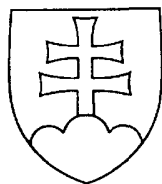


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **809-2003**
(22) Dátum podania prihlášky: **25. 12. 2001**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **5. 9. 2011**
Vestník ÚPV SR č.: **9/2011**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **2000-403534**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **28. 12. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **JP**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 1. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **1/2004**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **30. 8. 2011**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/JP01/11348**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/053573**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(11) Číslo dokumentu:

287786

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2011.01):

C07H 17/00
A61K 31/00
A61P 43/00
A61P 3/00
A61P 9/00
A61P 19/00
A61P 7/00

(73) Majiteľ: **KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD., Nagano, JP;**

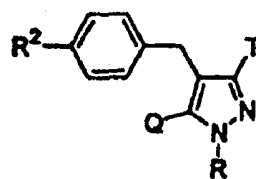
(72) Pôvodca: **Fujikura Hideki, Nagano, JP;**
Fushimi Nobuhiko, Nagano, JP;
Nishimura Toshihiro, Nagano, JP;
Nakabayashi Takeshi, Nagano, JP;
Isaji Masayuki, Nagano, JP;

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

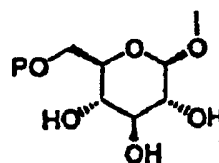
(54) Názov: **Glukopyranosyloxypyrazolový derivát, farmaceutická kompozícia alebo kombinácia s jeho obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:

Glukopyranosyloxypyrazolový derivát vzorca (I), kde R je H, alkyl s 1 až 6 C, acyl s 2 až 7 C, alkoxykarbonyl s 2 až 7 C, hydroxymetyl O-substituovaný acylom s 2 až 7 C, alebo O-substituovaný alkoxykarbonylom s 2 až 7 C, jeden z Q a T je skupina vzorca (A), kde P je H, acyl s 2 až 7 C substituovaný alkoxylom s 1 až 6 C, alkoxykarbonylom s 2 až 7 atómov uhlíka, alkoxykarbonyl s 2 až 7 C substituovaný alkoxylom s 1 až 6 C; a druhý je alkyl s 1 až 6 C, prípadne substituovaný 1 až 3 atómami halogénu; R² je H, alkyl s 1 až 6 C, prípadne substituovaný 1 až 3 atómami halogénu, alkoxy s 1 až 6 C, alkyltio s 1 až 6 C, alebo halogén; alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ. Farmaceutická kompozícia s obsahom tohto derivátu. Tento derivát alebo farmaceutická kompozícia na použitie ako inhibitor ľudského SGLT2, činidlo na prevenciu alebo liečenie choroby súvisiacej s hyperglykémiou, ako je diabetes a obezita. Farmaceutické kombinácie s obsahom tohto derivátu.



(I)



(A)

SK 287786 B6

Oblasť techniky

Vynález sa týka glukopyranosyloxypyrazolového derivátu, farmaceutickej kompozície alebo kombinácie s jeho obsahom a ich použitia ako liečiv alebo na výrobu liečiv, najmä na liečenie choroby súvisiacej s hyperglykémiou, ako je diabetes a obezita.

Doterajší stav techniky

Diabetes je jednou z chorôb súvisiacich so životným štýlom a najmä so zmenou stravovacích návykov a nedostatkom cvičení a fyzických aktivít. Pacientom trpiacim diabetom sa teda aplikuje terapia zahŕňajúca diétu stravu a cvičenie. Navyše, v prípadoch, keď je ťažké dodržiavať tento stravovací režim a uskutočňovať telesné cvičenia, je táto terapia súčasne doplnená liečbou pomocou liečiv. V súčasnosti sa ako antidiabetiká používajú biguanidy, sulfonyl-močoviny a zosilňovače inzulínovej senzitivity. Ale biguanidy a sulfonylmočoviny vykazujú v niektorých prípadoch nežiaduce vedľajšie účinky, akými sú napríklad acidóza z nahromadenej kyseliny mliečnej a hypoglykémia. V prípade použitia zosilňovačov inzulínovej senzitivity je možné v niektorých prípadoch pozorovať takéto nežiaduce účinky, akými sú napríklad edémy, a to tiež platí pre pokročilú obezitu. Na riešenie týchto problémov je teda potrebné vyvinúť antidiabetiká s novým mechanizmom.

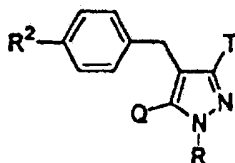
V posledných rokoch pokročil vývoj antidiabetík nového typu, ktoré podporujú vylučovanie urinálnej glukózy a znižujú hladinu krvnej glukózy tým, že bránia nadbytočnej reabsorpcii glukózy v obličkách (J. Clin. Invest., sv.79, str. 1510 - 1515 (1987)). Navyše bolo uverejnené, že SGLT2 (Na^+ /kotransportér glukózy 2) je prítomný v S1 segmente proximálneho tubulu obličiek a participuje najmä na reabsorpcii glukózy filtrovanej cez glomerulárny filter (J. Clin. Invest., Vol.93, str. 397 - 404 (1994)). Inhibujúca aktivita ľudského SGLT2 teda bráni reabsorpcii prebytku glukózy v obličkách, nasledovne podporuje vylučovanie prebytočnej glukózy prostredníctvom moču a normalizuje hladinu krvnej glukózy. Je teda žiaduci rýchly vývoj antidiabetík, ktoré majú potenciálnu inhibičnú aktivitu v ľudskom SGLT2 a majú nový mechanizmus. Navyše sa očakáva, že tieto činidlá, ktoré podporujú vylučovanie prebytku glukózy v moči a znižujú tak akumuláciu glukózy v tele, budú mať preventívne alebo zmierňujúce účinky na obezitu a močopudné účinky. Tieto činidlá sú navyše považované za použiteľné na prevenciu, liečbu alebo zmiernenie rôznych sprievodných chorôb, ktoré sa vyskytujú v súvislosti s diabetom alebo obezitou a sú spôsobené hyperglykémiou.

Pokiaľ ide o zlúčeniny majúce pyrazolovú skupinu, bolo publikované, že WAY-12 37 8 3 zvýšil množstvo vylúčenej glukózy u normálnych myši. Ale tieto účinky neboli preukázané u ľudí (J. Med. Chem., sv. 39, str. 3920 - 3928 (1996)).

Boli uskutočnené usilovné štúdie, ktorých cieľom bolo nájsť zlúčeniny, ktoré by mali inhibičnú aktivitu na ľudský SGLT2. Ako výsledok týchto štúdií boli nájdené zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

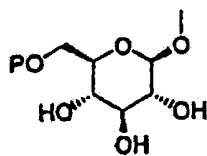
Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu podľa prvého aspektu v základnom uskutočnení i) je glukopyranosyloxypyrazolový derivát všeobecného vzorca (I)



kde

R predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka, hydroxymetylovú skupinu O-substituovanú acylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka, alebo O-substituovanú alkoxykarbonylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka, jeden z Q a T predstavuje skupinu všeobecného vzorca



kde P predstavuje atóm vodíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxykarbonylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka,

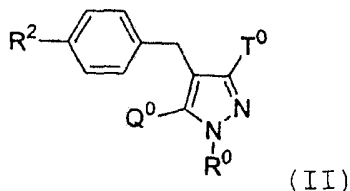
zatiaľ čo druhý predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka substituovanú rôznymi alebo rovnakými 1 až 3 atómami halogénu;

R^2 predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkyltióskupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka substituovanú rôznymi alebo rovnakými 1 až 3 atómami halogénu, alebo atóm halogénu;

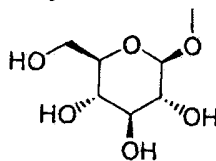
pričom P nepredstavuje atóm vodíka, keď R predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka;

alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ;
s vylúčením glukopyranosylpyrazolového derivátu, ktorým je 4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-5'-trifluórmetyl-3-O-(6-O-metoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyl)-1H-pyrazol alebo 4-[(4-etyltiofenyl)metyl]-5'-trifluórmetyl-3'-O-(6-O-metoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyl)-1H-pyrazol.

Vynález sa opiera o zistenie, že glukopyranosyloxyypyrazolové zlúčeniny všeobecného vzorca (I) definovaného skôr sa prevedú na deriváty glukopyranosyloxyypyrazolu reprezentované všeobecným vzorcom (II)



kde R^0 reprezentuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka, jeden z Q^0 a T^0 reprezentuje skupinu všeobecného vzorca (A')



(A')

zatiaľ čo druhý predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka substituovanú rôznymi alebo rovnakými 1 až 3 atómami halogénu; a R^2 má skôr uvedený význam, ako ich účinné formy *in vivo*, a vykazujú vynikajúcu inhibičnú aktivitu na ľudský SGLT2, ako bude zmienené.

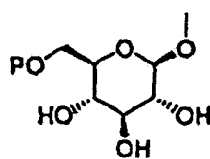
Prednostné uskutočnenia prvého aspektu predmetu vynálezu zahŕňajú najmä tieto uskutočnenia:

ii) glukopyranosyloxyypyrazolový derivát podľa uskutočnenia i), kde R predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka;

iii) glukopyranosyloxyypyrazolový derivát podľa uskutočnenia i), kde R^2 predstavuje alkoxylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka;

iv) glukopyranosyloxyypyrazolový derivát podľa uskutočnenia i), kde Q predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka;

v) glukopyranosyloxyypyrazolový derivát podľa uskutočnenia i), kde T predstavuje skupinu všeobecného vzorca



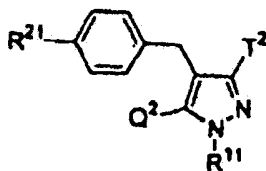
kde

P predstavuje atóm vodíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxykarbonylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka a

Q predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka substituovanú rôznymi alebo rovnakými 1 až 3 atómami halogénu;

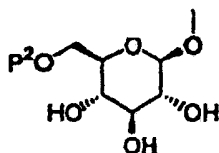
alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ;

vi) glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa uskutočnenia i) všeobecného vzorca



R¹¹ predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka,

jeden z Q² a T² predstavuje skupinu všeobecného vzorca



kde

P² predstavuje acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxykarbonylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka,

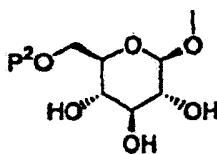
zatiaľ čo druhý predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka, a

R²¹ predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkyltioskupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka,

alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ;

vii) glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa uskutočnenia vi), kde

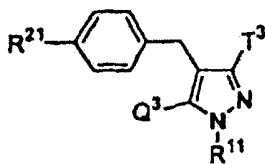
T² predstavuje skupinu všeobecného vzorca



kde

P² predstavuje acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka,

- atómov uhlíka substituovanú alkoxylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxykarbonylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka a
- 5 Q^2 predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka, alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ;
- viii) glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa uskutočnenia vi) všeobecného vzorca

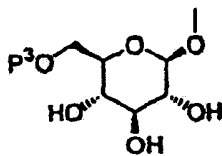


10

kde

R^{11} predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka,

jeden z Q^3 a T^3 predstavuje skupinu všeobecného vzorca



15

kde

P^3 predstavuje acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka alebo alkoxykarbonylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka

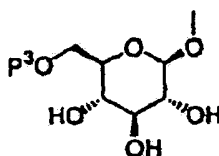
20 zatiaľ čo druhý predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka, a

R^{21} predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkyltioskupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka,

25 alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ;

ix) glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa uskutočnenia viii), kde

T^3 predstavuje skupinu všeobecného vzorca

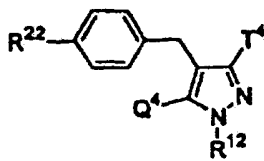


kde

30 P^3 predstavuje acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka alebo alkoxykarbonylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka a

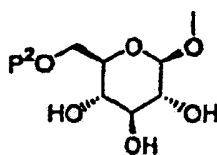
Q^3 predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka, alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ;

35 x) glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa uskutočnenia vi) všeobecného vzorca



R^{12} predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 3 atómy uhlíka,

jeden z Q^4 a T^4 predstavuje skupinu všeobecného vzorca



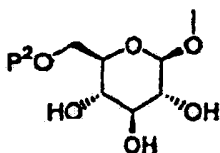
kde

P² predstavuje acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxykarbonylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka, zatiaľ čo druhý predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 3 atómy uhlíka, a

R²² predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkyltioskupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 3 atómy uhlíka, alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ;

xi) glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa uskutočnenia x), kde

T⁴ predstavuje skupinu všeobecného vzorca

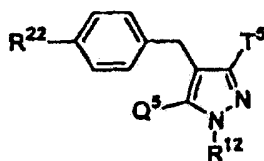


kde

P² predstavuje acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxykarbonylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka, alkoxy- karbonylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka a

Q⁴ predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 3 atómy uhlíka, alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ;

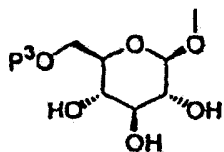
xii) glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa uskutočnenia x) všeobecného vzorca



kde

R¹² predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 3 atómy uhlíka,

jeden z Q⁵ a T⁵ predstavuje skupinu všeobecného vzorca



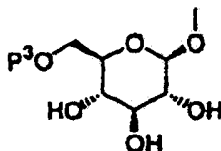
kde

P³ predstavuje acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka alebo alkoxykarbonylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka

zatiaľ čo druhý predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 3 atómy uhlíka, a

R²² predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 3 atómov uhlíka alebo alkyltioskupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 3 atómov uhlíka,

alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ;
xiii) glukopyranosyloxy-pyrazolový derivát podľa uskutočnenia xii, kde
T⁵ predstavuje skupinu všeobecného vzorca



kde

P³ predstavuje acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka alebo alkoxykarbonylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným, alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka a

Q⁵ predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 3 atómy uhlíka alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ;

xiv) glukopyranosyloxy-pyrazolový derivát podľa uskutočnenia xiii), ktorým je
4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-3-(6-O-metoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-metylpyrazol,
3-(6-O-etoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol,
3-(6-O-izopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpy-

razol,
3-(6-O-izobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpy-

razol,
4-[(4-etylfenyl)metyl]-1-izopropyl-3-(6-O-metoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-metylpyrazol,

3-(6-O-etoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-etylfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol,

4-[(4-etylfenyl)metyl]-3-(6-O-izopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-5-metylpyrazol,

4-[(4-etylfenyl)metyl]-3-(6-O-izobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-5-metylpyrazol,

4-[(4-etoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-3-(6-O-metoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-metylpyrazol,

3-(6-O-etoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-etoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol,

3-[(4-etoxyfenyl)metyl]-3-(6-O-izopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-5-metylpyrazol,

4-[(4-etoxyfenyl)metyl]-3-(6-O-izobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-5-metylpyrazol,

1-izopropyl-3-(6-O-metoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-metoxifyenyl)metyl]-5-metylpyrazol,

3-(6-O-etoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-4-[(4-metoxifyenyl)metyl]-5-metylpyrazol,

3-(6-O-izopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-4-[(4-metoxifyenyl)metyl]-5-metylpy-

razol,
3-(6-O-izobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-4-[(4-metoxifyenyl)metyl]-5-metylpyrazol,

1-izopropyl-3-(6-O-metoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-metyl-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]pyrazol,

3-(6-O-etoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-5-metyl-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]pyrazol,

3-(6-O-izopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-5-metyl-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]pyrazol

alebo
3-(6-O-izobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-5-metyl-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]pyrazol.

xv) glukopyranosyloxy-pyrazolový derivát podľa uskutočnenia xiv), ktorým je

3-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-3-(6-O-metoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-metylpy-

razol,
3-(6-O-etoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol,

3-(6-O-izopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpy-

razol alebo
3-(6-O-izobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpy-

razol.
xvi) glukopyranosyloxy-pyrazolový derivát podľa uskutočnenia xv), ktorým je 3-(6-O-etoxykarbonyl-β-D-

-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol.

Predmetom vynálezu podľa ďalšieho aspektu v základnom uskutočnení xvii) je farmaceutická kompozícia, ktorá obsahuje ako účinnú zložku glukopyranosyloxy-pyrazolový derivát podľa ktoréhokoľvek z uskutoč-

není i) až xvi) alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ.

Prednostné uskutočnenia tohto aspektu predmetu vynálezu zahŕňajú najmä tieto uskutočnenia:

xviii) farmaceutická kompozícia podľa uskutočnenia xvii) na použitie ako inhibitor ľudského SGL T2;

xvix) farmaceutická kompozícia podľa uskutočnenia xvii) alebo xviii) na použitie ako činidlo na prevenciu alebo liečenie choroby súvisiacej s hyperglykémiou;

xx) farmaceutická kompozícia podľa uskutočnenia xix), kde choroba súvisiaca s hyperglykémiou sa volí zo skupiny pozostávajúcej z diabetes, diabetických komplikácií, obezity, hyperinzulinémie, poruchy metabolizmu glukózy, hyperlipidémie, hypercholesterolémie, hypertriglyceridémie, poruchy metabolizmu lipidov, aterosklerózy, hypertenzie, hromadeného zlyhania srdca, edému, hyperuricémie a dny;

xxi) farmaceutická kompozícia podľa uskutočnenia xx), kde chorobou súvisiacou s hyperglykémiou je diabetes;

xxii) farmaceutická kompozícia podľa uskutočnenia xx), kde chorobou súvisiacou s hyperglykémiou sú diabetické komplikácie;

xxiii) farmaceutická kompozícia podľa uskutočnenia xx), kde chorobou súvisiacou s hyperglykémiou je obezita.

xxiv) farmaceutická kompozícia podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení xvii) až xxiii), ktorá je perorálnou formuláciou.

Podľa ďalšieho aspektu - uskutočnenia xxv) je predmetom vynálezu glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení i) až xvi) alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ na použitie na prevenciu alebo liečenie choroby súvisiacej s hyperglykémiou.

Ešte ďalším aspektom predmetu vynálezu (uskutočnenie xxvi)) je použitie glukopyranosyloxypyrazolového derivátu podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení i) až xvi) alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu farmaceutickej kompozície na prevenciu alebo liečenie choroby súvisiacej s hyperglykémiou.

Ešte ďalším aspektom predmetu vynálezu (uskutočnenie xxvii)) je farmaceutická kombinácia, ktorá obsahuje (A) glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení i) až xvi) alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a (B) aspoň jeden člen zvolený zo skupiny pozostávajúcej zo zosilňovača inzulínovej senzibility, inhibítora absorpcie glukózy, biguanidu, zosilňovača sekrécie inzulínu, inzulínového prípravku, antagonistu receptora glukagónu, činidla stimulujúceho kinázu inzulínového receptora, inhibítora tripeptidylpeptidázy II, inhibítora dipeptidylpeptidázy IV, inhibítora proteintyrosínfosfatázy-1B, inhibítora glykogenfosforylázy, inhibítora glukóza-6-fosfatázy, inhibítora fruktózabisfosfatázy, inhibítora pyruvátdehydrogenázy, inhibítora hepatickej glukoneogenézie, D-chiroinositolu, inhibítora glykogensyntázy kinázy-3, peptidu-1 glukagónového typu, analógu peptidu-1 glukagónového typu, agonistu peptidu-1 glukagónového typu, amylinu, analógu amylinu, agonistu amylinu, inhibítora aldózareduktázy, inhibítora tvorby konečných produktov pokročilej glykácie, inhibítora proteínkinázy C, antagonistu receptora kyseliny γ -aminomaslovej, antagonistu nátrievového kanálu, inhibítora transkripčného faktora NF- κ B, inhibítora lipidperoxidázy, inhibítora dipeptidázy N-acetylovanej- α -naviazanej-kyseliny, rastového faktora-I inzulínového typu, z krvných doštičiek odvodeného rastového faktora, analógu z krvných doštičiek odvodeného rastového faktora, epidermálneho rastového faktora, nervového rastového faktora, derivátu karnitínu, uridínu, 5-hydroxy-1-metylhydantoínu, EGB-761, bimoclomolu, sulodexidu, Y-128, hydroxymetylglutarylového inhibítora koenzým A reduktázy, derivátu kyseliny fibrovej, agonistu β 3-adrenoceptora, acyl-koenzým A cholesterol acyltransferázového inhibítora, probcolu, agonistu tyroidového hormonálneho receptora, inhibítora absorpcie cholesterolu, inhibítora lipázy, inhibítora mikrosomálneho triglyceridového prenosu proteínu, inhibítora lipoxigenázy, karnitínpalmitoyltransferázového inhibítora, inhibítora skvalensyntázy, zosilňovača nízko hustotného lipoproteínového receptora, derivátu kyseliny nikotínovej, zachycovača žlčovej kyseliny, inhibítora kotransportéra sodíka/žlčovej kyseliny, inhibítora cholesterol esterového transferového proteínu, látky potlačujúcej chuť na jedlo, inhibítora angiotenzínkonvertujúceho enzýmu, inhibítora neutrálnej endopeptidázy, antagonistu receptora angiotenzínu II, inhibítora endotelín-konvertujúceho enzýmu, antagonistu receptora endotelínu, diuretického činidla, antagonistu kalcia, vasodilatačného antihypertenzívneho činidla, sympatického blokačného činidla, centrálne pôsobiaceho antihypertenzívneho činidla, agonistu α 2-adrenoceptora, činidla pôsobiaceho proti zrážaniu krvi, inhibítora syntézy kyseliny močovej, urikozurického činidla a urinálneho alkalizéra.

Do rozsahu vynálezu patrí aj uskutočnenie xxviii), ktorým je farmaceutická kombinácia podľa uskutočnenia xxvii) na použitie na prevenciu alebo liečenie choroby súvisiacej s hyperglykémiou.

V prednostnom uskutočnení (xxix) je vo farmaceutickej kombinácii podľa uskutočnenia xxviii) účinnou zložkou inou ako glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení i) až xvi) alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ aspoň jeden člen zvolený zo skupiny pozostávajúcej zo zosilňovača inzulínovej senzibility, inhibítora absorpcie glukózy, biguanidu, zosilňovača sekrécie inzulínu, inzulínového prípravku, antagonistu receptora glukagónu, činidla stimulujúceho kinázu inzulínového receptora, inhibítora tripeptidylpeptidázy II, inhibítora dipeptidylpeptidázy IV, inhibítora proteintyrosínfosfatázy-1B, inhibítora glykogenfosforylázy, inhibítora glukóza-6-fosfatázy, inhibítora fruktózabisfosfatázy, inhibítora pyruvátdehydrogenázy, inhibítora hepatickej glukoneogenézie, D-chiroinositolu, inhibítora glykogensyntázy kinázy-3, peptidu-1 glukagónového typu, analógu peptidu-1 glukagónového typu, agonistu peptidu-1 glukagónového typu, amylinu, analógu amylinu, agonistu amylinu a látky potlačujúcej chuť na jedlo, a chorobou súvisiacou s hyperglykémiou je diabetes.

V prednostnom uskutočnení (xxx)) je vo farmaceutickej kombinácii podľa uskutočnenia xxix) účinnou zložkou inou ako glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení i) až xvi) alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ aspoň jeden člen zvolený zo skupiny pozostávajúcej zo zosilňovača inzulínovej senzibility, inhibítora absorpcie glukózy, biguanidu, zosilňovača sekrécie inzulínu, inzulínového prípravku, antagonistu receptora glukagónu, činidla stimulujúceho kinázu inzulínového receptora, inhibítora tripeptidylpeptidázy II, inhibítora dipeptidylpeptidázy IV, inhibítora proteíntyrosín-fosfatázy-1B, inhibítora glykogenfosforylázy, inhibítora glukóza-6-fosfatázy, inhibítora fruktózobisfosfatázy, inhibítora pyruvátdehydrogenázy, inhibítora hepatickej glukoneo-genézie, D-chiroinositolu, inhibítora glykogensyntázy kinázy-3, peptidu-1 glukagónového typu, analógu peptidu-1 glukagónového typu, agonistu peptidu-1 glukagónového typu, amylínu, analógu amylínu a agonistu amylínu.

V prednostnom uskutočnení (xxxi)) je vo farmaceutickej kombinácii podľa uskutočnenia xxx) účinnou zložkou inou ako glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení i) až xvi) alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ aspoň jeden člen zvolený zo skupiny pozostávajúcej zo; a najvýhodnejšia je kombinácia s aspoň jedným členom zo skupiny pozostávajúcej zo zosilňovača inzulínovej senzibility, inhibítora absorpcie glukózy, biguanidu, zosilňovača sekrécie inzulínu a inzulínového prípravku.

