida

A uma solução de ácido 3,3-dimetilacrílico (5 g) em tetraidrofurano (15 mL) foi adicionado 1,1'-carbonilbis-20 1H-imidazolo (10,5 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. À mistura da reação foi adicionado solução de amônia aquosa 28 % (30 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi 25 purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: diclorometano/metanol=10/1) para dar 3,3-dimetilacrilamida (2,05 g). Este material foi dissolvido em 2-propanol (20 mL). Um gás de amônia foi borbulhado na

solução à -15° C até saturação, e a mistura foi agitada à 80° C por 40 horas. A mistura da reação foi concentrada sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por resina de ácido benzenosulfônico (solvente de lavagem: metanol, eluente: 2 mol/L ammonia-solução metanol) para dar o composto título (0,13 g).

RMN- ^1H (CD_3OD) δ ppm:

1,19(6H,s), 2,27(2H,s).

EXEMPLO 183

10 4-[(4-{3-[2-Carbamoil-1,1-di(metil)etilamino]propóxi}-2-metilfenil)metil]-3-(β -D-galactopiranosiloxi)-5isopropil-1H-pirazolo

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 72 usando 3-(2,3,4,6-tetra-
15 O-acetil β -D-galactopiranosiloxi)-4-{[4-(3-hidroxipropoxi)-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazolo e 3-amino-3-metilbutiramida em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-{[4-(3-hidroxipropoxi)fenil]-metil}-5-isopropil-1H-pirazolo e 2-[2-amino-2-(metil)-propionil-amino]etanol, respectivamente.

RMN- ^1H (CD_3OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,18(6H,s), 1,85-2,0(2H,m), 2,28(3H,s),
2,32(2H,s), 2,7-2,85(3H,m), 3,49(1H,dd,J=9,7Hz, 3,3Hz),
3,58(1H,t,J=5,8Hz), 3,6-3,8(5H,m), 3,8-3,9(1H,m), 4,0(2H,
25 t,J=5,9Hz), 5,03(1H,d,J=7,9Hz), 6,55-6,65(1H,m), 6,65-6,75
(1H,m), 6,8-6,9(1H,m).

Referência Exemplo 86

4-[(4-Benziloxi-2-metilfenil)metil]-5-trifluorometil-

1,2-diidro-3H-pirazol-3-ona

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 11 usando (4-benziloxi-2-metilfenil)metanol e trifluoroacetoacetato de etil em vez de [4-(3-benziloxipropoxi)fenil]metanol e 3-oxopentanoato de etil 4-metila, respectivamente.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm:

2,24 (3H,s), 3,58 (2H,s), 5,02 (2H,s), 6,65 (1H,d,J=8,5Hz), 6,7 (1H,dd,J=8,5Hz, 2,7Hz), 6,81 (1H,d,J=2,7Hz), 7,25-7,45 (5H,m).

10

Referência Exemplo 873-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-benziloxi-2-metilfenil)metil]-5-trifluorometil-1H-pirazolo

Uma suspensão de 4-[(4-benziloxi-2-metilfenil)metil]5-trifluorometil-1,2-diidro-3H-pirazol-3-ona (0,5 g), acetobromo-α-D-galactose (0,62 g) e carbonato de potássio (0,29 g) em acetonitrila (5 mL) foram agitados à temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, e seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: n-hexano/acetato de etila=2/1-1/1) para dar o composto título (0,66 g).

20

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

25 1,78 (3H,s), 1,98 (3H,s), 2,05 (3H,s), 2,17 (3H,s), 2,3 (3H,s), 3,67 (1H,d,J=16,4Hz), 3,72 (1H,d,J=16,4Hz), 3,98 (1H,t,J=6,3Hz), 4,1-4,25 (2H,m), 5,0-5,1 (3H,m), 5,15-5,4 (2H,m), 5,42 (1H,dd,J=3,4Hz, 1,0Hz), 6,67 (1H,dd,J=8,5Hz, 2,6Hz), 6,75

(1H,d,J=8,5Hz), 6,8(1H,d,J=2,6Hz), 7,25-7,45(5H,m).

Referência Exemplo 88

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-5-trifluorometil-4-[(4-hidróxi-2-metilfenil)metil]-1H-pirazolo

5 O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 58 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-[(4 - benziloxi-2metilfenil)metil]-5-trifluorometil-1H-pirazolo em vez de 4-[(4-benziloxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-
10 (2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glicopiranosiloxi) - 1H - pirazolo.

RMN-¹H(CDCl₃) δ ppm:

1,83(3H,s), 1,98(3H,s), 2,05(3H,s), 2,18(3H,s), 2,27(3H,s),
3,66(1H,d,J=16,4Hz), 3,71(1H,d,J=16,4Hz), 3,95-4,0(1H,m),
15 4,05-4,2(2H,m), 4,84(1H,brs), 5,03(1H,dd,J=10,3Hz, 3,4Hz),
5,2-5,4(2H,m), 5,41(1H,dd,J=3,4Hz, 1,1Hz), 6,54(1H,dd,J=8,3Hz, 2,7Hz), 6,64(1H,d,J=2,7Hz), 6,72(1H,d,J=8,3Hz).

EXEMPLO 184

4-[(4-{3-[2-(Carbamoil)etilamino]propóxi}-2-metilfenil)-metil]-5-trifluorometil-3-(β-D-galactopiranosiloxi)-1H-
20 pirazolo

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4[(4-{3-[N-benziloxicarbonil-N- (2-carbamoiletil) amino] - propóxi}-2-metilfenil)metil]-5-trifluorometil-1H - pirazolo
25 foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 96 usando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-5-trifluorometil-4-[(4-hidróxi-2-metilfenil)metil] - 1H - pirazolo em vez de 4-[(4-hidróxi-2-metilfenil)metil] -5-

isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glicopiranosiloxi)-1H-pirazolo, e o composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita no Exemplo 94 usando este material em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[N-benzil-N-(2-carbamoil-etil) amino]propóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazolo.

MS(ESI, m/z): 563 [M+H]⁺

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,95-2,1(2H,m), 2,25(3H,s), 2,41(2H,t,J=6,9Hz), 2,63(2H,t,J=7,1Hz), 2,83(2H,t,J=6,9Hz), 3,53(1H,dd,J=9,8Hz, 3,4Hz), 3,55-3,8(6H,m), 3,87(1H,d,J=3,4Hz), 4,21(2H,t,J=6,7Hz), 5,28(1H,d,J=7,9Hz), 6,45(1H,dd,J=8,4Hz, 2,4Hz), 6,55-6,65(2H,m)

EXEMPLO 185

4-[(4-{2-[2-{[4-(Benziloxicarbonil)piperazin-1-il]-carbonil}-2-(metil)propionilamino]etóxi}-2-metilfenil)-metil]-3-(β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-[[4-(2-aminoetoxi)-2-metilfenil]metil]5-isopropil-1H-pirazolo (0,5 g) em N,N-dimetilformamida (10 mL) foram adicionados 1-benziloxicarbonil-4-[2-carbóxi-2-(metil)propionil]piperazina (0,28 g), 1-hidroxibenzotriazolo (0,22 g), trietilamina (0,18 mL) e - hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 dias. A mistura da reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, água e salmoura sucessivamente,

seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob baixa pressão. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: diclorometano/metanol=30/1) para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi)-4-
 5 [(4-{2-[2-{[4-(benziloxicarbonil)piperazin-1-il] carbonil)-2-(metil)propionilamino]etóxi)-2-metilfenil)etil] - 5 - isopropil-1H-pirazolo (0,3 g). Este material foi dissolvido em metanol (4 mL). À solução foi adicionado metóxido de sódio (solução metanol 28 %, 0,06 mL), e a mistura foi
 10 agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. À mistura da reação foi adicionado ácido acético (0,035 mL), e a mistura resultante foi concentrada sob baixa pressão. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: diclorometano/metanol=10/1-5/1) para dar o
 15 composto título (0,23 g).

RMN- ^1H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15(6H,m), 1,37(6H,s), 2,25(3H,s), 2,7-2,85(1H,m),
 3,15-3,75(17H,m), 3,81(1H,d,J=12,0Hz), 4,02(2H,t,J=5,2Hz),
 5,02(1H,d,J=7,4Hz), 5,09(2H,s), 6,55-6,65(1H,m), 6,69(1H,d,
 20 J=2,2Hz), 6,84(1H,d,J=8,7Hz), 7,25-7,4(5H,m).

