

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 305 971

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-1753**  
(22) Přihlášeno: **25.12.2001**  
(30) Právo přednosti: **28.12.2000 JP 2000 403534**  
(40) Zveřejněno: **15.10.2003**  
**(Věstník č. 10/2003)**  
(47) Uděleno: **20.04.2016**  
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **01.06.2016**  
**(Věstník č. 22/2016)**  
(86) PCT číslo: **PCT/JP2001/011348**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/053573**

*A61K 31/7056* (2006.01)  
*A61P 3/04* (2006.01)  
*A61P 3/06* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01)  
*A61P 7/10* (2006.01)  
*C07H 17/02* (2006.01)  
*A61P 9/10* (2006.01)  
*A61P 9/12* (2006.01)  
*A61P 19/06* (2006.01)  
*A61P 43/00* (2006.01)  
*A61P 9/04* (2006.01)

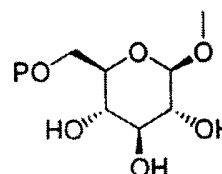
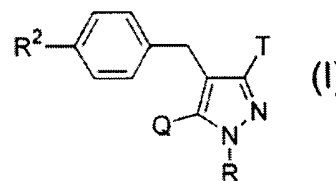
(56) Relevantní dokumenty:

CZ 303 372 B6; JP H04234851 A; EP 0 598 359 A1; US 5 264 451.

(73) Majitel patentu:  
KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.,  
Nagano, JP

(72) Původce:  
Hideki Fujikura, 101 Nagano, JP  
Nobuhiko Fushimi, 89-6 Nagano, JP  
Toshihiro Nishimura, 4511 Nagano, JP  
Takeshi Nakabayashi, Nagano, JP  
Masayuki Isaji, 1763-189 Nagano, JP

(74) Zástupce:  
JUDr. Jan Matějka, Národní 32, 110 00 Praha



(54) Název vynálezu:  
**Deriváty glukopyranosyloxypyrazolu a jejich použití v léčivech**

(57) Anotace:  
Deriváty glukopyranosyloxypyrazolu obecného vzorce I vykazují inhibiční aktivitu v lidském SGLT2 a mají zlepšenou orální absorpci, a jsou tedy využitelné jako činidla pro prevenci nebo léčbu choroby související s hyperglykemií, jakou je například diabetes, diabetická komplikace nebo obezita.

CZ 305971 B6

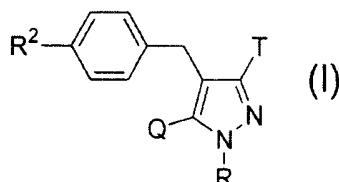
**Deriváty glukopyranosyloxypyrazolu a jejich použití v léčivech**Oblast techniky

5

Vynález se týká derivátů glukopyranosyloxypyrazolu nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, které jsou použitelné jako léčiva a jejich farmaceutického použití.

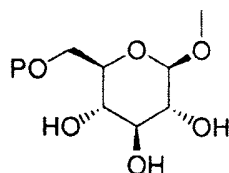
Vynález se zejména týká derivátů glukopyranosyloxypyrazolu obecného vzorce:

10



kde R reprezentuje atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo skupinu tvořící proléčivo; jeden z Q a T reprezentuje skupinu obecného vzorce:

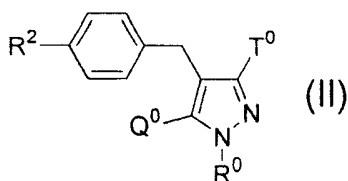
15



(kde P reprezentuje atom vodíku nebo skupinu tvořící proléčivo), zatímco druhý reprezentuje nižší alkylovou skupinu nebo halogen(nižší alkylovou) skupinu; R<sup>2</sup> reprezentuje atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxy skupinu, nižší alkylthioskupinu, halogen(nižší alkylovou) skupinu nebo atom halogenu; a pod podmínkou, že pokud P nerepresentuje atom vodíku, potom R reprezentuje atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, které jsou použitelné jako činidla pro prevenci nebo léčbu choroby související s hyperglykemií, například diabetes, diabetických komplikací nebo obezity, z nichž deriváty glukopyranosyloxypyrazolu, které mají inhibiční aktivitu v lidském SGLT2, obecného vzorce:

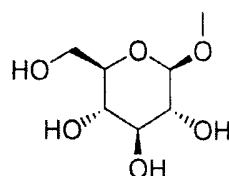
20

25



kde R<sup>0</sup> reprezentuje atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu; jeden z Q<sup>0</sup> a T<sup>0</sup> reprezentuje skupinu obecného vzorce:

30



zatímco druhý reprezentuje nižší alkylovou skupinu nebo halogen(nižší alkylovou) skupinu; a R<sup>2</sup> reprezentuje atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxy skupinu, nižší alkylthioskupinu,

35

halogen(nižší alkylovou) skupinu nebo atom halogenu, jsou aktivními formami, a to jejich farmaceutického použití.

#### 5 Dosavadní stav techniky

Diabetes je jednou z chorob souvisejících s životním stylem a zejména se změnou stravovacích návyků a nedostatkem cvičení a fyzických aktivit. U pacientů trpících diabetem se tedy aplikuje terapie zahrnující dietní stravu a cvičení. Navíc, v případech, kdy je obtížné dodržovat tento stravovací režim a provádět tělesná cvičení je tato terapie současně doplněna léčbou pomocí léčiv. V současné době se jako antidiabetika používají biguanidy, sulfonylmočoviny a zesilovače inzulínové senzitivity. Nicméně biguanidy a sulfonylmočoviny vykazují v některých případech nežádoucí vedlejší účinky, jakými jsou například acidózu z nahromaděné kyseliny mléčné a hypoglykémii. V případě použití zesilovačů inzulínové senzitivity lze v některých případech pozorovat takové nežádoucí účinky, jakými jsou například edémy, a to rovněž platí pro pokročilou obezitu. Pro řešení těchto problémů je tedy zapotřebí vyvinout antidiabetika s novým mechanismem.

V posledních letech pokročil vývoj antidiabetik nového typu, které podporují vylučování urinální glukózy a snižují hladinu krevní glukózy tím, že brání nadbytečné reabsorpci glukózy v ledvinách (J. Clin. Invest., sv.79, str. 1510–1515 (1987)). Navíc bylo uveřejněno, že SGLT2 (Na<sup>+</sup>/-kotransportér glukózy 2) je přítomen v S1 segmentu proximálního tubulu ledvin a participuje zejména na reabsorpci glukózy filtrované přes glomerulární filtr (J. Clin. Invest., Vol. 93, str. 397–404 (1994)). Inhibující aktivita lidského SGLT2 tedy brání reabsorpci přebytku glukózy v ledvinách, následně podporuje vylučování přebytečné glukózy prostřednictvím moči a normalizuje hladinu krevní glukózy. Je tedy žádoucí rychlý vývoj antidiabetik, které mají potenciální inhibiční aktivitu v lidském SGLT2 a mají nový mechanismus. Navíc se očekává, že tato činidla, která podporují vylučování přebytku glukózy v preventivní nebo zmírňující účinky na obezitu a močopudné účinky. Tato činidla jsou navíc považována za použitelná pro prevenci, léčbu nebo zmírnění různých doprovodných chorob, které se vyskytují v souvislosti s diabetem nebo obezitou a jsou způsobeny hyperglykemií.

Pokud jde o sloučeniny mající pyrazolovou skupinu, bylo publikováno, že WAY-123783 zvýšil množství vyloučené glukózy u normálních myší. Nicméně tyto účinky nebyly prokázány u lidí (J. Med. Chem. , sv. 39, str. 3920–3928 (1996)).

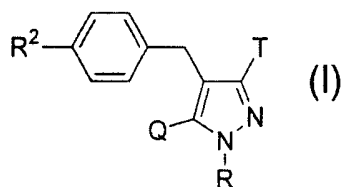
35

#### Podstata vynálezu

Byly provedeny usilovné studie, jejichž cílem bylo nalézt sloučeniny, které by měly inhibiční aktivitu v lidském SGLT2. Výsledkem bylo zjištění, že sloučeniny reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem I se převedou na deriváty glukopyranosyloxypyrazolu reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem (II) jako jejich účinné formy *in vivo*, a vykazují vynikající inhibiční aktivitu v lidském SGLT2 jak bude zmíněno níže, což tvoří podstatu vynálezu.

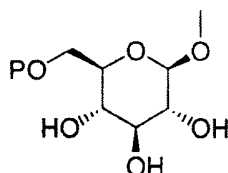
45 Předmětem vynálezu jsou následující deriváty glukopyranosyloxypyrazolu nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, které vykazují inhibiční aktivitu v lidském SGLT2 *in vivo* a vykazují vynikající hypoglykemický účinek tím, že vylučují přebytečnou glukózu v moči a brání reabsorpci glukózy v ledvinách, a jejich farmaceutické použití.

50 Vynález se tedy týká derivátu glukopyranosyloxypyrazolu obecného vzorce:



kde R reprezentuje atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo skupinu tvořící proléčivo; jeden z Q a T reprezentuje skupinu obecného vzorce:

5



(kde P reprezentuje atom vodíku nebo skupinu tvořící proléčivo), zatímco druhý reprezentuje nižší alkylovou skupinu nebo halogen(nižší alkylovou) skupinu; R<sup>2</sup> reprezentuje atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxykupinu, nižší alkylthioskupinu, halogen(nižší alkylovou) skupinu nebo atom halogenu; a pod podmínkou, že pokud P nereprezentuje atom vodíku, potom R reprezentuje atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli.

15 Vynález se rovněž týká farmaceutická kompozice, inhibitoru lidského SGLT2 a činidla pro prevenci nebo léčbu choroby související s hyperglykemií, které jako účinnou látku obsahují glukopyranosyloxypyrazolový derivát reprezentovaný výše uvedeným obecným vzorcem I nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli.

20 Vynález se týká způsobu prevence nebo léčby choroby související s hyperglykemií, který zahrnuje podání účinného množství glukopyranosyloxypyrazolového derivátu reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem (I) nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli.

25 Vynález se týká použití glukopyranosyloxypyrazolového derivátu reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem (I) nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu farmaceutické kompozice prevenci nebo léčbu choroby související s hyperglykemií.

Vynález se dále týká farmaceutické kombinace, která obsahuje (A) glukopyranosyloxypyrazolový derivát reprezentovaný výše uvedeným obecným vzorcem (I) nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, a (B) alespoň jeden člen zvolený ze skupiny sestávající z zesilovače inzulínové senzibility, inhibitoru absorpce glukózy, biguanidu, zesilovače sekrece inzulínu, inzulínového přípravku, antagonisty receptoru glukagonu, činidla stimulujícího kinázu inzulínového receptoru, inhibitoru tripeptidyl-peptidázy II, inhibitoru dipeptidylpeptidázy IV, inhibitoru proteintyrosinfosfatázy-1B, inhibitoru glykogenfosforylázy, inhibitoru glukózo-6-fosfatázy, inhibitoru fruktózo-bisfosfatázy, inhibitoru pyruvátdehydrogenázy, inhibitoru hepatické glukoneogeneze, D-chiroinsitolu, inhibitoru glykogensyntázy kinázy-3, peptidu-1 glukagonového typu, analogu peptidu-1 glukagonového typu, agonisty peptidu-1 glukagonového typu, amylinu, analogu amylinu, agonisty amylinu, inhibitoru aldózoreduktázy, inhibitoru tvorby konečných produktů pokračilé glykace, inhibitoru proteinkinázy C, antagonisty receptoru kyseliny  $\gamma$ -aminobutyrové, antagonisty nátriového kanálku, inhibitoru transkripčního faktoru NF- $\kappa$ B, inhibitoru lipidperoxidázy, inhibitoru N-acetylované- $\alpha$ -navázané-kyseliny-dipeptidázy, inzulínového typu růstového faktoru-1 inzulínového typu, z krevních destiček odvozeného růstového faktoru, analogu z krevních destiček odvozeného růstového faktoru, epidermálního růstového faktoru, nervového růstového faktoru, derivátu karnitinu, uridinu, 5-hydroxy-1-methyl-hidantoinu, EGB-761, bimoclomolu, sulodexidu, Y-128, hydroxymethyl-glutarylového inhibitoru koenzym A reduktázy, derivátu

45

kyseliny fibrové, agonisty  $\beta 3$ -adrenoceptoru, acylkoenzym A cholesterol acyltransferázového inhibitoru, probcolu, agonistu thyroid hormonálního receptor, inhibitoru absorpce cholesterolu, inhibitoru lipázy, inhibitoru mikrosomálního triglyceridového přenosu proteinu, inhibitoru lipoxygenázy, karnitin palmitoyl-transferázového inhibitoru, inhibitoru skvalen syntázy, zesilovače nízkohustotního lipoproteinového receptoru, derivátu kyseliny nikotinové, zachycovače žlučové kyseliny, inhibitoru kotransporteru sodíku/žlučové kyseliny, inhibitoru cholesterol esterového transferového proteinu, látky potlačující chuť k jídlu, inhibitoru angiotensin konvertujícího enzymu, inhibitoru neutrální endopeptidázy, antagonisty receptoru angiotensinu II, inhibitoru endothelin-konvertujícího enzymu, antagonisty receptoru endothelinu, diuretického činidla, antagonisty kalcia, vasodilatačního antihypertenzivního činidla, sympatického blokačního činidla, centrálně působícího antihypertenzivního činidla, agonisty  $\alpha 2$ -adrenoceptoru, činidla působícího proti srážení krve, inhibitoru syntézy kyseliny močové, urikozurického činidla a urinálního alkalizéru.

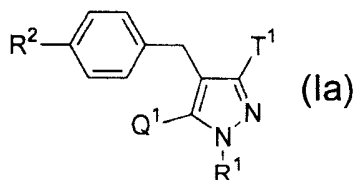
Vynález se týká způsobu prevence nebo léčby choroby související s hyperglykemií, který zahrnuje podání účinného množství (A) glukopyranosyloxyprazolového derivátu reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem (I) nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli v kombinaci s (B) alespoň jedním členem zvoleným ze skupiny sestávající ze zesilovače inzulínové senzibility, inhibitoru absorpce glukózy, biguanidu, zesilovače sekrece inzulínu, inzulínového přípravku, antagonisty receptoru glukagonu, činidla stimulujícího kinázu inzulínového receptoru, inhibitoru tripeptidylpeptidázy II, inhibitoru dipeptidylpeptidázy IV, inhibitoru proteintyrosinfosfatázy-1B, inhibitoru glykogenfosforylázy, inhibitoru glukózo-6-fosfatázy, inhibitoru fruktózobisfosfatázy, inhibitoru pyruvátdehydrogenázy, inhibitoru hepatické glukoneogeneze, D-chiroinsitol, inhibitoru glykogensyntázy kinázy-3, peptidu-1 glukagonového typu, analogu peptidu-1 glukagonového typu, agonisty peptidu-1 glukagonového typu, amylinu, analogu amylinu, agonisty amylinu, inhibitoru aldózoreduktázy, inhibitoru aldózoreduktázy, inhibitoru tvorby konečných produktů pokročilé glykace, inhibitoru proteinkinázy C, antagonisty receptoru kyseliny  $\gamma$ -aminobutyrové, antagonisty natriového kanálku, inhibitoru transkripčního faktoru NF- $\kappa$ B, inhibitoru lipidperoxidázy, inhibitoru N-acetylované- $\alpha$ -navázané-kyseliny-dipeptidázy, růstového faktoru-I inzulínového typu, z krevních destiček odvozeného růstového faktoru, analogu z krevních destiček odvozeného růstového faktoru, epidermálního růstového faktoru, nervového růstového faktoru, derivátu karnitinu, uridinu, 5-hydroxy-1-methylhidantoinu, EGB-761, bimoclomolu, sulodexidu, Y-128, hydroxymethyl-glutarylového inhibitoru koenzym A reduktázy, derivátu kyseliny fibrové, agonisty  $\beta 3$ -adrenoceptoru, acyl-koenzym A cholesterol acyltransferázového inhibitoru, probcolu, agonistu thyroidového hormonálního receptor, inhibitoru absorpce cholesterolu, inhibitoru lipázy, inhibitoru mikrosomálního triglyceridového přenosu proteinu, inhibitoru lipoxygenázy, karnitin palmitoyltransferázového inhibitoru, inhibitoru skvalensyntázy, zesilovače nízkohustotního lipoproteinového receptoru, derivátu kyseliny nikotinové, zachycovače žlučové kyseliny, inhibitoru kotransporteru sodíku/žlučové kyseliny, inhibitoru cholesterol esterového transferového proteinu, látky potlačující chuť k jídlu, inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu, inhibitoru neutrální endopeptidázy, antagonisty receptoru angiotensinu II, inhibitoru endothelin-konvertujícího enzymu, antagonisty receptoru endothelinu, diuretického činidla, antagonisty kalcia, vasodilatačního antihypertenzivního činidla, sympatického blokačního činidla, centrálně působícího antihypertenzivního činidla, agonisty  $\alpha 2$ -adrenoceptoru, činidla působícího proti srážení krve, inhibitoru syntézy kyseliny močové, urikozurického činidla a urinálního alkalizéru.

Vynález se týká použití (A) glukopyranosyloxyprazolového derivátu reprezentovaného výše uvedeným obecným vzorcem (I) nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a (B) alespoň jednoho členu zvoleného ze skupiny sestávající ze zesilovače inzulínové senzibility, inhibitoru absorpce glukózy, biguanidu, zesilovače sekrece inzulínu, inzulínového přípravku, antagonisty receptoru glukagonu, činidla stimulujícího kinázu inzulínového receptoru, inhibitoru tripeptidylpeptidázy II, inhibitoru dipeptidylpeptidázy IV, inhibitoru proteintyrosinfosfatázy-1B, inhibitoru glykogenfosforylázy, inhibitoru glukózo-6-fosfatázy, inhibitoru fruktózobisfosfatázy, inhibitoru pyruvátdehydrogenázy, inhibitoru hepatické glukoneogeneze, D-chiroinsitol, inhibitoru glykogensyntázy

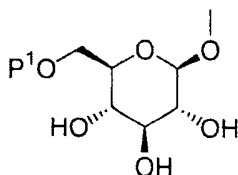
kinázy-3, peptidu-1 glukagonového typu, analogu peptidu-1 glukagonového typu, agonisty peptidu-1 glukagonového typu, amylinu, analogu amylinu, agonisty amylinu, inhibitoru aldózo-reduktázy, inhibitoru tvorby konečných produktů pokročilé glykace, inhibitoru proteinkinázy C, antagonisty receptoru kyseliny  $\gamma$ -aminobutyrové, antagonisty nátriového kanálu, inhibitoru transkripčního faktoru NF- $\kappa$ B, inhibitoru lipidperoxidázy, inhibitoru N-acetylované- $\alpha$ -navázané-kyseliny-dipeptidázy, pseudoinzulínového růstového faktoru-I, z krevních destiček odvozeného růstového faktoru, analogu z krevních destiček odvozeného růstového faktoru, epidermálního růstového faktoru, nervového růstového faktoru, derivátu karnitinu, uridinu, 5-hydroxy-1-methylhidantoinu, EGB-761, bimoclololu, sulodexidu, Y-128, hydroxymethyl-glutarylového inhibitoru koenzym A reduktázy, derivátu kyseliny fibrové, agonisty  $\beta$ 3-adrenoceptoru, acyl-koenzym A cholesterol acyltransferázového inhibitoru, probcolu, agonistu thyroidového hormonálního receptoru, inhibitoru absorpce cholesterolu, inhibitoru lipázy, inhibitoru mikrosomálního triglyceridového přenosu proteinu, inhibitoru lipoxygenázy, karnitin palmitoyl-transferázového inhibitoru, inhibitoru skvalensyntházy, zesilovače nízkohustotního lipoproteinového receptoru, derivátu kyseliny nikotinové, zachycovače žlučové kyseliny, inhibitoru kotransporteru sodíku/žlučové kyseliny, inhibitoru cholesterol esterového transferového proteinu, látky potlačující chuť k jídlu, inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu, inhibitoru neutrální endopeptidázy, antagonisty receptoru angiotensinu II, inhibitoru endothelin-konvertující enzymu, antagonisty receptoru endothelinu, diuretického činidla, antagonisty kalcia, vasodilatačního antihypertenzivního činidla, sympatického blokačního činidla, centrálně působícího antihypertenzivního činidla, agonisty  $\alpha$ 2-adrenoceptoru, činidla působícího proti srážení krve, inhibitoru syntézy kyseliny močové, urikozurického činidla a urinálního alkalizéru, pro výrobu farmaceutické kompozice pro prevenci nebo léčbu nemoci související s hyperglykemií.

V rámci vynálezu výraz „proléčivo“ znamená sloučeninu, která se *in vivo* převede na glukopyranosyloxypyrazolový derivát reprezentovaný výše uvedeným obecným vzorcem II jako jeho aktivní forma. Jako příklady skupin tvořících proléčiva, v případech skupin, které se nacházejí na hydroxyskupině, se zpravidla použijí hydroxyskupinu chránící skupiny, například nižší acylová skupina, nižší alkoxyskupinou substituovaná (nižší acylová) skupina, nižší alkoxykarbonylovou skupinou substituovaná (nižší acylová) skupina, nižší alkoxykarbonylová skupina a nižší alkoxy- skupinou substituovaná (nižší alkoxykarbonylová) skupina, a v případě skupin, které se nacházejí na atomu dusíku, lze jako příklady uvést skupiny chránící aminoskupinu, které se zpravidla používají jako skupiny tvořící proléčiva, například nižší acylovou skupinu, nižší alkoxykarbonylovou skupinu, nižší acyloxymethylovou skupinu a nižší alkoxykarbonyloxymethylovou skupinu.