V prednostnom uskutočnení (xxxii)) je vo farmaceutickej kombinácii podľa uskutočnenia xxviii) účinnou zložkou inou ako glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení i) až xvi) alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ aspoň jeden člen zvolený zo skupiny pozostávajúcej zo zosilňovača inzulínovej senzibility, inhibítora absorpcie glukózy, biguanidu, zosilňovača sekrécie inzulínu, inzulínového prípravku, antagonistu receptora glukagónu, činidla stimulujúceho kinázu inzulínového receptora, inhibítora tripeptidylpeptidázy II, inhibítora dipeptidylpeptidázy IV, inhibítora proteíntyrosín-fosfatázy-1B, inhibítora glykogenfosforylázy, inhibítora glukóza-6-fosfatázy, inhibítora fruktózabisfosfatázy, inhibítora pyruvátdehydrogenázy, inhibítora hepatickej glukoneogenézie, D-chiroinositolu, inhibítora glykogensyntázy kinázy-3s, peptidu-1 glukagónového typu, analógu peptidu-1 glukagónového typu, agonistu peptidu-1 glukagónového typu, amylínu, analógu amylínu, agonistu amylínu, inhibítora aldózareduktázy, inhibítora tvorby konečných produktov pokročilej glykácie, inhibítora proteínkinázy C, antagonistu kyseliny γ -aminomaslovej, antagonistu nátrievového kanálu, inhibítora transkripčného faktora NF- κ B, inhibítora lipidperoxidázy, inhibítora N-acetylovanej- α -naviazanej-kyseliny-dipeptidázy, rastového faktora I inzulínového typu, z krvných doštičiek odvodeného rastového faktora, analógu z krvných doštičiek odvodeného rastového faktora, epidermálneho rastového faktora, nervového rastového faktora, derivátu karnitínu, uridínu, 5-hydroxy-1-metylhydantoínu, EGB-761, bimoclomolu, sulodexidu, Y-128, inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, inhibítora neutrálnej endopeptidázy, antagonistu receptora angiotenzínu II, inhibítora endotelín-konvertujúceho enzýmu, antagonistu receptora endotelínu a diuretického činidla; a chorobou súvisiacou s hyperglykémiou sú diabetické komplikácie.

V prednostnom uskutočnení (xxxiii)) je vo farmaceutickej kombinácii podľa uskutočnenia xxxii) účinnou zložkou inou ako glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení i) až xvi) alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ aspoň jeden člen zvolený zo skupiny pozostávajúcej z inhibítora aldózareduktázy, inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, inhibítora neutrálnej endopeptidázy a antagonistu receptora angiotenzínu II.

V prednostnom uskutočnení (xxxiv)) je vo farmaceutickej kombinácii podľa uskutočnenia xxviii) účinnou zložkou inou ako glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení i) až xvi) alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ aspoň jeden člen zvolený zo skupiny pozostávajúcej zo zosilňovača inzulínovej senzibility, inhibítora absorpcie glukózy, biguanidu, zosilňovača sekrécie inzulínu, inzulínového prípravku, antagonistu receptora glukagónu, činidla stimulujúceho kinázu inzulínového receptora, inhibítora tripeptidylpeptidázy II, inhibítora dipeptidylpeptidázy IV, inhibítora proteíntyrosínfosfatázy-1B, inhibítora glykogenfosforylázy, inhibítora glukóza-6-fosfatázy, inhibítora fruktózabisfosfatázy, inhibítora pyruvátdehydrogenázy, inhibítora hepatickej glukoneogenézie, D-chiroinositolu, inhibítora glykogensyntázy kinázy-3, peptidu-1 glukagónového typu, analógu peptidu-1 glukagónového typu, agonistu peptidu-1 glukagónového typu, amylínu, analógu amylínu, agonistu amylínu, agonistu β_3 -adrenoceptoru a činidla potláčajúceho chuť do jedla; a chorobou súvisiacou s hyperglykémiou je obezita.

V prednostnom uskutočnení (xxxv)) je vo farmaceutickej kombinácii podľa uskutočnenia xxxiv) účinnou zložkou inou ako glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení i) až xvi) alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ aspoň jeden člen zvolený zo skupiny pozostávajúcej z agonistu β_3 -adrenoceptoru a činidla potláčajúceho chuť do jedla.

V prednostnom uskutočnení (xxxvi)) je vo farmaceutickej kombinácii podľa uskutočnenia xxxv) činidlom potláčajúcim chuť do jedla je liečivo zvolené zo skupiny pozostávajúcej z inhibítora spätného vychytávania monoamínu, inhibítora spätného vychytávania serotonínu, látky stimulujúcej uvoľňovanie serotonínu, agonistu serotonínu, inhibítora spätného vychytávania noradrenalinu, látky stimulujúcej uvoľňovanie noradrenalinu, agonistu α_1 -adrenoceptoru, agonistu α_2 -adrenoceptoru, agonistu dopamínu, antagonistu receptora kanna-binoidu, antagonistu receptora kyseliny γ -aminomaslovej, antagonistu H_3 -histamínu, L-histidínu, leptínu,

analógu leptínu, agonistu receptora leptínu, agonistu receptora melanokortínu, hormónu stimulujúceho γ -melanocyt, kokaínom a amfetaminom regulovaného transkriptu, mahagónového proteínu, agonistu enterostatínu, kalcitonínu, génom kalcitonínu uvoľneného peptidu, bombesínu, agonistu cholecystokinínu, hormónu uvoľňujúceho kortikotropín, analógu hormónu uvoľňujúceho kortikotropín, agonistu hormónu uvoľňujúceho kortikotropín, urokortínu, somatostatínu, analógu somatostatínu, agonistu receptora somatostatínu, neurotrofného faktora odvodeného z mozgu, ciliárneho neurotrofného faktora, hormónu uvoľňujúceho tyrotropín, neurotenzínu, sauvagínu, antagonistu neuropeptidu Y, antagonistu opiátového peptidu, antagonistu galanínu, antagonistu hormónu koncentrujúceho melanín, inhibítora proteín odvodeného z aguti a antagonistu receptora orexínu.

V uskutočnení xxxvii) je predmetom vynálezu glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení i) až xvi) alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ, ako zložka (A) a ako zložka (B) aspoň jeden člen zvolený zo skupiny pozostávajúcej zo zosilňovača inzulínovej senzibility, inhibítora absorpcie glukózy, biguanidu, zosilňovača sekrécie inzulínu, inzulínového prípravku, antagonistu receptora glukagónu, činidla stimulujúceho kinázu inzulínového receptora, inhibítora tripeptidylpeptidázy II, inhibítora dipeptidylpeptidázy IV, inhibítora proteintyrosínfosfatázy-1B, inhibítora glykogenfosforylázy, inhibítora glukóza-6-fosfatázy, inhibítora fruktózabisfosfatázy, inhibítora pyruvátdehydrogenázy, inhibítora hepatickej glukoneogenézie, D-chiroinositolu, inhibítora glykogensyntázy kinázy-3, peptidu-1 glukagónového typu, analógu peptidu-1 glukagónového typu, agonistu peptidu-1 glukagónového typu, amylinu, analógu amylinu, agonistu amylinu, inhibítora aldózareduktázy, inhibítora tvorby konečných produktov pokročilej glykácie, inhibítora proteínkinázy C, antagonistu receptora kyseliny γ -aminomaslovej, antagonistu nátriového kanálu, inhibítora transkripčného faktora NF- κ B, inhibítora lipidperoxidázy, inhibítora dipeptidázy N-acetylovanej- α -naviazanej-kyseliny, rastového faktora-I inzulínového typu, z krvných doštičiek odvodeného rastového faktora, analógu z krvných doštičiek odvodeného rastového faktora, epidermálneho rastového faktora, nervového rastového faktora, derivátu karnitínu, uridínu, 5-hydroxy-1-metylhydantoínu, EGB-761, bimoclomolu, sulodexidu, Y-128, hydroxymetylglutarylového inhibítora koenzým A reduktázy, derivátu kyseliny fibrovej, agonistu β 3-adrenoceptora, acyl-koenzým A cholesterol acyltransferázového inhibítora, probcolu, agonistu tyroidového hormonálneho receptora, inhibítora absorpcie cholesterolu, inhibítora lipázy, inhibítora mikrosomálneho triglyceridového prenosu proteínu, inhibítora lipoxygenázy, karnitínpalmitoyltransferázového inhibítora, inhibítora skvalensyntázy, zosilňovača nízko hustotného lipoproteínového receptora, derivátu kyseliny nikotínovej, zachycovača žlčovej kyseliny, inhibítora kotransportéra sodíka/žlčovej kyseliny, inhibítora cholesterol esterového transferového proteínu, látky potláčajúcej chuť do jedla, inhibítora angiotenzínkonvertujúceho enzýmu, inhibítora neutrálnej endopeptidázy, antagonistu receptora angiotenzínu II, inhibítora endotelínkonvertujúceho enzýmu, antagonistu receptora endotelínu, diuretického činidla, antagonistu kalcia, vasodilatačného antihypertenzívneho činidla, sympatického blokačného činidla, centrálné pôsobiaceho antihypertenzívneho činidla, agonistu α 2-adrenoceptora, činidla pôsobiaceho proti zrážaniu krvi, inhibítora syntézy kyseliny močovej, urikozurického činidla a urinálneho alkalizéra, na použitie na prevenciu alebo liečenie choroby súvisiacej s hyperglykémiou.

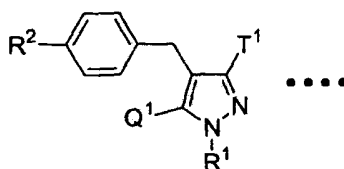
V uskutočnení xxxviii) je predmetom vynálezu použitie glukopyranosyloxypyrazolového derivátu podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení i) až xvi) alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli, ako zložky (A) a ako zložky (B) aspoň jedného člena zvoleného zo skupiny pozostávajúcej zo zosilňovača inzulínovej senzibility, inhibítora absorpcie glukózy, biguanidu, zosilňovača sekrécie inzulínu, inzulínového prípravku, antagonistu receptora glukagónu, činidla stimulujúceho kinázu inzulínového receptora, inhibítora tripeptidylpeptidázy II, inhibítora dipeptidylpeptidázy IV, inhibítora proteintyrosínfosfatázy-1B, inhibítora glykogenfosforylázy, inhibítora glukóza-6-fosfatázy, inhibítora fruktózabisfosfatázy, inhibítora pyruvátdehydrogenázy, inhibítora hepatickej glukoneogenézie, D-chiroinositolu, inhibítora glykogensyntázy kinázy-3, peptidu-1 glukagónového typu, analógu peptidu-1 glukagónového typu, agonistu peptidu-1 glukagónového typu, amylinu, analógu amylinu, agonistu amylinu, inhibítora aldózareduktázy, inhibítora tvorby konečných produktov pokročilej glykácie, inhibítora proteínkinázy C, antagonistu receptora kyseliny γ -aminomaslovej, antagonistu nátriového kanálu, inhibítora transkripčného faktora NF- κ B, inhibítora lipidperoxidázy, inhibítora dipeptidázy N-acetylovanej- α -naviazanej-kyseliny, rastového faktora-I inzulínového typu, z krvných doštičiek odvodeného rastového faktora, analógu z krvných doštičiek odvodeného rastového faktora, epidermálneho rastového faktora, nervového rastového faktora, derivátu karnitínu, uridínu, 5-hydroxy-1-metylhydantoínu, EGB-761, bimoclomolu, sulodexidu, Y-128, hydroxymetylglutarylového inhibítora koenzým A reduktázy, derivátu kyseliny fibrovej, agonistu β 3-adrenoceptora, acyl-koenzým A cholesterol acyltransferázového inhibítora, probcolu, agonistu tyroidového hormonálneho receptora, inhibítora absorpcie cholesterolu, inhibítora lipázy, inhibítora mikrosomálneho triglyceridového prenosu proteínu, inhibítora lipoxygenázy, karnitínpalmitoyltransferázového inhibítora, inhibítora skvalensyntázy, zosilňovača nízko hustotného lipoproteínového receptora, derivátu kyseliny nikotínovej, zachycovača žlčovej kyseliny, inhibítora kotransportéra sodíka/žlčovej kyseliny, inhibítora cholesterol esterového transferového proteínu, látky potláčajúcej chuť do jedla, inhibítora angiotenzínkonvertujúceho enzýmu, inhibítora neutrálnej endopeptidázy, antagonistu receptora angiotenzínu II, inhibító-

ra endotelín-konvertujúceho enzýmu, antagonistu receptora endotelínu, diuretického činidla, antagonistu kalcia, vasodilatačného antihypertenzívneho činidla, sympatického blokačného činidla, centrálne pôsobiaceho antihypertenzívneho činidla, agonistu $\alpha 2$ -adrenoceptora, činidla pôsobiaceho proti zrážaniu krvi, inhibítora syntézy kyseliny močovej, urikozurického činidla a urinálneho alkalizéra, na výrobu farmaceutickej kompozície na prevenciu alebo liečenie choroby súvisiacej s hyperglykémiou.

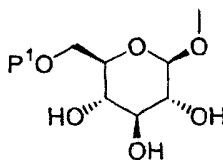
V ďalšom opise je vynález objasňovaný v širšom kontexte ako zodpovedá rozsahu, ktorý je skutočne predmetom tohto vynálezu. Výslovne sa preto uvádza, že do rozsahu vynálezu patria len aspekty explicitne uvedené skôr, a iba tie sú tiež predmetom pripojených patentových nárokov. Nasledujúci opis má len ilustratívny význam.

Zlúčenina vzorca (I) je preliečivom zlúčeniny vzorca (II). V rámci vynálezu výraz „preliečivo“ znamená zlúčeninu, ktorá sa *in vivo* prevedie na glukopyranosyloxypyrazolový derivát reprezentovaný uvedeným všeobecným vzorcom (II) ako jeho aktívnu formu. Ako príklady skupín tvoriacich preliečivá, v prípadoch skupín, ktoré sa nachádzajú na hydroxyskupine, sa spravidla použijú hydroxyskupinu chrániace skupiny, napríklad nižšia acylová skupina, nižšia alkoxyskupinou substituovaná (nižšia acylová) skupina, nižšia alkoxykarbonylovou skupinou substituovaná (nižšia acylová) skupina, nižšia alkoxykarbonylová skupina a nižšia alkoxykupinou substituovaná (nižšia alkoxykarbonylová) skupina, a v prípade skupín, ktoré sa nachádzajú na atóme dusíka, je možné ako príklady uviesť skupiny chrániace aminoskupinu, ktoré sa spravidla používajú ako skupiny tvoriace preliečivá, napríklad nižšiu acylovú skupinu, nižšiu alkoxykarbonylovú skupinu, nižšiu acyloxymetylovú skupinu a nižšiu alkoxykarbonyloxymetylovú skupinu.

Ako deriváty glukopyranosyloxypyrazolu reprezentované skôr uvedeným všeobecným vzorcom (I), je možné napríklad zmieniť zlúčeniny všeobecného vzorca:



kde R^1 reprezentuje atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu, nižšiu acylovú skupinu, nižšiu alkoxykarbonylovú skupinu, nižšiu acyloxymetylovú skupinu alebo nižšiu alkoxykarbonyloxymetylovú skupinu; jeden z Q^1 a T^1 reprezentuje skupinu všeobecného vzorca:



(kde P^1 reprezentuje atóm vodíka, nižšiu acylovú skupinu, nižšiu alkoxyskupinou substituovanú (nižšiu acylovú) skupinu, nižšiu alkoxykarbonylovou skupinou substituovanú (nižšiu acylovú) skupinu, nižšiu alkoxykarbonylovú skupinu alebo nižšiu alkoxyskupinou substituovanú (nižšiu alkoxykarbonylovú) skupinu, zatiaľ čo druhý reprezentuje nižšiu alkylovú skupinu alebo halogén (nižšiu alkylovú) skupinu; R^2 reprezentuje atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu, nižšiu alkoxyskupinu, nižšiu alkyltioskupinu, halogén (nižšiu alkylovú) skupinu alebo atóm halogénu; a to pod podmienkou, že pokiaľ P^1 nereprezentuje atóm vodíka, potom R^1 reprezentuje atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu.

V rámci vynálezu výraz „nižšia alkylová skupina“ znamená alkylovú skupinu s priamym alebo vetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka, akou je napríklad metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina, butylová skupina, izobutylová skupina, *sek.* butylová skupina, *terc.* butylová skupina, pentylová skupina, izopentylová skupina, neopentylová skupina, *terc.* pentylová skupina, hexylová skupina a podobne; výraz „nižšia alkoxyskupina“ znamená alkoxyskupinu s priamym alebo vetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka, akou je napríklad metoxyskupina, etoxyskupina, propoxyskupina, izopropoxyskupina, butoxyskupina, izobutoxyskupina, *sek.* butoxyskupina, *terc.* butoxyskupina, pentyloxyskupina, izopentyloxyskupina, neopentyloxyskupina, *terc.* pentyloxyskupina, hexyloxyskupina a podobne; a výraz „nižšia alkyltioskupina“ znamená alkyltioskupinu s priamym alebo vetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka, akou je napríklad metyltioskupina, etyltioskupina, propyltioskupina, izopropyltioskupina, butyltioskupina, izobutyltioskupina, *sek.* butyltioskupina, *terc.* butyltioskupina, pentyltioskupina, izopentyltioskupina, neopentyltioskupina, *terc.* pentyltioskupina, hexylyltioskupina a podobne. Výraz „atóm halogénu“ znamená atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu alebo atóm jódu; a výraz „halogén (nižšia alkylová) skupina“ znamená skôr definovanú nižšiu alkylovú skupinu substituovanú 1 až 3 atómami halogénov, ktoré sú rôzne alebo rovnaké. Výraz „nižšia acylová skupina“ znamená acylovú skupinu s priamym alebo vetveným reťazcom

alebo cyklickú acylovú skupinu majúcu 2 až 7 atómov uhlíka, akou je napríklad acetylová skupina, propionyllová skupina, butyrylová skupina, izobutyrylová skupina, pivaloylová skupina, hexanoylová skupina a cyklohexylkarbonylová skupina; a výraz „nižšia alkoxy skupinou substituovaná (nižšia acylová) skupina“ znamená skôr definovanú nižšiu acylovú skupinu substituovanú už definovanou nižšou alkoxy skupinou. Výraz „nižšia alkoxykarbonylová skupina“ znamená alkoxykarbonylovú skupinu s priamym alebo vetveným reťazcom alebo cyklickú alkoxykarbonylovú skupinu majúcu 2 až 7 atómov uhlíka, akou je napríklad metoxykarbonylová skupina, etoxykarbonylová skupina, izopropoxykarbonylová skupina, izobutyloxykarbonylová skupina a cyklohexyloxykarbonylová skupina; výraz „nižšia alkoxykarbonylovou skupinou substituovaná (nižšia acylová) skupina“ znamená skôr definovanú nižšiu acylovú skupinu substituovanú už definovanou nižšou alkoxykarbonylovou skupinou, akou je napríklad 3-(etoxycarbonyl)propionyllová skupina; a výraz „nižšia alkoxy skupinou substituovaná (nižšia alkoxykarbonylová) skupina“ znamená skôr definovanú nižšiu alkoxykarbonylovú skupinu substituovanú už definovanou alkoxy skupinou, akou je napríklad 2-metoxetoxycarbonylová skupina. Ďalej výraz „nižšia acyloxymetylová skupina“ znamená hydroxymetylovú skupinu O-substituovanú skôr definovanou nižšou acylovou skupinou; a výraz „nižšia alkoxykarbonyloxymetylová skupina“ znamená hydroxymetylovú skupinu O-substituovanú už definovanou nižšou alkoxykarbonylovou skupinou.

V prípade substituentu R sú za výhodné považované atóm vodíka alebo alkylová skupina s priamym alebo vetveným reťazcom majúca 1 až 3 atómy uhlíka; výhodnejšie sú atóm vodíka, etylová skupina, propyllová skupina alebo izopropyllová skupina; a najvýhodnejšia je izopropyllová skupina, a to vďaka svojej metabolickej stabilite v S9 frakcii ľudskej pečene. V prípade substituentu R² sú výhodné alkylová skupina s priamym alebo vetveným reťazcom majúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupina s priamym alebo vetveným reťazcom majúca 1 až 3 atómy uhlíka, alebo alkyltiostupina s priamym alebo vetveným reťazcom majúca 1 až 3 atómy uhlíka; a výhodnejšie sú etylová skupina, etoxy skupina, izopropoxy skupina, metoxy skupina alebo metyltiostupina. Pri substituentoch Q a T, je výhodné, pokiaľ substituent Q znamená nižšiu alkylovú skupinu alebo halogén (nižšiu alkylovú) skupinu. Z nich je výhodná nižšia alkylová skupina; výhodnejšia je alkylová skupina s priamym alebo vetveným reťazcom majúca 1 až 3 atómy uhlíka; a najvýhodnejšia je metylová skupina. Pri substituentoch P sú výhodné nižšia acylová skupina a nižšia alkoxykarbonylová skupina; výhodnejšia je nižšia alkoxykarbonylová skupina; a najvýhodnejšia je alkoxykarbonylová skupina s priamym alebo vetveným reťazcom majúca 2 až 5 atómov uhlíka. Konkrétne sú výhodné metoxykarbonylová skupina, etoxykarbonylová skupina, izopropoxykarbonylová skupina alebo izobutoxykarbonylová skupina.

Ako výhodné zlúčeniny podľa vynálezu je možné uviesť:

4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-3-(6-O-metoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-metylpyrazol, 3-(6-O-etoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol, 3-(6-O-izopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol, 3-(6-O-izobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol, 4-[(4-etylfenyl)metyl]-1-izopropyl-3-(6-O-metoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-metylpyrazol, 3-(6-O-etoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-etylfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol, 4-[(4-etylfenyl)metyl]-3-(6-O-izopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-5-metylpyrazol, 4-[(4-etylfenyl)metyl]-3-(6-O-izobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-5-metylpyrazol, 4-[(4-etoxifyfenyl)metyl]-1-izopropyl-3-(6-O-metoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-metylpyrazol, 3-(6-O-etoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-etoxifyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol, 4-[(4-etoxifyfenyl)metyl]-3-(6-O-izopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-5-metylpyrazol, 4-[(4-etoxifyfenyl)metyl]-3-(6-O-izobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-5-metylpyrazol, 1-izopropyl-3-(6-O-metoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-metoxifyfenyl)metyl]-5-metylpyrazol, 3-(6-O-etoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-4-[(4-metoxifyfenyl)metyl]-5-metylpyrazol, 3-(6-O-izopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-4-[(4-metoxifyfenyl)metyl]-5-metylpyrazol, 1-izopropyl-3-(6-O-metoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-metyl-4-[(4-metylthiofenyl)metyl]pyrazol, 3-(6-O-etoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-5-metyl-4-[(4-metylthiofenyl)metyl]pyrazol, 3-(6-O-izopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-5-metyl-4-[(4-metylthiofenyl)metyl]pyrazol, 3-(6-O-izobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-5-metyl-4-[(4-metylthiofenyl)metyl]pyrazol; výhodnejšími zlúčeninami podľa vynálezu sú: 4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-3-(6-O-metoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-metylpyrazol, 3-(6-O-etoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol, 3-(6-O-izopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol,

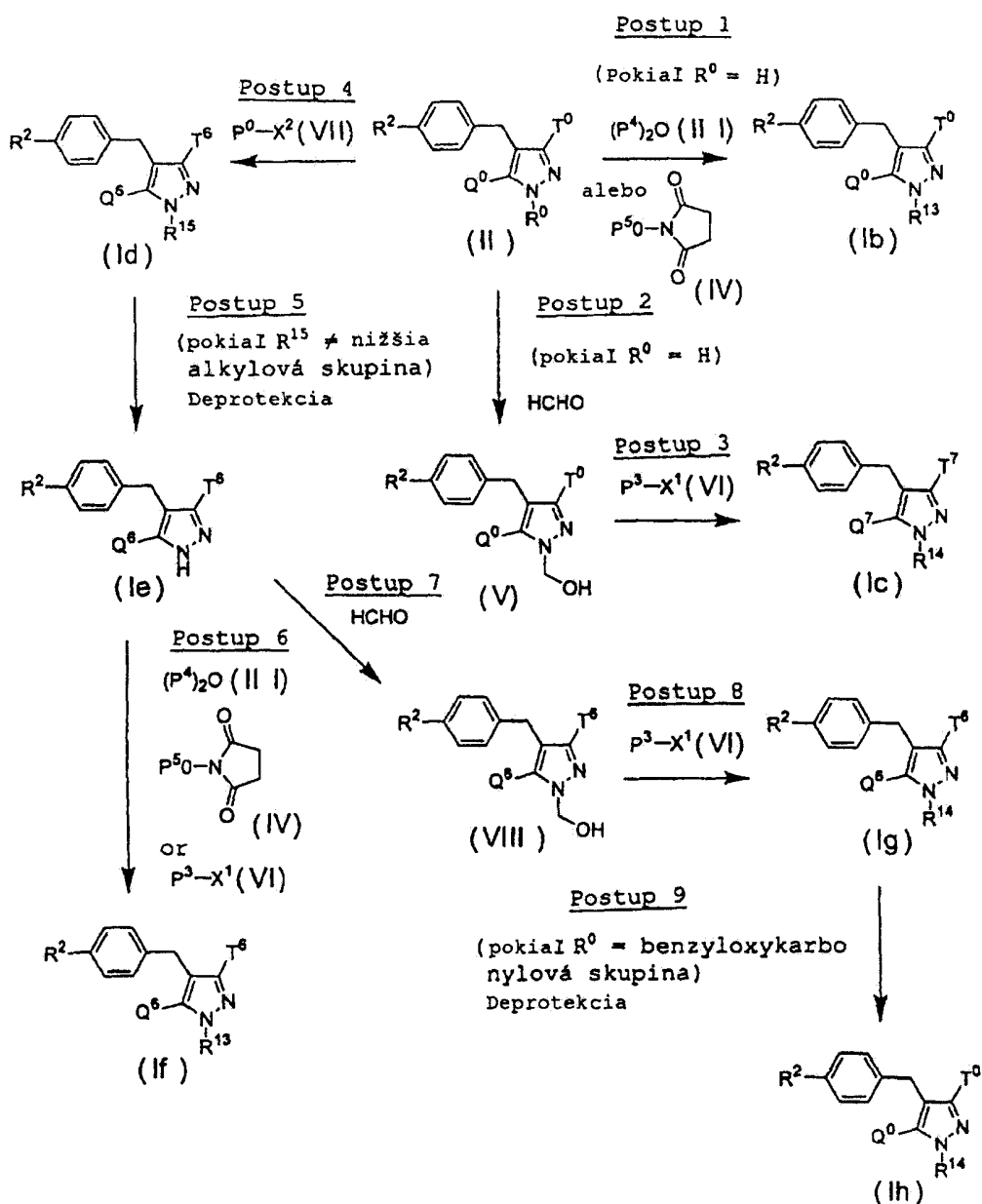
3-(6-*O*-izobutoxykarbonyl- β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol; a

ako najvýhodnejšiu zlúčeninu podľa vynálezu je možné označiť

3-(6-*O*-etoxykarbonyl- β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol.

