



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

(11) PI 0313290-0 B1

(22) Data do Depósito: 07/08/2003

(45) Data de Concessão: 06/12/2016



* B R P I 0 3 1 3 2 9 0 B 1 *

(54) Título: DERIVADOS DE PIRAZOL, PROMEDICAMENTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, AGENTES TERAPÊUTICOS E USO MEDICINAL

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

(30) Prioridade Unionista: 05/11/2002 JP 2002-321729, 08/08/2002 JP 2002-232074

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

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

“DERIVADOS DE PIRAZOL, PROMEDICAMENTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, AGENTES TERAPÊUTICOS E USO MEDICINAL”

Campo Técnico

A presente invenção se refere a derivados de pirazol, sais farmacêuticamente aceitáveis deste ou promedicamentos deste que são úteis como medicamentos, composições farmacêuticas compreendendo estes, usos farmacêuticos deste e intermediários para a produção deste.

Mais especificamente, a presente invenção se refere a derivados de pirazol que têm uma atividade inibidora em SGLT1 humano, sais farmacêuticamente aceitáveis deste ou promedicamentos deste que são úteis como agentes para a prevenção ou tratamento de uma doença associada com hiperglicemia tais como diabetes, tolerância diminuída a glicose, glicemia em jejum diminuída, complicações diabéticas ou obesidade, composições farmacêuticas compreendendo estes, usos farmacêuticos deste e intermediários para a produção deste.

Antecedentes Técnicos

O diabetes é uma das doenças relacionadas com o estilo de vida com antecedentes de alteração de hábitos de alimentação e falta de exercícios. Portanto, terapias dietéticas e de exercícios são conduzidas em pacientes com diabetes. Além disso, quando são difíceis o seu controle suficiente e o seu desempenho contínuo, conduz-se simultaneamente o tratamento medicamentoso. Além disso, foi confirmado por teste clínico de grande escala que é necessário se colocar em prática um controle a longo prazo

rígido do nível de açúcar sangüíneo, de modo a impedir que ocorram complicações em pacientes com diabetes e o avanço da diabete por meio do tratamento (veja as Referências 1 e 2 abaixo). Além disso, muitos estudos epidemiológicos sobre a tolerância diminuída a glicose e sobre macroangiopatia mostram que a tolerância diminuída a glicose como o tipo fronteiroço é também um fator de risco de macroangiopatia assim como de diabetes. Assim, concentrou-se na necessidade de se melhorar a hiperglicemia pós-prandial (veja a Referência 3 abaixo).

Recentemente, o desenvolvimento de diversos agentes antidiabéticos vem progredindo com o fundo de um aumento rápido de pacientes com diabetes. Os inibidores de a-glicosidase, por exemplo, que retardam a digestão e absorção de carboidratos no intestino delgado, são usados para melhorar a hiperglicemia pós-prandial. Foi também relatado que acarbose, um de inibidores de a-glicosidase, tem um efeito de prevenir o retardar a incidência de diabetes por aplicação a pacientes com uma tolerância diminuída a glicose (veja a Referência 4 abaixo). No entanto, como os inibidores de a-glicosidase não afetam níveis elevados de glicose por ingestão de um monossacarídeo de glicose (veja a Referência 5 abaixo), com as composições alteradas de açúcares nas refeições, era desejável se desenvolver agentes que exercessem uma gama mais ampla de atividades que inibissem a absorção de carboidratos.

Neste ínterim, constatou-se que SGLT1, transportador 1 de glicose dependente de sódio, existe no intestino

delgado que controla a absorção de carboidratos. Foi também relatado que a insuficiência de absorção de glicose e de galactose surge em pacientes com uma disfunção devida a anormalidades congênitas de SGLT1 humano (veja as Referências 6-8, abaixo). Além disso, foi confirmado que SGLT1 está implicado na absorção de glicose e de galactose (veja as Referências 9 e 10 abaixo).

Além disso, foi confirmado que há um aumento de RNAm e da proteína de SGLT1, e há uma aceleração da absorção de glicose em ratos OLETF e em ratos com sintomas diabéticos induzidos por estreptozotocina (veja as Referências 11 e 12 abaixo). Geralmente em pacientes com diabetes, há um aumento na digestão e na absorção de carboidratos. Foi confirmado, por exemplo, que há um aumento extremamente grande de RNAm e da proteína de SGLT1 no intestino delgado humano (veja a Referência 13 abaixo).

Portanto, bloqueando-se uma atividade de SGLT1 humano, inibe-se a absorção de carboidratos tais como glicose no intestino delgado, podendo-se, portanto, subsequente prevenir o aumento do nível sanguíneo de açúcar. Mais especialmente, considera-se que o retardamento da absorção de glicose com base no mecanismo citado acima é efetivo para normalizar a hiperglicemia pós-prandial. Além disso, uma vez que se considera que o aumento de SGLT1 no intestino delgado contribui para o aumento de absorção de carboidratos, é desejável um rápido desenvolvimento de agentes, que tenham uma atividade inibidora potente sobre o SGLT1 humano, para a prevenção ou o tratamento de diabetes.

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

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

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

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

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

Referência 6: Tadao, BABA e 1 colaborador, volume suplementar de Nippon Rinsho, Ryoikibetsu Shokogun, 1998, 15 No.19, pp.552-554;

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

Referência 8: Tomofusa, TSUCHIYA e 1 colaborador, Nippon Rinsho, 1997.8, Vol.55, No.8, pp.2131-2139;

20 Referência 9: Yoshikatsu, KANAI, Kidney and Dialysis, 1998.12, Vol.45, edição extra, pp.232-237;

Referência 10: E. Turk e 4 colaboradores, Nature, 1991. 3, Vol. 350, pp.354-356;

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

Referência 12: J.Dyer e 5 colaboradores, Biochemical Society Transactions, 1997, Vol.25, p.479S;

Referência 13: J. Dyer e 4 colaboradores, American

Journal of Physiology, 2002.2, Vol.282, No.2, pp.G241-G248

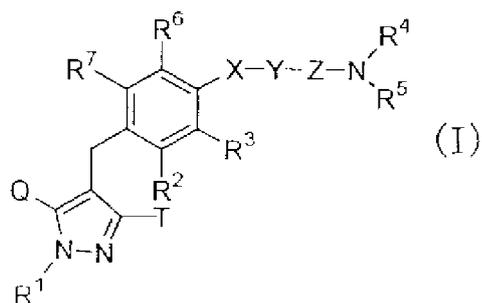
Descrição da Invenção

Os inventores da presente invenção estudaram com afinco para descobrir compostos que tivessem uma atividade
5 inibidora no SGLT1 humano. Como resultado, foi constatado que determinados derivados de pirazol representados pela fórmula geral (I) abaixo apresentam uma atividade inibidora no SGLT1 no intestino delgado e exercem uma atividade inibidora excelente sobre o aumento do nível sangüíneo de
10 glicose, conforme mostrado abaixo, constituindo assim, a base da presente invenção.

A presente invenção se destina a propor derivados de pirazol inéditos que exercem uma atividade inibidora excelente do aumento do nível sangüíneo de glicose,
15 apresentando uma atividade inibidora em SGLT1 humano e inibindo a absorção de carboidratos tais como glicose no intestino delgado, sais farmaceuticamente aceitáveis deste ou promedicamentos deste, e a propor composições farmacêuticas compreendendo estes, usos farmacêuticos deste
20 e interme-diários para a produção deste.

Isto é, a presente invenção se refere a

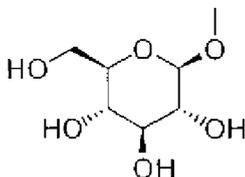
[1] um derivado de pirazol representado pela fórmula geral:



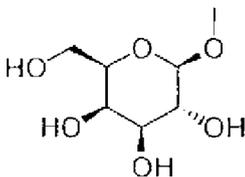
em que

R¹ representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo alquenila C₂₋₆, um grupo hidróxi (alquila C₂₋₆), um grupo cicloalquila C₃₋₇, um grupo (alquila C₁₋₆) substituído com ciclo-alquila C₃₋₇, um grupo arila que pode ter 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆, ou grupo aril(alquila C₁₋₆) que pode ter 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆ no anel;

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



ou um grupo representado pela fórmula:



ao passo que o outro representa um grupo alquila C₁₋₆, um grupo halo(alquila C₁₋₆), um grupo (alquila C₁₋₆) substituído com alcóxi C₁₋₆ ou um grupo ciclo-alquila C₃₋₇;

R² representa um átomo de hidrogênio, um átomo de
5 halogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo alquiltio C₁₋₆, um grupo halo(alquila C₁₋₆), um grupo halo(alcóxi C₁₋₆), um grupo (alcóxi C₁₋₆) substituído com alcóxi C₁₋₆, um grupo (alcóxi C₂₋₆) substituído por ciclo-alquila C₃₋₇ ou um grupo da fórmula
10 geral: -A-R⁸ em que A representa uma ligação simples, um átomo de oxigênio, um grupo metileno, um grupo etileno, -OCH₂- ou -CH₂O-; e R⁸ representa um grupo ciclo-alquila C₃₋₇, um grupo hetero-cicloalquila C₂₋₆, um grupo arila que pode ter 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do
15 grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo alquenilóxi C₂₋₆, um grupo halo(alquila C₁₋₆), um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆), um grupo carboxila, um grupo alcóxi-carbonila C₂₋₇, um grupo ciano e um grupo nitro,
20 ou um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de halogênio e um grupo alquila C₁₋₆;

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

25 Y representa uma ligação simples, um grupo alquilenos C₁₋₆ ou um grupo alquenileno C₂₋₆, desde que X seja uma ligação simples quando Y for uma ligação simples;

Z representa um grupo carbonila ou um grupo sulfonila;

R⁴ e R⁵ são iguais ou diferentes, representando cada um deles um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C₁₋₆ que pode ter 1 a 3 grupos iguais ou diferentes selecionados do grupo (i) de substituintes abaixo, ou então eles podem se ligar em conjunto com o átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆);

R³, R⁶ e R⁷ são iguais ou diferentes, e cada um representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila C₁₋₆ ou um grupo alcóxi C₁₋₆; e

grupo (i) de substituintes consiste em um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)amino, um grupo mono ou di[hidróxi(alquil C₁₋₆)]amino, um grupo ureído, um grupo sulfamida um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)ureído, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)sulfamida, um grupo acilamino C₂₋₇, um grupo alquil sulfonilamino C₁₋₆, um grupo da fórmula geral: -CON(R⁹)R¹⁰ em que R⁹ e R¹⁰ são iguais ou diferentes, e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C₁₋₆ que pode ter 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆) amino, um grupo mono ou di[hidróxi(alquil C₁₋₆)]amino, um grupo ureído, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)ureído, um grupo acilamino C₂₋₇, um grupo alquil sulfonilamino C₁₋₆ e um grupo carbamoíla, ou então eles se ligam juntamente com o

átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆), um grupo ciclo-alquila C₃₋₇, um grupo
5 heterociclo-alquila C₂₋₆, um grupo arila que pode ter 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado
10 do grupo que consiste em um átomo de halogênio e um grupo alquila C₁₋₆, um grupo amino cíclico C₂₋₆, que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆) e um grupo amino cíclico aromático C₁₋₄ que pode ter um grupo alquila C₁₋₆ como
15 um substituinte,

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

[2] um derivado de pirazol, descrito em [1] acima em que Y representa um grupo alquilenos C₁₋₆ ou um grupo alquenileno C₂₋₆; um de R⁴ e R⁵ representa um grupo alquila
20 C₁₋₆, que tem 1 a 3 grupos iguais ou diferentes selecionados do grupo (i) de substituintes abaixo, representando o outro um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C₁₋₆ que pode ter 1 a 3 grupos iguais ou diferentes selecionados do grupo (i) de substituintes abaixo: e o grupo (i) de substituintes
25 consiste em um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)amino, um grupo mono ou di[hidróxi(alquil C₁₋₆)]amino, um grupo ureído, um grupo sulfamida, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)ureído, um grupo mono ou di(alquil C₁₋

6) sulfamida, um grupo acilamino C₂₋₇, um grupo alquil sulfonilamino C₁₋₆, um grupo da fórmula geral: -CON(R⁹)R¹⁰ em que R⁹ e R¹⁰ são iguais ou diferentes, representando cada um deles um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C₁₋₆ que
5 pode ter 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)amino, um grupo mono ou di[hidróxi(alquil C₁₋₆)]amino, um grupo ureído, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)ureído, um grupo acilamino C₂₋₇, um
10 grupo alquil sulfonilamino C₁₋₆ e um grupo carbamoíla, ou então eles se ligam juntamente com o átomo de nitrogênio vizinho formam um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆), um grupo ciclo-
15 alquila C₃₋₇, um grupo heterociclo-alquila C₂₋₆, um grupo arila que pode ter 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo heteroarila que pode ter um
20 substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de halogênio e um grupo alquila C₁₋₆, um grupo amino cíclico C₂₋₆, que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆) e um grupo amino cíclico aromático C₁₋₄ que pode ter um
25 grupo alquila C₁₋₆ como substituinte, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

[3] um derivado de pirazol, descrito em [2] acima em que um de R⁴ e R⁵ representa um grupo alquila C₁₋₆ que tem

um grupo selecionado do grupo de substituintes (iA) abaixo e o outro representa um átomo de hidrogênio; e o grupo de substituintes (iA) é um grupo de fórmula geral: $-\text{CON}(\text{R}^{9\text{A}})\text{R}^{10\text{A}}$ em que $\text{R}^{9\text{A}}$ e $\text{R}^{10\text{A}}$ se ligam juntamente com o átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C_{2-6} que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C_{1-6} e um grupo hidróxi(alquila C_{1-6}), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

[4] um derivado de pirazol, descrito em qualquer um de [1]-[3] acima em que X representa uma ligação simples; e Y representa um grupo trimetileno ou um grupo 1-propenileno, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

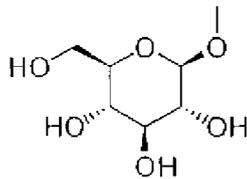
[5] um derivado de pirazol, descrito em qualquer um de [1]-[3] acima em que X representa um átomo de oxigênio; e Y representa um grupo etileno ou um grupo trimetileno, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

[6] um derivado de pirazol, descrito em [1] acima em que X representa uma ligação simples; Y representa uma ligação simples; um de R^4 e R^5 representa um grupo alquila C_{1-6} que tem 1 a 3 grupos iguais ou diferentes selecionados do grupo de substituintes (iB) abaixo, o outro representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} que pode ter 1 a 3 grupos iguais ou diferentes selecionados do grupo de substituintes (iB) abaixo; e o grupo de substituintes (iB) consiste em um grupo ureído, um grupo sulfamida, um grupo mono ou di(alquil C_{1-6})ureído, um grupo mono ou di(alquil C_{1-6})sulfamida, um grupo alquil sulfonilamino C_{1-6} , um grupo da fórmula geral: $-\text{CON}(\text{R}^{9\text{B}})\text{R}^{10\text{B}}$ em que um de $\text{R}^{9\text{B}}$ e $\text{R}^{10\text{B}}$ representa

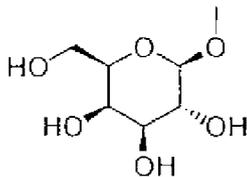
um grupo alquila C₁₋₆ que tem 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)amino, um grupo mono ou di[hidróxi(alquil C₁₋₆)]amino, um grupo ureído, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)ureído, um grupo acilamino C₂₋₇, um grupo alquil sulfonilamino C₁₋₆ e um grupo carbamoíla, representando o outro um átomo de hidrogênio, um grupo alquila C₁₋₆ que pode ter 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)amino, um grupo mono ou di[hidróxi(alquil C₁₋₆)]amino, um grupo ureído, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)ureído, um grupo acilamino C₂₋₇, um grupo alquil sulfonilamino C₁₋₆ e um grupo carbamoíla, ou então eles se ligam juntamente com o átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆), um grupo cicloalquila C₃₋₇, um grupo heterociclo-alquila C₂₋₆, um grupo arila que pode ter 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de halogênio e um grupo alquila C₁₋₆, um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆) e um grupo amino cíclico aromático C₁₋₄ que pode ter um

grupo alquila C₁₋₆ como um substituinte, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

[7] um derivado de pirazol, descrito em qualquer um de [1]-[6] acima em que R¹ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo hidróxi(alquila C₂₋₆); T representa um grupo representado pela fórmula:

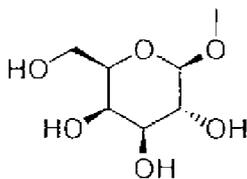


ou um grupo representado pela fórmula:



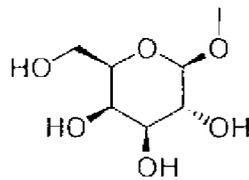
Q representa um grupo alquila C₁₋₆, ou um grupo halo(alquila C₁₋₆); e R³, R⁶ e R⁷ representa um átomo de hidrogênio, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

[8] um derivado de pirazol, descrito em qualquer um de [1]-[6] acima em que um de Q e T representa um grupo representado pela fórmula:



o outro representa um grupo alquila C₁₋₆, um grupo halo(alquila C₁₋₆), um grupo (alquila C₁₋₆) substituído com alcóxi C₁₋₆ ou com um grupo ciclo-alquila C₃₋₇, ou um sal farmacologicamente aceitável deste;

5 [9] um derivado de pirazol, descrito em [7] ou [8] acima em que T representa um grupo representado pela fórmula:

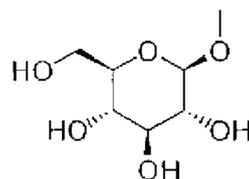


ou um sal farmacologicamente aceitável deste;

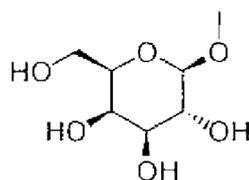
10 [10] um derivado de pirazol, descrito em [7] ou [9] acima em que Q representa um grupo isopropila, ou um sal farmacologicamente aceitável deste;

[11] um promedicamento de um derivado de pirazol, descrito em qualquer um de [1]-[10] acima ou de um sal farmacologicamente aceitável deste.

15 [12] um promedicamento, descrito em [11] acima em que T representa um grupo representado pela fórmula:



ou um grupo representado pela fórmula:



em que o grupo hidróxi na 4^a posição é substituído por um grupo glico-piranosila ou um grupo galacto-piranosila, ou o grupo hidróxi na 6^a posição é substituído por um grupo glico-piranosila, um grupo galacto-piranosila, um grupo acila C₂₋₇, um grupo acila C₂₋₇ substituído com alcóxi C₁₋₆, um grupo acila C₂₋₇ substituído por alcóxi carbonila C₂₋₇, um grupo alcóxi C₂₋₇-carbonila, um grupo aril(alcóxi C₂₋₇-carbonila) ou um grupo (alcóxi C₂₋₇-carbonila) substituído com alcóxi C₁₋₆;

10 [13] um derivado de pirazol, descrito em [1] acima que consiste em um composto selecionado do grupo abaixo:

4-[(4-{3-[1-carbamoil-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}-2-metilfenil)metil]-3-(β-D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol;

15 3-(β-D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hidróxi-etil)piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)-etilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol;

20 3-(β-D-galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[2-(dimetilamino)etilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-1H-pirazol;

4-[(4-{3-[1-(2-aminoetilcarbamoil)-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-3-(β-D-galacto-piranosil-óxi)-5-isopropil-1H-pirazol;

25 3-(β-D-galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-1H-pirazol;

3-(β-D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-{(4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etil-carbamo-

il]-propil}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol;

3-(β -D-galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propil)fenil]metil}-1H-pirazol;

5 3-(β -D-galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(4-isopropilpiperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)etil-carbamoil}propil)fenil]metil}-1H-pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[(S)-2-hidróxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-
10 pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{(1E)-3-[(S)-2-hidróxi-1-(metil)etilcarbamoil]prop-1-enil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(2-{1-[(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-etóxi)-2-metilfenil]metil}-1H-pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[2-hidróxi-1,1-di-(metil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol;

20 3-(β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-{[4-{2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il] carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(2-{1-[(piperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-etóxi)-2-metilfenil]metil}-1H-pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propil)-2-metilfenil]metil}-1H-pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propóxi)-2-metilfenil]metil}-1H-pirazol;

5 3-(β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il] carbonil]-1-(metil)etil-carbamoil]propóxi)-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)etil-carbamoil]propóxi)-2-metilfenil]metil}-1H-pirazol;

10 3-(β -D-galacto-piranosilóxi)-1-(3-hidróxi-propil)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil)fenil]metil}-1H-pirazol;

3-(β -D-galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propóxi)-2-metilfenil]metil}-1H-pirazol;

4-{[2-flúor-4-(3-{1-[(piperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)-etilcarbamoil]propil)fenil]metil}-3-(β -D-galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol;

20 4-{[2-cloro-4-(3-{1-[(piperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)-etilcarbamoil]propil)fenil]metil}-3- β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol e sais farmaceuticamente aceitáveis deste;

[14] um derivado de pirazol, descrito em [13] acima que consiste em um composto selecionado do grupo abaixo:

25 3-(β -D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hidróxi-etil)piperazin-1-il] carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol;

3-(β -D-galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-

{1[(piperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}-propil)-
-fenil]metil}-1H-pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hi-
dróxi-etil)-piperazin-1-il] carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]
5 -propil}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol;

3-(β -D-galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-
{1-[(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]
-propil)fenil]metil}-1H-pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(2-{1
10 -[(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-
etóxi)-2-metilfenil]metil}-1H-pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-{[4-(2-hi-
dróxi-etil)-piperazin-1-il] carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]
-etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-[2-{1
15 -[(piperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-etóxi)-2
-metilfenil]metil}-1H-pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1
-[(piperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propil)-
20 2-metilfenil]metil}-1H-pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1
-[(piperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propóxi)
-2-metilfenil]metil}-1H-pirazol;

3-(β -D-galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-
25 {1-[(piperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propó-
xi)-2-metilfenil]metil}-1H-pirazol;

4-{[2-flúor-4-(3-{1-[(piperazin-1-il) carbonil]-1-
(metil)-etilcarbamoil]propil)fenil]metil}-3-(β -D-galacto-

piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol e sais farmacêuticamente aceitáveis deste.

[15] uma composição farmacêutica, compreendendo como um ingrediente ativo um derivado de pirazol, descrito em qualquer um dos itens [1]-[14] acima, um sal farmacêuticamente aceitável deste ou um promedicamento deste;

[16] um inibidor de SGLT1 humano, compreendendo como um ingrediente ativo um derivado de pirazol descrito em qualquer um dos itens [1]-[14], um sal farmacêuticamente aceitável deste ou um promedicamento deste;

[17] um agente para a inibição de hiperglicemia pós-prandial, compreendendo como um ingrediente ativo um derivado de pirazol descrito em qualquer um dos itens [1]-[14], um sal farmacêuticamente aceitável deste ou um promedicamento deste;

[18] um agente para a prevenção ou tratamento de uma doença associada com hiperglicemia, compreendendo como um ingrediente ativo um derivado de pirazol descrito em qualquer um dos itens [1]-[14], um sal farmacêuticamente aceitável deste ou um promedicamento deste;

[19] um agente para a prevenção ou tratamento, descrito em [18] acima, sendo a doença associada com hiperglicemia uma doença selecionada do grupo que consiste em diabetes, tolerância diminuída a glicose, complicações diabéticas, obesidade, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, distúrbio do

metabolismo dos lipídios, aterosclerose, hipertensão, falência cardíaca congestiva, edema, hiperuricemia e gota;

[20] um agente para a inibição do avanço de tolerância diminuída a glicose ou de glicemia diminuída em jejum para o diabetes em um paciente, compreendendo como um ingrediente ativo um derivado de pirazol, descrito em qualquer um dos itens [1]-[14], um sal farmacologicamente aceitável deste ou um promedicamento deste;

[21] um agente para a prevenção ou tratamento de uma doença associada com o aumento do nível de galactose no sangue, compreendendo como um ingrediente ativo um derivado de pirazol, descrito em qualquer um dos itens [1]-[14], um sal farmacologicamente aceitável deste ou um promedicamento deste;

[22] um agente para a prevenção ou tratamento, descrito em [21] acima, sendo a doença associada com o aumento do nível sanguíneo de galactose galactosemia;

[23] uma composição farmacêutica, descrito em [15] acima em que a forma de dosagem é uma formulação de liberação sustentada;

[24] um agente, descrito em qualquer um dos itens [16]-[22] acima em que a forma de dosagem é uma formulação de liberação sustentada;

[25] um método para a prevenção ou tratamento de uma doença associada com hiperglicemia e que compreende a administração de uma quantidade efetiva de um derivado de pirazol, descrito em qualquer um dos itens [1]-[14] acima,

um sal farmacologicamente aceitável deste ou um promedicamento deste;

[26] um método para a inibição do avanço de tolerância diminuída a glicose para o diabetes em um paciente, que compreende a administração de uma quantidade efetiva de um derivado de pirazol descrito em qualquer um de [1]-[14] acima em que, um sal farmacologicamente aceitável deste ou um promedicamento deste;

[27] um uso de um derivado de pirazol, descrito em qualquer um dos itens [1]-[14] acima, de um sal farmacologicamente aceitável deste ou de um promedicamento deste, para a fabricação de uma composição farmacêutica para a prevenção ou tratamento de uma doença associada com hiperglicemia;

[28] um uso de um derivado de pirazol, descrito em qualquer um dos itens [1]-[14] acima, de um sal farmacologicamente aceitável deste ou de um promedicamento deste, para a fabricação de uma composição farmacêutica para a inibição do avanço de tolerância à glicose diminuída para o diabetes em um paciente;

[29] uma combinação farmacêutica, que compreende (A) um derivado de pirazol, descrito em qualquer um de [1]-[14] acima, um sal farmacologicamente aceitável deste ou um promedicamento deste, e (B) pelo menos um membro selecionado do grupo que consiste em um intensificador de sensibilidade a insulina, um inibidor de absorção de glicose, uma biguanida, um intensificador de secreção de insulina, um inibidor de SGLT2, uma insulina ou análogo de insulina, um

antagonista de receptor de glucagon, um estimulante de quinase de receptor de insulina, um inibidor de tripeptidil peptidase II, um inibidor de dipeptidil peptidase IV, um inibidor de tirosina fosfatase-1B de proteína, um inibidor
5 de glicogênio fosforilase, um inibidor de glicose 6-fosfatase, um inibidor de frutose-bisfosfatase, um inibidor de piruvato desidrogenase, um inibidor de gliconeogênese hepática, D-quirositol, um inibidor de glicogênio sintase quinase-3, peptídeo-1 semelhante a glucagon, um análogo de
10 peptídeo-1 semelhante a glucagon, um agonista de peptídeo-1 semelhante a glucagon, amilina, um análogo de amilina, um agonista de amilina, um inibidor de aldose reductase, um inibidor de formação de produtos finais de glicação avançada, um inibidor de proteína quinase C, um antagonista
15 de receptor de ácido γ -aminobutírico, um antagonista de canal de sódio, um inibidor de fator NDF-KB de transcrição, um inibidor de lipídio peroxidase, um inibidor de dipeptidase de ácido N-acetilado α -ligado, fator de crescimento I semelhante a insulina, fator de crescimento
20 derivado de plaquetas, análogo de fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento epidermal, fator de crescimento nervoso, um derivado de carnitina, uridina, 5-hidróxi-1-metil-hidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, antidiarréicos, catárticos, um inibidor
25 de reductase de hidróxi-metilglutarila coenzima A, um derivado do ácido fíbrico, um agonista de β_3 -adrenoceptor, um inibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferase, probcol, um agonista de receptor de hormônio de tireóide, um

inibidor de absorção de colesterol, um inibidor de lipase, um inibidor de proteína de transferência de triglicerídeos microssômicos, um inibidor de lipoxigenase, um inibidor de carnitina palmitoil-transferase, um inibidor de esqualeno sintase, um intensificador de receptor de lipoproteína de baixa densidade, um derivado de ácido nicotínico, um seqüestrante de ácido biliar, um inibidor de co-transportador de sódio/ácido biliar, um inibidor de proteína de transferência de éster de colesterol, um supressor de apetite, um inibidor de enzima conversora de angiotensina, um inibidor de endopeptidase neutra, um antagonista de receptor de angiotensina II, um inibidor de enzima conversora de endotelina, um antagonista de receptor de endotelina, um agente diurético, um antagonista de cálcio, um agente anti-hipertensivo vasodilatador, um agente bloqueador simpático, um agente anti-hipertensivo de atuação central, um agonista de α_2 -adrenoceptor, um agente anti-plaquetas, um inibidor de síntese do ácido úrico, um agente uricosúrico e um alcalinizante urinário;