Referência Exemplo 89

4-[(4-(2-[2-([4-(Benziloxicarbonil)piperazin-1-il]-carbonil)-2-(metil)propionilamino]etóxi)-2-metilfenil)-metil]-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona

25 Uma mistura de ácido 4-[(4-(2-[2-([4-(benziloxicarbonil)-piperazin-1-il]carbonil) - 2 - (metil)propionilamino]etóxi)2-metilfenil)metil]-3-(β -D-glicopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo (0,23 g), monoidrato

p-toluenosulfônico (0,41 g) e 2-propanol (10 mL) foi agitada à 50° C por 2 dias. A mistura da reação foi vertida em uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, e seco sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob baixa pressão, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluente: diclorometano/metanol=10/1) para dar o composto título (0,18 g).

10 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,06 (6H, d, J=6,7 Hz), 1,37 (6H, s), 2,25 (3H, s), 2,7-2,85 (1H, m), 3,15-3,7 (12H, m), 4,02 (2H, t, J=5,3 Hz), 5,09 (2H, s), 6,6 (1H, dd, J=8,6 Hz, 2,3 Hz), 6,7 (1H, d, J=2,3 Hz), 6,85 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,25-7,4 (5H, m).

15

EXEMPLO 186

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[2-{[4-(benziloxycarbonil)piperazin-1-il]carbonil)-2-(metil)propionilamino]etóxi)-2-metilfenil)metil]-5isopropil-1H-pirazolo

20

O composto título foi preparado de uma maneira similar à descrita com referência ao Exemplo 17 usando 4-[(4-{2-[2-{[4-(benziloxycarbonil)piperazin-1-il]carbonil)-2-(metil)ropionilamino]etóxi)-2-metilfenil)metil] - 1,2 - diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona e acetobromo-α-D-galactose em vez de 4-[[4-(3-benziloxipropoxi)fenil] metil]-1,2diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona e acetobromo-α-D-glicose, respectivamente.

25

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,05-1,15 (6H,m), 1,41 (6H,s), 1,83 (3H,s), 1,98 (3H,s), 2,02 (3H,s), 2,15 (3H,s), 2,25 (3H,s), 2,7-2,85 (1H,m), 3,25-3,7 (12H,m), 3,97 (2H,t, J=4,9Hz), 4,0-4,1 (1H,m), 4,1-4,2 (2H,m), 5,08 (1H,dd, J=10,4Hz, 3,5Hz), 5,12 (2H,s), 5,35-5,45 (2H,m),
 5 5,52 (1H,d, J=8,1Hz), 5,92 (1H,t, J=5,7Hz), 6,53 (1H, dd, J=8,4Hz, 2,6Hz), 6,63 (1H,d, J=2,6Hz), 6,81 (1H,d, J=8,4Hz), 7,25-7,4 (5H,m).

EXEMPLO 187

3-(β-D-Galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-([4-(2-(2-metil-
 10 2-[(piperazin-1-il)carbonil]propionilamino)etóxi)-2-
metilfenil]metil)-1H-pirazolo

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[2-{[4-(benziloxicarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-2-(metil)propionilamino]etóxi)-2-metil-fenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazolo (0,14g) em metanol (3 mL) foi adicionado metóxido de sódio (solução metanol 28 %, 0,015 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura da reação foi purificada por cromatografia de coluna em sílica gel
 15 (eluente: diclorometano/metanol=5/1) para dar 4-[(4-{2-[2-{[4-(benziloxicarbonil)piperazin-1-il]-carbonil}-2-(metil)propionilamino]etóxi)-2-metilfenil]etil]-3-(β-D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazolo (70 mg). Este material foi dissolvido em metanol (4 mL). À solução foi
 20 adicionado pó de paládio-carbono 10 % (10 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente sobre uma atmosfera de hidrogênio por 1 hora. O material insolúvel foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob baixa

pressão para dar o composto título (54 mg).

RMN-¹H(CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2(6H,m), 1,37(6H,s), 2,3(3H,s), 2,35-2,9(5H,m), 3,1-
3,8(13H,m), 3,85(1H,d,J=3,3Hz), 4,02(2H,t,J=5,5Hz), 5,04(1H,
5 d,J=8,0Hz), 6,62(1H,dd,J=8,4Hz, 2,4Hz), 6,72(1H,d,J=2,4Hz),
6,86(1H,d,J=8,4Hz).

Exemplo de teste 1

Ensaaios dos efeitos inibitórios na atividade SGLT1 humano

1) Clonagem e construção do vetor de expressão do
10 SGLT1 humano

A biblioteca de cDNA foi preparada para
amplificação de PCR por transcrição reversa do RNA total
derivado do intestino delgado humano (Ori gene) usando
oligo-dT como um iniciador. Usando esta biblioteca de cDNA
15 como um gabarito, o fragmento de DNA que codifica 1 a 2005
bp do SGLT1 humano (ACCESSION: M24847), que foi reportado
por Hediger et al., foi amplificado pelo método PCR e
inserido no sítio de multi-clonagem de pCDNA3.1(-)
(Invitrogen). A sequência de DNA inserida casou
20 perfeitamente com a sequência previamente reportada.

2) Estabelecimento da linha celular que expressa
estavelmente o SGLT1 humano

O vetor de expressão de SGLT1 humano foi digerido
por Sca I em um DNA linear. O DNA linear foi transfectado
25 para células CHO-K1 por meio de lipofecção (Effectene
Transfection Reagent QIAGEN). Linhas celulares resistentes a
neomicina foram selecionadas por cultura no meio contendo
6418 (1 mg/mL, LIFE TECHNOLOGIES), e em seguida a atividade

contra a absorção de metil- α -D-glucopiranoside foi medida pelo método descrito a seguir. A linha celular, que apresentou a atividade de absorção mais alta, foi selecionada e designada como CS1-5-11D. Células CS1-5-11D foram cultivadas na presença de 6418 a 200 μ g/mL.

3) Medição da atividade inibitória contra a absorção de metil- α -D-glucopiranoside (α -MG)

Células CS1-5-11D foram semeadas em uma placa de cultura de 96 poços a uma densidade de 3×10^4 células/poço e cultivadas por 2 dias, e foram usadas no ensaio de absorção. Uma mistura de α -MG não marcado (Sigma) e ^{14} C-marcado (Amersham Pharmcia Biotec) foi adicionada ao tampão de absorção (pH 7,4; contendo 140 mM de cloreto de sódio, 2 mM de cloreto de potássio, 1 mM de cloreto de cálcio, 1 mM de cloreto magnésio, 10 mM de ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etano e sulfônico, e 5 mM de tris(hidroximetil)aminometano) até a concentração final de 1 mM. Um composto teste foi dissolvido em sulfóxido de dimetila, e em seguida devidamente diluído com água destilada. A solução do composto teste foi adicionada ao tampão de absorção contendo 1 mM de α -MG, e designado como o tampão de medição. Para o grupo de controle, o tampão de medição sem nenhum composto teste foi preparado. Para medição da absorção basal, um tampão de medição de absorção basal que contém 140 nM de cloreto de cloro, em vez de cloreto de sódio, foi preparado. Depois da remoção do meio de cultura de células CS1-5-11D, 180 μ L do tampão de pré-tratamento (o tampão de absorção basal sem α -MG) foi

adicionado a cada poço e incubado a 37 °C por 10 minutos. Depois de repetir o mesmo tratamento, o tampão do pré-tratamento foi removido. A cada poço foram adicionados 75 µL do tampão de medição ou o tampão de absorção basal foi adicionado e incubado a 37 °C por 1 hora. Depois da remoção do tampão de medição, células foram lavadas duas vezes com 180 µL por poço do tampão de lavagem (o tampão de absorção basal contendo 10 nM de α -MG não marcado). As células foram solubilizadas por 75 µL por poço de 0,2 mol/L de hidróxido de sódio. Os lisatos de células foram transferidos para Pico Placas (Packard) e em seguida adicionados 150 µL de MicroScint-40 (Packard) e misturados. A radioatividade foi medida por meio de contador de micro-cintilação TopCount (Packard). Cem por cento foi estabelecido como a diferença entre a absorção no grupo de controle e a absorção basal, e a absorção de metil α -D-glucopiranoside a cada concentração de medicamento foi calculada. A concentração de medicamento, na qual 50 % da captação de metil α -D-glucopiranoside foram inibidos (valor IC₅₀), foi calculada usando um gráfico logarítmico. Os resultados estão mostrados na tabela 11.