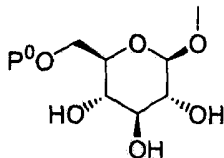
- 5 Zlúčeniny reprezentované skôr uvedeným všeobecným vzorcom (I) podľa vynálezu je možné pripraviť zavedením skupín chrániacich hydroxyskupinu a/alebo aminoskupinu, ktoré je možné spravidla použiť ako preliečivo, na hydroxyskupinu a/alebo atóm dusíka glukopyranosyloxy-pyrazolového derivátu reprezentovaného už uvedeným všeobecným vzorcom (II), pričom toto zavedenie sa realizuje v danom odbore bežným spôsobom.

- 10 Zlúčeniny podľa vynálezu je možné napríklad pripraviť tak, že sa v nasledujúcom postupe alebo v analógických postupoch použije glukopyranosyloxy-pyrazolový derivát reprezentovaný už uvedeným všeobecným vzorcom (II):

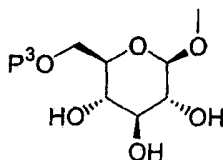


- 15 kde P^0 reprezentuje skupinu chrániacu hydroxyskupinu, akou je napríklad nižšia acylová skupina, nižšia alkoxykarbonylovou skupinou substituovaná (nižšia acylová) skupina, nižšia alkoxykarbonylová skupina, nižšia alkoxykarbonylová skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina; P^3 reprezentuje nižšiu acylovú skupinu alebo

- bo nižšiu alkoxykarbonylovú skupinu; P^4 reprezentuje nižšiu acylovú skupinu; P^5 reprezentuje nižšiu alkoxykarbonylovú skupinu; R^{13} reprezentuje nižšiu acylovú skupinu alebo nižšiu alkoxykarbonylovú skupinu; R^{14} reprezentuje nižšiu acyloxymetylovú skupinu alebo nižšiu alkoxykarbonyloxymetylovú skupinu; R^{15} reprezentuje skupinu chrániacu aminoskupinu, akou je napríklad nižšia alkylová skupina, nižšia acylová skupina, nižšia alkoxyskupinou substituovaná (nižšia acylová) skupina, nižšia alkoxykarbonylovou skupinou substituovaná (nižšia acylová) skupina, nižšia alkoxykarbonylová skupina, nižšia alkoxyskupinou substituovaná (nižšia alkoxykarbonylová) skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina; jeden z Q^6 a T^6 reprezentuje skupinu všeobecného vzorca:



- 10 (kde P^0 má skôr definovaný význam), zatiaľ čo druhý reprezentuje nižšiu alkylovú skupinu alebo halogén (nižšiu alkylovú) skupinu; jeden z Q^7 a T^7 reprezentuje skupinu všeobecného vzorca:



- 15 (kde P^3 má skôr definovaný význam), zatiaľ čo druhý reprezentuje nižšiu alkylovú skupinu alebo halogén (nižšiu alkylovú) skupinu; X^1 a X^2 reprezentujú odstupujúcu skupinu, napríklad atóm brómu alebo atóm chlóru; a R^0 , R^2 , Q^0 a T^0 majú skôr definované významy.

Postup 1

- Preliečivo reprezentované uvedeným všeobecným vzorcom (Ib) je možné pripraviť zavedením ochrany na atóm dusíka glukopyranosyloxypyrazolového derivátu reprezentovaného uvedeným všeobecným vzorcom (II) pomocou anhydridu alifatickej kyseliny reprezentovaného uvedeným všeobecným vzorcom (III) v alifatickej kyseline, akou je napríklad kyselina octová spravidla pri 0 °C až refluxnej teplote spravidla počas 30 min. až 1 dňa, alebo alternatívne, zavedením ochrany na atóm dusíka glukopyranosyloxypyrazolového derivátu reprezentovaného uvedeným všeobecným vzorcom (II) pomocou sukcinimidového derivátu reprezentovaného uvedeným všeobecným vzorcom (IV) v inertnom rozpúšťadle, akým je napríklad tetrahydrofurán spravidla pri teplote miestnosti až refluxnej teplote počas spravidla 1 h až 1 dňa. Reakčný čas je možné vhodne upraviť v závislosti od použitého východiskového materiálu, rozpúšťadla a reakčnej teploty.

Postup 2

- 30 Zlúčeninu reprezentovanú uvedeným všeobecným vzorcom (V) je možné pripraviť zavedením hydroxymetylovej skupiny na atóm dusíka glukopyranosyloxypyrazolového derivátu reprezentovaného uvedeným všeobecným vzorcom (II) s použitím formaldehydu v rozličných rozpúšťadlách. Ako rozpúšťadlo použiteľné na danú reakciu je možné ilustratívne zmieniť vodu, metanol, etanol, tetrahydrofurán, dichlórmetán, etylacetát, *N,N*-dimetylformamid, acetonitril, zmesi týchto rozpúšťadiel a podobne. Reakčná teplota sa spravidla pohybuje od 0 °C do refluxnej teploty, a reakčný čas sa spravidla pohybuje od 30 min. do 1 dňa, pričom sa môže upravovať v závislosti od použitého východiskového materiálu, rozpúšťadla a reakčnej teploty.

Postup 3

- 40 Preliečivo reprezentované uvedeným všeobecným vzorcom (Ic) je možné pripraviť zavedením ochrany na hydroxymetylovú skupinu zlúčeniny reprezentovanej uvedeným všeobecným vzorcom (V) pomocou reakčného činidla poskytujúceho túto ochranu reprezentovaného uvedeným všeobecným vzorcom (VI) za prítomnosti bázy, akou je napríklad pyridín, trietylamín, *N,N*-diizopropyletylamín, pikolín, lutidín, kolidín, chinuklidín, 1,2,2,6,6-pentametylpiperidín alebo 1,4-diazabicyclo[2.2.2]oktán, v inertnom rozpúšťadle alebo za absencie rozpúšťadla. Ako ilustratívny príklad rozpúšťadla použiteľného v prípade tejto reakcie je možné zmieniť dichlórmetán, acetonitril, etylacetát, diizopropyleter, chlórform, tetrahydrofurán, 1,2-dimetoxetán, 1,4-dioxán, acetón, *tert*-butanol, zmesi týchto rozpúšťadiel a podobne. Reakčná teplota sa spravidla pohybuje od

-40 °C do refluxnej teploty a reakčný čas sa spravidla pohybuje od 30 min. do 2 dní, pričom sa môže upravovať v závislosti od použitého východiskového materiálu, rozpúšťadla a reakčnej teploty.

Postup 4

5 Preliečivo reprezentované uvedeným všeobecným vzorcom (Id) alebo s ním analogickú zlúčeninu je možné pripraviť zavedením ochrany na hydroxymetylovú skupinu, alebo na atóm dusíka a hydroxymetylovú skupinu glukopyranosyloxypyrazolového derivátu reprezentovaného uvedeným všeobecným vzorcom (II) s použitím reakčného činidla poskytujúceho túto ochranu reprezentovaného uvedeným všeobecným vzorcom (VII), a to za prítomnosti bázy, akou je napríklad pyridín, trietylamin, *N,N*-diizopropyletylamin, pikolín, lutidín, kolidín, chinuklidín, 1,2,2,6,6-pentametylpiperidín alebo 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktán, v inertnom rozpúšťadle alebo za absencie rozpúšťadla. Ako ilustratívny príklad rozpúšťadla použiteľného v prípade tejto reakcie je možné zmieniť dichlórmetán, acetonitril, etylacetát, diizopropyléter, chlórform, tetrahydrofurán, 1,2-dimetoxyetán, 1,4-dioxán, acetón, *tert*.butanol, zmesi týchto rozpúšťadiel a podobne. Reakčná teplota sa spravidla pohybuje od -40 °C do refluxnej teploty, a reakčný čas sa spravidla pohybuje od 30 min. do 2 dní, pričom sa môže upravovať v závislosti od použitého východiskového materiálu, rozpúšťadla a reakčnej teploty.

Postup 5

20 Preliečivo reprezentované uvedeným všeobecným vzorcom (Ie) alebo s ním analogickú zlúčeninu je možné pripraviť podrobením zlúčeniny reprezentovanej uvedeným všeobecným vzorcom (Id) deacylácii za prítomnosti slabej bázy, akou je napríklad hydrogenuhlčitan sodný, uhlčitan sodný alebo uhlčitan draselný v alkoholovom rozpúšťadle, akým je napríklad metanol alebo etanol. Reakčná teplota sa spravidla pohybuje od 0 °C do refluxnej teploty, a reakčný čas sa spravidla pohybuje od 15 min. do 1 dňa, pričom sa môže upravovať v závislosti od použitého východiskového materiálu, rozpúšťadla a reakčnej teploty.

Postup 6

30 Preliečivo reprezentované uvedeným všeobecným vzorcom (If) alebo s ním analogickú zlúčeninu je možné pripraviť zavedením ochrany na atóm dusíka zlúčeniny reprezentovanej uvedeným všeobecným vzorcom (Ie) s použitím anhydridu alifatickej kyseliny reprezentovaného uvedeným všeobecným vzorcom (III) v alifatickej kyseline, akou je napríklad kyselina octová, spravidla pri 0 °C až refluxnej teplote počas spravidla 30 min. až 1 dňa, alternatívne, s použitím sukcínimidového derivátu reprezentovaného uvedeným všeobecným vzorcom (IV) v inertnom rozpúšťadle, akým je napríklad tetrahydrofurán, spravidla pri teplote miestnosti až refluxnej teplote počas 1 h až 1 dňa, alebo alternatívne, s použitím reakčného činidla poskytujúceho túto ochranu reprezentovaného uvedeným všeobecným vzorcom (VI) za prítomnosti bázy, akou je napríklad pyridín, trietylamin, *N,N*-diizopropyletylamin, pikolín, lutidín, kolidín, chinuklidín, 1,2,2,6,6-pentametylpiperidín alebo 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktán, v inertnom rozpúšťadle, akým je napríklad dichlórmetán, acetonitril, etylacetát, diizopropyléter, chlórform, tetrahydrofurán, 1,2-dimetoxyetán, 1,4-dioxán, acetón, *tert*.butanol alebo zmes týchto rozpúšťadiel, alebo za absencie rozpúšťadla spravidla pri -40 °C až refluxnej teplote počas 30 min. až 2 dni. Reakčný čas je možné vhodne upravovať v závislosti od použitého východiskového materiálu, rozpúšťadla a reakčnej teploty.

Postup 7

45 Zlúčeninu reprezentovanú uvedeným všeobecným vzorcom (VIII) je možné pripraviť zavedením hydroxymetylovej skupiny na atóm dusíka zlúčeniny reprezentovanej uvedeným všeobecným vzorcom (Ie) s použitím formaldehydu v rozličných rozpúšťadlách. Ako ilustratívny príklad rozpúšťadla použiteľného v prípade tejto reakcie je možné uviesť vodu, metanol, etanol, tetrahydrofurán, dichlórmetán, etylacetát, *N,N*-dimetylformamid, acetonitril, zmesi týchto rozpúšťadiel a podobne. Reakčná teplota sa spravidla pohybuje od 0 °C do refluxnej teploty, a reakčný čas sa spravidla pohybuje od 30 min. do 1 dňa, pričom sa môže upravovať v závislosti od použitého východiskového materiálu, rozpúšťadla a reakčnej teploty.

Postup 8

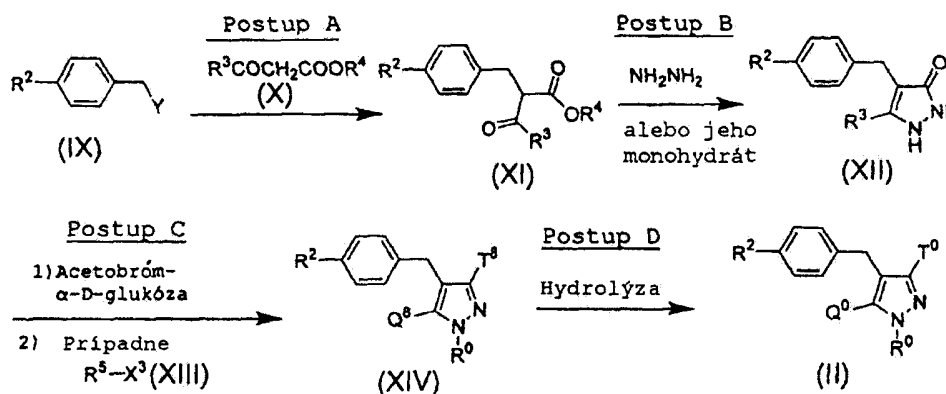
50 Preliečivo reprezentované uvedeným všeobecným vzorcom (Ig) alebo s ním analogickú zlúčeninu je možné pripraviť zavedením ochrany na hydroxymetylovú skupinu zlúčeniny reprezentovanej uvedeným všeobecným vzorcom (VIII) s použitím reakčného činidla poskytujúceho túto ochranu reprezentovaného uvedeným všeobecným vzorcom (VI) za prítomnosti bázy, akou je napríklad pyridín, trietylamin, *N,N*-diizopropyletylamin, pikolín, lutidín, kolidín, chinuklidín, 1,2,2,6,6-pentametylpiperidín alebo 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktán, v inertnom rozpúšťadle alebo za absencie rozpúšťadla. Ako ilustratívny príklad rozpúšťadla použiteľného v prípade tejto reakcie je možné zmieniť dichlórmetán, acetonitril, etylacetát, diizopropyléter, chlórform, tetrahydrofurán, 1,2-dimetoxyetán, 1,4-dioxán, acetón, *tert*.butanol, zmesi týchto rozpúšťadiel a podobne. Reakčná teplota sa spravidla pohybuje od -40 °C do refluxnej teploty, a reakčný čas sa spravidla po-

hybuje od 30 min. do 2 dní, pričom sa môže upravovať v závislosti od použitého východiskového materiálu, rozpúšťadla a reakčnej teploty.

Postup 9

- 5 Preliečivo reprezentované uvedeným všeobecným vzorcom (Ih) je možné pripraviť zbavením zlúčeniny reprezentovanej vyššie uvedeným všeobecným vzorcom (Ig) ochranné skupiny katalytickou hydrogenáciou za prítomnosti katalyzátora na báze palládia, napríklad palládium na uhlíku, v inertnom rozpúšťadle. Ako ilustratívny príklad rozpúšťadla použiteľného v prípade tejto reakcie je možné zmieniť metanol, etanol, tetrahydrofurán, etylacetát, zmesi týchto rozpúšťadiel a podobne. Reakčná teplota sa spravidla pohybuje od 0 °C do refluxnej teploty, a reakčný čas sa spravidla pohybuje od 30 min. do 1 dňa, pričom sa môže upravovať v závislosti od použitého východiskového materiálu, rozpúšťadla a reakčnej teploty.

Napríklad zlúčeniny reprezentované uvedeným všeobecným vzorcom (II), ktoré je možné použiť ako východiskové materiály v opísaných spôsoboch prípravy, je možné pripraviť podľa nasledujúceho postupu:



- 15 kde X^3 a Y reprezentujú odstupujúcu skupinu, akou je napríklad atóm halogénu, mesyloxyskupina alebo tosyloxyskupina; R^3 reprezentuje nižšiu alkylovú skupinu alebo halogén (nižšiu alkylovú) skupinu; R^4 reprezentuje metylovú skupinu alebo etylovú skupinu; R^5 reprezentuje nižšiu alkylovú skupinu; jeden z Q^8 a T^8 reprezentuje 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxyskupinu, zatiaľ čo druhý reprezentuje nižšiu alkylovú skupinu alebo halogén (nižšiu alkylovú) skupinu; a R^0 , R^2 , Q^0 a T^0 majú definované významy.

Postup A

- Zlúčeninu reprezentovanú uvedeným všeobecným vzorcom (XI) je možné pripraviť kondenzáciou benzylového derivátu reprezentovaného uvedeným všeobecným vzorcom (IX) s ketoacetátom reprezentovaným uvedeným všeobecným vzorcom (X) za prítomnosti bázy, akou je napríklad hydrid sodný alebo *tert*.butoxid draselný, v inertnom rozpúšťadle. Ako ilustratívny príklad rozpúšťadla použiteľného v prípade tejto reakcie je možné zmieniť 1,2-dimetoxyetán, tetrahydrofurán, *N,N*-dimetylformamid, zmesi týchto rozpúšťadiel a podobne. Reakčná teplota sa spravidla pohybuje od teploty miestnosti do refluxnej teploty, a reakčný čas sa spravidla pohybuje od 1 h do 1 dňa, pričom sa môže upravovať v závislosti od použitého východiskového materiálu, rozpúšťadla a reakčnej teploty.

Postup B

- Pyrazolonový derivát reprezentovaný uvedeným všeobecným vzorcom (XII) je možné pripraviť kondenzáciou zlúčeniny reprezentovanej uvedeným všeobecným vzorcom (XI) s hydrazínom alebo monohydrátom hydrazínu v inertnom rozpúšťadle. Ako ilustratívny príklad rozpúšťadla použiteľného v prípade tejto reakcie je možné zmieniť toluén, tetrahydrofurán, chloroform, zmesi týchto rozpúšťadiel a podobne. Reakčná teplota sa spravidla pohybuje od teploty miestnosti do refluxnej teploty, a reakčný čas sa spravidla pohybuje od 1 h do 1 dňa, pričom sa môže upravovať v závislosti od použitého východiskového materiálu, rozpúšťadla a reakčnej teploty. Získaný pyrazolonový derivát reprezentovaný uvedeným všeobecným vzorcom (XII) je možné po uskutočnení na jeho soľ tiež použiť v postupe C.

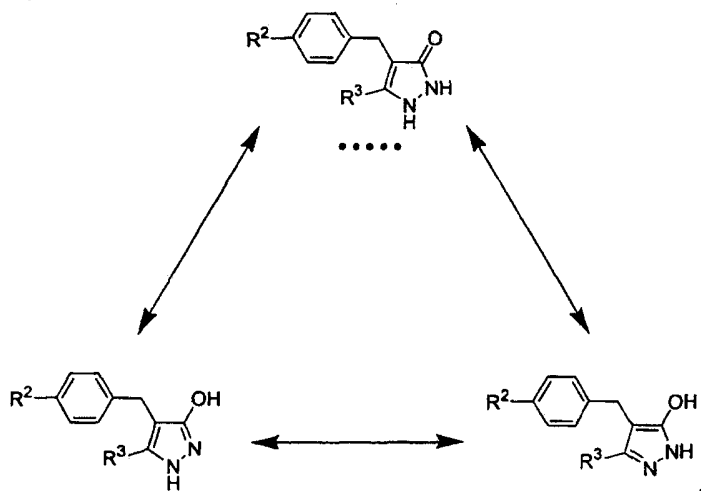
Postup C

- V prípade pyrazolonových derivátov reprezentovaných uvedeným všeobecným vzorcom (XII), kde R^3 znamená nižšiu alkylovú skupinu, je možné zodpovedajúcu zlúčeninu reprezentovanú uvedeným všeobecným vzorcom (XIV) pripraviť podrobením zodpovedajúceho pyrazolonového derivátu reprezentovaného uvedeným všeobecným vzorcom (XII) glykosidácii s použitím acetobrom- α -D-glukózy za prítomnosti bázy, akou je napríklad uhličitan strieborný, v inertnom rozpúšťadle, a podrobením výslednej zlúčeniny *N*-alkylácii

s použitím alkylačného činidla reprezentovaného uvedeným všeobecným vzorcom (XIII) za prítomnosti bázy, akou je napríklad uhličitan draselný, v inertnom rozpúšťadle, ktoré je v danom prípade požadované. Ilustratívnym príkladom rozpúšťadla použiteľného pri glykosidačnej reakcii je tetrahydrofurán. Reakčná teplota sa spravidla pohybuje od teploty miestnosti do refluxnej teploty a reakčný čas sa spravidla pohybuje od 1 h do 1 dňa, pričom sa môže upravovať v závislosti od použitého východiskového materiálu, rozpúšťadla a reakčnej teploty.

V prípade pyrazolonových derivátov reprezentovaných uvedeným všeobecným vzorcom (XII), kde R^3 znamená halogén (nižšiu alkylovú) skupinu, je možné zodpovedajúcu zlúčeninu reprezentovanú uvedeným všeobecným vzorcom (XIV) pripraviť podrobením zodpovedajúceho pyrazolonového derivátu reprezentovaného uvedeným všeobecným vzorcom (XII) glykosidácií s použitím acetobrom- α -D-glukózy za prítomnosti bázy, akou je napríklad uhličitan draselný, v inertnom rozpúšťadle, a podrobením výslednej zlúčeniny *N*-alkylácii s použitím alkylačného činidla reprezentovaného uvedeným všeobecným vzorcom (XIII) za prítomnosti bázy, akou je napríklad uhličitan draselný, v inertnom rozpúšťadle, ktoré je v danom konkrétnom prípade požadované. Ako ilustratívny príklad rozpúšťadla použiteľného pri glykosidačnej reakcii je možné zmieniť acetonitril, tetrahydrofurán a podobne. Reakčná teplota sa spravidla pohybuje od teploty miestnosti do refluxnej teploty a reakčný čas sa spravidla pohybuje od 1 h do 1 dňa, pričom sa môže upravovať v závislosti od použitého východiskového materiálu, rozpúšťadla a reakčnej teploty. Ako ilustratívny príklad rozpúšťadla použiteľného pri *N*-alkylačnej reakcii je možné zmieniť acetonitril, *N,N*-dimetylformamid, tetrahydrofurán, zmesi týchto rozpúšťadiel a podobne. Reakčná teplota sa spravidla pohybuje od teploty miestnosti do refluxnej teploty a reakčný čas sa spravidla pohybuje od 1 h do 1 dňa, pričom sa môže upravovať v závislosti od použitého východiskového materiálu, rozpúšťadla a reakčnej teploty.

V zlúčenine reprezentovanej uvedeným všeobecným vzorcom (XII), ktorú je možné použiť ako východiskový materiál, je možné použiť tri nasledujúce tautoméry, pričom voľba konkrétneho tautoméru závisí od konkrétnych reakčných podmienok:



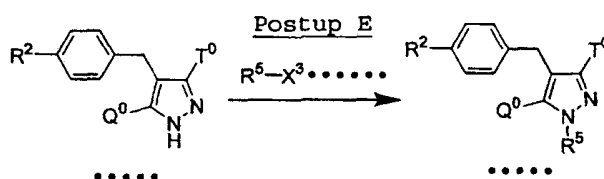
kde R^2 a R^3 majú definované významy.

Získané zlúčeniny reprezentované uvedeným všeobecným vzorcom (XIV) je možné po bežnej konverzii na ich soľ tiež použiť v postupe D.

Postup D

Glukopyranosyloxy-pyrazol reprezentovaný uvedeným všeobecným vzorcom (II) je možné pripraviť podrobením zlúčeniny reprezentovanej uvedeným všeobecným vzorcom (XIV) hydrolyze. Ako ilustratívny príklad rozpúšťadla použiteľného v prípade tejto reakcie je možné uviesť metanol, etanol, tetrahydrofurán, vodu, zmesi týchto rozpúšťadiel a podobne, a ako použiteľnú bázu je možné uviesť hydroxid sodný, etoxid sodný a podobne. Reakčná teplota sa spravidla pohybuje od 0 °C do teploty miestnosti a reakčný čas sa spravidla pohybuje od 30 min. do 6 h, pričom sa môže upravovať v závislosti od použitého východiskového materiálu, rozpúšťadla a reakčnej teploty.

Zlúčeniny reprezentované uvedeným všeobecným vzorcom (II), ktoré je možné tiež použiť ako východiskové materiály v zmienených spôsoboch prípravy, je možné zlúčeniny, kde substituent R^0 znamená nižšiu alkylovú skupinu, tiež pripraviť s použitím nasledujúceho postupu:



kde R^2 , R^5 , Q^0 , T^0 a X^3 majú definované významy.

Postup E

Zlúčeninu reprezentovanú uvedeným všeobecným vzorcom (IIb) je možné pripraviť podrobením zlúčeniny reprezentovanej uvedeným všeobecným vzorcom (IIa) *N*-alkylácii s použitím *N*-alkylačného činidla reprezentovaného uvedeným všeobecným vzorcom (XIII) za prítomnosti bázy, akou je napríklad uhličitan draselný alebo uhličitan cesný, príležitostne katalytického množstva jodidu vápenatého v inertnom rozpúšťadle. Ako ilustratívny príklad rozpúšťadla použiteľného v prípade tejto reakcie je možné zmieniť *N,N*-dimetylformamid, 1,2-dimetoxetán, dimetylsulfoxid, tetrahydrofurán, etanol, zmesi týchto rozpúšťadiel a podobne. Reakčná teplota sa spravidla pohybuje od teploty miestnosti do refluxnej teploty a reakčný čas sa spravidla pohybuje od 10 min. do 1 dňa, pričom sa môže upravovať v závislosti od použitého východiskového materiálu, rozpúšťadla a reakčnej teploty.