[30] um método para a prevenção ou tratamento de uma doença associada com hiperglicemia, que compreende a administração de uma quantidade efetiva de (A) um derivado de pirazol, descrito em qualquer um dos itens [1]-[14] acima, de um sal farmacologicamente aceitável deste ou de um promedicamento deste, e de (B) pelo menos um membro selecionado do grupo que consiste em um intensificador de sensibilidade a insulina, um inibidor de absorção de glicose, uma biguanida, um intensificador de secreção de

insulina, um inibidor de SGLT2, uma insulina ou análogo de insulina, um antagonista de receptor de glucagon, um estimulante de quinase de receptor de insulina, um inibidor de tripeptidil peptidase II, um inibidor de dipeptidil peptidase IV, um inibidor de tirosina fosfatase-1B de proteína, um inibidor de glicogênio fosforilase, um inibidor de glicose 6-fosfatase, um inibidor de frutose-bisfosfatase, um inibidor de piruvato desidrogenase, um inibidor de gliconeogênese hepática, D-quirositol, um inibidor de glicogênio sintase quinase-3, peptídeo-1 semelhante a glucagon, um análogo de peptídeo-1 semelhante a glucagon, um agonista de peptídeo-1 semelhante a glucagon, amilina, um análogo de amilina, um agonista de amilina, um inibidor de aldose reductase, um inibidor de formação de produtos finais de glicação avançada, um inibidor de proteína quinase C, um antagonista de receptor de ácido γ -aminobutírico, um antagonista de canal de sódio, um inibidor de fator NDF-KB de transcrição, um inibidor de lipídio peroxidase, um inibidor de dipeptidase de ácido N-acetilado α -ligado, fator de crescimento I semelhante a insulina, fator de crescimento derivado de plaquetas, análogo de fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento epidermal, fator de crescimento nervoso, um derivado de carnitina, uridina, 5-hidróxi-1-metil-hidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, antidiarréicos, catárticos, um inibidor de reductase de hidróxi-metilglutarila coenzima A, um derivado do ácido fíbrico, um agonista de β_3 -adrenoceptor, um inibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferase,

probecol, um agonista de receptor de hormônio de tireóide, um inibidor de absorção de colesterol, um inibidor de lipase, um inibidor de proteína de transferência de triglicerídeos microssômicos, um inibidor de lipoxigenase, um inibidor de 5 carnitina palmitoil-transferase, um inibidor de esqualeno sintase, um intensificador de receptor de lipoproteína de baixa densidade, um derivado de ácido nicotínico, um seqüestrante de ácido biliar, um inibidor de co-transportador de sódio/ácido biliar, um inibidor de proteína de transfe- 10 rência de éster de colesterol, um supressor de apetite, um inibidor de enzima conversora de angiotensina, um inibidor de endopeptidase neutra, um antagonista de receptor de angiotensina II, um inibidor de enzima conversora de endotelina, um antagonista de receptor de endotelina, um 15 agente diurético, um antagonista de cálcio, um agente anti-hipertensivo vasodilatador, um agente bloqueador simpático, um agente anti-hipertensivo de atuação central, um agonista de α_2 -adrenoceptor, um agente anti-plaquetas, um inibidor de síntese do ácido úrico, um agente uricosúrico e um 20 alcalinizante urinário;

[31] um método para a inibição do avanço da tolerância à glicose diminuída para o diabetes em um paciente, que compreende a administração de uma quantidade efetiva de (A) um derivado de pirazol, descrito em qualquer 25 um de [1]-[14] acima, de um sal farmacologicamente aceitável deste ou de um promedicamento deste e de (B) pelo menos um membro selecionado do grupo que consiste em um intensificador de sensibilidade a insulina, um inibidor de absorção de

glicose, uma biguanida, um intensificador de secreção de insulina, um inibidor de SGLT2, uma insulina ou análogo de insulina, um antagonista de receptor de glucagon, um estimulante de quinase de receptor de insulina, um inibidor
5 de tripeptidil peptidase II, um inibidor de dipeptidil peptidase IV, um inibidor de tirosina fosfatase-1B de proteína, um inibidor de glicogênio fosforilase, um inibidor de glicose 6-fosfatase, um inibidor de frutose-bisfosfatase, um inibidor de piruvato desidrogenase, um inibidor de
10 gliconeogênese hepática, D-quirositol, um inibidor de glicogênio sintase quinase-3, peptídeo-1 semelhante a glucagon, um análogo de peptídeo-1 semelhante a glucagon, um agonista de peptídeo-1 semelhante a glucagon, amilina, um análogo de amilina, um agonista de amilina, um inibidor de
15 aldose reductase, um inibidor de formação de produtos finais de glicação avançada, um inibidor de proteína quinase C, um antagonista de receptor de ácido γ -aminobutírico, um antagonista de canal de sódio, um inibidor de fator NDF-KB de transcrição, um inibidor de lipídio peroxidase, um
20 inibidor de dipeptidase de ácido N-acetilado α -ligado, fator de crescimento I semelhante a insulina, fator de crescimento derivado de plaquetas, análogo de fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento epidermal, fator de crescimento nervoso, um derivado de carnitina, uridina,
25 5-hidróxi-1-metil-hidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, antidiarréicos, catárticos, um inibidor de reductase de hidróxi-metilglutarila coenzima A, um derivado do ácido fíbrico, um agonista de β_3 -adrenoceptor, um

inibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferase, probcol, um agonista de receptor de hormônio de tireóide, um inibidor de absorção de colesterol, um inibidor de lipase, um inibidor de proteína de transferência de triglicerídeos
5 microssômicos, um inibidor de lipoxigenase, um inibidor de carnitina palmitoil-transferase, um inibidor de esqualeno sintase, um intensificador de receptor de lipoproteína de baixa densidade, um derivado de ácido nicotínico, um seqüestrante de ácido biliar, um inibidor de co-
10 transportador de sódio/ácido biliar, um inibidor de proteína de transferência de éster de colesterol, um supressor de apetite, um inibidor de enzima conversora de angiotensina, um inibidor de endopeptidase neutra, um antagonista de receptor de angiotensina II, um inibidor de enzima
15 conversora de endotelina, um antagonista de receptor de endotelina, um agente diurético, um antagonista de cálcio, um agente anti-hipertensivo vasodilatador, um agente bloqueador simpático, um agente anti-hipertensivo de atuação central, um agonista de α_2 -adrenoceptor, um agente anti-
20 plaquetas, um inibidor de síntese do ácido úrico, um agente uricosúrico e um alcalinizante urinário;

[32] um uso de (A) um derivado de pirazol, descrito em qualquer um dos itens [1]-[14], de um sal farmacologicamente aceitável deste ou de um promedicamento
25 deste, e de (B) pelo menos um membro selecionado do grupo que consiste em um intensificador de sensibilidade a insulina, um inibidor de absorção de glicose, uma biguanida, um intensificador de secreção de insulina, um inibidor de

SGLT2, uma insulina ou análogo de insulina, um antagonista de receptor de glucagon, um estimulante de quinase de receptor de insulina, um inibidor de tripeptidil peptidase II, um inibidor de dipeptidil peptidase IV, um inibidor de 5 tirosina fosfatase-1B de proteína, um inibidor de glicogênio fosforilase, um inibidor de glicose 6-fosfatase, um inibidor de frutose-bisfosfatase, um inibidor de piruvato desidrogenase, um inibidor de gliconeogênese hepática, D-quirositol, um inibidor de glicogênio sintase quinase-3, 10 peptídeo-1 semelhante a glucagon, um análogo de peptídeo-1 semelhante a glucagon, um agonista de peptídeo-1 semelhante a glucagon, amilina, um análogo de amilina, um agonista de amilina, um inibidor de aldose reductase, um inibidor de formação de produtos finais de glicação avançada, um 15 inibidor de proteína quinase C, um antagonista de receptor de ácido γ -aminobutírico, um antagonista de canal de sódio, um inibidor de fator NDF-KB de transcrição, um inibidor de lipídio peroxidase, um inibidor de dipeptidase de ácido N-acetilado α -ligado, fator de crescimento I semelhante a 20 insulina, fator de crescimento derivado de plaquetas, análogo de fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento epidermal, fator de crescimento nervoso, um derivado de carnitina, uridina, 5-hidróxi-1-metil-hidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, antidiarréicos, 25 catárticos, um inibidor de reductase de hidróxi-metilglutarrila coenzima A, um derivado do ácido fíbrico, um agonista de β_3 -adrenoceptor, um inibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferase, probcol, um agonista de receptor

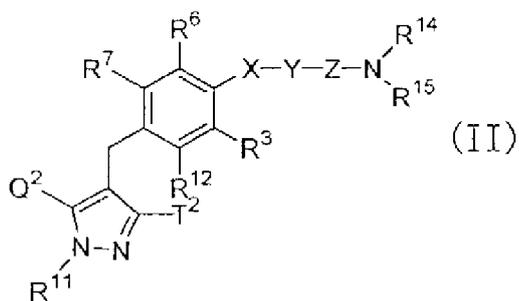
de hormônio de tireóide, um inibidor de absorção de colesterol, um inibidor de lipase, um inibidor de proteína de transferência de triglicerídeos microssômicos, um inibidor de lipoxigenase, um inibidor de carnitina palmitoil
5 -transferase, um inibidor de esqualeno sintase, um intensificador de receptor de lipoproteína de baixa densidade, um derivado de ácido nicotínico, um seqüestrante de ácido biliar, um inibidor de co-transportador de sódio/ácido biliar, um inibidor de proteína de transferência
10 de éster de colesterol, um supressor de apetite, um inibidor de enzima conversora de angiotensina, um inibidor de endopeptidase neutra, um antagonista de receptor de angiotensina II, um inibidor de enzima conversora de endotelina, um antagonista de receptor de endotelina, um
15 agente diurético, um antagonista de cálcio, um agente anti-hipertensivo vasodilatador, um agente bloqueador simpático, um agente anti-hipertensivo de atuação central, um agonista de α_2 -adrenoceptor, um agente anti-plaquetas, um inibidor de síntese do ácido úrico, um agente uricosúrico e um
20 alcalinizante urinário, para a fabricação de uma composição farmacêutica para a prevenção ou tratamento de uma doença associada com hiperglicemia;

[33] um uso de (A) um derivado de pirazol, descrito em qualquer um dos itens [1]-[14] acima, de um sal
25 farmacêuticamente aceitável deste ou de um promedicamento deste, e de (B) pelo menos um membro selecionado do grupo que consiste em um intensificador de sensibilidade a insulina, um inibidor de absorção de glicose, uma biguanida,

um intensificador de secreção de insulina, um inibidor de SGLT2, uma insulina ou análogo de insulina, um antagonista de receptor de glucagon, um estimulante de quinase de receptor de insulina, um inibidor de tripeptidil peptidase 5 II, um inibidor de dipeptidil peptidase IV, um inibidor de tirosina fosfatase-1B de proteína, um inibidor de glicogênio fosforilase, um inibidor de glicose 6-fosfatase, um inibidor de frutose-bisfosfatase, um inibidor de piruvato desidrogenase, um inibidor de gliconeogênese hepática, D-quiró- 10 insitol, um inibidor de glicogênio sintase quinase-3, peptídeo-1 semelhante a glucagon, um análogo de peptídeo-1 semelhante a glucagon, um agonista de peptídeo-1 semelhante a glucagon, amilina, um análogo de amilina, um agonista de amilina, um inibidor de aldose reductase, um inibidor de 15 formação de produtos finais de glicação avançada, um inibidor de proteína quinase C, um antagonista de receptor de ácido γ -aminobutírico, um antagonista de canal de sódio, um inibidor de fator NDF-KB de transcrição, um inibidor de lipídio peroxidase, um inibidor de dipeptidase de ácido N- 20 acetilado α -ligado, fator de crescimento I semelhante a insulina, fator de crescimento derivado de plaquetas, análogo de fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento epidermal, fator de crescimento nervoso, um derivado de carnitina, uridina, 5-hidróxi-1-metil-hidantoína, 25 EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, antidiarréicos, catárticos, um inibidor de reductase de hidróxi-metilglutarila coenzima A, um derivado do ácido fíbrico, um agonista de β_3 -adrenoceptor, um inibidor de acil-coenzima A

colesterol aciltransferase, probcol, um agonista de receptor de hormônio de tireóide, um inibidor de absorção de colesterol, um inibidor de lipase, um inibidor de proteína de transferência de triglicerídeos microssômicos, um
5 inibidor de lipoxigenase, um inibidor de carnitina palmitoil-transferase, um inibidor de esqualeno sintase, um intensificador de receptor de lipoproteína de baixa densidade, um derivado de ácido nicotínico, um seqüestrante de ácido biliar, um inibidor de co-transportador de
10 sódio/ácido biliar, um inibidor de proteína de transferência de éster de colesterol, um supressor de apetite, um inibidor de enzima conversora de angiotensina, um inibidor de endopeptidase neutra, um antagonista de receptor de angiotensina II, um inibidor de enzima conversora de
15 endotelina, um antagonista de receptor de endotelina, um agente diurético, um antagonista de cálcio, um agente anti-hipertensivo vasodilatador, um agente bloqueador simpático, um agente anti-hipertensivo de atuação central, um agonista de α_2 -adrenoceptor, um agente anti-plaquetas, um inibidor de
20 síntese do ácido úrico, um agente uricosúrico e um alcalinizante urinário, para a fabricação de uma composição farmacêutica para a inibição do avanço de tolerância de glicose enfraquecida para o diabetes em um paciente;

[34] um derivado de pirazol, representado pela
25 fórmula geral:



em que

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

um de Q^2 e T^2 representa um grupo 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi ou um grupo 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi, ao passo que o outro representa um grupo alquila C_{1-6} , um grupo halo(alquila C_{1-6}), um grupo (alquila C_{1-6}) substituído com alcóxi C_{1-6} ou um grupo ciclo-alquila C_{3-7} ;

R¹² representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo alquiltio C₁₋₆, um grupo halo(alquila C₁₋₆), um grupo halo(alcóxi C₁₋₆), um grupo (alcóxi C₁₋₆) substituído com alcóxi C₁₋₆, um grupo (alcóxi C₂₋₆) substituído por cicloalquila C₃₋₇ ou um grupo da fórmula geral: -A-R¹⁸ em que A representa uma ligação simples, um átomo de oxigênio, um grupo metileno, um grupo etileno, -OCH₂- ou -CH₂O-; e R¹⁸ representa um grupo cicloalquila C₃₋₇, um grupo heterocicloalquila C₂₋₆, um grupo arila que pode ter 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, que pode ter um grupo protetor, um grupo amino, que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo alquenilóxi C₂₋₆, um grupo halo(alquila C₁₋₆), um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆), que pode ter um grupo protetor, um grupo carboxila, que pode ter um grupo protetor, um grupo alcóxi-carbonila C₂₋₇, um grupo ciano e um grupo nitro, ou um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de halogênio e um grupo alquila C₁₋₆;

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

Y representa uma ligação simples, um grupo alquilenos C₁₋₆ ou um grupo alquenileno C₂₋₆, desde que X seja uma ligação simples quando Y for uma ligação simples;

Z representa um grupo carbonila ou um grupo sulfonila;

R¹⁴ e R¹⁵ são iguais ou diferentes, representando cada um deles um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C₁₋₆ que pode ter 1 a 3 grupos iguais ou diferentes selecionados do grupo (ii) de substituintes abaixo, ou então eles podem se ligar em conjunto com o átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆), que pode ter um grupo protetor;

R³, R⁶ e R⁷ são iguais ou diferentes, e cada um representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila C₁₋₆ ou um grupo alcóxi C₁₋₆; e

grupo (ii) de substituintes consiste em um grupo hidróxi, que pode ter um grupo protetor, um grupo amino, que pode ter um grupo protetor, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)amino, um grupo mono ou di[hidróxi(alquil C₁₋₆)]amino, que pode ter um grupo protetor, um grupo ureído, um grupo sulfamida um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)ureído, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)sulfamida, um grupo acilamino C₂₋₇, um grupo alquil sulfonilamino C₁₋₆, um grupo da fórmula geral: -CON(R¹⁹)R²⁰ em que R¹⁹ e R²⁰ são iguais ou diferentes, e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C₁₋₆ que pode ter 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um grupo hidróxi, que pode ter um grupo protetor, um grupo amino, que pode ter um grupo protetor, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆) amino, que

pode ter um grupo protetor, um grupo mono ou di[hidróxi(alquil C₁₋₆)]amino, que pode ter um grupo protetor, um grupo ureído, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)ureído, um grupo acilamino C₂₋₇, um grupo alquil sulfonilamino C₁₋₆ e um grupo carbamoíla, ou então eles se ligam juntamente com o átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆), que pode ter um grupo protetor, um grupo ciclo-alquila C₃₋₇, um grupo heterociclo-alquila C₂₋₆, um grupo arila que pode ter 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, que pode ter um grupo protetor, um grupo amino, que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de halogênio e um grupo alquila C₁₋₆, um grupo amino cíclico C₂₋₆, que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆), que pode ter um grupo protetor, e um grupo amino cíclico aromático C₁₋₄ que pode ter um grupo alquila C₁₋₆ como um substituinte, ou um sal deste; e análogos.

Na presente invenção, o termo "grupo alquila C₁₋₆" significa um grupo alquila de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono, tais como um grupo metila, um grupo etila, um grupo propila, um grupo isopropila, um grupo butila, um grupo isobutila, um grupo sec-butila, um

grupo *terc*-butila, um grupo pentila, um grupo isopentila, um grupo neopentila, um grupo *terc*-pentila, um grupo hexila ou análogos; o termo "grupo alquileno C₁₋₆" significa um grupo de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono tal como um grupo metileno, um grupo etileno, um grupo trimetileno, um grupo tetrametileno, um grupo propileno, um grupo 1,1-dimetiletieno ou análogos; o termo "grupo hidróxi(alquila C₁₋₆)" significa o grupo alquila C₁₋₆ acima substituído por um grupo hidróxi; o termo "grupo alquila C₂₋₆" significa um grupo alquila de cadeia reta ou ramificada tendo de 2 a 6 átomos de carbono tal como um grupo etila, um grupo propila, um grupo isopropila, um grupo butila, um grupo isobutila, um grupo *sec*-butila, um grupo *terc*-butila, um grupo pentila, um grupo isopentila, um grupo neopentila, um grupo *terc*-pentila, um grupo hexila ou análogos; o termo "grupo hidróxi(alquila C₂₋₆)" significa um grupo alquila C₂₋₆ acima substituído por um grupo hidróxi, tal como um grupo 2-hidróxi-etila, um grupo 3-hidróxi propila ou análogos; o termo "grupo alcóxi C₁₋₆" significa um grupo alcóxi de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono tal como um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo propóxi, um grupo isopropóxi, um grupo butóxi, um grupo iso butóxi, um grupo *sec*-butóxi, um grupo *terc*-butóxi, um grupo pentilóxi, um grupo isopentilóxi, um grupo neopentilóxi, um grupo *terc*-pentilóxi, um grupo hexilóxi ou análogos; o termo "grupo alquila C₁₋₆ substituído por alcóxi C₁₋₆" significa o grupo alquila C₁₋₆ acima substituído pelo grupo alcóxi C₁₋₆ acima; o termo "grupo alcóxi C₁₋₆

substituído por alcóxi C₁₋₆” significa o grupo alcóxi C₁₋₆ acima substituído pelo grupo alcóxi C₁₋₆ acima, tal como um grupo metóxi-metóxi ou análogos; o termo “grupo alquenila C₂₋₆” significa um grupo alquenila de cadeia reta ou ramificada tendo de 2 a 6 átomos de carbono tal como um grupo vinila, um grupo alila, um grupo 1-propenila, um grupo isopropenila, um grupo 1-butenila, um grupo 2-butenila, um grupo 2-metilalila ou análogos; o termo “grupo alquenileno C₂₋₆” significa um grupo alquenileno de cadeia reta ou ramificada tendo de 2 a 6 átomos de carbono tal como um grupo vinileno, um grupo propenileno ou análogos; o termo “grupo alquenilóxi C₂₋₆” significa o grupo alcóxi C₁₋₆ acima exceto pelo grupo metóxi que tem uma ligação insaturada, tal como um grupo alilóxi ou análogos; o termo “grupo alquiltio C₁₋₆” significa um grupo alquiltio de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono tal como um grupo metiltio, um grupo etiltio, um grupo propiltio, um grupo isopropiltio, um grupo butiltio, um grupo isobutiltio, um grupo sec-butiltio, um grupo *terc*-butiltio, um grupo pentiltio, um grupo isopentiltio, um grupo neopentiltio, um grupo *terc*-pentiltio, um grupo hexiltio ou análogos; o termo “grupo mono o di(alquil C₁₋₆)amino” significa um grupo amino mono-substituído pelo grupo alquila C₁₋₆ acima ou di-substituído por grupos alquila C₁₋₆ iguais o diferentes conforme definidos acima; o termo “grupo mono ou di[hidróxi(alquil C₁₋₆)]amino” significa um grupo amino mono-substituído pelo grupo hidróxi(alquil C₁₋₆) acima ou di-substituído pelos grupos hidróxi(alquil C₁₋₆) iguais ou

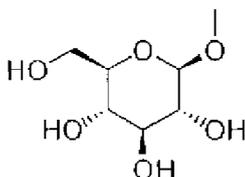
diferentes conforme definido acima; o termo "grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)ureído" significa um grupo ureído mono-substituído pelo grupo alquila C₁₋₆ acima ou di-substituído pelos grupos alquila C₁₋₆ conforme definido acima iguais ou
5 diferentes; o termo "grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)sulfamida" significa um grupo sulfamida mono-substituído pelo grupo alquila C₁₋₆ acima ou di-substituído pelos grupos alquila C₁₋₆ conforme definidos acima iguais ou diferentes; o termo "grupo acilamino C₂₋₇" significa um grupo amino substituído
10 por um grupo acila de cadeia reta ou ramificada tendo de 2 a 7 átomos de carbono tal como um grupo acetila, um grupo propionila, um grupo butirila, um grupo isobutirila, um grupo valerila, um grupo pivaloíla, um grupo hexanoíla ou análogos; o termo "grupo alquil sulfonilamino C₁₋₆" significa
15 um grupo amino substituído por um grupo alquila sulfonila de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono, tal como um grupo metano-sulfonila, um grupo etano-sulfonila ou análogos; o termo "grupo ciclo-alquila C₃₋₇" significa um grupo ciclo-propila, um grupo ciclobutila, um grupo
20 ciclo-pentila, um grupo ciclohexila ou um grupo cicloheptila; o termo "grupo alquila C₁₋₆ substituído por cicloalquila C₃₋₇" significa o grupo alquila C₁₋₆ acima substituído pelo grupo cicloalquila C₃₋₇ acima; o termo "grupo alcóxi C₂₋₆ substituído por cicloalquila C₃₋₇" significa um grupo alcóxi
25 C₁₋₆, exceto pelo grupo metóxi, substituído pelo grupo ciclo-alquila C₃₋₇ acima; o termo grupo heterociclo-alquila C₂₋₆" significa o grupo cicloalquila C₃₋₇ acima contendo 1 ou 2 heteroátomos iguais ou diferentes exceto numa posição de

ligação selecionados dentre um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre no anel, que é derivado de morfolina, tiomorfolina, tetraidrofurano, tetraidropirano, aziridina, azetidina, pirrolidina, imidazolidina, oxazolina, piperidina, piperazina, pirazolidina ou análogos; o termo "átomo de halogênio" significa um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo; o termo "grupo halo(alquila C₁₋₆)" significa um grupo alquila C₁₋₆ substituído por 1 a 5 átomos de halogênio iguais ou diferentes conforme definido acima, tal como um grupo triflúor-metila, um grupo pentaflúor-etila ou análogos; o termo "grupo halo (alcóxi C₁₋₆)" significa o grupo alcóxi C₁₋₆ acima substituído por 1 a 5 átomos de halogênio conforme definido acima, iguais ou diferentes; o termo "grupo alcóxi(C₂₋₇) carbonila" significa um grupo alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada tendo de 2 a 7 átomos de carbono tal como um grupo metóxi-carbonila, um grupo etóxi-carbonila, um grupo propóxi-carbonila, um grupo isopropóxi-carbonila, um grupo butóxi-carbonila, um grupo isobutilóxi-carbonila, um grupo sec-butóxi-carbonila, um grupo *terc*-butóxi-carbonila, um grupo pentilóxi-carbonila, um grupo isopentilóxi-carbonila, um grupo neopentilóxi-carbonila, um grupo *terc*-pentilóxi-carbonila, um grupo hexilóxi-carbonila ou análogos; o termo "grupo arila" significa um grupo hidrocarboneto tricíclico aromático tal como um grupo fenila, um grupo naftila, ou análogos; o termo "grupo aril(alquila C₁₋₆)" significa o grupo alquila C₁₋₆ substituído pelo grupo arila acima; o termo "grupo heteroarila"

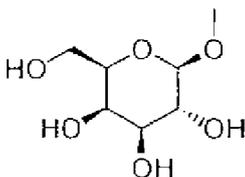
significa um grupo heteroarila de 5 a 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos iguais ou diferentes, exceto na posição de ligação, selecionados dentre um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre no anel, que é derivado de tiazol, oxazol, isotiazol, isooxazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrol, tiofeno, imidazol, pirazol, oxadiazol, tiodiazol, tetrazol, furazan ou análogos; o termo "grupo amino cíclico C₂₋₆" significa um grupo amino monocíclico de 5 ou 6 membros tendo de 2 a 6 átomos de carbono e que pode conter um heteroátomo, diferente no átomo de nitrogênio na posição de ligação, selecionado dentre um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre no anel, tal como um grupo morfolino, um grupo tiomorfolino, um grupo 1-aziridinila, um grupo 1-azetidínila, um grupo 1-pirrolidinila, um grupo piperidino, um grupo 1-imidazolidinila, um grupo 1-piperazinila, um grupo pirazolidinila ou análogos; o termo "grupo amino cíclico aromático C₁₋₄" significa um grupo amino monocíclico aromático de 5 membros que tem de 1 a 4 átomos de carbono que pode conter de 1 a 3 átomos de nitrogênio distintos do átomo de nitrogênio na posição de ligação, tal como um grupo 1-imidazolila, um grupo 1-pirrolila, um grupo pirazolila, um grupo 1-tetrazolila ou análogos; o termo "grupo protetor de hidróxi" significa um grupo protetor de hidróxi usado na síntese orgânica geral tal como um grupo benzila, um grupo metóxi-metila, um grupo acetila, um grupo pivaloíla, um grupo benzoíla, um grupo *terc*-butildimetil-silila, um grupo triisopropil-silila, um grupo alila ou

análogos; o termo "grupo protetor de amino" significa um grupo protetor de amino usado na síntese orgânica geral tal como um grupo benzilóxi-carbonila, um grupo *terc*-butóxi-carbonila, um grupo benzila, um grupo triflúor-acetila ou
 5 análogos; e o termo "grupo protetor de carbóxi" significa um grupo protetor de carbóxi usado na síntese orgânica geral tal como um grupo benzila, um grupo *terc*-butil-dimetilsilila, um grupo alila ou análogos.