Teste Componente	Valor IC ₅₀ (nM)
Exemplo 6	304
Exemplo 9	42
Exemplo 10	169
Exemplo 13	267
Exemplo 21	127
Exemplo 22	233

Exemplo 24	61
Exemplo 28	90
Exemplo 29	19
Exemplo 30	257
Exemplo 31	166
Exemplo 32	113
Exemplo 33	65
Exemplo 35	160
Exemplo 36	383
Exemplo 37	158
Exemplo 38	246
Exemplo 45	68
Exemplo 48	54
Exemplo 49	148
Exemplo 50	159
Exemplo 51	22
Exemplo 52	131
Exemplo 55	98
Exemplo 56	38
Exemplo 57	43
Exemplo 58	100
Exemplo 59	71
Exemplo 61	199
Exemplo 62	138
Exemplo 63	322
Exemplo 64	178

Exemplo de teste 2Ensaio dos efeitos inibitórios no aumento do nível de
glicose no sangue em ratos

1) Preparação de modelo rato diabético

5 Ratos wistar machos (Japan Charles River), com 8
semanas de idade, foram injetados com nicotinamida (230
mg/kg) intraperitonealmente. Quinze minutos depois da
injeção, eles foram injetados com estreptozotocina (85
mg/kg) intravenosamente pela veia da cauda sob anestesia com
10 éter. Depois de uma semana, os ratos jejuaram por toda a
noite e em seguida foi realizado o teste de tolerância a
glicose (2 g/kg). Os ratos que apresentaram concentração de
glicose no plasma a 1 hora depois que a carga de glicose
estava acima de 300 mg/dL foram selecionados para usar o
15 teste de tolerância a alimentação líquida.

2) Teste de tolerância a alimentação líquida

Depois de jejuados por toda a noite, os ratos
diabéticos foram administrados oralmente com um composto
teste (1 mg/kg), que foi dissolvido em água destilada ou 0,5
20 % de solução aquosa de carboximetilcelulose, em um grupo de
tratamento com medicamento, ou água destilada ou solução
aquosa de carboximetilcelulose 0,5% sozinha em um grupo de
controle. Imediatamente depois da administração do composto,
17,25 kcal/kg de alimento líquido (No. 038, Control diet,
25 associado com dextrina e maltose; Oriental Yeast Co., Ltd.)
foram carregados oralmente. O sangue foi coletado da artéria
da cauda imediatamente antes e depois da administração com o
curso do tempo, e tratado como hiparina imediatamente. O

sangue foi centrifugado e o plasma foi coletado para quantificar a concentração de glicose do plasma pelo método de glicose oxidase. As concentrações de glicose do plasma no pré-tratamento (0 h), 0,5 e 1 hora depois da administração do medicamento estão mostradas na tabela 12. Os valores na

5 tabela estão apresentados como a média $\pm$ S.E.

Composto Teste	Concentração de glicose no plasma (mg/dL)		
	0 h	0,5 h	1 h
Controle	95 $\pm$ 5	219 $\pm$ 12	246 $\pm$ 17
Exemplo 6	97 $\pm$ 10	126 $\pm$ 12	140 $\pm$ 13
Controle	122 $\pm$ 6	258 $\pm$ 32	260 $\pm$ 35
Exemplo 10	120 $\pm$ 10	145 $\pm$ 5	164 $\pm$ 6
Controle	106 $\pm$ 4	199 $\pm$ 8	196 $\pm$ 15
Exemplo 13	108 $\pm$ 8	127 $\pm$ 7	135 $\pm$ 7
Controle	115 $\pm$ 3	276 $\pm$ 25	261 $\pm$ 32
Exemplo 21	122 $\pm$ 11	211 $\pm$ 22	242 $\pm$ 35
Exemplo 35	113 $\pm$ 4	188 $\pm$ 16	229 $\pm$ 25
Controle	140 $\pm$ 13	313 $\pm$ 48	283 $\pm$ 52
Exemplo 24	146 $\pm$ 7	210 $\pm$ 33	228 $\pm$ 50
Controle	131 $\pm$ 7	330 $\pm$ 37	306 $\pm$ 45
Exemplo 37	132 $\pm$ 5	231 $\pm$ 21	286 $\pm$ 31
Controle	123 $\pm$ 10	305 $\pm$ 18	304 $\pm$ 23
Exemplo 45	129 $\pm$ 11	169 $\pm$ 18	182 $\pm$ 27
Controle	124 $\pm$ 5	278 $\pm$ 31	274 $\pm$ 22
Exemplo 52	138 $\pm$ 4	163 $\pm$ 5	176 $\pm$ 10

Controle	123 ± 8	292 ± 28	294 ± 29
Exemplo 55	122 ± 5	200 ± 16	211 ± 18
Exemplo 59	115 ± 7	143 ± 4	154 ± 13
Controle	121 ± 7	313 ± 33	303 ± 63
Exemplo 56	109 ± 10	146 ± 7	165 ± 17
Controle	91 ± 12	238 ± 4	213 ± 22
Exemplo 64	116 ± 2	141 ± 12	148 ± 22

Exemplo de teste 3

Teste de toxicidade aguda

Camundongos ICR machos (CLEA Japan, Inc.; 32-37 g, n=5), com 6 semanas de idade, jejuaram por 4 horas. Um composto teste, que foi dissolvido em água destilada, foi administrado oralmente a uma dose de 1 g/kg, e em seguida os camundongos foram observados por 24 horas. Os resultados estão mostrados na tabela 13 seguinte.

Composto Teste	Número de Mortes
Exemplo 52	0/5

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

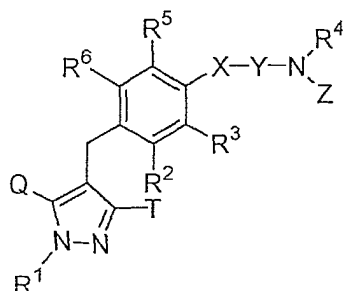
Os derivados de pirazolo representados pela fórmula geral (I) anterior da presente invenção, sais farmaceuticamente aceitáveis destes e pró-medicamentos destes exercem uma atividade inibitória em SGLT1 humano e podem suprimir o aumento do nível de glicose no sangue, inibindo a absorção de carboidrato, tal como glicose, no intestino delgado, e particularmente, pode suprimir

notavelmente o aumento do nível de glicose no sangue e/ou pode diminuir o nível de galactose sangüíneo atrasando a absorção de glicose e galactose com base no mecanismo, e, por exemplo, podem normalizar hiperglicemia posprandial.

- 5 Portanto, a presente invenção pode fornecer excelentes agentes para a prevenção ou tratamento de uma doença associada a hiperglicemia, tais como diabetes, tolerância diminuída à glicose, tolerância de jejum alterada, complicações diabéticas, obesidade ou similares, e a doença
- 10 associada ao aumento do nível de galactose sangüíneo, tal como galactosemia. Além do mais, uma vez que os derivados de pirazolo representados pela fórmula geral (II) anterior da presente invenção e seus sais são importantes como intermediários na produção dos derivados de pirazolo
- 15 representados pela fórmula geral (I) anterior, os compostos representados pela fórmula geral (I) anterior da presente invenção podem ser facilmente preparados por meio de tais compostos.

REIVINDICAÇÕES

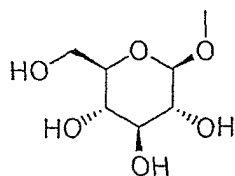
1. Derivado de pirazol **CARACTERIZADO** por ser representado pela fórmula geral:



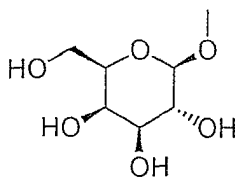
Onde:

5 R^1 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo hidróxi(alquila C_{2-6});

um dentre Q e T representa um grupo representado pela fórmula:



ou um grupo representado pela fórmula:



10 enquanto que o outro representa um grupo alquila C_{1-6} , um grupo halo(alquila C_{1-6}), um grupo (alquila C_{1-6}) substituído com alcóxi C_{1-6} ou um grupo cicloalquila C_{3-7} ;

R^2 representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila C_{1-6} , um grupo
15 alcóxi C_{1-6} , um grupo alquiltio C_{1-6} , um grupo halo(alquila

C_{1-6}), um grupo halo(alcóxi C_{1-6}), um grupo (alcóxi C_{1-6}) substituído com alcóxi C_{1-6} , um grupo (alcóxi C_{2-6}) substituído com cicloalquila C_{3-7} ou $-A-R^A$, em que A representa uma ligação simples, um átomo de oxigênio, um grupo metileno, um grupo etileno, $-OCH_2-$ ou $-CH_2O-$; e R^A representa um grupo cicloalquila C_{3-7} , um grupo hetexocicloalquila C_{2-6} , um grupo arila que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquila C_{1-6} , um grupo alcóxi C_{1-6} , um grupo alqueniloxi C_{2-6} , um grupo halo(alquila C_{1-6}), um grupo hidróxi (alquila C_{1-6}), um grupo carbóxi, um grupo alcoxycarbonila C_{2-7} , um grupo ciano e um grupo nitro, ou um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de halogênio e um grupo alquila C_{1-6} ;

X representa uma ligação simples, um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre;

Y representa um grupo alquilenos C_{1-6} que pode ser substituído por um grupo hidróxi ou um grupo alquenileno C_{2-6} ;

Z representa $-R^B$, $-COR^C$, $-SO_2R^C$, $-CON(R^D)R^E$, SO_2NHR^F ou $-C(=NR^G)N(R^H)R^I$;