Zlúčeniny reprezentované uvedeným všeobecným vzorcom (I) podľa vynálezu získané s použitím uvedených spôsobov prípravy je možné izolovať a purifikovať bežnou separačnou metódou, napríklad frakčnou rekryštalizáciou, purifikáciou s použitím using chromatografie, rozpúšťadlovou extrakciou a extrakciou v pevnej fáze.

Deriváty glukopyranosyloxypyrazolu reprezentované uvedeným všeobecným vzorcom (I) podľa vynálezu je možné bežným spôsobom previesť na ich farmaceuticky prijateľné soli. Príklady takých solí zahŕňajú adičné soli kyselín s minerálnymi kyselinami, akými sú napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina brómovodíková, kyselina jódovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná a podobne, adičné soli kyselín s organickými kyselinami, akými sú napríklad kyselina mravčia, kyselina octová, kyselina metánsulfónová, kyselina benzénsulfónová, kyselina *p*-toluénsulfónová, kyselina propiónová, kyselina citrónová, kyselina sukcinová, kyselina vínna, kyselina fumarová, kyselina butyrová, kyselina oxalová, kyselina malónová, kyselina maleinová, kyselina mliečna, kyselina jablčná, kyselina uhličitá, kyselina glutamová, kyselina aspartová, kyselina adipová, kyselina olejová, kyselina stearová a podobne, a soli s anorganickými bázami, akými sú napríklad sodná soľ, draselná soľ, vápenatá soľ, horečnatá soľ a podobne.

Preliečivá reprezentované uvedeným všeobecným vzorcom (I) podľa vynálezu zahŕňajú svoje solváty s farmaceuticky prijateľnými rozpúšťadlami, akými sú napríklad etanol a voda.

V každej zlúčenine reprezentovanej uvedeným všeobecným vzorcom (I) podľa vynálezu, ktorá má okrem glukopyranosyloxyčasti tiež asymetrický uhlík, existujú dva optické izoméry, a to *R*-izomér a *S*-izomér. V rámci vynálezu je možné použiť *R*-izomér alebo *S*-izomér, a rovnako tak aj zmes oboch izomérov.

Preliečivá reprezentované uvedeným všeobecným vzorcom (I) podľa vynálezu sa prevedú *in vivo* na deriváty glukopyranosyloxypyrazolu reprezentované uvedeným všeobecným vzorcom (II), čo sú ich účinné formy, ktoré vykazujú vynikajúcu inhibičnú aktivitu v ľudskom SGLT2. Na druhej strane, pretože WAY-123783 má extrémne slabú inhibičnú aktivitu v ľudskom SGLT2, nie je možné očakávať, že by vykazoval dostatočný účinok ako inhibítor ľudského SGLT2. Navyše preliečivá reprezentované uvedeným všeobecným vzorcom (I) podľa vynálezu majú zvýšenú orálnu absorpciu a farmaceutické kompozície obsahujúce ako účinnú zložku preliečivo majú vysokú použiteľnosť ako orálne formulácie. Preliečivá podľa vynálezu sú teda extrémne použiteľné ako činidlá na prevenciu alebo liečbu choroby súvisiacej s hyperglykémiou, akou je napríklad diabetes, diabetické komplikácie (napríklad retinopatia, neuropatia, nefropatia, vred, makroangiopatia), obezita, hyperinzulinémia, porucha metabolizmu glukózy, hyperlipidémia, hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia, porucha metabolizmu lipidov, ateroskleróza, hypertenzia, hromadenie srdcové zlyhanie, edém, hyperuricémia, dna a podobne.

Navyše sú zlúčeniny podľa vynálezu vhodné na použitie v kombinácii s aspoň jedným členom zvoleným z liečiv iných, ako akými sú inhibítory SGLT2. Príklady liečiv, ktoré je možné použiť v kombinácii so zlúčeninami podľa vynálezu zahŕňajú účinné látky zvolené zo zosilňovača inzulínovej senzibility, inhibítora absorpcie glukózy, biguanidu, zosilňovača sekrécie inzulínu, inzulínového prípravku, antagonistu receptora glukagónu, činidla stimulujúceho kinázu inzulínového receptora, inhibítora tripeptidylpeptidázy II, inhibítora dipeptidylpeptidázy IV, inhibítora proteintyrosínfosfatázy-1B, inhibítora glykogén-fosforylázy, inhibítora glukózo-6-fosfatázy, inhibítora fruktózo-bisfosfatázy, inhibítora pyruvátdehydrogenázy, inhibítora hepatickej glukoneogenézy, D-chiroinsitol, inhibítora glykogénsyntázy kinázy-3, peptidu-1 glukagónového typu, analógu peptidu-1 glukagónového typu, agonistu peptidu-1 glukagónového typu, amylinu, analógu amylinu,

agonistu amylinu, inhibítora aldózoreduktázy, inhibítora tvorby konečných produktov pokročilej glykácie, inhibítora proteínkinázy C, antagonistu receptora kyseliny γ -aminobutyrovej, antagonistu nátrievého kanálika, inhibítora transkripčného faktora NF- κ B, inhibítora lipidperoxidázy, inhibítora *N*-acetylovaného α -naviazanej -kyseliny-dipeptidázy, rastového faktora-I inzulínového typu, z krvných doštičiek odvodeného rastového faktora (PDGF), z krvných doštičiek odvodeného rastového faktora (PDGF) analógu (napríklad PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), epidermálneho rastového faktora (EGF), nervového rastového faktora, derivátu karnitínu, uridínu, 5-hydroxy-1-metylhidantoínu, EGB-761, bimoclopolu, sulodexidu, Y-128, hydroxymetylglutarylového inhibítora koenzým A reduktázy, derivátu kyseliny fibrovej, agonistu β 3-adrenoceptora, acyl-koenzým A cholesterol acyltransferázového inhibítora, probcolu, agonistu tyroid hormonálneho receptora, inhibítora absorpcie cholesterolu, inhibítora lipázy, inhibítora mikrozomálneho triglyceridového prenosu proteínu, inhibítora lipoxigenázy, karnitín palmitoyl-transferázového inhibítora, inhibítora skvalensyntázy, zosilňovača nízko hustotného lipoproteínového receptora, derivátu kyseliny nikotínovej, zachycovača žlčovej kyseliny, inhibítora kotransportéra sodíka/žlčovej kyseliny, inhibítora cholesterol esterového transferového proteínu, látky potlačujúcej chuť na jedlo, inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, inhibítora neutrálnej endopeptidázy, antagonistu receptora angiotenzínu II, inhibítora endotelín-konvertujúceho enzýmu, antagonistu receptora endotelínu, diuretického činidla, antagonistu kalcia, vasodilatačného antihypertenzívneho činidla, sympatického blokačného činidla, centrálné pôsobiaceho antihypertenzívneho činidla, agonistu α 2-adrenoceptora, činidla pôsobiaceho proti zrážaniu krvi, inhibítora syntézy kyseliny močovej, urikozurického činidla a urinálneho alkalizéra.

V prípade použitia zlúčeniny podľa vynálezu v kombinácii s jednou alebo niekoľkými uvedenými účinnými zložkami, do rozsahu vynálezu patria buď dávkové formy na súčasné podanie vo forme jediného prípravku, alebo samostatné prípravky, ktoré sa podávajú rovnakými alebo rôznymi cestami, samostatné prípravky, ktoré sa podávajú v rôznych dávkových intervaloch ako samostatné prípravky, a to rovnakými alebo rôznymi cestami. Farmaceutické kombinácie obsahujúce zlúčeninu podľa vynálezu a jednu alebo viacej uvedených látok zahŕňajú tak dávkové formy ako jediný prípravok, ako aj zmienené samostatné prípravky vrátane všetkých zmieňovaných kombinácií spôsobov podania.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu mať vyššie ako aditívne účinky pri prevencii alebo liečbe skôr zmieňovaných chorôb, pokiaľ sa použijú vo vhodnej kombinácii s už opísanými účinnými látkami. Rovnako tak je možné znížiť podávanú dávku v porovnaní so samostatným podaním obidvoch účinných látok alebo je možné vylúčiť, prípadne aspoň obmedziť nežiaduce účinky súčasne podávaných účinných látok iných, ako akými sú inhibítory SGLT2.

Konkrétne zlúčeniny, ktoré sú uvedené ako účinné látky výhodne použiteľné na kombináciu podľa vynálezu sú len príklady. Ale vynález sa neobmedzuje len na uvádzané príklady, ale zahŕňa aj ich voľné formy, a farmaceuticky prijateľné soli.

Ako zosilňovače inzulínovej senzibility je možné uviesť peroxisomovým proliferátorom aktivovaných agonistov receptora- γ , akými sú napríklad troglitazón, pioglitazón hydrochlorid, rosiglitazón maleát, darglitazón sodný, GI-262570, izaglitazón, LG-100641, NC-2100, T-174, DRF-2189, CLX-0921, CS-011, GW-1929, ciglitazón, englitazón sodný a NIP-221, peroxisomovým proliferátorom aktivovaných agonistov receptora- α , akými sú napríklad GW-9578 a BM-170744, peroxisomovým proliferátorom aktivovaných agonistov receptora- α/γ , akými sú napríklad GW-409544, KRP-297, NN-622, CLX-0940, LR-90, SB-219994, DRF-4158 a DRF-MDX8, agonistov retinoidového X receptora, akými sú napríklad ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754 a bexarotén, a ďalšie zosilňovače inzulínovej senzibility, akými sú napríklad reglixán, 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. Zosilňovače inzulínovej senzitivity sa používajú výhodne na liečbu diabetu, diabetických komplikácií, obezity, hyperinzulinémie, poruchy metabolizmu glukózy, hyperlipidémie, hypercholesterolémie, hypertriglyceridémie, poruchy metabolizmu lipidov a aterosklerózy, a výhodnejšie diabetes, hyperinzulinémie, poruchy metabolizmu glukózy pretože zvýšenie disturbancie transdukcie inzulínového signálu v periférnych tkanivách a zosilnenie absorpcie krvnej glukózy tkanivami vedie na zníženie hladiny krvnej glukózy.

Ako inhibítory absorpcie glukózy je možné zmieniť inhibítory α -glukosidázy, akými sú napríklad akarbose, voglibose, miglitol, CKD-711, emiglitát, MDL-25,637, camiglibose a MDL-73,945, a inhibítory α -amylázy, akými sú napríklad AZM-127. Inhibítory absorpcie glukózy sa používajú výhodne na liečbu diabetu, obezity, hyperinzulinémie, poruchy metabolizmu glukózy, a výhodnejšie na liečbu diabetu alebo poruchy metabolizmu glukózy, pretože inhibujú gastrointestinálne enzymatické trávenie uhlíhydrátov obsiahnutých v potrave a inhibujú alebo oneskorujú absorpciu glukózy v tele.

Ako biguanidy je možné zmieniť fenformín, buformín hydrochlorid, metformín hydrochlorid a podobne. Biguanidy sa výhodne používajú na liečbu diabetu, diabetických komplikácií, hyperinzulinémie alebo poruchy metabolizmu glukózy a výhodnejšie na liečbu diabetu, hyperinzulinémie alebo poruchy metabolizmu glukózy, pretože znižujú hladinu krvnej glukózy tým, že majú inhibičné účinky na hepatickú glukoneogénu.

ziu, zrýchľujúcu vplyv na anaerobnú glykolýzu v tkanivách alebo účinky zvyšujúce rezistenciu inzulínu v periférnych tkanivách.

Ako zosilňovače sekrécie inzulínu je možné menovať tolbutamid, chlór-propamid, tolazamid, acetohexamid, glycopyramid, glyburid (glibenclamid), gliclazid, 1-butyl-3-metanilylmočovinu, karbutamid, glibornurid, glipizid, glichidón, glisoxapid, glybutiazol, glybuzol, glyhexamid, glymidín sodný, glypinamid, fenbutamid, tolcyklamid, glimepirid, nateglinid, hydrát mitiglinidu vápenatého, repaglinid a podobne. Zosilňovače sekrécie inzulínu sa výhodne používajú na liečbu diabetu, diabetických komplikácií alebo poruchy metabolizmu glukózy, a výhodnejšie na liečbu diabetu alebo poruchy metabolizmu glukózy, pretože znižujú hladinu krvnej glukózy tým, že pôsobia na pankreatické β -bunky a zosilňujú sekréciu inzulínu.

Ako inzulínové prípravky je možné zmeniť ľudský inzulín, analógy ľudského inzulínu, inzulín izolovaný zo zvierat a podobne. Inzulínové prípravky sa používajú výhodne na liečbu diabetu, diabetických komplikácií alebo poruchy metabolizmu glukózy a výhodnejšie na liečbu diabetu alebo poruchy metabolizmu glukózy.

Ako antagonistu receptora glukagónu je možné menovať BAY-27-9955, NNC-92-1687 a podobne; ako stimulanty kinázy receptora inzulínu je možné uviesť TER-17411, L-783281, KRX-613 a podobne; ako inhibítory tripeptidylpeptidázy II je možné zmeniť UCL-1397 a podobne; ako inhibítory dipeptidylpeptidázy IV je možné uviesť NVP-DPP728A, TSL-225, P-32/98 a podobne; ako inhibítory proteín tyrosín fosfatázy 1B je možné zmeniť PTP-112, OC-86839, PNU-177496 a podobne; ako inhibítory glykogenfosforylázy je možné zmeniť NN-4201, CP-368296 a podobne; ako inhibítory fruktózo-bisfosfatázy je možné uviesť R-132917 a podobne; ako inhibítory pyruvátdehydrogenázy je možné menovať AZD-7545 a podobne; ako inhibítory hepatickej glukoneogenézy je možné zmeniť FR-225659 a podobne; ako analógy peptidu-1 glukagónového typu je možné zmeniť exendín-4, CJC-1131 a podobne; ako agonistov pseudoglukagónového peptidu 1 je možné zmeniť AZM-134, LY-315902 a podobne; ako amylín, analógy amylínu alebo agonistov amylínu je možné zmeniť pramlintid acetát a podobne. Tieto účinné látky, to je inhibítory glukózo-6-fosfatázy, D-chiroinsitol, inhibítory glykogensyntázy kinázy-3 a agonist peptidu-1 glukagónového typu, sa používajú výhodne na liečbu diabetu, diabetických komplikácií, hyperinzulinémie alebo poruchy metabolizmu glukózy a výhodnejšie na liečbu diabetu alebo poruchy metabolizmu glukózy.

Ako aldózoreduktázové inhibítory je možné zmeniť ascorbylgamolenát, tolrestat, epalrestat, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, fidarestat, sorbinil, ponalrestat, risarestat, zenarestat, minalrestat, metosorbinil, AL-1567, imirestat, M-16209, TAT, AD-5467, zopolrestat, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811, lindolrestat a podobne. Aldózoreduktázové inhibítory sa výhodne používajú na liečbu diabetických komplikácií, pretože inhibujú aldózoreduktázu a znižujú prebytočnú intracelulárnu akumuláciu sorbitolu v zrýchlenej dráhe polyolu sú kontinuálnym hyperglykemickým stavom v tkanivách pri diabetických komplikáciách.

Ako inhibítory tvorby konečných produktov pokročilej glykácie je možné zmeniť pyridoxamín, OPB-9195, ALT-946, ALT-711, pimagedín hydrochlorid a podobne. Inhibítory tvorby konečných produktov pokročilej glykácie sa výhodne používajú na liečbu diabetických komplikácií, pretože inhibujú tvorbu konečných produktov pokročilej glykácie, ktorá je zrýchlená v podmienkach trvalej hyperglykémie pri diabete, a znižujú poškodenie buniek.

Ako inhibítory proteínkinázy C je možné uviesť LY-333531, midostaurín a podobne. Inhibítory proteínkinázy C sa výhodne používajú na liečbu diabetických komplikácií, pretože inhibujú aktivitu proteínkinázy C, ktorá je zrýchlená v podmienkach trvalej hyperglykémie pri diabete.

Ako antagonistu receptora kyseliny γ -aminobutyrovej je možné menovať topiramát a podobne; ako antagonistu nátrievového kanálika je možné menovať mexiletín hydrochlorid, oxkarbazepín a podobne; ako inhibítory transkripčného faktora NF-KB je možné zmeniť dexlipotam a podobne; ako inhibítory lipidperoxidázy je možné zmeniť tirilazad mesylát a podobne; ako inhibítory *N*-acetylovanej- α -naviazanej-kyseliny-dipeptidázy je možné zmeniť GPI-5693 a podobne; a ako deriváty karnitínu je možné zmeniť karnitín, levacekarnín hydrochlorid, levokarnitín chlorid, levokarnitín, ST-261 a podobne. Tieto účinné látky, to je pseudoinzulínový rastový faktor-I, z krvných doštičiek odvodený rastový faktor, analógy rastového faktora odvodeného z krvných doštičiek, epidermálny rastový faktor, nervový rastový faktor, uridín, 5-hydroxy-1-metylhidantoin, EGB-761, bimoclomol, sulodexid a Y-128 sa výhodne použijú na liečbu diabetických komplikácií.

Ako inhibítory reduktázy hydroxymetylglutarylového koenzýmu A je možné uviesť cerivastatín sodný, pravastatín sodný, lovastatín, simvastatín, fluvastatín sodný, hydrát atorvastatínu vápenatého, SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BAY-x-2678, BAY-10-2987, pitavastatín vápenatý, rosuvastatín vápenatý, colestolón, dalvastatín, acitemat, mevastatín, crilvastatín, BMS-180431, BMY-21950, glenvastatín, carvastatín, BMY-22089, bervastatín a podobne. Inhibítory reduktázy hydroxymetylglutarylového koenzýmu A sa používajú výhodne na liečbu hyperlipidémie, hypercholesterolémie, hypertriglyceridémie, poruchy metabolizmu lipidov alebo aterosklerózy a výhodnejšie na liečbu hyperlipidémie, hypercholesterolémie alebo aterosklerózy, pretože znižujú hladinu krvného cholesterolu tým, že inhibujú reduktázu hydroxymetylglutarylového koenzýmu A.

Ako deriváty kyseliny fibrovej je možné zmieniť bezafibrát, beclobrát, binifibrát, ciprofibrát, clinfibrát, clofibrát, clofibrát hlinitý, kyselina clofibrová, etofibrát, fenofibrát, gemfibrozil, nicofibrát, pirifibrát, ronifibrát, simfibrát, teofibrát, AHL-157 a podobne. Deriváty kyseliny fibrovej sa používajú výhodne na liečbu hyperinzulinémie, hyperlipidémie, hypercholesterolémie, hypertriglyceridémie, poruchy metabolizmu lipidov alebo aterosklerózy a výhodnejšie na liečbu hyperlipidémie, hypertriglyceridémie alebo aterosklerózy, pretože aktivujú hepatickú lipoproteínovú lipázu a zosilňujú oxidáciu mastných kyselín, čo vedie na zníženie hladiny triglyceridu v krvi.

Ako agonistov β_3 -adrenoceptora je možné uviesť 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 a podobne. Agonisty β_3 -adrenoceptora sa používajú výhodne na liečbu obezity, hyperinzulinémie, hyperlipidémie, hypercholesterolémie, hypertriglyceridémie alebo poruchy metabolizmu lipidov a výhodnejšie na liečbu obezity alebo hyperinzulinémie, pretože stimulujú β_3 -adrenoceptor v tukovom tkanive a zosilňujú oxidáciu mastných kyselín, čo vedie na indukciu spotreby energie.

Ako inhibítory acyl-koenzým 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 a podobne. Inhibítory acyl-koenzým A cholesterol acyltransferázy sa používajú výhodne na liečbu hyperlipidémie, hypercholesterolémie, hypertriglyceridémie alebo poruchy metabolizmu lipidov, a výhodnejšie na liečbu hyperlipidémie alebo hypercholesterolémie, pretože znižujú hladinu krvného cholesterolu tým, že inhibujú acyl-koenzým A cholesterol acyltransferázu.

Ako agonistov tyroid hormonálneho receptora je možné uviesť liotyronín sodný, levotyroxín sodný, KB-2611 a podobne; ako inhibítory absorpcie cholesterolu je možné uviesť ezetimibe, SCH-48461 a podobne; ako inhibítory lipázy je možné uviesť orlistat, ATL-962, AZM-131, RED-103004 a podobne; ako inhibítory palmitoyltransferázy karnitínu je možné uviesť etomoxir a podobne; ako inhibítory skvalensyntázy je možné uviesť SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856 a podobne; ako deriváty kyseliny nikotínovej je možné uviesť kyselinu nikotínovú, nikotínamid, nikomol, niceritrol, acipimox, nikorandil a podobne; ako zachycovače žľčovej kyseliny je možné zmieniť colestyramín, colestilan, colesevelam hydrochlorid, GT-102-279 a podobne; ako inhibítory kotransportéra sodíka/žľčovej kyseliny je možné zmieniť 264W94, S-8921, SD-5613 a podobne; a ako inhibítory cholesterol esterového transferového proteínu je možné zmieniť PNU-107368E, SC-795, JTT-705, CP-529414 a podobne. Tieto účinné látky, to je probcol, inhibítory proteínu mikrosomálneho triglyceridového transferu, inhibítory lipoxigenázy a zosilňovače nízko hustotného lipoproteínového receptora sa výhodne používajú na liečbu hyperlipidémie, hypercholesterolémie, hypertriglyceridémie alebo poruchy metabolizmu lipidov.

Ako látky potlačujúce chuť na jedlo je možné uviesť inhibítory spätného vychytávania monoamínu, inhibítory spätného vychytávania serotonínu, látky stimulujúce uvoľňovanie serotonínu, agonistov serotonín (najmä 5HT_{2C}-agonistov), inhibítory spätného vychytávania noradrenalinu, látky stimulujúce uvoľňovanie noradrenalinu, agonistov α_1 -adrenoceptora, agonistov β_2 -adrenoceptora, agonistov dopamínu, antagonistu receptora kannabinoidu, antagonistu receptora kyseliny γ -aminobutyrovej, antagonistov H₃-histamínu, L-histidín, leptín, analógy leptínu, agonistov leptín receptora, agonistov receptora melanocortínu (najmä agonistov MC3-R, agonistu MC4-R), hormón stimulujúci α -melanocyt, kokaínom a amfetaminom regulovaný transkript, mahagónový proteín, agonistu enterostatínu, kalcitonín, peptid odvodený z kalcitonín-génu, bombesin, agonistu cholecystokinínu (najmä CCK-A agonistu), hormón uvoľňujúci kortikotropín, analógy hormónu uvoľňujúceho kortikotropín, agonistu hormónu uvoľňujúceho kortikotropín, urokortín, somatostatín, analógy somatostatínu, agonistu receptora somatostatínu, hypofyzárny adenylát cyklázu-aktivujúcu peptid, neurotrofný faktor odvodený z mozgu, ciliárny neurotrofný faktor, hormón uvoľňujúci tyrotropín, neurotenzín, sauvagin, antagonistov neuropeptidu Y, antagonistov opiátového peptidu, antagonistov galanínu, antagonistu hormónu koncentrujúceho melanín, inhibítory proteín odvodeného z aquiti a antagonistu receptora orexínu. Konkrétne je možné ako inhibítory spätného vychytávania monoamínu zmieniť mazíndol a podobne; ako inhibítory spätného vychytávania serotonínu je možné zmieniť dexfenfluramín hydrochlorid, fenfluramín, sibutramín hydrochlorid, fluvoxamín maleát, sertralín hydrochlorid a podobne; ako agonistov serotonínu je možné zmieniť inotriptan, (+)-norfen-fluramín a podobne; ako inhibítory spätného vychytávania noradrenalinu je možné zmieniť bupropión, GW-320659 a podobne; ako látky stimulujúce uvoľňovanie noradrenalinu je možné zmieniť rolipram, YM-992 a podobne; ako agonistov β_2 -adrenoceptora je možné zmieniť amfetamín, dextro-amfetamín, fentermín, benzfetamín, metamfetamín, fendimetrazín, fenmetrazín, dietylpropión, fenylpropanolamín, clobenzorex a podobne; ako agonistov dopamínu je možné uviesť ER-230, doprexín, bromocriptín mesylát a podobne; ako antagonistu receptora kannabinoidu je možné uviesť rimonabant a podobne; ako antagonistu receptora kyseliny γ -aminobutyrovej je možné uviesť topiramát a podobne; ako antagonistov H₃-

-histamínu je možné uviesť GT-2394 a podobne; ako leptín je možné uviesť analógy leptínu alebo agonistov receptora leptínu, LY-355101 a podobne; ako agonistov cholecystokinínu (najmä CCK-A agonistov), SR-146131, SSR-125180, BP-3.200, A-71623, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854, A-71378 a podobne; a ako antagonistov neuropeptidu Y je možné uviesť SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01, J-115814 a podobne. Látky potlačujúce chuť na jedlo sa používajú výhodne na liečbu diabetu, diabetických komplikácií, obezity, poruchy metabolizmu glukózy, hyperlipidémie, hypercholesterolémie, hypertriglyceridémie, poruchy metabolizmu lipidov, aterosklerózy, hypertenzie, hromadeného zlyhania srdca, edému, hyperuricémie alebo dny, a výhodnejšie na liečbu obezity pretože stimulujú alebo inhibujú aktivity intracerebrálnych monoamínov alebo bioaktívnych peptidov v centrálnom systéme na riadenie chuti na jedlo a potlačujú chuť na jedlo, čo vedie na redukcii príjmu energie.

Ako inhibitory enzýmu konvertujúceho angiotenzín je možné uviesť kaptopril, enalapril maleát, alacepril, delapril hydrochlorid, ramipril, lisinopril, imidapril hydrochlorid, benazepril hydrochlorid, ceronapril monohydrát, cilazapril, fosinopril sodný, perindopril erbumín, moxetipril vápenatý, chinapril hydrochlorid, spirapril hydrochlorid, temocapril hydrochlorid, trandolapril, zofenopril vápenatý, moxipril hydrochlorid, rentiapril a podobne. Inhibitory enzýmu konvertujúceho angiotenzín sa výhodne používajú na liečbu diabetických komplikácií alebo hypertenzie.