Na presente invenção, R^1 , por exemplo, é, de
 10 preferência, um átomo de hidrogênio ou um grupo hidróxi (alquila C_{2-6}), sendo mais preferível que seja um átomo de hidrogênio; T é, de preferência, um grupo da fórmula:



ou um grupo da fórmula:

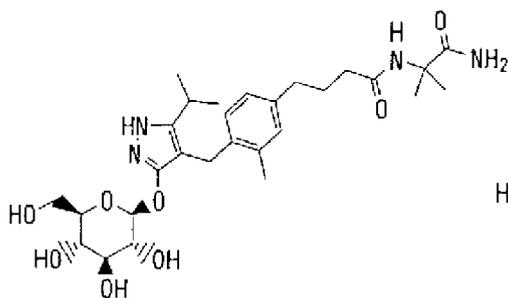


Q é, de preferência, um grupo alquila C_{1-6} ou um
 15 grupo halo(alquila C_{1-6}), sendo mais preferível que seja um grupo alquila C_{1-6} ; o grupo alquila C_{1-6} em Q é, de preferência, um grupo etila ou um grupo isopropila, sendo mais preferível que seja um grupo isopropila; X é, de

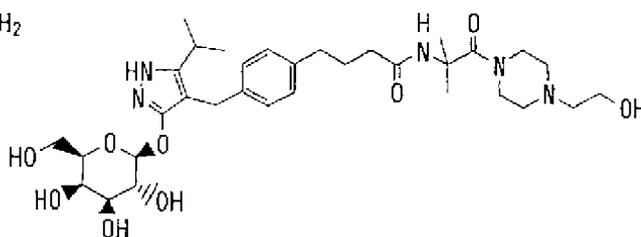
preferência uma ligação simples ou um átomo de oxigênio. Além disso, quando X for uma ligação simples, Y será de preferência, um grupo alquenileno C₁₋₆, ou um grupo alquenileno C₂₋₆, sendo mais preferível que seja um grupo trimetileno ou grupo 1-propenileno; e quando X for um átomo de oxigênio, Y será, de preferência, um grupo alquenileno C₁₋₆, sendo mais preferível que seja um grupo etileno ou um grupo trimetileno. Z é, de preferência, um grupo carbonila; R² é, de preferência um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo (alcóxi C₂₋₆) substituído por alcóxi C₁₋₆, um grupo (alcóxi C₂₋₆) substituído por ciclo-alquila C₃₋₇ ou um grupo da fórmula geral: -A-R⁸ em que A e R⁸ têm os mesmos significados definidos acima, sendo mais preferível que sejam um átomo de hidrogênio, um átomo de cloro, um átomo de flúor ou um grupo metila; um de R⁴ e R⁵ é, de preferência, um grupo alquila C₁₋₆ que tem de 1 a 3 grupos hidróxi ou um grupo da fórmula geral: -CON(R⁹)R¹⁰ em que R⁹ e R¹⁰ são iguais ou diferentes, e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C₁₋₆ que pode ter 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆) amino, um grupo mono ou di[hidróxi(alquil C₁₋₆)]amino, um grupo ureído, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)ureído, um grupo acilamino C₂₋₇, um grupo alquil sulfonilamino C₁₋₆ e um grupo carbamoíla, ou então eles se ligam juntamente com o átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do

grupo que consiste em um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆), ao passo que o outro é, de preferência, um átomo de hidrogênio, e é mais preferível que um de R⁴ e R⁵ seja um grupo alquila C₁₋₆ que tem um grupo da fórmula geral: -CON(R^{9A})R^{10A} em que R^{9A} e R^{10A} se ligam juntamente com o átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆), sendo o outro, de preferência, um átomo de hidrogênio; e R³, R⁶ e R⁷ são de preferência, um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, sendo mais preferível que todos eles consistam em um átomo de hidrogênio.

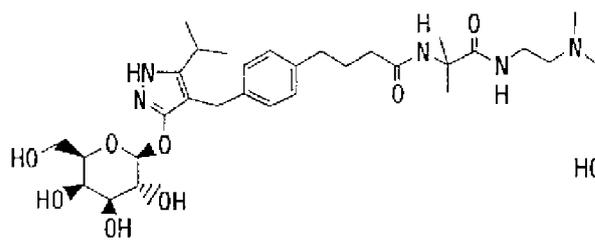
Como compostos concretos da presente invenção, são dados como exemplos os compostos descritos nos Exemplos 1-116. Mais especificamente, são preferíveis os compostos abaixo ou sais farmacologicamente aceitáveis deste.



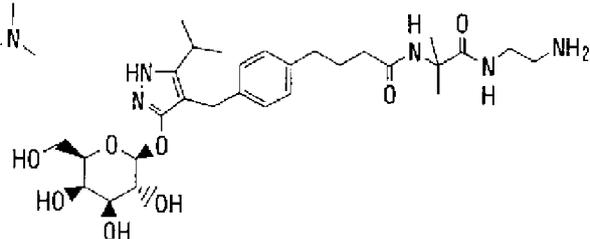
[Exemplo 44]



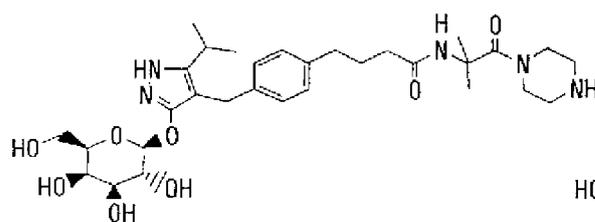
[Exemplo 48]



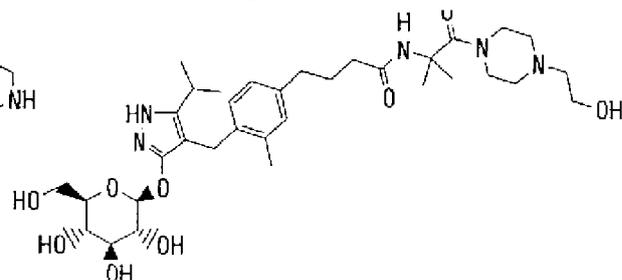
[Exemplo 52]



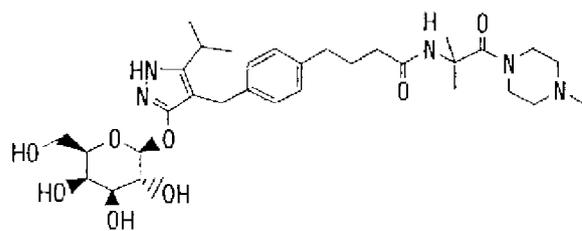
[Exemplo 56]



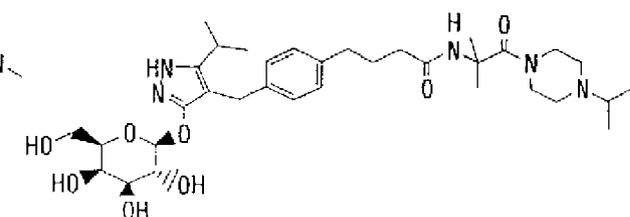
[Exemplo 57]



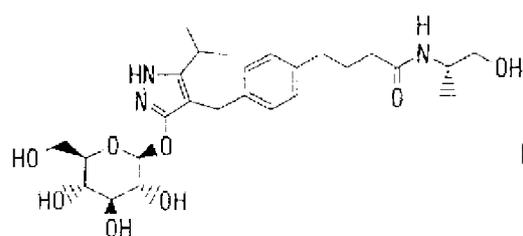
[Exemplo 59]



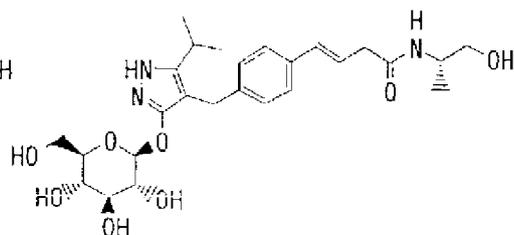
[Exemplo 61]



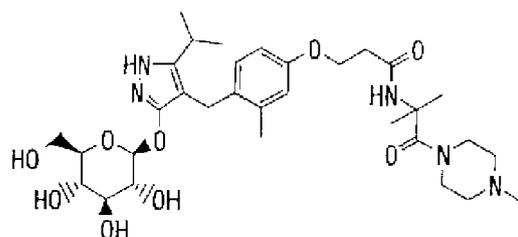
[Exemplo 62]



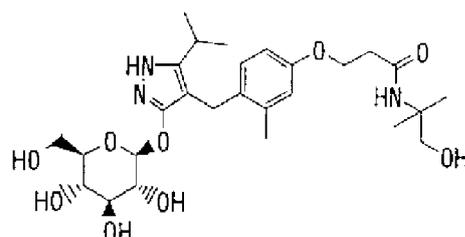
[Exemplo 66]



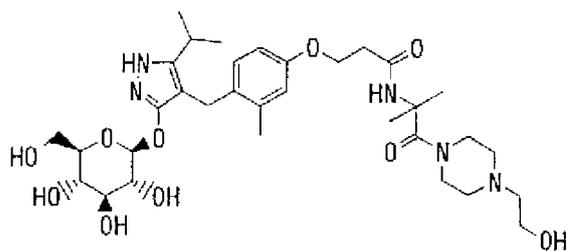
[Exemplo 73]



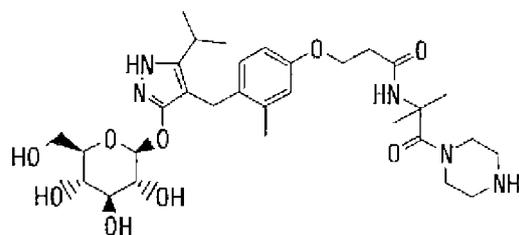
[Exemplo 85]



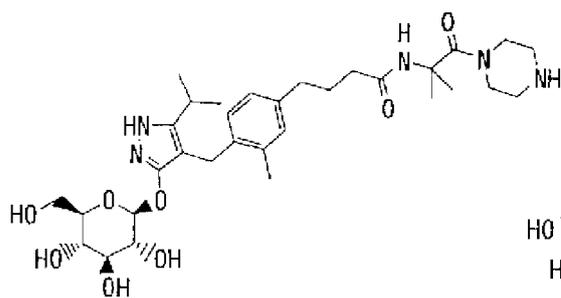
[Exemplo 87]



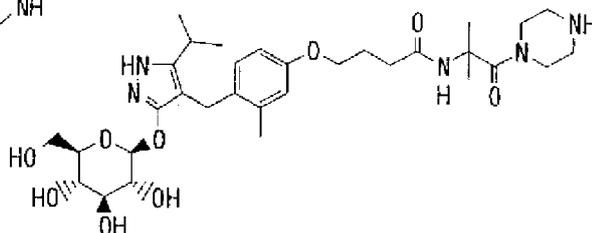
[Exemplo 89]



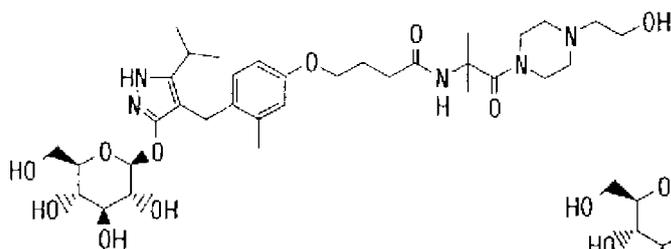
[Exemplo 99]



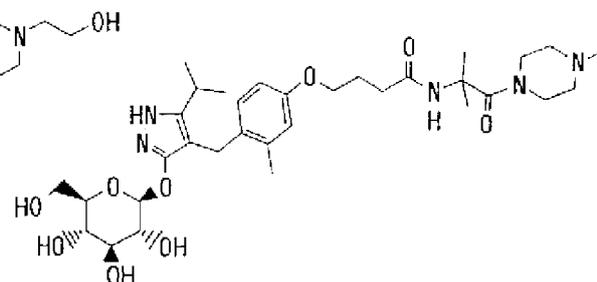
[Exemplo 103]



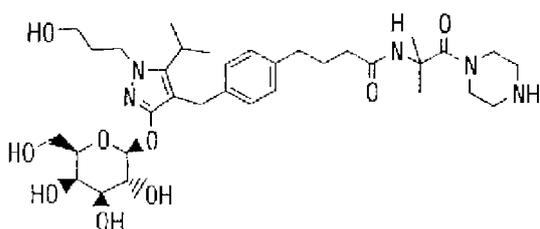
[Exemplo 105]



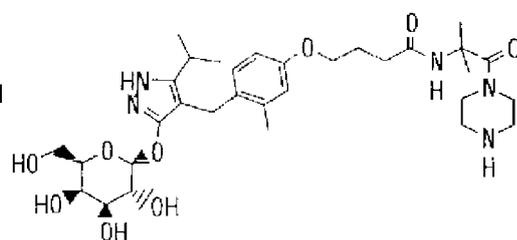
[Exemplo 106]



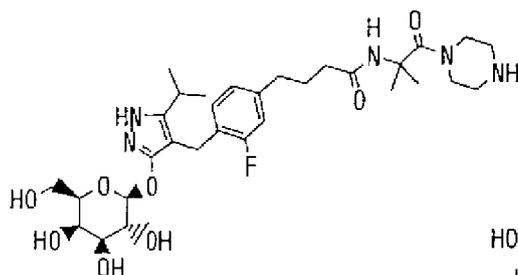
[Exemplo 107]



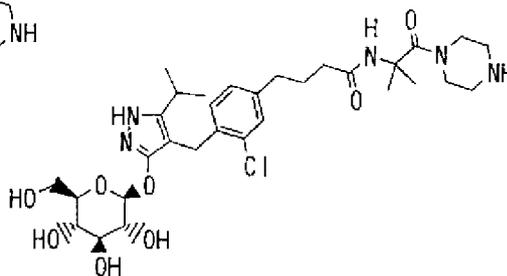
[Exemplo 109]



[Exemplo 112]



[Exemplo 115]

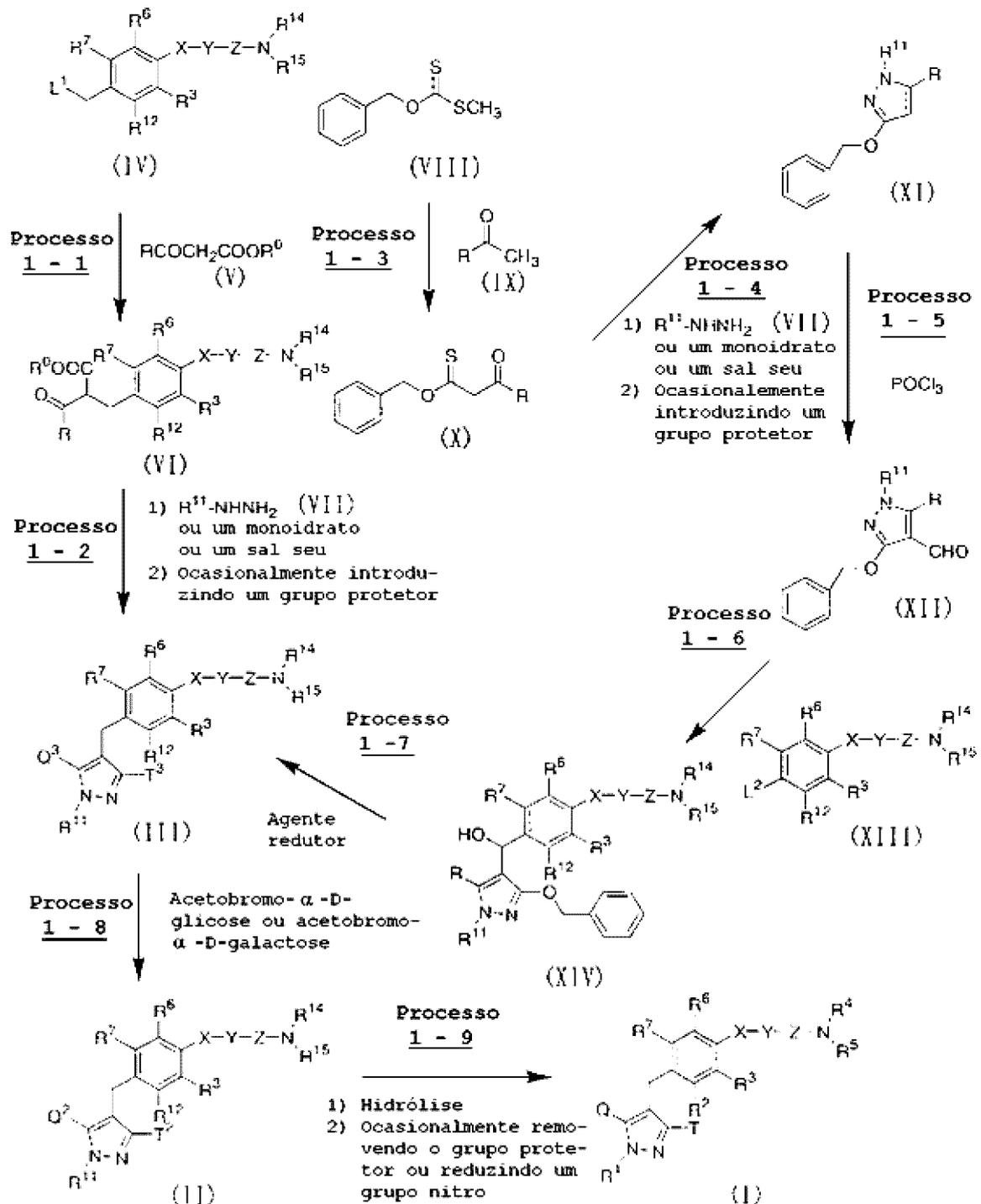


[Exemplo 116]

e 3-(β -D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hidroxi-
 etil)piperazin-1-il] carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]-
 propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol; 3-(β -D-galacto-
 piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-il) car-
 5 bonil]-1-(metil)etilcarbamoil}propil)fenil]-metil}-1H-pira-
 zol; 3-(β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hidro-
 xietil)piperazin-1-il] carbonil}-1-(metil)-etilcarbamoil]pro-
 pil)-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol; 3-(β -D-
 galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(4-metilpipe-
 10 razin-1-il) carbonil]-1-(metil)etil-carbamoil}propil)fenil]
 metil}-1H-pirazol; 3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-
 {[4-(2-{1-[(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)etil-
 carbamoil}etóxi)-2-metil-fenil]metil}-1H-pirazol; 3-(β -D-
 glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-{[4-(2-hidroxi-
 15 -1-il] carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]etóxi)-2-metilfenil)
 metil]-5-isopropil-1H-pirazol; 3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-
 isopropil-4-{[4-(2-{1-[(piperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)
 etilcarbamoil}etóxi)-2-metilfenil]metil}-1H-pirazol; 3-(β -D-
 glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-
 20 il) carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}-propil)-2-metilfenil]
 metil}-1H-pirazol; 3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-

{[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)-carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}propóxi)-2-metilfenil]metil}-1H-pirazol; 3-(β -D-galactopiranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}propóxi)-2-metilfenil]metil}-1H-pirazol; 4-{[2-flúor-4-(3-{1-[(piperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}propil)fenil]metil}-3-(β -D-galactopiranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol, ou sais farmaceuticamente aceitáveis deste são mais preferíveis.

Os compostos representados pela fórmula geral (I),
10 acima, por exemplo, da presente invenção podem ser preparados de acordo com o procedimento abaixo:



em que L^1 representa um grupo de saída tal como um átomo de halogênio, um grupo mesilóxi, um grupo tosilóxi ou análogos; L^2 represente MgBr , MgCl , MgI , ZnI , ZnBr , ZnCl ou um átomo de lítio; R representa um grupo alquila C_{1-6} , um

grupo halo(alquila C₁₋₆), um grupo (alquila C₁₋₆) substituído por alcóxi C₁₋₆ ou um grupo ciclo-alquila C₃₋₇; R⁰ representa um grupo alquila C₁₋₆; um de Q³ e T³ representa um grupo hidróxi, o outro representa um grupo alquila C₁₋₆, um grupo halo(alquila C₁₋₆), um grupo (alquila C₁₋₆) substituído por alcóxi C₁₋₆ ou um grupo ciclo-alquila C₃₋₇; e R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁵, Q, Q², T, T², X, Y e Z têm os mesmos significados definidos acima.

Processo 1-1

Um composto representado pela fórmula geral (VI) acima pode ser preparado condensando-se um derivado de benzila representado pela fórmula geral (IV) acima com um cetoacetato representado pela fórmula geral (V) acima na presença de uma base tal como hidreto de sódio ou *terc*-butóxido de potássio em um solvente inerte. Como solventes inertes usados na reação podem ser ilustrados 1,2-dimetóxi-etano, tetraidrofurano, N,N-dimetilformamida, por exemplo, um solvente misto deles e análogos. A temperatura de reação varia geralmente da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo, e o tempo de reação varia geralmente de 1 hora a 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

Processo 1-2

Um derivado de benzilpirazol representado pela fórmula geral (III) acima pode ser preparado condensando-se um composto representado pela fórmula geral (VI) acima com um composto de hidrazina representado pela fórmula geral (VII) ou um monidrato seu, ou um sal deste na presença ou

ausência de uma base em um solvente inerte, e introduzindo-se um agente protetor de hidrogênio de modo habitual conforme a ocasião requeira. Pode ser ilustrado como solvente inerte usado na reação de condensação, por exemplo, 5 tolueno, tetraidrofurano, clorofórmio, metanol, etanol, um solvente de mistura deles e análogos, e pode ser ilustrada como base, por exemplo, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, metóxido de sódio, etóxido de sódio e análogos. A temperatura de reação geralmente varia da 10 temperatura ambiente à temperatura de refluxo e o tempo de reação varia habitualmente de 1 hora a 1 dia, variação baseada no material de partida, solvente e temperatura de reação usados. O derivado de benzilpirazol obtido representado pela fórmula geral (III) acima, pode ser também 15 usado no processo subsequente depois da sua conversão adequada em um sal deste de modo habitual.

Processo 1-3

Um composto representado pela fórmula geral (X) acima pode ser preparado condensando-se composto éster 20 ditiocarbonato representado pela fórmula geral (VIII) acima com um composto cetona representado pela fórmula geral (IX) acima na presença de uma base tal como amida sódica em um solvente inerte. Como solvente inerte usado na reação pode ser ilustrado, por exemplo, tolueno e análogos. A 25 temperatura de reação varia geralmente de -20°C até a temperatura ambiente e o tempo de reação geralmente varia de 30 minutos a 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

Processo 1-4

Um derivado de benzilóxi-pirazol representado pela fórmula geral (XI) acima pode ser preparado condensando-se um composto representado pela fórmula geral (X) acima com um
5 composto de hidrazina representado pela fórmula geral (VII) acima ou um monohidrato seu, ou um sal deste, na presença de uma base tal como trietilamina ou N,N-diisopropil-etilamina em um solvente inerte, e a introdução de um protetor de hidrogênio de modo habitual na medida em que seja requerido
10 pela ocasião. Como solvente inerte usado na reação de condensação, pode ser ilustrado, por exemplo, acetonitrila e análogos. A temperatura de reação varia geralmente de 0°C à temperatura de refluxo e o tempo de reação varia geralmente de 1 hora a 1 dia, variando com base no material de partida,
15 solvente e temperatura de reação usados.

Processo 1-5

Um derivado de aldeído de pirazol representado pela fórmula geral (XII) acima pode ser preparado submetendo-se um composto representado pela fórmula (XI)
20 acima à reação de Vilsmeier, empregando-se oxicloreto de fósforo e N,N-dimetilformamida em solventes diversos. Como solvente usado na reação pode ser ilustrado, por exemplo, N,N-dimetilformamida e análogos. A temperatura de reação varia geralmente de 0°C à temperatura de refluxo e o tempo
25 de reação varia geralmente de 30 minutos a 1 dia, variando com base em material de partida, solvente e temperatura de reação usados.

Processo 1-6

Um composto representado pela fórmula geral (XIV) acima pode ser preparado condensando-se um composto representado pela fórmula geral (XII) acima com um reagente de Grignard, um reagente de Reformatsky ou um reagente de lítio representado pela fórmula geral (XIII) acima em um solvente inerte. Como o solvente usado na reação pode ser ilustrado, por exemplo, tetraidrofurano, éter dietílico, uma mistura destes solventes e análogos. A temperatura de reação varia geralmente de -78°C à temperatura ambiente e o tempo de reação geralmente varia de 30 minutos a 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação.

Processo 1-7

Um derivado de benzilpirazol representado pela fórmula geral (III) acima pode ser preparado submetendo-se um composto representado pela fórmula geral (XIV) acima à hidrogenação catalítica, empregando-se um catalisador de paládio tal como paládio-pó de carbono na presença ou ausência de um ácido tal como o ácido clorídrico em um solvente inerte, e no caso de um composto que tem qualquer átomo de enxofre representado pela fórmula geral (XIV) acima, submetendo-se o composto resultante a tratamento ácido em uma solução aquosa de ácido trifluór-acético e sulfeto de dimetila geralmente a uma temperatura de 0°C à temperatura de refluxo durante um período de 30 minutos a 1 dia conforme a ocasião requeira. Como solvente usado na hidrogenação catalítica pode ser ilustrado, por exemplo,

metanol, etanol, tetraidrofurano, acetato de etila, ácido acético, isopropanol, uma mistura destes solventes e análogos. A temperatura de reação geralmente varia da temperatura ambiente à temperatura de refluxo, e o tempo de reação geralmente varia de 30 minutos a 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação. O derivado de benzilpirazol obtido representado pela fórmula geral (III) acima pode também ser usado no processo subsequente depois de ter sido adequadamente convertido em um sal deste de modo habitual.

Processo 1-8

(1) No caso em que um de Q^3 e T^3 for um grupo alquila C_{1-6} , um grupo (alquila C_{1-6}) substituído por alcóxi C_{1-6} ou um grupo cicloalquila C_{3-7} em um derivado de benzilpirazol representado pela fórmula geral (III) acima, um composto correspondente representado pela fórmula geral (II) acima da presente invenção poderá ser preparado submetendo-se um derivado de benzil-pirazol correspondente representado pela fórmula geral (III) acima à glicosidação, empregando-se acetobromo- α -D-glicose ou acetobromo- α -D-galactose na presença de uma base tal como carbonato de prata, hidreto de sódio ou análogos em um solvente inerte. Como o solvente inerte empregado na reação pode ser ilustrado, por exemplo, tetraidrofurano, dimetóxi-etano, N,N-dimetilformamida, uma mistura destes solventes e análogos. A temperatura de reação varia geralmente da temperatura ambiente à temperatura de refluxo e o tempo de reação geralmente varia de 1 hora a 1 dia, variando com base

no material de partida, solvente e temperatura de reação.