Jako deriváty glukopyranosyloxypyrazolu reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem I, lze například zmínit sloučeniny obecného vzorce:



kde  $R^1$  reprezentuje atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, nižší acylovou skupinu, nižší alkoxykarbonylovou skupinu, nižší acyloxymethylovou skupinu nebo nižší alkoxykarbonyloxymethylovou skupinu; jeden z  $Q^1$  a  $T^1$  reprezentuje skupinu obecného vzorce:



(kde P<sup>1</sup> reprezentuje atom vodíku, nižší acylovou skupinu, nižší alkoxykupinou substituovanou (nižší acylovou) skupinu, nižší alkoxykarbonylovou skupinou substituovanou (nižší acylovou) skupinu, nižší alkoxykarbonylovou skupinou nebo nižší alkoxykupinou substituovanou (nižší alkoxykarbonylovou) skupinu, zatímco druhý reprezentuje nižší alkylovou skupinu nebo halogen(nižší alkylovou) skupinu; R<sup>2</sup> reprezentuje atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxykupinu, nižší alkylthioskupinu, halogen(nižší alkylovou) skupinu nebo atom halogenu; a to pod podmínkou, že pokud P<sup>1</sup> nereprezentuje atom vodíku, potom R<sup>1</sup> reprezentuje atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu.

V rámci vynálezu výraz „nižší alkylová skupina“ znamená alkylovou skupinu s přímým nebo větveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku, jakou je například metylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina, isobutylová skupina, sek.butylová skupina, terc.butylová skupina, pentylová skupina, isopentylová skupina, neopentylová skupina, terc.pentylová skupina, hexylová skupina apod.; výraz „nižší alkoxykupina“ znamená alkoxykupinu s přímým nebo větveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku, jakou je například methoxykupina, ethoxykupina, propoxykupina, isopropoxykupina, butoxykupina, isobutoxykupina, sek.butoxykupina, terc.butoxykupina, pentyloxykupina, isopentyloxykupina, neopentyloxykupina, terc.pentyloxykupina, hexyloxykupina apod.; a výraz „nižší alkylthioskupina“ znamená alkylthioskupinu s přímým nebo větveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku, jakou je například methylthioskupina, ethylthioskupina, propylthioskupina, isopropylthioskupina, butylthioskupina, isobutylthioskupina, sek.butylthioskupina, terc.butylthioskupina, pentylythioskupina, isopentylythioskupina, neopentylythioskupina, terc.pentylythioskupina, hexylthioskupina apod. Výraz „atom halogenu“ znamená atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu; a výraz „halogen(nižší alkylová) skupina“ znamená výše definovanou nižší alkylovou skupinu substituovanou 1 až 3 atomy halogenů, které jsou různé nebo stejné. Výraz „nižší acylová skupina“ znamená acylovou skupinu s přímým nebo větveným řetězcem nebo cyklickou acylovou skupinu mající 2 až 7 atomů uhlíku, jakou je například acetylová skupina, propionylová skupina, butyrylová skupina, isobutyrylová skupina, pivaloylová skupina, hexanoylová skupina a cyklohexylkarbonylová skupina; a výraz „nižší alkoxykupinou substituovaná (nižší acylová) skupina“ znamená výše definovanou nižší acylovou skupinu substituovanou výše definovanou nižší alkoxykupinou. Výraz „nižší alkoxykarbonylová skupina“ znamená alkoxykarbonylovou skupinu s přímým nebo větveným řetězcem nebo cyklickou alkoxykarbonylovou skupinu mající 2 až 7 atomů uhlíku, jakou je například methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina, isopropoxykarbonylová skupina, isobutyloxykarbonylová skupina a cyklohexyloxykarbonylová skupina; výraz „nižší alkoxykarbonylovou skupinou substituovaná (nižší acylová) skupina“ znamená výše definovanou nižší acylovou skupinu substituovanou výše definovanou nižší alkoxykarbonylovou skupinou, jakou je například 3-(ethoxykarbonyl)propionylová skupina; a výraz „nižší alkoxykupinou substituovaná (nižší alkoxykarbonylová) skupina“ znamená výše definovanou nižší alkoxykarbonylovou skupinu substituovanou výše definovanou alkoxykupinou, jakou je například 2-methoxyethoxykarbonylová skupina. Dále výraz „nižší acyloxy-metylová skupina“ znamená hydroxymetylovou skupinu O-substituovanou výše definovanou nižší acylovou skupinou; a výraz „nižší alkoxykarbonyloxymetylová skupina“ znamená hydroxymetylovou skupinu O-substituovanou výše definovanou nižší alkoxykarbonylovou skupinou.

V případě substituentu R jsou za výhodné považovány atom vodíku nebo alkylová skupina s přímým nebo větveným řetězcem mající 1 až 3 atomy uhlíku; výhodnější jsou atom vodíku, ethylová skupina, propylová skupina nebo isopropylová skupina; a nejvýhodnější je isopropylová skupina, a to díky své metabolické stabilitě v S9 frakci lidských jater. V případě substituentu R<sup>2</sup> jsou výhodné alkylová skupina s přímým nebo větveným řetězcem mající 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupina s přímým nebo větveným řetězcem mající 1 až 3 atomy uhlíku, nebo alkylthioskupina s přímým nebo větveným řetězcem mající 1 až 3 atomy uhlíku; a výhodnější jsou ethylová skupina, ethoxykupina, isopropoxykupina, methoxykupina nebo methylthioskupina. U substituentu Q a T, je výhodné, pokud substituent Q znamená nižší alkylovou skupinu nebo halogen(nižší alkylovou) skupinu. Z nich je výhodná nižší alkylová skupina; výhodnější je alkylová skupina s přímým nebo větveným řetězcem mající 1 až 3 atomy uhlíku; a nejvýhodnější je me-

thylová skupina. U substituentu P jsou výhodné nižší acylová skupina a nižší alkoxykarbonylová skupina; výhodnější je nižší alkoxykarbonylová skupina; a nejvýhodnější je alkoxykarbonylová skupina s přímým nebo větveným řetězcem mající 2 až 5 atomů uhlíku. Konkrétně jsou výhodné methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina, isopropoxykarbonylová skupina nebo isobutoxykarbonylová skupina.

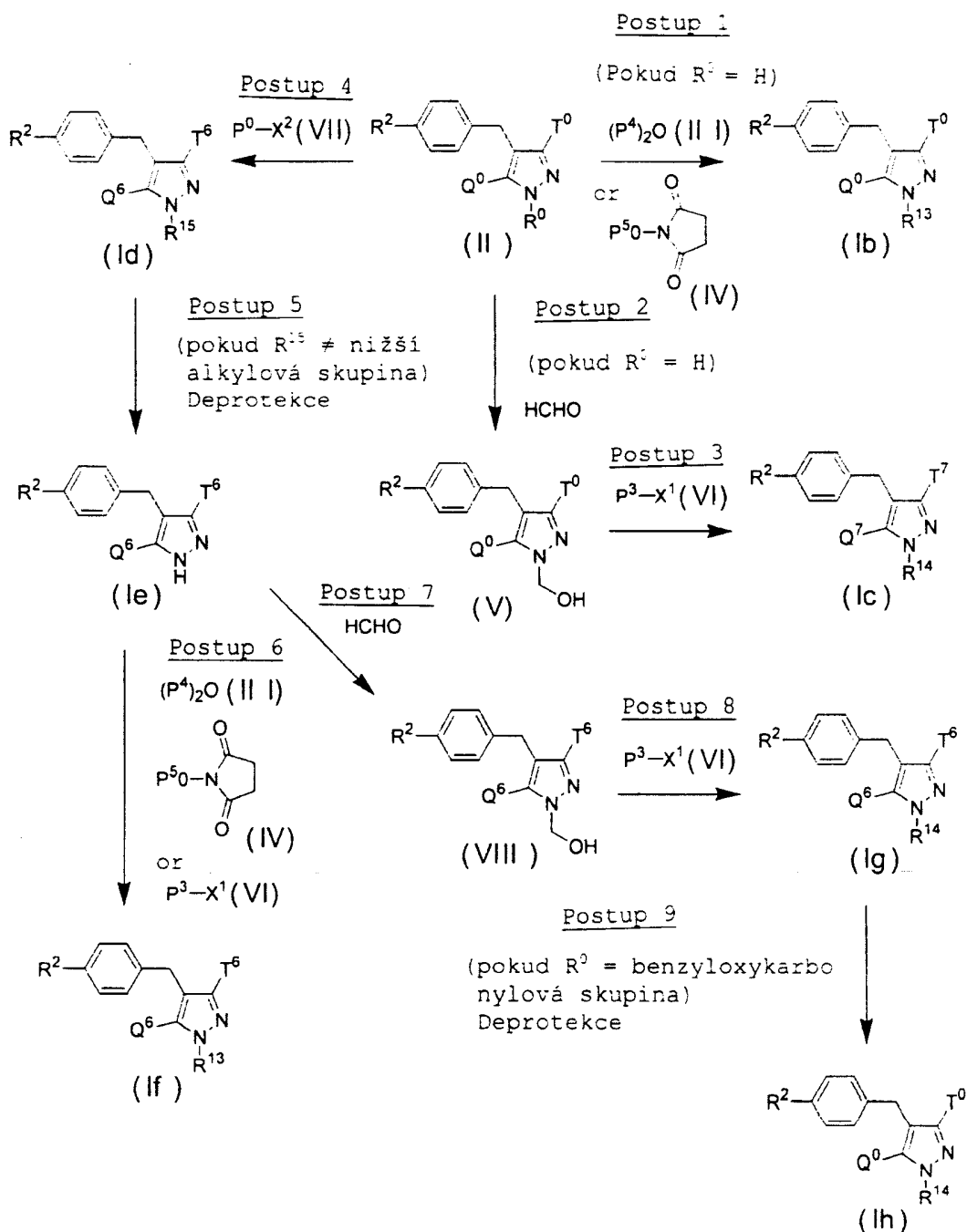
Jako výhodné sloučeniny podle vynálezu lze uvést:

- 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-isopropyl-3-(6-O-methoxy-karbonyl-β-D-glukopyranosyl-  
oxy)-5-methylpyrazol,
- 3-(6-O-ethoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-iso-  
propyl-5-methylpyrazol,
- 3-(6-O-isopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-iso-  
propyl-5-methylpyrazol,
- 3-(6-O-isobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-iso-  
propyl-5-methylpyrazol,
- 4-[(4-ethylfenyl)methyl]-1-isopropyl-3-(6-O-methoxy-karbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-  
5-methylpyrazol,
- 4-(6-O-ethoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-ethyl-fenyl)methyl]-1-isopropyl-5-  
methylpyrazol,
- 4-[(4-ethylfenyl)methyl]-3-(6-O-isopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-isopropyl-  
5-methylpyrazol,
- 4-[(4-ethylfenyl)methyl]-3-(6-O-isobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-isopropyl-  
5-methylpyrazol,
- 4-[(4-ethoxyfenyl)methyl]-1-isopropyl-3-(6-O-methoxy-karbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-  
5-methylpyrazol,
- 3-(6-O-ethoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-ethoxy-fenyl)methyl]-1-isopropyl-  
5-methylpyrazol,
- 4-[(4-ethoxyfenyl)methyl]-3-(6-O-isopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-iso-  
propyl-5-methylpyrazol,
- 4-[(4-ethoxyfenyl)methyl]-3-(6-O-isobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-isopropyl-  
5-methylpyrazol,
- 1-isopropyl-3-(6-O-methoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-methoxyfenyl)-  
methyl]-5-methylpyrazol,
- 3-(6-O-ethoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-isopropyl-4-[(4-methoxyfenyl)methyl]-  
5-methylpyrazol,
- 3-(6-O-isopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-isopropyl-4-[(4-methoxyfenyl)-  
methyl]-5-methylpyrazol,
- 3-(6-O-isobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-isopropyl-4-[(4-methoxyfenyl)-  
methyl]-5-methylpyrazol,
- 1-isopropyl-3-(6-O-methoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-methyl-4-[(4-methylthio-  
fenyl)methyl]pyrazol,
- 3-(6-O-ethoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-isopropyl-5-methyl-4-[(4-methylthio-  
fenyl)methyl]pyrazol,
- 3-(6-O-isopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-isopropyl-5-methyl-4-[(4-methyl-  
thiofenyl)methyl]pyrazol,
- 3-(6-O-isobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-isopropyl-5-methyl-4-[(4-methyl-  
thiofenyl)methyl]pyrazol;

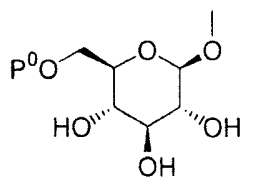
výhodnějšími sloučeninami podle vynálezu jsou:



- 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-isopropyl-3-(6-O-methoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyl-  
oxy)-5-methylpyrazol,  
3-(6-O-ethoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-iso-  
propyl-5-methylpyrazol,
- 5 3-(6-O-isopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-iso-  
propyl-5-methylpyrazol,  
3-(6-O-isobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-iso-  
propyl-5-methylpyrazol; a
- 10 jako nejvýhodnější sloučeninu podle vynálezu lze označit  
3-(6-O-ethoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-  
isopropyl-5-methylpyrazol.
- 15 Sloučeniny reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem I podle vynálezu lze připravit za-  
vedením skupin chránících hydroxyskupinu a/nebo aminoskupinu, které lze zpravidla použít jako  
proléčivo, na hydroxyskupinu a/nebo atom dusíku glukopyranosyloxy-pyrazolového derivátu  
reprezentovaného výše uvedeným obecným vzorcem II, přičemž toto zavedení se realizuje v da-  
ném oboru běžným způsobem.
- 20 Sloučeniny podle vynálezu lze například připravit tak, že se v následujícím postupu nebo v ana-  
logických postupech použije glukopyranosyloxy-pyrazolový derivát reprezentovaný výše uvede-  
ným obecným vzorcem II:

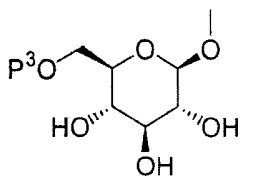


kde P<sup>0</sup> reprezentuje skupinu chránící hydroxyskupinu, jakou je například nižší acylová skupina, nižší alkoxykupinou substituovaná (nižší acylová) skupina, nižší alkoxykarbonylovou skupinou substituovaná (nižší acylová) skupina, nižší alkoxykarbonylová skupina, nižší alkoxykupinou substituovaná (nižší alkoxykarbonylová) skupina nebo benzyloxykarbonylová skupina; P<sup>3</sup> reprezentuje nižší acylovou skupinu nebo nižší alkoxykarbonylovou skupinu; P<sup>4</sup> reprezentuje nižší acylovou skupinu; P<sup>5</sup> reprezentuje nižší alkoxykarbonylovou skupinu; R<sup>13</sup> reprezentuje nižší acylovou skupinu nebo nižší alkoxykarbonylovou skupinu; R<sup>14</sup> reprezentuje nižší acyloxymethylovou skupinu nebo nižší alkoxykarbonyloxymethylovou skupinu; R<sup>15</sup> reprezentuje skupinu chránící aminoskupinu, jakou je například nižší alkylová skupina, nižší acylová skupina, nižší alkoxykupinou substituovaná (nižší acylová) skupina, nižší alkoxykarbonylovou skupinou substituovaná (nižší acylová) skupina, nižší alkoxykarbonylová skupina, nižší alkoxykupinou substituovaná (nižší alkoxykarbonylová) skupina nebo benzyloxykarbonylová skupina; jeden z Q<sup>6</sup> a T<sup>6</sup> reprezentuje skupinu obecného vzorce:



(kde  $P^0$  má výše definovaný význam), zatímco druhý reprezentuje nižší alkylovou skupinu nebo halogen(nižší alkylovou) skupinu; jeden z  $Q^7$  a  $T^7$  reprezentuje skupinu obecného vzorce:

5



(kde  $P^3$  má výše definovaný význam), zatímco druhý reprezentuje nižší alkylovou skupinu nebo halogen(nižší alkylovou) skupinu;  $X^1$  a  $X^2$  reprezentují odstupující skupinu, například atom bromu nebo atom chloru; a  $R^0$ ,  $R^2$ ,  $Q^0$  a  $T^0$  mají výše definované významy.

10

### Postup 1

Proléčivo reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem Ib lze připravit zavedením ochrany na atom dusíku glukopyranosyloxypyrazolového derivátu reprezentovaného výše uvedeným obecným vzorcem II pomocí anhydridu alifatické kyseliny reprezentovaného výše uvedeným obecným vzorcem III v alifatické kyselině, jakou je například kyselina octová zpravidla při 0 °C až refluxní teplotě zpravidla po dobu 30 min až 1 dne, nebo alternativně, zavedením ochrany na atom dusíku glukopyranosyloxypyrazolového derivátu reprezentovaného výše uvedeným obecným vzorcem II pomocí sukcinimidového derivátu reprezentovaného výše uvedeným obecným vzorcem IV v inertním rozpouštědle, jakým je například tetrahydrofuran zpravidla při teplotě místnosti až refluxní teplotě po dobu zpravidla 1 h až 1 dne. Reakční dobu lze vhodně upravit v závislosti na použitém výchozím materiálu, rozpouštědle a reakční teplotě.

15

20

### 25 Postup 2

Sloučeninu reprezentovanou výše uvedeným obecným vzorcem V lze připravit zavedením hydroxymethylové skupiny na atom dusíku glukopyranosyloxypyrazolového derivátu reprezentovaného výše uvedeným obecným vzorcem II za použití formaldehydu v rozličných rozpouštědlech. Jako rozpouštědlo použitelné pro danou reakci lze ilustrativně zmínit vodu, methanol, ethanol, tetrahydrofuran, dichlormethan, ethylacetát, *N,N*-dimethylformamid, acetonitril, směsi těchto rozpouštědel apod. Reakční teplota se zpravidla pohybuje od 0 °C do refluxní teploty, a reakční doba se zpravidla pohybuje od 30 min do 1 dne, přičemž se může upravovat v závislosti na použitém výchozím materiálu, rozpouštědle a reakční teplotě.

30

35

### Postup 3

Proléčivo reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem Ic lze připravit zavedením ochrany na hydroxymethylovou skupinu sloučeniny reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem V pomocí reakčního činidla poskytujícího tuto ochranu reprezentovaného výše uvedeným obecným vzorcem VI v přítomnosti báze, jakou je například pyridin, triethylamin, *N,N*-diisopropylethylamin, pikolin, lutidin, kolidin, chinuklidin, 1,2,2,6,6-pentamethylpiperidin nebo 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan, v inertním rozpouštědle nebo za absence rozpouštědla. Jako ilustrativní příklad rozpouštědla použitelného v případě této reakce lze zmínit dichlormethan, acetonitril, ethylacetát, diisopropylether, chloroform, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethan, 1,4-dioxan, aceton, *tert*.butanol, směsi těchto rozpouštědel apod. Reakční teplota se zpravidla pohybuje od -40 °C do

45

refluxní teploty a reakční doba se zpravidla pohybuje od 30 min do 2 dnů, přičemž se může upravovat v závislosti na použitém výchozím materiálu, rozpouštědle a reakční teplotě.

#### Postup 4

5

Proléčivo reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem Id nebo s ním analogickou sloučeninu lze připravit zavedením ochrany na hydroxymethylovou skupinu, nebo na atom dusíku a hydroxymethylovou skupinu glukopyranosyloxypyrazolového derivátu reprezentovaného výše uvedeným obecným vzorcem II za použití reakčního činidla poskytujícího tuto ochranu reprezentovaného výše uvedeným obecným vzorcem VII, a to v přítomnosti báze, jakou je například pyridin, triethylamin, *N,N*-diisopropylethylamin, pikolin, lutidin, kolidin, chinuklidin, 1,2,2,6,6-pentamethylpiperidin nebo 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan, v inertním rozpouštědle nebo za absence rozpouštědla. Jako ilustrativní příklad rozpouštědla použitelného v případě této reakce lze zmínit dichlormethan, acetonitril, ethylacetát, diisopropylether, chloroform, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethan, 1,4-dioxan, aceton, *tert*.butanol, směsi těchto rozpouštědel apod. Reakční teplota se zpravidla pohybuje od  $-40^{\circ}\text{C}$  do refluxní teploty, a reakční doba se zpravidla pohybuje od 30 min do 2 dnů, přičemž se může upravovat v závislosti na použitém výchozím materiálu, rozpouštědle a reakční teplotě.

20

#### Postup 5

Proléčivo reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem Ie nebo s ním analogickou sloučeninu lze připravit podrobením sloučeniny reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem Id deacylaci v přítomnosti slabé báze, jakou je například hydrogenuhlíčitan sodný, uhlíčitan sodný nebo uhlíčitan draselný v alkoholovém rozpouštědle, jakým je například methanol nebo ethanol. Reakční teplota se zpravidla pohybuje od  $0^{\circ}\text{C}$  do refluxní teploty, a reakční doba se zpravidla pohybuje od 15 min do 1 dne, přičemž se může upravovat v závislosti na použitém výchozím materiálu, rozpouštědle a reakční teplotě.