Ako inhibitor neutrálnej endopeptidázy je možné uviesť omapatrilát, MDL-100240, fasidotril, sampatrilát, GW-660511X, mixanpril, SA-7060, E-4030, SLV-306, ecadotril a podobne. Inhibitory neutrálnej endopeptidázy sa výhodne používajú na liečbu diabetických komplikácií alebo hypertenzie.

Ako antagonistu receptora angiotenzínu II sa použije candesartan cilexetil/hydrochlorotiazid, 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 a podobne. Antagonisty receptora angiotenzínu II sa výhodne používajú na liečbu diabetických komplikácií alebo hypertenzie.

Ako inhibitory enzýmu konvertujúceho endotelín je možné uviesť CGS-31447, CGS-35066, SM-19712 a podobne; ako antagonistu receptora endotelínu je možné uviesť 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 a podobne. Tieto účinné látky sa výhodne používajú na liečbu diabetických komplikácií alebo hypertenzie a výhodnejšie na liečbu hypertenzie.

Ako diuretické činidlá je možné zmieniť chlortalidón, metolazón, cyklopentiazid, trichlórmetiazid, hydrochlorotiazid, hydroflumetiazid, benzylhydrochlorotiazid, penflutizid, metycloctiazid, indapamid, tripamid, mefrusid, azosemid, kyselinu etacrynovú, torasemid, piretanid, furosemid, bumetanid, metikran, kanrenoát draselný, spironolaktón, triamterén, aminofylín, cicletanín hydrochlorid, LLU- α , PNU-80873A, izosorbid, D-mannitol, D-sorbitol, fruktóza, glycerín, acetazolamid, metazolamid, FR-179544, OPC-31260, lixivaptan, conivaptan hydrochlorid a podobne. Diuretické účinné látky sa výhodne používajú na liečbu diabetických komplikácií, hypertenzie, hromadeného zlyhania srdca alebo edému, a výhodnejšie na liečbu hypertenzie, hromadeného zlyhania srdca alebo edému pretože redukujú krvný tlak alebo zlepšujú edém tým, že zvyšujú vylučovanie moču.

Ako antagonistu kalcia je možné uviesť aranidipín, efonidipín hydrochlorid, nikardipín hydrochlorid, barnidipín hydrochlorid, benidipín hydrochlorid, manidipín hydrochlorid, cilnidipín, nisoldipín, nitrendipín, nifedipín, nilvadipín, felodipín, amlodipín besilát, pranidipín, lercanidipín hydrochlorid, isradipín, elgodipín, azelnidipín, lacidipín, vatanidipín hydrochlorid, lemidipín, diltiazem hydrochlorid, clentiazem maleát, Verapamil hydrochlorid, S-verapamil, fasudil hydrochlorid, bepridil hydrochlorid, gallopamil hydrochlorid a podobne; ako vasodilatačné antihypertenzívne činidlá je možné uviesť indapamid, todralazín hydrochlorid, hydralazín hydrochlorid, kadralazín, budralazín a podobne; ako sympatické blokačné činidlá je možné uviesť amosulalol hydrochlorid, terazosín hydrochlorid, bunazosín hydrochlorid, prazosín hydrochlorid, doxazosín mesylát, propranolol hydrochlorid, atenolol, metoprolol tartrát, karvedilol, nipradilol, celiprolol hydrochlorid, nebivolol, betaxolol hydrochlorid, pindolol, tertatolol hydrochlorid, bevantolol hydrochlorid, timolol maleát, karteolol hydrochlorid, bisoprolol hemifumarat, bopindolol malonát, nipradilol, penbutolol sulfát, acebutolol hydrochlorid, tilisolol hydrochlorid, nadolol, urapidil, indoramín a podobne; ako centrálné pôsobiace antihypertenzívne činidlá je možné uviesť reserpín a podobne; a ako agonistu α_2 -adrenoceptora je možné uviesť clonidín hydrochlorid, metyldopa, CHF-1035, guanabenz acetát, guanfacín hydrochlorid, moxonidín, lofexidín, talipexol hydrochlorid a podobne. Tieto účinné látky sa výhodne používajú na liečbu hypertenzie.

Ako činidlá pôsobiace proti zrážaniu krvi je možné uviesť ticlopidín hydrochlorid, dipyridamol, cilostazol, etyl icosapentát, sarpogrelát hydrochlorid, dilazep dihydrochlorid, trapidil, beraprost sodík, aspirín a podobne. Činidlá pôsobiace proti zrážaniu krvi sa výhodne používajú na liečbu aterosklerózy alebo hromadeného zlyhania srdca.

Ako inhibítory syntézy kyseliny močovej je možné uviesť allopurinol, oxypurinol a podobne; ako urikozurické činidlá je možné uviesť benzbromarón, probenecid a podobne; a ako urinálne alkalizéry je možné uviesť hydrogenuhličitan sodný, citrát draselný, citrát sodný a podobne. Tieto účinné látky sa výhodne používajú na liečbu hyperuricémie alebo dny.

5 V prípade použitia v kombinácii s účinnými látkami inými, ako akými sú inhibítory SGLT2, napríklad pri liečbe diabetu, je výhodná kombinácia s aspoň jedným členom zo skupiny pozostávajúcej zo zosilňovača inzulínovej senzibility, inhibítora absorpcie glukózy, biguanidu, zosilňovača sekrécie inzulínu, inzulínového prípravku, antagonistu receptora glukagónu, činidla stimulujúceho kinázu inzulínového receptora, inhibítora tripeptidyl-peptidázy II, inhibítora dipeptidyl-peptidázy IV, inhibítora proteintyrosínfosfatázy-1B, inhibítora glykogenfosforylázy, inhibítora glukóza-6-fosfatázy, inhibítora fruktózo-bisfosfatázy, inhibítora pyruvátdehydrogenázy, inhibítora hepatickej glukoneogenézie, D-chiroinsitol, inhibítora glykogensyntázy kinázy-3, peptidu-1 glukagónového typu, analógu peptidu-1 glukagónového typu, agonistu peptidu-1 glukagónového typu, amylinu, analógu amylinu a látky potlačujúcej chuť na jedlo; výhodnejšia je kombinácia s aspoň jedným členom zo skupiny pozostávajúcej zo zosilňovača inzulínovej senzibility, inhibítora absorpcie glukózy, biguanidu, zosilňovača sekrécie inzulínu, inzulínového prípravku, antagonistu receptora glukagónu, činidla stimulujúceho kinázu inzulínového receptora, inhibítora tripeptidyl-peptidázy II, inhibítora dipeptidyl-peptidázy IV, inhibítora proteintyrosínfosfatázy-1B, inhibítora glykogenfosforylázy, inhibítora glukóza-6-fosfatázy, inhibítora fruktózo-bisfosfatázy, inhibítora pyruvátdehydrogenázy, inhibítora hepatickej glukoneogenézie, D-chiroinsitol, inhibítora glykogensyntázy kinázy-3, peptidu-1 glukagónového typu, analógu peptidu-1 glukagónového typu, agonistu peptidu-1 glukagónového typu, amylinu, analógu amylinu a agonistu amylinu; a najvýhodnejšia je kombinácia s aspoň jedným členom zo skupiny pozostávajúcej zo zosilňovača inzulínovej senzibility, inhibítora absorpcie glukózy, biguanidu, zosilňovača sekrécie inzulínu a inzulínového prípravku. Podobne je pri použití pri liečbe diabetických komplikácií výhodná kombinácia s aspoň jedným členom zo skupiny pozostávajúcej zo zosilňovača inzulínovej senzibility, inhibítora absorpcie glukózy, biguanidu, zosilňovača sekrécie inzulínu, inzulínového prípravku, antagonistu receptora glukagónu, činidla stimulujúceho kinázu inzulínového receptora, inhibítora tripeptidyl-peptidázy II, inhibítora dipeptidyl-peptidázy IV, inhibítora proteintyrosínfosfatázy-1B, inhibítora glykogén-fosforylázy, inhibítora glukóza-6-fosfatázy, inhibítora fruktózo-bisfosfatázy, inhibítora pyruvátdehydrogenázy, inhibítora hepatickej glukoneogenézie, D-chiroinsitol, inhibítora glykogensyntázy kinázy-3s, peptidu-1 glukagónového typu, analógu peptidu-1 glukagónového typu, agonistu peptidu-1 glukagónového typu, amylinu, analógu amylinu, agonistu amylinu, inhibítora aldózoreduktázy, inhibítora tvorby konečných produktov pokročilej glykácie, inhibítora proteinkinázy C, antagonistu kyseliny γ -aminobutyrovej, antagonistu nátriového kanálika, inhibítora transcript faktora NF- κ B, inhibítora lipidperoxidázy, inhibítora N-acetylovanej- α -naviazanej-kyseliny-dipeptidázy, rastového faktora-I inzulínového typu, z krvných doštičiek odvodeného rastového faktora, analógu z krvných doštičiek odvodeného rastového faktora, epidermálneho rastového faktora, nervového rastového faktora, derivátu karnitínu, uridínu, 5-hydroxy-1-metylhidantoínu, EGB-761, bimoclomolu, sulodexidu, Y-128, inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, inhibítora neutrálnej endopeptidázy, antagonistu receptora angiotenzínu II, inhibítora endotelín-konvertujúceho enzýmu, antagonistu receptora endotelínu a diuretického činidla; a výhodnejšia je kombinácia s aspoň jedným členom zo skupiny pozostávajúcej z inhibítora aldózoreduktázy, inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, inhibítora neutrálnej endopeptidázy a antagonistu receptora angiotenzínu II. Pri liečbe obezity je ďalej výhodná kombinácia s aspoň jedným členom zo skupiny pozostávajúcej zo zosilňovača inzulínovej senzibility, inhibítora absorpcie glukózy, biguanidu, zosilňovača sekrécie inzulínu, inzulínového prípravku, antagonistu receptora glukagónu, činidla stimulujúceho kinázu inzulínového receptora, inhibítora tripeptidyl-peptidázy II, inhibítora dipeptidyl-peptidázy IV, inhibítora proteintyrosínfosfatázy-1B, inhibítora glykogenfosforylázy, inhibítora glukóza-6-fosfatázy, inhibítora fruktózobisfosfatázy, inhibítora pyruvátdehydrogenázy, inhibítora hepatickej glukoneogenézie, D-chiroinsitol, inhibítora glykogensyntázy kinázy-3, peptidu-1 glukagónového typu, analógu peptidu-1 glukagónového typu, agonistu peptidu-1 glukagónového typu, amylinu, analógu amylinu, agonistu amylinu, agonistu β 3-adrenoceptora a látky potlačujúcej chuť na jedlo; a výhodnejšia je kombinácia s aspoň jedným členom zo skupiny pozostávajúcej z agonistu β 3-adrenoceptora a látky potlačujúcej chuť na jedlo.

Pokiaľ sa farmaceutické kompozície podľa vynálezu použijú pri praktickej liečbe, potom je možné použiť rôzne dávkové formy, ktoré sa v konkrétnom prípade zvolia v závislosti od ich použitia. Ako príklady dávkových foriem je možné uviesť prášky, granuly, drobné granuly, suché sirupy, tablety, kapsuly, injekcie, roztoky, masti, čapíky, zábaly a podobne, ktoré sa podávajú orálne alebo parenterálne.

55 Tieto farmaceutické kompozície je možné pripraviť zmiešaním alebo nariadením a rozpustením vhodného farmaceutického aditíva, akým sú napríklad excipienty, dezintegračné činidlá, spojivá, mazivá, riedidlá, pufre, izotoniká, antiseptiká, zvlhčovacie činidlá, emulgátory, dispergačné činidlá, stabilizačné činidlá, pomocné látky podporujúce rozpúšťanie a podobne, a formulovanie zmesi konvenčným spôsobom. V prípade použitia zlučenín podľa vynálezu v kombinácii s účinnými látkami, ktoré sú iné ako inhibítory SGLT2, je možné tieto kompozície pripraviť formulovaním všetkých účinných zložiek dohromady alebo individuálne.

Pokiaľ sa farmaceutické kompozície podľa vynálezu použijú pri praktickej liečbe, potom je možné použiť dávku zlúčeniny reprezentovanej uvedeným všeobecným vzorcom (I) alebo jeho farmaceuticky prijateľné soli ako účinnú zložku, ktorá je vhodne rozdelená v závislosti od veku, pohlavia, telesnej hmotnosti a stupňa príznakov a predpísanej liečby každého konkrétného pacienta a ktorá sa pohybuje približne v rozmedzí od 0,1 do 1000 mg/den/dospelá osoba v prípade orálneho podania a približne v rozmedzí od 0,01 do 300 mg/den/dospelá osoba v prípade parenterálneho podania, pričom dennú dávku je možné rozdeliť do jednej alebo niekoľkých dávok/deň. Tiež v prípade použitia zlúčenín podľa vynálezu v kombinácii s účinnými látkami inými, ako akými sú inhibítory SGLT2, je možné dávku zlúčenín podľa vynálezu vhodne a prípadne v závislosti od dávky účinných látok iných ako inhibítorov SGLT2 znížiť.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce príklady majú len ilustratívny charakter a nijako neobmedzujú rozsah vynálezu, ktorý je jednoznačne vymedzený priloženými patentovými nárokmi.

Kontrolný príklad 1

1,2-Dihydro-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3H-pyrazol-3-ón

Do roztoku 4-izopropoxybenzylalkoholu (0,34 g) v tetrahydrofuráne (6 ml) sa pridal trietylamín (0,28 ml) a metánsulfonfylchlorid (0,16 ml), a zmes sa miešala 30 min. pri teplote miestnosti. Výsledný nerozpustný materiál sa odstránil filtráciou. Získaný roztok 4-izopropoxybenzyl-metánsulfonátu v tetrahydrofuráne sa pridal do suspenzie hydridu sodného (60 %, 81 mg) a metylacetacetátu (0,20 ml) v 1,2-dimetoxyetánu (10 ml) a zmes sa miešala pri 80 °C cez noc. Reakčná zmes sa naliala do nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a výsledná zmes sa extrahovala dietyléterom. Organická vrstva sa prepláchla soľankou a vysušila nad bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa odstránilo pri zníženom tlaku a zvyšok sa rozpustil v toluéne (5 ml). Bezvodý hydrazín (0,19 ml) sa pridal do roztoku a zmes sa miešala pri 80 °C cez noc. Rozpúšťadlo sa odstránilo pri zníženom tlaku a zvyšok sa purifikoval stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: dichlórmetán/metanol = 10/1), čím sa získal 1,2-dihydro-4-[(4-izopropoxy-fenyl)metyl]-5-metyl-3H-pyrazol-3-ón (95 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆) 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 - 7,10 (2H, m).

Kontrolný príklad 2

1,2-Dihydro-5-metyl-4-[(4-propylfenyl)metyl]-3H-pyrazol-3-ón

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 1 s použitím 4-propylbenzyl-alkoholu namiesto 4-izopropoxybenzylalkoholu. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0,75 - 0,95 (3H, m), 1,45 - 1,65 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,40 - 2,55 (2H, m), 3,32 (2H, s), 6,95 - 7,10 (4H, m).

Kontrolný príklad 3

1,2-Dihydro-4-[(4-izobutylfenyl)metyl]-5-metyl-3H-pyrazol-3-ón

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 1 s použitím 4-izobutylbenzyl-alkoholu namiesto 4-izopropoxybenzylalkoholu. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 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).

Kontrolný príklad 4

1,2-Dihydro-5-metyl-4-[(4-propoxyfenyl)metyl]-3H-pyrazol-3-ón

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 1 s použitím 4-propoxybenzyl-alkoholu namiesto 4-izopropoxybenzylalkoholu.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 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).

Kontrolný príklad 5

4-[(4-Etoxyfenyl)metyl]-1,2-dihydro-5-metyl-3H-pyrazol-3-ón

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 1 s použitím 4-etoxybenzyl-alkoholu namiesto 4-izopropoxybenzylalkoholu.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

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

Kontrolný príklad 6

1,2-Dihydro-5-metyl-4-[(4-trifluórmetylfenyl)metyl]-3*H*-pyrazol-3-ón

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 1 s použitím 4-trifluórmetylbenzylalkoholu namiesto 4-izopropoxybenzylalkoholu.

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

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

Kontrolný príklad 7

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

10 Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 1 s použitím 4-*tert*.butylbenzylalkoholu namiesto 4-izopropoxybenzylalkoholu.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

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

15 Kontrolný príklad 8

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

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 1 s použitím 4-butoxybenzylalkoholu namiesto 4-izopropoxybenzylalkoholu.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

20 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).

Kontrolný príklad 9

1,2-Dihydro-5-metyl-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-3*H*-pyrazol-3-ón

25 Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 1 s použitím 4-(metyltio)-benzylalkoholu namiesto 4-izopropoxybenzylalkoholu.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

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

30 Kontrolný príklad 10

5-Etyl-1,2-dihydro-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-3*H*-pyrazol-3-ón

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 1 s použitím 4-(metyltio)-benzylalkoholu namiesto 4-izopropoxybenzylalkoholu a s použitím metyl 3-oxopentanoátu namiesto metylacetátu.

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 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).

Kontrolný príklad 11

1,2-Dihydro-4-[(4-izopropylfenyl)metyl]-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ón

40 Do suspenzie hydridu sodného (60 %, 40 mg) v 1,2-dimetoxyetánu (1 ml) sa pridal metylacetatát (0,11 ml), 4-izopropylbenzylchlorid (0,17 g) a katalytické množstvo jodidu sodného, zmes sa miešala cez noc pri 80 °C. Reakčná zmes sa naliala do nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a zmes sa extrahovala dietyléterom. Organická vrstva sa prepláchla soľankou a vysušila nad bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa odstránilo pri zníženom tlaku a zvyšok sa rozpustil v toluéne (1 ml). Do roztoku sa pridal bezvodý hydrazín (0,094 ml) a zmes sa miešala cez noc pri 80 °C. Rozpúšťadlo sa odstránilo pri zníženom tlaku a zvyšok sa purifikoval stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: dichlórmetán k metanolu = 10/1), čím sa získal 1,2-dihydro-4-[(4-izopropylfenyl)metyl]-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ón (0,12 g).

45 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

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).

50

Kontrolný príklad 12

4-[(4-Etylfenyl)metyl]-1,2-dihydro-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ón

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 11 s použitím 4-etylbenzylchloridu namiesto 4-izopropylbenzylchloridu.

55 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

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).

Kontrolný príklad 13

1,2-Dihydro-5-metyl-4-[(4-metylfenyl)metyl]-3*H*-pyrazol-3-ón

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 11 s použitím 4-metylbenzylbromidu namiesto 4-izopropylbenzylchloridu.

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

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

Kontrolný príklad 14

4-Benzyl-1,2-dihydro-5-trifluórmetyl-3*H*-pyrazol-3-ón

10 Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 11 s použitím etyltrifluoracetátu namiesto metylacetátu a s použitím benzylbromidu namiesto 4-izopropylbenzylchloridu.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

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

15 Kontrolný príklad 15

1,2-Dihydro-4-[(4-metoxifyenyl)metyl]-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ón

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 11 s použitím 4-metoxibenzylobromidu namiesto 4-izopropylbenzylchloridu.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

20 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).

Kontrolný príklad 16

4-Benzyl-1,2-dihydro-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ón

25 Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 11 s použitím benzylbromidu namiesto 4-izopropylbenzylchloridu.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

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

Kontrolný príklad 17

30 4-[(4-Izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazol

Do suspenzie 1,2-dihydro-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ónu (46 mg), acetbróm-α-D-glukózy (99 mg) a 4A molekulových síť v tetrahydrofuráne (3 ml) sa pridal uhličitán strieborný (66 mg) a zmes sa miešala za tlmeného svetla cez noc pri 65 °C. Reakčná zmes sa purifikovala stĺpcovou chromatografiou na aminopropylsilikagéli (elučné činidlo: tetrahydrofurán). Ďalšia purifikácia preparatívnu tenkovrstvou chromatografiou na silikagéli (vývojové rozpúšťadlo: etylacetát k hexánu = 2 : 1) poskytla 4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazol (42 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

40 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 až 5,35 (3H, m), 5,50 - 5,60 (1H, m), 6,70 - 6,80 (2H, m), 6,95 - 7,05 (2H, m).

Kontrolný príklad 18

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

45 Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 17 s použitím 1,2-dihydro-5-metyl-4-[(4-propylfenyl)metyl]-3*H*-pyrazol-3-ónu namiesto 1,2-dihydro-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ónu.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

50 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 (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).

Kontrolný príklad 19

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

55 Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 17 s použitím 1,2-dihydro-4-[(4-izobutylfenyl)metyl]-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ónu namiesto 1,2-dihydro-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ónu.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

60 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).

Kontrolný príklad 20

- 5 5-Metyl-4-[(4-propoxyfenyl)metyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazol
Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 17 s použitím 1,2-dihydro-5-metyl-4-[(4-propoxyfenyl)metyl]-3*H*-pyrazol-3-ónu namiesto 1,2-dihydro-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ónu.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 10 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).

15 Kontrolný príklad 21

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

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 17 s použitím 4-[(4-etoxyfenyl)metyl]-1,2-dihydro-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ónu namiesto 1,2-dihydro-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ónu. ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 20 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).

25 Kontrolný príklad 22

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

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 17 s použitím 1,2-dihydro-5-metyl-4-[(4-trifluórmetylfenyl)metyl]-3*H*-pyrazol-3-ónu namiesto 1,2-dihydro-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ónu.

- 30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

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).

35 Kontrolný príklad 23

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

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 17 s použitím 4-[(4-*tert*.butylfenyl)metyl]-1,2-dihydro-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ónu namiesto 1,2-dihydro-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ónu.

- 40 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1,27 (9H, s), 1,84 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,14 (3H, s), 3,56 (1H, d, J = 15,8 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).

45 Kontrolný príklad 24

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

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 17 s použitím 4-[(4-butoxyfenyl)metyl]-1,2-dihydro-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ónu namiesto 1,2-dihydro-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ónu.

- 50 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

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).

55

Kontrolný príklad 25

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

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 17 s použitím 1,2-dihydro-5-metyl-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-3*H*-pyrazol-3-ónu namiesto 1,2-dihydro-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ónu.

60

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1,88 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,44 (3H, s), 3,50 - 3,65 (2H, m), 3,80 - 3,90 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 2,4, 12,4 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).

Kontrolný príklad 26

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

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 17 s použitím 5-etyl-1,2-dihydro-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-3*H*-pyrazol-3-ónu namiesto 1,2-dihydro-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ónu.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

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).

Kontrolný príklad 27

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

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 17 s použitím 1,2-dihydro-4-[(4-izopropylfenyl)metyl]-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ónu namiesto 1,2-dihydro-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ónu.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

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).

Kontrolný príklad 28

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

Do roztoku 1,2-dihydro-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-5-trifluórmetyl-3*H*-pyrazol-3-ónu (2,0 g) v acetonitrile (100 ml) sa pridala acetbróm-α-D-glukóza (3,1 g) a uhličitan draselný (1,1 g) a zmes sa miešala pri teplote miestnosti cez noc. Do reakčnej zmesi sa pridala voda a výsledná zmes sa extrahovala etylacetátom. Organická vrstva sa prepláchlá nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou a sušila nad bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa odstránilo pri zníženom tlaku a zvyšok sa purifikoval stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: hexán k etylacetátu = 1 : 1), čím sa získal 4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-trifluórmetyl-1*H*-pyrazol (2,0 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

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

Kontrolný príklad 29

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

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 28 s použitím 4-benzyl-1,2-dihydro-5-trifluórmetyl-3*H*-pyrazol-3-ónu namiesto 1,2-dihydro-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-5-trifluórmetyl-3*H*-pyrazol-3-ónu.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

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

Kontrolný príklad 30

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

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 28 s použitím 1,2-dihydro-4-[(4-metoxifyfenyl)metyl]-5-trifluórmetyl-3*H*-pyrazol-3-ónu namiesto 1,2-dihydro-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-5-trifluórmetyl-3*H*-pyrazol-3-ónu.

¹H-NMR (CDCl₃) 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).

Kontrolný príklad 31

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

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 17 s použitím 1,2-dihydro-4-[(4-metoxifynyl)metyl]-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ónu namiesto 1,2-dihydro-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ónu.

¹H-NMR (CDCl₃) 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).

Kontrolný príklad 32

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

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 17 s použitím 4-benzyl-1,2-dihydro-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ónu namiesto 1,2-dihydro-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ónu.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1,86 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,11 (3H, s), 3,59 (1H, d, *J* = 15,8 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).

Kontrolný príklad 33

4-[(4-Metoxifynyl)metyl]-1,5-dimetyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)pyrazol

Suspenszia 4-[(4-metoxifynyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu (18 mg), uhličitanu draselného (14 mg) a jódmetánu (4,7 mg) v acetonitrile (2 ml) sa miešala cez noc pri 75 °C. Reakčná zmes sa prefiltrovala cez celit a filtrát sa zbavil rozpúšťadla pri zníženom tlaku. Zvyšok sa purifikoval preparatívnou tenkovrstvovou chromatografiou na silikagéli (vývojové rozpúšťadlo: benzén/acetón = 2/1), čím sa získal 4-[(4-metoxifynyl)metyl]-1,5-dimetyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)pyrazol (4 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1,90 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,07 (3H, s), 3,45 - 3,60 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,80 - 3,90 (1H, m), 4,13 (1H, dd, *J* = 2,4, 12,4 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).