(2) No caso em que um de Q³ e T³ for um grupo halo (alquila C₁₋₆) em um derivado de benzilpirazol representado pela fórmula geral (III) acima, um composto correspondente
5 representado pela fórmula geral (II) acima da presente invenção poderá ser preparado submetendo-se um derivado de benzilpirazol correspondente representado pela fórmula geral (III) acima à glicosidação, empregando-se acetobromo- α -D-glicose ou acetobromo- α -D-galactose na presença de uma base
10 tal como carbonato de potássio ou semelhantes em um solvente inerte. Como solvente inerte usado na reação pode ser ilustrado, por exemplo, tetraidrofurano, acetonitrila, uma mistura destes solventes e análogos. A temperatura de reação varia geralmente da temperatura ambiente à temperatura de
15 refluxo e o tempo de reação geralmente varia de 1 hora a 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação.

(3) No caso em que um de Q³ e T³ for um grupo alquila C₂₋₆, um grupo (alquila C₁₋₆) substituído por alcóxi
20 C₁₋₆ ou um grupo cicloalquila C₃₋₇ em um derivado de benzilpirazol representado pela fórmula geral (III) acima, um composto correspondente representado pela fórmula geral (II) da presente invenção poderá também ser preparado, submetendo-se um derivado de benzilpirazol correspondente
25 representado pela fórmula geral (III) acima à glicosidação, empregando-se acetobromo- α -D-glicose ou acetobromo- α -D-galactose na presença de uma base tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio ou

análogos e um catalisador de transferência de fase tal como cloreto de benziltri(n-butil)amônio, brometo de benziltri(n-butil)amônio, sulfato ácido de tetra(n-butil)amônio ou análogos em um solvente inerte contendo água. Como o
5 solvente inerte usado na reação pode ser ilustrado diclorometano, tolueno, benzotrifluoreto, um solvente de mistura deles e análogos. A temperatura de reação varia geralmente de 0°C à temperatura de refluxo e o tempo de reação geralmente varia de 30 minutos a 1 dia, variando com
10 base no material de partida, solvente e temperatura de reação.

O derivado de benzilpirazol glicosidado obtido representado pela fórmula geral (II) acima pode também ser usado no processo subsequente depois de ser convenientemente
15 convertido em um sal deste e separando-se de modo habitual.

Processo 1-9

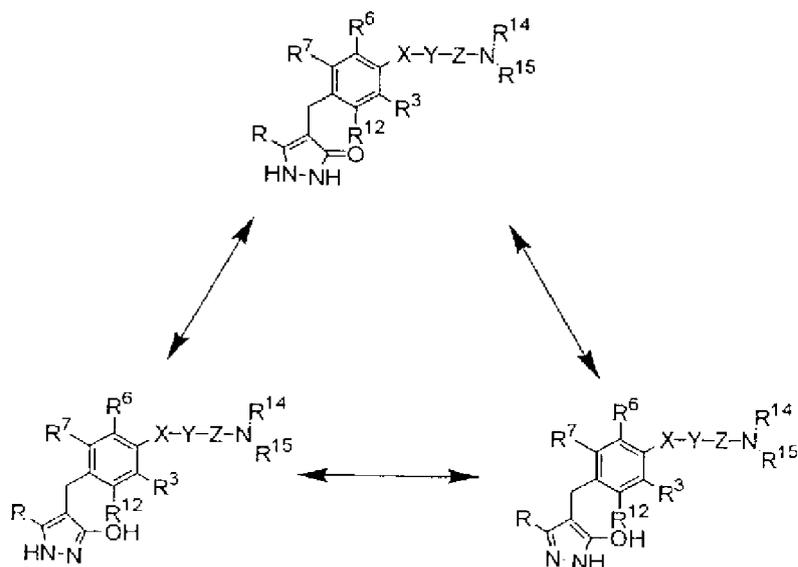
Um derivado de pirazol representado pela fórmula geral (I) acima da presente invenção pode ser preparado submetendo-se um composto representado pela fórmula geral
20 (II) acima à hidrólise alcalina e removendo-se o grupo protetor ou submetendo-se um grupo nitro do composto resultante à redução conforme possa ser exigido pela ocasião. Como solvente usado na reação de hidrólise pode ser ilustrado, por exemplo, metanol, etanol, tetraidrofurano,
25 água, um solvente de mistura deles e análogos. Como base, pode ser ilustrada, por exemplo, hidróxido de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio e análogos. A temperatura de reação varia geralmente de 0°C à temperatura

de refluxo e o tempo de reação geralmente varia de 30 minutos a 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação. Conforme foi mencionado acima, no caso de compostos que têm um grupo protetor em 5 R¹¹, R¹², R¹⁴ e/ou R¹⁵ depois da hidrólise, o grupo protetor pode ser convenientemente removido do modo habitual. Além disso, depois de completada a reação acima, os compostos que têm um grupo nitro em R² representado pela fórmula geral (I) acima podem também ser derivados em um composto correspon-

10 dente que tem um grupo amino por redução catalítica, empregando-se um catalisador de platina tal como óxido de platina em um solvente inerte tal como acetato de etila geralmente a uma temperatura que varia da temperatura ambiente à temperatura de refluxo, habitualmente durante um

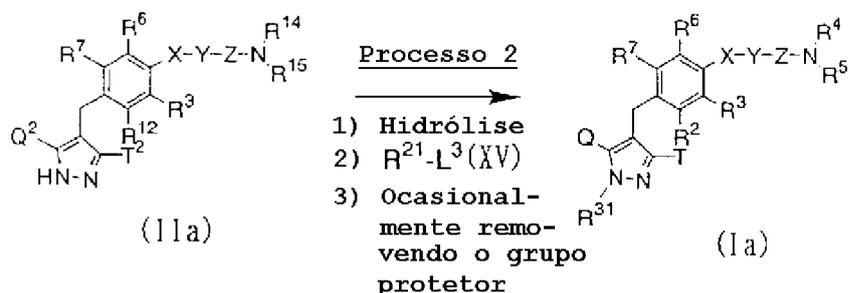
15 período de 30 minutos a 1 dia de modo habitual. Dentre os compostos representados pela fórmula geral (III) acima como materiais de partida, pode haver os seguintes três tautômeros abaixo em compostos em que R₁₁ for um átomo de hidrogênio, variando com base na diferença nas condições de reação e os

20 compostos representados pela fórmula geral (II) acima incluem todos os compostos:



em que R, R³, R⁶, R⁷, R¹², R¹⁴, R¹⁵, X, Y e Z têm os mesmos significados que foram definidos acima.

Dos compostos representados pela fórmula geral (I) acima da presente invenção, um composto em que R¹ representa um grupo alquila C₁₋₆, um grupo alquenila C₂₋₆, um grupo hidróxi(alquila C₂₋₆), um grupo cicloalquila C₃₋₇, um grupo (alquila C₁₋₆) substituído por cicloalquila C₃₋₇ ou grupo (alquila C₁₋₆) substituído por arila que pode ter 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆, por exemplo, pode ser preparado de acordo com o procedimento abaixo:



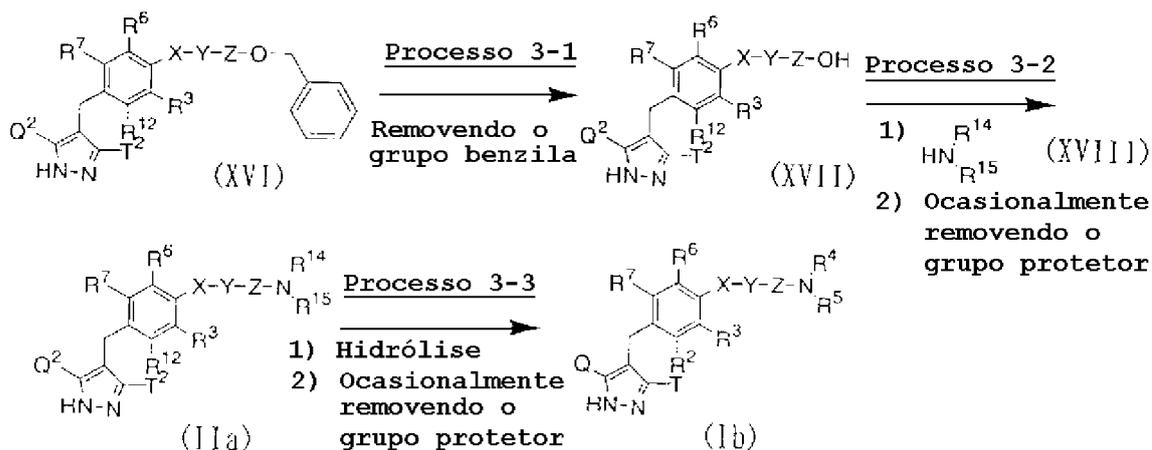
em que L^3 representa um grupo de saída tal como um átomo de halogênio, um grupo mesilóxi, um grupo tosilóxi ou análogos; R^{21} representa um grupo alquila C_{1-6} , um grupo alquenila C_{2-6} , um grupo hidróxi(alquila C_{2-6}) que pode ter um grupo protetor, um grupo cicloalquila C_{3-7} , um grupo (alquila C_{1-6}) substituído por cicloalquila C_{3-7} ou um grupo alquila C_{1-6} substituído por arila que pode ter 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo amino que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila C_{1-6} e um grupo alcóxi C_{1-6} ; R^{31} representa um grupo alquila C_{1-6} , um grupo alquenila C_{2-6} , um grupo hidróxi(alquila C_{2-6}), um grupo cicloalquila C_{3-7} , um grupo (alquila C_{1-6}) substituído pro cicloalquila C_{3-7} ou um grupo (alquila C_{1-6}) substituído pro arila que pode ter de 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquila C_{1-6} e um grupo alcóxi C_{1-6} ; e R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{12} , R^{14} , R^{15} , Q , Q^2 , T , T^2 , X , Y e Z têm os mesmos significados que foram definidos acima.

Processo 2

Um derivado de pirazol representado pela fórmula geral (Ia) acima da presente invenção pode ser preparado submetendo-se um composto representado pela fórmula geral (IIa) acima à hidrólise de acordo com um processo análogo ao descrito no processo 1-9 acima e a N-alquilação, empregando-se um agente N-alquilante representado pela fórmula geral (XV) acima na presença de uma base tal como carbonato de

césio ou carbonato de potássio em um solvente inerte, e no caso de compostos que têm um grupo protetor, removendo-se de modo adequado o grupo protetor de modo habitual conforme a exigência da ocasião. Como o solvente inerte usado na N-
 5 alquilação pode ser ilustrado, por exemplo, acetonitrila, etanol, 1,2-dimetóxi-etano, tetraidrofurano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, um solvente de mistura deles e análogos. A temperatura de reação varia geralmente da temperatura ambiente à temperatura de refluxo e o tempo de
 10 reação geralmente varia de 10 minutos a 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação.

Dos compostos representados pela fórmula geral (I) acima da presente invenção, um composto em que R¹ representa
 15 um átomo de hidrogênio, por exemplo, pode também ser preparado de acordo com o procedimento abaixo:



em que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹², R¹⁴, R¹⁵, Q, Q², T, T², X, Y e Z têm os mesmos significados que foram definidos acima.

Processo 3-1

Um composto representado pela fórmula geral (XVII) acima pode ser preparado submetendo-se um composto representado pela fórmula geral (XVI) acima à hidrogenação catalítica, empregando-se um catalisador de paládio tal como paládio-pó de carbono em um solvente inerte para se remover o grupo benzila. Como o solvente usado na hidrogenação catalítica pode ser ilustrado, por exemplo, metanol, etanol, tetraidrofurano, acetato de etila de etila, um solvente de mistura deles e análogos. A temperatura de reação varia geralmente de 0°C à temperatura de refluxo e o tempo de reação geralmente varia de 1 hora a 2 dois dias, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação.

15 Processo 3-2

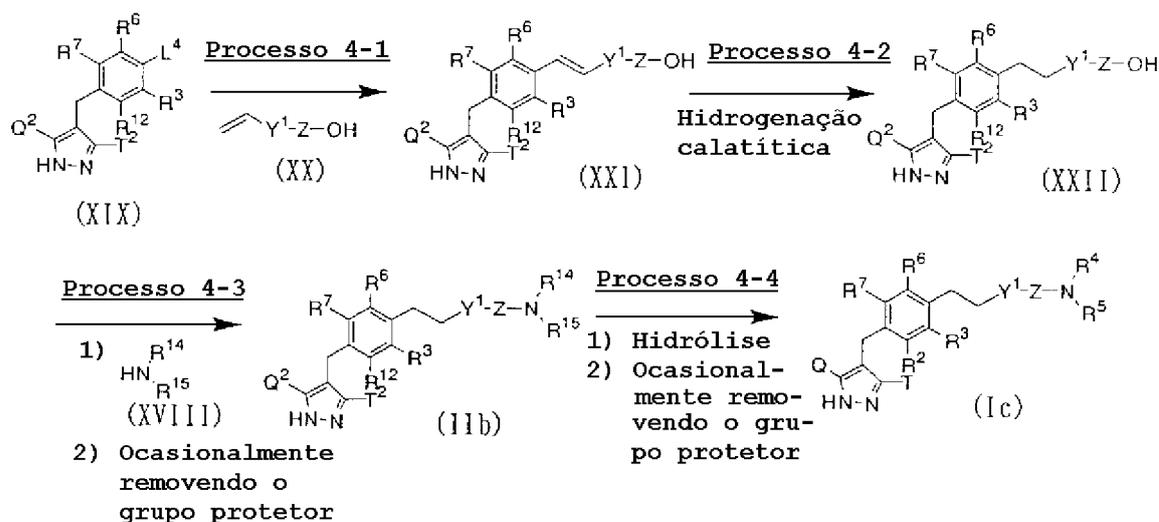
Um composto representado pela fórmula geral (IIa) acima da presente invenção pode ser preparado condensando-se um composto representado pela fórmula geral (XVII) acima com um derivado de amina representado pela fórmula geral (XVIII) acima na presença de um agente de condensação tal como cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)carbodiimida ou dicitcloexil-carbodiimida e na presença ou ausência de uma base tal como trietilamina ou N,N-diisopropil-etilamina em um solvente inerte depois de se acrescentar adequadamente 1-hidróxi-benzotriazol conforme for exigido pela ocasião. Como o solvente usado na reação de condensação pode ser ilustrado, por exemplo, N,N-dimetilformamida, diclorometano, tetraidrofurano, um solvente de mistura deles e análogos. A

temperatura de reação varia geralmente de 0°C à temperatura de refluxo, e o tempo de reação geralmente varia de 1 hora a dois dias, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação.

5 Processo 3-3

Um derivado de pirazol representado pela fórmula geral (Ib) acima da presente invenção pode ser preparado submetendo-se um composto representado pela fórmula geral (IIa) acima à hidrólise alcalina, e removendo-se o grupo protetor de modo habitual conforme a exigência da ocasião. Como o solvente usado para a reação de hidrólise pode ser ilustrado, por exemplo, metanol, etanol, tetraidrofurano, água, um solvente de mistura deles e análogos. Como a base pode ser ilustrado, por exemplo, hidróxido de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio e análogos. A temperatura de reação varia geralmente de 0°C à temperatura de refluxo, e o tempo de reação geralmente varia de 30 minutos a 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação. No caso de compostos que têm um grupo protetor em R¹², R¹⁴ e/ou R¹⁵ depois da hidrólise, o grupo protetor pode ser adequadamente removido de modo habitual tal como no processo 1-9.

Dos compostos representados pela fórmula geral (I) acima da presente invenção, um composto em que R¹ representa um átomo de hidrogênio; X representa uma ligação simples; e Y representa um grupo alquilenos C₂₋₆ ou um grupo alquenileno C₂₋₆, por exemplo, pode ser preparado de acordo com os procedimentos abaixo:



em que L^4 representa um grupo de saída tal como um átomo de cloro, um átomo de bromo, um átomo de iodo, um grupo trifluór-metano-sulfonilóxi ou análogos; Y^1 representa uma ligação simples ou um grupo alquilenos C_{1-4} ; e R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{12} , R^{14} , R^{15} , Q , Q^2 , T , T^2 e Z têm os mesmos significados que foram definidos acima.

Processo 4-1

Um derivado de pirazol representado pela fórmula geral (XXI) acima pode ser preparado submetendo-se um derivado de pirazol representado pela fórmula geral (XIX) acima à reação de Heck com um derivado de olefina representado pela fórmula geral (XX) acima, empregando-se um catalisador de paládio tal como paládio-pó de carbono, acetato de paládio, tetraquis (trifenilfosfino)-paládio, dibenzilideno-acetona-paládio ou dicloreto de bis(trifenilfosfino)paládio na presença ou ausência de um ligante fosfina tal como tris(2-metilfenil)fosfina ou trifenilfosfina e na presença de uma base tal como trietilamina, *tert*-butóxido de sódio, *tert*-butóxido de potássio ou fluoreto de

césio em um solvente inerte. Como o solvente usado na reação pode ser ilustrado, por exemplo, acetonitrila, tolueno, tetraidrofurano, um solvente de mistura deles e análogos. A temperatura de reação varia geralmente de 0°C à temperatura de refluxo, e o tempo de reação geralmente varia de 1 hora a 2 dias, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação.

Processo 4-2

Um composto representado pela fórmula geral (XXII) acima pode ser preparado submetendo-se um composto representado pela fórmula geral (XXI) acima à hidrogenação catalítica, empregando-se m catalisador de paládio tal como paládio-pó de carbono em um solvente inerte. Como o solvente usado na hidrogenação catalítica pode ser ilustrado, por exemplo, metanol, etanol, tetraidrofurano, acetato de etila de etila, um solvente de mistura deles e análogos. A temperatura de reação varia geralmente de 0°C à temperatura de refluxo, e o tempo de reação geralmente varia de 1 hora a 2 dias, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação.

Processo 4-3

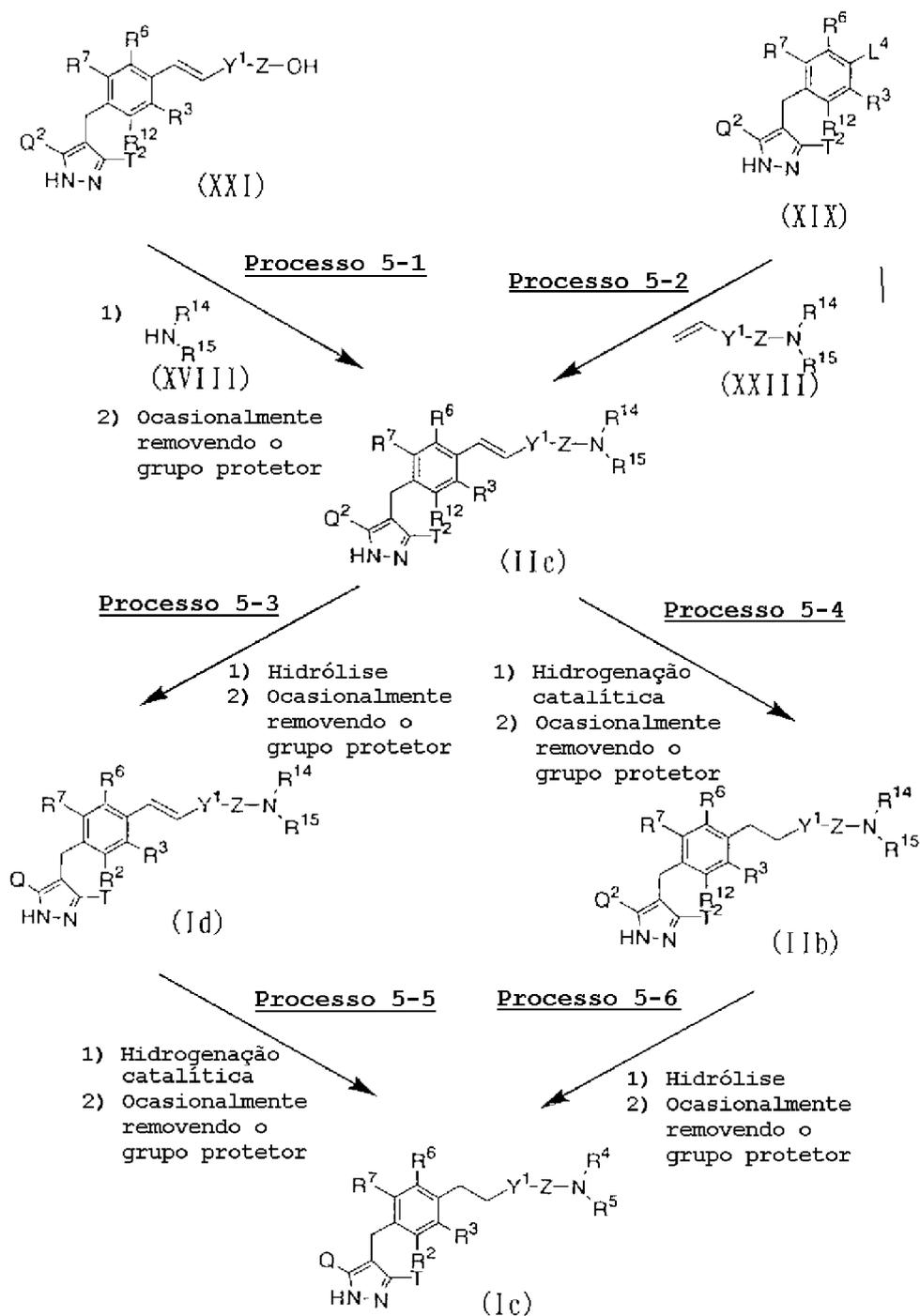
Um composto representado pela fórmula geral (IIb) acima da presente invenção pode ser preparado condensando-se um composto representado pela fórmula geral (XXII) acima com um derivado amina representado pela fórmula geral (XVIII) acima na presença de um agente de condensação tal como cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)carbodiimida ou dicitclo-hexil-carbodiimida e uma base tal como

trietilamina ou N,N-diisopropil-etilamina em um solvente inerte depois de se acrescentar adequadamente 1-hidróxi-benzotriazol conforme a ocasião possa exigir, e removendo-se de modo adequado o grupo protetor de modo habitual conforme a ocasião possa exigir. Como o solvente usado na reação de condensação pode ser ilustrado N,N-dimetilformamida, diclorometano, tetraidrofurano, uma mistura destes solventes e análogos. A temperatura de reação varia geralmente de 0°C à temperatura de refluxo, e o tempo de reação geralmente varia de 1 hora a 2 dias, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação.

Processo 4-4

Um derivado de pirazol representado pela fórmula geral (Ic) acima da presente invenção pode ser preparado submetendo-se um composto representado pela fórmula geral (IIb) acima à hidrólise alcalina, e removendo-se de modo adequado o grupo protetor de modo habitual conforme exigido pela ocasião. Como o solvente usado na reação de hidrólise pode ser ilustrado, por exemplo, metanol, etanol, tetraidrofurano, água, um solvente de mistura deles e análogos. Como a base pode ser ilustrado, por exemplo, hidróxido de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio e análogos. A temperatura de reação varia geralmente de 0°C à temperatura de refluxo, e o tempo de reação geralmente varia de 30 minutos a 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação. No caso de compostos que têm um grupo protetor em R¹², R¹⁴ e/ou R¹⁵ depois da hidrólise, o grupo protetor pode ser removido

adequadamente e de modo habitual conforme descrito no processo 1-9.



Na fórmula, L⁴, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹², R¹⁴, R¹⁵, Q, Q², T, T², Y¹ e Z têm os mesmos significados definidos

acima.

Processo 5-1

um composto representado pela fórmula geral (IIc) acima da presente invenção pode ser preparado condensando-se um composto representado pela fórmula geral (XXI) acima com um derivado amina representado pela fórmula geral (XVIII) acima na presença de um agente de condensação tal como cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)carbodiimida ou dicitclo-hexil-carbodiimida e uma base tal como trietilamina ou N,N-diisopropil-etilamina em um solvente inerte depois de adicionar de modo adequado 1-hidróxi-benzotriazol conforme exigido pela ocasião e removendo-se de modo adequado o grupo protetor de modo habitual conforme exigido pela ocasião. Como o solvente usado na reação de condensação pode ser ilustrado, por exemplo, N,N-dimetilformamida, diclorometano, tetraidrofurano, uma mistura destes solventes e análogos. A temperatura de reação varia geralmente de 0°C à temperatura de refluxo, e o tempo de reação geralmente varia de 1 hora a 2 dias, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação.

Processo 5-2

Um derivado de pirazol representado pela fórmula geral (IIc) acima da presente invenção pode ser preparado submetendo-se um derivado de pirazol representado pela fórmula geral (XIX) acima à reação de Heck com um derivado de olefina representado pela fórmula geral (XXIII) acima, empregando-se um catalisador de paládio tal como paládio-pó

de carbono, acetato de paládio, tetraquis(trifenilfosfino)paládio, dibenzilideno-acetona-paládio ou dicloreto de bis(trifenilfosfino)paládio na presença ou ausência de um ligante fosfina tal como tris(2-metilfenil)fosfina ou 5 trifenil-fosfina e na presença de uma base tal como trietilamina, *terc*-butóxido de sódio, *terc*-butóxido de potássio ou fluoreto de cézio em um solvente inerte. Como o solvente usado na reação pode ser ilustrado, por exemplo, acetonitrila, tolueno, tetraidrofurano, uma mistura destes 10 solventes e análogos. A temperatura de reação varia geralmente de 0°C à temperatura de refluxo e o tempo de reação geralmente varia de 1 hora a 2 dias, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação.

15 Processo 5-3

Um derivado de pirazol representado pela fórmula geral (Id) acima da presente invenção pode ser preparado submetendo-se um composto representado pela fórmula geral (IIc) acima à hidrólise alcalina, e removendo-se de modo 20 adequado o grupo protetor de modo habitual conforme seja exigido pela ocasião. Como o solvente usado na reação de hidrólise pode ser ilustrado, por exemplo, metanol, etanol, tetraidrofurano, água, uma mistura destes solventes e análogos. Como a base pode ser ilustrado, por exemplo, 25 hidróxido de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio e análogos. A temperatura de reação varia geralmente de 0°C à temperatura de refluxo, e o tempo de reação geralmente varia de 30 minutos a 1 dia, variando com base no material de

partida, solvente e temperatura de reação. No caso de compostos que têm um grupo protetor em R¹², R¹⁴ e/ou R¹⁵ depois da hidrólise, o grupo protetor pode ser adequadamente removido de modo habitual conforme o processo 1-9.

5 Processo 5-4

Um composto representado pela fórmula geral (IIb) acima pode ser preparado submetendo-se um composto representado pela fórmula geral (IIc) acima à hidrogenação catalítica, empregando-se um catalisador de paládio tal como
10 paládio-pó de carbono em um solvente inerte. Como o solvente usado na hidrogenação catalítica pode ser ilustrado, por exemplo, metanol, etanol, tetraidrofurano, acetato de etila, uma mistura destes solventes e análogos. A temperatura de reação varia geralmente de 0°C à temperatura de refluxo, e o
15 tempo de reação geralmente varia de 1 hora a 2 dias, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação.

Processo 5-5

Um composto representado pela fórmula geral (Ic)
20 acima da presente invenção pode ser preparado submetendo-se um composto representado pela fórmula geral (Id) acima à hidrogenação catalítica, empregando-se um catalisador de paládio tal como paládio-pó de carbono em um solvente inerte. Como o solvente usado na hidrogenação catalítica
25 pode ser ilustrado, por exemplo, metanol, etanol, tetraidrofurano, acetato de etila, uma mistura destes solventes e análogos. A temperatura de reação varia geralmente de 0°C à temperatura de refluxo e o tempo de

reação geralmente varia de 1 hora a 2 dias, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação.