30

#### Postup 6

Proléčivo reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem If nebo s ním analogickou sloučeninu lze připravit zavedením ochrany na atom dusíku sloučeniny reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem Ie za použití anhydridu alifatické kyseliny reprezentovaného výše uvedeným obecným vzorcem III v alifatické kyselině, jakou je například kyselina octová, zpravidla při  $0^{\circ}\text{C}$  až refluxní teplotě po dobu zpravidla 30 min až 1 dne, alternativně, za použití sukcinimidového derivátu reprezentovaného výše uvedeným obecným vzorcem IV v inertním rozpouštědle, jakým je například tetrahydrofuran, zpravidla při teplotě místnosti až refluxní teplotě po dobu 1 h až 1 dne, anebo alternativně, za použití reakčního činidla poskytujícího tuto ochranu reprezentovaného výše uvedeným obecným vzorcem VI v přítomnosti báze, jakou je například pyridin, triethylamin, *N,N*-diisopropylethylamin, pikolin, lutidin, kolidin, chinuklidin, 1,2,2,6,6-pentamethylpiperidin nebo 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan, v inertním rozpouštědle, jakým je například dichlormethan, acetonitril, ethylacetát, diisopropylether, chloroform, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethan, 1,4-dioxan, aceton, *tert*.butanol nebo směs těchto rozpouštědel, nebo za absence rozpouštědla zpravidla při  $-40^{\circ}\text{C}$  až refluxní teplotě po dobu 30 min až 2 dnů. Reakční dobu lze vhodně upravovat v závislosti na použitém výchozím materiálu, rozpouštědle a reakční teplotě.

#### Postup 7

Sloučeninu reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem VIII lze připravit zavedením hydroxymethylové skupiny na atom dusíku sloučeniny reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem Ie za použití formaldehydu v rozličných rozpouštědlech. Jako ilustrativní příklad rozpouštědla použitelného v případě této reakce lze uvést vodu, methanol, ethanol, tetrahydrofuran, dichlormethan, ethylacetát, *N,N*-dimethylformamid, acetonitril, směsi těchto rozpouštědel apod. Reakční teplota se zpravidla pohybuje od  $0^{\circ}\text{C}$  do refluxní teploty, a reakční doba se zpravidla

55

pohybuje od 30 min do 1 dne, přičemž se může upravovat v závislosti na použitém výchozím materiálu, rozpouštědle a reakční teplotě.

#### Postup 8

5

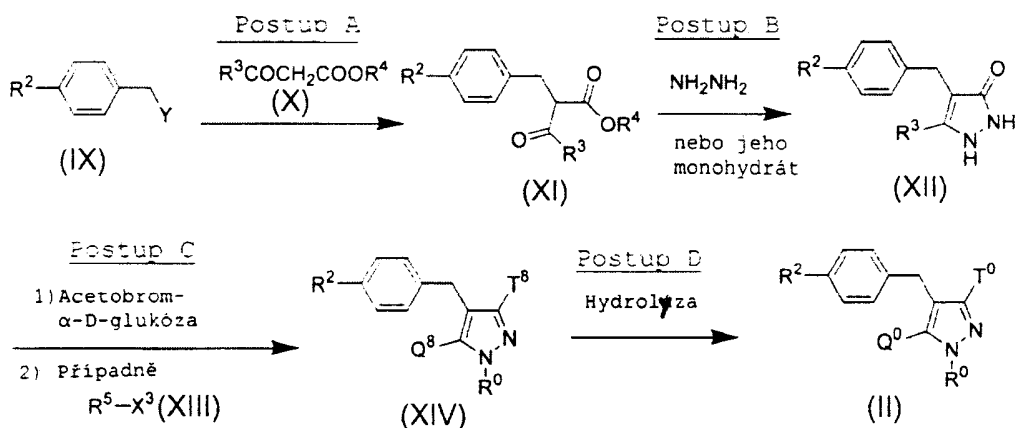
Proléčivo reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem Ig nebo s ním analogickou sloučeninu lze připravit zavedením ochrany na hydroxymethylovou skupinu sloučeniny reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem VIII za použití reakčního činidla poskytujícího tuto ochranu reprezentovaného výše uvedeným obecným vzorcem VI v přítomnosti báze, jakou je například pyridin, triethylamin, *N,N*-diisopropylethylamin, pikolin, lutidin, kolidin, chinuklidin, 1,2,2,6,6-pentamethylpiperidin nebo 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan, v inertním rozpouštědle nebo za absence rozpouštědla. Jako ilustrativní příklad rozpouštědla použitelného v případě této reakce lze zmínit dichlormethan, acetonitril, ethylacetát, diisopropylether, chloroform, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethan, 1,4-dioxan, aceton, *tert*.butanol, směsi těchto rozpouštědel apod. Reakční teplota se zpravidla pohybuje od  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  do refluxní teploty, a reakční doba se zpravidla pohybuje od 30 min do 2 dnů, přičemž se může upravovat v závislosti na použitém výchozím materiálu, rozpouštědle a reakční teplotě.

#### Postup 9

20

Proléčivo reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem Ih lze připravit zbavením sloučeniny reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem Ig ochranné skupiny katalytickou hydrogenací v přítomnosti katalyzátoru na bázi palladia, například palladium na uhlíku, v inertním rozpouštědle. Jako ilustrativní příklad rozpouštědla použitelného v případě této reakce lze zmínit methanol, ethanol, tetrahydrofuran, ethylacetát, směsi těchto rozpouštědel apod. Reakční teplota se zpravidla pohybuje od  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  do refluxní teploty, a reakční doba se zpravidla pohybuje od 30 min do 1 dne, přičemž se může upravovat v závislosti na použitém výchozím materiálu, rozpouštědle a reakční teplotě.

30 Například sloučeniny reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem II, které lze použít jako výchozí materiály u výše popsaných způsobů přípravy, lze připravit podle následujícího postupu:



35 kde  $X^3$  a  $Y$  reprezentují odstupující skupinu, jakou je například atom halogenu, mesyloxyskupina nebo tosyloxyskupina;  $R^3$  reprezentuje nižší alkylovou skupinu nebo halogen(nižší alkylovou) skupinu;  $R^4$  reprezentuje methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu;  $R^5$  reprezentuje nižší alkylovou skupinu; jeden z  $Q^8$  a  $T^8$  reprezentuje 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxyskupinu, zatímco druhý reprezentuje nižší alkylovou skupinu nebo halogen (nižší alkylovou) skupinu; a  $R^0$ ,  $R^2$ ,  $Q^0$  a  $T^0$  mají výše definované významy.

40

## Postup A

Sloučeninu reprezentovanou výše uvedeným obecným vzorcem XI lze připravit kondenzací benzylového derivátu reprezentovaného výše uvedeným obecným vzorcem IX s ketoacetátem reprezentovaným výše uvedeným obecným vzorcem X v přítomnosti báze, jakou je například hydrid sodný nebo *tert.*butoxid draselný, v inertním rozpouštědle. Jako ilustrativní příklad rozpouštědla použitelného v případě této reakce lze zmínit 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran, *N,N*-dimethylformamid, směsi těchto rozpouštědel apod. Reakční teplota se zpravidla pohybuje od teploty místnosti do refluxní teploty, a reakční doba se zpravidla pohybuje od 1 h do 1 dne, přičemž se může upravovat v závislosti na použitém výchozím materiálu, rozpouštědle a reakční teplotě.

## Postup B

Pyrazolonový derivát reprezentovaný výše uvedeným obecným vzorcem XII lze připravit kondenzací sloučeniny reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem XI s hydrazinem nebo monohydratem hydrazinu v inertním rozpouštědle. Jako ilustrativní příklad rozpouštědla použitelného v případě této reakce lze zmínit toluen, tetrahydrofuran, chloroform, směsi těchto rozpouštědel apod. Reakční teplota se zpravidla pohybuje od teploty místnosti do refluxní teploty, a reakční doba se zpravidla pohybuje od 1 h do 1 dne, přičemž se může upravovat v závislosti na použitém výchozím materiálu, rozpouštědle a reakční teplotě. Získaný pyrazolonový derivát reprezentovaný výše uvedeným obecným vzorcem XII lze po převedení na jeho sůl rovněž použít v postupu C.

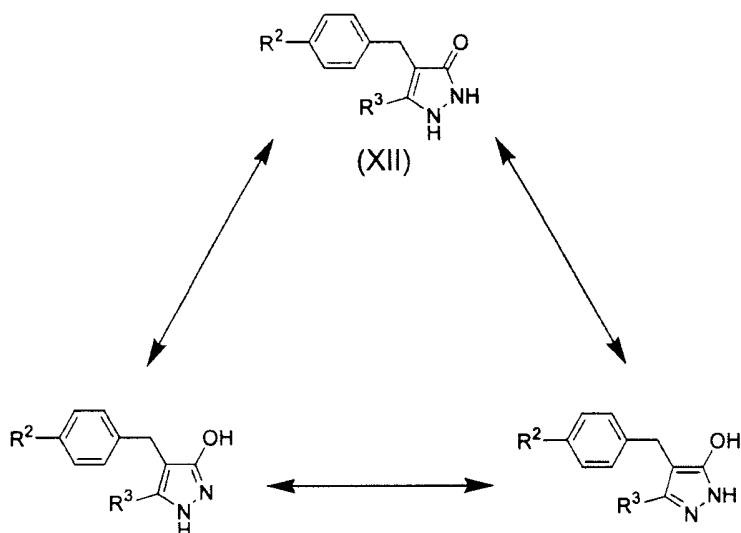
## Postup C

V případě pyrazolonových derivátů reprezentovaných výše uvedeným obecným vzorcem XII, kde  $R^3$  znamená nižší alkylovou skupinu, lze odpovídající sloučeninu reprezentovanou výše uvedeným obecným vzorcem XIV připravit podrobením odpovídajícího pyrazolonového derivátu reprezentovaného výše uvedeným obecným vzorcem XII glykosidací za použití acetobrom- $\alpha$ -D-glukózy v přítomnosti báze, jakou je například uhličitán stříbrný, v inertním rozpouštědle, a podrobením výsledné sloučeniny *N*-alkylací za použití alkylačního činidla reprezentovaného výše uvedeným obecným vzorcem XIII v přítomnosti báze, jakou je například uhličitán draselný, v inertním rozpouštědle které je v daném případě požadováno. Ilustrativním příkladem rozpouštědla použitelného při glykosidační reakci je tetrahydrofuran. Reakční teplota se zpravidla pohybuje od teploty místnosti do refluxní teploty a reakční doba se zpravidla pohybuje od 1 h do 1 dne, přičemž se může upravovat v závislosti na použitém výchozím materiálu, rozpouštědle a reakční teplotě. Jako ilustrativní příklad rozpouštědla použitelného v *N*-alkylační reakci lze zmínit acetonitril, *N,N*-dimethylformamid, tetrahydrofuran, směsi těchto rozpouštědel apod. Reakční teplota se zpravidla pohybuje od teploty místnosti do refluxní teploty a reakční doba se zpravidla pohybuje od 1 h do 1 dne, přičemž se může upravovat v závislosti na použitém výchozím materiálu, rozpouštědle a reakční teplotě.

V případě pyrazolonových derivátů reprezentovaných výše uvedeným obecným vzorcem XII, kde  $R^3$  znamená halogen(nižší alkylovou) skupinu, lze odpovídající sloučeninu reprezentovanou výše uvedeným obecným vzorcem XIV připravit podrobením odpovídajícího pyrazolonového derivátu reprezentovaného výše uvedeným obecným vzorcem XII glykosidací za použití acetobrom- $\alpha$ -D-glukózy v přítomnosti báze, jakou je například uhličitán draselný, v inertním rozpouštědle, a podrobením výsledné sloučeniny *N*-alkylací za použití alkylačního činidla reprezentovaného výše uvedeným obecným vzorcem XIII v přítomnosti báze, jakou je například uhličitán draselný, v inertním rozpouštědle, které je v daném konkrétním případě požadováno. Jako ilustrativní příklad rozpouštědla použitelného při glykosidační reakci lze zmínit acetonitril, tetrahydrofuran apod. Reakční teplota se zpravidla pohybuje od teploty místnosti do refluxní teploty a reakční doba se zpravidla pohybuje od 1 h do 1 dne, přičemž se může upravovat v závislosti na použitém výchozím materiálu, rozpouštědle a reakční teplotě. Jako ilustrativní příklad rozpouštědla použitelného při *N*-alkylační reakci lze zmínit acetonitril, *N,N*-dimethylformamid, tetrahydro-

rofurán, směsi těchto rozpouštědel apod. Reakční teplota se zpravidla pohybuje od teploty místnosti do refluxní teploty a reakční doba se zpravidla pohybuje od 1 h do 1 dne, přičemž se může upravovat v závislosti na použitém výchozím materiálu, rozpouštědle a reakční teplotě.

- 5 U sloučeniny reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem XII, kterou lze použít jako výchozí materiál, lze použít tři následující tautomery, přičemž volba konkrétního tautomeru závisí na konkrétních reakčních podmínkách:



10

kde  $R^2$  a  $R^3$  mají výše definované významy.

Získané sloučeniny reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem XIV lze po běžné konverzi na jejich sůl rovněž použít u postupu D.

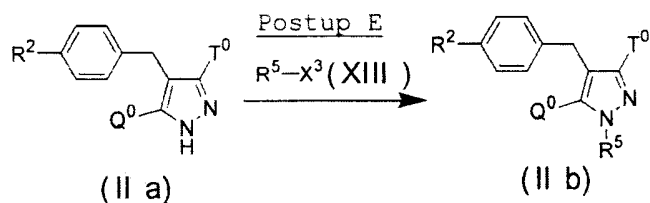
15

#### Postup D

Glukopyranosyloxypyrazol reprezentovaný výše uvedeným obecným vzorcem II lze připravit podrobením sloučeniny reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem XIV hydrolýze. Jako ilustrativní příklad rozpouštědla použitelného v případě této reakce lze uvést methanol, ethanol, tetrahydrofuran, vodu, směsi těchto rozpouštědel apod., a jako použitelnou bázi lze uvést hydroxid sodný, ethoxid sodný apod. Reakční teplota se zpravidla pohybuje od 0 °C do teploty místnosti a reakční doba se zpravidla pohybuje od 30 min do 6 h, přičemž se může upravovat v závislosti na použitém výchozím materiálu, rozpouštědle a reakční teplotě.

25

Sloučeniny reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem II, které lze rovněž použít jako výchozí materiály ve výše zmíněných způsobem přípravy, lze sloučeniny, kde substituent  $R^0$  znamená nižší alkylovou skupinu, rovněž připravit za použití následujícího postupu:



30

kde  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $Q^0$ ,  $T^0$  a  $X^3$  mají výše definované významy.

## Postup E

Sloučeninu reprezentovanou výše uvedeným obecným vzorcem IIb lze připravit podrobením sloučeniny reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem IIa *N*-alkylací za použití *N*-alkylačního činidla reprezentovaného výše uvedeným obecným vzorcem XIII v přítomnosti báze, jakou je například uhličitán draselný nebo uhličitán cesný, příležitostně katalytického množství jodidu vápenatého v inertním rozpouštědle. Jako ilustrativní příklad rozpouštědla použitelného v případě této reakce lze zmínit *N,N*-dimethylformamid, 1,2-dimethoxyethan, dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran, ethanol, směsi těchto rozpouštědel apod. Reakční teplota se zpravidla pohybuje od teploty místnosti do refluxní teploty a reakční doba se zpravidla pohybuje od 10 min do 1 dne, přičemž se může upravovat v závislosti na použitém výchozím materiálu, rozpouštědle a reakční teplotě.

Sloučeniny reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem (I) podle vynálezu získané za použití výše uvedených způsobů přípravy lze izolovat a purifikovat běžnou separační metodou, například frakční rekrystalizací, purifikací za použití using chromatografie, rozpouštědlovou extrakcí a extrakcí v pevné fázi.

Deriváty glukopyranosyloxy-pyrazolu reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem I podle vynálezu lze běžným způsobem převést na jejich farmaceuticky přijatelné soli. Příklady takových solí zahrnují adiční soli kyselin s minerálními kyselinami, jakými jsou například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná apod., adiční soli kyselin s organickými kyselinami, jakými jsou například kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina methansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina *p*-toluensulfonová, kyselina propionová, kyselina citrónová, kyselina sukcinová, kyselina vinná, kyselina fumarová, kyselina butyrová, kyselina oxalová, kyselina malonová, kyselina maleinová, kyselina mléčná, kyselina jablečná, kyselina uhličitá, kyselina glutamová, kyselina aspartová, kyselina adipová, kyselina olejová, kyselina stearová apod., a soli s anorganickými bázemi, jakými jsou například sodná sůl, draselná sůl, vápenatá sůl, horečnatá sůl apod.

Proléčiva reprezentovaná výše uvedeným obecným vzorcem I podle vynálezu zahrnují své solváty s farmaceuticky přijatelnými rozpouštědly, jakými jsou například ethanol a voda.

U každé sloučeniny reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem I podle vynálezu, která má kromě glukopyranosyloxyčásti rovněž asymetrický uhlík, existují dva optické isomery, a to *R*-isomer a *S*-isomer. V rámci vynálezu lze použít *R*-isomer nebo *S*-isomer, a stejně tak i směs obou isomerů.

Proléčiva reprezentovaná výše uvedeným obecným vzorcem I podle vynálezu se převedou *in vivo* na deriváty glukopyranosyloxy-pyrazolu reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem II, což jsou jejich účinné formy, které vykazují vynikající inhibiční aktivitu v lidském SGLT2. Na druhé straně, protože WAY-123783 extrémně slabou inhibiční aktivitu v lidském SGLT2, nelze očekávat, že by vykazoval dostatečný účinek jako inhibitor lidského SGLT2. Navíc proléčiva reprezentovaná výše uvedeným obecným vzorcem I podle vynálezu mají zvýšenou orální absorpci a farmaceutické kompozice obsahující jako účinnou složku proléčivo mají vysokou použitelnost jako orální formulace. Proléčiva podle vynálezu jsou tedy extrémně použitelná jako činidla pro prevenci nebo léčbu choroby související s hyperglykemií, jakou je například diabetes, diabetické komplikace (např. retinopatie, neuropatie, nefropatie, vřed, makroangiopatie), obezita, hyperinzulinémie, porucha metabolismu glukózy, hyperlipidémie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridémie, porucha metabolismu lipidů, ateroskleróza, hypertenze, městnavé srdeční selhání, edém, hyperuricémie, dna apod.

Navíc jsou sloučeniny podle vynálezu vhodné pro použití v kombinaci s alespoň jedním členem zvoleným z léčiv jiných, než jakými jsou inhibitory SGLT2. Příklady léčiv, které lze použít v kombinaci se sloučeninami podle vynálezu zahrnují účinné látky zvolené ze zesilovače inzulíno-



vé senzibility, inhibitoru absorpce glukózy, biguanidu, zesilovače sekrece inzulínu, inzulínového přípravku, antagonisty receptoru glukagonu, činidla stimulujícího kinázu inzulínového receptoru, inhibitoru tripeptidylpeptidázy II, inhibitoru dipeptidylpeptidázy IV, inhibitoru proteintyrosinofosfatázy-1B, inhibitoru glykogen-fosforylázy, inhibitoru glukózo-6-fosfatázy, inhibitoru fruktózo-bisfosfatázy, inhibitoru pyruvátdehydrogenázy, inhibitoru hepatické glukoneogeneze, D-chiroinsitol, inhibitoru glykogensyntázy kinázy-3, peptidu-1 glukagonového typu, analogu peptidu-1 glukagonového typu, agonisty peptidu-1 glukagonového typu, amylinu, analogu amylinu, agonisty amylinu, inhibitoru aldózoreduktázy, inhibitoru tvorby konečných produktů pokročilé glykace, inhibitoru proteinkinázy C, antagonisty receptoru kyseliny  $\gamma$ -aminobutyrové, antagonisty nátriového kanálku, inhibitoru transkripčního faktoru NF- $\kappa$ B, inhibitoru lipidperoxidázy, inhibitoru N-acetylované- $\alpha$ -navázané-kyseliny-dipeptidázy, růstového faktoru-I inzulínového typu, z krevních destiček odvozeného růstového faktoru (PDGF), z krevních destiček odvozeného růstového faktoru (PDGF) analogu (např. PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), epidermálního růstového faktoru (EGF), nervového růstového faktoru, derivátu karnitinu, uridinu, 5-hydroxy-1-methylhidantoinu, EGB-761, bimocloleolu, sulodexidu, Y-128, hydroxymethyl-glutarylového inhibitoru koenzym A reduktázy, derivátu kyseliny fibrové, agonisty  $\beta$ 3-adrenoceptoru, acylkoenzym A cholesterol acyltransferázového inhibitoru, probocolu, agonisty thyroid hormonálního receptoru, inhibitoru absorpce cholesterolu, inhibitoru lipázy, inhibitoru mikrosomálního triglyceridového přenosu proteinu, inhibitoru lipoxygenázy, karnitin palmitoyltransferázového inhibitoru, inhibitoru skvalensyntházy, zesilovače nízkohustotního lipoproteinového receptoru, derivátu kyseliny nikotinové, zachycovače žlučové kyseliny, inhibitoru kotransporteru sodíku/žlučové kyseliny, inhibitoru cholesterol esterového transferového proteinu, látky potlačující chuť k jídlu, inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu, inhibitoru neutrální endopeptidázy, antagonisty receptoru angiotensinu II, inhibitoru endothelin-konvertujícího enzymu, antagonisty receptoru endothelinu, diuretického činidla, antagonisty kalcia, vasodilatačního antihypertenzivního činidla, sympatického blokačního činidla, centrálně působícího antihypertenzivního činidla, agonisty  $\alpha$ 2-adrenoceptoru, činidla působícího proti srážení krve, inhibitoru syntézy kyseliny močové, urikozyrického činidla a urinálního alkalizéru.

V případě použití sloučeniny podle vynálezu v kombinaci s jednou nebo několika výše uvedenými účinnými složkami, do rozsahu vynálezu spadají buď dávkové formy pro současné podání ve formě jediného přípravku, nebo samostatné přípravky, které se podávají stejnými nebo různými cestami, samostatné přípravky, které se podávají v různých dávkových intervalech jako samostatné přípravky a to stejnými nebo různými cestami. Farmaceutické kombinace obsahující sloučeninu podle vynálezu a jednu nebo více výše uvedených látek zahrnují jak dávkové formy jako jediný přípravek, tak výše zmíněné samostatné přípravky včetně všech zmiňovaných kombinací způsobů podání.

