



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 232 767** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 H 17/02, C 07 D 231/20, A 61 K 31/7056, A 61 P 3/10**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2002107975/04, 24.08.2000

(24) Дата начала действия патента: 24.08.2000

(30) Приоритет: 31.08.1999 JP 11/246800

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2003

(46) Дата публикации: 20.07.2004

(56) Ссылки: Kenneth L. Kees et al. "New Potent Anti-hyperglycemic Agents in db/db Mice: Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of (4-Substituted benzyl)(trifluoromethyl)pyrazoles and pyrazolones". J. Med. Chem., 1996, 39, pp. 3920-3928. US 5274111 A, 28.12.1993. US 5264451 A, 23.11.1993. SU 545258 A, 25.04.1977.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 01.04.2002

(86) Заявка РСТ:
JP 00/05678 (24.08.2000)

(87) Публикация РСТ:
WO 01/16147 (08.03.2001)

(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", Н.Г.Лебедевой

(72) Изобретатель: ФУДЗИКУРА Хидеки (JP),
НИСИМУРА Тосихиро (JP), КАЦУНО Кендзи
(JP), ХИРАТОТИ Масахиро (JP), ИЙОБЕ Акира
(JP), ФУДЗИОКА Минору (JP), ИСАДЗИ
Масаюки (JP)

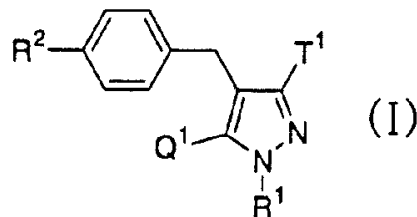
(73) Патентообладатель:
КИССЕИ ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (JP)

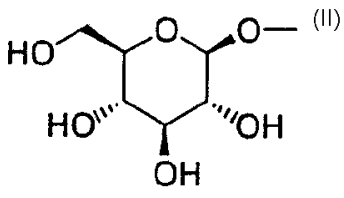
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) ГЛЮКОПИРАНОЗИЛОКСИПИРАЗОЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ЭТИ ПРОИЗВОДНЫЕ, И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Изобретение относится к глюкопиранозилоксипиразольному производному формулы (I), где R¹ представляет атом водорода или низшую алкильную группу; один из Q¹ и T¹ представляет группу формулы (II), тогда как другой из них представляет собой низшую алкильную группу или галоген(низшую алкильную) группу; R² представляет собой атом водорода, низшую алкильную группу, низшую алкоксигруппу, низшую алкилтиогруппу, галоген(низшую алкильную) группу или атом галогена, или его фармацевтически приемлемым солям. Соединения по изобретению действуют как ингибиторы человеческого НГЛС2 и пригодны в качестве средств профилактики или лечения диабета, осложнений диабета или

ожирения. Также изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения по изобретению, и промежуточным соединениям для их получения. 4 с. и 4 з.п. ф-лы, 3 табл.





RU 2 2 3 2 7 6 7 C 2

RU ? 2 3 2 7 6 7 C 2



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 232 767** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 H 17/02, C 07 D 231/20,**
A 61 K 31/7056, A 61 P 3/10

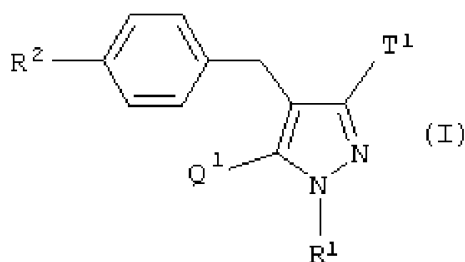
(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2002107975/04, 24.08.2000
(24) Effective date for property rights: 24.08.2000
(30) Priority: 31.08.1999 JP 11/246800
(43) Application published: 10.12.2003
(46) Date of publication: 20.07.2004
(85) Commencement of national phase: 01.04.2002
(86) PCT application:
JP 00/05678 (24.08.2000)
(87) PCT publication:
WO 01/16147 (08.03.2001)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.
3, OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", N.G.Lebedevoj

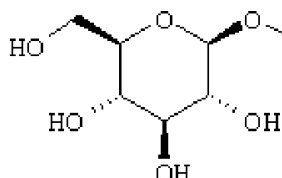
(72) Inventor: FUDZIKURA Hideki (JP),
NISIMURA Tosikhiro (JP), KATsUNO Kendzi
(JP), KHIRATOTI Masakhiro (JP), IJOBE Akira
(JP), FUDZIOKA Minoru (JP), ISADZI Masajuki
(JP)
(73) Proprietor:
KISSEI FARMAS'JuTIKAL KO., LTD. (JP)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) GLUCOPYRANOSYLOXYPYRAZOLE DERIVATIVES, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THESE DERIVATIVES AND INTERMEDIATE COMPOUNDS FOR THEIR PREPARING

(57) Abstract:
FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy.
SUBSTANCE: invention relates to glucopyranosyloxypyrazole derivative of the formula (I)



wherein R¹ represents hydrogen atom or lower alkyl group; one among Q¹ and T¹ represents group of the formula (II)



while another of them represents lower alkyl group or halogen(lower alkyl) group; R² represents hydrogen atom, lower alkyl group, lower alkoxy-group, lower alkylthio-group, halogen(lower alkyl) group or halogen atom, or its pharmaceutically acceptable salts. Compounds act as inhibitors of human SGLT2 and can be used as agents for prophylaxis or treatment of diabetes mellitus, diabetic complications or obesity. Also, invention relates to pharmaceutical compositions containing proposed compounds and intermediate compounds used for their preparing.

EFFECT: improved preparing method, valuable medicinal properties of compounds.

8 cl, 3 tbl, 73 ex

RU 2 232 767 C2

RU 2 232 767 C2

Область техники

Настоящее изобретение относится к глюкопиранозилоксипиразольным производным или их фармацевтически приемлемым солям, которые пригодны в качестве медикаментов, фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения и их промежуточным соединениям.

Предшествующий уровень техники

Диабет является одним из связанных с образом жизни заболеваний, причины которого лежат в изменении пищевых привычек и отсутствии физических упражнений. Поэтому в отношении пациентов с диабетом применяется лечение с помощью диеты и физических упражнений. Кроме того, когда его достаточный контроль и непрерывное осуществление такого лечения затруднительны, одновременно осуществляется лекарственное лечение. В настоящее время в качестве антидиабетических средств применяются бигуанидины, производные сульфонилмочевины и средства, повышающие чувствительность к инсулину. Однако у бигуанидинов и производных сульфонилмочевины иногда проявляются побочные эффекты, такие как лактоацидоз и гипогликемия соответственно. В случае использования веществ, усиливающих чувствительность к инсулину, иногда наблюдаются такие побочные действия, как отек, и это также связано с развитием ожирения. Поэтому, чтобы разрешить эти проблемы, желательно разработать антидиабетические средства, имеющие новый механизм действия.

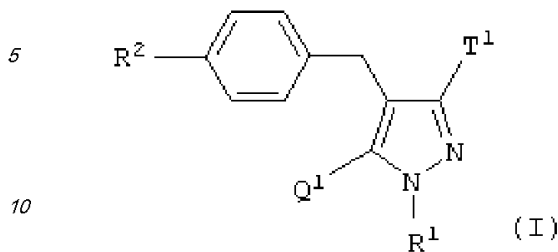
В последние годы развивалась разработка антидиабетических средств нового типа, которые способствуют экскреции глюкозы с мочой и более низкому уровню глюкозы в крови путем предотвращения обратного всасывания избытка глюкозы в почках (J. Clin. Invest., Vol. 79, pp. 1510-1515 (1987)). Кроме того, сообщается, что НГЛС2 (SGLT2: сопереносчик 2 Na⁺/глюкозы) присутствует в сегменте S1 проксимальных канальцев почек и в основном участвует в реабсорбции глюкозы, профильтрованной через клубочки (J. Clin. Invest., Vol. 93, pp. 397-404 (1994)). Соответственно, подавление активности человеческого НГЛС2 предотвращает обратное всасывание избытка глюкозы в почках, затем способствует экскреции избытка глюкозы с мочой и нормализует уровень глюкозы в крови. Поэтому была желательна быстрая разработка противодиабетических средств, которые обладают сильным подавляющим действием на человеческий НГЛС2 и имеют новый механизм действия. Также, поскольку такие средства способствуют экскреции избытка глюкозы с мочой и, следовательно, накопление глюкозы в организме снижается, они, как предполагается, также будут иметь предотвращающий или снижающий эффект в отношении ожирения.

Что касается соединений, имеющих пиразольную часть, описано, что WAY-123783 повышало количество экскретированной глюкозы у нормальных мышей. Однако его влияние на людей совсем не описано (J. Med. Chem., Vol. 39, pp. 3920-3928 (1996)).

Описание изобретения

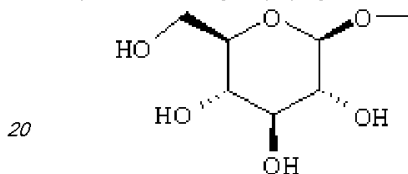
Настоящее изобретение относится к

глюкопиранозилоксипиразольному производному, представленному общей формулой



где R¹ представляет атом водорода или низшую алкильную группу;

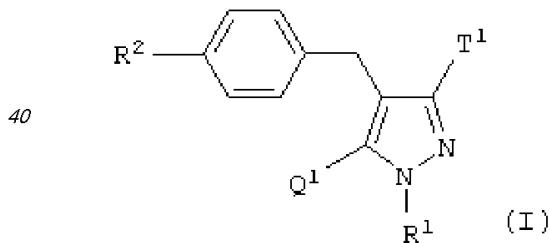
15 один из Q¹ и T¹ представляет группу, представленную формулой



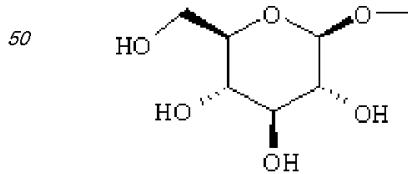
тогда как другой представляет собой низшую алкильную группу или галоген(низшую алкильную) группу; а R² представляет собой атом водорода, низшую алкильную группу, низшую алкоксигруппу, низшую алкилтиогруппу, галоген(низшую алкильную) группу или атом галогена,

30 или к его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, которая включает в качестве активного ингредиента глюкопиранозилоксипиразольное производное, представленное общей формулой



45 где R¹ представляет собой атом водорода или низшую алкильную группу; один из Q¹ и T¹ представляет собой группу, представленную формулой

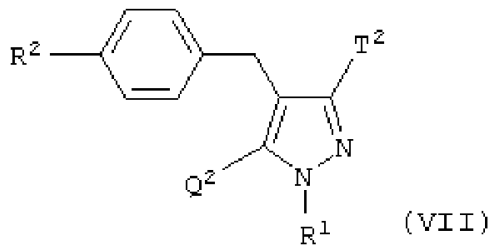


тогда как другой представляет собой низшую алкильную группу или галоген(низшую алкильную) группу; а R² представляет собой атом водорода, низшую алкильную группу, низшую алкоксигруппу, низшую алкилтиогруппу, галоген(низшую алкильную) группу или атом галогена,

60 или его фармацевтически приемлемую соль.

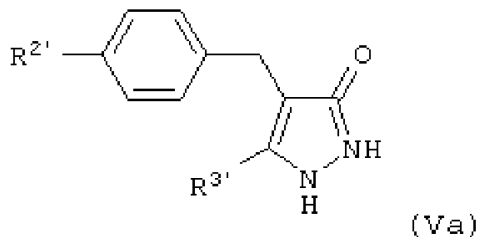
Кроме того, настоящее изобретение относится к глюкопиранозилоксипиразольному

производному, представленному общей формулой



где R¹ представляет собой атом водорода или низшую алкильную группу; один из Q² и T² представляет 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-гликопиранозилоксигруппу, тогда как другой представляет собой низшую алкильную группу или галоген(низшую алкильную) группу; а R² представляет собой атом водорода, низшую алкильную группу, низшую алкоксигруппу, низшую алкилтиогруппу, галоген(низшую алкильную) группу или атом галогена,

или к его соли и к бензилпиразольному производному, представленному общей формулой



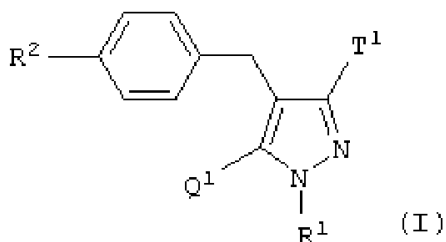
где R^{2'} представляет собой низшую алкильную группу, низшую алкоксигруппу, низшую алкилтиогруппу, галоген(низшую алкильную) группу или атом галогена;

R^{3'} представляет низшую алкильную группу, или к его соли.