Processo 5-6

5 Um derivado de pirazol representado pela fórmula geral (Ic) acima da presente invenção pode ser preparado submetendo-se um composto representado pela fórmula geral (IIb) acima à hidrólise alcalina, e removendo-se de modo adequado o grupo protetor de modo habitual, conforme exigido
10 pela ocasião. Como o solvente usado na reação de hidrólise pode ser ilustrado, por exemplo, metanol, etanol, tetraidrofurano, água, uma mistura destes solventes e análogos. Como a base pode ser ilustrado, por exemplo, hidróxido de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio e análogos. A
15 temperatura de reação varia geralmente de 0°C à temperatura de refluxo, e o tempo de reação geralmente varia de 30 minutos a 1 dia, variando com base no material de partida, solvente e temperatura de reação. No caso de compostos que têm um grupo protetor em R¹², R¹⁴ e/ou R¹⁵ depois da
20 hidrólise, o grupo protetor pode ser adequadamente removido de modo habitual conforme o processo 1-9.

Os compostos representados pela fórmula geral (I) acima da presente invenção, obtidos pelos processos de produção acima, podem ser isolados e purificados por meios
25 de separação convencionais tais como recristalização fracionada, purificação, empregando-se cromatografia, extração de solvente e extração de fase sólida.

Os derivados de pirazol representados pela fórmula

geral (I) acima da presente invenção podem ser convertidos em sais farmacologicamente aceitáveis deste de modo habitual. Exemplos de tais sais incluem sais de adição de ácido com ácidos minerais tais como o ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e análogos, sais de adição de ácido com ácidos orgânicos tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido propiônico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido maléico, ácido láctico, ácido málico ácido carbônico, ácido glutâmico, ácido aspártico e análogos, sais com bases inorgânicas tais como um sal de sódio, um sal de potássio e análogos, e sais com bases orgânicas tais como N-metil-D-glucmina, N,N'-dibenziletileno-diamina, 2-aminoetanol, tris(hidróxi-metil)aminometano, arginina, lisina e semelhantes.

Os compostos representados pela fórmula geral (I) acima da presente invenção incluem os solvatos deste com solventes farmacologicamente aceitáveis tais como etanol e água.

Dos derivados de pirazol representados pela fórmula geral (I) acima da presente invenção e dos promedicamentos deste, há dois isômeros geométricos em cada composto que tem uma ligação insaturada. Na presente invenção, pode ser empregado ou o isômero cis(Z) ou isômero trans(E).

Dos derivados de pirazol representados pela

fórmula geral (I) acima da presente invenção e dos promedicamentos deste, há dois isômeros óticos, isômero R e isômero S, em cada composto que tem um átomo de carbono assimétrico, com exclusão da porção glico-piranosilóxi ou da galacto-piranosilóxi. Na presente invenção pode ser empregado qualquer um dos isômeros, podendo também ser empregada uma mistura dos dois isômeros.

Um promedicamento de um composto representado pela fórmula geral (I) acima da presente invenção pode ser preparado introduzindo-se um grupo apropriado formador de um promedicamento em qualquer um ou mais grupos selecionados dentre um grupo hidróxi na porção glico-piranosila ou na porção galacto-piranosila, ou opcionalmente em R¹, R², R⁴ ou R⁵, um grupo amino cíclico no caso em que R¹ é um átomo de hidrogênio, e um grupo amino no caso em que R¹, R², R⁴ ou R⁵ é um substituinte que tem um grupo do amino do composto representado pela fórmula geral (I) acima, empregando-se um reagente correspondente para produzir um promedicamento tal como um composto haleto ou análogo de modo habitual, e em seguida isolando-se e purificando-se de modo adequado e de modo habitual conforme exigido pela ocasião. Como um grupo formador de um promedicamento usado em um grupo hidróxi ou um grupo amino, pode ser ilustrado, por exemplo, um grupo acila C₂₋₇, um grupo (acila C₂₋₇) substituído por alcóxi C₁₋₆, um grupo (acila C₂₋₇) substituído por alcóxi-carbonila C₂₋₇, um grupo alcóxi-carbonila C₂₋₇, um grupo (alcóxi-carbonila C₂₋₇) substituído por arila, um grupo (alcóxi-carbonila C₂₋₇) substituído por alcóxi C₁₋₆ ou análogos. Como um grupo

formador de um promedicamento usado em um grupo amino cíclico pode ser ilustrado, por exemplo, um grupo acila C₂₋₇, um grupo (acila C₂₋₇) substituído por alcóxi C₁₋₆, um grupo (acila C₂₋₇) substituído por alcóxi-carbonila C₂₋₇, um grupo alcóxi-carbonila C₂₋₇, um grupo (alcóxi-carbonila C₂₋₇ substituído por alcóxi C₁₋₆, um grupo (acilóxi C₂₋₇)metila, um grupo 1-(acilóxi C₂₋₇)etila, um grupo (alcóxi-carbonila C₂₋₇)oximetila, um grupo 1-[(alcóxi-carbonila C₂₋₇)óxi]etila, ou análogos. O termo "grupo acila C₂₋₇" significa um grupo acila de cadeia reta ou ramificada tendo de 2 a 7 átomos de carbono tal como um grupo acetila, um grupo propionila, um grupo butirila, um grupo isobutirila, um grupo valerila, um grupo pivaloíla, um grupo hexanoíla ou análogos; e o termo "grupo (acila C₂₋₇) substituído por alcóxi C₁₋₆" significa o grupo acila C₂₋₇ acima substituído pelo grupo alcóxi C₁₋₆ acima; o termo "grupo (acila C₂₋₇) substituído por alcóxi-carbonila C₂₋₇" significa o grupo acila C₂₋₇ acima substituído por alcóxi-carbonila C₂₋₇ acima; o termo "grupo (alcóxi-carbonila C₂₋₇) substituído por arila" significa o grupo alcóxi-carbonila C₂₋₇ acima substituído pelo grupo arila acima, tal como um grupo benzilóxi-carbonila; o termo "grupo (alcóxi-carbonila C₂₋₇) substituído por alcóxi C₁₋₆" significa o grupo alcóxi-carbonila C₂₋₇ acima substituído pelo grupo alcóxi C₁₋₆ acima; o termo "grupo (acilóxi C₂₋₇)metila" significa um grupo hidróxi-metila O-substituído pelo grupo acila C₂₋₇ acima; o termo "grupo 1-(acilóxi C₂₋₇)etila" significa um grupo 1-hidróxi-etila O-substituído pelo grupo acila C₂₋₇ acima; o termo "grupo (alcóxi-carbonila C₂₋

7)oximetila" significa um grupo hidroximetila substituído pelo grupo alcóxi-carbonila C₂₋₇ acima; e o termo "1-[(alcóxi-carbonila C₂₋₇)óxi]etila" significa um grupo 1-hidróxi-etila O-substituído pelo grupo (cicloalquila C₃₋₇)oxicarbonila acima. Além disso, como um grupo formador de um promedicamento pode ser ilustrado um grupo glicopiranosila ou um grupo galacto-piranosila. Estes grupos, por exemplo, são, de preferência, introduzidos no grupo hidróxi na 4^a ou na 6^a posição do grupo glicopiranosila ou do grupo galacto-piranosila, sendo mais preferível que sejam introduzidos no grupo hidróxi na 4^a ou 6^a posição do grupo glicopiranosila.

Os derivados de pirazol representados pela fórmula geral (I) acima da presente invenção, por exemplo, apresentaram uma atividade inibidora possante sobre o SGLT1 humano em um teste de confirmação de atividade inibidora em um SGLT1 humano, conforme descrito abaixo, e exerceram uma atividade inibidora excelente de aumento do nível sangüíneo de glicose no rato. Assim, os derivados de pirazol representados pela fórmula geral (I) acima da presente invenção apresentam uma atividade inibidora excelente de SGLT1 no intestino delgado e pode inibir de modo notável o aumento do nível sangüíneo de glicose e/ou reduzir o nível sangüíneo de galactose por inibição ou retardamento da absorção de glicose e galactose. Portanto, uma composição farmacêutica compreendendo como um ingrediente ativo um derivado de pirazol representado pela fórmula geral (I) acima da presente invenção, um sal farmaceuticamente

aceitável deste e um promedicamento deste é extremamente útil como um agente para a inibição de hiperglicemia pós-prandial, um agente para a inibição do avanço da tolerância diminuída a glicose (IGT) ou da glicemia diminuída em jejum 5 (IFG) para diabetes em um paciente, e um agente para a prevenção ou o tratamento de uma doença associada com hiperglicemia tal como diabetes, tolerância diminuída a glicose, glicemia diminuída em jejum, complicações diabéticas (retinopatia, neuropatia, nefropatia, úlcera, 10 macroangiopatia, por exemplo), obesidade, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercoleste-rolemia, hipertrigliceridemia, distúrbio do metabolismo de lipídios, aterosclerose, hipertensão, falência cardíaca congestiva, edema, hiperuricemia, gota ou análogos, que é relacionada com a 15 atividade de SGLT1 no intestino delgado, e um agente para a prevenção ou o tratamento de uma doença associada com o aumento do nível sanguíneo de galactose, tal como a galactosemia.

Além disso, os compostos da presente invenção 20 podem ser usados adequadamente em combinação com pelo menos um membro selecionado de medicamentos diferentes de inibidores de SGLT2. Exemplos dos medicamentos que podem ser usados em combinação com os compostos da presente invenção incluem um intensificador de sensibilidade a insulina, um 25 inibidor de absorção de glicose, uma biguanida, um intensificador de secreção de insulina, um inibidor de SGLT2, uma insulina ou análogo de insulina, um antagonista de receptor de glucagon, um estimulante de quinase de

receptor de insulina, um inibidor de tripeptidil peptidase II, um inibidor de dipeptidil peptidase IV, um inibidor de tirosina fosfatase-1B de proteína, um inibidor de glicogênio fosforilase, um inibidor de glicose 6-fosfatase, um inibidor de frutose-bisfosfatase, um inibidor de piruvato desidrogenase, um inibidor de gliconeogênese hepática, D-quirositol, um inibidor de glicogênio sintase quinase-3, peptídeo-1 semelhante a glucagon, um análogo de peptídeo-1 semelhante a glucagon, um agonista de peptídeo-1 semelhante a glucagon, amilina, um análogo de amilina, um agonista de amilina, um inibidor de aldose reductase, um inibidor de formação de produtos finais de glicação avançada, um inibidor de proteína quinase C, um antagonista de receptor de ácido γ -aminobutírico, um antagonista de canal de sódio, um inibidor de fator NDF-KB de transcrição, um inibidor de lipídio peroxidase, um inibidor de dipeptidase de ácido N-acetilado α -ligado, fator de crescimento I semelhante a insulina, fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), análogo de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, por exemplo), fator de crescimento epidermal (EGF), fator de crescimento nervoso, um derivado de carnitina, uridina, 5-hidróxi-1-metil-hidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexide, Y-128, antidiarréicos, catárticos, um inibidor de reductase de hidróxi-metilglutarila coenzima A, um derivado do ácido fíbrico, um agonista de β_3 -adrenoceptor, um inibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferase, probcol, um agonista de receptor de hormônio de tireóide, um inibidor de absorção de

colesterol, um inibidor de lipase, um inibidor de proteína de transferência de triglicerídeos microssômicos, um inibidor de lipoxigenase, um inibidor de carnitina palmitoil-transferase, um inibidor de esqualeno sintase, um
5 intensificador de receptor de lipoproteína de baixa densidade, um derivado de ácido nicotínico, um seqüestrante de ácido biliar, um inibidor de co-transportador de sódio/ácido biliar, um inibidor de proteína de transferência de éster de colesterol, um supressor de apetite, um inibidor
10 de enzima conversora de angiotensina, um inibidor de endopeptidase neutra, um antagonista de receptor de angiotensina II, um inibidor de enzima conversora de endotelina, um antagonista de receptor de endotelina, um agente diurético, um antagonista de cálcio, um agente anti-
15 hipertensivo vasodilatador, um agente bloqueador simpático, um agente anti-hipertensivo de atuação central, um agonista de α_2 -adrenoceptor, um agente anti-plaquetas, um inibidor de síntese do ácido úrico, um agente uricosúrico e um alcalinizante urinário.

20 No caso de empregos do composto da presente invenção em combinação com uma ou mais medicamentos acima, a presente invenção inclui tanto formas de dosagem de administração simultânea em foram de um preparado único como preparados separados de modo a serem administrados pela
25 mesma via ou por vias diferentes e administração a intervalos de dosagem diferentes em foram de preparados separados de modo a se empregar a mesma via de administração ou vias de administração diferentes. Uma combinação

farmacêutica compreendendo o composto da presente invenção e o(s) medicamento(s) acima inclui tanto formas de dosagem em forma de um único preparado como em forma de preparados separados para combinação conforme mencionado acima.

5 Os compostos da presente invenção podem atingir efeitos mais vantajosos do que os efeitos aditivos na prevenção ou tratamento das doenças acima quando se empregam adequadamente em combinação com o um ou mais medicamentos acima. Além disso a dose de administração pode ser reduzida
10 em comparação com qualquer um dos medicamentos administrados isoladamente, ou podem ser evitados ou reduzidos os efeitos adversos dos medicamentos co-administrados, exceto pelos inibidores de SGLT1.

Os compostos concretos como os medicamentos usados
15 para combinação e as doenças preferíveis a serem tratadas são exemplificados abaixo. No entanto, a presente invenção não é limitada a eles e os compostos concretos incluem compostos livres deste e sais farmacologicamente aceitáveis deste ou outros.

20 Como intensificadores de sensibilidade a insulina, são ilustrados agonistas receptores γ ativados por proliferador de peroxissoma, tais como troglitazona, cloridrato de pioglitazona, maleato de rosiglitazona, darglitazona sódica, GI-262570, isaglitazona, LG-100641, NC-
25 2100, T-174, DRF-2189, CLX-0921, CS-011, GW-1929, ciglitazona, englitazona de sódio e NIP-221, agonistas de receptor α ativados por proliferador de peroxissoma tais como GW-9578 e BM-170744, agonistas de receptor α/γ ativados

por proliferador de peroxissoma tais como GW-409544, KRP-297, NN-622, CLX-0940, LR-90, 8B-219994, DRF-4158 e DRF-MDX8, agonistas de receptor X retinóide tais como ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754 e bexaroteno, e
5 outros intensificadores de sensibilidade a insulina tais como reglixane, ONO-5816, MBX-102, CRE-1625, FK-614, CLX-0901, CRE-1633, NN-2344, BM-13125, BM-501050, HQL-975, CLX-0900, MBX-668, MBX-675, 8-15261, GW-544, AZ-242, LI-510929, AR-H049020 e GW-501516. Os intensificadores de sensibilidade
10 a insulina são usados, de preferência, para diabetes, tolerância diminuída a glicose, complicações diabéticas, obesidade, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercoleste-
rolemia, hipertrigliceridemia, distúrbio do metabolismo de lipídios ou aterosclerose, sendo mais preferível para
15 diabetes, tolerância diminuída a glicose ou hiperinsulinemia, pois melhora o distúrbio da transdução do sinal de insulina nos tecidos periféricos e melhora a absorção de glicose pelos tecidos a partir do sangue, levando à redução do nível sangüíneo de glicose.

20 Como inibidores de absorção de glicose são ilustrados compostos diferentes dos inibidores de SGLT1, tais como inibidores de α -glicosidase, tais como acarbose, voglibose, miglitol, CKD-711, emiglitate, MDL-25,637, camiglibose e MDL-73,945, e inibidores α -amilase tais como
25 AZM-127. Os inibidores de absorção de glicose são usados de preferência, para diabetes, tolerância diminuída a glicose, complicações diabéticas, obesidade ou hiperinsulinemia, sendo mais preferível, para tolerância diminuída a glicose,

pois inibe a digestão enzimática gastrintestinal de carboidratos contidos nos alimentos e inibe ou retarda a absorção da glicose para o interior do corpo.

Como biguanidas são ilustrados fenformina, 5 cloridrato de buformina, cloridrato de metformina ou análogos. As biguanidas são usadas, de preferência, para diabetes, tolerância diminuída a glicose, complicações diabéticas ou hiperinsulinemia, sendo mais preferível para diabetes, tolerância diminuída a glicose ou hiperinsu- 10 linemia, pois reduz o nível sangüíneo de glicose pelos efeitos inibidores sobre a gliconeogênese hepática, acelera os efeitos de glicólise anaeróbia nos tecidos ou melhora os efeitos sobre a resistência a insulina nos tecidos periféricos.

15 Como intensificadores de secreção de insulina são ilustrados tolbutamida, cloropropamida, tolazamida, acetoexamida, gliclopiramida, gliburide (glibenclamida), gliclazida, 1-butil-3-metanilil-uréia, carbutamida, glibor- nurida, glipizida, gliquidona, glisoxapide, glibutiazol, 20 glibuzole, gliexamida, gliroidine sódica, glipinamida, fenbutamida, tolciclâmida, glimepiride, nateglinide, miti- glinide cálcica hidratada, repaglinide ou análogos. Além disso, os intensificadores de secreção de insulina incluem ativadores de glicoquinase tais como RO-28-1675. Os 25 intensificadores de secreção de insulina são usados, de preferência, para diabetes, tolerância diminuída a glicose ou complicações diabéticas, sendo mais preferível para diabetes ou tolerância diminuída a glicose pois reduz o

nível sanguíneo de glicose por atuar sobre as células β pancreáticas e intensificar a secreção de insulina.

Como inibidores de SGLT2 são ilustrados T-1095 e os compostos descritos nas publicações de patentes japonesas
5 Nos. Hei10-237089 e 2001-288178, e nas publicações internacionais Nos. W001/16147, W001/27128, W001/68660, W001/74834, W001/74835, W002/28872, W002/36602, W002/44192, W002/53573 etc. Os inibidores de SGLT2 são usados de preferência para diabetes, tolerância diminuída a glicose,
10 complicações diabéticas, obesidade ou hiperinsulinemia, e sendo mais preferível para diabetes, tolerância diminuída a glicose, obesidade, ou hiperinsulinemia pois reduz o nível sanguíneo de glicose por inibição da reabsorção de glicose no túbulo renal proximal.

15 Como insulina ou análogos de insulina são ilustrados insulina humana, insulina derivada de animais ou análogos de insulina humana ou derivada de animais ou análogos. Estes preparados são usados, de preferência, para diabetes, tolerância diminuída a glicose, ou complicações
20 diabéticas, sendo mais preferível para diabetes ou para tolerância diminuída a glicose.

Como antagonistas de receptor de glucagon, são ilustrados BAY-27-9955, NNC-92-1687 ou análogos; como estimulantes de quinase de receptor de insulina são
25 ilustrados TER-17411, L-783281, KRX-613 ou análogos; como inibidores de as tripeptidil peptidase II são ilustrados UCL-1397 ou análogos; como inibidores de dipeptidil peptidase IV, NVP-DPP728A, TSL-225, P-32/98 ou análogos;

como inibidores de proteína tirosina fosfatase 1B são ilustrados PTP-112, OC-86839, PNU-177496 ou análogos; como inibidores de glicogênio fosforilase são ilustrados NN-4201, CP-368296 ou análogos; como inibidores de frutose-
5 bisfosfatase são ilustrados R-132917 ou análogos; como inibidores de piruvato desidrogenase são ilustrados AZD-7545 ou análogos; como inibidores de gliconeogênese hepática são ilustrados FR-225659 ou análogos; como análogos ao peptídeo-1 semelhante a glucagon são ilustrados exendin-4-, CJC-1131 ou
10 análogos; como agonistas de peptídeo 1 semelhante a glucagon são ilustrados AZM-134, LY-315902 ou análogos; e como amilina, análogos de amilina ou agonistas de amilina são ilustrados acetato de pramlintide ou análogos. Estes medicamentos, inibidores de glicose-6-fosfatase, D-quino-
15 insitol, inibidores de glicogênio sintase quinase-3 e peptídeo 1 semelhante a glucagon são usados, de preferência, para diabetes, tolerância diminuída a glicose, complicações diabéticas ou hiperinsulinemia, sendo mais preferível para diabetes ou tolerância diminuída a glicose.

20 Como inibidores de aldose reductase são ilustrados ascorbil, gamolenato, tolrestat, epalrestat, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, fidarestat, sorbinil, ponalrestat, isarestat, zenarestat, minalrestat, metossorbinil, AL-1567, imirestat, M-16209, TAT, AD-5467,
25 zopolrestat, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811, lindolrestat ou análogos. Os inibidores de aldose reductase são, de preferência, usados para complicações diabéticas pois inibem a aldose reductase e reduzem o acúmulo excessivo

intracelular de sorbitol em trajeto de poliol acelado que estão em uma contínua hiperglicêmica contínua nos tecidos em complicações diabéticas.

Como inibidores da formação de produtos finais de glicação avançada são ilustrados piridoxamina, OPB-9195, ALT-946, ALT-711, primagedine cloridrato de ou análogos. Os inibidores de formação de produtos finais de glicação avançada são de preferência usados para complicações diabéticas pois inibem a formação de produtos finais de glicação avançada que são acelados em contínua condição de hiperglicêmica em diabetes e reduzem o dano celular.

Como inibidores de proteína quinase C são ilustrados LY-333531, midostaurina ou análogos. Os inibidores de proteína quinase C são de preferência usados para complicações diabéticas pois inibem a atividade da proteína quinase C que é acelerada em uma condição hiperglicêmica contínua em diabetes.

Como antagonistas de receptor de ácido γ -aminobutírico, são ilustrados topiramato e análogos; como antagonistas de canal de sódio são ilustrados cloridrato de mexiletina, oxcarbazepina ou análogos; como inibidores de fator NF- κ B de transcrição são ilustrados dexlipotam ou análogos; como inibidores de lipídio peroxidase são ilustrados mesilato de tirilazad ou análogos; como inibidores de dipeptidase de ácido N-acetilado α -ligado são ilustrados GPI-5693 ou análogos; e como derivados de carnitina são ilustrados cloridrato de levacecarnina, cloreto de levocarnitina, levocarnitina, ST-261 ou análogos.

Estes medicamentos, fator de crescimento I semelhante a insulina, fator de crescimento derivado de plaquetas, análogos de fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento epidermal, fator de crescimento nervoso, uridina, 5-hidróxi-1-metil-hidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexide e Y-128 são usados, de preferência, para complicações diabéticas.

Como antidiarréicos ou catárticos são ilustrados polycarbofil cálcio, tanoato de albumina, subnitrito de bismuto ou análogos. Estes medicamentos são, de preferência, usados para diarreia, constipação ou análogos que acompanham diabetes ou análogos.

Como inibidores de reductase de hidróxi-metilglutarila coenzima A são ilustrados cerivastatina sódica, pravastatina sódica, lovastatina, simvastatina, fluvastatina sódica, hidrato de atorvastatina cálcica, SC-45355, SQ-33600, CP83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BAY-X-2678, BAY-10-2987, pitavastatina cálcica, rosuvastatina cálcica, colestolona, dalvastatina, acitemate, mevastatina, crilvastatina, BMS-180431, BMY-21950, glenvastatina, carvastatina, BMY-22089, bervastatina ou análogos. Os inibidores de reductase de hidróxi-metilglutarila coenzima A são usados de preferência para hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, distúrbio do metabolismo de lipídios ou aterosclerose, sendo mais preferível para hiperlipidemia, hipercolesterolemia ou aterosclerose pois reduz o nível de colesterol sanguíneo inibindo a reductase de hidróxi-metilglutarila coenzima A.

Como derivados de ácido fíbrico são ilustrados bezafibrato, beclobrato, binifibrato, ciprofibrato, clino-
fibrato, clofibrato, clofibrato de alumínio, ácido
clofíbrico, etofibrato, fenoibrato, gemfibrozil, nicofi-
5 brato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato,
AHL-157 ou análogos. Os derivados do ácido fíbrico são
usados, de preferência, para hiperinsulinemia, hiperli-
pidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, distúrbio
do metabolismo de lipídios ou aterosclerose, sendo mais
10 preferível para hiperlipidemia, hipertrigliceridemia ou
aterosclerose pois ativam a lipase da lipoproteína hepática
e aumentam a oxidação dos ácidos graxos, levando à redução
do nível sangüíneo de triglicerídeos.

Como agonistas de β_3 -adrenoceptor são ilustrados
15 BRL-28410, SR-58611A, ICI-198157, ZD-2079, BMS-194449, BRL-
37344, CP-331679, CP-114271, L-750355, BMS-187413, SR-
59062A, BMS-210285, LY-377604, SWR-0342SA, AZ-40140, SB-
226552, D-7114, BRL-35135, FR-149175, BRL-26830A, CL-316243,
AJ-9677, GW-427353, N-5984, GW-2696, YM178 ou análogos. Os
20 agonistas de β_3 -adrenoceptor são usados, de preferência para
obesidade, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolestero-
lemia, hipertrigliceridemia ou distúrbio do metabolismo de
lipídios, sendo mais preferível para obesidade o
hiperinsulinemia pois estimula β_3 -adrenoceptor no tecido
25 adiposo e aumenta a oxidação dos ácidos graxos, levando à
indução de dispêndio de energia.

Como inibidores de acil-coenzima A colesterol
aciltransferase são ilustrados 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-5 283546, YM-17E, lecimibide, 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004, eflucimibe ou análogos. Os inibidores de acil-coenzima A colesterol aciltransferase são usados, de preferência, para hiperlipidemia, hiper-colesterolemia, hipertrigliceridemia ou distúrbio do metabolismo de 10 lipídios, sendo mais preferível para hiperlipidemia ou hiper-colesterolemia, pois reduz o nível sangüíneo de colesterol por inibir a acil-coenzima A colesterol aciltransferase.

Como agonistas de receptor de hormônio de tireóide 15 são ilustrados liotironina sódica, levotiroxina sódica, KB-2611 ou análogos; como inibidores de absorção de colesterol são ilustrados ezetimibe, SCH-48461 ou análogos; como inibidores de lipase são ilustrados orlistat, ATL-962, AZM, 131, RED 103004 ou análogos; como inibidores de carnitina 20 palmitoil-transferase são ilustrados etomoxir ou análogos; como inibidores de esqualeno sintase são ilustrados SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856 ou análogos; como derivados de ácido nicotínico são ilustrados ácido nicotínico, nicotinamida, nicomol, 25 niceritrol, acipimox, nicorandil ou análogos; como seqüestrantes de ácidos biliares são ilustrados colestiramina, colestilan, cloridrato de colesevelam, GT-102-279 ou análogos; como inibidores de co-transportador de sódio/ácido

biliar são ilustrados 264W94, S-8921, SD-5631 ou análogos; e como inibidores de proteína de transferência de éster de colesterol são ilustrados PNU-107368E, SC-795, JTT-705, CP-529414 ou análogos. Estes medicamentos probcol, inibidores
5 de proteína de transferência de triglicerídeos microssomais, inibidores de lipoxigenase e intensificadores de receptor de lipoproteína de baixa densidade são de preferência usados para hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertriglicéridemia ou distúrbio do metabolismo de lipídios.