Sloučeniny podle vynálezu mohou mít vyšší než aditivní účinky při prevenci nebo léčbě výše zmiňovaných chorob, pokud se použijí ve vhodné kombinaci s výše popsányými účinnými látkami. Stejně tak lze snížit podávanou dávku v porovnání se samostatným podáním obou účinných látek nebo lze vyloučit, případně alespoň omezit nežádoucí účinky současně podávaných účinných látek jiných, než jakými jsou inhibitory SGLT2.

Konkrétní sloučeniny, které jsou výše uvedeny, jako účinné látky výhodně použitelné pro kombinaci podle vynálezu jsou pouze příklady. Nicméně vynález se neomezuje pouze na uváděné příklady, ale zahrnuje i jejich volné formy, a farmaceuticky přijatelné sole.

Jako zesilovače inzulínové senzibility lze uvést peroxisomovým proliferátorem aktivované agonisty receptoru- $\gamma$ , jakými jsou například troglitazon, pioglitazon hydrochlorid, rosiglitazon maleát, darglitazon sodný, GI-262570, isaglitazon, LG-100641, NC-2100, T-174, DRF-2189, CLX-0921, CS-011, GW-1929, ciglitazon, englitazon sodný a NIP-221, peroxisomovým proliferátorem aktivované agonisty receptoru- $\alpha$ , jakými jsou například GW-9578 a BM-170744, peroxisomovým proliferátorem aktivované agonisty receptoru- $\alpha/\gamma$ , jakými jsou například GW-409544,

KRP-297, NN-622, CLX-0940, LR-90, SB-219994, DRF-4158 a DRF-MDX8, agonisty retinoidového X receptoru, jakými jsou například ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754 a bexaroten, a další zesilovače inzulínové senzibility, jakými jsou například reglixan, 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 a GW-501516. Zesilovače inzulínové sensitivity se používají výhodně pro léčbu diabetu, diabetických komplikací, obezity, hyperinzulínemie, poruchy metabolismu glukózy, hyperlipidemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, poruchy metabolismu lipidů a aterosklerózy, a výhodněji diabetes, hyperinzulínemie, poruchy metabolismu glukózy protože zvýšení disturbance transdukce inzulínového signálu v periferních tkáních a zesílení absorpce krevní glukózy tkáněmi vede ke snížení hladiny krevní glukózy.

Jako inhibitory absorpce glukózy lze zmínit inhibitory  $\alpha$ -glukosidázy, jakými jsou například akarbose, voglibose, miglitol, CKD-711, emiglitať, MDL-25,637, camiglibose a MDL-73,945, a inhibitory  $\alpha$ -amylázy, jakými jsou například AZM-127. Inhibitory absorpce glukózy se používají výhodně pro léčbu diabetu, obezity, hyperinzulínemie, poruchy metabolismu glukózy, a výhodněji pro léčbu diabetu nebo poruchy metabolismu glukózy protože inhibují gastrointestinální enzymatické trávení uhlohydrátů obsažených v potravě a inhibují nebo zpochybňují absorpci glukózy v těle.

Jako biguanidy lze zmínit fenformin, buformin hydrochlorid, metformin hydrochlorid apod. Biguanidy se výhodně používají pro léčbu diabetu, diabetických komplikací, hyperinzulínemie nebo poruchy metabolismu glukózy a výhodněji pro léčbu diabetu, hyperinzulínemie nebo poruchy metabolismu glukózy, protože snižují hladinu krevní glukózy tím, že mají inhibiční účinky na hepatickou glukoneogenezi, urychlující vliv na anaerobní glykolýzu ve tkáních nebo účinky zvyšující rezistenci inzulínu v periferních tkáních.

Jako zesilovače sekrece inzulínu lze jmenovat tolbutamid, chlor-propamid, tolazamid, acetohexamid, glycopyramid, glyburid (glibenclamid), gliclazid, 1-butyl-3-metanilylmočovinu, karbutamid, glibornurid, glipizid, glichidon, glisoxapid, glybuthiazol, glybuzol, glyhexamid, glymidin sodný, glypinamid, fenbutamid, tolcyclamid, glimepirid, nateglinid, hydrát mitiglinidu vápenatého, repaglinid apod. Zesilovače sekrece inzulínu se výhodně používají pro léčbu diabetu, diabetických komplikací nebo poruchy metabolismu glukózy, a výhodněji pro léčbu diabetu nebo poruchy metabolismu glukózy, protože snižují hladinu krevní glukózy tím, že působí na pankreatické  $\beta$ -buňky a zesilují sekreci inzulínu.

Jako inzulínové přípravky lze zmínit lidský inzulín, analogy lidského inzulínu, inzulín izolovaný ze zvířat apod. Inzulínové přípravky se používají výhodně pro léčbu diabetu, diabetických komplikací nebo poruchy metabolismu glukózy a výhodněji pro léčbu diabetu nebo poruchy metabolismu glukózy.

Jako antagonisty receptoru glukagonu lze jmenovat BAY-27-9955, NNC-92-1687 apod.; jako stimulanty kinázy receptoru inzulínu lze uvést TER-17411, L-783281, KRX-613 apod.; jako inhibitory tripeptidylpeptidázy II lze zmínit UCL-1397 apod.; jako inhibitory dipeptidylpeptidázy IV lze uvést NVP-DPP728A, TSL-225, P-32/98 apod.; jako inhibitory protein tyrosin fosfatázy 1B lze zmínit PTP-112, OC-86839, PNU-177496 apod.; jako inhibitory glykogenfosforylázy lze zmínit NN-4201, CP-368296 apod.; jako inhibitory fruktózobisfosfatázy lze uvést R-132917 apod.; jako inhibitory pyruvátdehydrogenázy lze jmenovat AZD-7545 apod.; jako inhibitory hepatické glukoneogeneze lze zmínit FR-225659 apod.; jako analogy peptidu-1 glukagonového typu lze zmínit exendin-4, CJC-1131 apod.; jako agonisty pseudoglukagonového peptidu 1 lze zmínit AZM-134, LY-315902 apod.; a jako amylin, analogy amylinu nebo agonisty amylinu lze zmínit pramlintid acetát apod. Tyto účinné látky tj. inhibitory glukózo-6-fosfatázy, D-chiroinsitol, inhibitory glykogensyntázy kinázy-3 a agonisty peptidu-1 glukagonového typu, se používají výhodně pro léčbu diabetu, diabetických komplikací, hyperinzulínemie nebo poruchy metabolismu glukózy a výhodněji pro léčbu diabetu nebo poruchy metabolismu glukózy.

Jako aldózoreduktázové inhibitory lze zmínit ascorbylgamolenat, tolrestat, epalrestat, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, fidarestat, sorbinil, ponalrestat, risarestat, zenarestat, minalrestat, methosorbinil, AL-1567, imirestat, M-16209, TAT, AD-5467, zopolrestat, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811, lindolrestat apod. Aldózoreduktázové inhibitory se výhodně používají pro léčbu diabetických komplikací, protože inhibují aldózoreduktázu a snižují přebytečnou intracelulární akumulaci sorbitolu v urychlené dráze polyolu jsou kontinuálním hyperglykemickým stavem ve tkáních při diabetických komplikacích.

Jako inhibitory tvorby konečných produktů pokročilé glykace lze zmínit pyridoxamin, OPB-9195, ALT-946, ALT-711, pimgedin hydrochlorid apod. Inhibitory tvorby konečných produktů pokročilé glykace se výhodně používají pro léčbu diabetických komplikací, protože inhibují tvorbu konečných produktů pokročilé glykace, která je zrychlená v podmínkách trvalé hyperglykemie při diabetu, a snižují poškození buněk.

Jako inhibitory proteinkinázy C lze uvést LY-333531, midostaurin apod. Inhibitory proteinkinázy C se výhodně používají pro léčbu diabetických komplikací, protože inhibují aktivitu proteinkinázy C, která je zrychlená v podmínkách trvalé hyperglykemie při diabetu.

Jako antagonisty receptoru kyseliny  $\gamma$ -aminofrukytové lze jmenovat topiramát apod.; jako antagonisty nátriového kanálku lze jmenovat mexiletin hydrochlorid, oxkاربازepin apod.; jako inhibitory transkripčního faktoru NF- $\kappa$ B lze zmínit dexlipotam apod.; jako inhibitory lipidperoxidázy lze zmínit tirilazad mesylát apod.; jako inhibitory *N*-acetylované- $\alpha$ -navázané-kyseliny-dipeptidázy lze zmínit GPI-5693 apod.; a jako deriváty karnitinu lze zmínit karnitin, levacekarnin hydrochlorid, levokarnitin chlorid, levokarnitin, ST-261 apod. Tyto účinné látky, tj. pseudoinzulínový růstový faktor-I, z krevních destiček odvozený růstový faktor, analogy růstového faktoru odvozeného z krevních destiček, epidermální růstový faktor, nervový růstový faktor, uridin, 5-hydroxy-1-methylhidantoin, EGB-761, bimocloamol, sulodexid a Y-128 se výhodně používají pro léčbu diabetických komplikací.

Jako inhibitory reduktázy hydroxymethylglutaryloвого koenzymu A lze uvést cerivastatin sodný, pravastatin sodný, lovastatin, simvastatin, fluvastatin sodný, hydrát atorvastatinu vápenatého, SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BAY-x-2678, BAY-10-2987, pitavastatin vápenatý, rosuvastatin vápenatý, colestolon, dalvastatin, acitemat, mevastatin, crilvastatin, BMS-180431, BMY-21950, glenvastatin, carvastatin, BMY-22089, bervastatin apod. Inhibitory reduktázy hydroxymethylglutaryloвого koenzymu A se používají výhodně pro léčbu hyperlipidemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, poruchy metabolismu lipidů nebo aterosklerózy a výhodněji pro léčbu hyperlipidemie, hypercholesterolemie nebo aterosklerózy, protože snožují hladinu krevního cholesterolu tím, že inhibují reduktázu hydroxymethylglutaryloвого koenzymu A.

Jako deriváty kyseliny fibrové lze zmínit bezafibrat, beclobrat, binifibrat, ciprofibrat, clinofibrat, clofibrat, clofibrat hlinitý, kyselina clofibrová, etofibrat, fenofibrat, gemfibrozil, nicofibrat, piri-fibrat, ronifibrat, simfibrat, theofibrat, AHL-157 apod. Deriváty kyseliny fibrové se používají výhodně pro léčbu hyperinzulínemie, hyperlipidemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, poruchy metabolismu lipidů nebo aterosklerózy a výhodněji pro léčbu hyperlipidemie, hypertriglyceridemie nebo aterosklerózy, protože aktivuje hepatickou lipoproteinovou lipázu a zesilují oxidaci mastných kyselin, což vede ke snížení hladiny triglyceridu v krvi.

Jako agonisty  $\beta$ 3-adrenoceptoru lze uvést 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 apod. Agonisty  $\beta$ 3-adrenoceptoru se používají výhodně pro léčbu obezity, hyperinzulínemie, hyperlipidemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie nebo poruchy metabolismu lipidů a výhodněji pro

léčbu obezity nebo hyperinzulinémie protože stimulují  $\beta_3$ -adrenoceptor v tukové tkáni a zesilují oxidaci mastných kyselin, což vede k indukci spotřeby energie.

5 Jako inhibitory acyl-koenzym A cholesterol acyltransferázy, NTE-122, MCC-147, PD-132301-2, DUP-129, U-73482, U-76807, RP-70676, P-06139, CP-113818, RP-73163, FR-129169, FY-038, EAB-309, KY-455, LS-3115, FR-145237, T-2591, J-104127, R-755, FCE-28654, YIC-C8-434, avasimibe, CI-976, RP-64477, F-1394, eldacimibe, CS-505, CL-283546, YM-17E, lecimibide, 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004, eflucimibe apod. Inhibitory  
10 acyl-koenzym A cholesterol acyltransferázy se používají výhodně pro léčbu hyperlipidemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie nebo poruchy metabolismu lipidů, a výhodněji pro léčbu hyperlipidemie nebo hypercholesterolemie, protože snižují hladinu krevního cholesterolu tím, že inhibují acyl-koenzym A cholesterol acyltransferázu.

15 Jako agonisty thyroid hormonálního receptoru lze uvést liothyronin sodný, levothyroxin sodný, KB-2611 apod.; jako inhibitory absorpce cholesterolu lze uvést ezetimibe, SCH-48461 apod.; jako inhibitory lipázy lze uvést orlistat, ATL-962, AZM-131, RED-103004 apod.; jako inhibitory palmitoyltransferázy karnitinu lze uvést etomoxir apod.; jako inhibitory skvalensyntázy lze uvést SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856 apod.; jako deriváty kyseliny nikotinové lze uvést kyselinu nikotinovou, nikotinamid, ni-  
20 komol, niceritrol, acipimox, nikorandil apod.; jako zachycovače žlučové kyseliny lze zmínit colestyramin, colestilan, colesevelam hydrochloride, GT-102-279 apod.; jako inhibitory ko-transporteru sodíku/žlučové kyseliny lze zmínit 264W94, S-8921, SD-5613 apod.; a jako inhibitory cholesterol esterového transferového proteinu lze zmínit PNU-107368E, SC-795, JTT-705, CP-529414 apod. Tyto účinné látky, tj. probcol, inhibitory proteinu mikrosomálního triglyceridového transferu, inhibitory lipoxygenázy a zesilovače nízkohustotního lipoproteinového recep-  
25 toru se výhodně používají pro léčbu hyperlipidemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie nebo poruchy metabolismu lipidů.

30 Jako látky potlačující chuť k jídlu lze uvést inhibitory zpětného vychytávání monoaminu, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, látky stimulující uvolňování serotoninu, agonisty serotoninu (zejména 5HT<sub>2C</sub>-agonisty), inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu, látky stimulující uvolňování noradrenalinu, agonisty  $\beta_2$ -adrenoceptoru, agonisty ( $\beta_3$ -adrenoceptoru, agonisty dopaminu, antagonisty receptoru kannabinoidu, antagonisty receptoru kyseliny  $\gamma$ -aminobutyrové, antagonisty H<sub>3</sub>-histaminu, L-histidin, leptin, analogy leptinu, agonisty leptin receptor, agonisty  
35 receptoru melanocortinu (zejména agonisty MC3-R, agonisty MC4-R), hormon stimulující  $\alpha$ -melanocyt, kokainem a amfetaminem regulovaný transkript, mahagonový protein, agonisty enterostatinu, kalcitonin, peptid odvozený z kalcitonin-genu, bombesin, agonisty cholecystokininu (zejména CCK-A agonisty), hormon uvolňující kortikotropin, analogy hormonu uvolňujícího kortikotropin, agonisty hormonu uvolňujícího kortikotropin, urokortin, somatostatin, analogy somatostatinu, agonisty receptoru somatostatinu, hypofyzární adenylat cyklázu-aktivující peptid, neurotrofní faktor odvozený z mozku, ciliární neurotrofní faktor, hormon uvolňující thyrotropin, neurotensin, sauvagin, antagonisty neuropeptidu Y, antagonisty opiátového peptidu, antagonisty galaninu, antagonist hormonu koncentrujícího melanin, inhibitory protein odvozeného z aquiti a antagonisty receptoru orexinu. Konkrétně lze jako inhibitory zpětného vychytávání monoaminu  
40 zmínit mazindol apod.; jako inhibitory zpětného vychytávání serotoninu lze zmínit dexfenfluramin hydrochlorid, fenfluramin, sibutramin hydrochlorid, fluvoxamin maleat, sertralin hydrochlorid apod.; jako agonisty serotoninu lze zmínit inotriptan, (+)-norfenfluramin apod.; jako inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu lze uvést bupropion, GW-320659 apod.; jako látky stimulující uvolňování noradrenalinu lze zmínit rolipram, YM-992 apod.; jako agonisty  $\beta_2$ -  
45 adrenoceptoru lze zmínit amfetamin, dextroamfetamin, fentermin, benzfetamin, methamfetamin, fendimetrazin, fenmetrazin, diethylpropion, fenylpropanolamin, clobenzorex apod.; jako agonisty dopaminu lze uvést ER-230, doprexin, bromocriptin mesylat apod.; jako antagonisty receptoru kannabinoidu lze uvést rimonabant apod.; jako antagonisty receptoru kyseliny  $\gamma$ -aminobutyrové lze uvést topiramát apod.; jako antagonisty H<sub>3</sub>-histaminu lze uvést GT-2394 apod.; jako leptin

5 lze uvést analogy leptinu nebo agonisty receptoru leptinu, LY-355101 apod.; jako agonisty cholecystokininu (zejména CCK-A agonisty), SR-146131, SSR-125180, BP-3.200, A-71623, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854, A-71378 apod.; a jako antagonisty neuropeptidu Y lze uvést SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01, J-115814 apod. Látky potlačující chuť k jídlu se používají výhodně pro léčbu diabetu, diabetických komplikací, obezity, poruchy metabolismu glukózy, hyperlipidemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, poruchy metabolismu lipidů, aterosklerózy, hypertenze, městnavého srdečního selhání, edému, hyperuricemie nebo dny, a výhodněji pro léčbu obezity protože stimulují nebo inhibují aktivity intracerebrálních monoaminů nebo bioaktivních peptidů v centrálním systému pro řízení chuti k jídlu a potlačují chuť k jídlu, což vede k redukci příjmu energie.

15 Jako inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin lze uvést kaptopril, enalapril maleat, alacepril, delapril hydrochlorid, ramipril, lisinopril, imidapril hydrochlorid, benazepril hydrochlorid, cernapril monohydrát, cilazapril, fosinopril sodný, perindopril erbumin, moveltipril vápenatý, chinapril hydrochlorid, spirapril hydrochlorid, temocapril hydrochlorid, trandolapril, zofenopril vápenatý, moexipril hydrochlorid, rentiapril apod. Inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin se výhodně používají pro léčbu diabetických komplikací nebo hypertenze.

20 Jako inhibitoru neutrální endopeptidázy lze uvést omapatrilát, MDL-100240, fasidotril, sampatrilát, GW-660511X, mixanpril, SA-7060, E-4030, SLV-306, ecadotril apod. Inhibitoru neutrální endopeptidázy se výhodně používají pro léčbu diabetických komplikací nebo hypertenze.

25 Jako antagonisty receptoru angiotensinu II se použijí candesartan cilexetil, candesartan cilexetil/hydrochlorothiazid, losartan draselný, eprosartan mesylát, valsartan, telmisartan, irbesartan, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartan, tasosartan, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701 apod. Antagonisty receptoru angiotensinu II se výhodně používají pro léčbu diabetických komplikací nebo hypertenze.

30 Jako inhibitory enzymu konvertujícího endothelin lze uvést CGS-31447, CGS-35066, SM-19712 apod.; jako antagonisty receptoru endothelinu lze uvést L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, sitaxsentan sodný, BMS-193884, darusentan, TBC-3711, bosentan, tezosentan sodný, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, enlasentan, BMS-207940 apod. Tyto účinné látky se výhodně používají pro léčbu diabetických komplikací nebo hypertenze a výhodněji pro léčbu hypertenze.

40 Jako diuretická činidla lze zmínit chlorthalidon, metolazon, cyklopentiazid, trichloromethiazid, hydrochlorothiazid, hydroflumethiazid, benzylhydrochlorothiazid, penflutizid, methyclothiazid, indapamid, tripamid, mefrusid, azosemid, kyselinu etacrynovou, torasemid, piretanid, furosemid, bumetanid, metikran, kanrenoat draselný, spironolacton, triamteren, aminofyllin, cicletanin hydrochlorid, LLU- $\alpha$ , PNU-80873A, isosorbid, D-mannitol, D-sorbitol, fruktóza, glycerin, acetazolamid, methazolamid, FR-179544, OPC-31260, lixivaptan, conivaptan hydrochlorid apod. Diuretické účinné látky se výhodně používají pro léčbu diabetických komplikací, hypertenze, městnavého srdečního selhání nebo edému, a výhodněji pro léčbu hypertenze, městnavého srdečního selhání nebo edému protože redukuje krevní tlak nebo zlepšují edém tím, že zvyšují vylučování moči.

50 Jako antagonisty kalcia lze uvést aranidipin, efonidipin hydrochlorid, nikardipin, hydrochlorid, barnidipin hydrochlorid, benidipin hydrochlorid, manidipin hydrochlorid, cilnidipin, nisoldipin, nitrendipin, nifedipin, nilvadipin, felodipin, amlodipin besilat, pranidipin, lercanidipin hydrochlorid, isradipin, elgodipin, azelnidipin, lacidipin, vatanidipin hydrochlorid, lemildipin, diltiazem hydrochlorid, clentiazem maleat, verapamil hydrochlorid, S-verapamil, fasudil hydrochlorid, bepridil hydrochlorid, gallopamil hydrochlorid apod.; jako vasodilatační antihypertenzivní činidla lze uvést indapamid, todralazin hydrochlorid, hydralazin hydrochlorid, kadralazin, budralazin

apod.; jako sympatická blokační činidla lze uvést amosulalol hydrochlorid, terazosin hydrochlorid, bunazosin hydrochlorid, prazosin hydrochlorid, doxazosin mesylat, propranolol hydrochlorid, atenolol, metoprolol tartrat, karvedilol, nipradilol, celiprolol hydrochlorid, nebivolol, betaxolol hydrochlorid, pindolol, tertatolol hydrochlorid, bevantolol hydrochlorid, timolol maleat, karteolol hydrochlorid, bisoprolol hemifumarat, bopindolol malonat, nipradilol, penbutolol sulfát, acebutolol hydrochlorid, tilisolol hydrochlorid, nadolol, urapidil, indoramin apod.; jako centrálně působícího antihypertenzivní činidla lze uvést reserpin apod.; a jako agonisty  $\alpha_2$ -adrenoceptoru lze uvést clonidin hydrochlorid, methyldopa, CHF-1035, guanabenz acetat, guanfacin hydrochlorid, moxonidin, lofexidin, talipexol hydrochlorid apod. Tyto účinné látky se výhodně používají pro léčbu hypertenze.