R^C representa um grupo arila que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} , um grupo alquila C_{1-6} e um grupo alcóxi C_{1-6} , um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste

em um átomo de halogênio, um grupo amino e um grupo alquila C_{1-6} , ou um grupo alquila C_{1-6} que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte seguinte (i):

5 R^A , R^B , R^D , R^E e R^F são os mesmos ou diferentes, e cada qual representa um átomo de hidrogênio, um grupo arila que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} , um grupo alquila C_{1-6} e um grupo alcóxi C_{1-6} , um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo amino e um grupo alquila C_{1-6} , ou um grupo alquila C_{1-6} que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte seguinte (i), ou tanto R^A como R^B se ligam com o átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C_{2-6} que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo hidróxi, um grupo carbamoíla, um grupo alquila C_{1-6} , um grupo oxo, um grupo carbamoíla (alquila C_{1-6}), um grupo hidróxi(alquila C_{1-6}) e um grupo (alquila C_{1-6}) substituído com alquilsulfonilamino C_{1-6} , ou tanto R^D como R^E se ligam ao átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C_{2-6} que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo hidróxi, um grupo carbamoíla, um grupo alquila C_{1-6} , um grupo oxo, um grupo carbamoíla(alquila C_{1-6}), um grupo hidróxi(alquila C_{1-6}) e um grupo (alquila C_{1-6}) substituído com alquilsulfonilamino C_{1-6} ;

R^G , R^H e R^I são os mesmos ou diferentes, e cada qual representa um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um grupo carbamoíla, um grupo acila C_{2-7} , um grupo alcóxicarbonila C_{2-7} , um grupo arila (alcóxicarbonila C_{2-7}), um grupo nitro, um grupo alquilsulfonila C_{2-6} , um grupo sulfamida, um grupo carbamidoíla, ou um grupo alquila C_{1-6} que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte seguinte (i) , ou tanto R^G como R^H ligam para formar um grupo etileno, ou tanto R^H como R^I se ligam ao átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C_{2-6} que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo hidróxi, um grupo carbamoíla, um grupo alquila C_{1-6} , um grupo oxo, um grupo carbamoíla(alquila C_{1-6}), um grupo hidróxi(C_{1-6} alquila) e um grupo (alquila C_{1-6}) substituído com alquilsulfonilamino C_{1-6} ;

R^3 , R^5 e R^6 são os mesmos ou diferentes, e cada qual representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila C_{1-6} ou um grupo alcóxi C_{1-6} ; e

o grupo substituinte (i) consiste em um grupo hidróxi, um grupo alcóxi C_{1-6} , um grupo alquiltio C_{1-6} , um grupo amino, um grupo mono ou di (alquila C_{1-6})amino, um grupo mono ou di[hidróxi(alquila C_{1-6})]amino, um grupo ureído, um grupo sulfamida, um grupo mono ou di (alquila C_{1-6}) ureído, um grupo mono ou di (alquila C_{1-6})sulfamida, um grupo acilamino C_{2-7} , um grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} , um grupo alquilsulfonila C_{1-6} , um grupo carbóxi, um grupo alcóxicarbonila C_{2-7} , $-\text{CON}(R^J)R^K$ em que R^J e R^K são os mesmos ou diferentes, e cada qual representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila

C_{1-6} que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo mono ou di(alquila C_{1-6})amino, um grupo mono ou di[hidróxi(alquila C_{1-6})]amino, um grupo ureído, um
 5 grupo mono ou di(alquila C_{1-6}) ureído, um grupo acilamino C_{2-7} , um grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} e um grupo carbamoíla, ou tanto R^J como R^K se ligam ao átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C_{2-6} que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo
 10 hidróxi, um grupo carbamoíla, um grupo alquila C_{1-6} , um grupo oxo, um grupo carbamoíla(alquila C_{1-6}), um grupo hidróxi(alquila C_{1-6}) e um grupo (alquila C_{1-6}) substituído com alquilsulfonilamino C_{1-6} , um grupo arila(alcóxi C_{1-6}) que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados
 15 do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquila C_{1-6} e um grupo alcóxi C_{1-6} no anel, um grupo arila(alquiltio C_{1-6}) que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquila C_{1-6} e um grupo alcóxi
 20 C_{1-6} no anel, um grupo cicloalquila C_{3-7} , um grupo heterocicloalquila C_{2-6} , um grupo arila que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquilsulfonilamina C_{1-6} , um grupo alquila
 25 C_{1-6} e um grupo alcóxi C_{1-6} , um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo amino e um grupo alquila C_{1-6} , um

grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo hidróxi, um grupo carbamoíla, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo oxo, um grupo carbamoíla (alquila C₁₋₆), um grupo hidróxi (alquila C₁₋₆) e
 5 um grupo (alquila C₁₋₆) substituído com alquilsulfonilamino C₁₋₆, e um grupo amino cíclico aromático C₁₋₄ que pode ter um grupo alquila C₁₋₆ como um substituinte, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

2. Derivado de pirazol, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** por R⁴ representar um átomo de hidrogênio, um grupo arila que pode ter o mesmo ou diferente de 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, um grupo alquila C₁₋₆ e um
 15 grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo amino e um grupo alquila C₁₋₆, ou um grupo alquila C₁₋₆ que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte seguinte (i); R
 20 representa um grupo arila que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de
 25 halogênio, um grupo amino e um grupo alquila C₁₋₆, ou um grupo alquila C₁₋₆ que pode ter o mesmo ou diferente de 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte seguinte (i); R^c

representa um grupo arila que tem os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo amino e um grupo alquila C₁₋₆, ou um grupo alquila C₁₋₆ que tem os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte seguinte (i): e

grupo substituinte (i) consiste em um grupo hidróxi, um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo alquiltio C₁₋₆, um grupo amino, um grupo mono ou di(alquila C₁₋₆)amino, um grupo mono ou di[hidróxi(alquila C₁₋₆)] amino, um grupo ureído, um grupo sulfamida, um grupo mono ou di (alquila C₁₋₆) ureído, um grupo mono ou di(alquila C₁₋₆) sulfamida, um grupo acilamino C₂₋₇, um grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, um grupo alquilsulfonila C₁₋₆, um grupo carbóxi, um grupo alcoxicarbonila C₂₋₇, -CON(R^J)R^K em que R^J e R^K são os mesmos ou diferentes, e cada qual representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C₁₋₆ que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo mono ou di(C₁₋₆, alquila)amino, um grupo mono ou di[hidróxi(alquila C₁₋₆)]amino, um grupo ureído, um grupo mono ou di (alquila C₁₋₆)ureído, um grupo acilamino C₂₋₇, um grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ e um grupo carbamoíla, ou tanto R^J como R^K se ligam ao átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo hi-

dróxi, um grupo carbamoíla, um grupo C₁₋₆ arila, um grupo oxo, um grupo carbamoíla(alquila C₁₋₆), um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆) e um grupo (alquila C₁₋₆) substituído com alquilsulfonilamino C₁₋₆, um grupo arila(alcóxi C₁₋₆) que pode

5 ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆ no anel, um grupo arila(alquiltio C₁₋₆) que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do

10 grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆ no anel, um grupo cicloalquila C₃₋₇, um grupo heterocicloalquila C₂₋₆, um grupo arila que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que con-

15 siste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo amino e um grupo alquila C₁₋₆, um

20 grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo hidróxi, um grupo carbamoíla, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo oxo, um grupo carbamoíla (alquila C₁₋₆), um grupo hidróxi (alquila C₁₋₆) e um grupo (alquila C₁₋₆) substituído com alquilsulfonilamino

25 C₁₋₆, e um grupo amino cíclico aromático C₁₋₄ que pode ter um grupo alquila C₁₋₆ como um substituinte, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

3. Derivado de pirazol, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** por Z representar $-R^B$; R^B representa um grupo arila que tem os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquilasulfonilamino C_{1-6} , um grupo alquila C_{1-6} e um grupo alcóxi C_{1-6} , um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo amino e um grupo alquila C_{1-6} , ou um grupo alquila C_{1-6} que tem os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte seguinte (i); e

o grupo substituinte (i) consiste em um grupo hidróxi, um grupo alcóxi C_{1-6} , um grupo alquiltio C_{1-6} , um grupo amino, um grupo mono ou di(alquila C_{1-6})amino, um grupo mono ou di[hidroxi(alquila C_{1-6})]amino, um grupo ureído, a grupo sulfamida, um grupo mono ou di(alquila C_{1-6})ureído, um grupo mono ou di(alquila C_{1-6})sulfamida, um grupo acilamino C_{2-7} , um grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} , um grupo alquilsulfonila C_{1-6} , um grupo carbóxi, um grupo C_{2-7} alcoxicarbonila, $-\text{CON}(R^J)R^K$ em que R^J e R^K são os mesmos ou diferentes, e cada qual representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo mono ou di (alquila C_{1-6})amino, um grupo mono ou di[hidróxi(alquila C_{1-6})]amino, um grupo ureído, um grupo mono ou di(alquila C_{1-6})ureído, um grupo acilamino C_{2-7} , um grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} e um grupo carbamoíla, ou tanto R^J como R^K se ligam ao átomo de nitrogênio vizinho para

formar um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo hidróxi, um grupo carbamoíla, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo oxo, um grupo carbamoíla(alquila C₁₋₆), um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆) e um grupo (alquila C₁₋₆) substituído com alquilsulfonilamino C₁₋₆, um grupo arila(alcóxi C₁₋₆) que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆ no