Kontrolný príklad 34

1-Metyl-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluórmetylpyrazol

Suspenszia 4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluórmetyl-1*H*-pyrazolu (30 mg), uhličitanu draselného (8,0 mg) a jódmetánu (8,2 mg) v tetrahydrofuráne (1 ml) sa miešala cez noc pri 75 °C. Reakčná zmes sa prefiltrovala cez celit a filtrát sa zbavil rozpúšťadla pri zníženom tlaku. Zvyšok sa purifikoval preparatívnou tenkovrstvovou chromatografiou na silikagéli (vývojové rozpúšťadlo: dichlórmetán k etylacetátu = 5/1), čím sa získal 1-metyl-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluórmetylpyrazol (13 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1,89 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,44 (3H, s), 3,65 - 3,95 (6H, m), 4,14 (1H, dd, *J* = 2,3, 12,4 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).

Kontrolný príklad 35

Etyl-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluórmetylpyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 34 s použitím jódmetánu namiesto jódmetánu.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 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).

Kontrolný príklad 36

4-[(4-Metyltiofenyl)metyl]-1-propyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluórmetylpyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 34 s použitím 1-jódpropanu namiesto jódmetánu.

¹H-NMR (CDCl₃) 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).

5 Kontrolný príklad 37

3-(β -D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol

Do roztoku 4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu (61 mg) v etanole (3 ml) sa pridal 1 mol/l vodný roztok hydroxidu sodného (0,53 ml), a zmes sa 2 h miešala pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstránilo pri zníženom tlaku a zvyšok sa purifikoval extrakciou pevnej fázy na ODS (vymývacie rozpúšťadlo: destilovaná voda; elučná sústava: metanol), čím sa získal 3-(β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)-metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol (39 mg).

¹H-NMR (CD₃OD) 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).

15 Kontrolný príklad 38

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

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 37 s použitím 5-metyl-4-[(4-propylfenyl)metyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu namiesto 4-[(4-izopropoxyfenyl)-metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) 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).

25 Príklad 39

3-(β -D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-izobutylfenyl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 37 s použitím 4-[(4-izobutylfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu namiesto 4-[(4-izopropoxyfenyl)-metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) 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 až 3,90 (4H, m), 5,00 - 5,10 (1H, m), 6,95 - 7,15 (4H, m).

Kontrolný príklad 40

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

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 37 s použitím 5-metyl-4-[(4-propoxyfenyl)metyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu namiesto 4-[(4-izopropoxyfenyl)-metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 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).

Kontrolný príklad 41

4-[(4-Etoxyfenyl)metyl]-3-(β -D-glukopyranosyloxy)-5-metyl-1*H*-pyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 37 s použitím 4-[(4-etoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu namiesto 4-[(4-izopropoxyfenyl)-metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

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).

Kontrolný príklad 42

3-(β -D-Glukopyranosyloxy)-5-metyl-4-[(4-trifluórmetylfenyl)metyl]-1*H*-pyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 37 s použitím 5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-trifluórmetylfenyl)metyl]-1*H*-pyrazolu namiesto 4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

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).

Kontrolný príklad 43

4-[(4-*terc.* Butylfenyl)metyl]-3-(β -D-glukopyranosyloxy)-5-metyl-1*H*-pyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 37 s použitím 4-[(4-*terc.* butylfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu namiesto 4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

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

Kontrolný príklad 44

4-[(4-Butoxyfenyl)metyl]-3-(β -D-glukopyranosyloxy)-5-metyl-1*H*-pyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 37 s použitím 4-[(4-butoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu namiesto 4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) 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).

Kontrolný príklad 45

3-(β -D-Glukopyranosyloxy)-5-metyl-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-1*H*-pyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 37 s použitím 5-metyl-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu namiesto 4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

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

Kontrolný príklad 46

5-Etyl-3-(β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-1*H*-pyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 37 s použitím 5-etyl-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu namiesto 4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

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).

Kontrolný príklad 47

3-(β -D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropylfenyl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 37 s použitím 4-[(4-izopropylfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu namiesto 4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) 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).

Kontrolný príklad 48

3-(β -D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-5-trifluórmetyl-1*H*-pyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 37 s použitím 4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluórmetyl-1*H*-pyrazolu namiesto 4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) 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).

Kontrolný príklad 49

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

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 37 s použitím 4-benzyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluórmetyl-1*H*-pyrazolu namiesto 4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm: 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).

Kontrolný príklad 50

5 3-(β-D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-metoxifyenyl)metyl]-5-trifluórmetyl-1H-pyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 37 s použitím 4-[(4-metoxifyenyl)metyl]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-trifluórmetyl-1H-pyrazolu namiesto 4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1H-pyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

10 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 až 6,85 (2H, m), 7,05 - 7,15 (2H, m).

Kontrolný príklad 51

15 3-(β-D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-metoxifyenyl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 37 s použitím 4-[(4-metoxifyenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1H-pyrazolu namiesto 4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1H-pyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

20 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).

Kontrolný príklad 52

25 4-Benzyl-3-(β-D-glukopyranosyloxy)-5-metyl-1H-pyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 37 s použitím 4-benzyl-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1H-pyrazolu namiesto 4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1H-pyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

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

30 Kontrolný príklad 53

3-(β-D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-metoxifyenyl)metyl]-1,5-dimetylpyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 37 s použitím 4-[(4-metoxifyenyl)metyl]-1,5-dimetyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)pyrazolu namiesto 4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1H-pyrazolu.

35 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm: 2,06 (3H, s), 3,25 - 3,45 (4H, m), 3,55 - 3,70 (6H, m), 3,73 (3H, s), 3,75 - 3,90 (1H, m), 5,00 - 5,10 (1H, m), 6,70 - 6,80 (2H, m), 7,05 - 7,15 (2H, m).

Kontrolný príklad 54

40 3-(β-D-Glukopyranosyloxy)-1-metyl-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-5-trifluórmetylpyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 37 s použitím 1-metyl-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-trifluórmetylpyrazolu namiesto 4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1H-pyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

45 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).

Kontrolný príklad 55

50 1-Etyl-3-(β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-5-trifluórmetylpyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 37 s použitím 1-etyl-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-trifluórmetylpyrazolu namiesto 4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1H-pyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

55 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).

Kontrolný príklad 56

3-(β-D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-1-propyl-5-trifluórmetylpyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 37 s použitím 4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-1-propyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-trifluórmetylpyrazolu

namiesto 4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) 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).

Kontrolný príklad 57

3-(β -D-Glukopyranosyloxy)-5-metyl-4-[(4-metylfenyl)metyl]-1*H*-pyrazol

5-Metyl-4-[(4-metylfenyl)metyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazol sa pripravil podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 17 s použitím 1,2-dihydro-5-metyl-4-[(4-metylfenyl)metyl]-3*H*-pyrazol-3-ónu namiesto 1,2-dihydro-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ónu. Hneď potom sa titulná zlúčenina pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 37 s použitím 5-metyl-4-[(4-metylfenyl)metyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu namiesto 4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) 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).

Kontrolný príklad 58

4-[(4-Etylfenyl)metyl]-3-(β -D-glukopyranosyloxy)-5-metyl-1*H*-pyrazol

4-[(4-Etylfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazol sa pripravil podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 17 s použitím 4-[(4-etylfenyl)metyl]-1,2-dihydro-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ónu namiesto 1,2-dihydro-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ónu. Hneď potom sa titulná zlúčenina pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 37 s použitím 4-[(4-etylfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu namiesto 4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

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).

Kontrolný príklad 59

3-(β -D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-metylfenyl)metyl]-5-trifluórmetyl-1*H*-pyrazol

4-[(4-Metylfenyl)metyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluórmetyl-1*H*-pyrazol sa pripravil podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 28 s použitím 1,2-dihydro-4-[(4-metylfenyl)metyl]-5-trifluórmetyl-3*H*-pyrazol-3-ónu namiesto 1,2-dihydro-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-5-trifluórmetyl-3*H*-pyrazol-3-ónu. Hneď potom sa titulná zlúčenina pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 37 s použitím 4-[(4-metylfenyl)metyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluórmetyl-1*H*-pyrazolu namiesto 4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

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

Kontrolný príklad 60

4-[(4-Etylfenyl)metyl]-3-(β -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluórmetyl-1*H*-pyrazol

4-[(4-Etylfenyl)metyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluórmetyl-1*H*-pyrazol sa pripravil podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 28 s použitím 4-[(4-etylfenyl)metyl]-1,2-dihydro-5-trifluórmetyl-3*H*-pyrazol-3-ónu namiesto 1,2-dihydro-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-5-trifluórmetyl-3*H*-pyrazol-3-ónu. Hneď potom sa titulná zlúčenina pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 37 s použitím 4-[(4-etylfenyl)metyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluórmetyl-1*H*-pyrazolu namiesto 4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 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).

Kontrolný príklad 61

3-(β -D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropylfenyl)metyl]-5-trifluórmetyl-1*H*-pyrazol

4-[(4-Izopropylfenyl)metyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluórmetyl-1*H*-pyrazol sa pripravil podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 28 s použitím 1,2-dihydro-4-[(4-izopropylfenyl)metyl]-5-trifluórmetyl-3*H*-pyrazol-3-ónu namiesto 1,2-dihydro-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-

-5-trifluórmetyl-3*H*-pyrazol-3-ónu. Hneď potom sa titulná zlúčenina pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 37 s použitím 4-[(4-izopropylfenyl)metyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluórmetyl-1*H*-pyrazolu namiesto 4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm: 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).

Kontrolný príklad 62

4-[(4-Chlórofenyl)metyl]-3-(β -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluórmetyl-1*H*-pyrazol

4-[(4-Chlórofenyl)metyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluórmetyl-1*H*-pyrazol sa pripravil podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 28 s použitím 4-[(4-chlórofenyl)metyl]-1,2-dihydro-5-trifluór-metyl-3*H*-pyrazol-3-ónu namiesto 1,2-dihydro-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-5-trifluórmetyl-3*H*-pyrazol-3-ónu. Hneď potom sa titulná zlúčenina pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 37 s použitím 4-[(4-chlórofenyl)-metyl]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-5-trifluórmetyl-1*H*-pyrazolu namiesto 4-[(4-izopropoxyfenyl)-metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1*H*-pyrazol.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 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).

Kontrolný príklad 63

3-(β -D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-1-propylpyrazol

Do suspenzie 3-(β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol (50 mg) a uhličitanu cesného (0,20 g) v N, N-dimetylformamide (1 ml) sa pri 50 °C pridal 1-jódpropan (0,036 ml) a zmes sa miešala cez noc. Do reakčnej zmesi sa pridala voda a výsledná zmes sa purifikovala extrakciou pevnej fázy na ODS (vymývacie rozpúšťadlo: destilovaná voda, elučné činidlo: metanol). Výsledný polotuhý materiál sa purifikoval stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: dichlórmétán k metanolu = 8/1), čím sa získal 3-(β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-1-propylpyrazol (28 mg).

¹H-NMR (CD₃OD) δ 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).

Kontrolný príklad 64

1-Etyl-3-(β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropylfenyl)metyl]-5-metylpyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 63 s použitím jódétanu namiesto 1-jódpropanu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 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).

Kontrolný príklad 65

1-Etyl-3-(β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-metoxifyenyl)metyl]-5-metylpyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 63 s použitím 3-(β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-metoxifyenyl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazolu namiesto 3-(β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazolu a s použitím jódétanu namiesto 1-jódpropanu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 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).

Kontrolný príklad 66

3-(β -D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-metoxifyenyl)metyl]-5-metyl-1-propylpyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 63 s použitím 3-(β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-metoxifyenyl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazolu namiesto 3-(β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

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).

Kontrolný príklad 67

1-Etyl-4-[(4-etoxyfenyl)metyl]-3-(β -D-glukopyranosyloxy)-5-metylpyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 63 s použitím 4-[(4-etoxyfenyl)metyl]-3-(β -D-glukopyranosyloxy)-5-metyl-1*H*-pyrazolu namiesto 3-(β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazolu a s použitím jódetánu namiesto 1-jódpropanu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

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).

10 Kontrolný príklad 68

4-[(4-Etoxyfenyl)metyl]-3-(β -D-glukopyranosyloxy)-5-metyl-1-propylpyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 63 s použitím 4-[(4-etoxyfenyl)metyl]-3-(β -D-glukopyranosyloxy)-5-metyl-1*H*-pyrazolu namiesto 3-(β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazolu.

15 ¹H-NMR (CD₃OD) 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).

20 Kontrolný príklad 69

1-Etyl-4-[(4-etylfenyl)metyl]-3-(β -D-glukopyranosyloxy)-5-metylpyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 63 s použitím 4-[(4-etylfenyl)metyl]-3-(β -D-glukopyranosyloxy)-5-metyl-1*H*-pyrazolu namiesto 3-(β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazolu a s použitím jódetánu namiesto 1-jódpropanu.

25 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

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).

Kontrolný príklad 70

30 4-[(4-Etylfenyl)metyl]-3-(β -D-glukopyranosyloxy)-5-metyl-1-propylpyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 63 s použitím 4-[(4-etylfenyl)metyl]-3-(β -D-glukopyranosyloxy)-5-metyl-1*H*-pyrazolu namiesto 3-(β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:35

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).

Kontrolný príklad 71

1-Butyl-3-(β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metylpyrazol40

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 63 s použitím 1-brómobutanu namiesto 1-jódpropanu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:45

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).

Kontrolný príklad 72

3-(β -D-Glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol50

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 63 s použitím 2-brómopropanu namiesto 1-jódpropanu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:55

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 až 7,10 (2H, m).

Kontrolný príklad 73

4-[(4-Etyltiofenyl)metyl]-1,2-dihydro-5-metyl-3*H*-pyrazol-3-ón60

Do roztoku 4-etyltiobenzylalkoholu (8,3 g) a trietylamínu (6,9 ml) v tetrahydrofuráne (200 ml) pri 0 °C sa pridával metánsulfonylchlorid (3,8 ml) a zmes sa 1 h miešala. Nerozpustný materiál sa odstránil filtráciou. Získaný roztok 4-etyltiobenzylmetánsulfonátu v tetrahydrofuráne sa pridával do suspenzie hydridu sodného (60 %, 60 %

2,2 g) a metylacetátu (5,3 ml) v 1,2-dimetoxyetáne (200 ml) a zmes sa miešala pri 80 °C cez noc. Do reakčnej zmesi sa pridal nasýtený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného a výsledná zmes sa extrahovala dietyléterom. Organická vrstva sa prepláchlá soľankou, sušila nad bezvodým síranom horečnatým, a rozpúšťadlo sa odstránilo pri zníženom tlaku. Do roztoku zvyšku v toluéne (150 ml) sa pridal hydrazín monohydrát (7,2 ml) a zmes sa 1 h miešala pri 80 °C. Reakčná zmes sa ochladila na 0 °C a miešala ďalšiu 1 h. Výsledná zrazenina sa odobrala filtráciou a prepláchlá vodou a hexánom, čím sa získal 4-[(4-etyltiofenyl)metyl]-1,2-dihydro-5-metyl-3H-pyrazol-3-ón (1,5 g).

¹H-NMR (DMSO-d₆) 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).

Kontrolný príklad 74

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

Do suspenzie 4-[(4-etyltiofenyl)metyl]-1,2-dihydro-5-metyl-3H-pyrazol-3-ónu (1,6 g) a acetbróm-α-D-glukózy (2,9 g) v tetrahydrofuráne (30 ml) sa pridal uhlčitan strieborný (2,1 g) a zmes sa miešala pri 60 °C cez noc za tlmeného svetla. Reakčná zmes sa purifikovala stĺpcovou chromatografiou na aminopropylsilikagéli (elučné činidlo: tetrahydrofurán) a ďalej stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: hexan k etylacetátu = 1/3), čím sa získal 4-[(4-etyltiofenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1H-pyrazol (1,4 g).

¹H-NMR (CDCl₃) 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).

Kontrolný príklad 75

4-[(4-Etyltiofenyl)metyl]-3-(β-D-glukopyranosyloxy)-5-metyl-1H-pyrazol

Do roztoku 4-[(4-etyltiofenyl)metyl]-5-metyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1H-pyrazolu (1,3 g) v metanole (10 ml) sa pridal metoxid sodný (28 % metanolvý roztok, 0,13 ml), a zmes sa 1 h miešala pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa zahustila pri zníženom tlaku a zvyšok sa purifikoval stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: dichlórmetán k metanolu = 5/1), čím sa získal 4-[(4-etyltiofenyl)metyl]-3-(β-D-glukopyranosyloxy)-5-metyl-1H-pyrazol (0,87 g).

¹H-NMR (CD₃OD) 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).

Kontrolný príklad 76

1-(Benzyloxykarbonyl)-3-(β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metylpyrazol

Do roztoku 3-(β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazolu (1,3 g) v tetrahydrofuráne (30 ml) sa pridal N-(benzyloxykarbonyloxy)sukcinimid (1,6 g) a zmes sa varila cez noc pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa zahustila pri zníženom tlaku a zvyšok sa purifikoval stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: dichlórmetán k metanolu = 10/1), čím sa získal 1-(benzyloxykarbonyl)-3-(β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metylpyrazol (1,3 g).

¹H-NMR (CDCl₃) 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).

Kontrolný príklad 77

1-(Benzyloxykarbonyl)-3-(6-O-etoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metylpyrazol

Do roztoku 1-(benzyloxykarbonyl)-3-(β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metylpyrazolu (0,20 g) v 2,4,6-trimetylpyridínu (4 ml) sa pridal etylchlórformiát (0,092 ml) a zmes sa 1 deň miešala pri teplote miestnosti. Do reakčnej zmesi sa pridal monohydrát kyseliny citrónovej a výsledná zmes sa extrahovala etylacetátom. Organická vrstva prepláchlá vodou, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstránilo pri zníženom tlaku. Zvyšok sa purifikoval stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: dichlórmetán k metanolu = 10/1), čím sa získal 1-(benzyloxykarbonyl)-3-(6-O-etoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metylpyrazol (0,17 g).

¹H-NMR (CD₃OD) 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).

5 Kontrolný príklad 78

1-(Benzyloxykarbonyl)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-3-(6-*O*-metoxykarbonyl- β -D-glukopyranosyloxy)-5-metylpyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v kontrolnom príklade 77 s použitím metylchlórformiátu namiesto etylchlórformiátu.

10 ¹H-NMR (CDCl₃) 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).

15 Príklad 1

3-(6-*O*-Etoxykarbonyl- β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol

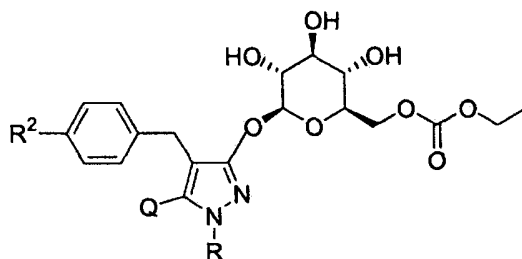
Do roztoku 3-(β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazolu (0,10 g) v 2,4,6-trimetylpyridíne (1 ml) sa pridal etylchlórformiát (0,072 g) a zmes sa miešala pri teplote miestnosti cez noc. Do reakčnej zmesi sa pridal monohydrát kyseliny citrónovej (3,3 g) a voda a výsledná zmes sa purifikovala ODS extrakciou pevnej fázy (vymývacie rozpúšťadlo: destilovaná voda, elučné činidlo: metanol). Ďalšia purifikácia stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: dichlórmetán k metanolu = 10/1) a rekryštalizácia (rekryštalizačné rozpúšťadlo: etylacetát a hexan = 1/3) poskytli 3-(6-*O*-etoxycarbonyl- β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol (0,084 g).

25 ¹H-NMR (CD₃OD) 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).

Príklady 2 až 14

30 Zlúčeniny, ktorých zoznam uvádza tabuľka 1, sa pripravili zo zodpovedajúceho východiskového materiálu obdobným spôsobom ako v príklade 1.



Tabuľka 1

Príklad	R	R ²	Q
2	Metyl	Metoxy	Metyl
3	Metyl	Metyltio	Trifluórmetyl
4	Etyl	Metyltio	Trifluórmetyl
5	Propyl	Metyltio	Trifluórmetyl
6	Propyl	Izopropoxy	Metyl
7	Etyl	Izopropoxy	Metyl
8	Etyl	Metoxy	Metyl
9	Propyl	Metoxy	Metyl
10	Etyl	Etoxy	Metyl
11	Propyl	Etoxy	Metyl
12	Etyl	Etyl	Metyl
13	Propyl	Etyl	Metyl
14	Butyl	Izopropoxy	Metyl

Príklad 15

4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-3-(6-*O*-metoxykarbonyl- β -D-glukopyranosyloxy)-5-metylpyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila rovnakým spôsobom ako v príklade 1 s použitím metylchlórformiátu namiesto etylchlórformiátu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 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), 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).

Príklad 16

3-(6-*O*-Izobutyloxykarbonyl- β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila rovnakým spôsobom ako v príklade 1 s použitím izobutylchlórformiátu namiesto etylchlórformiátu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 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, m), 6,70 - 6,80 (2H, m), 7,00 - 7,10 (2H, m).

Príklad 17

4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metyl-3-(6-*O*-propionyl- β -D-glukopyranosyloxy)pyrazol

Do roztoku 3-(β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazolu (0,10 g) v 2,4,6-trimetylpyridíne (1 ml) sa pri 0 °C pridal propionylchlorid (0,072 g) a zmes sa 5 h miešala. Do reakčnej zmesi sa pridal monohydrát kyseliny citrónovej (3,3 g) a voda a výsledná zmes sa purifikovala ODS extrakciou pevnej fázy (vymývacie rozpúšťadlo: destilovaná voda, elučné činidlo: metanol). Ďalšia purifikácia stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: dichlórmetán k metanolu = 10/1) poskytla 4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metyl-3-(6-*O*-propionyl- β -D-glukopyranosyloxy)pyrazol (0,074 g).

¹H-NMR (CD₃OD) δ 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 až 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).

Príklad 18

3-(6-*O*-Acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila rovnakým spôsobom ako v príklade 17 s použitím acetylchloridu namiesto propionylchloridu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 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).

Príklad 19

3-(6-*O*-Butyryl- β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila rovnakým spôsobom ako v príklade 17 s použitím butyrylchloridu namiesto propionylchloridu.

¹H-NMR (CD₃OD) 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).

Príklad 20

[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metyl-3-(6-*O*-pivaroyl- β -D-glukopyranosyloxy)pyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila rovnakým spôsobom ako v príklade 17 s použitím pivaloylchloridu namiesto propionylchloridu.

¹H-NMR (CD₃OD) 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).

Príklad 21

1-Etoxykarbonyl-3-(6-O-etoxykarbonyl- β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-etyltiofenyl)metyl]-5-metylpyrazol

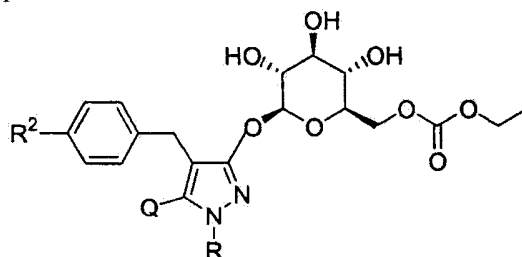
Do roztoku 4-[(4-etyltiofenyl)metyl]-3-(β -D-glukopyranosyloxy)-5-metyl-1H-pyrazolu (0,03 g) v 2,4,6-trimetylpyridíne (0,5 ml) sa pridal etylchlórformiát (0,021 ml) a zmes sa miešala pri teplote miestnosti cez noc. Do reakčnej zmesi sa pridal 10 % vodný roztok kyseliny citrónovej a výsledná zmes sa extrahovala etylacetátom. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstránilo pri zníženom tlaku. Zvyšok sa purifikoval preparatívnou tenkovrstvovou chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: dichlórmetán k metanolu = 10/1), čím sa získal 1-etoxykarbonyl-3-(6-O-etoxykarbonyl- β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-etyltiofenyl)metyl]-5-metylpyrazol (0,023 g).

 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 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).

Príklady 22 až 43

Zlúčeniny, ktorých zoznam uvádza tabuľka 2, sa pripravili zo zodpovedajúceho východiskového materiálu obdobným spôsobom ako v príklade 21.