Jako činidla působící proti srážení krve lze uvést ticlopidin hydrochlorid, dipyridamol, cilostazol, ethyl icosapentat, sarpogrelat hydrochlorid, dilazepdihydrochlorid, trapidil, beraprost sodík, aspirin apod. Činidla působící proti srážení krve se výhodně používají pro léčbu aterosklerózy nebo vměstnavého selhání srdce.

Jako inhibitory syntézy kyseliny močové lze uvést allopurinol, oxypurinol apod.; jako urikozurická činidla lze uvést benzbromaron, probenecid apod.; a jako urinální alkalizéry lze uvést hydrogenuhličitan sodný, citrát draselný, citrát sodný apod. Tyto účinné látky se výhodně používají pro léčbu hyperuricemie nebo dny.

V případě použití v kombinaci s účinnými látkami jinými, než jakými jsou inhibitory SGLT2, například při léčbě diabetu, je výhodná kombinace s alespoň jedním členem ze skupiny sestávající ze zesilovače inzulínové senzibility, inhibitoru absorpce glukózy, biguanidu, zesilovače sekrece inzulínu, inzulínového přípravku, antagonisty receptoru glukagonu, činidla stimulujícího kinázu inzulínového receptoru, inhibitoru tripeptidyl-peptidázy II, inhibitoru dipeptidylpeptidázy IV, inhibitoru proteintyrosinfosfatázy-1B, inhibitoru glykogenfosforylázy, inhibitoru glukóza-6-fosfatázy, inhibitoru fruktózobisfosfatázy, inhibitoru pyruvátdehydrogenázy, inhibitoru hepatické glukoneogeneze, D-chiroinsitol, inhibitoru glykogensyntázy kinázy-3, peptidu-1 glukagonového typu, analogu peptidu-1 glukagonového typu, agonisty peptidu-1 glukagonového typu, amylinu, analogu amylinu, agonisty amylinu a látky potlačující chuť k jídlu; výhodnější je kombinace s alespoň jedním členem ze skupiny sestávající ze zesilovače inzulínové senzibility, inhibitoru absorpce glukózy, biguanidu, zesilovače sekrece inzulínu, inzulínového přípravku, antagonisty receptoru glukagonu, činidla stimulujícího kinázu inzulínového receptoru, inhibitoru tripeptidyl-peptidázy II, inhibitoru dipeptidylpeptidázy IV, inhibitoru proteintyrosinfosfatázy-1B, inhibitoru glykogenfosforylázy, inhibitoru glukóza-6-fosfatázy, inhibitoru fruktóza-bisfosfatázy, inhibitoru pyruvátdehydrogenázy, inhibitoru hepatické glukoneogeneze, D-chiroinsitol, inhibitoru glykogensyntázy kinázy-3, peptidu-1 glukagonového typu, analogu peptidu-1 glukagonového typu, agonisty peptidu-1 glukagonového typu, amylinu, analogu amylinu a agonisty amylinu; a nejvýhodnější je kombinace s alespoň jedním členem ze skupiny sestávající ze zesilovače inzulínové senzibility, inhibitoru absorpce glukózy, biguanidu, zesilovače sekrece inzulínu a inzulínového přípravku. Podobně je při použití při léčbě diabetických komplikací výhodná kombinace s alespoň jedním členem ze skupiny sestávající ze zesilovače inzulínové senzibility, inhibitoru absorpce glukózy, biguanidu, zesilovače sekrece inzulínu, inzulínového přípravku, antagonisty receptoru glukagonu, činidla stimulujícího kinázu inzulínového receptoru, inhibitoru tripeptidyl-peptidázy II, inhibitoru dipeptidylpeptidázy IV, inhibitoru proteintyrosinfosfatázy-1B, inhibitoru glykogenfosforylázy, inhibitoru glukóza-6-fosfatázy, inhibitoru fruktóza-bisfosfatázy, inhibitoru pyruvátdehydrogenázy, inhibitoru hepatické glukoneogeneze, D-chiroinsitol, inhibitoru glykogensyntázy kinázy-3s, peptidu-1 glukagonového typu, analogu peptidu-1 glukagonového typu, agonisty peptidu-1 glukagonového typu, amylinu, analogu amylinu, agonisty amylinu, inhibitoru aldózoreduktázy, inhibitoru tvorby konečných produktů pokročilé glykace, inhibitoru proteinkinázy C, antagonisty kyseliny  $\gamma$ -aminobutyrové, antagonisty nátriového kanálku, inhibitoru transcript faktor NF- $\kappa$ B, inhibitoru lipidperoxidázy, inhibitoru N-acetylované- $\alpha$ -navázané-kyseliny-dipeptidázy, růstového faktoru-1 inzulínového typu, z krevních destiček odvozeného růstového faktoru, analogu z krevních destiček odvozeného růstového faktoru, epidermálního

růstového faktoru, nervového růstového faktoru, derivátu karnitinu, uridinu, 5-hydroxy-1-methylhidantoinu, EGB-761, bimoclomolu, sulodexidu, Y-128, inhibitoru angiotensin konvertujícího enzymu, inhibitoru neutrální endopeptidázy, antagonisty receptoru angiotensinu II, inhibitoru endothelin-konvertujícího enzymu, antagonisty receptoru endothelinu a diuretického činidla; a výhodnější je kombinace s alespoň jedním členem ze skupiny sestávající z inhibitoru aldózyreduktázy, inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu, inhibitoru neutrální endopeptidázy a antagonisty receptoru angiotensinu II. Při léčbě obezity je dále výhodná kombinace s alespoň jedním členem ze skupiny sestávající ze zesilovače inzulínové senzibility, inhibitoru absorpce glukózy, biguanidu, zesilovače sekrece inzulínu, inzulínového přípravku, antagonisty receptoru glukagonu, činidla stimulujícího kinázu inzulínového receptoru, inhibitoru tripeptidylpeptidázy II, inhibitoru dipeptidylpeptidázy IV, inhibitoru proteintyrosinfosfatázy-1B, inhibitoru glykogenfosforylázy, inhibitoru glukózo-6-fosfatázy, inhibitoru fruktózo-bisfosfatázy, inhibitoru pyruvátdehydrogenázy, inhibitoru hepatické glukoneogeneze, D-chiroinsitol, inhibitoru glykogensyntázy kinázy-3, peptidu-1 glukagonového typu, analogu peptidu-1 glukagonového typu, agonisty peptidu-1 glukagonového typu, amylinu, analogu amylinu, agonisty amylinu, agonisty  $\beta$ 3-adrenoceptoru a látky potlačující chuť k jídlu; a výhodnější je kombinace s alespoň jedním členem ze skupiny sestávající z agonisty  $\beta$ 3-adrenoceptoru a látky potlačující chuť k jídlu.

Pokud se farmaceutická kompozice podle vynálezu použijí při praktické léčbě, potom lze použít různé dávkové formy, které se v konkrétním případě zvolí v závislosti na jejich použití. Jako příklady dávkových forem lze uvést prášky, granule, drobné granule, suché sirupy, tablety, kapsle, injekce, roztoky, mastě, čípky, zábaly a podobně, které se podávají orálně nebo parenterálně.

Tyto farmaceutické kompozice lze připravit smísením nebo naředěním a rozpuštěním vhodného farmaceutického aditiva, jakým jsou například excipienty, dezintegrační činidla, pojiva, maziva, ředidla, pufry, izotonika, antiseptika, zvlhčovací činidla, emulgátory, dispergační činidla, stabilizační činidla, pomocné látky podporující rozpouštění apod., a formulování směsi konvenčním způsobem. V případě použití sloučenin podle vynálezu v kombinaci s účinnými látkami, které jsou jiné než inhibitory SGLT2, lze tyto kompozice připravit formulováním všech účinných složek dohromady nebo individuálně.

Pokud se farmaceutické kompozice podle vynálezu použijí při praktické léčbě, potom lze použít dávku sloučeniny reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem I nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli jako účinné složky, která je vhodně rozdělena v závislosti na věku, pohlaví, tělesné hmotnosti a stupni příznaků a předepsané léčbě každého konkrétního pacienta a která pohybuje přibližně v rozmezí od 0,1 do 1000 mg/den/dospělá osoba v případě orálního podání a přibližně v rozmezí od 0,01 do 300 mg/den/dospělá osoba v případě parenterálního podání, přičemž denní dávku lze rozdělit do jedné nebo několika dávek/den. Rovněž v případě použití sloučenin podle vynálezu v kombinaci s účinnými látkami jinými, než jakými jsou inhibitory SGLT2, lze dávku sloučenin podle vynálezu vhodně a případně v závislosti na dávkách účinných látek jiných než inhibitorů SGLT2 snížit.

Následující příklady mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen přiloženými patentovými nároky.

#### Kontrolní příklad 1

1,2-Dihydro-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3H-pyrazol-3-on

Do roztoku 4-isopropoxybenzylalkoholu (0,34 g) v tetrahydrofuranu (6 ml) se přidal triethylamin (0,28 ml) a methansulfonylchlorid (0,16 ml), a směs se míchala 30 min při teplotě místnosti. Výsledný nerozpustný materiál se odstranil filtrací. Získaný roztok 4-isopropoxybenzylmethansulfonátu v tetrahydrofuranu se přidal do suspenze hydridu sodného (60 %, 81 mg) a methylacetacetátu (0,20 ml) v 1,2-dimethoxyethanu (10 ml) a směs se míchala při 80 °C přes noc. Re-

akční směs se nalila do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a výsledná směs se extrahovala diethyletherem. Organická vrstva se propláchla solankou a vysušila nad bezvodým síranem horečnatým. Rozpouštědlo se odstranilo za sníženého tlaku a zbytek se rozpustil v toluenu (5 ml). Bezdodý hydrazin (0,19 ml) se přidal do roztoku a směs se míchala při 80 °C  
 5 přes noc. Rozpouštědlo se odstranilo za sníženého tlaku a zbytek se purifikoval sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluční soustava: dichlormethan/methanol = 10/1), čímž se získal 1,2-dihydro-4-[(4-isopropoxy-fenyl)methyl]-5-methyl-3H-pyrazol-3-on (95 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1,22 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,99 (3H, s), 3,45 (2H, s), 4,40–4,60 (1H, m), 6,65–6,80 (2H, m), 6,95–  
 10 7,10 (2H, m).

#### Kontrolní příklad 2

15 1,2-Dihydro-5-methyl-4-[(4-propylfenyl)methyl]-3H-pyrazol-3-on

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 1 za použití 4-propylbenzylalkoholu namísto 4-isopropoxybenzylalkoholu.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

20 0,75–0,95 (3H, m), 1,45–1,65 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,40–2,55 (2H, m), 3,32 (2H, s), 6,95–7,10 (4H, m).

#### Kontrolní příklad 3

25 1,2-Dihydro-4-[(4-isobutylfenyl)methyl]-5-methyl-3H-pyrazol-3-on

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 1 za použití 4-isobutylbenzylalkoholu namísto 4-isopropoxybenzylalkoholu.

30 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,83 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,70–1,85 (1H, m), 1,99 (3H, s), 2,30–2,45 (2H, m), 3,50 (2H, s), 6,90–7,10 (4H, m).

#### 35 Kontrolní příklad 4

1,2-Dihydro-5-methyl-4-[(4-propoxyfenyl)methyl]-3H-pyrazol-3-on

40 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 1 za použití 4-propoxybenzylalkoholu namísto 4-isopropoxybenzylalkoholu.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

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

#### 45 Kontrolní příklad 5

4-[(4-Ethoxyfenyl)methyl]-1,2-dihydro-5-methyl-3H-pyrazol-3-on

50 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 1 za použití 4-ethoxybenzylalkoholu namísto 4-isopropoxybenzylalkoholu.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:



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

5 Kontrolní příklad 6

1,2-Dihydro-5-methyl-4-[(4-trifluormethylfenyl)methyl]-3*H*-pyrazol-3-on

10 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 1 za použití 4-trifluormethylbenzylalkoholu namísto 4-isopropoxybenzylalkoholu.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm:

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

15 Kontrolní příklad 7

4-[(4-*tert.*Butylfenyl)methyl]-1,2-dihydro-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-on

20 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 1 za použití 4-*tert.*butylbenzylalkoholu namísto 4-isopropoxybenzylalkoholu.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm:

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

25 Kontrolní příklad 8

4-[(4-Butoxyfenyl)methyl]-1,2-dihydro-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-on

30 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 1 za použití 4-butoxybenzylalkoholu namísto 4-isopropoxybenzylalkoholu.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm:

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

35 Kontrolní příklad 9

1,2-Dihydro-5-methyl-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-3*H*-pyrazol-3-on

40 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 1 za použití 4-(methylthio)benzylalkoholu namísto 4-isopropoxybenzylalkoholu.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm:

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

45 Kontrolní příklad 10

5-Ethyl-1,2-dihydro-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-3*H*-pyrazol-3-on

50 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 1 za použití 4-(methylthio)benzylalkoholu namísto 4-isopropoxybenzylalkoholu a za použití methyl 3-oxopentanoátu namísto methylacetacetátu.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

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

5 Kontrolní příklad 11

1,2-Dihydro-4-[(4-isopropylfenyl)methyl]-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-on

10 Do suspenze hydridu sodného (60 %, 40 mg) v 1,2-dimethoxyethanu (1 ml) se přidal methylacetát (0,11 ml), 4-isopropylbenzylchlorid (0,17 g) a katalytické množství jodidu sodného, směs se míchala přes noc při 80 °C. Reakční směs se nalila do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a směs se extrahovala diethyletherem. Organická vrstva se propláchlá solankou a vysušila nad bezvodým síranem horečnatým. Rozpouštědlo se odstranilo za sníženého tlaku a zbytek se rozpustil v toluenu (1 ml). Do roztoku se přidal bezvodý hydrazin (0,094 ml) a  
15 směs se míchala přes noc při 80 °C. Rozpouštědlo se odstranilo za sníženého tlaku a zbytek se purifikoval sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluční soustava: dichlormethan ku methanolu = 10/1), čímž se získal 1,2-dihydro-4-[(4-isopropylfenyl)methyl]-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-on (0,12 g).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

20 1,16 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 2,01 (3H, s), 2,70–2,90 (1H, m), 3,49 (2H, s), 6,95–7,20 (4H, m).

Kontrolní příklad 12

25 4-[(4-Ethylfenyl)methyl]-1,2-dihydro-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-on

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 11 za použití 4-ethylbenzylchloridu namísto 4-isopropylbenzylchloridu.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

30 1,13 (3H, t,  $J = 7,6$  Hz), 2,00 (3H, s), 2,45–2,60 (2H, m), 3,49 (2H, s), 7,00–7,15 (4H, m).

Kontrolní příklad 13

35 1,2-Dihydro-5-methyl-4-[(4-methylfenyl)methyl]-3*H*-pyrazol-3-on

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 11 za použití 4-methylbenzylbromidu namísto 4-isopropylbenzylchloridu.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

40 1,98 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,48 (2H, s), 6,95–7,10 (4H, m).

Kontrolní příklad 14

45 4-Benzyl-1,2-dihydro-5-trifluormethyl-3*H*-pyrazol-3-on

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 11 za použití ethyltrifluoracetátu namísto methylacetátu a za použití benzylbromidu namísto 4-isopropylbenzylchloridu.

50  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

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

## Kontrolní příklad 15

1,2-Dihydro-4-[(4-methoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-on

- 5 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 11 za použití 4-methoxybenzylbromidu namísto 4-isopropylbenzylchloridu.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

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

10

## Kontrolní příklad 16

4-Benzyl-1,2-dihydro-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-on

15

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 11 za použití benzylbromidu namísto 4-isopropylbenzylchloridu.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

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

20

## Kontrolní příklad 17

4-[(4-Isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyl-  
oxy)-1*H*-pyrazol

25

Do suspenze 1,2-dihydro-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-onu (46 mg), acetbrom-α-D-glukózy (99 mg) a 4A molekulových sít v tetrahydrofuranu (3 ml) se přidal uhličitan stříbrný (66 mg) a směs se míchala za tlumeného světla přes noc při 65 °C. Reakční směs se purifikovala sloupcovou chromatografií na aminopropylsilikagelu (eluční činidlo: tetrahydrofuran). Další purifikace preparativní tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (vývojové rozpouštědlo: ethylacetát ku hexanu = 2:1) poskytla 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazol (42 mg).

30

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

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

40

## Kontrolní příklad 18

5-Methyl-4-[(4-propylfenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-  
1*H*-pyrazol

45

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 17 za použití 1,2-dihydro-5-methyl-4-[(4-propylfenyl)methyl]-3*H*-pyrazol-3-onu namísto 1,2-dihydro-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-onu.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,50–1,65 (2H, m), 1,86 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,45–2,55 (2H, m), 3,55 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,63 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,80–3,90

50

(1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 2,3, 12,4 Hz), 4,30 (1H, dd, J = 3,9, 12,4 Hz), 5,15–5,35 (3H, m), 5,50–5,60 (1H, m), 7,00–7,20 (4H, m).

5 Kontrolní příklad 19

4-[(4-Isobutylfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1H-pyrazol

- 10 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 17 za použití 1,2-dihydro-4-[(4-isobutylfenyl)methyl]-5-methyl-3H-pyrazol-3-onu namísto 1,2-dihydro-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3H-pyrazol-3-onu.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

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

20 Kontrolní příklad 20

5-Methyl-4-[(4-propoxyfenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1H-pyrazol

- 25 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 17 za použití 1,2-dihydro-5-methyl-4-[(4-propoxyfenyl)methyl]-3H-pyrazol-3-onu namísto 1,2-dihydro-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3H-pyrazol-3-onu.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 30 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,70–1,85 (2H, m), 1,89 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,10 (3H, s), 3,53 (1H, d, J = 15,7 Hz), 3,59 (1H, d, J = 15,7 Hz), 3,80–3,95 (3H, m), 4,14 (1H, dd, J = 2,3, 12,4 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 4,0, 12,4 Hz), 5,15–5,35 (3H, m), 5,50–5,60 (1H, m), 6,70–6,80 (2H, m), 6,95–7,10 (2H, m).

35 Kontrolní příklad 21

4-[(4-Ethoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1H-pyrazol

- 40 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 17 za použití 4-[(4-ethoxyfenyl)methyl]-1,2-dihydro-5-methyl-3H-pyrazol-3-onu namísto 1,2-dihydro-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3H-pyrazol-3-onu.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 45 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,89 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,10 (3H, s), 3,53 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,59 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,80–3,90 (1H, m), 3,98 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,13 (1H, dd, J = 2,3, 12,4 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 4,0, 12,4), 5,15–5,30 (3H, m), 5,50–5,60 (1H, m), 6,70–6,80 (2H, m), 6,95–7,10 (2H, m).

50 Kontrolní příklad 22

5-Methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-trifluormethylfenyl)methyl]-1H-pyrazol

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 17 za použití 1,2-dihydro-5-methyl-4-[(4-trifluormethylfenyl)methyl]-3*H*-pyrazol-3-onu namísto 1,2-dihydro-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-onu.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

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

10 Kontrolní příklad 23

4-[(4-*tert*.Butylfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazol

- 15 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 17 za použití 4-[(4-*tert*.butylfenyl)methyl]-1,2-dihydro-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-onu namísto 1,2-dihydro-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-onu.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

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

25 Kontrolní příklad 24

4-[(4-Butoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazol

- 30 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 17 za použití 4-[(4-butoxyfenyl)methyl]-1,2-dihydro-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-onu namísto 1,2-dihydro-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-onu.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 35 0,96 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,40–1,55 (2H, m), 1,65–1,80 (2H, m), 1,88 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,10 (3H, s), 3,52 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,59 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,80–3,90 (1H, m), 3,91 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,13 (1H, dd, J = 2,3, 12,4 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 4,0, 12,4 Hz), 5,15–5,30 (3H, m), 5, 50–5,60 (1H, m), 6,70–6,80 (2H, m), 6,95–7,10 (2H, m).

40 Kontrolní příklad 25

5-Methyl-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazol

- 45 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 17 za použití 1,2-dihydro-5-methyl-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-3*H*-pyrazol-3-onu namísto 1,2-dihydro-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-onu.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

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

## Kontrolní příklad 26

5-Ethyl-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazol

5

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 17 za použití 5-ethyl-1,2-dihydro-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-3*H*-pyrazol-3-onu namísto 1,2-dihydro-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-onu.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

10 1,13 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,88 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,45–2,55 (2H, m), 3,50–3,70 (2H, m), 3,80–3,90 (1H, m), 4,05–4,20 (1H, m), 4,31 (1H, dd, J = 4,0, 12,4 Hz), 5,15–5,35 (3H, m), 5,55–5,65 (1H, m), 7,00–7,10 (2H, m), 7,10–7,20 (2H, m), 8,80–9,20 (1H, brs).

15

## Kontrolní příklad 27

4-[(4-Isopropylfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazol

20

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 17 za použití 1,2-dihydro-4-[(4-isopropylfenyl)methyl]-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-onu namísto 1,2-dihydro-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-onu.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

25 1,20 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,85 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,13 (3H, s), 2,75–2,90 (1H, m), 3,56 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,63 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,80–3,90 (1H, m), 4,05–4,20 (1H, m), 4,31 (1H, dd, J = 4,0, 12,4 Hz), 5,15–5,35 (3H, m), 5,50–5,60 (1H, m), 7,00–7,15 (4H, m), 8,70–9,30 (1H, brs).