10 anel, um grupo arila(alquiltio C₁₋₆) grupo que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆ no anel, um grupo cicloalquila C₃₋₇, um grupo heterocicloalquila C₂₋₆, um grupo arila que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo heteroarila que pode ter

20 um substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo amino e a alquila C₁₋₆, um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo hidróxi, um grupo carbamoíla, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo oxo, um grupo carbamoíla (alquila C₁₋₆), um grupo hidróxi alquila C₁₋₆ e um grupo (alquila C₁₋₆) substituído com alquilsulfonilamino C₁₋₆, e um grupo amino cíclico aromático C₁₋₄ que pode ter um grupo alquila C₁₋₆ como um substituinte,

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

4. Derivado de pirazol, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** por R^A representar um átomo de hidrogênio; R^B representar um grupo alquila C_{1-6} que tem os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte seguinte (iA); e

o grupo substituinte (iA) consiste em um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo mono ou di (alquila C_{1-6}) amino, um grupo carbóxi, um grupo alcoxicarbonila C_{2-7} e $-CON(R^{JA})R^{KA}$, em que R^{JA} e R^{KA} são os mesmos ou diferentes, e cada qual representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo mono ou di (alquila C_{1-6}) amino e um grupo carbamoíla, ou tanto R^{JA} como R^{KA} se ligam ao átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C_{2-6} que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C_{1-6} e um grupo hidróxi (alquila C_{1-6}), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

5. Derivado de pirazol, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** por R^B representar um grupo alquila C_{1-6} que tem um grupo carbamoíla, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

6. Derivado de pirazol, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** por Z representar $-CON(R^D)R^E$, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

7. Derivado de pirazol, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** por R^D representar um átomo de hidrogênio; R^E representar um grupo alquila C_{1-6} que tem os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte seguinte (iB); e o grupo substituinte (iB) consistir em um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo mono ou di(alquila C_{1-6})amino e $-\text{CON}(R^{JB})R^{KB}$, em que R^{JB} e R^{KB} são os mesmos ou diferentes, e cada qual representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila C_{1-6} que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um grupo hidróxi, um grupo amino e um grupo mono ou di (alquila C_{1-6})amino, ou sal farmaceuticamente aceitável deste.

8. Derivado de pirazol, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** por Z representar $-\text{C}(=\text{NR}^G)\text{N}(R^H)R^I$ ou sal farmaceuticamente aceitável deste.

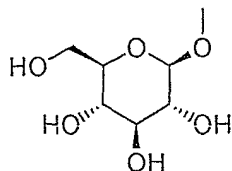
9. Derivado de pirazol, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** por R^G representar um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilsulfonila C_{1-6} ; R^H representar um átomo de hidrogênio; R^I representar um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte seguinte (iC); e o grupo substituinte (iC) consiste em um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo mono ou di (alquila C_{1-6})amino, ou sal farmaceuticamente aceitável deste.

10. Derivado de pirazol, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** por Z representar $-\text{COR}^C$; R^C representar um grupo alquila C_{1-6} que tem um grupo selecionado do

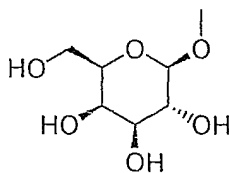
grupo substituinte seguinte (iD); e o grupo substituinte (iD) consistir em um grupo amino e $-\text{CON}(\text{R}^{\text{JC}})\text{R}^{\text{KC}}$, em que tanto R^{JC} como R^{KC} se ligam ao átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C_{2-6} que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C_{1-6} e um grupo hidróxi(alquila C_{1-6}), ou sal farmacêuticamente aceitável deste.

11. Derivado de pirazol, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-10, **CARACTERIZADO** por X representar uma ligação simples ou um átomo de oxigênio; e Y representar um grupo etileno ou um grupo trimetileno, ou sal farmacêuticamente aceitável deste.

12. Derivado de pirazol, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-11, **CARACTERIZADO** por R^1 representar um átomo de hidrogênio ou um grupo hidroxil(alquila C_{1-6}); T representar um grupo representado pela fórmula:

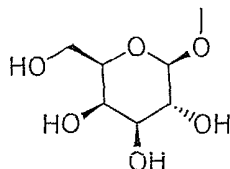


ou um grupo representado pela fórmula:



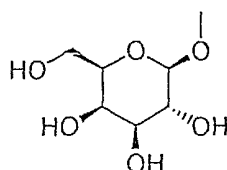
Q representar um grupo alquila C_{1-6} ou um grupo halo(alquila C_{1-6}); e R^3 , R^5 e R^6 representarem um átomo de hidrogênio, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

13. Derivado de pirazol, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-11, **CARACTERIZADO** por um dentre Q e T representar um grupo representado pela fórmula:



o outro representa um grupo alquila C₁₋₆, um grupo halo (alquila C₁₋₆), um grupo (alquila C₁₋₆) substituído com alcóxi C₁₋₆ ou um grupo cicloalquila C₃₋₇, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

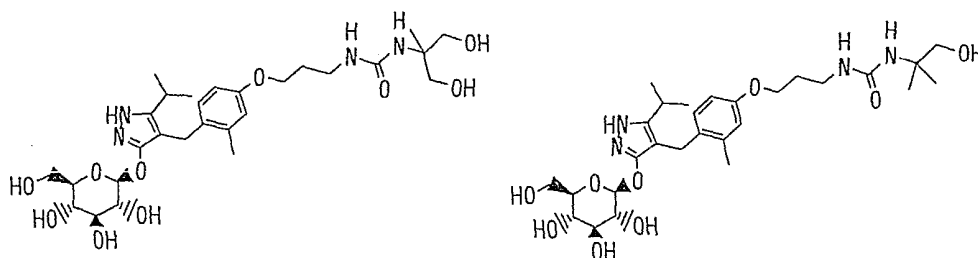
14. Derivado de pirazol, de acordo com a reivindicação 12 ou 13, **CARACTERIZADO** por T representar um grupo representado pela fórmula:

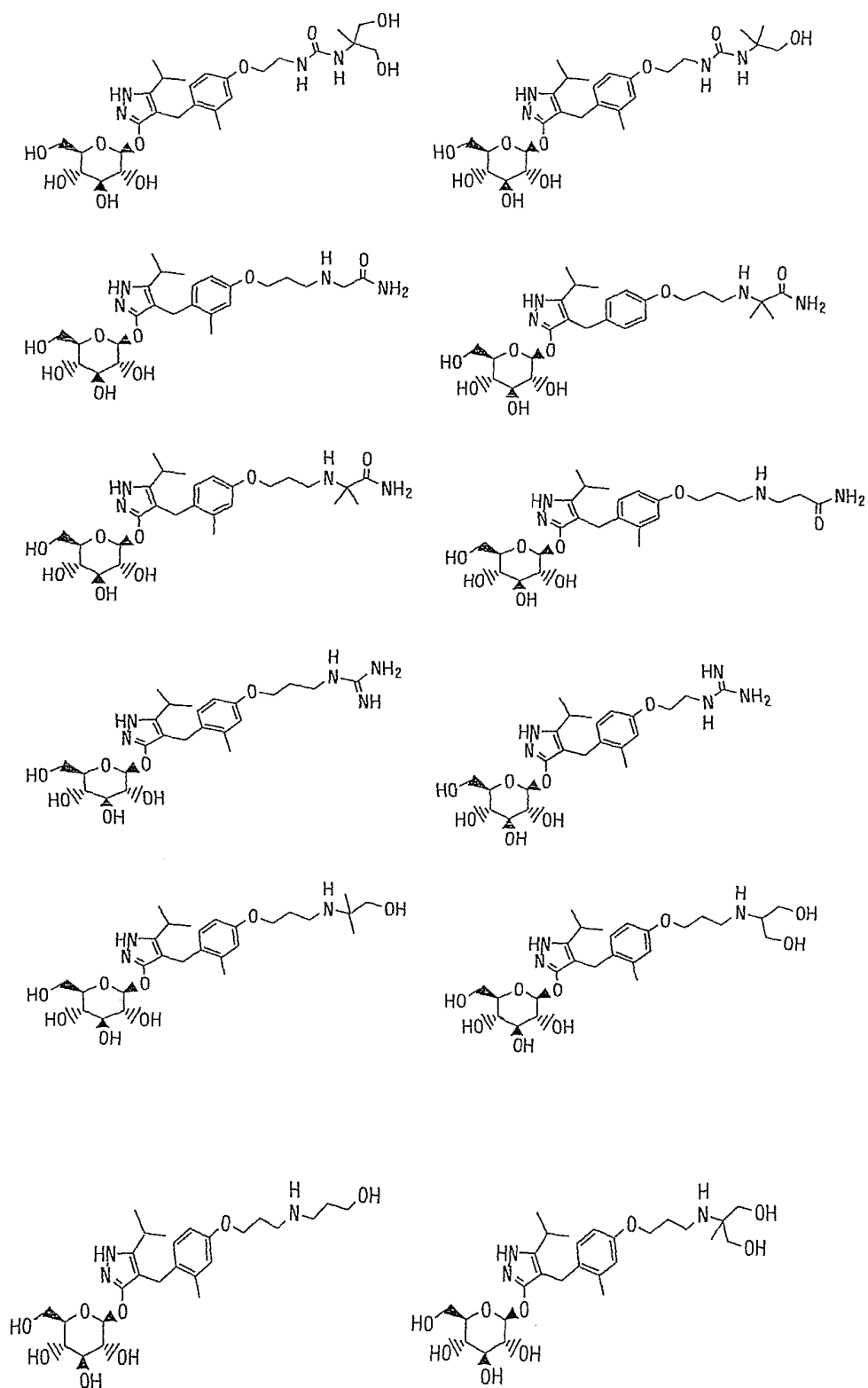


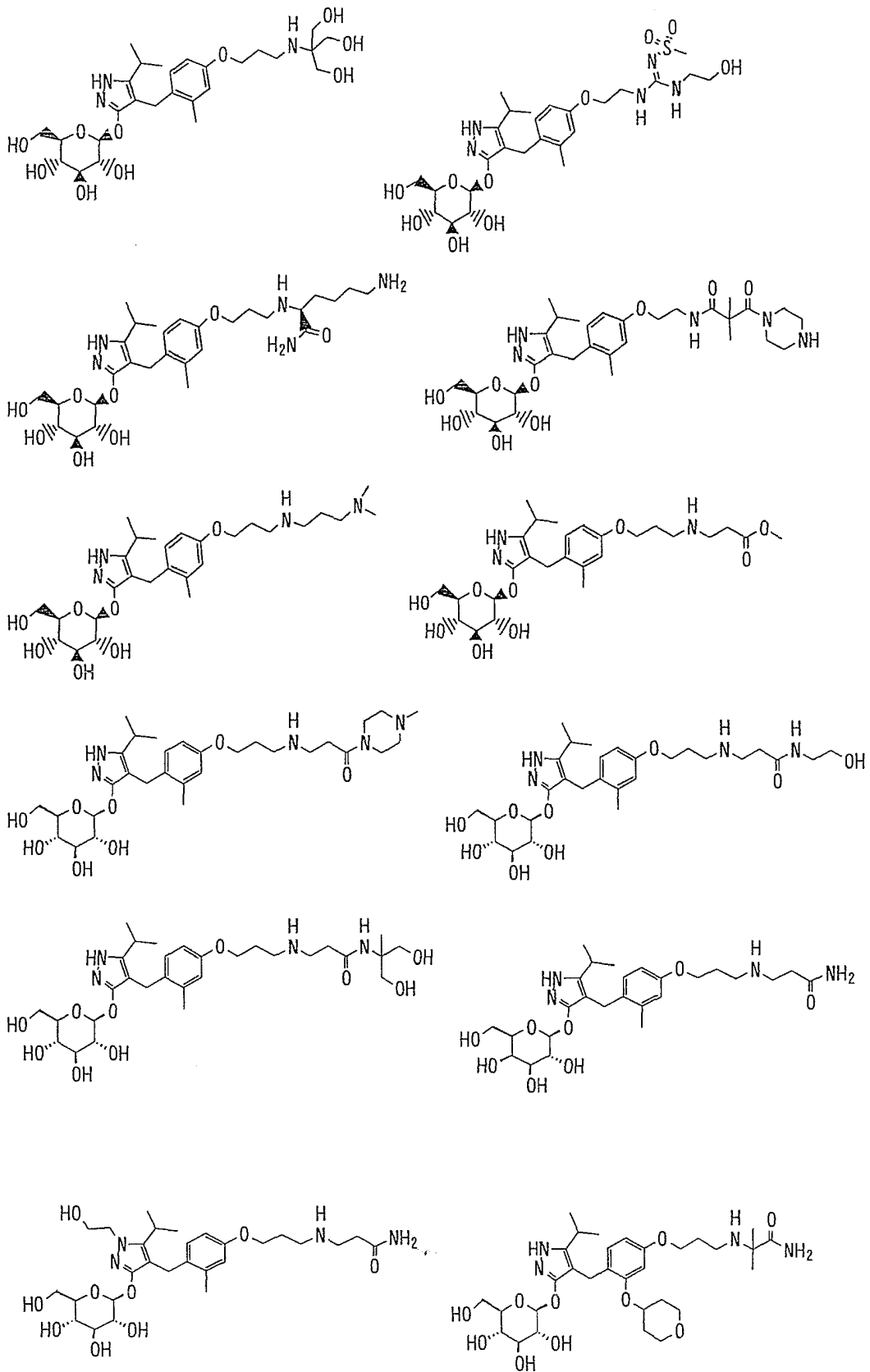
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

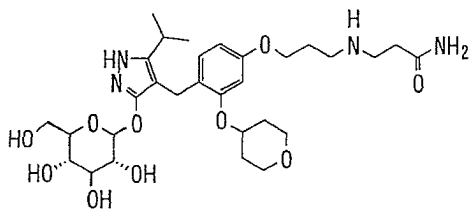
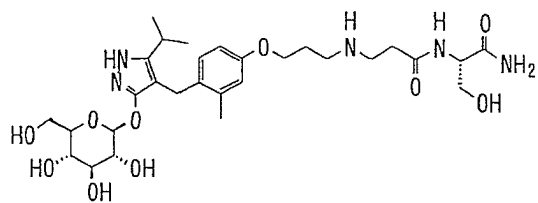
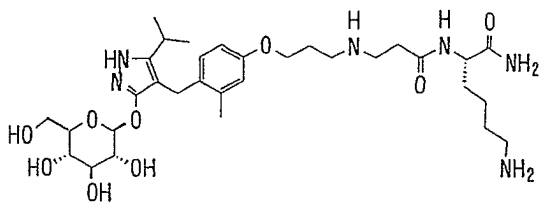
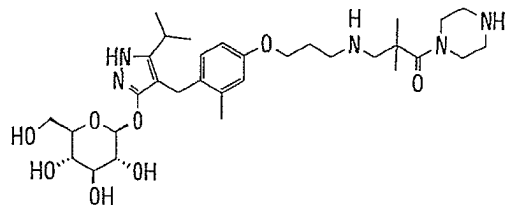
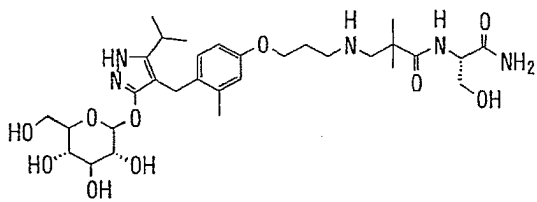
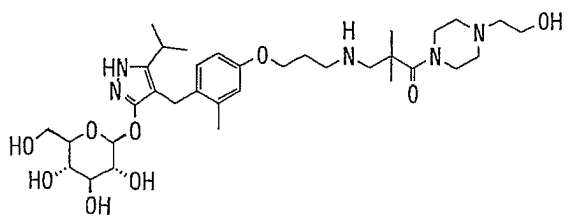
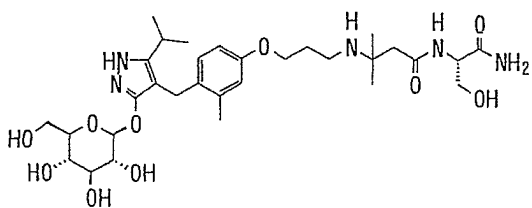
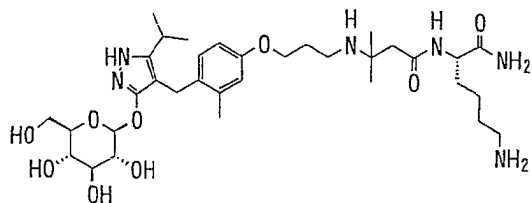
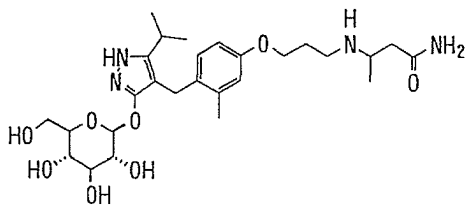
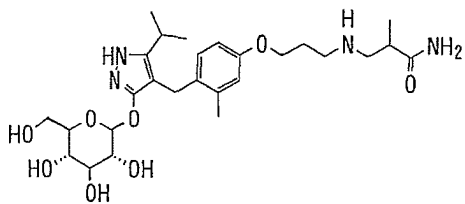
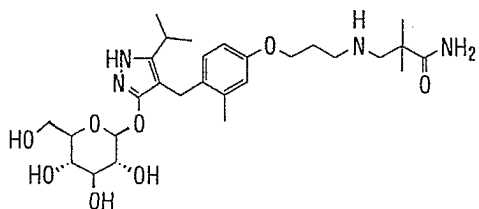
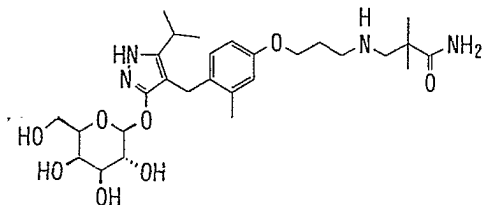
15. Derivado de pirazol, de acordo com a reivindicação 12 ou 14, **CARACTERIZADO** por Q representar um grupo isopropila, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