10 Como supressores de apetite são ilustrados inibidores de reabsorção de monoaminas, inibidores de reabsorção de serotonina, estimulantes de liberação e serotonina, agonistas de serotonina (especialmente agonistas de 5HT_{2c}), inibidores de reabsorção de noradrenalina,
15 estimulantes de liberação de noradrenalina, agonistas de α_1 -adrenoceptor, agonistas de β_2 -adrenoceptor, agonistas de dopamina, antagonistas de receptor canabinóide, antagonistas de receptor de ácido γ -aminobutírico, antagonistas de H₃-histamina, L-histidina leptina, análogos de leptina,
20 agonistas de receptor de leptina, agonistas de receptor de melanocortina (especialmente os agonistas de MC4-R), hormônio estimulador de α -melanócito, transcrição regulada por cocaína e anfetamina, proteína de mogno, agonistas de enterostatina, calcitonina, peptídeo relacionado com o gene
25 de calcitonina, bombesina, agonistas de colecistoquinina (especialmente os agonistas CCK-A), hormônio liberador de corticotropina, análogos do hormônio liberador de corticotrofina, agonistas do hormônio liberador de

corticotropina, urocortina, somatostatina, análogos de somatostatina, agonistas de receptor de somatostatina, peptídeo ativador de adenilato ciclase pituitária, fator neurotrófico derivado do cérebro, fator neurotrófico ciliar, 5 hormônio liberador de tirotropina, neurotensina, sauvagina, antagonistas de neuropeptídeo Y, antagonistas de peptídeo opióide, antagonistas de galanina, antagonistas do hormônio concentrador de melanina, inibidores de proteína relacionada com agouti e antagonistas de receptor de orexina.

10 Concretamente, como inibidores de reabsorção de monoaminas são ilustrados mazindol ou análogos; como inibidores de reabsorção de serotonina são ilustrados cloridrato de dexfenfluramina, fenfluramina, cloridrato de sibutramina, maleato de fluvoxamina, cloridrato de sertralina ou 15 análogos; como agonistas de serotonina são ilustrados inotriptano, (+)-norfenfluramina ou análogos; como inibidores de reabsorção de noradrenalina são ilustrados bupropion, GW-32069 ou análogos; como estimulantes de liberação de noradrenalina são ilustrados rolipram, YM-992 20 ou análogos; como agonistas de β 2-adrenoceptor são ilustrados anfetamina, dextroamfetamina, fentermina, benzfetamina, metanfetamina, fendimetrazina, fenmetrazina, dietilpropion, fenil-propanolamina, clobenzorex ou análogos; como agonistas de dopamina são ilustrados ER 230, doprexina, 25 mesilato de bromocriptina ou análogos; como antagonistas de receptor canabinóide são ilustrados rimonabant ou análogos; como antagonistas de receptor do ácido γ aminobutírico são ilustrados topiramato ou análogos; como antagonistas de H₃

histamina são ilustrados GT-2394 ou análogos; como leptina são ilustrados leptina, análogos de leptina ou agonistas de receptor de leptina, LY-355101 ou análogos; como agonistas de colecistoquinina (especialmente os agonistas CCK-A) são
5 ilustrados SR-146131, SSR-12518D, BP-3.200, A-71623, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854, A-71378 ou análogos; e como antagonistas de neuropeptídeo Y são ilustrados SR-120819A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01, J-115814 ou
10 análogos. Os supressores de apetite são usados de preferência para diabetes, tolerância diminuída a glicose, complicações diabéticas, obesidade, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, distúrbio do metabolismo de lipídios, aterosclerose, hipertensão,
15 falência cardíaca congestiva, edema, hiperuricemia ou gota, sendo o mais preferível para obesidade, pois estimula ou inibe as atividades de monoaminas intracerebrais ou peptídeos bioativos no sistema regulador central do apetite e suprime o apetite, levando à redução da absorção de
20 energia.

Como inibidores de enzima conversora de angiotensina são ilustrados captopril, maleato de enalapril, alacepril, cloridrato de delapril, ramipril, lisinopril, cloridrato de imidapril, cloridrato de benazepril,
25 monidrato de ceronapril, cilazapril, fosinopril sódico, perindopril erbumina, moveltipril cálcico, cloridrato de quinapril, cloridrato de espirapril, cloridrato de temocapril, trandolapril, zofenopril cálcico, cloridrato de

moexipril, rentiapril ou análogos. Os inibidores de enzima conversora de angiotensina são de preferência usados para complicações diabéticas ou hipertensão.

5 Como inibidores de endopeptidase neutra são ilustrados omapatrilat, MDL 100240, fasidotril, sampatrilat, GW 660511X, mixanpril, SA 7060, E 4030, SLV 306, ecadotril ou análogos. Os inibidores de endopeptidase neutra são de preferência usados para complicações diabéticas ou hipertensão.

10 Como antagonistas de receptor de angiotensina II são ilustrados candesartan cilexetil, candesartan cilexetil/cloridro-tiazida, losartan potássico, mesilato de eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartan, tasosartan, KT-3-671, GA-0113, 15 RU-64276, EMD-90423, BR-9701 ou análogos. Os antagonistas de receptor de angiotensina II são de preferência usados para complicações diabéticas ou hipertensão.

20 Como inibidores de enzima conversora de endotelina são ilustrados CGS-31447, CGS-35066, SM-19712 ou análogos; como antagonistas de receptor de endotelina são ilustrados L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, sitaxsentan sódico, BMS-193884, darusentan, TBC-3711, bosentan, tezosentan sódico, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, 25 enlasentan, BMS 207940 ou análogos. Estes medicamentos são de preferência usados para complicações diabéticas ou hipertensão, sendo mais preferível para hipertensão.

Como agentes diuréticos são ilustrados clortalí-

dona, metolazona, ciclopentiazida, triclorometiazida, cloridrotiazida, hidroflumetiazida, benzil-cloridrotiazida, penflutizida, metilclotiazida, indapamida, tripamida, mefrusida, azosemida, ácido etacrínico, torasemida, 5 piretanida, furosemida, bumetanida, meticrana, canrenoato de potássio, espironolactona, triamterena, aminofilina, cloridrato de cicletanina, LLU- α , PNU-80873A, isosorbida, D-manitol, D-sorbitol, frutose, glicerina, acetazolamida, metazolamida, FR-179544, OPC-31260, lixivaptan, cloridrato 10 de conivaptan ou análogos. Os medicamentos diuréticos são de preferência usados para complicações diabéticas, hipertensão, falência cardíaca congestiva ou edema, sendo mais preferível para hipertensão, falência cardíaca congestiva ou edema, pois reduz a pressão sanguínea ou 15 melhora o edema aumentando a excreção urinária.

Como antagonistas de cálcio são ilustrados aranidipina, cloridrato de efonidipina, cloridrato de nicardipina, cloridrato de barnidipina, cloridrato de benidipina, cloridrato de manidipina, cilnidipina, 20 nisoldipina, nitrendipina, nifedipina, nilvadipina, felodipina, besilato de amlodipina, pranidipina, cloridrato de lercanidipina, isradipina, elgodipina, azelnidipina, lacidipina, cloridrato de vatanidipina, lemildipina, cloridrato de diltiazem, maleato de clentiazem, cloridrato 25 de verapamil, S-verapamil, cloridrato de fasudil, cloridrato de bepridil, cloridrato de galopamil ou análogos; como agentes anti-hipertensivos vasodilatadores são ilustrados indapamida, cloridrato de todralazina, cloridrato de

hidralazina, cadralazina, budralazina ou análogos; como agentes de bloqueio simpático são ilustrados cloridrato de amosulalol, cloridrato de terazosina, cloridrato de bunazosina, cloridrato de prazosina, mesilato de doxazosina, 5 cloridrato de propranolol, atenolol, tartarato de metoprolol, carvedilol, nipradilol, cloridrato de celiprolol, nebivolol, cloridrato de betaxolol, pindolol, cloridrato de tertatolol, cloridrato de bevantolol, maleato de timolol, cloridrato de carteolol, hemifumarato de bisoprolol, 10 malonato de bopindolol, nipradilol, sulfato de penbutolol, cloridrato de acebutolol, cloridrato de tilisolol, nadolol, urapidila, indoramina ou análogos; como agentes anti-hipertensivo de atuação central são ilustrados reserpina ou análogos; e como agonistas de α_2 -adrenoceptor são ilustrados 15 cloridrato de clonidina, metildopa, CHF-1035, acetato de guanabenz, cloridrato de guanfacina, moxonidina, lofexidina, cloridrato de talipexol ou análogos. Estes medicamentos são usados de preferência para hipertensão.

Como agentes anti-plaquetas são ilustrados cloridrato de ciclopídina, dipiridamol, cilostazol, icosapentato 20 de etila, cloridrato de sarpogrelato, dicloridrato de dilazep, trapidila, beraprost sódico, aspirina ou análogos. Os agentes anti-plaquetas são de preferência usados para aterosclerose ou falência cardíaca congestiva.

25 Como inibidores da síntese do ácido úrico são ilustrados alopurinol, oxipurinol ou análogos; como agentes uricosúricos são ilustrados benzbromarona, probenecid ou análogos; e como alcalinizantes urinários são ilustrados

carbonato ácido de sódio, citrato de potássio, citrato de sódio ou análogos. Estes medicamentos são de preferência usados para hiperuricemia ou gota.

No caso de usos em combinação com medicamentos diferentes de inibidores de SGLT2, no uso para diabetes, por exemplo, é preferível a combinação com pelo menos um membro do grupo que consiste em um intensificador de sensibilidade a insulina, um inibidor de absorção de glicose, uma biguanida, um intensificador de secreção de insulina, um inibidor de SGLT2, uma insulina ou análogo de insulina, um antagonista de receptor de glucagon, um estimulante de quinase de receptor de insulina, um inibidor de tripeptidil peptidase II, um inibidor de dipeptidil peptidase IV, um inibidor de fosfatase 1B de proteína tirosina, um inibidor de glicogênio fosforilase, um inibidor de glicose-6-fosfatase, um inibidor de frutose-bisfosfatase, um inibidor de piruvato desidrogenase, um inibidor de gliconeogênese hepática, D-quirositol, um inibidor de glicogênio sintase quinase 3, um peptídeo-1 semelhante a glucagon, um análogo de peptídeo-1 semelhante a glucagon, um agonista de peptídeo-1 semelhante a glucagon, amilina, um análogo de amilina, um agonista de amilina e um supressor de apetite; é mais preferível a combinação com pelo menos um membro do grupo que consiste em um intensificador de sensibilidade a insulina, uma biguanida, um intensificador de secreção de insulina, um inibidor de SGLT2, uma insulina ou análogo de insulina um antagonista de receptor de glucagon, um estimulante de quinase de receptor de insulina, um inibidor

de tripeptidil peptidase II, um inibidor de dipeptidil peptidase IV, um inibidor de fosfatase-1B de tirosina de proteína, um inibidor de glicogênio fosforilase, um inibidor de glicose-6-fosfatase, um inibidor de frutose-bisfosfatase, um inibidor de piruvato desidrogenase, um inibidor de gliconeogênese hepática, D-quirositol, um inibidor de glicogênio sintase quinase-3, um peptídeo 1 semelhante a glucagon, um análogo de peptídeo-1 semelhante a glucagon, um agonista de peptídeo-1 semelhante a glucagon, amilina, um análogo de amilina e um agonista de amilina; sendo o mais preferível a combinação com pelo menos um membro do grupo que consiste em um intensificador de sensibilidade a insulina, uma biguanida, um intensificador de secreção de insulina, um inibidor de SGLT2 e uma insulina ou análogo de insulina. De modo análogo, no uso para complicações diabéticas, é preferível a combinação com pelo menos um membro do grupo que consiste em um intensificador de sensibilidade a insulina, um inibidor de absorção de glicose, uma biguanida, um intensificador de secreção de insulina, um inibidor de SGLT2, uma insulina ou análogo de insulinas, um antagonista de receptor de glucagon, um estimulante de quinase de receptor de insulina, um inibidor de tripeptidil peptidase II um inibidor de dipeptidil peptidase IV, um inibidor de fosfatase-1B de proteína tirosina, um inibidor de glicogênio fosforilase, um inibidor de glicose-6-fosfatase, um inibidor de frutose bisfosfatase, um inibidor de piruvato desidrogenase, um inibidor de gliconeogênese hepática, D-quirositol, um inibidor de

glicogênio sintase quinase-3, peptídeo-1 semelhante a glucagon, um análogo de peptídeo-1 semelhante a glucagon, um agonista de peptídeo-1 semelhante a glucagon, amilina, um análogo de amilina, um agonista de amilina, um inibidor de aldose reductase, um inibidor de formação de produtos finais de glicação avançada, um inibidor de proteína quinase C, um antagonista de receptor de ácido γ -aminobutírico, um antagonista de canal de sódio, um inibidor de fator NDF-KB de transcrição, um inibidor de lipídio peroxidase, um inibidor de dipeptidase de ácido N-acetilado α -ligado, fator de crescimento I semelhante a insulina, fator de crescimento derivado de plaquetas, análogo de fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento epidermal, fator de crescimento nervoso, um derivado de carnitina, uridina, 5-hidróxi-1-metil-hidantoína, EGB-761, bimoclomol, suloxide, Y-128, um inibidor de enzima conversora de angiotensina, um inibidor de endopeptidase neutra, um antagonista de receptor de angiotensina II, um inibidor de enzima conversora de endotelina, um antagonista de receptor de endotelina e um agente diurético; sendo mais preferível a combinação com pelo menos um membro do grupo que consiste em um inibidor de aldose reductase, um inibidor de enzima conversora de angiotensina, um inibidor de endopeptidase neutra e um antagonista de receptor de angiotensina II. Além disso no uso para obesidade, é preferível a combinação com pelo menos um membro do grupo que consiste em um intensificador de sensibilidade a insulina, um inibidor de absorção de glicose, uma biguanida, um intensificador de

secreção de insulina, um inibidor de SGLT2, uma insulina ou análogo de insulina, um antagonista de receptor de glucagon, um estimulante de quinase de receptor de insulina, um inibidor de tripeptidil peptidase II, um inibidor de dipeptidil peptidase IV, um inibidor de tirosina fosfatase-1B de proteína, um inibidor de glicogênio fosforilase, um inibidor de glicose 6-fosfatase, um inibidor de frutose-bisfosfatase, um inibidor de piruvato desidrogenase, um inibidor de gliconeogênese hepática, D-quiuroinsitol, um inibidor de glicogênio sintase quinase-3, peptídeo-1 semelhante a glucagon, um análogo de peptídeo-1 semelhante a glucagon, um agonista de peptídeo-1 semelhante a glucagon, amilina, um análogo de amilina, um agonista de amilina, um agonista de β_3 -adrenoceptor e um supressor de apetite; sendo mais preferível a combinação com pelo menos um membro do grupo que consiste em um inibidor de SGLT2, um agonista de β_3 -adrenoceptor e um supressor de apetite.

Quando as composições farmacêuticas da presente invenção são empregadas no tratamento prático, empregam-se diversas formas de dosagem dependendo dos usos deste. Como exemplos de formas de dosagem são ilustrados pós, grânulos, grânulos finos, xaropes secos, comprimidos cápsulas, injeções, soluções, unguentos, supositórios, cataplasmas e análogos, podendo eles ser administrados por via oral ou parenteral. As composições farmacêuticas da presente invenção também incluem formulação de liberação sustentada incluindo formulação gastrintestinal mucoadesiva (publicações internacionais Nos. WO99/10010, WO99/26606, e a

publicação de patente japonesa No. 2001-2567, por exemplo).

Estas composições farmacêuticas podem ser preparadas misturando-se ou diluindo-se ou dissolvendo-se com um aditivo farmacêutico adequado tal como excipientes, desintegradores, aglutinantes, lubrificantes, diluentes, tampões, isotonicidades, anti-sépticos, agentes umectantes, emulsificantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes, auxiliares de dissolução e análogos, e preparando-se a mistura de acordo com métodos convencionais. No caso dos usos do composto da presente invenção em combinação como(s) medicamento(s) diferentes de inibidores de SGLT1, eles podem ser preparados preparando-se cada ingrediente ativo individualmente ou os ingredientes ativos em conjunto.

Quando as composições farmacêuticas da presente invenção são empregadas no tratamento prático, a dosagem de um composto representado pela fórmula geral (I) acima, um sal farmacêuticamente aceitável deste ou um promedicamento deste, na medida que o ingrediente ativo é adequadamente decidido dependendo da idade, sexo, peso corporal e gravidade de sintomas e tratamento de cada paciente, o que se encontra aproximadamente dentro dos limites de 0,1 e 1,000 mg por dia por ser humano adulto no caso da administração oral e aproximadamente dentro dos limites de 0,01 a 300 mg por dia por ser humano adulto no caso de administração parenteral, podendo a dose diária ser dividida em uma a diversas doses por dias e administradas adequadamente. Portanto, no caso dos usos do composto da presente invenção em combinação com o(s) medicamento(s)

diferentes dos inibidores de SGLT1, a dosagem do composto da presente invenção pode ser reduzida, dependendo da dosagem do(s) medicamento(s) diferente de inibidores de SGLT1.

Exemplos

5 A presente invenção é ilustrada com mais detalhes por meio dos Exemplos de Referência, Exemplos e Exemplos de Teste abaixo. No entanto, a presente invenção não é limitada a eles.

Exemplo de Referência 1

10 2-Amino-2-metilpropionamida

A uma solução de ácido 2-benzilóxi-carbonilamino-2-metil-propiónico (1 g) e, N,N-dimetilformamida (10 mL) acrescentou-se 1-hidróxi-benzotriazol (0,63 g), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida (1,21 g),
15 trietilamina (1,76 mL) e solução aquosa de amônia a 28% (2 mL), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi vertida em água, sendo a mistura resultante extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 0,5 mol/l,
20 água, solução aquosa de hidróxido de sódio a 1 mol/l, água e salmoura sucessivamente e foi secada sobre sulfato de sódio anidro. Removeu-se o solvente a pressão reduzida, obtendo-se 2-benzilóxi-carbonilamino-2-metilpropionamida (0,26 g). Este material foi dissolvido em metanol (5 mL). À solução
25 acrescentou-se paládio a 10%/pó de carbono (30 mg), sendo a mistura agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante 3 horas. O material insolúvel foi removido por filtração e

concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (0,11 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm:

1,5 (6H, s), 1,9 (2H, brs), 6,83 (1H, brs), 7,26
5 (1H, brs).

Exemplo de Referência 2

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

A uma suspensão de hidreto de sódio (60%, 3,85 g) em tetraidrofurano (250 mL), acrescentou-se 3-oxo-pentanoato
10 de 4-metila (15,2 g), sendo a mistura agitada a 0°C durante 10 minutos. À mistura de reação acrescentou-se uma solução de brometo de 4-bromobenzila (20 g) em tetraidrofurano (100 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. À mistura de reação acrescentou-se água, sendo
15 a mistura de reação extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido a pressão reduzida. A uma solução do resíduo em tolueno (10 mL) acrescentou-se monoidrato de hidrazina (8,01 g), e a mistura foi agitada a 100°C de um
20 dia para o outro. Depois de se resfriar a mistura de reação até a temperatura ambiente, removeu-se o solvente a pressão reduzida. Ao resíduo acrescentou-se acetato de etila (20 mL), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Os cristais precipitados foram coletados por
25 filtração. Os cristais coletados foram lavados com água e n-hexano sucessivamente, e secados a 40°C a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (11,5 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm:

1,07 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,75-2,9 (1H, m), 3,55 (2H, s), 7,05-7,15 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m).

Exemplo de Referência 3

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-bromofenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

A uma suspensão de 4-[(4-bromofenil)metil]-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona (5,0 g) em diclorometano (50 mL) acrescentaram-se acetobromo- α -D-glicose (7,0 g), cloreto de benziltri(n-butil)amônio (5,3 g) e solução aquosa a 5 mol/L de hidróxido de sódio (8,5 mL), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A fase orgânica foi separada e o solvente foi removido a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: n-hexano/acetato de etila = 1/1), obtendo-se o composto título (4,12 g)

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,1-1,25 (6H, m), 1,86 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,85-2,95 (1H, m), 3,58 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,64 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,8-3,95 (1H, J =), 4,15 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,2 Hz), 4,32 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 3,9 Hz), 5,15-5,35 (3H, m), 5,53 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,95-7,05 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m).

Exemplo de Referência 4

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxioprop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-bromofenil)metil]-5-isopropil-1H-

pirazol (3,0 g) e ácido 3-butenóico (1,0 g) em acetonitrila (15 mL) acrescentaram-se trietilamina (2,4 g), acetato de paládio (II) (0,11 g) e tris(2-metilfenil)fosfina (0,29 g), fazendo-se a mistura refluir de um dia para o outro
 5 protegida contra luz. O solvente foi removido a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: acetato de etil-diclorometano/metanol = 10/1), obtendo-se o composto título (1,74 g).

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,84 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,8-2,95 (1H, m), 3,2-3,3 (2H, m), 3,59 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,66 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,18 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 1,8 Hz), 4,33 (1H,
 15 dd, J = 12,3 Hz, 3,8 Hz), 5,15-5,35 (3H, m), 5,4-5,5 (1H, m), 6,2-6,3 (1H, m), 6,4-6,5 (1H, m), 7,0-7,1 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m).

Exemplo de Referência 5

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-({4-
 20 [(1E)-2-carboxivinil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de um modo análogo ao descrito no exemplo de Referência 4, empregando-se ácido acrílico em vez do ácido 3-butenóico.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

25 1,19 (6H, d, J = 7,3Hz), 1,84 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,85-3,0 (1H, m), 3,66 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,73 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 4,2 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 2,2 Hz), 4,34 (1H, dd, J =

12,6 Hz, 4,1 Hz), 5,15-5,35 (3H, m), 5,5 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,4 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,15-7,2 (2H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,71 (1H, d, J = 15,7 Hz).

Exemplo 1

5 4-({4-[3-(Carbamoil-metilcarbamoil)propil]fenil} metil)-3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]fenil} metil)-5-isopropil-1H-pirazol (0,34 g) em N,N-dimetilformamida (1 mL) acrescentaram-se cloridrato de glicinamida (0,12 g), 1-hidróxi-benzotriazol (0,09 g), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida (0,15 g) e trietilamina (0,27 g), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. O material insolúvel foi removido por
10 filtração. Ao filtrado foi acrescentada uma solução aquosa a 5 mol/L de hidróxido de sódio (0,5 mL), sendo a mistura agita à temperatura ambiente durante 1 hora. O material insolúvel foi removido por filtração, e o filtrado foi purificado por cromatografia de coluna de fase inversa
15 preparatória (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μ m, 120 Å, 20 x 50 mm, taxa de fluxo de 30 mL/minuto gradiente linear, água/acetonitrila = 90/10-10/90), obtendo-se 4-({4-[(1E)-3-(carbamoil-metilcarbamoil)prop-1-enil]fenil}metil)-3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol (0,03 g). Este
20 material foi dissolvido em metanol (1 mL). À solução acrescentou-se paládio a 10%/pó de carbono (0,01 g), e agitou-se a mistura à temperatura ambiente ob uma atmosfera de hidrogênio durante 3 horas. O material insolúvel foi

removido por filtração, e o solvente do filtrado foi removido a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (0,02 g).

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

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

Exemplo 2

10 4-([4-(3-Carbamoil-propil)fenil]metil)-3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de um modo análogo ao descrito no exemplo 1, empregando-se cloreto de amônio em vez de cloridrato de glicinamida.

15 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,3-3,45 (4H, m), 3,6-3,8 (3H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 3

20 4-([4-[3-(2-Carbamoil-etilcarbamoil)propil]fenil] metil)-3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 1, empregando-se 3-aminopropionamida em vez do cloridrato de glicinamida.

25 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,15 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,4 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,56 (2H, t, J = 7,5

Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (6H, m), 3,6-3,9 (4H, m),
5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 4

4-({4-[3-(2-Amino-etilcarbamoil)propil]fenil}metil)-3-(β -D-
5 glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de um modo análogo
ao descrito no exemplo 1, empregando-se cloridrato de N-
benzilóxi-carbonil-1,2-diaminoetano em vez de cloridrato de
glicinamida.

10 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J
= 7,6 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,8 (2H, t, J = 6,1
Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,2-3,4 (6H, m), 3,6-3,9 (4H, m),
5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

15 Exemplo 5

4-({4-[3-(2-Amino-propil-carbamoil)propil]fenil} metil)-3-
(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de um modo análogo
ao descrito no exemplo 1, empregando-se cloridrato de N-
20 benzilóxi-carbonil-1,3-diamino-propano em vez de cloridrato
de glicinamida.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,6-1,7 (2H, m), 1,8-1,95 (2H,
m), 2,17 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,68
25 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,22 (2H, t, J = 6,7
Hz), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m),
7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 6

4-({4-[3-(4-Amino-butilcarbamoil)propil]fenil} metil)-3-(β -
D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de um modo análogo
5 ao descrito no exemplo 1, empregando-se cloridrato de N-
benzilóxi-carbonil-1,4-diaminobutano em vez de cloridrato de
glicinamida.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,45-1,65 (4H, m), 1,8-1,95 (2H,
10 m), 2,16 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,83
(2H, t, J = 7,0 Hz), 2,85-3,0 (1H, m), 3,17 (2H, t, J = 6,6
Hz), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m),
7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 7

15 4-[(4-{3-((S)-1-Carbamoil-2-(4-hidróxi-fenil)etil-
carbamoil]propil}fenil)metil]-3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-
isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de um modo análogo
ao descrito no Exemplo 1, empregando-se cloridrato de L-
20 tirosino amida em vez de cloridrato de glicinamida.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,7-1,8 (2H, m), 2,1-2,2 (2H, m),
2,44 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 13,9 Hz, 9,3
Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,04 (1H, dd, J = 13,9 Hz, 5,5 Hz),
25 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 4,57 (1H, dd, J = 9,3,
5,5 Hz), 5,0-5,1 (1H, m), 6,65-6,75 (2H, m), 6,95-7,15 (6H,
m).

Exemplo 8

4-([4-(3-(Benzilcarbamoilpropil)fenil]metil)-3-(β -D-glico-
piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de um modo análogo
5 ao descrito no Exemplo 1, empregando-se benzilamina em vez
de cloridrato de glicinamida.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,22 (2H, t,
J = 7,5 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,8-2,95 (1H, m),
10 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 4,33 (2H, s), 5,0-5,1
(1H, m), 7,0-7,15 (4H, m), 7,15-7,45 (5H, m).

Exemplo 9

3-(β -D-Glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-([4-(3-(fenetil-
carbamoilpropil)fenil]metil)-1H-pirazol

15 O composto título foi preparado de um modo análogo
ao descrito no Exemplo 1, empregando-se fenetilamina em vez
de cloridrato de glicinamida.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 2,12 (2H, t,
20 J = 7,5 Hz), 2,51 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,77 (2H, t, J = 7,5
Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (6H, m), 3,6-3,9 (4H, m),
5,0-5,15 (1H, m), 6,95-7,05 (2H, m), 7,05-7,3 (7H, m).

Exemplo 10

3-(β -D-Glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-([4-[3-(3-
25 piridilmetilcarbamoil)propil]fenil]metil)-1H-pirazol

O composto título foi preparado de um modo análogo
ao descrito no Exemplo 1, empregando-se 3-picolilamina em
vez de cloridrato de glicinamida.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,22 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 4,37 (2H, s), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m), 7,35-7,45 (1H, m), 7,7-7,8 (1H, m), 8,4-8,45 (1H, m), 8,45-8,5 (1H, m).

Exemplo 11

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-[(4-{3-[2-(2-piridil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-1H-pirazol

10 O composto título foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 1, empregando-se 2-(2-aminoetil)piridina em vez de cloridrato de glicinamida.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

15 1,1-1,15 (6H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 2,11 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,51 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85-3,0 (3H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,52 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 6,95-7,15 (4H, m), 7,2-7,35 (2H, m), 7,7-7,8 (1H, m), 8,4-8,5 (1H, m).

Exemplo 12

20 3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-[(4-{3-[2-(dimetilamino)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-1H-pirazol

O composto título foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 1, empregando-se N,N-dimetil-etileno-diamina em vez de cloridrato de glicinamida.