30

## Kontrolní příklad 28

4-[(4-Methylthiofenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethyl-1*H*-pyrazol

35

Do roztoku 1,2-dihydro-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-5-trifluormethyl-3*H*-pyrazol-3-onu (2,0 g) v acetonitrilu (100 ml) se přidala acetbrom- $\alpha$ -D-glukóza (3,1 g) a uhličitan draselný (1,1 g) a směs se míchala při teplotě místnosti přes noc. Do reakční směsi se přidala voda a výsledná směs se extrahovala ethylacetátem. Organická vrstva se propláchlá nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a solankou a sušila nad bezvodým síranem horečnatým. Rozpouštědlo se odstranilo za sníženého tlaku a zbytek se purifikoval sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluční soustava: hexane ku ethylacetátu = 1:1), čímž se získal 4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethyl-1*H*-pyrazol (2,0 g).

45

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

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

50

## Kontrolní příklad 29

4-Benzyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethyl-1*H*-pyrazol

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 28 za použití 4-benzyl-1,2-dihydro-5-trifluormethyl-3*H*-pyrazol-3-onu namísto 1,2-dihydro-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-5-trifluormethyl-3*H*-pyrazol-3-onu.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

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

#### Kontrolní příklad 30

10

4-[(4-Methoxyfenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethyl-1*H*-pyrazol

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 28 za použití 1,2-dihydro-4-[(4-methoxyfenyl)methyl]-5-trifluormethyl-3*H*-pyrazol-3-onu namísto 1,2-dihydro-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-5-trifluormethyl-3*H*-pyrazol-3-onu.

15

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

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

20

#### Kontrolní příklad 31

25

4-[(4-Methoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazol

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 17 za použití 1,2-dihydro-4-[(4-methoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-on namísto 1,2-dihydro-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-onu.

30

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

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

35

#### Kontrolní příklad 32

4-Benzyl-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazol

40

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 17 za použití 4-benzyl-1,2-dihydro-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-onu namísto 1,2-dihydro-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-onu.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

45

1,86 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,11 (3H, s), 3,59 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,66 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,80–3,90 (1H, m), 4,11 (1H, dd, J = 2,3, 12,4 Hz), 4,30 (1H, dd, J = 4,0, 12,4 Hz), 5,15–5,30 (3H, m), 5,50–5,65 (1H, m), 7,05–7,30 (5H, m), 8,75–9,55 (1H, brs).

#### Kontrolní příklad 33

50

4-[(4-Methoxyfenyl)methyl]-1,5-dimethyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)pyrazol

Suspenze 4-[(4-methoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu (18 mg), uhličitanu draselného (14 mg) a jodmethanu (4,7 mg) v acetonitrilu (2 ml) se míchala přes noc při 75 °C. Reakční směs se přefiltrovala přes celite a filtrát se zbavil rozpouštědla za sníženého tlaku. Zbytek se purifikoval preparativní tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (vývojové rozpouštědlo: benzene/acetone = 2/1), čímž se získal 4-[(4-methoxyfenyl)methyl]-1,5-dimethyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)pyrazol (4 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

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

#### Kontrolní příklad 34

1-Methyl-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethylpyrazol

Suspenze 4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethyl-1*H*-pyrazolu (30 mg), uhličitanu draselného (8,0 mg) a jodmethanu (8,2 mg) v tetrahydrofuranu (1 ml) se míchala přes noc při 75 °C. Reakční směs se přefiltrovala přes celite a filtrát se zbavil rozpouštědla za sníženého tlaku. Zbytek se purifikoval preparativní tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (vývojové rozpouštědlo: dichlormethan ku ethylacetátu = 5/1), čímž se získal 1-methyl-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethylpyrazol (13 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

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

#### Kontrolní příklad 35

Ethyl-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethylpyrazol

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 34 za použití jodethanu namísto jodmethanu.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1,40 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 1,90 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,44 (3H, s), 3,72 (2H, s), 3,80-3,90 (1H, m), 4,05-4,20 (3H, m), 4,27 (1H, dd, *J* = 4,5, 12,4 Hz), 5,10-5,35 (3H, m), 5,55-5,65 (1H, m), 7,00-7,10 (2H, m), 7,10-7,20 (2H, m).

#### Kontrolní příklad 36

4-[(4-Methylthiofenyl)methyl]-1-propyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethylpyrazol

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 34 za použití 1-jodpropanu namísto jodmethanu.



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

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

Kontrolní příklad 37

3-(β-D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-1*H*-pyrazol

Do roztoku 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu (61 mg) v ethanolu (3 ml) se přidal 1 mol/l vodný roztok hydroxidu sodného (0,53 ml), a směs se 2 h míchala při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstranilo za sníženého tlaku a zbytek se purifikoval extrakcí pevné fáze na ODS (vymývací rozpouštědlo: destilovaná voda; eluční soustava: methanol), čímž se získal 3-(β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-1*H*-pyrazol (39 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

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

Kontrolní příklad 38

3-(β-D-Glukopyranosyloxy)-5-methyl-4-[(4-propylfenyl)methyl]-1*H*-pyrazol

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 37 za použití 5-methyl-4-[(4-propylfenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu namísto 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

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

Příklad 39

3-(β-D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-isobutylfenyl)methyl]-5-methyl-1*H*-pyrazol

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 37 za použití 4-[(4-isobutylfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu namísto 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

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

Kontrolní příklad 40

3-(β-D-Glukopyranosyloxy)-5-methyl-4-[(4-propoxyfenyl)methyl]-1*H*-pyrazol

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 37 za použití 5-methyl-4-[(4-propoxyfenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu namísto 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

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

10 Kontrolní příklad 41

4-[(4-Ethoxyfenyl)methyl]-3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-methyl-1*H*-pyrazol

15 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 37 za použití 4-[(4-ethoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu namísto 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

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

20 1,34 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz), 2,05 (3H, s), 3,25–3,45 (4H, m), 3,60–3,75 (3H, m), 3,80–3,90 (1H, m), 3,97 (2H, q,  $J = 7,0$  Hz), 5,00–5,10 (1H, m), 6,70–6,85 (2H, m), 7,05–7,15 (2H, m).

Kontrolní příklad 42

25 3-( $\beta$ -D-Glukopyranosyloxy)-5-methyl-4-[(4-trifluormethylfenyl)methyl]-1*H*-pyrazol

30 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 37 za použití 5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-trifluormethylfenyl)methyl]-1*H*-pyrazolu namísto 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

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

165 2,08 (3H, s), 3,20–3,40 (4H, m), 3,67 (1H, dd,  $J = 5,0, 11,9$  Hz), 3,75–3,90 (3H, m), 5,00–5,10 (1H, m), 7,30–7,45 (2H, m), 7,45–7,60 (2H, m).

35

Kontrolní příklad 43

4-[(4-*tert*.Butylfenyl)methyl]-3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-methyl-1*H*-pyrazol

40 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 37 za použití 4-[(4-*tert*.butylfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu namísto 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

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

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

Kontrolní příklad 44

50

4-[(4-Butoxyfenyl)methyl]-3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-methyl-1*H*-pyrazol

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 37 za použití 4-[(4-butoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu namísto 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

5 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

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

10

Kontrolní příklad 45

3-(β-D-Glukopyranosyloxy)-5-methyl-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-1*H*-pyrazol

15 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 37 za použití 5-methyl-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu namísto 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-gluko-pyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

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

Kontrolní příklad 46

25

5-Ethyl-3-(β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-1*H*-pyrazol

30 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 37 za použití 5-ethyl-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu namísto 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazol.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

35 1,06 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,42 (3H, s), 2,47 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,25–3,45 (4H, m), 3,60–3,80 (3H, m), 3,80–3,90 (1H, m), 5,00–5,10 (1H, m), 7,10–7,20 (4H, m).

Kontrolní příklad 47

3-(β-D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropylfenyl)methyl]-5-methyl-1*H*-pyrazol

40

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 37 za použití 4-[(4-isopropylfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu namísto 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazol.

45 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

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

50 Kontrolní příklad 48

3-(β-D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-5-trifluormethyl-1*H*-pyrazol

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 37 za použití 4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethyl-1*H*-pyrazolu namísto 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

5 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

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

10 Kontrolní příklad 49

4-Benzyl-3-(β-D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethyl-1*H*-pyrazol

15 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 37 za použití 4-benzyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethyl-1*H*-pyrazolu namísto 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazol.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

20 3,25–3,45 (4H, m), 3,67 (1H, dd, J = 5,3, 12,0 Hz), 3,80–3,95 (3H, m), 4,97 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,05–7,25 (5H, m).

Kontrolní příklad 50

25 3-(β-D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-methoxyfenyl)methyl]-5-trifluormethyl-1*H*-pyrazol

30 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 37 za použití 4-[(4-methoxyfenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethyl-1*H*-pyrazolu namísto 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

35 3,25–3,45 (4H, m), 3,67 (1H, d, J = 5,4, 12,1 Hz), 3,73 (3H, s), 3,75–3,90 (3H, m), 4,90–5,00 (1H, m), 6,70–6,85 (2H, m), 7,05–7,15 (2H, m).

Kontrolní příklad 51

3-(β-D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-methoxyfenyl)methyl]-5-methyl-1*H*-pyrazol

40 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 37 za použití 4-[(4-methoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu namísto 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazol.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

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

Kontrolní příklad 52

50

4-Benzyl-3-(β-D-glukopyranosyloxy)-5-methyl-1*H*-pyrazol

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 37 za použití 4-benzyl-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu namísto 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

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

Kontrolní příklad 53

10

3-( $\beta$ -D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-methoxyfenyl)methyl]-1,5-dimethylpyrazol

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 37 za použití 4-[(4-methoxyfenyl)methyl]-1,5-dimethyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-pyrazolu namísto 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

15

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

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

20

Kontrolní příklad 54

3-( $\beta$ -D-Glukopyranosyloxy)-1-methyl-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-5-trifluormethylpyrazol

25

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 37 za použití 1-methyl-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethylpyrazolu namísto 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

30

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

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

35

Kontrolní příklad 55

1-Ethyl-3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-5-trifluormethylpyrazol

40

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 37 za použití 1-ethyl-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethylpyrazolu namísto 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

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

45

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

Kontrolní příklad 56

50

3-( $\beta$ -D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-1-propyl-5-trifluormethylpyrazol

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 37 za použití 4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-1-propyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethylpyrazolu namísto 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

5 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

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

10 Kontrolní příklad 57

3-(β-D-Glukopyranosyloxy)-5-methyl-4-[(4-methylfenyl)methyl]-1*H*-pyrazol

5-Methyl-4-[(4-methylfenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazol se připravil podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 17 za použití 1,2-dihydro-5-methyl-4-[(4-methylfenyl)methyl]-3*H*-pyrazol-3-onu namísto 1,2-dihydro-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-onu. Načež se titulní sloučenina připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 37 za použití 5-methyl-4-[(4-methylfenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu namísto [(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

20 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

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

25

Kontrolní příklad 58

4-[(4-Ethylfenyl)methyl]-3-(β-D-glukopyranosyloxy)-5-methyl-1*H*-pyrazol

30

4-[(4-Ethylfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazol se připravil podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 17 za použití 4-[(4-ethylfenyl)methyl]-1,2-dihydro-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-onu namísto 1,2-dihydro-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-onu. Načež se titulní sloučenina připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 37 za použití 4-[(4-ethylfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu namísto 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

35 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

40 1,18 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,04 (3H, s), 2,57 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,25–3,45 (4H, m), 3,55–3,90 (4H, m), 5,00–5,10 (1H, m), 6,95–7,20 (4H, m).

Kontrolní příklad 59

45

3-(β-D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-methylfenyl)methyl]-5-trifluormethyl-1*H*-pyrazol

4-[(4-Methylfenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethyl-1*H*-pyrazol se připravil podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 28 za použití 1,2-dihydro-4-[(4-methylfenyl)methyl]-5-trifluormethyl-3*H*-pyrazol-3-onu namísto 1,2-dihydro-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-5-trifluormethyl-3*H*-pyrazol-3-onu. Načež se titulní sloučenina připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 37 za použití 4-[(4-

methylfenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethyl-1*H*-pyrazolu namísto 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

5 2,25 (3H, s), 3,20–3,45 (4H, m), 3,55–3,70 (1H, m), 3,70–3,90 (3H, m), 4,80–4,95 (1H, m), 6,90–7,15 (4H, m).

#### Kontrolní příklad 60

10

4-[(4-Ethylfenyl)methyl]-3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethyl-1*H*-pyrazol

4-[(4-Ethylfenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethyl-1*H*-pyrazolu se připravil podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 28 za použití 4-[(4-ethylfenyl)methyl]-1,2-dihydro-5-trifluormethyl-3*H*-pyrazol-3-onu namísto 1,2-dihydro-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-5-trifluormethyl-3*H*-pyrazol-3-onu. Načež se titulní sloučenina připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 37 za použití 4-[(4-ethylfenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethyl-1*H*-pyrazolu namísto 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

20

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

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

25

#### Kontrolní příklad 61

3-( $\beta$ -D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropylfenyl)methyl]-5-trifluormethyl-1*H*-pyrazol

30

4-[(4-Isopropylfenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethyl-1*H*-pyrazol se připravil podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 28 za použití 1,2-dihydro-4-[(4-isopropylfenyl)methyl]-5-trifluormethyl-3*H*-pyrazol-3-onu namísto 1,2-dihydro-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-5-trifluormethyl-3*H*-pyrazol-3-onu. Načež se titulní sloučenina připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 37 za použití [(4-isopropylfenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethyl-1*H*-pyrazolu namísto 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazol.

35

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

40

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

#### Kontrolní příklad 62

45

4-[(4-Chlorofenyl)methyl]-3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethyl-1*H*-pyrazol

50

4-[(4-Chlorofenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethyl-1*H*-pyrazol se připravil podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 28 za použití 4-[(4-chlorofenyl)methyl]-1,2-dihydro-5-trifluormethyl-3*H*-pyrazol-3-onu namísto 1,2-dihydro-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-5-trifluormethyl-3*H*-pyrazol-3-onu. Načež se titulní sloučenina připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 37 za použití 4-[(4-chlorofenyl)methyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluormethyl-1*H*-

pyrazolu namísto 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazol.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

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

#### Kontrolní příklad 63

3-( $\beta$ -D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-1-propylpyrazol

Do suspenze 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-1*H*-pyrazol (50 mg) a uhlíčitanu cesného (0,20 g) v *N,N*-dimethylformamidu (1 ml) se při 50 °C přidal 1-jodpropan (0,036 ml) a směs se míchala přes noc. Do reakční směsi se přidala voda a výsledná směs se purifikovala extrakcí pevné fáze na ODS (vymývací rozpouštědlo: destilovaná voda, eluční činidlo: methanol). Výsledný polotuhý materiál se purifikoval sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluční soustava: dichlormethan ku methanolu = 8/1), čímž se získal 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-1-propylpyrazol (28 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

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

#### Kontrolní příklad 64

1-Ethyl-3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropylfenyl)methyl]-5-methylpyrazol

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 63 za použití jodethanu namísto 1-jodpropanu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

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

#### Kontrolní příklad 65

1-Ethyl-3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-methoxyfenyl)methyl]-5-methylpyrazol

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 63 za použití 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-methoxyfenyl)methyl]-5-methyl-1*H*-pyrazolu namísto 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-1*H*-pyrazolu a za použití jodethanu namísto 1-jodpropanu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

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



## Kontrolní příklad 66

3-(β-D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-methoxyfenyl)methyl]-5-methyl-1-propylpyrazol

- 5 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 63 za použití 3-(β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-methoxyfenyl)methyl]-5-methyl-1H-pyrazolu namísto 3-(β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-1H-pyrazolu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

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

## Kontrolní příklad 67

15

1-Ethyl-4-[(4-ethoxyfenyl)methyl]-3-(β-D-glukopyranosyloxy)-5-methylpyrazol

- 20 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 63 za použití 4-[(4-ethoxyfenyl)methyl]-3-(β-D-glukopyranosyloxy)-5-methyl-1H-pyrazolu namísto 3-(β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-1H-pyrazolu a za použití jodethanu namísto 1-jodpropanu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

- 25 1,28 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,07 (3H, s), 3,25–3,45 (4H, m), 3,55–3,75 (3H, m), 3,75–3,85 (1H, m), 3,90–4,00 (4H, m), 5,00–5,10 (1H, m), 6,70–6,85 (2H, m), 7,00–7,15 (2H, m).

## Kontrolní příklad 68

- 30 4-[(4-Ethoxyfenyl)methyl]-3-(β-D-glukopyranosyloxy)-5-methyl-1-propylpyrazol

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 63 za použití 4-[(4-ethoxyfenyl)methyl]-3-(β-D-glukopyranosyloxy)-5-methyl-1H-pyrazolu namísto 3-(β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-1H-pyrazolu.

- 35 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

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

40

## Kontrolní příklad 69

1-Ethyl-4-[(4-ethylfenyl)methyl]-3-(β-D-glukopyranosyloxy)-5-methylpyrazol

- 45 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 63 za použití 4-[(4-ethylfenyl)methyl]-3-(β-D-glukopyranosyloxy)-5-methyl-1H-pyrazolu namísto 3-(β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-1H-pyrazolu a za použití jodethanu namísto 1-jodpropanu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

- 50 1,17 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,06 (3H, s), 2,56 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,25–3,45 (4H, m), 3,55–3,75 (3H, m), 3,75–3,85 (1H, m), 3,90–4,00 (2H, m), 5,00–5,10 (1H, m), 7,00–7,15 (4H, m).

## Kontrolní příklad 70

4-[(4-Ethylfenyl)methyl]-3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-methyl-1-propylpyrazol

- 5 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 63 za použití 4-[(4-ethylfenyl)methyl]-3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-methyl-1H-pyrazolu namísto 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-1H-pyrazolu.

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

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

## Kontrolní příklad 71

- 15 1-Butyl-3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methylpyrazol

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 63 za použití 1-bromobutanu namísto 1-jodpropanu.

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

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

- 25 Kontrolní příklad 72

3-( $\beta$ -D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-isopropyl-5-methylpyrazol

- 30 Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 63 za použití 2-bromopropanu namísto 1-jodpropanu.

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

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

## Kontrolní příklad 73

- 40 4-[(4-Ethylthiofenyl)methyl]-1,2-dihydro-5-methyl-3H-pyrazol-3-on

- Do roztoku 4-ethylthiobenzylalkoholu (8,3 g) a triethylaminu (6,9 ml) v tetrahydrofuranu (200 ml) při 0 °C se přidal methansulfonylchlorid (3,8 ml) a směs se 1 h míchala. Nerozpustný materiál se odstranil filtrací. Získaný roztok 4-ethylthiobenzylmethansulfonátu v tetrahydrofuranu se přidal do suspenze hydridu sodného (60 %, 2,2 g) a methylacetacetátu (5,3 ml) v 1,2-dimethoxyethanu (200 ml) a směs se míchala při 80 °C přes noc. Do reakční směsi se přidal nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a výsledná směs se extrahovala diethyletherem. Organická vrstva se propláchla solankou, sušila nad bezvodým síranem horečnatým, a rozpuštědlo se odstranilo za sníženého tlaku. Do roztoku zbytku v toluenu (150 ml) se přidal hydrazin monohydrát (7,2 ml) a směs se 1 h míchala při 80 °C. Reakční směs se ochladila na 0 °C a míchala další 1 h. Výsledná sraženina se jímala filtrací a propláchla vodou a hexanem, čímž se získal 4-[(4-ethylthiofenyl)methyl]-1,2-dihydro-5-methyl-3H-pyrazol-3-on (1,5 g).
- 50

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

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

5

#### Kontrolní příklad 74

4-[(4-Ethylthiofenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1H-pyrazol

10

Do suspenze 4-[(4-ethylthiofenyl)methyl]-1,2-dihydro-5-methyl-3H-pyrazol-3-onu (1,6 g) a acetbrom-α-D-glukózy (2,9 g) v tetrahydrofuranu (30 ml) se přidal uhličitán stříbrný (2,1 g) a směs se míchala při 60 °C přes noc za tlumeného světla. Reakční směs se purifikovala sloupcovou chromatografií na aminopropylsilikagelu (eluční činidlo: tetrahydrofuran) a dále sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluční soustava: hexan ku ethylacetátu = 1/3), čímž se získal 4-[(4-ethylthiofenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1H-pyrazol (1,4 g).

15

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

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

20

25

#### Kontrolní příklad 75

4-[(4-Ethylthiofenyl)methyl]-3-(β-D-glukopyranosyloxy)-5-methyl-1H-pyrazol

Do roztoku 4-[(4-ethylthiofenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1H-pyrazolu (1,3 g) v methanolu (10 ml) se přidal methoxid sodný (28% methanolový roztok, 0,13 ml), a směs se 1 h míchala při teplotě místnosti. Reakční směs se zahustila za sníženého tlaku a zbytek se purifikoval sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluční soustava: dichlormethan ku methanolu = 5/1), čímž se získal 4-[(4-ethylthiofenyl)methyl]-3-(β-D-glukopyranosyloxy)-5-methyl-1H-pyrazol (0,87 g).

30

35

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

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

40

#### Kontrolní příklad 76

1-(Benzyloxykarbonyl)-3-(β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methylpyrazol

Do roztoku 3-(β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-1H-pyrazolu (1,3 g) v tetrahydrofuranu (30 ml) se přidal N-(benzyloxykarbonyloxy)sukcinimid (1,6 g) a směs se vařila přes noc pod zpětným chladičem. Reakční směs se zahustila za sníženého tlaku a zbytek se purifikoval sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluční soustava: dichlormethan ku methanolu = 10/1), čímž se získal 1-(benzyloxykarbonyl)-3-(β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methylpyrazol (1,3 g).