Tabuľka 2

Príklad	R	R ²	Q
22	Etoxykarbonyl	Izopropoxy	Metyl
23	Etoxykarbonyl	Propyl	Metyl
24	Etoxykarbonyl	Izobutyl	Metyl
25	Etoxykarbonyl	Propoxy	Metyl
26	Etoxykarbonyl	Etoxy	Metyl
27	Etoxykarbonyl	Trifluórmetyl	Metyl
28	Etoxykarbonyl	<i>tert</i> .Butyl	Metyl
29	Etoxykarbonyl	Butoxy	Metyl
30	Etoxykarbonyl	Metyltio	Metyl
31	Etoxykarbonyl	Metyltio	Etyl
32	Etoxykarbonyl	Izopropyl	Metyl
33	Etoxykarbonyl	Metyltio	Trifluórmetyl
34	Etoxykarbonyl	Vodík	Trifluórmetyl
35	Etoxykarbonyl	Metoxy	Trifluórmetyl
36	Etoxykarbonyl	Metoxy	Metyl
37	Etoxykarbonyl	Vodík	Metyl
38	Etoxykarbonyl	Metyl	Metyl
39	Etoxykarbonyl	Etyl	Metyl
40	Etoxykarbonyl	Metyl	Trifluórmetyl
41	Etoxykarbonyl	Etyl	Trifluórmetyl
42	Etoxykarbonyl	Izopropyl	Trifluórmetyl
43	Etoxykarbonyl	Chlór	Trifluórmetyl

Príklad 44

3-(6-O-Etoxykarbonyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1-(etoxykarbonyloxymetyl)-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-5-metylpyrazol

Do roztoku 3-(β -D-glukopyranosyloxy)-5-metyl-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-1H-pyrazolu (0,11 g) vo vode (0,5 ml) a etanole (0,1 ml) sa pridal formaldehyd (37 % vodný roztok, 0,068 ml) a zmes sa miešala 3 dni pri 40 °C. Do reakčnej zmesi sa pridal tetrahydrofurán a bezvodý síran horečnatý a výsledný nerozpustný materiál sa odstránil filtráciou. Filtrát sa zbavil rozpúšťadla pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustil v 2,4,6-

-trimetylpyridíne (1 ml). Do roztoku sa pridal etylchlórformiát (0,099 g) a zmes sa miešala pri teplote miestnosti cez noc. Do reakčnej zmesi sa pridal monohydrát kyseliny citrónovej (4 g) a voda a výsledná zmes sa purifikovala ODS extrakciou pevnej fázy (vymývacie rozpúšťadlo: 10 % vodný roztok kyseliny citrónovej, destilovaná voda, elučné činidlo: metanol). Ďalšia purifikácia stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: dichlórmetán k metanolu = 15 : 1) poskytla 3-(6-*O*-etoxykarbonyl- β -D-glukopyranosyloxy)-1-

-(etoxykarbonyloxymetyl)-4-[(4-etyltiofenyl)metyl]-5-metylpyrazol (0,058 g).

¹H-NMR (CD₃OD) δ 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).

Príklad 45

1-Acetyl-4-[(4-etyltiofenyl)metyl]-3-(β -D-glukopyranosyloxy)-5-metylpyrazol

Do roztoku 4-[(4-etyltiofenyl)metyl]-3-(β -D-glukopyranosyloxy)-5-metyl-1*H*-pyrazol (0,41 g) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pridala kyselina octová (0,11 ml) a anhydrid kyseliny octovej (0,18 ml) a zmes sa miešala pri teplote miestnosti cez noc. Reakčná zmes sa zahustila pri zníženom tlaku a do zvyšku sa pridal dietyléter. Výsledná kryštalická zrazenina sa odobrala filtráciou, čím sa získal 1-acetyl-4-[(4-etyltiofenyl)metyl]-3-(β -D-glukopyranosyloxy)-5-metylpyrazol (0,36 g).

¹H-NMR (CD₃OD) δ 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).

Príklad 46

1-Acetyl-3-(6-*O*-etoxykarbonyl- β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-etyltiofenyl)metyl]-5-metylpyrazol

Do roztoku 1-acetyl-4-[(4-etyltiofenyl)metyl]-3-(β -D-glukopyranosyloxy)-5-metylpyrazolu (0,03 g) v 2,4,6-trimetylpyridíne (0,5 ml) sa pridal etylchlórformiát (0,012 ml) a zmes sa miešala pri teplote miestnosti cez noc. Do reakčnej zmesi sa pridal 10 % vodný roztok kyseliny citrónovej (5 ml) a výsledná zmes sa miešala pri teplote miestnosti cez noc. Výsledná zrazenina sa odobrala filtráciou a prepláchla 10 % vodným roztokom kyseliny citrónovej a vodou, čím sa získal 1-acetyl-3-(6-*O*-etoxykarbonyl- β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-etyltiofenyl)-metyl]-5-metylpyrazol (0,020 g).

¹H-NMR (CD₃OD) δ 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 až 7,30 (4H, m).

Príklad 47

3-(6-*O*-Etoxykarbonyl- β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol

Do roztoku 1-(benzyloxykarbonyl)-3-(6-*O*-etoxykarbonyl- β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metylpyrazolu (0,17 g) v tetrahydrofuráne (4 ml) sa pridal 10 % paládium-uhlíkový prášok a zmes sa 3 h miešala pod vodíkovou atmosférou pri teplote miestnosti. Výsledný nerozpustný materiál sa odstránil filtráciou a filtrát sa zbavil rozpúšťadla pri zníženom tlaku. Zvyšok sa purifikoval stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučná sústava: dichlórmetán k metanolu = 10/1), čím sa získal 3-(6-*O*-etoxykarbonyl- β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol (0,10 g).

¹H-NMR (CD₃OD) 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).

Príklad 48

4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-3-(6-*O*-metoxykarbonyl- β -D-glukopyranosyloxy)-5-metyl-1*H*-pyrazol

Titulná zlúčenina sa pripravila rovnakým spôsobom ako v príklade 47 s použitím 1-(benzyloxykarbonyl)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-3-(6-*O*-metoxykarbonyl- β -D-glukopyranosyloxy)-5-metylpyrazolu namiesto 1-(benzyloxykarbonyl)-3-(6-*O*-etoxykarbonyl- β -D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-5-metylpyrazolu.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

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

Analýza inhibičného účinku na aktivitu ľudského SGLT2

1. Konštrukcia plazmidového vektora exprimujúceho ľudský SGLT2

- 5 Priprava cDNA knižnice pre PCR amplifikáciu sa uskutočnila reverznou transkripciou celkovej RNA deprivovanej z ľudských obličiek (Ori gén) s použitím oligo dT ako primeru a Preamplifikačného systému SUPERScript (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES). DNA Fragment kódujúci ľudský SGLT2 sa amplifikoval PCR reakciou, pri ktorej sa opísaná knižnica cDNA ľudskej obličky použila ako templát a nasledujúce oligo nukleotidy 0702F a 0712R, prezentované ako sekvencie číslo 1, resp. 2, sa použili ako priméry. Amplifikovaný DNA fragment sa ligoval do pCR-Blunt (Invitrogen), vektora na klonovanie s použitím štandardnej metódy kitu. *Escherichia coli* HB101 sa transformovala bežnou metódou a následovne sa uskutočnil výber transformantov na LB agarovom médiu obsahujúcom 50 µg/ml kanamycín. Po extrakcii a purifikácii plazmidovej DNA z jedného z transformantov, sa PCR reakciou, pri ktorej sa ako priméry použili nasledujúce oligo nukleotidy 0714F a 0715R, prezentované ako sekvencie číslo 3, resp. 4, uskutočnila amplifikácia DNA fragmentu kódujúceho ľudský SGLT2. Amplifikovaný DNA fragment sa digeroval reštrikčnými enzýmami, *Xho* I a *Hind* III, a následovne purifikoval Wizard Purification System (Promega). Tento purifikovaný DNA fragment sa zaviedol do zodpovedajúcich reštrikčných miest pcDNA3.1 (-) Myc/His - B (Invitrogen), vektora na exprimáciu fúzneho proteínu. *Escherichia coli* HB101 sa transformovala bežnou metódou a následný výber transformantu sa uskutočnil na LB agarovom médiu obsahujúcom 100 µg/ml ampicilín. Po extrakcii a purifikácii plazmidovej DNA z tohto transformantu sa analyzovala sekvencia bázy v DNA fragmentu zavedeného do miest vektora pcDNA3.1 (-) Myc/His - B umožňujúcich niekoľkonásobné klonovanie. Tento klon mal jedinu substitúciu bázy (ATC ktoré kóduje izoleucín-433 bolo nahradené GTC) v porovnaní s ľudským SGLT2, ktorý zaznamenal Wells a kol. (Am. J. Physiol., Vol. 263, str. 459 - 465 (1992)). Postupne sa získal klon, v ktorom je izoleucín-433 nahradený valínom. Tento plazmidový vektor exprimujúci ľudský SGLT2, v ktorom je peptid prezentovaný ako sekvencia číslo 5 naviazaný na alanínový zvyšok karboxylového konca, označený ako KL2 9.

Sekvencia číslo 1 ATGGAGGAGCACACAGAGGC

Sekvencia číslo 2 GGCATAGAAGCCCCAGAGGA

Sekvencia číslo 3 AACCTCGAGATGGAGGAGCACACAGAGGC

- 30 Sekvencia číslo 4 AACAAGCTTGGCATAGAAGCCCCAGAGGA

Sekvencia číslo 5 KLGPEQKLISEEDLNSAVDHHHHHH

2. Priprava buniek prechodne exprimujúcich ľudský SGLT2

- KL29, plazmid kódujúci ľudský SGLT2, sa transfektoval do COS-7 buniek (RIKEN CELL BANK RCB0539) elektroporáciou. Elektroporácia sa uskutočňovala s použitím GENE PULSER II (Bio-Rad Laboratories), a to za nasledujúcich podmienok: 0,290 kV, 975 µF, 2 x 10⁶ COS-7 buniek a 20 µg KL29 v 500 µl OPTI-MEM I média (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES) v 0,4 cm kyvete. Po génovom prenose sa bunky zozbierali centrifugáciou a resuspendovali v OPTI-MEM I médiu (1 ml/kyveta). Do každej jamky 96-jamkovej platni sa umiestnilo 125 µl tejto bunkovej suspenzie. Po celonočnej kultivácii pri 37 °C pod 5 % CO₂ sa do každej jamky pridalo 125 µl DMEM média, ktoré obsahovalo 10 % fetálneho bovinného séra (Sanko Jyunyaku), 100 jednotiek/ml nátrium penicilín G (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES) a 100 µg/ml streptomycín sulfátu (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES). Tieto bunky sa kultivovali do nasledujúceho dňa a potom sa použili na meranie inhibičnej aktivity proti vychytávaniu metyl-α-D-glukopyranosidu.

- 45 3. Meranie inhibičnej aktivity proti vychytávaniu metyl-α-D-glukopyranosidu

- Po rozpustení testovaných zlúčenín v dimetylsulfoxide a nariadení vychytávacím pufrom (pH 7,4 pufer obsahujúci 140 mM chloridu sodného, 2 mM chloridu draselného, 1 mM chloridu vápenatého, 1 mM chloridu horečnatého, 5 mM metyl-α-D-glukopyranosidu, 10 mM kyseliny 2-[4-(2-hydroxyetyl)-1-piperaziny]etánsulfónovej a 5 mM tris(hydroxymetyl)aminometánu), sa každé z riedidiel použilo ako testovacia vzorka na meranie inhibičnej aktivity. Po odstránení média COS-7 buniek exprimujúcich dočasne ľudský SGLT2 sa do každej jamky pridalo 200 µl pufru na predbežné ošetrenie (pH 7,4 pufer obsahujúci 140 mM cholinchloridu, 2 mM chloridu draselného, 1 mM chloridu vápenatého, 1 mM chloridu horečnatého, 10 mM kyseliny 2-[4-(2-hydroxyetyl)-1-piperaziny]etánsulfónovej a 5 mM tris(hydroxymetyl)aminometánu) a bunky sa 10 min. inkubovali pri 37 °C. Po odstránení pufru na predbežné ošetrenie sa opäť pridalo 200 µl rovnakého pufru a bunky sa 10 min. inkubovali pri 37 °C. Pufer na meranie sa pripravil pridaním 7 µl metyl-α-D-(U-14C)-glukopyranosidu (Amersham Pharmacia Biotech) do 525 µl pripravenej testovanej vzorky. Na kontrolné účely sa pripravil pufer na meranie bez testovanej zlúčeniny. Na stanovenie základnej hodnoty vychytávania za absencie testovanej zlúčeniny a sodíka sa podobným spôsobom pripravil pufer na meranie základnej hodnoty vychytávania, ktorý obsahoval 140 mM cholinchloridu namiesto chloridu sodného. Po odstránení pufru na predbežné ošetrenie sa do jamky pridalo 75 µl každého pufru na meranie, bunky sa inkubovali 2 h pri 37 °C.

- Po odstránení pufru na meranie sa do každej jamky pridalo a bezprostredne potom odstránilo 200 μ l premývacieho pufru (pH 7,4 pufr obsahujúci 140 mM cholinchloridu, 2 mM chloridu draselného, 1 mM chloridu vápenatého, 1 mM chloridu horečnatého, 10 mM metyl- α -D-glukopyranosidu, 10 mM kyseliny 2-[4-(2-hydroxyetyl)-1-piperaziny]etánsulfonovej a 5 mM tris(hydroxymetyl)aminometánu). Po dvoch ďalších preplachoch sa bunky solubilizovali pridaním 75 0,2 mol/l roztoku hydroxidu sodného do každej jamky. Potom sa bunkové lyzáty preniesli na PicoPlate (Packard) a do každej jamky sa pridalo 150 μ l MicroScint-40 (Packard), hneď potom sa pomocou mikroplošného scintilačného čítača TopCount (Packard) merala rádioaktivita. Odčítaním rádioaktivity pri základnom vychytávaní od hodnoty získanej v prípade kontrolnej vzorky sa získal 100 % rozdiel vo vychytávaní a nasledovne sa z krivky koncentrácia-inhibícia metódou najmenších štvorcov vypočítali koncentrácie, pri ktorých sa inhibuje 50 % vychytávanie (IC_{50}). Výsledky sú zhrnuté v uvedenej tabuľke 3.

Tabuľka 3

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

Test 2 Test orálnej absorbovateľnosti

1. Príprava vzoriek na meranie koncentrácie účinnej látky po intravenózne iniekcii do chvostovej žily

- Ako experimentálne zviera sa použili SD krysy, ktoré sa nechali cez noc vyhľadávať (CLEA JAPAN, INC., samce, staré 5 týždňov, 140 g až 170 g). Pridaním 1,8 ml etanolu, 7,2 ml polyetylén glykolu 400 a 9 ml soľného roztoku sa rozpustilo 60 mg testovanej zlúčeniny a nasledovne sa pripravil 3,3 mg/ml roztok. Určila sa telesná hmotnosť krys a roztok testovanej zlúčeniny sa intravenózne iniektoval do chvostovej žily krys pri plnom vedomí, a to v dávke 3 ml/kg (10 mg/kg). Intravenózna injekcia do chvosta sa realizovala pomocou injekčnej ihly 26 G a 1 ml injekčnej striekačky. Odbery krvných vzoriek sa uskutočnili 2 min., 5 min., 10 min., 20 min., 30 min., 60 min. a 120 min. po aplikácii intravenózne iniekcii do chvosta. Krv sa odstredila a plazma sa použila ako vzorka na meranie koncentrácie účinnej látky v plazme.

2. Príprava vzoriek na meranie koncentrácie účinnej látky po orálnom podaní

- Ako experimentálne zviera sa použili cez noc hladujúce SD krysy (CLEA JAPAN, INC., samec, starý 5 týždňov, 140 g až 170 g). Testovaná zlúčenina sa suspendovala alebo rozpustila v 0,5 % roztoku karboxymetylcelulózy sodnej pri koncentrácii 1 mg/ml aktívnej formy. Pokiaľ sa za týchto podmienok nezíska homogénna suspenzia, potom sa testovaná zlúčenina rozpustí v etanole pri koncentrácii 100 mg/ml účinnej formy a nasledovne sa pridaním tohto roztoku do 99-násobných objemov 0,5 % roztoku karboxymetylcelulózy sodnej získa suspenzia. Po stanovení telesnej hmotnosti zvierať sa opísaná kvapalina obsahujúca testovanú zlúčeninu podala orálne v dávke 10 ml/kg (10 mg/kg účinnej formy). Orálne podanie sa uskutočňovalo pomocou žalúdočnej trubice pre krysy a 2,5 ml injekčnej striekačky. Krvné vzorky sa odoberali 15 min., 30 min., 60 min., 120 min. a 240 min. po orálnom podaní. Krv sa odstredila a plazma sa použila ako vzorka na meranie koncentrácie účinnej látky v plazme.

3. Meranie koncentrácie účinnej látky

Metóda A

Do 0,1 ml plazmy získanej v 1. a 2. sa bežným spôsobom pridalo zodpovedajúce množstvo zodpovedajúceho vnútorného štandardu a následným pridaním 1 ml metanolu sa uskutočnila deproteinizácia. Po odstredení sa metanolová fáza odparila pod prúdom dusíka do sucha. Zvyšok sa rozpustil v 300 μ l mobilnej fázy a 30 μ l alikvótny podiel roztoku sa vstrieľol do HPLC. Koncentrácia účinnej látky v plazme sa merala pomocou HPLC metódy za nasledujúcich podmienok. Do 0,1 ml čistej plazmy sa bežným spôsobom pridal adekvátny podiel vnútorného štandardu a rôzne koncentrácie zodpovedajúce účinnej formy zlúčeniny, zopakoval sa opísaný postup a nasledovne sa urobila štandardná krivka.

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

Mobilná fáza: acetonitril/10 mM fosfátový pufer (pH 3,0) = 22: 78 (obj./obj.)

Teplota kolóny: 50 °C

Prietok: 1,0 ml/min.

Vlnová dĺžka na meranie: UV 232 nm

Metóda B

Do 50 μ l plazmy získanej v 1. a 2. sa bežným spôsobom pridalo zodpovedajúce množstvo zodpovedajúceho vnútorného štandardného materiálu a pridalo sa 100 μ l destilovanej vody, hneď potom sa uskutočnila extrakcia pridaním 1 ml dietyléteru. Po odstredení sa pod prúdom dusíka dietyléterová fáza odparila do sucha. Zvyšok sa rozpustil v 200 μ l mobilnej fázy a 10 μ l alikvotného podielu roztoku sa vstreklo do LC-MS/MS. Koncentrácia účinnej látky v plazme sa merala LC-MS/MS metódou za nasledujúcich podmienok. Do 50 μ l čistej plazmy sa bežným spôsobom pridal adekvátny podiel vnútorného štandardu a rôzne koncentrácie zodpovedajúce účinnej formy zlúčeniny, zopakoval sa opísaný postup a nasledovne sa urobila štandardná krivka.

LC

Kolóna: Symmetry C₈ (2,1 x 20 mM)

Mobilná fáza: acetonitril/0,1 % kyselina octová roztok = 65 : 35 (v/v)

Teplota kolóny: 40 °C

Prietok: 0,2 ml/min.

MS/MS

Ionizačná metóda: ESI (Turbo Ion Spray), pozitívny mód detekcie iónov

Napätie iónového spreja: 50 00 V

Teplota ohrievača plynu: 450 °C

Kolízna energia: 17,5 V

Multiplier voltage: 2300 V

Prietok plynu turbo iónového spreja: 7000 ml/min.

Plyn nebulizéra: 11 BIT

Klonový plyn: 11 BIT

Kolízny plyn: 4 BIT

Jednotlivé plochy pod krivkou znázorňujúce závislosť plazmová koncentrácia-čas intravenózneho podania injekcie do chvostovej žily a orálne podania testovanej zlúčeniny sa stanovili pomocou WinNonlin Standard vyrobeného spoločnosťou Pharsight Corporation z plazmových koncentrácií pre každý čas získaný pri použití metódy A a B a na základe nasledujúcej rovnice sa potom vypočítala biologická dostupnosť (%). Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 4.

Biologická dostupnosť (%) = (plocha pod krivkou plazmová koncentrácia-čas pri orálnom podaní/plocha pod krivkou plazmová koncentrácia-čas pri intravenóznei injekcii do chvostovej žily) x 100

Tabuľka 4

Testovaná zlúčenina	Metóda	Biologická dostupnosť(%)
Príklad 1	B	27
Príklad 15	B	27
Príklad 16	B	32
Príklad 47	A	15
Príklad 48	A	11
Kontrolný príklad 37	A	0

Test 3

Test zjednodušujúceho účinku na vylučovanie glukózy v moči

Ako experimentálne zviera sa použili cez noc hladujúce SD krysy (Japan SLC. Inc., samec, starý 7 týždňov, 202 g až 221 g). Testovaná zlúčenina sa suspendovala v 0,5 % roztoku karboxymetylcelulózy sodnej pri koncentrácii 2 mg/ml. Pokiaľ sa za týchto podmienok nezískala homogénna suspenzia, potom sa testovaná zlúčenina rozpustila v etanole pri koncentrácii 200 mg/ml aktívnej formy a nasledovne sa získala 2 mg/ml suspenzia pridaním tohto roztoku do 99-násobného objemu 0,5 % roztoku karboxymetylcelulózy sodnej. Časť tejto suspenzie sa nariesila 0,5 % roztokom karboxymetylcelulózy sodnej a nasledovne sa pripravili 0,6 mg/ml a 0,2 mg/ml suspenzie. Po určení telesnej hmotnosti krýs sa testovaná suspenzia podala orálne v dávke 5 ml/kg (1 mg/kg, 3 mg/kg a 10 mg/kg). Na kontrolné účely sa orálne podal čistý 0,5 % roztok karboxymetylcelulózy sodnej v dávke 5 ml/kg. Bezprostredne po tomto orálnom podaní, sa orálne podal 400 g/l roztok glukózy v dávke 5 ml/kg (2 g/kg). Orálne podanie sa uskutočňovalo s použitím žalúdočnej trubice pre krysy a 2,5 ml injekčnej striekačky. Počet zvierat v jednej skupine bol 3. Odber moču sa uskutočňoval v metabolickej klietke po skončení podávania glukózy. Odber vzorky moču sa uskutočňoval 24 h po podaní glukózy. Po skončení odberu vzorky moču sa zaznamenal objem moču a zmerala sa koncentrácia glukózy v moči. Koncentrácia glukózy sa merala pomocou kitu na laboratórny test: Glukóz B-Test WAKO (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Z objemu moču, koncentrácie glukózy v moči a telesnej hmotnosti sa vypočítalo množstvo glukózy vylúčené v moči počas 24 h, vzťahnuté na 200 g telesnej hmotnosti. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 5.

Tabuľka 5

Testovaná zlúčenina	Dávka (mg/kg)	Množstvo glukózy vylúčené v moči (mg/24 h . 200 g telesnej hmotn.)
Príklad 1	1	1,6
	3	28,3
	10	127,5
Príklad 15	1	1,7
	3	36,8
	10	167,3

Test 4

Test akútnej toxicity

Potom, čo sa 4týždňové samce ICR myši (Japan SLC. Inc., 20 g až 25 g, 5 zvierat v každej skupine) nechali 4 hodiny hladovať, sa suspenzia (200 mg/ml) pripravená pridaním 0,5 % roztoku karboxymetylcelulózy sodnej do testovanej zlúčeniny podala orálne v dávke 10 ml/kg (2000 mg/kg). Samce sa pozorovali celých 24 h po podaní. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 6.

Tabuľka 6

Testovaná zlúčenina	Počet úmrtí
Príklad 48	0/5

Priemyselná využiteľnosť

Deriváty glukopyranosyloxypyrazolu reprezentované uvedeným všeobecným vzorcom (I) podľa vynálezu alebo ich farmaceuticky prijateľných soli vykazujú zvýšenú orálnu absorpciu. Okrem toho vykazujú vynikajúci hypoglykemický účinok tým, že vylučujú prebytok glukózy v krvi a bránia reabsorpcii glukózy v obličkách, pretože sú in vivo prevádzané na deriváty glukopyranosyloxypyrazolu reprezentované uvedeným všeobecným vzorcom (II), čo je ich účinná forma, a vykazujú potentnú inhibičnú aktivitu v ľudskom SGLT2. Vynález teda môže poskytnúť činidlá na prevenciu alebo liečbu choroby súvisiacej s hyperglykémiou, akou sú napríklad diabetes, diabetické komplikácie, obezita a podobne, ktoré sú tiež vhodné ako orálne formulácie.

Sekvenčná listina

Sekvenca číslo 1: Syntetický DNA primer

Sekvenca číslo 2: Syntetický DNA primer

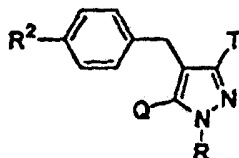
Sekvenca číslo 3: Syntetický DNA primer

Sekvenca číslo 4: Syntetický DNA primer

Sekvenca číslo 5: Peptid naviazaný na karboxylový koniec alanínového zvyšku ľudského SGLT2

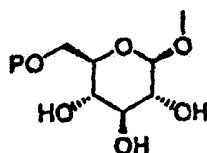
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát všeobecného vzorca



5 kde

R predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka, hydroxymetylovú skupinu O-substituovanú acylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka, alebo O-substituovanú alkoxykarbonylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka, jeden z Q a T predstavuje skupinu všeobecného vzorca



kde P predstavuje atóm vodíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxykarbonylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka, zatiaľ čo druhý predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka substituovanú rôznymi alebo rovnakými 1 až 3 atómami halogénu;

R² predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkyliostupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka substituovanú rôznymi alebo rovnakými 1 až 3 atómami halogénu, alebo atóm halogénu;

pričom P nepredstavuje atóm vodíka, keď R predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka;

alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ;

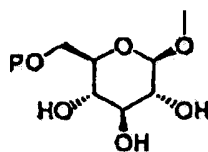
s vylúčením glukopyranosylpyrazolového derivátu, ktorým je 4-[(4-metyltiofenyl)metyl]-5'-trifluórmetyl-3-O-(6-O-metoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyl)-1H-pyrazol alebo 4-[(4-etyltiofenyl)metyl]-5'-trifluórmetyl-3-O-(6-O-metoxycarbonyl-(3-D-glukopyranosyl)-1H-pyrazol.

2. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa nároku 1, kde R predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka.

3. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa nároku 1, kde R² predstavuje alkoxylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka.

4. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa nároku 1, kde Q predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka.

5. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa nároku 1, kde T predstavuje skupinu všeobecného vzorca

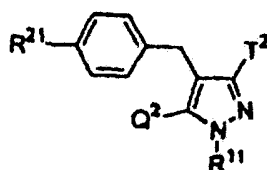


kde

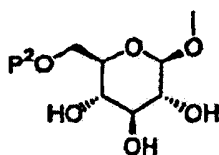
P predstavuje atóm vodíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxykarbonylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka a

Q predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka substituovanú rôznymi alebo rovnakými 1 až 3 atómami halogénu; alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

6. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa nároku 1 všeobecného vzorca



R¹¹ predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka,
jeden z O² a T² predstavuje skupinu všeobecného vzorca



kde

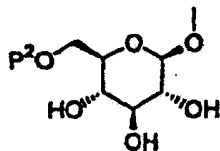
P² predstavuje acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxykarbonylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka, zatiaľ čo druhý predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka, a

R²¹ predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkyltioskupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

7. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa nároku 6,

kde

T^2 predstavuje skupinu všeobecného vzorca



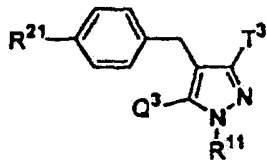
kde

P² predstavuje acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxykarbonylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo

cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka a

Q^2 predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

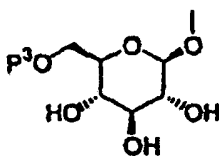
- 5 8. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa nároku 6 všeobecného vzorca



kde

R^{11} predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka,

- 10 jeden z Q^3 a T^3 predstavuje skupinu všeobecného vzorca



kde

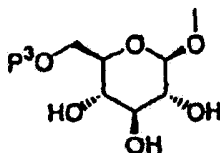
P^3 predstavuje acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka alebo alkoxykarbonylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka,

- 15 zatiaľ čo druhý predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka, a

R^{21} predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkyltioskupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka,

- 20 alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

9. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa nároku 8, kde T^3 predstavuje skupinu všeobecného vzorca



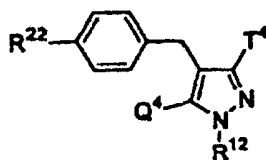
kde

P^3 predstavuje acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka alebo alkoxykarbonylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka a

Q^3 predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

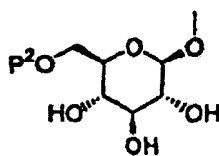
- 30

10. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa nároku 6 všeobecného vzorca



R^{12} predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka

- 35 jeden z Q^4 a T^4 predstavuje skupinu všeobecného vzorca

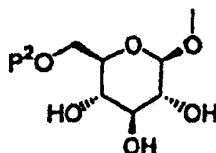


kde

P² predstavuje acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxykarbonylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka, zatiaľ čo druhý predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 3 atómy uhlíka, a

R²² predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 6 atómov uhlíka alebo alkyltioskupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 3 atómy uhlíka, alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

11. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa nároku 10, kde T⁴ predstavuje skupinu všeobecného vzorca

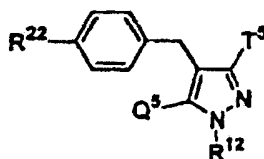


kde

P² predstavuje acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka, acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxykarbonylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcou 2 až 7 atómov uhlíka substituovanú alkoxylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcou 1 až 6 atómov uhlíka a

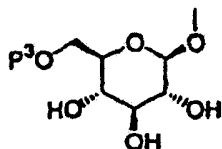
Q⁴ predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 3 atómy uhlíka, alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

12. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa nároku 10 všeobecného vzorca



kde

R¹² predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 3 atómy uhlíka, jeden z Q⁵ a T⁵ predstavuje skupinu všeobecného vzorca



kde

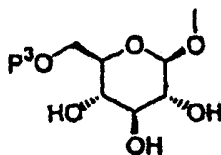
P³ predstavuje acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka alebo alkoxykarbonylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka,

zatiaľ čo druhý predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 3 atómy uhlíka, a

R²² predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 3 atómov uhlíka alebo alkyltioskupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 3 atómov uhlíka, alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

13. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa nároku 12, kde

T⁵ predstavuje skupinu všeobecného vzorca



kde

P³ predstavuje acylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka alebo alkoxykarbonylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným alebo cyklickým reťazcom majúcu 2 až 7 atómov uhlíka a

Q⁵ predstavuje alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom majúcu 1 až 3 atómy uhlíka alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

14. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa nároku 13, ktorým je

4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-3-(6-O-metoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-metylpyrazol, 3-(6-O-etoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol, 3-(6-O-izopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol,

3-(6-O-izobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol,

4-[(4-etylfenyl)metyl]-1-izopropyl-3-(6-O-metoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-metylpyrazol, 3-(6-O-etoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-etylfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol,

4-[(4-etylfenyl)metyl]-3-(6-O-izopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-5-metylpyrazol,

4-[(4-etylfenyl)metyl]-3-(6-O-izobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-5-metylpyrazol,

4-[(4-etoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-3-(6-O-metoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-metylpyrazol,

3-(6-O-etoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-etoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol,

4-[(4-etoxyfenyl)metyl]-3-(6-O-izopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-5-metylpyrazol,

4-[(4-etoxyfenyl)metyl]-3-(6-O-izobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-5-metylpyrazol,

1-izopropyl-3-(6-O-metoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-metoxifyenyl)metyl]-5-metylpyrazol,

3-(6-O-etoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-4-[(4-metoxifyenyl)metyl]-5-metylpyrazol,

3-(6-O-izopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-4-[(4-metoxifyenyl)metyl]-5-metylpyrazol,

3-(6-O-izobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-4-[(4-metoxifyenyl)metyl]-5-metylpyrazol,

1-izopropyl-3-(6-O-metoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-metyl-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]pyrazol,

3-(6-O-etoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-5-metyl-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]pyrazol,

3-(6-O-izopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-5-metyl-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]pyrazol alebo 3-(6-O-izobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-1-izopropyl-5-metyl-4-[(4-metyltiofenyl)metyl]pyrazol.

15. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa nároku 14, ktorým je

4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-3-(6-O-metoxycarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-5-metylpyrazol,

3-(6-O-etoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol,

3-(6-O-izopropoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol alebo

3-(6-O-izobutoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol.

16. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa nároku 15, ktorým je 3-(6-O-etoxykarbonyl-β-D-glukopyranosyloxy)-4-[(4-izopropoxyfenyl)metyl]-1-izopropyl-5-metylpyrazol.

17. Farmaceutická kompozícia, vyznačujúca sa tým, že obsahuje ako účinnú zložku glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 16 alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ.

18. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 17 na použitie ako inhibítor ľudského SGL T2.

19. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 17 alebo 18 na použitie ako činidlo na prevenciu alebo liečenie choroby súvisiacej s hyperglykémiou.

20. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 19, kde choroba súvisiaca s hyperglykémiou sa volí zo skupiny pozostávajúcej z diabetes, diabetických komplikácií, obezity, hyperinzulinémie, poruchy metabolizmu glukózy, hyperlipidémie, hypercholesterolémie, hypertriglyceridémie, poruchy metabolizmu lipidov, aterosklerózy, hypertenzie, hromadeného zlyhania srdca, edému, hyperuricémie a dny.

21. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 20, kde chorobou súvisiacou s hyperglykémiou je diabetes.

22. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 20, kde chorobou súvisiacou s hyperglykémiou sú diabetické komplikácie.

23. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 20, kde chorobou súvisiacou s hyperglykémiou je obezita.

24. Farmaceutická kompozícia podľa ktoréhokoľvek z nárokov nároku 17 až 23, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že je perorálnou formuláciou.

25. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 16 alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ na použitie na prevenciu alebo liečenie choroby súvisiacej s hyperglykémiou.

26. Použitie glukopyranosyloxypyrazolového derivátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 16 alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu farmaceutickej kompozície na prevenciu alebo liečenie choroby súvisiacej s hyperglykémiou.

27. Farmaceutická kombinácia, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje (A) glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 16 alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a (B) aspoň jeden člen zvolený zo skupiny pozostávajúcej zo zosilňovača inzulínovej senzibility, inhibítora absorpcie glukózy, biguanidu, zosilňovača sekrécie inzulínu, inzulínového prípravku, antagonistu receptora glukagónu, činidla stimulujúceho kinázu inzulínového receptora, inhibítora tripeptidylpeptidázy II, inhibítora dipeptidylpeptidázy IV, inhibítora proteínyntosínfosfatázy-1B, inhibítora glykogenfosforylázy, inhibítora glukóza-6-fosfatázy, inhibítora fruktózabisfosfatázy, inhibítora pyruvátdehydrogenázy, inhibítora hepatickej glukoneogenézy, D-chiroinositolu, inhibítora glykogensyntázy kinázy-3, peptidu-1 glukagónového typu, analógu peptidu-1 glukagónového typu, agonistu peptidu-1 glukagónového typu, amylinu, analógu amylinu, agonistu amylinu, inhibítora aldózareduktázy, inhibítora tvorby konečných produktov pokročilej glykácie, inhibítora proteínkinázy C, antagonistu receptora kyseliny γ -aminomaslovej, antagonistu nátrievového kanálu, inhibítora transkripčného faktora NF- κ B, inhibítora lipidperoxidázy, inhibítora dipeptidázy N-acetylovanej α -naviazanej-kyseliny, rastového faktora-I inzulínového typu, z krvných doštičiek odvodeného rastového faktora, analógu z krvných doštičiek odvodeného rastového faktora, epidermálneho rastového faktora, nervového rastového faktora, derivátu karnitínu, uridínu, 5-hydroxy-1-metylhydantoínu, EGB-761, bimoclomolu, sulodexidu, Y-128, hydroxymetylglutarylového inhibítora koenzým A reduktázy, derivátu kyseliny fibrovej, agonistu β 3-adrenoceptora, acyl-koenzým A cholesterol acyltransferázového inhibítora, probcolu, agonistu tyroidového hormonálneho receptora, inhibítora absorpcie cholesterolu, inhibítora lipázy, inhibítora mikrosomálneho triglyceridového prenosu proteínu, inhibítora lipoxigenázy, karnitínpalmitoyltransferázového inhibítora, inhibítora skvalensyntázy, zosilňovača nízko-hustotného lipoproteínového receptora, derivátu kyseliny nikotínovej, zachycovača žlčovej kyseliny, inhibítora kotransportéra sodíka/žlčovej kyseliny, inhibítora cholesterol esterového transferového proteínu, látky potlačujúcej chuť na jedlo, inhibítora angiotenzínkonvertujúceho enzýmu, inhibítora neutrálnej endopeptidázy, antagonistu receptora angiotenzínu II, inhibítora endotelínkonvertujúceho enzýmu, antagonistu receptora endotelínu, diuretického činidla, antagonistu kalcia, vasodilatačného antihypertenzívneho činidla, sympatického blokačného činidla, centrálné pôsobiaceho antihypertenzívneho činidla, agonistu α 2-adrenoceptora, činidla pôsobiaceho proti zrážaniu krvi, inhibítora syntézy kyseliny močovej, urikozurického činidla a urinálneho alkalizéra.

28. Farmaceutická kombinácia podľa nároku 27 na použitie na prevenciu alebo liečenie choroby súvisiacej s hyperglykémiou.

29. Farmaceutická kombinácia podľa nároku 28, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že účinnou zložkou inou ako glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 16 alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ je aspoň jeden člen zvolený zo skupiny pozostávajúcej zo zosilňovača inzulínovej senzibility, inhibítora absorpcie glukózy, biguanidu, zosilňovača sekrécie inzulínu, inzulínového prípravku, antagonistu receptora glukagónu, činidla stimulujúceho kinázu inzulínového receptora, inhibítora tripeptidylpeptidázy II, inhibítora dipeptidylpeptidázy IV, inhibítora proteínyntosínfosfatázy-1B, inhibítora glykogenfosforylázy, inhibítora glukóza-6-fosfatázy, inhibítora fruktózabisfosfatázy, inhibítora pyruvátdehydrogenázy, inhibítora hepatickej glukoneogenézy, D-chiroinositolu, inhibítora glykogensyntázy kinázy-3, peptidu-1 glukagónového typu, analógu peptidu-1 glukagónového typu, agonistu peptidu-1 glukagónového typu, amylinu, analógu amylinu, agonistu amylinu a látky potlačujúcej chuť na jedlo, a chorobou súvisiacou s hyperglykémiou je diabetes.

30. Farmaceutická kombinácia podľa nároku 29, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že účinnou zložkou inou ako glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 16 alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ je aspoň jeden člen zvolený zo skupiny pozostávajúcej zo zosilňovača inzulínovej

senzibility, inhibítora absorpcie glukózy, biguanidu, zosilňovača sekrécie inzulínu, inzulínového prípravku, antagonistu receptora glukagónu, činidla stimulujúceho kinázu inzulínového receptora, inhibítora tripeptidylpeptidázy II, inhibítora dipeptidylpeptidázy IV, inhibítora proteíntyrosínfosfatázy-1B, inhibítora glykogenfosforylázy, inhibítora glukóza-6-fosfatázy, inhibítora fruktózobisfosfatázy, inhibítora pyruvátdehydrogenázy, inhibítora hepatickej glukoneogenézie, D-chiroinositolu, inhibítora glykogensyntázy kinázy-3, peptidu-1 glukagónového typu, analógu peptidu-1 glukagónového typu, agonistu peptidu-1 glukagónového typu, amylinu, analógu amylinu a agonistu amylinu.

31. Farmaceutická kombinácia podľa nároku 30, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že účinnou zložkou inou ako glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 16 alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ je aspoň jeden člen zvolený zo skupiny pozostávajúcej zo; a najvýhodnejšia je kombinácia s aspoň jedným členom zo skupiny pozostávajúcej zo zosilňovača inzulínovej senzibility, inhibítora absorpcie glukózy, biguanidu, zosilňovača sekrécie inzulínu a inzulínového prípravku.

32. Farmaceutická kombinácia podľa nároku 28, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že účinnou zložkou inou ako glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 16 alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ je aspoň jeden člen zvolený zo skupiny pozostávajúcej zo zosilňovača inzulínovej senzibility, inhibítora absorpcie glukózy, biguanidu, zosilňovača sekrécie inzulínu, inzulínového prípravku, antagonistu receptora glukagónu, činidla stimulujúceho kinázu inzulínového receptora, inhibítora tripeptidylpeptidázy II, inhibítora dipeptidylpeptidázy IV, inhibítora proteíntyrosínfosfatázy-1B, inhibítora glykogenfosforylázy, inhibítora glukóza-6-fosfatázy, inhibítora fruktózabisfosfatázy, inhibítora pyruvátdehydrogenázy, inhibítora hepatickej glukoneogenézie, D-chiroinositolu, inhibítora glykogensyntázy kinázy-3s, peptidu-1 glukagónového typu, analógu peptidu-1 glukagónového typu, agonistu peptidu-1 glukagónového typu, amylinu, analógu amylinu, agonistu amylinu, inhibítora aldózareduktázy, inhibítora tvorby konečných produktov pokročilej glykácie, inhibítora proteínkinázy C, antagonistu kyseliny γ -aminomaslovej, antagonistu nátrievoho kanálu, inhibítora transkripčného faktora NF- κ B, inhibítora lipidperoxidázy, inhibítora N-acetylovanej- α -naviazanej-kyseliny-dipeptidázy, rastového faktora-I inzulínového typu, z krvných doštičiek odvodeného rastového faktora, epidermálneho rastového faktora, nervového rastového faktora, derivátu karnitínu, uridínu, 5-hydroxy-1-metylhydantoínu, EGB-761, bimoclomolu, sulodexidu, Y-128, inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, inhibítora neutrálnej endopeptidázy, antagonistu receptora angiotenzínu II, inhibítora endotelín-konvertujúceho enzýmu, antagonistu receptora endotelínu a diuretického činidla; a chorobou súvisiacou s hyperglykémiou sú diabetické komplikácie.

33. Farmaceutická kombinácia podľa nároku 32, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že účinnou zložkou inou ako glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 16 alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ je aspoň jeden člen zvolený zo skupiny pozostávajúcej z inhibítora aldózareduktázy, inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, inhibítora neutrálnej endopeptidázy a antagonistu receptora angiotenzínu II.

34. Farmaceutická kombinácia podľa nároku 28, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že účinnou zložkou inou ako glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 16 alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ je aspoň jeden člen zvolený zo skupiny pozostávajúcej zo zosilňovača inzulínovej senzibility, inhibítora absorpcie glukózy, biguanidu, zosilňovača sekrécie inzulínu, inzulínového prípravku, antagonistu receptora glukagónu, činidla stimulujúceho kinázu inzulínového receptora, inhibítora tripeptidylpeptidázy II, inhibítora dipeptidylpeptidázy IV, inhibítora proteíntyrosínfosfatázy-1B, inhibítora glykogenfosforylázy, inhibítora glukóza-6-fosfatázy, inhibítora fruktózabisfosfatázy, inhibítora pyruvátdehydrogenázy, inhibítora hepatickej glukoneogenézie, D-chiroinositolu, inhibítora glykogensyntázy kinázy-3, peptidu-1 glukagónového typu, analógu peptidu-1 glukagónového typu, agonistu peptidu-1 glukagónového typu, amylinu, analógu amylinu, agonistu amylinu, agonistu β_3 -adrenoceptoru a činidla potláčajúceho chuť do jedla; a chorobou súvisiacou s hyperglykémiou je obezita.

35. Farmaceutická kombinácia podľa nároku 34, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že účinnou zložkou inou ako glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 16 alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ je aspoň jeden člen zvolený zo skupiny pozostávajúcej z agonistu β_3 -adrenoceptoru a činidla potláčajúceho chuť do jedla.

36. Farmaceutická kombinácia podľa nároku 35, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že činidlom potláčajúcim chuť do jedla je liečivo zvolené zo skupiny pozostávajúcej z inhibítora spätného vychytávania monoamínu, inhibítora spätného vychytávania serotonínu, látky stimulujúcej uvoľňovanie serotonínu, agonistu serotonínu, inhibítora spätného vychytávania noradrenalinu, látky stimulujúcej uvoľňovanie noradrenalinu, agonistu α_1 -adrenoceptoru, agonistu α_2 -adrenoceptoru, agonistu dopamínu, antagonistu receptora kannabinoиду, antagonistu receptora kyseliny γ -aminomaslovej, antagonistu H_3 -histamínu, L-histidínu, leptínu, analógu leptínu, agonistu receptora leptínu, agonistu receptora melanokortínu, hormónu stimulujúceho α -melanocyt, kokaínom a amfetamínom regulovaného transkriptu, mahagónového proteínu, agonistu enterostatínu, kalcitonínu, génom kalcitonínu uvoľneného peptidu, bombesínu, agonistu cholecystokinínu, hormónu uvoľňujúceho kortikotropín, analógu hormónu uvoľňujúceho kortikotropín, agonistu hormónu uvoľňujúceho kortikot-

ropín, urokortínu, somatostatínu, analógu somatostatínu, agonistu receptora somatostatínu, neurotrofného faktora odvodeného z mozgu, ciliárneho neurotrofného faktora, hormónu uvoľňujúceho tyrotropín, neurotenzínu, sauvagínu, antagonistu neuropeptidu Y, antagonistu opiátového peptidu, antagonistu galanínu, antagonistu hormónu koncentrujúceho melanín, inhibítora proteín odvodeného z aguti a antagonistu receptora orexínu.

37. Glukopyranosyloxypyrazolový derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 16 alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ, ako zložka (A) a ako zložka (B) aspoň jeden člen zvolený zo skupiny pozostávajúcej zo zosilňovača inzulínovej senzibility, inhibítora absorpcie glukózy, biguanidu, zosilňovača sekrécie inzulínu, inzulínového prípravku, antagonistu receptora glukagónu, činidla stimulujúceho kinázu inzulínového receptora, inhibítora tripeptidylpeptidázy II, inhibítora dipeptidylpeptidázy IV, inhibítora proteíntyrosínfosfatázy-1B, inhibítora glykogenfosforylázy, inhibítora glukóza-6-fosfatázy, inhibítora fruktózabisfosfatázy, inhibítora pyruvátdehydrogenázy, inhibítora hepatickej glukoneogenézie, D-chiroinositolu, inhibítora glykogensyntázy kinázy-3, peptidu-1 glukagónového typu, analógu peptidu-1 glukagónového typu, agonistu peptidu-1 glukagónového typu, amylínu, analógu amylínu, agonistu amylínu, inhibítora aldózareduktázy, inhibítora tvorby konečných produktov pokročilej glykácie, inhibítora proteínkinázy C, antagonistu receptora kyseliny γ -aminomaslovej, antagonistu nátriového kanálu, inhibítora transkripčného faktora NF- κ B, inhibítora lipidperoxidázy, inhibítora dipeptidázy N-acetylovanej- α -naviazanej-kyseliny, rastového faktora-I inzulínového typu, z krvných doštičiek odvodeného rastového faktora, analógu z krvných doštičiek odvodeného rastového faktora, epidermálneho rastového faktora, nervového rastového faktora, derivátu karnitínu, uridínu, 5-hydroxy-1-metylhydantoínu, EGB-761, bimoclomolu, sulodexidu, Y-128, hydroxymetylglutarylového inhibítora koenzým A reduktázy, derivátu kyseliny fibrovej, agonistu β 3-adrenoceptora, acyl-koenzým A cholesterol acyltransferázového inhibítora, probcolu, agonistu tyroidového hormonálneho receptora, inhibítora absorpcie cholesterolu, inhibítora lipázy, inhibítora mikrosomálneho triglyceridového prenosu proteínu, inhibítora lipoxygénázy, karnitínpalmitoyltrans-ferázového inhibítora, inhibítora skvalensyntázy, zosilňovača nízko hustotného lipoproteínového receptora, derivátu kyseliny nikotínovej, zachycovača žľovej kyseliny, inhibítora kotransportéra sodíka/žľovej kyseliny, inhibítora cholesterol esterového transferového proteínu, látky potláčajúcej chuť do jedla, inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, inhibítora neutrálnej endopeptidázy, antagonistu receptora angiotenzínu II, inhibítora endotelín-konvertujúceho enzýmu, antagonistu receptora endotelínu, diuretického činidla, antagonistu kalcia, vasodilatačného antihypertenzívneho činidla, sympatického blokačného činidla, centrálne pôsobiaceho antihypertenzívneho činidla, agonistu α 2-adrenoceptora, činidla pôsobiaceho proti zrážaniu krvi, inhibítora syntézy kyseliny močovej, urikozurického činidla a urinálneho alkalizéra, na použitie na prevenciu alebo liečenie choroby súvisiacej s hyperglykémiou.

38. Použitie glukopyranosyloxypyrazolového derivátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 16 alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli, ako zložky (A) a ako zložky (B) aspoň jedného člena zvoleného zo skupiny pozostávajúcej zo zosilňovača inzulínovej senzibility, inhibítora absorpcie glukózy, biguanidu, zosilňovača sekrécie inzulínu, inzulínového prípravku, antagonistu receptora glukagónu, činidla stimulujúceho kinázu inzulínového receptora, inhibítora tripeptidylpeptidázy II, inhibítora dipeptidylpeptidázy IV, inhibítora proteíntyrosín-fosfatázy-1B, inhibítora glykogenfosforylázy, inhibítora glukóza-6-fosfatázy, inhibítora fruktózabisfosfatázy, inhibítora pyruvátdehydrogenázy, inhibítora hepatickej glukoneogenézie, D-chiroinositolu, inhibítora glykogensyntázy kinázy-3, peptidu-1 glukagónového typu, analógu peptidu-1 glukagónového typu, agonistu peptidu-1 glukagónového typu, amylínu, analógu amylínu, agonistu amylínu, inhibítora aldózareduktázy, inhibítora tvorby konečných produktov pokročilej glykácie, inhibítora proteínkinázy C, antagonistu receptora kyseliny γ -aminomaslovej, antagonistu nátriového kanálu, inhibítora transkripčného faktora NF- κ B, inhibítora lipidperoxidázy, inhibítora dipeptidázy N-acetylovanej- α -naviazanej-kyseliny, rastového faktora-I inzulínového typu, z krvných doštičiek odvodeného rastového faktora, analógu z krvných doštičiek odvodeného rastového faktora, epidermálneho rastového faktora, nervového rastového faktora, derivátu karnitínu, uridínu, 5-hydroxy-1-metylhydantoínu, EGB-761, bimoclomolu, sulodexidu, Y-128, hydroxymetylglutarylového inhibítora koenzým A reduktázy, derivátu kyseliny fibrovej, agonistu β 3-adrenoceptora, acyl-koenzým A cholesterol acyltransferázového inhibítora, probcolu, agonistu tyroidového hormonálneho receptora, inhibítora absorpcie cholesterolu, inhibítora lipázy, inhibítora mikrosomálneho triglyceridového prenosu proteínu, inhibítora lipoxygénázy, karnitínpalmitoyltransferázového inhibítora, inhibítora skvalensyntázy, zosilňovača nízko hustotného lipoproteínového receptora, derivátu kyseliny nikotínovej, zachycovača žľovej kyseliny, inhibítora kotransportéra sodíka/žľovej kyseliny, inhibítora cholesterol esterového transferového proteínu, látky potláčajúcej chuť do jedla, inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, inhibítora neutrálnej endopeptidázy, antagonistu receptora angiotenzínu II, inhibítora endotelín-konvertujúceho enzýmu, antagonistu

- 5 receptora endotelínu, diuretického činidla, antagonistu kalcia, vasodilatačného antihypertenzívneho činidla, sympatického blokačného činidla, centrálne pôsobiaceho antihypertenzívneho činidla, agonistu $\alpha 2$ -adrenoceptora, činidla pôsobiaceho proti zrážaniu krvi, inhibitora syntézy kyseliny močovej, urikozurického činidla a urinálneho alkalizéra, na výrobu farmaceutickej kompozície na prevenciu alebo liečenie choroby súvisiacej s hyperglykémiou.

Koniec dokumentu