25 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,25 (6H, s), 2,42 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,57 (2H,

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

Exemplo 13

5 3-(β -D-Glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-[(4-{3-[2-(morfolin-4-il)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-1H-pirazol

O composto título foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 1, empregando-se 4-(2-amino-etil) morfolina em vez de cloridrato de glicinamida.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

10 1,05-1,2 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,17 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,4-2,55 (6H, m), 2,58 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (6H, m), 3,6-3,9 (8H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 14

15 3-(β -D-Glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-{2-[bis(2-hidróxi-etil)amino]etilcarbamoil}propil)fenil]metil]-1H-pirazol

20 O composto título foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 1, empregando-se N,N-bis(2-hidróxi-etil)-etilenodiamina em vez de cloridrato de glicinamida.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

25 1,1-1,15 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,18 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,5-2,7 (8H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,3-3,4 (4H, m), 3,5-3,9 (8H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 15

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-{3-[bis(2-hidróxi-etil)amino]propilcarbamoil}propil)fenil]metil]-1H-pirazol

5 O composto título foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 1, empregando-se N,N-bis(2-hidróxi-etil)-1,3-diamino-propano em vez de cloridrato de glicinamida.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

10 1,05-1,2 (6H, m), 1,6-1,75 (2H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,5-2,75 (8H, m), 2,8-2,95 (1H, m), 3,21 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5-3,9 (8H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,0-7,2 (4H, m).

Exemplo 16

15 3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-[(4-{3-[3-(dimetilamino)propilcarbamoil}propil}fenil)metil]-1H-pirazol

O composto título foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 1, empregando-se N,N-dimetil-1,3-diamino-propano em vez de cloridrato de glicinamida.

20 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,6-1,75 (2H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,16 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,22 (6H, s), 2,3-2,35 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,17 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 17

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[2-(imidazol-1-il)etil-carbamoil}propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 1, empregando-se 1-(2-aminoetil)imidazol em vez de cloridrato de glicinamida.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

5 1,1-1,15 (6H, m), 1,8-2,0 (4H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,14 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,3-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 4,03 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,0-5,1 (1H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,0-7,15 (5H, m), 7,6-7,7 (1H, m).

10 Exemplo 18

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-4-({4-[3-(2-hidroxietil)-
carbamoilpropil}fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 1, empregando-se 2-aminoetanol em vez
15 de cloridrato de glicinamida.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,27 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,3-3,5 (4H, m), 3,57 (2H, t, J =
20 5,9 Hz), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 19

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[2-hidróxi-1-(hidróxi
metil)etil]-carbamoilpropil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-
pirazol

25 O composto título foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 1, empregando-se 2-amino-1,3-propano-
diol em vez de cloridrato de glicinamida.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,21 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,3-3,45 (4H, m), 3,55-3,95 (9H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

5

Exemplo 20

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[2-hidróxi-1-hidróxi-metil-1-(metil)etil]-carbamoilpropil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

10 O composto título foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 1, empregando-se 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol em vez de cloridrato de glicinamida.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

15 1,1-1,15 (6H, m), 1,22 (3H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,9 (8H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 21

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[2-hidróxi-1,1-bis-(hidróxi-metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

20

O composto título foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 1, empregando-se tris(hidróxi-metil)amino-metano em vez de cloridrato de glicinamida.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

25 1,1-1,2 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,23 (2H, t, 7,5 Hz), 2,59 (2H, t, J = 7,6 H), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (10H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 22

4-[(4-{3-[(S)-1-(Carbamoil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

5 O composto título foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 1, empregando-se cloridrato de L-alanina amida em vez de cloridrato de glicinamida.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,32(3H, d, J = 7,2 Hz), 1,8-
10 1,95 (2H, m), 2,15-2,25 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz),
2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 4,32
(1H, q, J = 7,2 Hz), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 23

4-[(4-{3-[(S)-1-Carbamoil-2-hidróxi-etil-carbamoil]propil}fenil)metil]-3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 1, empregando-se cloridrato de L-serina amida em vez de cloridrato de glicinamida.

20 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,2-2,23 (2H, m),
2,59 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45
(4H, m), 3,6-3,9 (6H, m), 4,4 (1H, t, J = 5,2 Hz), 5,0-5,1
(1H, m), 7,05-7,15 (4H, m).

25 Exemplo 24

4-[(4-{3-[1-(Carbamoil-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 1, empregando-se 2-amino-2-metilpropionamida em vez de cloridrato de glicinamida.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

5 1,05-1,2 (6H, m), 1,44 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m),
2,18 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,85-
2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1
(1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 25

10 4-[(4-{3-[2-(Acetilamino)etilcarbamoil]propil}fenil) metil]-
3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 1, empregando-se N-acetiletileno-diamina em vez de cloridrato de glicinamida.

15 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,8-1,95 (5H, m), 2,16 (2H, t, J
= 7,6 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,2-
3,45 (8H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,0-7,15
(4H, m).

20 Exemplo 26

4-[(4-[(1E)-3-Carbamoilprop-1-enil]fenil)metil]-3-(β -D-
glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (32 g) em N,N-dimetilformamida (1 mL) acrescentaram-se cloreto de amônio (8 mg), 1-hidróxi-benzotriazol (9 mg), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida (15 mg) e trietilamina (21 mg), sendo a

25

mistura agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. O material insolúvel foi removido por filtração, acrescentou-se solução aquosa a 5 mol/L de hidróxido de sódio (0,5 mL) ao filtrado e agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 1 hora. O material insolúvel foi removido por filtração e o filtrado foi purificado por cromatografia de coluna de fase inversa preparatória (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 µm, 120 Å, 20 x 50 mm, taxa de fluxo de 30 mL/minuto gradiente linear, água/acetonitrila = 90/10-10/90), obtendo-se o composto título (7 mg).

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 2,8-2,95 (1H, m), 3,05-3,15 (2H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 6,15-6,35 (1H, m), 6,48 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m).

Exemplo 27

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-[(1E)-2-[2-hidróxi-1-hidróxi-metil-1-(metil)etilcarbamoil]vinil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de um modo análogo ao descrito no exemplo 26, empregando-se 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol e 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-2-carboxivinil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol em vez de cloreto de amônio e de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,3 (3H, s), 2,85-2,95 (1H, m),
3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (8H, m), 5,05-5,15 (1H, m), 6,64
(1H, d, J = 15,9 Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,4-7,5 (3H, m).

5

Exemplo 28

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-[(1E)-2-[2-hidróxi-1,1-bis-
(hidróxi-metil)etilcarbamoil]vinil}fenil)metil]-5-isopropil-
1H-pirazol

O composto título foi preparado de um modo análogo
10 ao descrito no exemplo 26, empregando-se tris(hidroximetil-
aminometano e 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-2-carboxivinil]fenil}metil)-5-isopropil-1H
-pirazol em vez de cloreto de amônio e de 3-(2,3,4,6-tetra-
O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1
15 -enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45
(4H, m), 3,67 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,3 Hz), 3,7-3,9 (9H,
m), 5,05-5,15 (1H, m), 6,69 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,24 (2H,
20 d, J = 8,3 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,48 (1H, d, J =
15,7 Hz).

Exemplo 29

4-[(4-[(1E)-2-[1-Carbamoil-1-(metil)etilcarbamoil]
vinil}fenil)metil]-3-(β-D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-
1H-pirazol

25

O composto título foi preparado de um modo análogo
ao descrito no exemplo 26, empregando-se 2-amino-2-metilpro-
pionamida e 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosiló-

xi)-4-({4-[(1E)-2-carboxivinil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol em vez de cloreto de amônio e de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol, respectivamente.

5 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,52 (6H, s), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,67 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 5,1 Hz), 3,7-3,9 (3H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 6,6 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,4-7,5 (3H, m).

10 Exemplo 30

3-(β -D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-(2-hidróxi-etil-carbamoil)-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

A uma solução de ácido 2-benzilóxi-carbonilamino-
 15 2-metil-propiónico (0,5 g) em diclorometano (5 mL) acrescentaram-se cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil) carbodiimida (0,61 g), 1-hidróxi-benzotriazol (0,43 g) e 2-aminoetanol (1,16 g), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. À mistura de reação
 20 acrescentou-se água e extraiu-se a mistura resultante com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio e salmoura sucessivamente, e secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida e o resíduo foi
 25 dissolvido em metanol (5 mL). À solução acrescentou-se paládio a 10%/pó de carbono (0,10 g), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio durante 4 horas. O material insolúvel foi

removido por filtração e o solvente do filtrado foi removido a pressão reduzida, obtendo-se 2-(2-amino-2-metil-propionil-amino)etanol (0,11 g). A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]fenil} metil)-5-isopropil-1H-pirazol (70 mg) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL) acrescentaram-se cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)carbodiimida (32 mg), 1-hidróxi-benzotriazol (23 mg) e 2-(2-amino-2-metil-própio-nilamino)etanol (0,11 g), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. O material insolúvel foi removido por filtração acrescentou-se uma solução aquosa a 5 mol/L de hidróxido de sódio (0,25 mL) ao filtrado, agitando-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 1 hora. À mistura acrescentou-se ácido acético (0,09 mL), diluindo-se a mistura com água (1 mL). O material insolúvel foi removido por filtração, sendo o filtrado purificado por cromatografia de coluna de fase inversa preparatória (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μ L, 120 Å, 20 x 50 mm, taxa de fluxo de 30 mL/minuto gradiente linear, água/metanol = 90/10-10/90), obtendo-se 3-(β -D-glico-piranosilóxi)-4-(4-{(1E)-3-[1-(2-hidróxi-etil-carbamoil)-1-metiletilcarbamoil]prop-1-enil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (14 mg). Este material foi dissolvido em metanol (0,5 mL). À solução acrescentou-se paládio a 10%/pó de carbono (7 mg), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio durante 2 horas. O material insolúvel foi removido por filtração e o solvente

do filtrado foi removido a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (11 mg).

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m),
 5 2,19 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85-
 2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (6H, m), 3,56 (2H, t, J = 5,8 Hz),
 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 31

4-[(4-{3-[1-Carbamoilmetilcarbamoil-1-
 10 (metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-3-(β-D-glico-
 piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 30, empregando-se cloridrato de glicinamida e trietilamina em vez de 2-amino-etanol.

15 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, t, J
 = 7,5 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,85-2,95 (1H, m),
 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (6H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-
 7,15 (4H, m).

20 Exemplo de Referência 6

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-
 bromofenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 3, empregando-se aceto-
 25 bromo-α-D-galactose em vez de acetobromo-α-D-glicose.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,17 (6H, d, J = 7,3 Hz), 1,88 (3H, s), 1,99 (3H,
 s), 2,02 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,8-2,95 (1H, m), 3,59 (1H,

d, $J = 16,0$ Hz), 3,66 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 4,05-4,25 (3H, m), 5,1 (1H, dd, $J = 10,4$ Hz, 3,5 Hz), 5,35-5,45 (2H, m), 5,57 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,95-7,05 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m).

5

Exemplo de Referência 7

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-((4-
[(1E)-3-carboxioprop-1-enil]fenil)metil)-5-isopropil-1H-
pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao
10 descrito no Exemplo de Referência 4, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-bromofenil)-metil]-5-isopropil-1H-pirazol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-bromofenil)-metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

15

RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,83 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,00 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,8-2,95 (1H, m), 3,26 (2H, d, $J = 6,9$ Hz), 3,6 (1H, d, $J = 16,2$ Hz), 3,69 (1H, d, $J = 16,2$ Hz), 4,05-4,3 (3H, m), 5,1 (1H, dd, $J = 10,1$ Hz, 3,5 Hz),
20 5,3-5,5 (3H, m), 6,2-6,3 (1H, m), 6,45 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 10,0-12,0 (1H, br).

Exemplo 32

3-(β -D-Galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[2-hidróxi-1-hidróxi-
metil-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-
isopropil-1H-pirazol

25

O composto título foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 1, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-((4-[(1E)-3-carboxioprop-1

-enil]fenil} metil)-5-isopropil-1H-pirazol e 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxioprop-1-enil]fenil} metil)-5-isopropil-1H-pirazol e cloridrato de glicinamida, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,22 (3H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 3,6 Hz), 3,55-3,8 (10H, m) 3,85-3,9 (1H, m), 5,05-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 33

4-[(4-{3-[1-Carbamoil-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}fenil} metil]-3-(β -D-galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 1, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxioprop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e 2-amino-2-metil-propionamida em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxioprop-1-enil]fenil} metil)-5-isopropil-1H-pirazol e cloridrato de glicinamida, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,44 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,57 (2H, r, J = 7,6 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J = 9,7 Hz, 3,4 Hz), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-3,8 (5H, m), 3,85-3,9 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 34

4-({4-[3-(2-Amino-etilsulfamoil)propil]fenil}metil)-3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

Uma suspensão de alilsulfonato de sódio (2,0 g) em
5 cloreto de tionila (10,4 mL) foi aquecida a 70°C e agitada
durante 1,5 dias. O material insolúvel foi removido por
filtração e o solvente do filtrado foi removido a pressão
reduzida. O resíduo obtido foi dissolvido em tetraidrofurano
seco (10 mL), sendo então o solvente removido a pressão
10 reduzida. O resíduo obtido foi novamente dissolvido em
tetraidrofurano seco (10 mL) e o solvente foi removido a
pressão reduzida, obtendo-se o cloreto de alilsulfonila
(1,26 g). A uma suspensão de cloridrato de N-benzilóxi-
carbonil-1,2-diaminoetano (0,82 g) e trietilamina (0,63 g)
15 em diclorometano (5 mL) acrescentou-se cloreto de
alilsulfonila (0,25 g) à temperatura ambiente, sendo a
mistura agitada de um dia para o outro. A reação foi extinta
com a adição de água, e a fase orgânica da mistura
resultante foi separada. A fase orgânica foi lavada com
20 ácido clorídrico a 1 mol/L, uma solução aquosa saturada de
carbonato ácido de sódio e salmoura sucessivamente e secada
sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a
pressão reduzida, obtendo-se N-(2-benzilóxi-carbonilamino-
etil)alilsulfonamida (82 mg). Este material foi dissolvido
25 em acetonitrila (0,25 mL). À solução acrescentou-se 3-
(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-bromo-
fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (70 mg), trietilamina
(57 mg), acetato de paládio (II) (3 mg) e tris(2-

metilfenil)fosfina (7 mg), e fez-se a mistura refluir protegida contra luz. O solvente foi removido a pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em metanol (0,5 mL). A esta solução acrescentou-se uma solução aquosa a 5 mol/L de hidróxido de sódio (0,25 mL), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. O material insolúvel foi removido por filtração, e o filtrado foi purificado por cromatografia de coluna de fase inversa preparatória (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 µL, 120 Å, 20 x 50 mm, taxa de fluxo de 30 mL/minuto gradiente linear, água/metanol = 90/10-10/90), obtendo-se 4-({4-[(1E)-3-(2-benzilóxi-carbonilaminoetil sulfamoil)-prop-1-enil]fenil}metil)-3-(β-D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol (14 g). Este material foi dissolvido em metanol (0,5 mL). À solução acrescentou-se paládio a 10%/pó de carbono (5 mg), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio durante 3 horas. O material insolúvel foi removido por filtração e o solvente do filtrado foi removido a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (10 mg).

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

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

Exemplo 35

4-[(4-{3-[1-Carbamoil-1-(metil)etilsulfamoil]-propil}-fenil)metil]-3-(β-D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

A uma suspensão de sal 2-amino-2-metil-propionato de benzila do ácido p-toluenossulfônico (Tetrahedron, 1991,

Vol. 47, NO. 2, pp. 259-270; 3,9 g) e trietilamina (2,7 g) em diclorometano (15 mL) acrescentou-se cloreto de alilsulfonila (0,75 g) à temperatura ambiente, sendo a mistura agitada de um dia para o outro. A reação foi extinta
5 acrescentando-se água, e a fase orgânica da mistura resultante foi separada. A fase orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 mol/L, uma solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio e salmoura sucessivamente, e secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a
10 pressão reduzida, obtendo-se N-[1-benzilóxi-carbonil-1-(metil)-etil]alilsulfonamida (0,48 g). A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-bromo-fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (0,40 g), N-[1-benzilóxi-carbonil-1-(metil)etil]alil sulfonamida (0,48 g)
15 em acetonitrila (1 mL) foi acrescentado trietilamina (0,32 g), acetato de paládio (II) (14 mg) e tris(2-metil-fenil)fosfina (39 mg), fazendo-se a mistura refluir de um dia para o outro com proteção contra luz. O solvente foi removido a pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por
20 cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: n-hexano/acetato de etila = 1/1 - acetato de etila) obtendo-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{(1E)-3-[1-benzilóxi-carbonil-1-(metiletilsulfamoil]prop-1-enil} fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (0,11 g). Este material
25 foi dissolvido em metanol (1 mL). À solução acrescentou-se paládio a 10%/pó de carbono (50 mg), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio durante 2 horas. O material insolúvel foi removido por

filtração, e o solvente do filtrado foi removido a pressão reduzida, obtendo-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil) etilsulfamoil] propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (95 mg). A uma
5 solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil) etilsulfamoil] propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (50 mg) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL) acrescentou-se cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (19 mg) e 1-hidróxi-
10 benzotriazol (13 mg). Borbulhou-se gás amônia na mistura durante aproximadamente 2 minutos, sendo a mistura resultante agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. O material insolúvel foi removido por filtração. Ao filtrado acrescentou-se solução aquosa a 5 mol/L de
15 hidróxido de sódio (0,25 mL), agitando-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. À mistura de reação acrescentou-se ácido acético (0,09 mL), e diluiu-se a mistura com água (1 mL). O material insolúvel foi removido por filtração e purificou-se o filtrado por cromatografia de
20 coluna de fase inversa preparatória (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μL, 120 Å, 20 x 50 mm, taxa de fluxo de 30 mL/minuto gradiente linear, água/metanol = 90/10-10/90), obtendo-se o composto título (14 mg).

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

25 1,05-1,2 (6H, m), 1,43 (6H, s), 2,0-2,15 (2H, m), 2,7 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 2,95-3,1 (2H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,05-7,2 (4H, m).

Exemplo de Referência 8Hidróxi-pivalato de benzila

A uma suspensão de ácido hidróxi-piválico (3 g) e carbonato de potássio (3,9 g) em N,N-dimetilformamida (25 mL) acrescentou-se brometo de benzila (2,9 mL), sendo a
5 mistura agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. A mistura de reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com éter dietílico. A fase orgânica foi lavada com água duas vezes e secada sobre sulfato de
10 magnésio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (4,7 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,22 (6H, s), 2,33 (1H, t, J = 6,7 Hz), 3,58 (2H, d, J = 6,7 Hz), 5,15 (2H, s), 7,3-7,4 (5H, m).

15

Exemplo de Referência 9Aldeído 4-(2-benzilóxi-carbonil-2-metilpropóxi)-benzílico

A uma solução de aldeído 4-hidroxibenzílico (2,7 g), hidroxipivalato de benzila (4,7 g) e trifenilfosfina (6,4 g) em tetraidrofurano (22 mL) acrescentou-se
20 azodicarboxilato de dietila (solução de tolueno a 40%, 11 mL), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente durante 2 dias. A mistura de reação foi vertida em água, sendo a mistura resultante extraída com éter dietílico. A fase orgânica foi lavada com água e secada sobre sulfato de
25 magnésio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: n-hexano/acetato de etila = 6/1 - 4/1), obtendo-se o composto título (0,97 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,36 (6H, s), 4,07 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,9-7,0 (2H, m), 7,2-7,35 (5H, m), 7,75-7,85 (2H, m), 9,89 (1H, s).

Exemplo de Referência 10

5 [4-(2-Benzilóxi-carbonil-2-metilpropóxi)fenil]-metanol

A uma solução de aldeído 4-(2-benzilóxi-carbonil-2-metilpropóxi)benzilico (0,97 g) em tetraidrofurano (20 mL) acrescentou-se boridrato de sódio (59 mg), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de
 10 reação foi vertida em ácido clorídrico a 0,5 mol/L, sendo a mistura resultante extraída com éter dietílico. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura sucessivamente e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida e o resíduo foi purificado pro
 15 cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: n-hexano/acetato de etila - 6/1 - 3/2), obtendo-se o composto título (0,95).

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,34 (6H, s), 1,51 (1H, t, J = 5,9 Hz), 3,99 (2H, s), 4,62 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,15 (2H, s), 6,8-6,9 (2H, m),
 20 7,25-7,35 (7H, m).

Exemplo de Referência 11

4-{[4-(2-Benzilóxi-carbonil-2-metilpropóxi)fenil]-metil}-

1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona

25 A uma solução de [4-(2-benzilóxi-carbonil-2-metilpropóxi)fenil]metanol (0,95 g) em tetraidrofurano (8 mL) acrescentaram-se trietilamina (0,48 mL) e cloreto de metanosulfonila (0,26 mL) com resfriamento com gelo, sendo a

mistura agitada durante 1 hora. O material insolúvel foi removido por filtração. A solução obtida de mesilato de [4-(2-benzilóxi-carbonil-2-metilpropóxi)-fenil]metila em tetra-
 idrofurano foi acrescentada a uma suspensão de hidreto de
 5 sódio (60%, 139 mg) e 4-metil-3-oxopentanoato de etila (0,52 g) em tetraidrofurano (15 mL), sendo a mistura aquecida para refluxo durante 15 horas. À mistura de reação acrescentou-se ácido clorídrico a 1 mol/L e a mistura resultante foi extraída com éter dietílico. A fase orgânica foi lavada com
 10 água e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida. A uma solução do resíduo em etanol (10 mL) acrescentou-se monoidrato de hidrazina (0,16 mL), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente durante 2 dias. A mistura de reação foi concentrada a pressão
 15 reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: diclorometano/metanol = 30/1-20/1), obtendo-se o composto título (0,25).

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,15 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,32 (6H, s), 2,85-2,95
 20 (1H, m), 3,66 (2H, s), 3,94 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,2-7,35 (5H, m).

Exemplo de Referência 12

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-{[4-(2-benzilóxi-carbonil-2-metilpropóxi)fenil]metil}-5-isopropil-
 25 1H-pirazol

A uma solução de 4-{[4-(2-benzilóxi-carbonil-2-metilpropóxi)fenil]-metil}-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona (0,25 g), acetobromo-α-D-glicose (0,48 g) e cloreto

de benzil-tri(n-butyl)amônio (0,18 g) em diclorometano (5 mL) acrescentou-se uma solução aquosa a 5 mol/L de hidróxido de sódio (0,35 mL), sendo a mistura agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi purificada por cromatografia de coluna sobre gel de sílica aminopropilada (eluente: n-hexano/acetato de etila = 1/1-1/3), obtendo-se o composto título (0,28 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,16 (6H, d, J = 7,1 Hz), 1,32 (6H, s), 1,86 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,85-2,95 (1H, m), 3,56 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,62 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 3,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,94 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,4 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 4,2 Hz), 5,13 (2H, s), 5,15-5,3 (3H, m), 5,55-5,65 (1H, m), 6,7-6,75 (2H, m), 6,95-7,05 (2H, m), 7,25-7,35 (5H, m).

Exemplo de Referência 13

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-{[4-(2-benzilóxi-carbóxi-2-metilpropóxi)fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazol

Dissolveu-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-{[4-(2-benzilóxi-carbonil-2-metilpropóxi)-fenil]-metil}-5-isopropil-1H-pirazol (0,28 g) em metanol (6 mL). À solução acrescentou-se paládio a 10%/pó de carbono (54 mg), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio de um dia para o outro. O material insolúvel foi removido por filtração e o solvente

do filtrado foi removido a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (0,25 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,16 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,33 (6H, s), 1,88 (3H,
 5 s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,85-3,0 (1H,
 m), 3,54 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,6 (1H, d, J = 15,8 Hz),
 3,8-3,9 (1H, m), 3,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,93 (1H, d, J =
 8,8 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,0 Hz), 4,32 (1H, dd, J
 = 12,5 Hz, 4,0 Hz), 5,15-5,3 (3H, m), 5,4-5,45 (1H, m), 6,7-
 10 6,8 (2H, m), 6,85-7,05 (2H, m).

Exemplo 36

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-
 [(S)-1-(carbamoil)etilcarbamoil]-2-metilpropóxi}fenil)-
 metil]-5-isopropil-1H-pirazol

15 A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-
 glico-piranosilóxi)-4-[[4-(2-carbóxi-2-metilpropóxi)fenil]-
 metil]-5-isopropil-1H-pirazol (0,13 g) em N,N-dimetilforma-
 mida (2 mL) acrescentaram-se cloridrato de L-alanina amida
 (46 mg), trietilamina (0,08 mL), 1-hidróxi-benzotriazol (38
 20 mg) e cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)
 carbodiimida (0,11 g), agitando-se a mistura à temperatura
 ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi
 vertida em água, extraíndo-se a mistura resultante com
 acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água, uma
 25 solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio, água e
 salmoura sucessivamente e secou-se sobre sulfato de magnésio
 anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida, e o
 resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel

de sílica (eluente: diclorometano/metanol - 20/1-10/1),
obtendo-se o composto título (0,14 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,29 (3H, s), 1,32 (3H, s), 1,38
5 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,89 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H,
s), 2,06 (3H, s), 2,85-2,95 (1H, m), 3,57 (1H, d, J = 16,0
Hz), 3,62 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,8-3,9 (2H, m), 3,94 (1H,
d, J = 9,1 Hz), 4,14 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,4 Hz), 4,3 (1H,
dd, J = 12,5 Hz, 4,1 Hz), 4,4-4,55 (1H, m), 5,15-5,4 (4H,
10 m), 5,58 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,2-6,35 (1H, br), 6,67 (1H,
d, J = 7,3 Hz), 6,7-6,8 (2H, m), 7,0-7,1 (2H, m).

Exemplo 37

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-
[2-hidróxi-1,1-di(metil)etilcarbamoil]-2-metilpropóxi}
15 fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

O composto do título foi preparado de modo análogo
ao descrito no exemplo 36, empregando-se 2-amino-2-metil-1-
propanol em vez de cloridrato de L-alanina amida

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

20 1,1-1,2 (6H, m), 1,25 (6H, s), 1,27 (6H, s), 1,89
(3H, s), 1,97 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,85-3,0
(1H, m), 3,5 (2H, s), 3,6 (2H, s), 3,89 (2H, s), 3,9-4,0
(1H, m), 4,11 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,2 Hz), 4,3 (1H, dd, J
= 12,3 Hz, 4,0 Hz), 5,05-5,15 (2H, m), 5,25-5,35 (1H, m),
25 5,48 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,75-6,9 (3H, m), 7,0-7,1 (2H, m).

Exemplo 38

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-carbamoil-1-(metil)etilcarbamoil]-2-metilpropóxi}-fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

5 O composto do título foi preparado de modo análogo ao descrito no exemplo 36, empregando-se 2-amino-2-metilpropionamida em vez de cloridrato de L-alanina amida.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,27 (6H, s), 1,49 (6H, s), 1,89
 10 (3H, s), 1,97 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,85-3,0
 (1H, m), 3,6 (2H, s), 3,9-4,0 (3H, m), 4,11 (1H, dd, J =
 12,3 Hz, 2,4 Hz), 4,3 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 4,0 Hz), 5,05-
 5,15 (2H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 5,48 (1H, d, J = 8,4 Hz),
 6,75-6,85 (2H, m), 7,0-7,1 (2H, m).

15 Exemplo 39

4-[(4-{2-((S)-1-(Carbamoil)etil-carbamoil)-2-metilpropóxi}fenil)metil]-3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-
 20 glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[(S)-1-(carbamoil)etilcarbamoil]-2-metilpropóxi}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (0,14 g) em metanol (4 mL) foi acrescentado metóxido de sódio (solução a 28% em metanol, 0,04 mL), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação
 25 foi concentrada a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por extração de fase sólida sobre ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol), obtendo-se o composto título (94 mg).