50

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

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

5

Kontrolní příklad 77

1-(Benzyloxykarbonyl)-3-(6-O-ethoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methylpyrazol

10

Do roztoku 1-(benzyloxykarbonyl)-3-(β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methylpyrazolu (0,20 g) ve 2,4,6-trimethylpyridinu (4 ml) se přidal ethylchlorformiát (0,092 ml) a směs se 1 den míchala při teplotě místnosti. Do reakční směsi se přidala a monohydrát kyseliny citrónové a výsledná směs se extrahovala ethylacetátem. Organická vrstva propláchlá vodou, sušila nad bezvodým síranem horečnatým a rozpouštědlo se odstranilo za sníženého tlaku. Zbytek se purifikoval sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluční soustava: dichlormethan ku methanolu = 10/1), čímž se získal 1-(benzyloxykarbonyl)-3-(6-O-ethoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methylpyrazol (0,17 g).

15

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,26 (6H, d, J = 6,0 Hz), 2,36 (3H, s), 3,30–3,50 (3H, m), 3,50–3,75 (3H, m), 4,10 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,25–4,35 (1H, m), 4,35–4,45 (1H, m), 4,45–4,60 (1H, m), 5,35–5,45 (2H, m), 5,45–5,60 (1H, m), 6,70–6,85 (2H, m), 7,00–7,15 (2H, m), 7,30–7,55 (5H, m).

20

25

Kontrolní příklad 78

1-(Benzyloxykarbonyl)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-3-(6-O-methoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-methylpyrazol

30

Titulní sloučenina se připravila podobným způsobem jako v kontrolním příkladu 77 za použití methylchlorformiátu namísto ethylchlorformiátu.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

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

35

Příklad 1

40

3-(6-O-Ethoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-isopropyl-5-methylpyrazol

Do roztoku 3-(β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-isopropyl-5-methylpyrazolu (0,10 g) ve 2,4,6-trimethylpyridinu (1 ml) se přidal ethylchlorformiát (0,072 g) a směs se míchala při teplotě místnosti přes noc. Do reakční směsi se přidal monohydrát kyseliny citrónové (3,3 g) a voda a výsledná směs se purifikovala ODS extrakcí pevné fáze (vymývací rozpouštědlo: destilovaná voda, eluční činidlo: methanol). Další purifikace sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluční soustava: dichlormethan ku methanolu = 10/1) a rekrystalizace (rekrystalizační rozpouštědlo: ethylacetát a hexan = 1/3) poskytly 3-(6-O-ethoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-isopropyl-5-methylpyrazol (0,084 g).

50

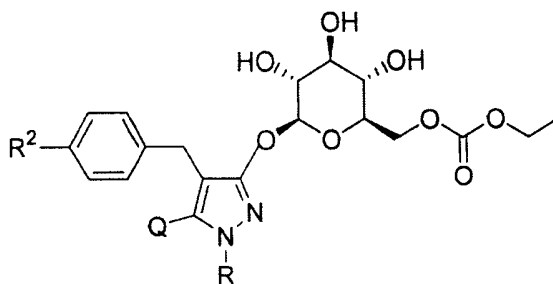
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

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

5

Příklady 2 až 14

- 10 Sloučeniny, jejichž seznam uvádí tabulka 1, se připravily z odpovídajícího výchozího materiálu obdobným způsobem jako v příkladu 1.



15 [Tabulka 1]

Příklad	R	R <sup>2</sup>	Q
2	Methyl	Methoxy	Methyl
3	Methyl	Methylthio	Trifluormethyl
4	Ethyl	Methylthio	Trifluormethyl
5	Propyl	Methylthio	Trifluormethyl
6	Propyl	Isopropoxy	Methyl
7	Ethyl	Isopropoxy	Methyl
8	Ethyl	Methoxy	Methyl
9	Propyl	Methoxy	Methyl
10	Ethyl	Ethoxy	Methyl
11	Propyl	Ethoxy	Methyl
12	Ethyl	Ethyl	Methyl
13	Propyl	Ethyl	Methyl
14	Butyl	Isopropoxy	Methyl

20

Příklad 15

4-[(4-Isopropoxyfenyl)methyl]-1-isopropyl-3-(6-O-methoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyl-oxo)-5-methylpyrazol

25

Titulní sloučenina se připravila stejným způsobem jako v příkladu 1 za použití methylchlorformiátu namísto ethylchlorformiátu.

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

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

#### Příklad 16

10

3-(6-*O*-Isobutyloxykarbonyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-isopropyl-5-methylpyrazol

Titulní sloučenina se připravila stejným způsobem jako v příkladu 1 za použití isobutylchlorformiátu namísto ethylchlorformiátu.

15

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

0,90 (6H, d,  $J = 6,7$  Hz), 1,26 (6H, d,  $J = 5,9$  Hz), 1,30–1,40 (6H, m), 1,80–2,00 (1H, m), 2,07  
 (3H, s), 3,25–3,50 (4H, m), 3,60–3,70 (2H, m), 3,80–3,90 (2H, m), 4,21 (1H, dd,  $J = 5,2,$   
 11,5 Hz), 4,36 (1H, dd,  $J = 1,8, 11,5$  Hz), 4,35–4,45 (1H, m), 4,45–4,55 (1H, m), 5,00–5,10 (1H,  
 20 m), 6,70–6,80 (2H, m), 7,00–7,10 (2H, m).

#### Příklad 17

25

4-[(4-Isopropoxyfenyl)methyl]-1-isopropyl-5-methyl-3-(6-*O*-propionyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)pyrazol

Do roztoku 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-isopropyl-5-methylpyrazolu (0,10 g) ve 2,4,6-trimethylpyridinu (1 ml) se při 0 °C přidal propionylchlorid (0,072 g) a směs se 5 h míchala. Do reakční směsi se přidal monohydrát kyseliny citrónové (3,3 g) a voda a výsledná směs se purifikovala ODS extrakcí pevné fáze (vymývací rozpouštědlo: destilovaná voda, eluční činidlo: methanol). Další purifikace sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluční soustava: dichlormethan ku methanolu = 10/1) poskytla 4-[(4-isopropoxyfenyl)-methyl]-1-isopropyl-5-methyl-3-(6-*O*-propionyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)pyrazol (0,074 g).

35

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

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

#### Příklad 18

45

3-(6-*O*-Acetyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-isopropyl-5-methylpyrazol

Titulní sloučenina se připravila stejným způsobem jako v příkladu 17 za použití acetylchloridu namísto propionylchloridu.

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

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

## Příklad 19

3-(6-O-Butyryl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-isopropyl-5-methylpyrazol

5

Titulní sloučenina se připravila stejným způsobem jako v příkladu 17 za použití butyrylchloridu namísto propionylchloridu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

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

10

## 15 Příklad 20

4-[(4-Isopropoxyfenyl)methyl]-1-isopropyl-5-methyl-3-(6-O-pivaloyl-β-D-glukopyranosyloxy)pyrazol

20 Titulní sloučenina se připravila stejným způsobem jako v příkladu 17 za použití pivaloylchloridu namísto propionylchloridu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,10 (9H, s), 1,26 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,30–1,40 (6H, m), 2,06 (3H, s), 3,30–3,45 (4H, m), 3,60–3,70 (2H, m), 4,16 (1H, dd, J = 5,8, 11,7 Hz), 4,30 (1H, dd, J = 2,0, 11,7 Hz), 4,30–4,55 (2H, m), 5,05–5,15 (1H, m), 6,70–6,80 (2H, m), 7,00–7,10 (2H, m).

25

## Příklad 21

30 1-Ethoxykarbonyl-3-(6-O-ethoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-ethylthiofenyl)methyl]-5-methylpyrazol

Do roztoku 4-[(4-ethylthiofenyl)methyl]-3-(β-D-glukopyranosyloxy)-5-methyl-1H-pyrazolu (0,03 g) ve 2,4,6-trimethylpyridinu (0,5 ml) se přidal ethylchlorformiát (0,021 ml) a směs se míchala při teplotě místnosti přes noc. Do reakční směsi se přidal 10% vodný roztok kyseliny citrónové a výsledná směs se extrahovala ethylacetátem. Organická vrstva se sušila nad bezvodným síranem horečnatým a rozpouštědlo se odstranilo za sníženého tlaku. Zbytek se purifikoval preparativní tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (eluční soustava: dichlormethan ku methanolu = 10/1), čímž se získal 1-ethoxykarbonyl-3-(6-O-ethoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-ethylthiofenyl)methyl]-5-methylpyrazol (0,023 g).

35

40

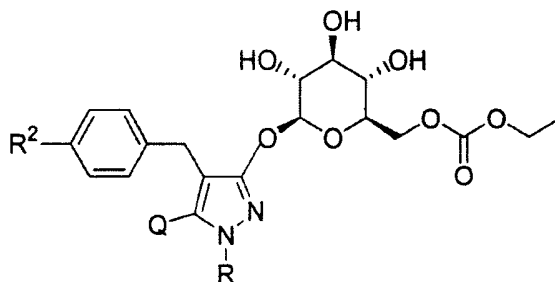
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

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

45

## Příklady 22 až 43

50 Sloučeniny, jejichž seznam uvádí tabulka 2, se připravily z odpovídajícího výchozího materiálu obdobným způsobem jako v příkladu 21.



[Tabulka 2]

Příklad	R	R <sup>2</sup>	Q
22	Ethoxykarbonyl	Isopropoxy	Methyl
23	Ethoxykarbonyl	Propyl	Methyl
24	Ethoxykarbonyl	Isobutyl	Methyl
25	Ethoxykarbonyl	Propoxy	Methyl
26	Ethoxykarbonyl	Ethoxy	Methyl
27	Ethoxykarbonyl	Trifluormethyl	Methyl
28	Ethoxykarbonyl	Terc. Butyl	Methyl
29	Ethoxykarbonyl	Butoxy	Methyl
30	Ethoxykarbonyl	Methylthio	Methyl
31	Ethoxykarbonyl	Methylthio	Ethyl
32	Ethoxykarbonyl	Isopropyl	Methyl
33	Ethoxykarbonyl	Methylthio	Trifluormethyl
34	Ethoxykarbonyl	Vodík	Trifluormethyl
35	Ethoxykarbonyl	Methoxy	Trifluormethyl
36	Ethoxykarbonyl	Methoxy	Methyl
37	Ethoxykarbonyl	Vodík	Methyl
38	Ethoxykarbonyl	Methyl	Methyl
39	Ethoxykarbonyl	Ethyl	Methyl
40	Ethoxykarbonyl	Methyl	Trifluormethyl
41	Ethoxykarbonyl	Ethyl	Trifluormethyl
42	Ethoxykarbonyl	Isopropyl	Trifluormethyl
43	Ethoxykarbonyl	Chlor	Trifluormethyl

5

## Příklad 44

10 3-(6-O-Ethoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-(ethoxykarbonyloxymethyl)-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-5-methylpyrazol



Do roztoku 3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-methyl-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-1*H*-pyrazolu (0,11 g) ve vodě (0,5 ml) a ethanolu (0,1 ml) se přidal formaldehyd (37% vodný roztok, 0,068 ml) a směs se míchala 3 dny při 40 °C. Do reakční směsi se přidal tetrahydrofuran a bezvodý síran horečnatý a výsledný nerozpustný materiál se odstranil filtrací. Filtrát se zbavil rozpouštědla za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustil ve 2,4,6-trimethylpyridinu (1 ml). Do roztoku se přidal ethylchlorformiát (0,099 g) a směs se míchala při teplotě místnosti přes noc. Do reakční směsi se přidal monohydrát kyseliny citrónové (4 g) a voda a výsledná směs se purifikovala ODS extrakcí pevné fáze (vymývací rozpouštědlo: 10% vodný roztok kyseliny citrónové, destilovaná voda, eluční činidlo: methanol). Další purifikace sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluční soustava: dichlormethan ku methanolu = 15:1) poskytla 3-(6-*O*-ethoxykarbonyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-1-(ethoxykarbonyloxymethyl)-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]-5-methylpyrazol (0,058 g).

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

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

#### 20 Příklad 45

1-Acetyl-4-[(4-ethylthiofenyl)methyl]-3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-methylpyrazol

Do roztoku 4-[(4-ethylthiofenyl)methyl]-3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-methyl-1*H*-pyrazol (0,41 g) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidala kyselina octová (0,11 ml) a anhydrid kyseliny octové (0,18 ml) a směs se míchala při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se zahustila za sníženého tlaku a do zbytku se přidal diethylether. Výsledná krystalická sraženina se jímala filtrací, čímž se získal 1-acetyl-4-[(4-ethylthiofenyl)methyl]-3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-methylpyrazol (0,36 g).

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

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

#### 35 Příklad 46

1-Acetyl-3-(6-*O*-ethoxykarbonyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-ethylthiofenyl)methyl]-5-methylpyrazol

Do roztoku 1-acetyl-4-[(4-ethylthiofenyl)methyl]-3-( $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-5-methylpyrazolu (0,03 g) ve 2,4,6-trimethylpyridinu (0,5 ml) se přidal ethylchlorformiát (0,012 ml) a směs se míchala při teplotě místnosti přes noc. Do reakční směsi se přidal 10% vodný roztok kyseliny citrónové (5 ml) a výsledná směs se míchala při teplotě místnosti přes noc. Výsledná sraženina se jímala filtrací a propláchla 10% vodným roztokem kyseliny citrónové a vodou, čímž se získal 1-acetyl-3-(6-*O*-ethoxykarbonyl- $\beta$ -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-ethylthiofenyl)methyl]-5-methylpyrazol (0,020 g).

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

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

## Příklad 47

3-(6-O-Ethoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-1H-pyrazol

5

Do roztoku 1-(benzyloxykarbonyl)-3-(6-O-ethoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methylpyrazolu (0,17 g) v tetrahydrofuranu (4 ml) se přidal 10% paladium-uhlíkový prášek a směs se 3 h míchala pod vodíkovou atmosférou při teplotě místnosti. Výsledný nerozpustný materiál se odstranil filtrací a filtrát se zbavil rozpouštědla za sníženého tlaku. Zbytek se purifikoval sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluční soustava: dichlormethan ku methanolu = 10/1), čímž se získal 3-(6-O-ethoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methyl-1H-pyrazol (0,10 g).

10

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

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

## 20 Příklad 48

4-[(4-Isopropoxyfenyl)methyl]-3-(6-O-methoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-methyl-1H-pyrazol

25 Titulní sloučenina se připravila stejným způsobem jako v příkladu 47 za použití 1-(benzyloxykarbonyl)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-3-(6-O-methoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-methylpyrazolu namísto 1-(benzyloxykarbonyl)-3-(6-O-ethoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-5-methylpyrazolu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

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

## Test 1

35

Analýza inhibičního účinku na aktivitu lidského SGLT2

## 1) Konstrukce plasmidového vektoru exprimujícího lidský SGLT2

40 Příprava cDNA knihovny pro PCR amplifikaci se provedla reverzní transkripcí celkové RNA deprivované z lidských ledvin (Ori gen) za použití oligo dT jako primeru a Preamplifikačního systému SUPERSORIPT (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES). DNA Fragment kódující lidský SGLT2 se amplifikoval PCR reakcí, při které se výše popsaná knihovna cDNA lidské ledviny použila jako templát a následující oligo nukleotidy 0702F a 0712R, prezentované jako sekvence číslo 1, resp. 2, se použily jako primery. Amplifikovaný DNA fragment se ligoval do pCR-Blunt (Invitrogen), vektoru pro klonování za použití standardní metody kitu. *Escherichia coli* HB101 se transformovala běžnou metodou a následně se provedl výběr transformantů na LB agarovém médiu obsahujícím 50 μg/ml kanamycin. Po extrakci a purifikaci plasmidové DNA z jednoho z transformantů, se PCR reakcí, při které se jako primery použily následující oligonukleotidy 0714F a 0715R, prezentované jako sekvence číslo 3, resp. 4, provedla amplifikace DNA fragmentu kódujícího lidský SGLT2. Amplifikovaný DNA fragment se digeroval restričními enzymy, *Xho* I a *Hind* III, a následně purifikoval Wizard Purification System (Promega). Tento purifikovaný DNA fragment se zavedl do odpovídajících restričních míst pcDNA3.1 (-)

50

Myc/His – B (Invitrogen), vektoru pro exprimaci fúzního proteinu. *Escherichia coli* HB101 se transformovala běžnou metodou a následný výběr transformantu se provedl na LB agarovém médium obsahujícím 100 µg/ml ampicillin. Po extrakci a purifikaci plasmidové DNA z tohoto transformantu se analyzovala sekvence bázi v DNA fragmentu zavedeného do míst vektoru pcDNA3,1 (–) Myc/His – B umožňujících několikanásobné klonování. Tento klon měl jedinou substituci báze (ATC které kóduje isoleucin–433 bylo nahrazeno GTC) v porovnání s lidským SGLT2, který zaznamenal Wells a kol. (Am. J. Physiol., Vol. 263, str. 459–465 (1992)). Postupně se získal klon, ve kterém je isoleucin–433 nahrazen valinem. Tento plasmidový vektoru exprimující lidský SGLT2, ve kterém je peptid prezentovaný jako sekvence číslo 5 navázaná na alaminový zbytek karboxylového konce, označen jako KL29.

Sekvence číslo 1 ATGGAGGAGCACACAGAGGC

Sekvence číslo 2 GGCATAGAAGCCCCAGAGGA

Sekvence číslo 3 AACCTCGAGATGGAGGAGCACACAGAGGC

Sekvence číslo 4 AACAAAGCTTGGCATAGAAGCCCCAGAGGA

Sekvence číslo 5 KLGPEQKLISEEDLNSAVDHHHHHH

## 2) Příprava buněk přechodně exprimujících lidský SGLT2

KL29, plasmid kódující lidský SGLT2, se transfektoval do COS–7 buněk (RIKEN CELL BANK RCB0539) elektroporací. Elektroporace se prováděla za použití GENE PULSER II (Bio–Rad Laboratories), a to za následujících podmínek: 0,290 kV, 975 µF, 2 x 106 COS–7 buněk a 20 µg KL29 v 500 µl OPTI–MEM I média (Gibco–BRL: LIFE TECHNOLOGIES) v 0,4cm kyvetě. Po genomovém přenosu se buňky sklídili centrifugací a resuspendovaly v OPTI–MEM I médiu (1 ml/kyveta). Do každé jamky 96–jamkové plotny se umístilo 125 µl této buněčné suspenze. Po celonoční kultivaci při 37 °C pod 5% CO<sub>2</sub> se do každé jamky přidalo 125 µl DMEM média, které obsahovalo 10 % fetálního bovinního séra (Sanko Jyunyaku), 100 jednotek/ml natrium penicillin G (Gibco–BRL: LIFE TECHNOLOGIES) a 100 µg/ml streptomycin sulfátu (Gibco–BRL: LIFE TECHNOLOGIES). Tyto buňky se kultivovaly do následujícího dne a potom se použily pro měření inhibiční aktivity proti vychytávání methyl–α–D–glukopyranosidu.

## 3) Měření inhibiční aktivity proti vychytávání methyl–α–D–glukopyranosidu

Po rozpuštění testovaných sloučenin v dimethylsulfoxidu a naředění vychytávacím pufrům (pH 7,4 pufr obsahující 140 mM chloridu sodného, 2 mM chloridu draselného, 1 mM chloridu vápenatého, 1 mM chloridu horečnatého, 5 mM methyl–α–D–glukopyranosidu, 10 mM kyseliny 2–[4–(2–hydroxyethyl)–1–piperazinyl]ethansulfonové a 5 mM tris(hydroxymethyl)aminomethanu), se každé z ředidel použilo jako testovací vzorek pro měření inhibiční aktivity. Po odstranění média COS–7 buněk exprimujících dočasně lidský SGLT2 se do každé jamky přidalo 200 µl pufru pro předběžné ošetření (pH 7,4 pufr obsahující 140 mM cholinchloridu, 2 mM chloridu draselného, 1 mM chloridu vápenatého, 1 mM chloridu horečnatého, 10 mM kyseliny 2–[4–(2–hydroxyethyl)–1–piperazinyl]ethansulfonové a 5 mM tris(hydroxymethyl)aminomethanu) a buňky se 10 min inkubovaly při 37 °C. Po odstranění pufru pro předběžné ošetření se opět přidalo 200 µl stejného pufru a buňky se 10 min inkubovaly při 37 °C. Pufr pro měření se připravil přidáním 7 µl methyl–α–D–(U–14C)glukopyranosidu (Amersham Pharmacia Biotech) do 525 µl připraveného testovaného vzorku. Pro kontrolní účely se připravil pufr pro měření bez testované sloučeniny. Pro stanovení základní hodnoty vychytávání za absence testované sloučeniny a sodíku se podobným způsobem připravil pufr pro měření základní hodnoty vychytávání, který obsahoval 140 mM cholinchloridu namísto chloridu sodného. Po odstranění pufru pro předběžné ošetření se do jamky přidalo 75 µl každého pufru pro měření, buňky inkubovaly 2 h při 37 °C. Po odstranění pufru pro měření se do každé jamky přidalo a bezprostředně potom odstranilo 200 µl

5 promývacího pufru (pH 7,4 pufr obsahující 140 mM cholinchloridu, 2 mM chloridu draselného, 1 mM chloridu vápenatého, 1 mM chloridu horečnatého, 10 mM methyl- $\alpha$ -D-glukopyranosidu, 10 mM kyseliny 2-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]ethansulfonové a 5 mM tris(hydroxymethyl)aminomethanu). Po dvou dalších průpláších se buňky solubilizovaly přidáním 75  $\mu$ l  
 10 0,2 mol/l roztoku hydroxidu sodného do každé jamky. Potom se buněčné lyzáty přenesly na Pico-Plate (Packard) a do každé jamky se přidalo 150  $\mu$ l MicroScint-40 (Packard), načež se pomocí mikroplošného scintilačního čítače TopCount (Packard) měřila radioaktivita. Odečtem radioaktivity při základním vychytávání od hodnoty získané v případě kontrolního vzorku se získal 100% Rozdíl ve vychytávání a následně se z křivky koncentrace-inhibice metodou nejmenších čtvrců vypočetly koncentrace, při kterých se inhibuje 50 % vychytávání ( $IC_{50}$ ). Výsledky jsou shrnuty v níže uvedené tabulce 3.