Наилучший способ осуществления изобретения

Авторами настоящего изобретения проведено углубленное исследование для того, чтобы найти соединения, обладающие подавляющим действием на человеческий НГЛС2. В результате было обнаружено, что гликопиранозилоксипиразольные производные, представленные вышеприведенной общей формулой (I), проявляют превосходное подавляющее действие на человеческий НГЛС2, как указано ниже, создавая тем самым основу настоящего изобретения.

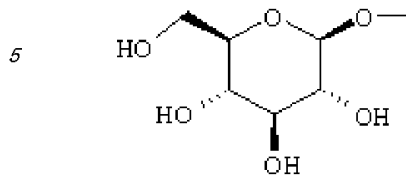
То есть, настоящее изобретение относится к гликопиранозилоксипиразольному производному, представленному общей формулой



где R¹ представляет атом водорода или

низшую алкильную группу;

один из Q¹ и T¹ представляет группу, представленную формулой



тогда как другой представляет собой низшую алкильную группу или галоген(низшую алкильную) группу; а R² представляет собой атом водорода, низшую алкильную группу, низшую алкоксигруппу, низшую алкилтиогруппу, галоген(низшую алкильную) группу или атом галогена,

или к его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтической композиции, содержащей это соединение, и к его промежуточному соединению.

Для соединений, представленных вышеприведенной общей формулой (I), термин "низшая алкильная группа" означает алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, имеющую от 1 до 6 атомов углерода, такую как метильная группа, этильная группа, пропильная группа, изопропильная группа, бутильная группа, изобутильная группа, втор-бутильная группа, трет-бутильная группа, пентильная группа, изопентильная группа, неопентильная группа, трет-пентильная группа, гексильная группа и тому подобное; термин "низшая алкоксигруппа" означает алкоксигруппу с

прямой или разветвленной цепью, имеющую от 1 до 6 атомов углерода, такую как метоксигруппа, этоксигруппа, пропоксигруппа, изопропоксигруппа, бутоксигруппа, изобутоксигруппа, втор-бутоксигруппа, трет-бутоксигруппа, пентилоксигруппа, изопентилоксигруппа, неопентилоксигруппа, трет-пентилоксигруппа, гексилзоксигруппа и тому подобное; термин "низшая алкилтиогруппа" означает алкилтиогруппу с

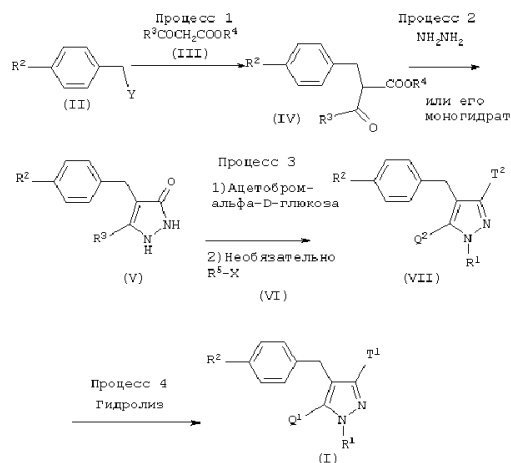
прямой или разветвленной цепью, имеющую от 1 до 6 атомов углерода, такую как метилтиогруппа, этилтиогруппа, пропилтиогруппа, изопропилтиогруппа, бутилтиогруппа, изобутилтиогруппа, втор-бутилтиогруппа, трет-бутилтиогруппа, пентилтиогруппа, изопентилтиогруппа, неопентилтиогруппа, трет-пентилтиогруппа, гексилтиогруппа или тому подобное. Термин "атом галогена" означает атом фтора, атом хлора, атом брома или атом йода и термин "галоген(низшая алкильная) группа" означает вышеуказанную низшую алкильную группу, замещенную разными или одинаковыми атомами галогена, в количестве от 1 до 3, определенными, как указано выше.

Для заместителя R¹ предпочтительными являются атом водорода или алкильная группа с прямой или разветвленной цепью, имеющая от 1 до 3 атомов углерода; атом водорода, этильная группа, пропильная группа или изопропильная группа являются более предпочтительными. Для заместителя R² предпочтительными являются алкильная группа с прямой или разветвленной цепью, имеющая от 1 до 4 атомов углерода, алкоксигруппа с прямой или разветвленной цепью, имеющая от 1 до 3 атомов углерода, или алкилтиогруппа с прямой или

-5-

разветвленной цепью, имеющая от 1 до 3 атомов углерода; этильная группа, этоксигруппа, изопропоксигруппа или метилтиогруппа являются более предпочтительными. Для заместителей Q¹ и T¹ предпочтительно, чтобы один из них являлся алкильной группой с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 3 атомов углерода, и более предпочтительно, чтобы один из них являлся метильной группой.

Например, соединения, представленные выше общей формулой (I), настоящего изобретения могут быть получены по следующей методике:



где X и Y представляют уходящую группу, такую как атом галогена, мезилоксигруппа или тозилксигруппа;

R³ представляет низшую алкильную группу или галоген(низшую алкильную) группу;

R⁴ представляет метильную группу или этильную группу; R⁵ представляет низшую алкильную группу;

один из Q² и T² представляет собой 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилоксигруппу, тогда как другой представляет низшую алкильную группу или галоген(низшую алкильную)группу; а R¹, R², Q¹ и T¹ имеют те же значения, которые указаны выше.

Процесс 1

Соединение, представленное вышеприведенной общей формулой (IV), может быть получено путем конденсации бензильного производного, представленного общей формулой (II) с кетоацетатом, представленным общей формулой (III), в присутствии основания, такого как гидрид натрия или трет-бутоксид калия, в инертном растворителе. В качестве примеров инертного растворителя можно привести 1,2-диметоксиэтан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, смешанный из них растворитель и тому подобное. Температура реакции обычно составляет от комнатной температуры до температуры дефлегмации, а время реакции обычно составляет от 1 часа до одних суток, изменяясь в зависимости от используемого исходного материала, растворителя и температуры реакции.

Процесс 2

Пиразолоновое производное, представленное вышеприведенной общей формулой (V), может быть получено путем конденсации соединения, представленного

вышеприведенной общей формулой (IV) с гидразином или моногидратом гидразина в инертном растворителе. В качестве примеров инертного растворителя, используемого в реакции, можно привести толуол, тетрагидрофуран, хлороформ, смешанный из них растворитель и тому подобное. Температура реакции обычно находится в интервале от комнатной температуры до температуры дефлегмации, а время реакции обычно составляет от 1 часа до 1 суток, изменяясь в зависимости от используемого исходного материала, растворителя и температуры реакции. Полученное пиразолоновое производное, представленное вышеприведенной общей формулой (V), можно также использовать в процессе 3 после превращения его в соль обычным путем.

Процесс 3

В случае пиразолоновых производных, представленных вышеприведенной общей формулой (V), где R³ является низшей алкильной группой, соответствующее соединение, представленное вышеприведенной общей формулой (VII), может быть получено путем проведения с соответствующим пиразолоновым производным, представленным вышеприведенной общей формулой (V), гликозидирования с применением ацетобром-α-D-глюкозы в присутствии основания, такого как карбонат серебра, в инертном растворителе, и проведения с полученным соединением N-алкилирования с использованием алкилирующего вещества, представленного вышеприведенной общей формулой (VI) в присутствии основания, такого как карбонат калия, в инертном растворителе, как того требуют обстоятельства. В качестве примеров растворителя, используемого при реакции гликозидирования, можно привести тетрагидрофуран и тому подобное. Температура реакции обычно составляет от комнатной температуры до температуры дефлегмации, а время реакции обычно составляет от 1 часа до 1 суток, изменяясь в зависимости от используемого исходного материала, растворителя и температуры реакции. В качестве примеров растворителя, используемого при реакции N-алкилирования, можно привести ацетонитрил, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, смешанный из них растворитель и тому подобное. Температура реакции обычно составляет от комнатной температуры до температуры дефлегмации, а время реакции обычно составляет от 1 часа до 1 суток, изменяясь в зависимости от используемого исходного материала, растворителя и температуры реакции.

В случае пиразолоновых производных, представленных вышеприведенной общей формулой (V), где R³ является галоген(низшей алкильной) группой, соответствующее соединение, представленное вышеприведенной общей формулой (VII), может быть получено путем проведения с соответствующим пиразолоновым производным, представленным вышеприведенной общей формулой (V), гликозидирования с применением ацетобром-α-D-глюкозы в присутствии основания, такого как карбонат калия, в инертном растворителе, и

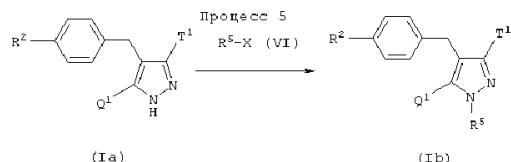
проведения с полученным соединением N-алкилирования с использованием алкилирующего вещества, представленного вышеприведенной общей формулой (VI) в присутствии основания, такого как карбонат калия, в инертном растворителе, как того требуют обстоятельства. В качестве примеров растворителя, используемого при реакции гликозидирования, можно привести ацетонитрил, тетрагидрофуран и тому подобное. Температура реакции обычно составляет от комнатной температуры до температуры дефлегмации, а время реакции обычно составляет от 1 часа до 1 суток, изменяясь в зависимости от используемого исходного материала, растворителя и температуры реакции. В качестве примеров растворителя, используемого при реакции N-алкилирования, можно привести ацетонитрил, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, смешанный из них растворитель и тому подобное. Температура реакции обычно находится в интервале от комнатной температуры до температуры дефлегмации, а время реакции обычно составляет от 1 часа до 1 суток, изменяясь в зависимости от используемого исходного материала, растворителя и температуры реакции.

Полученные соединения, представленные вышеприведенной общей формулой (VII), также можно использовать в процессе 4 после превращения в их соли обычным путем.

Процесс 4

Соединения (I) настоящего изобретения могут быть получены путем проведения щелочного гидролиза соединения, представленного вышеприведенной общей формулой (VII). В качестве примера растворителя, используемого в реакции, можно привести метанол, этанол, тетрагидрофуран, воду, смешанный из них растворитель и тому подобное, а в качестве примера используемого основания можно привести гидроксид натрия, этноксид натрия и тому подобное. Температура реакции обычно составляет от 0°C до комнатной температуры, а время реакции обычно составляет от 30 минут до 6 часов, изменяясь в зависимости от используемого исходного материала, растворителя и температуры реакции.

Из соединений, представленных вышеприведенной общей формулой (I), соединения, где заместитель R¹ является нижней алкильной группой могут быть получены в соответствии со следующей методикой:



где Q¹, R², R⁵, T¹ и X имеют те же значения, которые указаны выше.

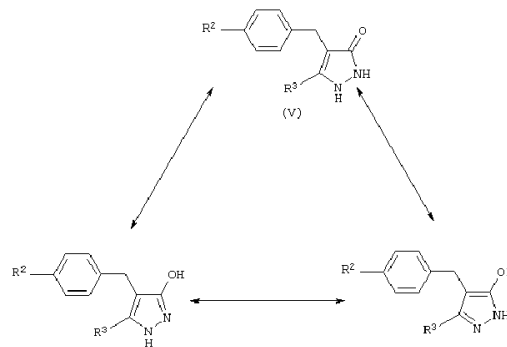
Процесс 5

Соединение, представленное вышеприведенной общей формулой (Ib) по настоящему изобретению, может быть получено путем проведения N-алкилирования соединения, представленного вышеприведенной общей формулой (Ia) по настоящему изобретению, с использованием N-алкилирующего вещества, представленного

вышеприведенной общей формулой (VI), в присутствии такого основания, как карбонат калия или карбонат цезия, и иногда каталитического количества йодида натрия в инертном растворителе. В качестве примера инертного растворителя, используемого в настоящей реакции, можно привести N,N-диметилформамид, диметоксиэтан, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, этанол, смешанный из них растворитель и тому подобное. Температура реакции обычно составляет от комнатной температуры до температуры дефлегмации, а время реакции обычно составляет от 10 минут до 1 суток, изменяясь в зависимости от используемого исходного материала, растворителя и температуры реакции.