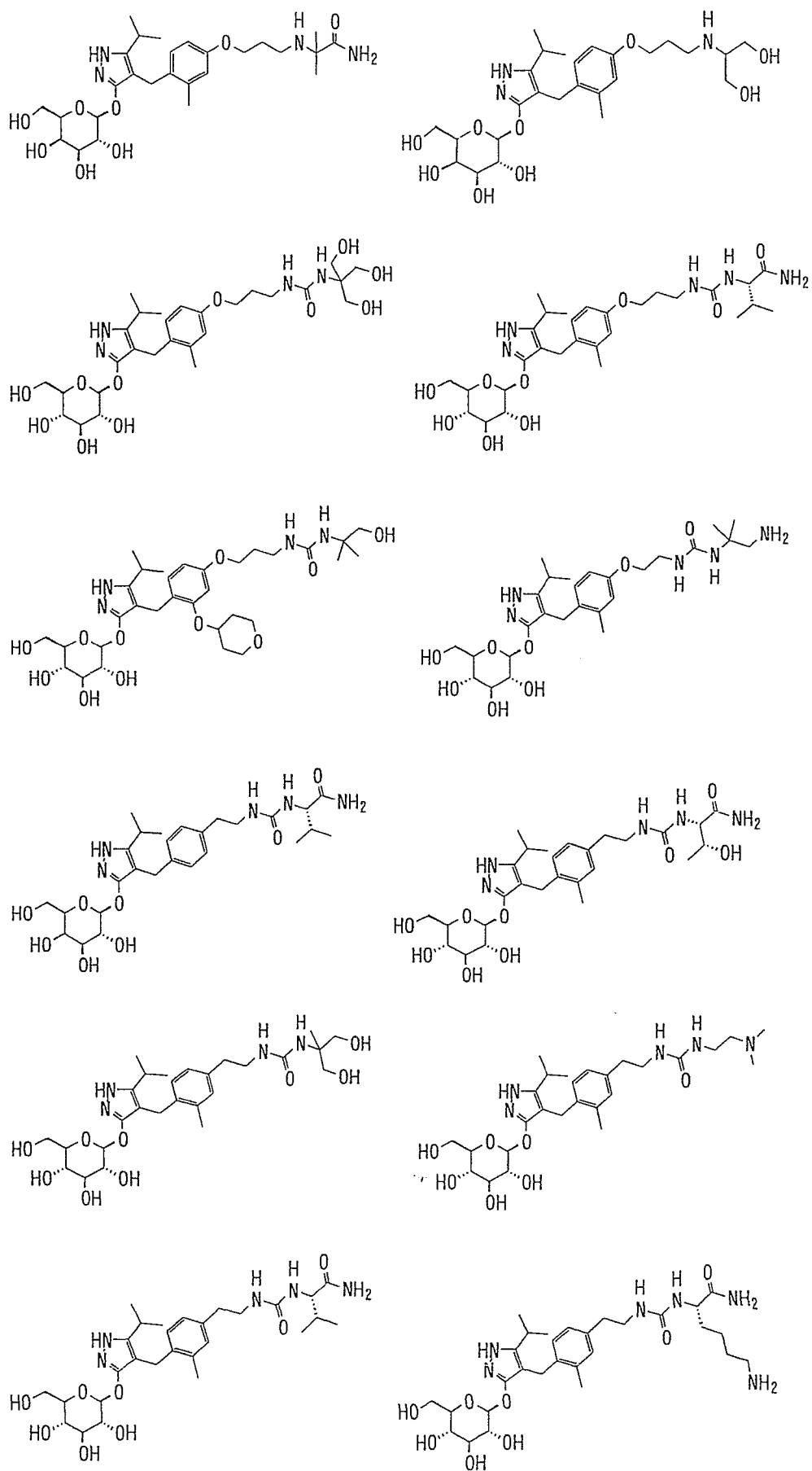
16. Derivado de pirazol, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** por ser um composto selecionado do seguinte grupo e sais farmaceuticamente aceitáveis deste.

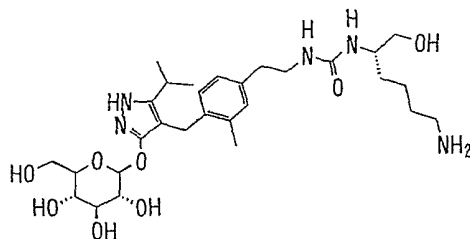












5

17. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** por compreender como um ingrediente ativo um derivado de pirazol, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1-16, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste e pelo menos um
10 aditivo farmacêutico apropriado.

18. Inibidor de SGLT1 humano **CARACTERIZADO** por compreender como um ingrediente ativo um derivado de pirazol, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1-16, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

15 19. Agente para inibir hiperglicemia pós-prandial **CARACTERIZADO** por compreender como um ingrediente ativo um derivado de pirazol, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1-16, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

20 20. Agente para prevenção ou tratamento de uma doença associada à hiperglicemia **CARACTERIZADO** por compreender como ingrediente ativo um derivado de pirazol, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1-16, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

25 21. Agente para a prevenção ou tratamento, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato da doença associada à hiperglicemia ser uma doença selecionada do grupo que consiste em diabetes, tolerância à glicose di-

minuída, glicemia de jejum prejudicada, complicações diabéticas, obesidade, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, desordem do metabolismo de lipídeos, aterosclerose, hipertensão, ataque cardíaco
5 congestivo, edema, hiperuricemia e gota.

22. Agente para inibição de avanço da tolerância à glicose diminuída ou glicemia de jejum prejudicada na diabetes em um sujeito **CARACTERIZADO** por compreender como ingrediente ativo um derivado de pirazol, conforme definido em
10 qualquer uma das reivindicações 1-16, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

23. Agente para a prevenção ou tratamento de uma doença associada ao aumento no nível de galactose do sangue **CARACTERIZADO** por compreender como ingrediente ativo um derivado de pirazol, conforme definido em qualquer uma das
15 reivindicações 1-16, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

24. Agente para a prevenção ou tratamento, de acordo com a reivindicação 23, **CARACTERIZADO** pelo fato da
20 doença associada ao aumento no nível de galactose sanguínea ser galactosemia.

25. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADO** pelo fato da forma de dosagem ser formulação de liberação controlada.

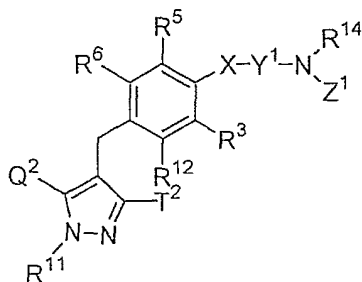
26. Agente, de acordo com qualquer uma das reivindicações 19-24, **CARACTERIZADO** pelo fato da forma de dosagem ser formulação de liberação controlada.

27. Uso de um derivado de pirazol, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1-16, ou um sal farmacologicamente aceitável deste **CARACTERIZADO** por ser para a fabricação de uma composição farmacêutica para a prevenção
5 ou tratamento de uma doença associada à hiperglicemia.

28. Uso de um derivado de pirazol, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1-16, ou um sal farmacologicamente aceitável deste **CARACTERIZADO** por ser para a fabricação de uma composição farmacêutica para a inibição do
10 avanço da tolerância à glicose diminuída ou glicemia de jejum prejudicada em diabetes em um sujeito.