[Tabulka 3]

15

Testovaná sloučenina	$IC_{50}$ hodnota (nM)
Kontrolní příklad 37	181
Kontrolní příklad 38	441
Kontrolní příklad 39	346
Kontrolní příklad 40	702
Kontrolní příklad 41	185
Kontrolní příklad 45	84
Kontrolní příklad 46	509
Kontrolní příklad 47	441
Kontrolní příklad 48	679
Kontrolní příklad 50	415
Kontrolní příklad 51	383
Kontrolní příklad 54	835
Kontrolní příklad 57	280
Kontrolní příklad 58	190
Kontrolní příklad 60	634
Kontrolní příklad 72	369
WAY-123783	>100000

Test 2

20

Test orální absorbovatelnosti

## 1) Příprava vzorků pro měření koncentrace účinné látky po intravenózní injekci do ocasní žíly

Jako experimentální zvíře se použily SD krysy, které se nechaly přes noc vyhladovět (CLEA JAPAN, INC., samci, stáří 5 týdnů, 140 g až 170 g). Přidáním 1,8 ml ethanolu, 7,2 ml polyethylenglykolu 400 a 9 ml solného roztoku se rozpustilo 60 mg testované sloučeniny a následně se připravil 3,3 mg/ml roztok. Určila se tělesná hmotnost krys a roztok testované sloučeniny se intravenózně injektoval do ocasní žíly krys při plném vědomí, a to v dávce 3 ml/kg (10 mg/kg). Intravenózní injekce do ocasu se realizovala pomocí injekční jehly 26 G a 1 ml injekční stříkačky. Odběry krevních vzorků se provedly 2 min, 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 60 min a 120 min aplikaci intravenózní injekce do ocasu. Krev se odstředila a plazma se použila jako vzorek pro měření koncentrace účinné látky v plazmě.

## 2) Příprava vzorků pro měření koncentrace účinné látky po orálním podání

Jako experimentální zvíře se použily přes noc hladovějící SD krysy (CLEA JAPAN, INC., samec, stáří 5 týdnů, 140 g až 170 g). Testovaná sloučenina se suspendovala nebo rozpustila v 0,5% roztoku karboxymethylcelulózy sodné při koncentraci 1 mg/ml aktivní formy. Pokud se za těchto podmínek nezíská homogenní suspenze, potom se testovaná sloučenina rozpustí v ethanolu při koncentraci 100 mg/ml účinné formy a následně se přidáním tohoto roztoku do 99násobných objemů 0,5% roztoku karboxymethylcelulózy sodné se získá suspenze. Po stanovení tělesné hmotnosti zvířat se výše popsaná kapalina obsahující testovanou sloučeninu podala orálně v dávce 10 ml/kg (10 mg/kg účinné formy). Orální podání se provádělo pomocí žaludeční trubice pro krysy a 2,5 ml injekční stříkačky. Krevní vzorky se odebíraly 15 min, 30 min, 60 min, 120 min a 240 min po orálním podání. Krev se odstředila a plazma se použila jako vzorek pro měření koncentrace účinné látky v plazmě.

## 3) Měření koncentrace účinné látky

## Metoda A

Do 0,1 ml plazmy získané v 1) a 2) se běžným způsobem přidalo odpovídající množství odpovídajícího vnitřního standardu a následným přidáním 1 ml methanolu se provedla deproteinizace. Po odstředění se methanolvá fáze odpařila pod proudem dusíku do sucha. Zbytek se rozpustil ve 300 µl mobilní fáze a 30 µl alikvotní podíl roztoku se vsříkl do HPLC. Koncentrace účinné látky v plazmě se měřila pomocí HPLC metody za následujících podmínek. Do 0,1 ml čisté plazmy se běžným způsobem přidal adekvátní podíl vnitřního standardu a různé koncentrace odpovídající účinné formy sloučeniny, zopakoval se výše popsaný postup a následně se sestrojila standardní křivka.

Kolona: Develosil ODS-UG-5 (4,6 x 250 mM)

Mobilní fáze: acetonitril/10 mM fosfátový pufr (pH 3,0) = 22: 78 (obj./obj.)

Teplota kolony: 50 °C

Průtok: 1,0 ml/min

Vlnová délka pro měření: UV 232 nm

## Metoda B

Do 50 µl plazmy získané v 1) a 2) se běžným způsobem přidalo odpovídající množství odpovídajícího vnitřního standardního materiálu a přidalo se 100 µl destilované vody, načež se provedla extrakce přidáním 1 ml diethyletheru. Po odstředění se pod proudem dusíku diethyletherová fáze odpařila do sucha. Zbytek se rozpustil ve 200 µl mobilní fáze a 10 µl alikvotního podílu roztoku se vsříklo do LC-MS/MS. Koncentrace účinné látky v plazmě se měřila LC-MS/MS metodou za následujících podmínek. Do 50 µl čisté plazmy se běžným způsobem přidal adekvátní podíl

vnitřního standardu a různé koncentrace odpovídající účinné formy sloučeniny, zopakoval se výše popsany postup a následně se sestrojila standardní křivka.

LC

- 5 Kolona: Symmetry C<sub>8</sub> (2,1 x 20 mM)  
 Mobilní fáze: acetonitril/0,1% kyselina octová roztok = 65:35 (v/v)  
 Teplota kolony: 40 °C  
 Průtok: 0,2 ml/min

- 10 MS/MS  
 Ionizační metoda: ESI (Turbo Ion Spray), pozitivní mód detekce iontů  
 Napětí iontového spreje: 5000 V  
 Teplota ohříváče plynu: 450 °C  
 Kolizní energie: 17,5 V  
 15 Násobič napětí: 2300 V  
 Průtok plynu turbo iontového spreje: 7000 ml/min  
 Plyn nebulizeru: 11 BIT  
 Clonový plyn: 11 BIT  
 Kolizní plyn: 4 BIT

- 20 Jednotlivé plochy pod křivkou znázorňující závislost plazmová koncentrace–čas intravenózního podání injekce do ocasní žíly a orálního podání testované sloučeniny se stanovily pomocí Win-Nonlin Standard vyrobeného společností Pharsight Corporation z plazmových koncentrací pro každý čas získaný při použití metody A a B a na základě následující rovnice se potom vypočetla  
 25 biologická dostupnost (%). Výsledky jsou shrnuty v tabulce 4.

Biologická dostupnost (%) =

(plocha pod křivkou plazmová koncentrace–čas při orálním podání / plocha pod křivkou plazmová koncentrace–čas při intravenózní injekci do ocasní žíly) x 100

30

[Tabulka 4]

Testovaná sloučenina	Metoda	Biologická dostupnost (%)
Příklad 1	B	27
Příklad 15	B	27
Příklad 16	B	32
Příklad 47	A	15
Příklad 48	A	11
Kontrolní příklad 37	A	0

35

Test 3

Test usnadňujícího účinku na vylučování glukózy v moči

Jako experimentální zvíře se použily přes noc hladovějící SD krysy (Japan SLC. Inc., samec, stáří 7 týdnů, 202 g až 221 g). Testovaná sloučenina se suspendovala v 0,5% roztoku karboxymethylcelulózy sodné při koncentraci 2 mg/ml. Pokud se za těchto podmínek nezískala homogenní suspenze, potom se testovaná sloučenina rozpustila v ethanolu při koncentraci 200 mg/ml aktivní formy a následně se získala 2 mg/ml suspenze přidáním tohoto roztoku do 99násobného objemu 0,5% roztoku karboxymethylcelulózy sodné. Část této suspenze se naředila 0,5% roztokem karboxymethylcelulózy sodné a následně se připravily 0,6mg/ml a 0,2mg/ml suspenze. Po určení tělesné hmotnosti krys se testovaná suspenze podala orálně v dávce 5 ml/kg (1 mg/kg, 3 mg/kg a 10 mg/kg). Pro kontrolní účely se orálně podal čistý 0,5% roztok karboxymethylcelulózy sodné v dávce 5 ml/kg. Bezprostředně po tomto orálním podání, se orálně podal 400g/l roztok glukózy v dávce 5 ml/kg (2 g/kg). Orální podání se provádělo za použití žaludeční trubice pro krysy a 2,5ml injekční stříkačky. Počet zvířat v jedné skupině činil 3. Odběr moči se prováděl v metabolické kleci po ukončení podávání glukózy. Odběr vzorku moči se prováděl 24 h po podání glukózy. Po ukončení odběru vzorku moči se zaznamenal objem moči a změřila se koncentrace glukózy v moči. Koncentrace glukózy se měřila pomocí kitu pro laboratorní test: Glukóz B-Test WAKO (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Z objemu moči, koncentrace glukózy v moči a tělesné hmotnosti se vypočetlo množství glukózy vyloučené v moči během 24 h, vztaženo na 200 g tělesné hmotnosti. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 5.

Testovaná sloučenina	Dávka (mg/kg)	Množství glukózy vyloučené v moči (mg/24 h·200 g tělesné hmotn.)
Příklad 1	1	1,6
	3	28,3
	10	127,5
Příklad 15	1	1,7
	3	36,8
	10	167,3

#### Test 4

#### Test akutní toxicity

Potom, co se 4týdenní samci ICR myši (Japan SLC. Inc., 20 g až 25 g, 5 zvířat v každé skupině) nechali 4 hodiny hladovět, se suspenze (200 mg/ml) připravená přidáním 0,5% roztoku karboxymethylcelulózy sodné do testované sloučeniny podala orálně v dávce 10 ml/kg (2000 mg/kg). Samci se pozorovali celých 24 h po podání. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 6.

#### [Tabulka 6]

Testovaná sloučenina	Počet úmrtí
Příklad 48	0/5

Průmyslová využitelnost

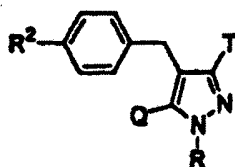
Deriváty glukopyranosyloxypyrazolu reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem (I) podle vynálezu nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí vykazují zvýšenou orální absorpci. Kromě toho vykazují vynikající hypoglykemický účinek tím, že vylučují přebytek glukózy v krvi a brání reabsorpci glukózy v ledvinách, protože jsou in vivo převáděny na deriváty glukopyranosyloxypyrazolu reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem II, což je jejich účinná forma, a vykazují potentní inhibiční aktivitu v lidském SGLT2. Vynález tedy může poskytnout činidla pro prevenci nebo léčbu choroby související s hyperglycemií jakou jsou například diabetes, diabetické komplikace, obezita apod., která jsou rovněž vhodná jako orální formulace.

## Sekvenční listina

Sekvence číslo 1: Syntetický DNA primer  
 Sekvence číslo 2: Syntetický DNA primer  
 Sekvence číslo 3: Syntetický DNA primer  
 Sekvence číslo 4: Syntetický DNA primer  
 Sekvence číslo 5: Peptid navázaný na karboxylový konec alaninového zbytku lidského SGLT2

## PATENTOVÉ NÁROKY

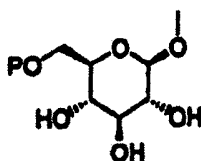
1. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát obecného vzorce



30 kde

R představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku, acylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku, hydroxymethylovou skupinu O-substituovanou acylovou skupinou s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku, nebo hydroxymethylovou skupinu O-substituovanou alkoxykarbonylovou skupinou s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku,

40 jeden z Q a T představuje skupinu obecného vzorce



45 kde P představuje atom vodíku, acylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku, acylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyk-



lickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku substituovanou alkoxylovou skupinou s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku, acylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku substituovanou alkoxykarbonylovou skupinou s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku substituovanou alkoxylovou skupinou s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku,

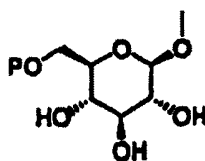
zatímco druhý představuje alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku substituovanou 1 až 3 stejnými nebo různými atomy halogenu;

$R^2$  představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku, alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku substituovanou 1 až 3 stejnými nebo různými atomy halogenu, nebo atom halogenu;

přičemž P nepředstavuje atom vodíku, když R představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku;

nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

2. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podle nároku 1, kde T představuje skupinu obecného vzorce



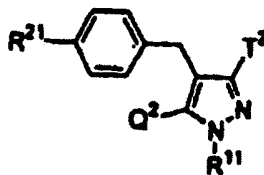
kde

P představuje atom vodíku, acylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku, acylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku substituovanou alkoxylovou skupinou s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku, acylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku substituovanou alkoxykarbonylovou skupinou s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku substituovanou alkoxylovou skupinou s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku a

Q představuje alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku substituovanou 1 až 3 stejnými nebo různými atomy halogenu;

nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

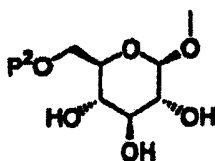
3. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podle nároku 1 obecného vzorce



$R^{11}$  představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku,

5

jeden z  $Q^2$  a  $T^2$  představuje skupinu obecného vzorce



kde

10

$P^2$  představuje acylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku, acylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku substituovanou alkoxylovou skupinou s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku, acylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku substituovanou alkoxykarbonylovou skupinou s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku substituovanou alkoxylovou skupinou s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku,

15

zatímco druhý představuje alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku, a

20

$R^{21}$  představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku, alkythioskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku,

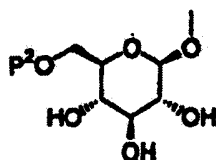
25

nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

30

4. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podle nároku 3, kde

$T^2$  představuje skupinu obecného vzorce



35

kde

$P^2$  představuje acylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku, acylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku substituovanou alkoxylovou skupinou s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku, acylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyk-

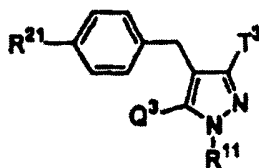
40

lickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku substituovanou alkoxykarbonylovou skupinou s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku substituovanou alkoxylovou skupinou s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku a

$Q^2$  představuje alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku,

nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

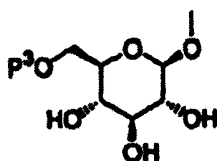
5. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podle nároku 3 obecného vzorce



kde

$R^{11}$  představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku,

jeden z  $Q^3$  a  $T^3$  představuje skupinu obecného vzorce



kde

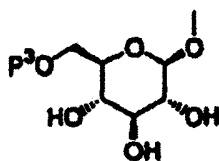
$P^3$  představuje acylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku nebo alkoxykarbonylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku

zatímco druhý představuje alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku, a

$R^{21}$  představuje alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkylthioskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku,

nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

6. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podle nároku 5, kde  $T^3$  představuje skupinu obecného vzorce



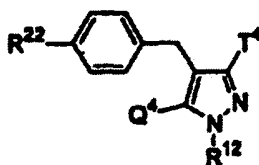
kde

5 P<sup>3</sup> představuje acylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku nebo alkoxykarbonylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku a

10 Q<sup>3</sup> představuje alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku,

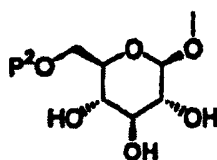
nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

15 7. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podle nároku 3 obecného vzorce



20 R<sup>12</sup> představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 3 atomy uhlíku,

jeden z Q<sup>4</sup> a T<sup>4</sup> představuje skupinu obecného vzorce



kde

25 P<sup>2</sup> představuje acylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku, acylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku substituovanou alkoxylovou skupinou s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku, acylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku substituovanou alkoxykarbonylovou skupinou s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku substituovanou alkoxylovou skupinou s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku,

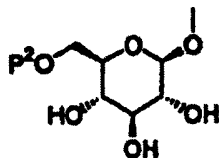
35 zatímco druhý představuje alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 3 atomy uhlíku, a

40 R<sup>22</sup> představuje alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkylthioskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 3 atomy uhlíku,

nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

8. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podle nároku 7, kde  $T^4$  představuje skupinu obecného vzorce

5



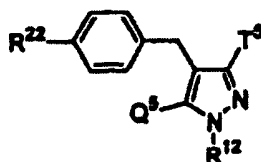
kde

10  $P^2$  představuje acylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku, acylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku substituovanou alkoxylovou skupinou s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku, acylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku substituovanou alkoxykarbonylovou skupinou s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku substituovanou alkoxylovou skupinou s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku a

20  $Q^4$  představuje alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 3 atomy uhlíku,

nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

25 9. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podle nároku 7 obecného vzorce



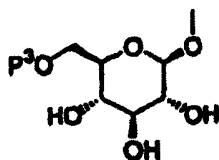
kde

30

$R^{12}$  představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 3 atomy uhlíku,

jeden z  $Q^5$  a  $T^5$  představuje skupinu obecného vzorce

35



kde

40  $P^3$  představuje acylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku nebo alkoxykarbonylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku

zatímco druhý představuje alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 3 atomy uhlíku, a

- 5 R<sup>22</sup> představuje alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 3 atomů uhlíku nebo alkylthioskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 3 atomů uhlíku,

nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

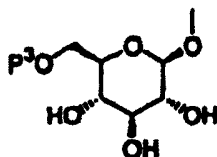
10

**10.** Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podle nároku 9,

kde

15

T<sup>5</sup> představuje skupinu obecného vzorce



kde

20

P<sup>3</sup> představuje acylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku nebo alkoxykarbonylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným nebo cyklickým řetězcem mající 2 až 7 atomů uhlíku a

25

Q<sup>5</sup> představuje alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 3 atomy uhlíku

nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

30

**11.** Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podle nároku 10, kterým je

4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-isopropyl-3-(6-O-methoxy-karbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-methylpyrazol,

3-(6-O-ethoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-isopropyl-5-methylpyrazol,

35

3-(6-O-isopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-isopropyl-5-methylpyrazol,

3-(6-O-isobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-isopropyl-5-methylpyrazol,

40

4-[(4-ethylfenyl)methyl]-1-isopropyl-3-(6-O-methoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-methylpyrazol,

3-(6-O-ethoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-ethylfenyl)methyl]-1-isopropyl-5-methylpyrazol,

4-[(4-ethylfenyl)methyl]-3-(6-O-isopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-isopropyl-5-methylpyrazol,

45

4-[(4-ethylfenyl)methyl]-3-(6-O-isobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-isopropyl-5-methylpyrazol,

4-[(4-ethoxyfenyl)methyl]-1-isopropyl-3-(6-O-methoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-methylpyrazol,

- 3-(6-O-ethoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-ethoxyfenyl)methyl]-1-isopropyl-5-methylpyrazol,  
 4-[(4-ethoxyfenyl)methyl]-3-(6-O-isopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-isopropyl-5-methylpyrazol,  
 5 4-[(4-ethoxyfenyl)methyl]-3-(6-O-isobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-isopropyl-5-methylpyrazol,  
 1-isopropyl-3-(6-O-methoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-methoxyfenyl)methyl]-5-methylpyrazol,  
 3-(6-O-ethoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-isopropyl-4-[(4-methoxyfenyl)methyl]-5-methylpyrazol,  
 10 3-(6-O-isopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-isopropyl-4-[(4-methoxyfenyl)methyl]-5-methylpyrazol,  
 3-(6-O-isobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-isopropyl-4-[(4-methoxyfenyl)methyl]-5-methylpyrazol,  
 15 1-isopropyl-3-(6-O-methoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-methyl-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]pyrazol,  
 3-(6-O-ethoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-isopropyl-5-methyl-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]pyrazol,  
 3-(6-O-isopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-isopropyl-5-methyl-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]pyrazol nebo  
 20 3-(6-O-isobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-isopropyl-5-methyl-4-[(4-methylthiofenyl)methyl]pyrazol.

- 12.** Glukopyranosyloxy-pyrazolový derivát podle nároku 11, kterým je  
 25 4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-isopropyl-3-(6-O-methoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-methylpyrazol,  
 3-(6-O-ethoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-isopropyl-5-methylpyrazol,  
 3-(6-O-isopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-isopropyl-5-methylpyrazol nebo  
 30 3-(6-O-isobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-isopropyl-5-methylpyrazol.

- 13.** Glukopyranosyloxy-pyrazolový derivát podle nároku 12, kterým je 3-(6-O-ethoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyfenyl)methyl]-1-isopropyl-5-methylpyrazol.  
 35

- 14.** Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje jako účinnou složku glukopyranosyloxy-pyrazolový derivát podle kteréhokoliv z nároků 1 až 13 nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl.  
 40

- 15.** Farmaceutická kompozice podle nároku 14 na použití jako inhibitor lidského SGL T2.

- 16.** Farmaceutická kompozice podle nároku 14 nebo 15 na použití jako činidlo pro prevenci nebo léčení choroby zvolené ze souboru sestávajícího z diabetes, diabetických komplikací a obezity.  
 45

- 17.** Farmaceutická kompozice podle nároku 16, kde chorobou je diabetes.

- 18.** Farmaceutická kompozice podle nároku 16, kde chorobou jsou diabetické komplikace.  
 50

19. Farmaceutická kompozice podle nároku 16, kde chorobou je obezita.

20. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 14 až 19, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je perorální formulací.

5

10

---

Konec dokumentu

---