Соединения, представленные вышеприведенной общей формулой (VII) и их соли, которые используются в вышеприведенном процессе получения, являются соединениями, пригодными в качестве промежуточных соединений для соединений, представленных вышеприведенной общей формулой (I) настоящего изобретения. Для соединений, представленных вышеприведенной общей формулой (VII), а также соединений, представленных вышеприведенной общей формулой (I) настоящего изобретения, предпочтительно, чтобы один из заместителей Q² и T² являлся алкильной группой с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 3 атомов углерода, и более предпочтительно, чтобы один из них являлся метильной группой.

Для соединения, представленного вышеприведенной общей формулой (V), в качестве исходного материала существуют следующие три таутомера, изменяющиеся в зависимости от изменения условий реакции:



где R² и R³ имеют те же значения, которые представлены выше. Соединения, представленные вышеприведенной общей формулой (V), и их соли, которые используются в вышеприведенном процессе получения, являются соединениями, пригодными в качестве промежуточных соединений для соединений, представленных вышеприведенной общей формулой (I) настоящего изобретения. Для соединений, представленных вышеприведенной общей формулой (V), а также соединений, представленных вышеприведенной общей формулой (I) настоящего изобретения, предпочтительно, чтобы заместитель R³ являлся алкильной группой с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 3 атомов углерода, и более предпочтительно, чтобы R³ являлся метильной группой.

Соединения, представленные вышеприведенной общей формулой (I) настоящего изобретения, полученные с помощью вышеприведенных процессов получения, могут быть выделены и очищены с помощью обычных средств выделения, таких как фракционная перекристаллизация, очистка с применением хроматографии и экстрагирования растворителем.

Глюкопиранозилоксипиразольные производные, представленные вышеприведенной общей формулой (I) настоящего изобретения, могут быть превращены в их фармацевтически приемлемые соли обычным способом. Примеры таких солей включают кислотнo-аддитивные соли с минеральными кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное, соли кислотнo-аддитивные с органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, пропионовая кислота, лимонная кислота, янтарная кислота, винная кислота, фумаровая кислота, масляная кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, угольная кислота, глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота и тому подобное, и соли с неорганическими основаниями, такими как натриевая соль, калиевая соль и тому подобное.

Соединения, представленные вышеприведенной общей формулой (I) настоящего изобретения, включают их сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как этанол и вода.

Соединения, представленные вышеприведенной общей формулой (I) настоящего изобретения обладают превосходным подавляющим действием на человеческий НГЛС2 и чрезвычайно полезны в качестве средств для профилактики и лечения диабета, осложнений диабета, ожирения и т.п. Например, в следующем исследовании подавляющего действия на активность человеческого НГЛС2 соединения настоящего изобретения проявляли сильную ингибирующую активность в отношении человеческого НГЛС2. С другой стороны, поскольку WAY-123783 имеет крайне низкую ингибирующую активность в отношении человеческого НГЛС2, нельзя ожидать, чтобы он проявлял достаточное воздействие в качестве ингибитора человеческого НГЛС2.

Когда фармацевтические композиции по настоящему изобретению применяются при практическом лечении, используются различные лекарственные формы, в зависимости от их применения. Примерами лекарственных форм являются порошки, гранулы, мелкие гранулы, сухие сиропы, таблетки, капсулы, инъекции, растворы, мази, суппозитории, припарки и т.п., которые принимаются перорально или вводятся парентерально.

Указанные фармацевтические композиции могут быть получены смешиванием с соответствующей фармацевтической добавкой или разбавлением и растворением

такой добавкой, как, например, наполнители (основы), дезинтеграторы, связывающие вещества, улучшающие скольжение вещества, растворители, буферы, создающие изотоничность вещества, антисептики, увлажнители, эмульгаторы, диспергаторы, стабилизаторы, улучшающие растворение добавки и т.п., и приготовлением смеси в виде лекарственной формы обычным путем.

Когда фармацевтические композиции настоящего изобретения применяются для практического лечения, дозировка соединения, представленного вышеприведенной общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного ингредиента определяется соответственно в зависимости от возраста, пола, веса тела и степени симптомов и лечения каждого пациента, что примерно находится в пределах от 0,1 до 1000 мг в сутки для взрослого человека в случае перорального приема и примерно в интервале от 0,01 до 300 мг в сутки для взрослого человека в случае парентерального введения, и суточная доза может быть распределена на разовые дозы в количестве от одного до нескольких в сутки и вводиться соответствующим образом.

Примеры

Настоящее изобретение далее более детально иллюстрируется с помощью следующих справочных примеров, примеров и примеров испытаний. Однако настоящее изобретение не ограничивается ими.

Пример 1

1,2-Дигидро-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3Н-пиразол-3-он

К раствору 4-изопропоксибензилового спирта (0,34 г) в тетрагидрофуране (6 мл) добавляют триэтиламин (0,28 мл) и метансульфонилхлорид (0,16 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Полученное нерастворимое вещество удаляют фильтрованием.

Полученный раствор

4-изопропоксибензилметансульфоната в тетрагидрофуране добавляют к суспензии гидроксида натрия (60%, 81 мг) и метилацетоацетата (0,20 мл) в 1,2-диметоксизтане (10 мл) и смесь перемешивают при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и полученную смесь экстрагируют диэтиловым эфиром. Органический слой промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель удаляют под пониженным давлением, остаток растворяют в толуоле (5 мл). К раствору добавляют безводный гидразин (0,19 мл) и смесь перемешивают при 80°C в течение ночи. Растворитель удаляют под пониженным давлением и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 1,2-дигидро-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3Н-пиразол-3-она (95 мг).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 1,22 (6H, д, J=6,0 Гц), 1,99 (3H, с), 3,45 (2H, с), 4,40-4,60 (1H, м), 6,65-6,80 (2H, м), 6,95-7,10 (2H, м).

Пример 2

1,2-Дигидро-5-метил-4-[(4-пропилфенил)метил]-3Н-пиразол-3-он

Названное в заголовке соединение

получено способом, подобным описанному в примере 1, с использованием 4-пропилбензилового спирта вместо 4-изопропоксibenзилового спирта.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 0,75-0,95 (3H, м), 1,45-1,65 (2H, м), 1,99 (3H, с), 2,40-2,55 (2H, м), 3,32 (2H, с), 6,95-7,10 (4H, м).

Пример 3

1,2-Дигидро-4-[(4-изобутилфенил)метил]-5-метил-3H-пиразол-3-он

Названное в заголовке соединение получено способом, подобным описанному в примере 1, с использованием 4-изобутилбензилового спирта вместо 4-изопропоксibenзилового спирта.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 0,83 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,70-1,85 (1H, м), 1,99 (3H, с), 2,30-2,45 (2H, м), 3,50 (2H, с), 6,90-7,10 (4H, м).

Пример 4

1,2-Дигидро-5-метил-4-[(4-пропоксифенил)метил]-3H-пиразол-3-он

Названное в заголовке соединение получено способом, подобным описанному в примере 1, с использованием 4-пропоксibenзилового спирта вместо 4-изопропоксibenзилового спирта.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 0,95 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,60-1,75 (2H, м), 1,98 (3H, с), 3,46 (2H, с), 3,75-3,90 (2H, м), 6,70-6,85 (2H, м), 6,95-7,10 (2H, м).

Пример 5

4-[(4-Этоксифенил)метил]-1,2-дигидро-5-метил-3H-пиразол-3-он

Названное в заголовке соединение получено способом, подобным описанному в примере 1, с использованием 4-этоксibenзилового спирта вместо 4-изопропоксibenзилового спирта.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 1,20-1,35 (3H, м), 1,98 (3H, с), 3,46 (2H, с), 3,85-4,05 (2H, м), 6,70-6,85 (2H, м), 6,95-7,10 (2H, м).

Пример 6

1,2-Дигидро-5-метил-4-[(4-трифторметилфенил)метил]-3H-пиразол-3-он

Названное в заголовке соединение получено способом, подобным описанному в примере 1, с использованием 4-трифторметилбензилового спирта вместо 4-изопропоксibenзилового спирта.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 2,02 (3H, с), 3,64 (2H, с), 7,30-7,45 (2H, м), 7,55-7,70 (2H, м).

Пример 7

4-[(4-трет-Бутилфенил)метил]-1,2-дигидро-5-метил-3H-пиразол-3-он

Названное в заголовке соединение получено способом, подобным описанному в примере 1, с использованием 4-трет-бутилбензилового спирта вместо 4-изопропоксibenзилового спирта.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 1,24 (9H, с), 2,01 (3H, с), 3,49 (2H, с), 7,00-7,15 (2H, м), 7,15-7,30 (2H, м).

Пример 8

4-[(4-Бутоксифенил)метил]-1,2-дигидро-5-метил-3H-пиразол-3-он

Названное в заголовке соединение получено способом, подобным описанному в примере 1, с использованием 4-бутоксibenзилового спирта вместо 4-изопропоксibenзилового спирта.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 0,91 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,30-1,50 (2H, м), 1,55-1,75 (2H, м), 1,98 (3H, с), 3,46 (2H, с), 3,80-3,95 (2H, м), 6,70-6,85 (2H, м), 6,95-7,10 (2H, м).

Пример 9

1,2-Дигидро-5-метил-4-[(4-метилтиофенил)метил]-3H-пиразол-3-он

Названное в заголовке соединение получено способом, подобным описанному в примере 1, с использованием 4-(метилтио)бензилового спирта вместо 4-изопропоксibenзилового спирта.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 1,99 (3H, с), 2,42 (3H, с), 3,50 (2H, с), 7,05-7,20 (4H, м).

Пример 10

5-Этил-1,2-дигидро-4-[(4-метилтиофенил)метил]-3H-пиразол-3-он

Названное в заголовке соединение получено способом, подобным описанному в примере 1, с использованием 4-(метилтио)бензилового спирта вместо 4-изопропоксibenзилового спирта и использованием 3-оксопентаноата вместо метилацетоацетата.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 1,02 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,39 (2H, кв, J=7,6 Гц), 2,42 (3H, с), 3,51 (2H, с), 7,05-7,20 (4H, м).

Пример 11

1,2-Дигидро-4-[(4-изопропилфенил)метил]-5-метил-3H-пиразол-3-он

К суспензии гидроксида натрия (60%, 40 мг) в 1,2-диметоксигтане (1 мл) добавляют метилацетоацетат (0,11 мл), 4-изопропилбензилхлорид (0,17 г) и каталитическое количество йодида натрия, смесь перемешивают при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагируют диэтиловым эфиром. Органический слой промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель удаляют под пониженным давлением и остаток растворяют в толуоле (1 мл). К раствору добавляют безводный гидразин (0,094 мл) и смесь перемешивают при 80°C в течение ночи. Растворитель удаляют под пониженным давлением и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: дихлорметан/метанол = 10/1) с получением

1,2-дигидро-4-[(4-изопропилфенил)метил]-5-метил-3H-пиразол-3-она (0,12 г).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 1,16 (6H, д, J = 6,9 Гц), 2,01 (3H, с), 2,70-2,90 (1H, м), 3,49 (2H, с), 6,95-7,20 (4H, м).

Пример 12

4-[(4-Этилфенил)метил]-1,2-дигидро-5-метил-3H-пиразол-3-он

Названное в заголовке соединение получено способом, подобным описанному в примере 11, с использованием 4-этилбензилхлорида вместо 4-изопропилбензилхлорида.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 1,13 (3H, т, J = 7,6 Гц), 2,00 (3H, с), 2,45-2,60 (2H, м), 3,49 (2H, с), 7,00-7,15 (4H, м).

Пример 13

1,2-Дигидро-5-метил-4-[(4-метилфенил)метил]-3H-пиразол-3-он

Названное в заголовке соединение получено способом, подобным описанному в

примере 11, с использованием 4-метилбензилбромида вместо 4-изопропилбензилхлорида.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 1,98 (3H, с), 2,23 (3H, с), 3,48 (2H, с), 6,95-7,10 (4H, м).

Справочный пример 1

4-Бензил-1,2-дигидро-5-трифторметил-3H-пиразол-3-он

Названное в заголовке соединение получено способом, подобным описанному в примере 11, с использованием этилтрифторацетата вместо метилацетата и с использованием бензилбромида вместо 4-изопропилбензилхлорида.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 3,73 (2H, с), 7,05-7,35 (5H, м), 12,50-13,10 (1H, шир.с).