29. Uso de um derivado de pirazol, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1-16, ou um sal farmacologicamente aceitável deste **CARACTERIZADO** por ser para a
15 fabricação de uma composição farmacêutica para a prevenção ou tratamento de uma doença associada ao aumento do nível de galactose sanguínea.

30. Derivado de pirazol **CARACTERIZADO** por ser representado pela fórmula geral:



20 Onde:

R^{11} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo hidróxi (C_{2-6} alquila);

um dentre Q^2 e T^2 representa um grupo 2, 3, 4, 6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosiloxi, um grupo 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glicopiranosiloxi, um grupo 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosiloxi ou um grupo 2, 3, 4, 6-tetra-O-pivaloil- β -D-galactopiranosiloxi, enquanto que o outro representa um grupo alquila C_{1-6} , um grupo halo(alquila C_{1-6}), um grupo (alquila C_{1-6}) substituído com alcóxi C_{1-6} ou um grupo cicloalquila C_{3-7} :

R^{12} representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila C_{1-6} , um grupo alcóxi C_{1-6} , um grupo alquiltio C_{1-6} , um grupo halo(alquila C_{1-6}), um grupo halo(alcóxi C_{1-6}), um grupo (alcóxi C_{1-6}) substituído com alcóxi C_{1-6} , um grupo (alcóxi C_{2-6}) substituído com cicloalquila C_{3-7} ou -A- R^{1A} , em que A representa uma ligação simples, um átomo de oxigênio, um grupo metileno; um grupo etileno, $-OCH_2-$ ou $-CH_2O-$; e R^{1A} representa um grupo cicloalquila C_{3-7} , um grupo hetarocicloalquila C_{2-6} , um grupo arila que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo amino que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila C_{1-6} , um grupo alcóxi C_{1-6} , um grupo alqueniloxi C_{2-6} , um grupo halo (alquila C_{1-6}), um grupo hidróxi(alquila C_{1-6}) que pode ter um grupo protetor, um grupo carbóxi que pode ter um grupo protetor, um grupo alcoxicarbonila C_{2-7} , um grupo ciano e um grupo nitro, ou um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado

do grupo que consiste em um átomo de halogênio e um grupo alquila C_{1-6} ;

X representa uma ligação simples, um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre;

5 Y^1 representa um grupo alquilenos C_{1-6} que pode ser substituído por um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, ou um grupo alquilenos C_{2-6} ;

Z^1 representa $-R^{1B}$, $-COR^{1C}$, $-SO_2R^{1C}$, $-CON(R^{1D})R^{1E}$, $-SO_2NHR^{1F}$ ou $-C(=NR^{1G})N(R^{1H})R^{1I}$;

10 R^{1C} representa um grupo arila que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo amino que pode ter um grupo protetor, um grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} , um grupo
15 alquila C_{1-6} e um grupo alcóxi C_{1-6} , um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo amino que pode ter um grupo protetor e um grupo alquila C_{1-6} , ou um grupo alquila C_{1-6} que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo de substituintes seguinte (ii);
20

R^{14} , R^{1B} , R^{1D} , R^{1E} e R^{1F} são os mesmos ou diferentes, e cada qual representa um átomo de hidrogênio, um grupo arila que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em átomo de halogênio, um
25 grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo amino que pode ter um grupo protetor, um grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} , um grupo alquila C_{1-6} e um grupo alcóxi C_{1-6} , um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do gru-

po que consiste em um átomo de halogênio, um grupo amino que pode ter um grupo protetor e um grupo alquila C₁₋₆, ou um grupo alquila C₁₋₆ que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte seguinte (ii), ou
 5 tanto R¹⁴ como R^{1B} se ligam ao átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo carbamoíla, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo oxo, um grupo carbamoíla (al-
 10 quila C₁₋₆), um grupo hidróxi (alquila C₁₋₆) que pode ter um grupo protetor e um grupo (alquila C₁₋₆) substituído com alquilsulfonilamino C₁₋₆, ou tanto R^{1D} como R^{1E} se ligam ao átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que
 15 consiste em um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, a grupo carbamoíla, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo oxo, um grupo carbamoíla (alquila C₁₋₆), um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆) que pode ter um grupo protetor e um grupo (alquila C₁₋₆) substituído com alquilsulfonilamino C₁₋₆;

20 R^{1G}, R^{1H} e R^{1I} são os mesmos ou diferentes, e cada qual representa um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um grupo carbamoíla, um grupo acila C₂₋₇, um grupo alcoxicarbonila C₂₋₇, grupo arila (alcoxicarbonila C₂₋₇), um grupo nitro, um grupo alquilsulfonila C₁₋₆, um grupo sulfamida, um grupo
 25 carbamimidoila, ou um grupo alquila C₁₋₆ que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 5 grupos selecionados do grupo substituinte seguinte (ii), ou tanto R^{1G} como R^{1H} se ligam um no outro para formar um grupo etileno, como tanto R^{1H} como R^{1I}

se ligam ao átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionados do grupo que consiste em um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo carbamoíla, um grupo alquila C₁₋₆,
 5 um grupo oxo, um grupo carbamoíla(alquila C₁₋₆), um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆) que pode ter um grupo protetor e um grupo (alquila C₁₋₆) substituído com alquilsulfonilamino C₁₋₆;

R³, R⁵ e R⁶ são os mesmos ou diferentes, e cada qual representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio,
 10 nio, um grupo alquila C₁₋₆ ou um grupo alcóxi C₁₋₆; e

o grupo substituinte (ii) consiste em um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo alquiltio C₁₋₆, um grupo amino que pode ter um grupo protetor, um grupo mono ou di(alquila C₁₋₆)amino que pode ter
 15 um grupo protetor, um grupo mono ou di [hidróxi(alquila C₁₋₆)]amino que pode ter um grupo protetor, um grupo ureído, um grupo sulfamida, um grupo mono ou di(alquila C₁₋₆) ureído, um grupo mono ou di(alquila C₁₋₆) sulfamida, um grupo acilamina C₂₋₇, um grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, um grupo alquilsulfo-
 20 nila C₁₋₆, um grupo carbóxi que pode ter um grupo protetor, um grupo alxoxicarbonila C₂₋₇, -CON(R^{1J})R^{1K} em que R^{1J} e R^{1K} são os mesmos ou diferentes, e cada qual representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C₁₋₆ que pode ter os mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que
 25 consiste em um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo amino que pode ter um grupo protetor, a mono ou di(alquila C₁₋₆)amino que pode ter um grupo protetor, um grupo mono ou di[hidróxi(alquila C₁₋₆)] amino que pode ter um

grupo protetor, um grupo ureído, um grupo mono ou di(alquila
 C₁₋₆)ureído, um grupo acilamino C₂₋₇, um grupo alquilsulfoni-
 lamino C₁₋₆ e um grupo carbamoíla, ou tanto R^{1J} como R^{1K} se
 ligam ao átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo
 5 amino cíclico C₂₋₆ no grupo que pode ter um substituinte se-
 lecionado do grupo que consiste em um grupo hidróxi que pode
 ter um grupo protetor, um grupo carbamoíla, um grupo alquila
 C₁₋₆, um grupo oxo, um grupo carbamoíla(alquila C₁₋₆), um gru-
 po hidróxi(alquila C₁₋₆) que pode ter um grupo protetor e um
 10 grupo (alquila C₁₋₆) substituído com alquilsulfonilamino
 C₁₋₆, um grupo arila (alcóxi C₁₋₆) que pode ter os mesmos ou
 diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que
 consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi que pode
 ter um grupo protetor, um grupo amino que pode ter um grupo
 15 protetor, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆ grupo
 no anel, um grupo arila (alquiltio C₁₋₆) o que pode ter os
 mesmos ou diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do
 grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidró-
 xi que pode ter um grupo protetor, um grupo amino que pode
 20 ter um grupo protetor, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcó-
 xi C₁₋₆ no anel, um grupo cicloalquila C₃₋₇, um grupo hetero-
 cicloalquila C₂₋₆, um grupo arila que pode ter os mesmos ou
 diferentes 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que
 consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi que pode
 25 ter um grupo protetor, um grupo amino que pode ter um grupo
 protetor, um grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, um grupo alquila
 C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo heteroarila que pode ter
 um substituinte selecionado do grupo que consiste em um áto-

mo de halogênio, um grupo amino que pode ter um grupo protetor e um grupo alquila C₁₋₆, um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo carbamoíla, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo oxo, um grupo carbamoíla (alquila C₁₋₆), um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆) que pode ter um grupo protetor e um grupo (alquila C₁₋₆) substituído com alquilsulfonilamino C₁₋₆, e um grupo amino cíclico aromático C₁₋₄ que pode ter um grupo alquila C₁₋₆ como o substituinte, ou um sal deste.