Пример 14

1,2-Дигидро-4-[(4-метилфенил)метил]-5-метил-3H-пиразол-3-он

Названное в заголовке соединение получено способом, подобным описанному в примере 11, с использованием 4-метоксибензилбромида вместо 4-изопропилбензилхлорида.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 1,99 (3H, с), 3,47 (2H, с), 3,69 (3H, с), 6,75-6,85 (2H, м), 7,00-7,10 (2H, м), 8,70-11,70 (2H, шир.с).

Справочный пример 2

4-Бензил-1,2-дигидро-5-метил-3H-пиразол-3-он

Названное в заголовке соединение получено способом, подобным описанному в примере 11, с использованием бензилбромида вместо 4-изопропилбензилхлорида.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 2,00 (3H, с), 3,54 (2H, с), 7,05-7,30 (5H, с).

Пример 15

4-[(4-Изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразол

К суспензии

1,2-дигидро-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3H-пиразол-3-она (46 мг), ацетобром-α-D-глюкозы (99 мг) и молекулярного сита 4 в тетрагидрофуране

(3 мл) добавляют карбонат серебра (66 мг) и смесь перемешивают при затенении света при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь очищают колоночной хроматографией на аминопропиловом силикагеле (элюент: тетрагидрофуран). Дальнейшая очистка препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (проявляющий растворитель: этилацетат/гексан = 2/1) дает 4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразол (42 мг).
¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 1,25-1,35 (6H, м), 1,88 (3H, с), 2,01 (3H, с), 2,03 (3H, с), 2,05 (3H, с), 2,10 (3H, с), 3,45-3,65 (2H, м), 3,80-3,90 (1H, м), 4,13 (1H, дд, J=2,3, 12,4 Гц), 4,31 (1H, дд, J=4,0, 12,4 Гц), 4,40-4,55 (1H, м), 5,15-5,35 (3H, м), 5,50-5,60 (1H, м), 6,70-6,80 (2H, м), 6,95-7,05 (2H, м).

Пример 16

5-Метил-4-[(4-пропилфенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено способом, подобным описанному в примере 15, с использованием 1,2-дигидро-5-метил-4-[(4-пропилфенил)метил]-3H-пиразол-3-она вместо 1,2-дигидро-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3H-пиразол-3-она.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 0,91 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,50-1,65 (2H, м), 1,86 (3H, с), 2,01 (3H, с), 2,03 (3H, с), 2,05 (3H, с), 2,10 (3H, с), 2,45-2,55 (2H, м), 3,55 (1H, д, J=15,8 Гц), 3,63 (1H, д, J=15,8 Гц), 3,80-3,90 (1H, м), 4,13 (1H, дд, J=2,3; 12,4 Гц), 4,30 (1H, дд, J=3,9; 12,4 Гц), 5,15-5,35 (3H, м), 5,50-5,60 (1H, м), 7,00-7,20 (4H, м).

Пример 17

4-[(4-Изобутилфенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено способом, подобным описанному в примере 15, с использованием 1,2-дигидро-4-[(4-изобутилфенил)метил]-5-метил-3H-пиразол-3-она вместо 1,2-дигидро-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3H-пиразол-3-она.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 0,87 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,70-1,85 (1H, м), 1,87 (3H, с), 2,01 (3H, с), 2,03 (3H, с), 2,06 (3H, с), 2,10 (3H, с), 2,40 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,56 (1H, д, J=15,8 Гц), 3,63 (1H, д, J=15,8 Гц), 3,80-3,90 (1H, м), 4,14 (1H, дд, J=2,3; 12,4 Гц), 4,31 (1H, дд, J=4,0; 12,4 Гц), 5,15-5,35 (3H, м), 5,50-5,60 (1H, м), 6,95-7,10 (4H, м).

Пример 18

5-Метил-4-[(4-пропоксифенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено способом, подобным описанному в примере 15, с использованием 1,2-дигидро-5-метил-4-[(4-пропоксифенил)метил]-3H-пиразол-3-она вместо 1,2-дигидро-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3H-пиразол-3-она.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 1,01 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,70-1,85 (2H, м), 1,89 (3H, с), 2,01 (3H, с), 2,03 (3H, с), 2,06 (3H, с), 2,10 (3H, с), 3,53 (1H, д, J=15,7 Гц), 3,59 (1H, д, J=15,7 Гц), 3,80-3,95 (3H, м), 4,14 (1H, дд, J=2,3; 12,4 Гц), 4,31 (1H, дд, J=4,0; 12,4 Гц), 5,15-5,35 (3H, м), 5,50-5,60 (1H, м), 6,70-6,80 (2H, м), 6,95-7,10 (2H, м).

Пример 19

4-[(4-Этоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено способом, подобным описанному в примере 15, с использованием 4-[(4-этоксифенил)метил]-1,2-дигидро-5-метил-3H-пиразол-3-она вместо 1,2-дигидро-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3H-пиразол-3-она.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 1,38 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,89 (3H, с), 2,01 (3H, с), 2,03 (3H, с), 2,06 (3H, с), 2,10 (3H, с), 3,53 (1H, д, J=15,8 Гц), 3,59 (1H, д,

J=15,8 Гц), 3,80-3,90 (1H, м), 3,98 (2H, кв, J=7,0 Гц), 4,13 (1H, дд, J=2,3; 12,4 Гц), 4,31 (1H, дд, J=4,0; 12,4 Гц), 5,15-5,30 (3H, м), 5,50-5,60 (1H, м), 6,70-6,80 (2H, м), 6,95-7,10 (2H, м).

Пример 20

5-Метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-трифторметилфенил)метил]-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено способом, подобным описанному в примере 15, с использованием 1,2-дигидро-5-метил-4-[(4-трифторметилфенил)метил]-3H-пиразол-3-она вместо 1,2-дигидро-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3H-пиразол-3-она.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 1,85 (3H, с), 2,01 (3H, с), 2,03 (3H, с), 2,06 (3H, с), 2,14 (3H, с), 3,65 (1H, д, J=15,9 Гц), 3,71 (1H, д, J=15,9 Гц), 3,80-3,90 (1H, м), 4,14 (1H, дд, J=2,4; 12,4 Гц), 4,31 (1H, дд, J=4,0; 12,4 Гц), 5,15-5,40 (3H, м), 5,55-5,65 (1H, м), 7,20-7,30 (2H, м), 7,45-7,55 (2H, м).

Пример 21

4-[(4-трет-Бутилфенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено способом, подобным описанному в примере 15, с использованием 4-[(4-трет-бутилфенил)метил]-1,2-дигидро-5-метил-3H-пиразол-3-она вместо 1,2-дигидро-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3H-пиразол-3-она.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 1,27 (9H, с), 1,84 (3H, с), 2,01 (3H, с), 2,03 (3H, с), 2,06 (3H, с), 2,14 (3H, с), 3,56 (1H, д, J=15,8 Гц), 3,64 (1H, д, J=15,8 Гц), 3,80-3,90 (1H, м), 4,13 (1H, дд, J=2,3; 12,4 Гц), 4,31 (1H, дд, J=4,0; 12,4 Гц), 5,15-5,30 (3H, м), 5,50-5,60 (1H, м), 7,00-7,10 (2H, м), 7,20-7,30 (2H, м).

Пример 22

4-[(4-Бутоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено способом, подобным описанному в примере 15, с использованием 4-[(4-бутоксифенил)метил]-1,2-дигидро-5-метил-3H-пиразол-3-она вместо 1,2-дигидро-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3H-пиразол-3-она.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 0,96 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,40-1,55 (2H, м), 1,65-1,80 (2H, м), 1,88 (3H, с), 2,01 (3H, с), 2,03 (3H, с), 2,06 (3H, с), 2,10 (3H, с), 3,52 (1H, д, J=15,8 Гц), 3,59 (1H, д, J=15,8 Гц), 3,80-3,90 (1H, м), 3,91 (2H, т, J=6,5 Гц), 4,13 (1H, дд, J=2,3; 12,4 Гц), 4,31 (1H, дд, J=4,0; 12,4 Гц), 5,15-5,30 (3H, м), 5,50-5,60 (1H, м), 6,70-6,80 (2H, м), 6,95-7,10 (2H, м).

Пример 23

5-Метил-4-[(4-метилтиофенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено способом, подобным описанному в примере 15, с использованием 1,2-дигидро-5-метил-4-[(4-метилтиофенил)метил]-3H-пиразол-3-она вместо 1,2-дигидро-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-

метил-3H-пиразол-3-она.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 1,88 (3H, с), 2,01 (3H, с), 2,03 (3H, с), 2,07 (3H, с), 2,12 (3H, с), 2,44 (3H, с), 3,50-3,65 (2H, м), 3,80-3,90 (1H, м), 4,13 (1H, дд, J=2,4; 12,4 Гц), 4,31 (1H, дд, J=4,1; 12,4 Гц), 5,15-5,30 (3H, м), 5,55-5,65 (1H, м), 7,00-7,10 (2H, м), 7,10-7,20 (2H, м), 8,65-8,85 (1H, шир.с).

Пример 24

5-Этил-4-[(4-метилтиофенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено способом, подобным описанному в примере 15, с использованием 5-этил-1,2-дигидро-4-[(4-метилтиофенил)метил]-3H-пиразол-3-она вместо 1,2-дигидро-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3H-пиразол-3-она.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 1,13 (3H, т, J=7,6 Гц), 1,88 (3H, с), 2,01 (3H, с), 2,03 (3H, с), 2,06 (3H, с), 2,44 (3H, с), 2,45-2,55 (2H, м), 3,50-3,70 (2H, м), 3,80-3,90 (1H, м), 4,05-4,20 (1H, м), 4,31 (1H, дд, J=4,0; 12,4 Гц), 5,15-5,35 (3H, м), 5,55-5,65 (1H, м), 7,00-7,10 (2H, м), 7,10-7,20 (2H, м), 8,80-9,20 (1H, шир.с).

Пример 25

4-[(4-Изопропилфенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено способом, подобным описанному в примере 15, с использованием 1,2-дигидро-4-[(4-изопропилфенил)метил]-5-метил-3H-пиразол-3-она вместо 1,2-дигидро-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3H-пиразол-3-она.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 1,20 (6H, д, J=6,9 Гц), 1,85 (3H, с), 2,01 (3H, с), 2,03 (3H, с), 2,06 (3H, с), 2,13 (3H, с), 2,75-2,90 (1H, м), 3,56 (1H, д, J=15,8 Гц), 3,63 (1H, д, J=15,8 Гц), 3,80-3,90 (1H, м), 4,05-4,20 (1H, м), 4,31 (1H, дд, J=4,0; 12,4 Гц), 5,15-5,35 (3H, м), 5,50-5,60 (1H, м), 7,00-7,15 (4H, м), 8,70-9,30 (1H, шир.с).

Пример 26

4-[(4-Метилтиофенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-5-трифторметил-1H-пиразол

К раствору

1,2-дигидро-4-[(4-метилтиофенил)метил]-5-трифторметил-3H-пиразол-3-она (2,0 г) в ацетонитриле (100 мл) добавляют ацетобром-α-D-глюкозу (3,1 г) и карбонат калия (1,1 г) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляют воду и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель удаляют под пониженным давлением и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат = 1/1) с получением

4-[(4-метилтиофенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-5-трифторметил-1H-пиразола (2,0 г).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 1,91 (3H, c), 2,03 (3H, c), 2,04 (3H, c), 2,09 (3H, c), 2,45 (3H, c), 3,73 (2H, c), 3,75-3,90 (1H, м), 4,15-4,35 (2H, м), 5,15-5,65 (4H, м), 7,00-7,20 (4H, м).

Пример 27

4-Бензил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилокси)-5-трифторметил-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено таким же образом, который описан в примере 26, с использованием 4-бензил-1,2-дигидро-5-трифторметил-3H-пиразол-3-она вместо

1,2-дигидро-4-[(4-метилтиофенил)метил]-5-трифторметил-3H-пиразол-3-она.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 1,89 (3H, c), 2,02 (3H, c), 2,04 (3H, c), 2,08 (3H, c), 3,70-3,90 (3H, м), 4,15-4,30 (2H, м), 5,10-5,50 (4H, м), 7,10-7,30 (5H, м).

Пример 28

4-[(4-Метоксифенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилокси)-5-трифторметил-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено таким же образом, который описан в примере 26, с использованием 1,2-дигидро-4-[(4-метоксифенил)метил]-5-трифторметил-3H-пиразол-3-она вместо

1,2-дигидро-4-[(4-метилтиофенил)метил]-5-трифторметил-3H-пиразол-3-она.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 1,93 (3H, c), 2,03 (3H, c), 2,05 (3H, c), 2,09 (3H, c), 3,65-3,75 (2H, м), 3,77 (3H, c), 3,75-3,90 (1H, м), 4,15-4,35 (2H, м), 5,10-5,45 (4H, м), 6,75-6,85 (2H, м), 7,00-7,15 (2H, м).

Пример 29

4-[(4-Метоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено таким же образом, который описан в примере 15, с использованием 1,2-дигидро-4-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-3H-пиразол-3-она вместо 1,2-дигидро-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3H-пиразол-3-она.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 1,89 (3H, c), 2,02 (3H, c), 2,03 (3H, c), 2,05 (3H, c), 2,10 (3H, c), 3,45-3,65 (2H, м), 3,76 (3H, c), 3,80-3,90 (1H, м), 4,11 (1H, дд, J=2,2; 12,4 Гц), 4,30 (1H, дд, J=4,0; 12,4 Гц), 5,15-5,35 (3H, м), 5,50-5,60 (1H, м), 6,70-6,85 (2H, м), 7,00-7,10 (2H, м).

Пример 30

4-Бензил-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено таким же образом, который описан в примере 15, с использованием 4-бензил-1,2-дигидро-5-метил-3H-пиразол-3-она вместо 1,2-дигидро-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3H-пиразол-3-она.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 1,86 (3H, c), 2,01 (3H, c), 2,03 (3H, c), 2,06 (3H, c), 2,11 (3H, c), 3,59 (1H, д, J=15,8 Гц), 3,66 (1H, д, J=15,8 Гц), 3,80-3,90 (1H, м), 4,11 (1H, дд, J=2,3; 12,4 Гц), 4,30 (1H, дд, J=4,0; 12,4 Гц), 5,15-5,30 (3H, м), 5,50-5,65 (1H, м), 7,05-7,30 (5H, м),

8,75-9,55 (1H, шир.с).

Пример 31

4-[(4-Метоксифенил)метил]-1,5-диметил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилокси)пиразол

Суспензию

4-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола (18 мг), карбоната калия (14 мг) и йодметана (4,7 мг)

10 в ацетонитриле (2 мл) перемешивают при 75 °С в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют через селит® и растворитель из фильтрата удаляют под пониженным давлением. Остаток очищают препаративной тонкослойной хроматографией (проявляющий растворитель: бензол/ацетон = 2/1) с получением

15 4-[(4-метоксифенил)метил]-1,5-диметил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилокси)пиразола (4 мг).

20 ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 1,90 (3H, c), 2,01 (3H, c), 2,03 (3H, c), 2,06 (3H, c), 2,07 (3H, c), 3,45-3,60 (2H, м), 3,60 (3H, c), 3,76 (3H, c), 3,80-3,90 (1H, м), 4,13 (1H, дд, J=2,4; 12,4 Гц), 4,29 (1H, дд, J=4,1; 12,4 Гц), 5,15-5,30 (3H, м), 5,50-5,60 (1H, м), 6,70-6,80 (2H, м), 7,00-7,10 (2H, м).

Пример 32

1-Метил-4-[(4-метилтиофенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилокси)-5-трифторметилпиразол

Суспензию

4-[(4-метилтиофенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

35 -D-глюкопиранозилокси)-5-трифторметилпиразола (30 мг), карбоната калия (8,0 мг) и йодметана (8,2 мг) в тетрагидрофуране (1 мл) перемешивают при 75 °С в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют через селит® и растворитель из фильтрата удаляют под пониженным давлением. Остаток очищают препаративной тонкослойной хроматографией (проявляющий

40 растворитель: дихлорметан/этилацетат = 5/1) с получением 1-метил-4-[(4-метилтиофенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

45 -D-глюкопиранозилокси)-5-трифторметилпиразола (13 мг).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 1,89 (3H, c), 2,02 (3H, c), 2,04 (3H, c), 2,07 (3H, c), 2,44 (3H, c), 3,65-3,95 (6H, м), 4,14 (1H, дд, J=2,3; 12,4 Гц), 4,29 (1H, дд, J=4,3; 12,4 Гц), 5,15-5,35 (3H, м), 5,50-5,65 (1H, м), 7,00-7,20 (4H, м).

Пример 33

1-Этил-4-[(4-метилтиофенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

55 -D-глюкопиранозилокси)-5-трифторметилпиразол

Названное в заголовке соединение получено тем же способом, который описан в примере 32, с использованием йодэтана вместо йодметана.

60 ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 1,40 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,90 (3H, c), 2,02 (3H, c), 2,04 (3H, c), 2,06 (3H, c), 2,44 (3H, c), 3,72 (2H, c), 3,80-3,90 (1H, м), 4,05-4,20 (3H, м), 4,27 (1H, дд, J=4,5; 12,4 Гц), 5,10-5,35 (3H, м), 5,55-5,65 (1H, м), 7,00-7,10 (2H, м), 7,10-7,20 (2H, м).

Пример 34

4-[(4-Метилтиофенил)метил]-1-пропил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилокси)-5-трифторметилпиразол

Названное в заголовке соединение получено тем же способом, который описан в примере 32, с использованием йодпропана вместо йодметана.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 0,92 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,75-1,90 (2H, м), 1,89 (3H, с), 2,02 (3H, с), 2,04 (3H, с), 2,06 (3H, с), 2,44 (3H, с), 3,72 (2H, с), 3,80-3,90 (1H, м), 3,90-4,05 (2H, м), 4,12 (1H, дд, J=2,3; 12,4 Гц), 4,27 (1H, дд, J=4,5; 12,4 Гц), 5,10-5,35 (3H, м), 5,55-5,65 (1H, м), 7,00-7,10 (2H, м), 7,10-7,20 (2H, м).

Пример 35

3-(β

-D-Глюкопиранозилокси)-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-1H-пиразол

К раствору

4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола (61 мг) в этаноле (3 мл) добавляют 1 н. водный раствор гидроксида натрия (0,53 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляют под пониженным давлением и остаток очищают путем твердофазного экстрагирования на ОДС (ODS; промывающий растворитель: дистиллированная вода, элюент: метанол) с получением

3-(β-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-1H-пиразола (39 мг).

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 1,26 (6H, д, J=5,9 Гц), 2,05 (3H, с), 3,25-3,45 (4H, м), 3,55-3,75 (3H, м), 3,75-3,90 (1H, м), 4,45-4,60 (1H, м), 5,00-5,10 (1H, м), 6,70-6,80 (2H, м), 7,00-7,15 (2H, м).

Пример 36

3-(β

-D-Глюкопиранозилокси)-5-метил-4-[(4-пропилфенил)метил]-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено тем же способом, который описан в примере 35, с использованием 5-метил-4-[(4-пропилфенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола вместо 4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 0,91 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,50-1,65 (2H, м), 2,05 (3H, с), 2,45-2,60 (2H, м), 3,25-3,45 (4H, м), 3,55-3,75 (3H, м), 3,83 (1H, д, J=11,9 Гц), 5,00-5,10 (1H, м), 7,00-7,15 (4H, м).

Пример 37

3-(β

-D-Глюкопиранозилокси)-4-[(4-изобутилфенил)метил]-5-метил-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено тем же способом, который описан в примере 35, с использованием 4-[(4-изобутилфенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола вместо 4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 0,87 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,70-1,90 (1H, м), 2,04 (3H, с), 2,41 (2H, д, J=7,1 Гц), 3,25-3,45 (4H, м), 3,55-3,90 (4H, м), 5,00-5,10 (1H, м), 6,95-7,15 (4H, м).

5

Пример 38

3-(β

-D-Глюкопиранозилокси)-5-метил-4-[(4-пропоксифенил)метил]-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено тем же способом, который описан в примере 35, с использованием 5-метил-4-[(4-пропоксифенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола вместо 4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

15

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 1,02 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,65-1,80 (2H, м), 2,05 (3H, с), 3,25-3,45 (4H, м), 3,60-3,75 (3H, м), 3,80-3,90 (3H, м), 5,00-5,10 (1H, м), 6,70-6,85 (2H, м), 7,05-7,15 (2H, м).

20

Пример 39

4-[(4-Этоксифенил)метил]-3-(β

-D-глюкопиранозилокси)-5-метил-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено тем же способом, который описан в примере 35, с использованием 4-[(4-этоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

25

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола вместо 4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

30

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 1,34 (3H, т, J=7,0 Гц), 2,05 (3H, с), 3,25-3,45 (4H, м), 3,60-3,75 (3H, м), 3,80-3,90 (1H, м), 3,97 (2H, кв, J=7,0 Гц), 5,00-5,10 (1H, м), 6,70-6,85 (2H, м), 7,05-7,15 (2H, м).

35

Пример 40

3-(β

-D-Глюкопиранозилокси)-5-метил-4-[(4-трифторметилфенил)метил]-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено тем же способом, который описан в примере 35, с использованием 5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

40

-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-трифторметилфенил)метил]-1H-пиразола вместо

45

4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 2,08 (3H, с), 3,20-3,40 (4H, м), 3,67 (1H, дд, J=5,0; 11,9 Гц), 3,75-3,90 (3H, м), 5,00-5,10 (1H, м), 7,30-7,45 (2H, м), 7,45-7,60 (2H, м).

50

Пример 41

4-[(4-трет-Бутилфенил)метил]-3-(β

-D-глюкопиранозилокси)-5-метил-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено тем же способом, который описан в примере 35, с использованием 4-[(4-трет-бутилфенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

55

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола вместо 4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

60

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 1,28 (9H, с), 2,06 (3H, с), 3,25-3,45 (4H, м), 3,60-3,90 (4H, м), 5,00-5,10 (1H, м),

7,05-7,15 (2H, м), 7,20-7,30 (2H, м).

Пример 42

4-[(4-Бутоксифенил)метил]-3-β

-D-глюкопиранозилокси)-5-метил-1H-пиразол
Названное в заголовке соединение получено тем же способом, который описан в примере 35, с использованием 4-[(4-бутоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола вместо 4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 0,97 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,40-1,55 (2H, м), 1,65-1,80 (2H, м), 2,05 (3H, с), 3,30-3,45 (4H, м), 3,60-3,75 (3H, м), 3,83 (1H, д, J=12,0 Гц), 3,91 (2H, т, J=6,4 Гц), 5,00-5,10 (1H, м), 6,70-6,85 (2H, м), 7,05-7,15 (2H, м).

Пример 43

3-β

-D-Глюкопиранозилокси)-5-метил-4-[(4-метилтиофенил)метил]-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено тем же способом, который описан в примере 35, с использованием 5-метил-4-[(4-метилтиофенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола вместо 4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 2,06 (3H, с), 2,42 (3H, с), 3,20-3,45 (4H, м), 3,55-3,75 (3H, м), 3,80-3,90 (1H, м), 5,00-5,10 (1H, м), 7,05-7,20 (4H, м).

Пример 44

5-Этил-3-β

-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-метилтиофенил)метил]-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено тем же способом, который описан в примере 35, с использованием 5-этил-4-[(4-метилтиофенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола вместо 4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 1,06 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,42 (3H, с), 2,47 (2H, кв, J=7,6 Гц), 3,25-3,45 (4H, м), 3,60-3,80 (3H, м), 3,80-3,90 (1H, м), 5,00-5,10 (1H, м), 7,10-7,20 (4H, м).

Пример 45

3-β

-D-Глюкопиранозилокси)-4-[(4-изопропилфенил)метил]-5-метил-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено тем же способом, который описан в примере 35, с использованием 4-[(4-изопропилфенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола вместо 4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 1,20 (6H, д, J=6,9 Гц), 2,05 (3H, с), 2,75-2,90 (1H, м), 3,25-3,45 (4H, м), 3,55-3,90 (4H, м), 5,00-5,10 (1H, м), 7,00-7,15 (4H, м).

Пример 46

3-β

-D-Глюкопиранозилокси)-4-[(4-метилтиофенил)метил]-5-трифторметил-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено тем же способом, который описан в примере 35, с использованием 4-[(4-метилтиофенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-5-трифторметил-1H-пиразола вместо

4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 2,42 (3H, с), 3,25-3,50 (4H, м), 3,69 (1H, дд, J=4,9; 12,0 Гц), 3,75-3,90 (3H, м), 4,90-5,10 (1H, м), 7,10-7,20 (4H, м).

Пример 47

4-Бензил-3-β

-D-глюкопиранозилокси)-5-трифторметил-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено тем же способом, который описан в примере 35, с использованием 4-бензил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-5-трифторметил-1H-пиразола вместо

4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 3,25-3,45 (4H, м), 3,67 (1H, дд, J=5,3; 12,0 Гц), 3,80-3,95 (3H, м), 4,97 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,05-7,25 (5H, м).

Пример 48

3-β

-D-Глюкопиранозилокси)-4-[(4-метоксифенил)метил]-5-трифторметил-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено тем же способом, который описан в примере 35, с использованием 4-[(4-метоксифенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-5-трифторметил-1H-пиразола вместо

4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 3,25-3,45 (4H, м), 3,67 (1H, д, J=5,4; 12,1 Гц), 3,73 (3H, с), 3,75-3,90 (3H, м), 4,90-5,00 (1H, м), 6,70-6,85 (2H, м), 7,05-7,15 (2H, м).

Пример 49

3-β

-D-Глюкопиранозилокси)-4-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено тем же способом, который описан в примере 35, с использованием 4-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола вместо 4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 2,04 (3H, с), 3,25-3,45 (4H, м), 3,55-3,75 (3H, м), 3,73 (3H, с), 3,80-3,90 (1H, м), 5,00-5,10 (1H, м), 6,75-6,85 (2H, м), 7,05-7,15 (2H, м).

Пример 50

4-Бензил-3-β

-D-глюкопиранозилокси)-5-метил-1H-пиразол

Названное в заголовке соединение получено тем же способом, который описан в примере 35, с использованием 4-бензил-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола вместо 4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола.
¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 2,05 (3H, с), 3,25-3,45 (4H, м), 3,60-3,90 (4H, м), 5,00-5,10 (1H, м), 7,05-7,25 (5H, м).

Пример 51
 3-β

-D-Глюкопиранозилокси)-4-[(4-метоксифенил)метил]-1,5-диметилпиразол
 Названное в заголовке соединение получено тем же способом, который описан в примере 35, с использованием 4-[(4-метоксифенил)метил]-1,5-диметил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)пиразола вместо 4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола.
¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 2,06 (3H, с), 3,25-3,45 (4H, м), 3,55-3,70 (6H, м), 3,73 (3H, с), 3,75-3,90 (1H, м), 5,00-5,10 (1H, м), 6,70-6,80 (2H, м), 7,05-7,15 (2H, м).

Пример 52
 3-β

-D-Глюкопиранозилокси)-1-метил-4-[(4-метилтиофенил)метил]-5-трифторметилпиразол

Названное в заголовке соединение получено тем же способом, который описан в примере 35, с использованием 1-метил-4-[(4-метилтиофенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-5-трифторметилпиразола вместо 4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола.
¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 2,42 (3H, с), 3,30-3,50 (4H, м), 3,69 (1H, дд, J=4,7; 12,0 Гц), 3,75-3,90 (6H, м), 5,25-5,35 (1H, м), 7,05-7,20 (4H, м).

Пример 53
 1-Этил-3-β

-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-метилтиофенил)метил]-5-трифторметилпиразол

Названное в заголовке соединение получено тем же способом, который описан в примере 35, с использованием 1-этил-4-[(4-метилтиофенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-5-трифторметилпиразола вместо 4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола.
¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 1,38 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,42 (3H, с), 3,30-3,50 (4H, м), 3,60-3,75 (1H, м), 3,75-3,90 (1H, м), 4,14 (2H, кв, J=7,1 Гц), 5,25-5,35 (1H, м), 7,05-7,20 (4H, м).

Пример 54
 3-β

-D-Глюкопиранозилокси)-4-[(4-метилтиофенил)метил]-1-пропил-5-трифторметилпиразол

Названное в заголовке соединение

получено тем же способом, который описан в примере 35, с использованием 4-[(4-метилтиофенил)метил]-1-пропил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

5 -D-глюкопиранозилокси)-5-трифторметилпиразола вместо

4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 0,90 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,75-1,90 (2H, м), 2,42 (3H, с), 3,30-3,50 (4H, м), 3,69 (1H, дд, J=4,9; 12,0 Гц), 3,75-3,90 (3H, м), 4,00-4,10 (2H, м), 5,25-5,35 (1H, м), 7,05-7,20 (4H, м).

Пример 55
 3-β

-D-Глюкопиранозилокси)-5-метил-4-[(4-метилфенил)метил]-1H-пиразол
 5-Метил-4-[(4-метилфенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

20 -D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразол получен тем же способом, который описан в примере 15, с использованием 1,2-дигидро-5-метил-4-[(4-метилфенил)метил]-3H-пиразол-3-она вместо

1,2-дигидро-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3H-пиразол-3-она. Затем названное в заголовке соединение получали таким же образом, как описано в примере 35, с использованием

5-метил-4-[(4-метилфенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

30 -D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола вместо 4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 2,04 (3H, с), 2,26 (3H, с), 3,25-3,45 (4H, м), 3,55-3,90 (4H, м), 5,00-5,10 (1H, м), 6,95-7,15 (4H, м).

Пример 56
 4-[(4-Этилфенил)метил]-3-β

40 -D-глюкопиранозилокси)-5-метил-1H-пиразол
 4-[(4-Этилфенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразол получен тем же способом, который описан в примере 15, с использованием

45 4-[(4-этилфенил)метил]-1,2-дигидро-5-метил-3H-пиразол-3-она вместо

1,2-дигидро-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3H-пиразол-3-она. Затем названное в заголовке соединение получали таким же способом, который описан в примере 35, с использованием

50 4-[(4-этилфенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола вместо 4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 1,18 (3H, т, J = 7,6 Гц), 2,04 (3H, с), 2,57 (2H, кв, J = 7,6 Гц), 3,25-3,45 (4H, м), 3,55-3,90 (4H, м), 5,00-5,10 (1H, м), 6,95-7,20 (4H, м).

Пример 57
 3-β

-D-Глюкопиранозилокси)-4-[(4-метилфенил)метил]-5-трифторметил-1H-пиразол

4-[(4-Метилфенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β

-D-глюкопиранозилокси)-5-трифторметил-1H-п
иразол получен тем же способом, который
описан в примере 26, с использованием
1,2-дигидро-4-[(4-метилфенил)метил]-5-трифт
орметил-3H-пиразол-3-она вместо
1,2-дигидро-4-[(4-метилтиофенил)метил]-5-три
фторметил-3H-пиразол-3-она. Затем
названное в заголовке соединение получали
таким же способом, который описан в
примере 35, с использованием
4-[(4-метилфенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-ац
етил-β
-D-глюкопиранозилокси)-5-трифторметил-1H-п
иразола вместо
4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3
,4,6-тетра-О-ацетил-β
-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола.
1H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 2,25
(3H, с), 3,20-3,45 (4H, м), 3,55-3,70 (1H,
м), 3,70-3,90 (3H, м), 4,80-4,95 (1H, м),
6,90-7,15 (4H, м).
Пример 58
4-[(4-Этилфенил)метил]-3-(β
-D-глюкопиранозилокси)-5-трифторметил-1H-п
иразол
4-[(4-Этилфенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-
ацетил-β
-D-глюкопиранозилокси)-5-трифторметил-1H-п
иразол получен тем же способом, который
описан в примере 26, с использованием
4-[(4-этилфенил)метил]-1,2-дигидро-5-трифто
рметил-3H-пиразол-3-она вместо
1,2-дигидро-4-[(4-метилтиофенил)метил]-5-три
фторметил-3H-пиразол-3-она. Затем
названное в заголовке соединение получали
таким же способом, который описан в
примере 35, с использованием
4-[(4-этилфенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-аце
тил-β
-D-глюкопиранозилокси)-5-трифторметил-1H-п
иразола вместо
4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3
,4,6-тетра-О-ацетил-β
-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола.
1H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 1,18
(3H, т, J = 7,6 Гц), 2,50-2,60 (2H, м),
3,15-3,40 (4H, м), 3,55-3,65 (1H, м),
3,70-3,90 (3H, м), 4,80-4,95 (1H, м),
6,95-7,15 (4H, м).
Пример 59
3-(β
-D-Глюкопиранозилокси)-4-[(4-изопропилфени
л)метил]-5-трифторметил-1H-пиразол
4-[(4-Изопропилфенил)метил]-3-(2,3,4,6-те
тра-О-ацетил-β
-D-глюкопиранозилокси)-5-трифторметил-1H-п
иразол получен тем же способом, который
описан в примере 26, с использованием
1,2-дигидро-4-[(4-изопропилфенил)метил]-5-тр
ифторметил-3H-пиразол-3-она вместо
1,2-дигидро-4-[(4-метилтиофенил)метил]-5-три
фторметил-3H-пиразол-3-она. Затем
названное в заголовке соединение было
получено таким же способом, который описан
в примере 35, с использованием
4-[(4-изопропилфенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-
О-ацетил-β
-D-глюкопиранозилокси)-5-трифторметил-1H-п
иразола вместо
4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3
,4,6-тетра-О-ацетил-β
-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола.
1H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 1,20
(6H, д, J = 6,9 Гц), 2,75-2,85 (1H, м),

3,15-3,40 (4H, м), 3,55-3,65 (1H, м),
3,70-3,90 (3H, м), 4,80-4,95 (1H, м),
7,00-7,15 (4H, м).
Пример 60
4-[(4-Хлорфенил)метил]-3-(β
-D-Глюкопиранозилокси)-5-трифторметил-1H-
пиразол
4-[(4-Хлорфенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-
ацетил-β
-D-глюкопиранозилокси)-5-трифторметил-1H-п
иразол получен тем же способом, который
описан в примере 26, с использованием
4-[(4-хлорфенил)метил]-1,2-дигидро-5-трифто
рметил-3H-пиразол-3-она вместо
1,2-дигидро-4-[(4-метилтиофенил)метил]-5-три
фторметил-3H-пиразол-3-она. Затем
названное в заголовке соединение получали
таким же способом, который описан в
примере 35, с использованием
4-[(4-хлорфенил)метил]-3-(2,3,4,6-тетра-О-аце
тил-β
-D-глюкопиранозилокси)-5-трифторметил-1H-п
иразола вместо
4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-3-(2,3
,4,6-тетра-О-ацетил-β
-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола.
1H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.:
3,20-3,40 (4H, м), 3,55-3,70 (1H, м),
3,75-3,90 (3H, м), 4,80-4,95 (1H, м),
7,10-7,25 (4H, м).
Пример 61
3-(β
-D-Глюкопиранозилокси)-4-[(4-изопропилфени
л)метил]-5-метил-1H-пропилпиразол
К суспензии
3-(β-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-изопропок
сифенил)метил]-5-метил-1H-пиразола (50 мг) и
карбоната цезия (0,20 г) в
N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляют
йодпропан (0,036 мл) при 50°C и смесь
перемешивают в течение ночи. К реакционной
смеси добавляют воду и полученную смесь
очищают твердофазным экстрагированием на
ОДС (промывающий растворитель:
дистиллированная вода, элюент: метанол).
Полученное полуочищенное вещество
очищают колоночной хроматографией на
силикагеле (элюент: дихлорметан/метанол =
8/1) с получением
3-(β-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-изопропок
сифенил)метил]-5-метил-1H-пропилпиразола
(28 мг).
1H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 0,87
(3H, т, J = 7,4 Гц), 1,26 (6H, д, J = 6,0
Гц), 1,65-1,80 (2H, м), 2,07 (3H, с),
3,25-3,45 (4H, м), 3,55-3,75 (3H, м),
3,75-3,95 (3H, м), 4,40-4,60 (1H, м),
5,00-5,10 (1H, м), 6,70-6,80 (2H, м),
7,00-7,10 (2H, м).
Пример 62
1-Этил-3-(β
-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-изопропилфени
л)метил]-5-метилпиразол
Названное в заголовке соединение
получено таким же способом, который описан
в примере 61, с использованием йодэтана
вместо йодпропана.
1H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 1,26
(6H, д, J = 6,0 Гц), 1,29 (3H, т, J = 7,2
Гц), 2,08 (3H, с), 3,25-3,45 (4H, м),
3,55-3,75 (3H, м), 3,75-3,90 (1H, м), 3,96
(2H, кв, J = 7,2 Гц), 4,40-4,60 (1H, м),
5,00-5,10 (1H, м), 6,70-6,80 (2H, м),

7,00-7,10 (2H, м).

Пример 63

1-Этил-3-(β

-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-метоксифенил)метил]-5-метилпиразол

Названное в заголовке соединение получено таким же способом, который описан в примере 61, с использованием 3-(β-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-1H-пиразола вместо 3-(β-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-1H-пиразола и с использованием йодэтана вместо йодпропана.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 1,29 (3H, т, J = 7,1 Гц), 2,07 (3H, с), 3,20-3,45 (4H, м), 3,55-3,75 (6H, м), 3,82 (1H, дд, J = 2,0; 12,0 Гц), 3,90-4,05 (2H, м), 5,00-5,10 (1H, м), 6,70-6,85 (2H, м), 7,05-7,15 (2H, м).

Пример 64

3-(β

-D-Глюкопиранозилокси)-4-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-1-пропилпиразол

Названное в заголовке соединение получено таким же способом, который описан в примере 61, с использованием 3-(β-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-1H-пиразола вместо 3-(β-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-1H-пиразола.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 0,87 (3H, т, J = 7,5 Гц), 1,65-1,80 (2H, м), 2,07 (3H, с), 3,35-3,45 (4H, м), 3,60-3,75 (3H, м), 3,73 (3H, с), 3,75-3,85 (1H, м), 3,85-3,95 (2H, м), 5,00-5,10 (1H, м), 6,70-6,85 (2H, м), 7,00-7,15 (2H, м).

Пример 65

1-Этил-4-[(4-этоксифенил)метил]-3-(β

-D-глюкопиранозилокси)-5-метилпиразол

Названное в заголовке соединение получено таким же способом, который описан в примере 61, с использованием 4-[(4-этоксифенил)метил]-5-метил-3-(β-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола вместо 3-(β

-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-1H-пиразола и с использованием йодэтана вместо йодпропана.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 1,28 (3H, т, J = 7,4 Гц), 1,34 (3H, т, J = 7,2 Гц), 2,07 (3H, с), 3,25-3,45 (4H, м), 3,55-3,75 (3H, м), 3,75-3,85 (1H, м), 3,90-4,00 (4H, м), 5,00-5,10 (1H, м), 6,70-6,85 (2H, м), 7,00-7,15 (2H, м).

Пример 66

4-[(4-Этоксифенил)метил]-3-(β

-D-глюкопиранозилокси)-5-метил-1-пропилпир азол

Названное в заголовке соединение получено таким же способом, который описан в примере 61, с использованием 4-[(4-этоксифенил)метил]-5-метил-3-(β-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола вместо 3-(β

-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-1H-пиразола.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 0,87 (3H, т, J = 7,6 Гц), 1,34 (3H, т, J = 7,1 Гц), 1,65-1,80 (2H, м), 2,07 (3H, с), 3,25-3,45 (4H, м), 3,55-3,75 (3H, м), 3,81 (1H, дд, J = 2,1; 12,1 Гц), 3,85-4,05 (4H,

м), 5,00-5,10 (1H, м), 6,70-6,85 (2H, м), 7,00-7,15 (2H, м).

Пример 67

1-Этил-4-[(4-этоксифенил)метил]-3-(β

-D-глюкопиранозилокси)-5-метилпиразол

Названное в заголовке соединение получено таким же способом, который описан в примере 61, с использованием 4-[(4-этилфенил)метил]-5-метил-3-(β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола вместо 3-(β

-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-1H-пиразола и с использованием йодметана вместо йодпропана.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 1,17

(3H, т, J = 7,6 Гц), 1,28 (3H, т, J = 7,2 Гц), 2,06 (3H, с), 2,56 (2H, кв, J = 7,6 Гц), 3,25-3,45 (4H, м), 3,55-3,75 (3H, м), 3,75-3,85 (1H, м), 3,90-4,00 (2H, м), 5,00-5,10 (1H, м), 7,00-7,15 (4H, м).

Пример 68

4-[(4-Этилфенил)метил]-3-(β

-D-глюкопиранозилокси)-5-метил-1-пропилпир азол

Названное в заголовке соединение получено таким же способом, который описан в примере 61, с использованием 4-[(4-этилфенил)метил]-5-метил-3-(β

-D-глюкопиранозилокси)-1H-пиразола вместо 3-(β

-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метил-1H-пиразола.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 0,87

(3H, т, J = 7,4 Гц), 1,17 (3H, т, J = 7,6 Гц), 1,65-1,80 (2H, м), 2,06 (3H, с), 2,56 (2H, кв, J = 7,6 Гц), 3,25-3,45 (4H, м), 3,60-3,95 (6H, м), 5,00-5,10 (1H, м), 7,00-7,15 (4H, м).

Пример 69

1-Бутил-3-(β

-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-изопропоксифенил)метил]-5-метилпиразол

Названное в заголовке соединение получено таким же способом, который описан в примере 61, с использованием бромбутана вместо йодпропана.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 0,92 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,20-1,40 (8H, м), 1,60-1,75 (2H, м), 2,07 (3H, с), 3,25-3,45 (4H, м), 3,55-3,75 (3H, м), 3,81 (1H, дд, J = 2,1; 12,0 Гц), 3,91 (2H, т, J=7,2 Гц), 4,45-4,55 (1H, м), 5,00-5,10 (1H, м), 6,70-6,80 (2H, м), 7,00-7,10 (2H, м).

Пример 70

3-(β

-D-Глюкопиранозилокси)-4-[(4-изопропилфенил)метил]-1-изопропил-5-метилпиразол

Названное в заголовке соединение получено таким же способом, который описан в примере 61, с использованием 2-бромпропана вместо йодпропана.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д.: 1,26

(6H, д, J = 6,0 Гц), 1,30-1,40 (6H, м), 2,08 (3H, с), 3,15-3,45 (4H, м), 3,55-3,75 (3H, м), 3,78 (1H, дд, J = 2,3; 12,0 Гц), 4,35-4,45 (1H, м), 4,45-4,55 (1H, м), 5,00-5,10 (1H, м), 6,70-6,80 (2H, м), 7,00-7,10 (2H, м).

Пример испытания 1

Исследование ингибирующего действия на активность человеческого НГЛС2

1) Конструирование плазмидного вектора,

экспрессирующего человеческого НГЛС2

Получение библиотеки кДНК для амплификации с помощью ПЦР осуществляли путем обратной транскрипции всей РНК, взятой из человеческой почки (Ori gene) с олиго dT в качестве праймера, применяя систему предварительной амплификации Super Script (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES). Фрагмент ДНК, кодирующий человеческий НГЛС2, амплифицировали с помощью реакции ПЦР, при которой использовали библиотеку кДНК человеческой почки, описанную выше, в качестве матрицы, а следующие олигонуклеотиды 0702F и 0712R, представленные как последовательности 1 и 2 соответственно, использовали в качестве праймеров. Амплифицированный фрагмент ДНК лигировали в вектор pCR (Invitrogen) для клонирования, по стандартной методике, прилагаемой к набору. Escherichia coli HB101 трансформировали обычным способом и затем производили селекцию трансформантов на агаровой среде LB, содержащей 50 мкг/мл канамицина. После того как плазмидную ДНК экстрагировали из одного из трансформантов и очищали, производили амплификацию фрагмента ДНК, кодирующего человеческий НГЛС2, путем реакции ПЦР, при которой следующие олигонуклеотиды 0714F и 0715R, представленные в виде последовательности номер 3 и номер 4 соответственно, использовали в качестве праймеров. Амплифицированный фрагмент ДНК расщепляли с помощью рестрикционных ферментов Xho I и Hind III и затем очищали с помощью системы очистки Wizard (Promega). Этот очищенный фрагмент ДНК вставляли в соответствующие сайты рестрикции pcDNA3.1 (-) Muc/His-B (Introgen) - вектора для экспрессии слитого белка. Escherichia coli HB101 трансформировали обычным способом и затем производили селекцию трансформантов на агаровой среде LB, содержащей 50 мкг/мл ампициллина. После того как плазмидную ДНК экстрагировали из этого трансформанта и очищали, анализировали последовательность оснований фрагмента ДНК, вставленного в сайты поликлонирования вектора pcDNA3.1 (-) Muc/His-B. Этот клон имел единственную замену основания (ATC, которое кодирует изолейцин-433, был замещен на GTC) по сравнению с человеческим НГЛС2, о которой сообщали Wells et al. (Am. J. Physiol., Vol. 263, pp. 459-465 (1992)). Затем получали клон, в котором валин заменен на изолейцин-433. Этот плазмидный вектор, экспрессирующий человеческий НГЛС2, в котором пептид, представленный последовательностью номер 5, слит с аланиновым остатком, на карбоксильном конце обозначен как KL29.

Последовательность номер 1
ATGGAGGAGCACACAGAGGC
Последовательность номер 2
GGCATAGAAGCCCCAGAGGA
Последовательность номер 3
AACCTCGAGATGGAGGAGCACACAGAGGC
Последовательность номер 4
AACAAGCTTGGCATAGAAGCCCCAGAGGA
Последовательность номер 5
KLGPEQKLISEEDLNSAVDNNNNNN

2) Получение клеток, временно

экспрессирующих человеческий НГЛС2.

Плазмиду KL29, экспрессирующую человеческий НГЛС2, трансфицировали в клетки COS-7 (RIKEN CELL BANK RCB0539) путем электропорации. Электропорацию выполняли с помощью GENE PULSATION II (Bio-Rad Laboratories) в условиях: 0,290 кВ, 975 мкФ, 2×10^6 клеток COS-7 и 20 мкг KL29 в 500 мкл среды OPTI-MEM I (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES) в кювете типа 0,4 см. После переноса гена клетки собирали путем центрифугирования и снова суспендировали со средой OPTI-MEM I (1 мл на кювету). В каждую ячейку в 96-ячеечной планшете добавляли 125 мкл этой суспензии клеток. После культивирования в течение ночи при 37°C в атмосфере 5% CO_2 в каждую ячейку добавляли 125 мкл модифицированной по Дульбекко среды Игла, которая содержала 10% фетальной бычьей сыворотки (Sanko Junyaku), 100 ед/мл натриевой соли пенициллина G (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES), 100 мкг/мл стрептомицинсульфата (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES). Эти клетки культивировали до следующего дня, а затем их использовали для измерения ингибирующей активности в отношении поглощения метил- α -D-глюкопиранозида.

3) Измерение ингибирующей активности в отношении поглощения метил- α -D-глюкопиранозида

После того как испытуемые соединения растворяли в диметилсульфоксиде и разбавляли буфером для определения поглощения (буфер с pH 7,4, содержащий 140 мМ хлорида натрия, 2 мМ хлорида калия, 1 мМ хлорида кальция, 1 мМ хлорида магния, 5 мМ метил- α -D-глюкопиранозида, 10 мМ 2-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]этансульфоновой кислоты и 5 мМ трис(гидроксиэтил)аминометана), каждый разбавитель использовали как испытуемый образец для определения ингибирующей активности. После удаления среды от клеток COS-7, временно экспрессирующих человеческий НГЛС2, в каждую ячейку добавляли 200 мкл буфера для предварительной обработки (буфер с pH 7,4, содержащий 140 мМ холинхлорида, 2 мМ хлорида калия, 1 мМ хлорида кальция, 1 мМ хлорида магния, 10 мМ 2-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]этансульфоновой кислоты и 5 мМ трис(гидроксиэтил)аминометана) и клетки инкубировали при 37°C в течение 10 минут. После того как буфер для предварительной обработки удаляли, снова добавляли 200 мкл того же буфера и клетки инкубировали при 37°C в течение 10 минут. Буфер для проведения измерений получали путем добавления 7 мкл метил- α -D-(U-14C)глюкопиранозида (Amersham Pharmacia Biotech) к 525 мкл полученного образца для испытаний. Для контроля буфер для проведения измерений готовили без испытуемого вещества. Чтобы оценить исходное поглощение в отсутствие испытуемого вещества и натрия, готовили таким же образом буфер для проведения измерения исходного поглощения, который содержит 140 мМ холинхлорида вместо хлорида натрия. После удаления буфера для предварительной обработки в каждую ячейку

добавляли 75 мкл каждого буфера для измерения, клетки инкубировали при 37 °С в течение 2 часов. После того как удаляли буфер для проведения измерения, в каждую ячейку добавляли 200 мкл промывающего буфера (буфер с рН 7,4, содержащий 140 мМ хлорид калия, 2 мМ хлорида калия, 1 мМ хлорида кальция, 1 мМ хлорида магния, 10 мМ метил- α -D-глюкопиранозида, 10 мМ 2-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]этансульфонной кислоты и 5 мМ трис(гидроксиметил)аминометана) и сразу же удаляли. После двух дополнительных промываний клетки сольюбилизовали добавлением 75 мкл 0,2 н. гидроксида натрия в каждую ячейку. После того как лизаты клеток переносили в PicoPlate (Packard) и в каждую ячейку добавляли 150 мкл MicroScint-40 (Packard), проводили измерение радиоактивности с помощью сцинтилляционного счетчика для микропланшетов TopCount (Packard). Разницу в поглощении получали как 100% значение путем вычитания значения радиоактивности при исходном поглощении из значения радиоактивности в контрольном образце, а затем концентрации, при которых поглощение ингибировалось на 50% (IC_{50}), рассчитывали по кривой концентрация-ингибирование по методу наименьших квадратов. Результаты показаны в таблице 1.

Таблица 1

Испытуемое соединение	Значение IC_{50} (нМ)
Пример 35	181
Пример 36	441
Пример 37	346
Пример 38	722
Пример 39	185
Пример 43	84
Пример 44	509
Пример 45	441
Пример 46	679
Пример 48	415
Пример 49	383
Пример 52	835
Пример 55	260
Пример 56	190
Пример 58	634
WAY-123763	>100000

Пример испытания 2

Исследование по облегчающему эффекту на выведение глюкозы с мочой

Метод А

В качестве экспериментального животного использовали голодавших в течение ночи крыс SD линии (состояние при последнем обследовании, самцы 5-недельного возраста, 120-150 г). Испытуемое соединение (25,40 мг) суспендировали в 762 мкл этанола и растворяли путем добавления 3,048 мл полиэтиленгликоля 400 и 3,81 мл физиологического раствора, затем получали раствор 3,3 мг/мл. Часть этого раствора разбавляли растворителем (физиологический раствор: полиэтиленгликоль 400 : этанол = 5:4:1) и затем получали каждый раствор с концентрацией 3,3, 1 или 0,33 мг/мл. Каждый из этих растворов вводили под кожу крысам в дозе 3 мл/кг (10, 3 и 1 мг/кг). Для контроля подкожно вводили только растворитель (физиологический раствор:

полиэтиленгликоль 400 : этанол = 5:4:1) в дозе 3 мл/кг. Сразу после этого подкожного введения перорально вводили раствор глюкозы 200 г/л в дозе 10 мл/кг (2 г/кг). Подкожное введение производили с помощью иглы 26G и 1 мл шприца. Пероральное введение производили с помощью желудочного зонда для крыс и 2,5 мл шприца. Число особей в одной группе было равно 3. Сбор мочи осуществляли в клетке для определения общего метаболизма после того, как завершали эти введения. Время отбора образцов при сборе мочи составляло 4 часа после введения глюкозы. По окончании сбора мочи регистрировали объем мочи и определяли концентрацию глюкозы в моче. Концентрацию глюкозы определяли с помощью набора для лабораторных испытаний: Glucose B-Test WAKO (Wako Pure Chemical Industries, Ltd). Количество экскреции глюкозы с мочой через 4 часа на 1 организм рассчитывали по объему мочи и концентрации глюкозы.

Метод В

В качестве экспериментального животного использовали голодавших в течение ночи крыс линии SD (состояние при последнем обследовании, самцы 7-недельного возраста, 180-200 г). Испытуемое соединение (10 мг) суспендировали или растворяли в 300 мкл этанола и растворяли путем добавления 1,2 мл физиологического раствора, а затем получали раствор 3,3 мг/мл. Часть этого раствора разбавляли растворителем (физиологический раствор: полиэтиленгликоль 400: этанол = 5:4:1), а затем каждый раствор готовили с концентрацией 3,3, 0,33 или 0,033 (мг/мл). После того как определяли вес тела крыс, вводили раствор испытуемого соединения путем внутривенной инъекции в хвостовую вену в дозе 3 мл/кг (10, 1 и 0,1 мг/кг). Для контроля вводили только растворитель (физиологический раствор: полиэтиленгликоль 400: этанол = 5:4:1) путем внутривенной инъекции в хвостовую вену в дозе 3 мл/кг. Сразу же после этого внутривенного введения перорально вводили раствор глюкозы 200 г/л в дозе 10 мл/кг (2 г/кг). Внутривенное введение производили с помощью иглы 26G и шприца на 1 мл. Пероральное введение выполняли с помощью желудочного зонда для крыс и шприца на 2,5 мл. Количество особей в одной группе было равно 3. Сбор мочи осуществляли в клетке для определения общего метаболизма после того, как завершали эти введения. Время отбора образцов при сборе мочи составляло 24 часа после введения глюкозы. По окончании сбора мочи регистрировали объем мочи и определяли концентрацию глюкозы в моче. Концентрацию глюкозы определяли с помощью набора для лабораторных испытаний: Glucose B-Test WAKO (Wako Pure Chemical Industries, Ltd). Количество экскреции глюкозы с мочой через 24 часа на 200 г веса тела рассчитывали по объему мочи, концентрации глюкозы и весу тела. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Испытуемое соединение	Метод	Доза (мг/кг)	Количество экскреции глюкозы с мочой (мг)
Пример 35	B	0,1	16
		1	74
		10	188
	A	1	22,1
		3	83,2
		10	153,3
Пример 45	B	0,1	2
		1	45
		10	132

Пример испытания 3

Испытание на острую токсичность

Метод А

Готовили суспензию 100 мг/мл путем добавления к испытуемому соединению 0,5% раствора натрийкарбоксиметилцеллюлозы. В качестве экспериментального животного использовали самцов мышей ICR 6-7-недельного возраста, голодавших в течение 4 часов (Clea Japan, 28-33 г, 5 животных в каждой группе). Испытуемую суспензию, описанную выше, вводили экспериментальным животным, описанным выше, перорально в дозе 10 мл/кг (1000 мг/кг) и затем устанавливали наблюдение за ними на 24 часа после введения.

Метод В

Готовили суспензию 200 мг/мл путем добавления к испытуемому соединению растворителя (физиологический раствор: полиэтиленгликоль 400: этанол = 5:4:1). В качестве экспериментального животного использовали самцов мышей ICR 5-недельного возраста, голодавших в течение 4 часов (Clea Japan, 26-33 г, 5 животных в каждой группе). Испытуемую суспензию, описанную выше, вводили экспериментальным животным, описанным выше, подкожно в дозе 3 мл/кг (600 мг/кг) и затем устанавливали наблюдение за ними на 24 часа после введения. Результаты показаны в таблице 3.

Таблица 3

Испытуемое соединение	Метод	Число смертей
Пример 35	В	0 / 5
Пример 45	А	0 / 5

Промышленная применимость

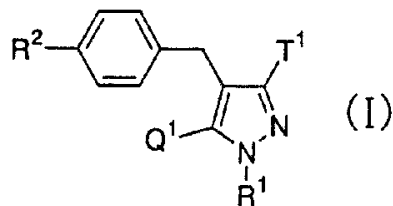
Глюкопиранозилоксибензилбензолные производные, представленные вышеприведенной общей формулой (I) по настоящему изобретению, и их фармацевтически приемлемые соли обладают ингибирующей активностью в отношении человеческого НГЛС2 и проявляют превосходное гипогликемическое действие посредством выведения избытка глюкозы с мочой за счет предотвращения обратного всасывания глюкозы в почках. Поэтому могут быть получены средства профилактики или лечения диабета, осложнений диабета, ожирения или тому подобного, содержащие глюкопиранозилоксибензилбензолное производное вышеприведенной общей формулы (I) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

Кроме того, соединения, представленные вышеприведенными общими формулами (V) и (VII), и их соли являются важными соединениями в качестве промежуточных продуктов при производстве соединений, представленных вышеприведенной общей формулой (I), и их фармацевтически приемлемых солей. Соответственно,

соединения настоящего изобретения, представленные вышеприведенной общей формулой (I), и их фармацевтически приемлемые соли могут быть легко получены через эти соединения.

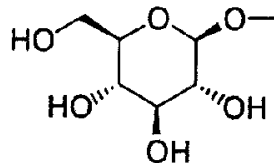
Формула изобретения:

1. Глюкопиранозилоксибензилбензолное производное, представляемое общей формулой



где R¹ представляет атом водорода или низшую алкильную группу;

один из Q¹ и T¹ представляет группу, представленную формулой

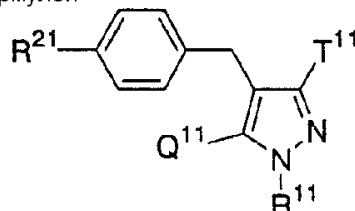


тогда как другой из них представляет собой низшую алкильную группу или галоген(низшую алкильную группу);

R² представляет собой атом водорода, низшую алкильную группу, низшую алкоксигруппу, низшую алкилтиогруппу, галоген(низшую алкильную) группу или атом галогена,

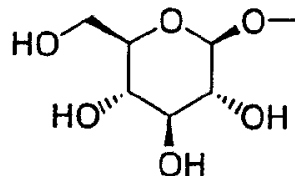
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Глюкопиранозилоксибензилбензолное производное по п.1, представленное общей формулой



где R¹¹ представляет собой атом водорода или алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, имеющую от 1 до 3 атомов углерода;

один из Q¹¹ и T¹¹ представляет группу, представленную формулой

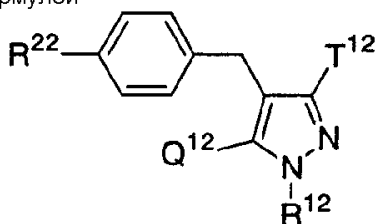


тогда как другой из них представляет собой низшую алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, имеющую от 1 до 3 атомов углерода; или галоген(низшую алкильную) группу;

R²¹ представляет собой алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, имеющую от 1 до 4 атомов углерода; алкоксигруппу с прямой или разветвленной цепью, имеющую от 1 до 3 атомов углерода; алкилтиогруппу с прямой или разветвленной цепью, имеющую от 1 до 3 атомов углерода;

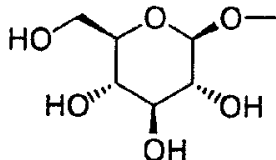
или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Глюкопиранозилоксипиразольное производное по п.1, представленное общей формулой



где R¹² представляет собой атом водорода, этильную группу, пропильную группу или изопропильную группу;

один из Q¹² и T¹² представляет группу, представленную формулой



тогда как другой из них представляет собой метильную группу;

R²² представляет собой этильную группу, этоксигруппу, изопропоксигруппу или метилтиогруппу,

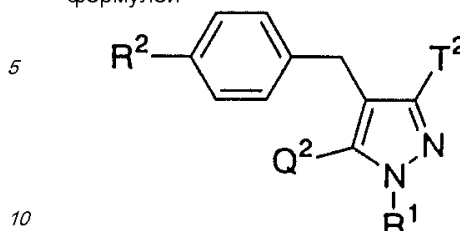
или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Фармацевтическая композиция, действующая как ингибитор человеческого НГЛС2, содержащая в качестве активного ингредиента глюкопиранозилоксипиразольное производное по п.1, 2 или 3, или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Фармацевтическая композиция по п.4, где указанная композиция является средством профилактики или лечения диабета.

6. Фармацевтическая композиция по п.4, где указанная композиция является средством профилактики или лечения ожирения.

7. Глюкопиранозилоксипиразольное производное, представленное общей формулой



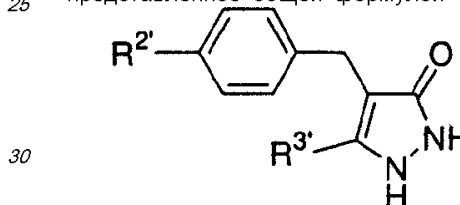
где R¹ представляет атом водорода или низшую алкильную группу;

один из Q² и T² представляет собой 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-в-D-глюкопиранозилоксигруппу, тогда как другой из них представляет собой низшую алкильную группу или галоген(низшую алкильную) группу;

R² представляет собой атом водорода, низшую алкильную группу, низшую алкоксигруппу, низшую алкилтиогруппу, галоген(низшую алкильную) группу или атом галогена,

или его соль.

8. Бензилпиразольное производное, представленное общей формулой



где R² представляет собой низшую алкильную группу, низшую алкоксигруппу, низшую алкилтиогруппу, галоген(низшую алкильную) группу или атом галогена;

R³ представляет низшую алкильную группу, при условии, что исключается соединение, в котором R² представляет собой метилтиогруппу, а R³ представляет метильную группу, или его соль.