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,29 (3H, s), 1,3 (3H, s), 1,35
 (3H, d, J = 7,5 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m),
 3,6-3,8 (3H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,94 (2H, s), 4,3-4,45
 5 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,05-7,15 (2H,
 m).

Exemplo 40

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[2-hidróxi-1,1-di-
(metil)etilcarbamoil]-2-metil-propóxi}fenil)metil]-5-
 10 isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de um modo análogo
 ao descrito no Exemplo 39, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-
 acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[2-hidróxi-1,1-(di-
 metil)etilcarbamoil]-2-metilpropóxi}fenil)metil]-5-isopropil
 15 -1H-pirazol em vez de 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glico-
 piranosilóxi)-4-[(4-{2-[(S)-1-(carbamoil)etilcarbamoil]-2-
 metilpropóxi}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,25 (6H, s), 1,27 (6H, s),
 20 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5 (2H, s), 3,6-3,7
 (2H, m), 3,74 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,8-3,95 (3H, m), 5,0-
 5,15 (1H, m), 6,75-6,9 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m).

Exemplo 41

4-[(4-{2-[1-Carbamoil-1-(metil)etilcarbamoil]-2-metil-
 25 propóxi}fenil)metil]-3-(β-D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-
1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao
 descrito no Exemplo 39, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-

acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-carbamoil-1-(metil)etilcarbamoil]-2-metilpropóxi}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[(S)-1-(carbamoil)etilcarbamoil]-2-metilpropóxi}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,27 (6H, s), 1,49 (6H, s), 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,8 (3H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,93 (2H, s), 5,0-5,1 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m).

Exemplo 42

3-(β -D-Glico-piranosilóxi)-4-{[4-(3-{1-[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propil)fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 30, empregando-se 2-amino-1,3-propanodiol em vez de 2-amino-etanol.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,43 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5-3,95 (9H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,0-7,2 (4H, m).

Exemplo 43

3-(β -D-Glico-piranosilóxi)-4-{[4-(3-{1-[2-hidróxi-1,1-bis-(hidroximetil)etilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propil)fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 30, empregando-se tris(hidroximetil)-aminometano em vez de 2-amino-etanol.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

5 1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m),
2,18 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-3,0
(1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (10H, m), 5,0-5,15 (1H,
m), 7,0-7,2 (4H, m).

Exemplo de Referência 14

10 Álcool 4-bromo-2-metilbenzílico

A uma solução de ácido 4-bromo-2-metilbenzílico (10 g) em tetraidrofurano (60 mL) acrescentou-se complexo borano-dimetilsulfeto (7,07 g) com resfriamento com gelo. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante
15 5 minutos e agitou-se a 75°C durante 2 dias. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente. Uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio foi acrescentada à mistura de reação e separou-se a fase orgânica. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre
20 sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (9,0 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,55-1,65 (1H, m), 2,36 (3H, s), 4,64 (2H, d, J =
5,4 Hz), 7,2-7,25 (1H, m), 7,3-7,35 (2H, m).

25 Exemplo de Referência 15

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

A uma solução de álcool 4-bromo-2-metilbenzílico (9,0 g) em diclorometano (50 mL) acrescentou-se cloreto de tionila (3,8 mL) com resfriamento com gelo, agitando-se a mistura de reação à temperatura ambiente de um dia para o
5 outro. A mistura de reação foi concentrada a pressão reduzida, obtendo-se cloreto de 4-bromo-2-metilbenzila (9,8 g). A uma suspensão de hidreto de sódio (60%, 2,1 g) em tetraidrofurano (90 mL) acrescentou-se 4-metil-3-oxo-pentanoato de etila (7,4 g) com resfriamento com gelo e a
10 mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Acrescentou-se cloreto de 4-bromo-2-metilbenzila (9,8 g) à mistura de reação, agitando-se a mistura resultante a 70°C durante 3 dias. A mistura de reação foi vertida em uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio,
15 e extraiu-se a mistura com éter dietílico. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida. A uma solução do resíduo em tolueno (20 mL) acrescentou-se monohidrato de hidrazina (5,4 mL) e a mistura foi agitada a
20 90°C de um dia para o outro. A mistura de reação foi concentrada a pressão reduzida e o resíduo foi tratado com n-hexano-éter dietílico (10/1) para se cristalizar. Os cristais foram coletados por filtração e lavados com n-hexano, água e n-hexano sucessivamente e secados a pressão
25 reduzida, obtendo-se o composto título (12,4 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm:

1,05 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,28 (3H, s), 2,65-2,8 (1H, m), 3,45 (2H, s), 6,82 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,24 (1H,

dd, $J = 8,2 \text{ Hz}, 1,8 \text{ Hz}$), 7,33 (1H, d, $J = 1,8 \text{ Hz}$), 8,5-12,0 (2H, br).

Exemplo de Referência 16

5 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-bromo-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 3, empregando-se 4-[(4-bromo-2-metilfenil)metil]-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona em vez de 4-[(4-bromofenil)metil]-1,2-diidro-5-
10 isopropil-3H-pirazol-3-ona.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,81 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,75-2,9 (1H, m), 3,49 (1H, d, $J = 16,7 \text{ Hz}$), 3,59 (1H, d, $J = 16,7 \text{ Hz}$), 3,8-3,9
15 (1H, m), 4,05-4,2 (1H, m), 4,3 (1H, dd, $J = 12,4 \text{ Hz}$, 4,0 Hz), 5,1-5,3 (3H, m), 5,5-5,6 (1H, m), 6,76 (1H, d, $J = 8,2 \text{ Hz}$), 7,1-7,2 (1H, m), 7,25-7,3 (1H, m).

Exemplo de Referência 17

20 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxioprop-1-enil]-2-metilfenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 4, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-bromo-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol em vez de 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-bromofenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,78 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,75-2,9 (1H, m), 3,13 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 3,54 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 3,64 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,05-4,15 (1H, m), 4,25-4,35 (1H, m), 5,1-5,3 (3H, m), 5,5-5,6 (1H, m), 6,15-6,25 (1H, m), 6,46 (1H, d, $J = 16,1$ Hz), 6,85 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,15 (1H, s).

Exemplo de Referência 18

10 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-({4-
[(1E)-2-carboxivinil]-2-metilfenil}metil]-5-isopropil-1H-
pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 4, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-bromo-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e ácido acrílico em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-bromofenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e ácido butenóico, respectivamente..

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

20 1,1-1,2 (6H, m), 1,73 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,8-2,9 (1H, m), 3,58 (1H, d, $J = 17,2$ Hz), 3,69 (1H, d, $J = 17,2$ Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 4,21 (1H, dd, $J = 12,4$ Hz, 2,2 Hz), 4,35 (1H, dd, $J = 12,4$ Hz, 3,9 Hz), 5,15-5,3 (3H, m), 5,45 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,4 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,69 (1H, d, $J = 15,8$ Hz).

Exemplo 44

4-[(4-{3-[1-Carbamoil-1-(metil)etilcarbamoil] propil}-2-metilfenil)metil]-3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

5 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 1, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]-2-metilfenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e 2-amino-2-metilpropionamida em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e cloreto de glicinamida, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,44 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m),
 15 2,2 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,3 (3H, s), 2,55 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,75-2,9 (1H, m), 3,2-3,4 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 4,95-5,1 (1H, m), 6,8-6,9 (2H, m), 6,9-7,0 (1H, m).

Exemplo 45

4-[(4-[(1E)-2-[1-Carbamoil-1-(metil)etilcarbamoil] vinil]-2-metilfenil)metil]-3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

25 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 26, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carbóxi-vinil]-2-metilfenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e 2-amino-2-metilpropionamida em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]fenil}

metil)-5-isopropil-1H-pirazol e cloreto de amônio, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,52 (6H, s), 2,36 (3H, s),
 5 2,75-2,9 (1H, m), 3,2-3,4 (4H, m), 3,6-3,85 (4H, m), 5,0-5,1
 (1H, m), 6,58 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,0 (1H, d, J = 7,9 Hz),
 7,2-7,3 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,43 (1H, d, J = 15,8 Hz).

Exemplo 46

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-[(1E)-2-[2-hidróxi-1-
 10 hidróxi-metil-1-(metil)etilcarbamoil]vinil]-2-metil-
fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de um modo análogo ao descrito no exemplo 26, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-2-carboxivinil]-
 15 2-metil-fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e de 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol e em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]fe-
 nil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol, e de cloreto de amônio, respectivamente.

20 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,3 (3H, s), 2,36 (3H, s),
 2,75-2,9 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,85 (8H, m), 5,04
 (1H, d, J = 6,1 Hz), 6,62 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,99 (1H, d,
 J = 7,6 Hz), 7,26 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,32 (1H, s), 7,42
 25 (1H, d, J = 15,5 Hz).

Exemplo 47

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-[(4-{(1E)-2-[2-(sulfamoilamino)etilcarbamoil]vinil}-2-metil-fenil)metil]-1H-pirazol

5 O composto título foi preparado de um modo análogo ao descrito no exemplo 26, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-2-carboxivinil]-2-metil-fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e de N-sulfamoil-etileno-diamina e em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol, e de cloreto de amônio, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 2,36 (3H, s), 2,75-2,9 (1H, m),
 15 3,19 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,25-3,4 (4H, m), 3,47 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,6-3,7 (1H, m), 3,7-3,9 (3H, m), 5,04 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,54 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,0 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,27 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,33 (1H, s), 7,47 (1H, d, J = 15,7 Hz).

20 Exemplo de Referência 19

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)-metil]-5-isopropil-1H-pirazol

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galacto-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol (0,4 g) em N,N-dimetilformamida 92 mL) acrescentaram-se cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (0,18 g), 1-hidróxi-

benzotriazol (0,13 g), sal 2-amino-2-metilpropionato de benzila do ácido toluenossulfônico (1,16 g) e trietilamina (0,64 g) à temperatura ambiente, sendo a mistura agita de um dia para o outro. À mistura de reação acrescentou-se água, sendo a mistura resultante extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: n-hexano/acetato de etila - 1/1-acetato de etila), obtendo-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{(1E)-3-[1-benzilóxi-carbonil-1-(metil)etilcarbamoil]prop-1-enil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (0,18 g). Este material foi dissolvido em metanol (2 mL). À solução acrescentou-se paládio a 10%/pó de carbono (50 mg), agitando-se a mistura à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio durante 4 horas. O material insolúvel foi removido por filtração e o solvente do filtrado foi removido a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (0,15 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:
1,05-1,2 (6H, m), 1,57 (3H, s), 1,59 (3H, s), 1,85 (3H, s), 1,85-1,95 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,1-2,2 (5H, m), 2,6 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,59 (1H, d, J = 16,1 Hz), 3,68 (1H, d, J = 16,1 Hz), 4,0-4,1 (1H, m), 4,14 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 8,2 Hz), 4,27 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 5,6 Hz), 5,08 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 3,5 Hz), 5,37 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,4-5,5 (2H, m), 6,19 (1H, s), 6,95-7,1 (4H, m).

Exemplo de Referência 20

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-
[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-
isopropil-1H-pirazol

5 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 19, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxioprop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-
10 4-({4-[(1E)-3-carboxioprop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,57 (3H, s), 1,58 (3H, s), 1,85 (3H, s), 1,85-1,95 (2H, m), 2,0 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,05
15 (3H, s), 2,15 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,6 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,58 (1H, d, J = 15,7 Hz), 3,66 (1H, d, J = 15,7 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,17 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 2,2 Hz), 4,34 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 3,4 Hz), 5,15-5,3 (3H, m), 5,35-5,45 (1H, m), 6,18 (1H, s), 6,95-7,1 (4H, m).

20 Exemplo de Referência 21

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-
[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}-2-
metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao
25 descrito no Exemplo de Referência 19, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxioprop-1-enil]-2-metilfenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-

piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,57 (3H, s), 1,58 (3H, s),
 5 1,76 (3H, s), 1,85-1,95 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s),
 2,05 (3H, s), 2,1-2,2 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,5-2,6 (2H, m),
 2,7-2,85 (1H, m), 3,51 (1H, d, J = 16,8 Hz), 3,61 (1H, d, J
 = 16,8 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,1-4,2 (1H, m), 4,32 (1H, dd,
 J = 12,2 Hz, 3,4 Hz), 5,15-5,3 (3H, m), 5,38 (1H, d, J = 8,1
 10 Hz), 6,23 (1H, s), 6,77 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,85 (1H, d, J
 = 7,8 Hz), 6,93 (1H, s).

Exemplo 48

3-(β-D-Galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-
hidroxietil)piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)
 15 etilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (30 mg) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL) acrescentaram-se cloridrato de
 20 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (12 mg), 1-hidróxi-benzotriazol (9 mg) e 1-(2-hidróxi-etil)piperazina (54 mg), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. À mistura de reação acrescentou-se uma solução aquosa a 5 mol/L de hidróxido de sódio (0,25 mL),
 25 agitando-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 1 hora. À mistura de reação acrescentou-se ácido acético (0,1 mL), diluindo-se, em seguida, a mistura com água (1 mL). O material insolúvel foi removido por filtração

e o filtrado foi purificado por cromatografia de coluna de fase inversa preparatória (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μ L, 120 Å, 20 x 50 mm, taxa de fluxo de 30 mL/minuto gradiente linear, água/acetonitrila = 90/10-10/60), obtendo-se o composto título (4 mg).

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,35-2,55 (6H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J = 9,7 Hz, 3,4 Hz), 3,55-3,8 (12H, m), 3,87 (1H, d, J = 3,4 Hz), 5,08 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 49

3-(β -D-Glico-piranosilóxi)-4-([4-(3-{1-[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propil)fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 48, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e 2-amino-1,3-propanodiol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e 1-(2-hidroxietil)piperazina, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,43 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5-3,95 (9H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,0-7,2 (4H, m).

Exemplo 50

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-4-[[4-(3-{1-[2-hidróxi-1,1-bis(hidroximetil)etilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

5 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 48, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e tris(hidroximetil)aminometano em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-
10 acetil-β-D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e 1-(2-hidroxi-etil)piperazina, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m),
15 2,18 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-3,0 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (10H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,0-7,2 (4H, m).

Exemplo 51

3-(β-D-Galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-(2-hidróxi-etilcarbamoil)-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 48, empregando-se 2-aminometanol em vez de 1-(2-hidroxi-etil)piperazina.

25 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m),
2,19 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,28 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,45-3,65 (4H, m), 3,65-

3,8 (5H, m), 3,86 (1H, d, J = 2,7 Hz), 5,08 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 52

3-(β -D-Galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[2-
 5 (dimetilamino)etilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil]}-
propil)fenil]metil}-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 48, empregando-se N,N-dimetiletileno-diamina em vez de 1-(2-hidroxietil)piperazina.

10 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,41 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m),
 2,19 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,24 (6H, s), 2,42 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,28 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,52 (1H, dd, J = 9,7 Hz, 3,3 Hz), 3,55-3,65
 15 (1H, m), 3,65-3,8 (5H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 53

3-(β -D-Glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[2-
 20 (dimetilamino)etilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil]}-
propil)fenil]metil}-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 48, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e
 25 N,N-dimetiletileno-diamina em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e 1-(2-hidroxietil)piperazina, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,41 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m),
 2,18 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,23 (6H, s), 2,41 (2H, t, J = 6,8
 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,2-3,45
 5 (6H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 54

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-{1-[3-(dimetilamino)propilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-1H-pirazol

10 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 48, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e N,N-dimetil-1,3-propanodiamina em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-
 15 acetil-β-D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e 1-(2-hidroxi)etil)piperazina, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,41 (6H, s), 1,6-1,7 (2H, m),
 20 1,8-1,9 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,22 (6H, s),
 2,35 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85-
 2,95 (1H, m), 3,18 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,3-3,45 (4H, m),
 3,6-3,8 (3H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15
 (4H, m).

25

Exemplo 55

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-[[4-(2-hidroxi)etil]-piperazin-1-il]carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 48, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e N,N-dimetiletieno-diamina em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e 1-(2-hidroxietyl)piperazina, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

10 1,1-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,16 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,45-2,55 (6H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,85-3,0 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,9 (10H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 56

15 4-[(4-{3-[1-(2-Aminoetilcarbamoil)-1-(metil)etil-carbamoil]propil}fenil)metil]-3-(β -D-galacto-piranosil-óxi)-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 48, empregando-se etilenodiamina em vez de 1-(2-hidroxietyl)piperazina.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

25 1,1-1,2 (6H, m), 1,41 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,7 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,24 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,51 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 3,2 Hz), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-3,8 (5H, m), 3,86 (1H, d, J = 3,2 Hz), 5,07 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 57

3-(β-D-Galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-
 [(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-
 propil)fenil]metil}-1H-pirazol

5 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 48, empregando-se piperazina em vez de 1-(2-hidroxietil)piperazina.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m),
 10 2,1-2,2 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,65-2,8 (4H, m),
 2,85-2,95 (1H, m), 3,45-3,8 (11H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,08
 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 58

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-
 [(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-
 propil)fenil]metil}-1H-pirazol

20 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 48, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e piperazina em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e 1-(2-hidroxietil)piperazina, respectivamente.

25 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m),
 2,17 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,5-2,85 (6H, m), 2,85-3,0 (1H,

m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5-3,9 (8H, m), 5,0-5,15 (1H, m),
7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 59

3-(β -D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hidroxietyl)-
5 piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}-2-
metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao
descrito no Exemplo 48, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-
acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)
10 etilcarbamoil]propil}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pi-
razol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-
piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]pro-
pil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

15 1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m),
2,1-2,2 (2H, m), 2,3 (3H, s), 2,35-2,6 (8H, m), 2,75-2,9
(1H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,45-3,75 (9H, m), 3,8 (1H, d, J
= 11,1 Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 6,8-7,0 (3H, m).

Exemplo 60

20 3-(β -D-Galacto-piranosilóxi)-4-[[4-(3-{1-[2-hidróxi-1,1-bis-
(hidroximetil)-etilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil]-
propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao
descrito no Exemplo 48, empregando-se tris(hidroximetil)-
25 aminometano em vez de 1-(2-hidroxietyl)piperazina.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m),
2,18 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,8-2,95

(1H, m), 3,52 (1H, dd, J = 9,7 Hz, 3,4 Hz), 3,55-3,9 (13H, m), 5,07 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 61

3-(β -D-Galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(4-
 5 metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-
propil)fenil]metil}-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 48, empregando-se 1-metilpiperazina em vez de 1-(2-hidroxietil)piperazina.

10 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m),
 2,1-2,2 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,3-2,45 (4H, m), 2,58 (2H,
 t, J = 7,4 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J = 9,6 Hz,
 3,2 Hz), 3,55-3,8 (10H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,08 (1H, d, J
 15 = 7,4 Hz), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 62

3-(β -D-Galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(4-
isopropilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-
propil)fenil]metil}-1H-pirazol

20 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 48, empregando-se 1-isopropil piperazina em vez de 1-(2-hidroxietil)piperazina.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,03 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,05-1,15 (6H, m), 1,42
 25 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,1-2,2 (2H, m), 2,35-2,7 (7H,
 m), 2,8-2,95 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 3,4 Hz),
 3,55-3,8 (10H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 7,8
 Hz), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 63

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-({4-[(1E)-2-{1-[2-(dimetilamino)etilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil}vinil]}fenil)metil)-1H-pirazol

5 A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-2-carboxivinil]fenil)metil)-5-isopropil-1H-pirazol (1,2 g) em N,N-dimetilformamida (15 mL) e diclorometano (10 mL) acrescentou-se trietilamina (15 mL). Acrescentou-se à mistura cloridrato de 1-etil-3-(3-

10 dimetilamino-propil)-carbodiimida (0,56 g), 1-hidróxi-benzotriazol (0,4 g), e uma solução de ácido 2-amino-2-metil-propiónico (2,0 g) em água (15 mL), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi neutralizada pela adição de solução

15 aquosa a 2 mol/L de ácido acético, extraíndo-se a mistura com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada co água e salmoura sucessivamente e secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida, sendo o resíduo purificado por cromatografia de coluna sobre gel de

20 sílica (eluente: acetato de etila - diclorometano/metanol = 7/1-3/1), obtendo-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-[(1E)-2-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]vinil]}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (0,44 g). Este material foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (0,3 mL). À

25 solução acrescentou-se cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (0,18 g), 1-hidróxi-benzotriazol (0,13 g) e N,N-dimetil-etilenodiamina (0,55), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente de um dia para o

outro. À mistura de reação foi acrescentada uma solução aquosa a 5 mol/L de hidróxido de sódio (1,5 mL), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. À mistura de reação acrescentou-se ácido acético (1 mL),
 5 diluindo-se então a mistura com água (3 mL). O material insolúvel foi removido por filtração, e o filtrado foi purificado com cromatografia de coluna de fase inversa preparatória (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 µL, 120 Å, 20 x 50 mm, taxa de fluxo de 30 mL/minuto gradiente linear,
 10 água/acetonitrila = 90/10-10/60), obtendo-se o composto título (71 mg).

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,49 (6H, s), 2,27 (6H, s),
 2,46 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (6H,
 15 m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,05-5,15 (1H, m), 6,61 (1H, d, J =
 15,7 Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,35-7,5 (3H, m).

Exemplo 64

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-({4-[(1E)-2-{1-
 [piperazin-1-il)carbonil]-1-
 20 (metil)etilcarbamoil}vinil]fenil}metil)-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 63, empregando-se piperazina em vez de N,N-dimetil-etileno-diamina.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

25 1,05-1,15 (6H, m), 1,51 (6H, s), 2,65-2,8 (4H, m),
 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5-3,9 (8H, m), 5,05-
 5,15 (1H, m), 6,55 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,2-7,3 (2H, m),
 7,4-7,55 (3H, m).

Exemplo 65

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-{(1E)-2-[1-{[4-(2-
 hidroxietyl)piperazin-1-yl]carbonil}-1-(metil)
 etilcarbamoil]vinil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

5 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 63, empregando-se 1-(2-hidroxietyl)piperazina em vez de N,N-dimetil-etileno-diamina.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,51 (6H, s), 2,35-2,65 (6H, m),
 10 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,9 (10H, m),
 5,05-5,15 (1H, m), 6,55 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,2-7,3 (2H,
 m), 7,4-7,5 (3H, m).

Exemplo 66

3-(β-D-Galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[(S)-2-hidróxi-1-
 15 (metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-
 pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 1, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galacto-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-
 20 1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e (S)-2-amino-1-propanol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e cloridrato de glicinamida, respectivamente.

25 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (9H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85-2,95 (1H, m),

3,35-3,55 (3H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-4,0 (7H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 68

3-(β -D-Galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[2-hidróxi-1,1-
5 di(metil)etilcarbamoil}propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-
pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 1, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxioprop-1
10 -enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e 2-amino-2-metil-1-propanol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxioprop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e cloridrato de glicinamida, respectivamente.

15 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,25 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m), 2,15 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,56 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,45-3,65 (4H, m), 3,65-3,8 (5H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

20 Exemplo 69

4-[(4-{3-[(S)-5-Amino-5-(carbamoil)pentilcarbamoil]-
propil}fenil)metil]-3-(β -D-galacto-piranosilóxi)-5-
isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 1, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxioprop-1
25 -enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e cloridrato de (S)-2-benzilóxi-carbonilamino-6-amino-hexanamida em vez de

3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxioprop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e cloridrato de glicinamida, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

5 1,05-1,15 (6H, m), 1,3-1,6 (5H, m), 1,6-1,75 (1H, m), 1,8-1,9 (2H, m), 2,15 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,56 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,15 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,28 (1H, t, J = 6,4 Hz), 3,52 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 3,1 Hz), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-3,8 (5H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,08
10 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 70

4-[(4-{3-[(S)-2-Amino-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

15 A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxioprop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol (1,6 g) em metanol (20 mL) acrescentou-se paládio a 10%/pó de carbono, sendo a mistura agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de
20 hidrogênio durante 3 horas. O material insolúvel foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado a pressão reduzida, obtendo-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-{{4-(3-carboxiopropil)fenil}metil}-5-isopropil-1H-pirazol (1,5 g). Este material foi dissolvido
25 em N,N-dimetilformamida (15 mL). À solução acrescentou-se (S)-2-amino-1-propanol (0,89 g), 1-hidróxi-benzotriazol (0,48 g) e cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (0,68 g), agitando-se a mistura à temperatura

ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi vertida em água, sendo a mistura resultante extraída com diclorometano duas vezes. Os extratos foram lavados com água e salmoura, e secados sobre sulfato de sódio anidro. O

5 solvente foi removido a pressão reduzida, obtendo-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[(S)-2-hidróxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}-fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (1,64 g). O 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[(S)-2-hidróxi-1-(metil)

10 etilcarbamoil]propil}-fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol obtido (0,19 g) foi dissolvido em diclorometano (2 mL). À solução foram acrescentados trietilamina (0,058ml) e cloreto de metano-sulfonila (0,032 mL) com resfriamento com gelo, sendo a mistura agitada à temperatura ambiente durante 1

15 hora. A mistura de reação foi vertida em água, sendo a mistura resultante extraída com diclorometano duas vezes. Os extratos foram lavados com água e salmoura, e secados sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em N,N-dimetilformamida

20 (1 mL). À solução foi acrescentada azida sódica (0,18 g) e a mistura foi agitada a 100°C de um dia para o outro. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente. Acrescentou-se uma solução aquosa a cindo mol/L de hidróxido de sódio (1,5 mL) à mistura e a mistura foi agitada durante

25 uma hora. Acrescentou-se à mistura de reação ácido acético (2 mL) e água (2 mL). O material insolúvel foi removido por filtração e o filtrado foi purificado por cromatografia de coluna de fase inversa preparatória (Shiseido CAPCELL PAK

UG120 ODS, 5 μ L, 120 Å, 20 x 50 mm, taxa de fluxo de 30 mL/minuto gradiente linear, água/acetonitrila = 90/10-10/90), obtendo-se 4-[(4-{3-[(S)-2-azido-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-iso-
 5 propil-1H-pirazol (18 mg). Este material foi dissolvido em metanol (1 mL). À solução foi acrescentado paládio a 10%/pó de carbono (0,01 g), agitando-se a mistura à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio durante 4 horas. O material insolúvel foi removido por filtração e o filtrado
 10 foi concentrado à pressão reduzida, obtendo-se o composto título (12 mg).

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

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

Exemplo 71

4-[(4-{3-[2-Amino-1,1-di(metil)etilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-3-(β -D-galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao
 20 descrito no Exemplo 1, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e 2-amino-1-benzilóxi-carbonilamino-2-(metil)propano em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-
 25 3-carboxiprop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e cloridrato de glicinamida, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,27 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m),
 2,16 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,8-2,95
 (3H, m), 3,51 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 3,7 Hz), 3,55-3,65 (1H,
 m), 3,65-3,8 (5H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 7,7
 5 Hz), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 72

4-[(4-{3-[(R)-5-Amino-1-(hidróxi-
 metil)pentilcarbamoil]propil}fenil)metil]-3-(β-D-galacto-
 piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

10 O composto título foi preparado de modo análogo ao
 descrito no Exemplo 1, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-
 acetil-β-D-galacto-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxioprop-
 1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e (R)-2-amino-6-
 benzilóxi-carbonilamino-1-hexanol em vez de 3-(2,3,4,6-
 15 tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carbo-
 xiprop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e clori-
 drato de glicinamida, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,2-1,7 (6H, m), 1,8-1,95 (2H,
 20 m), 2,2 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,65
 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,8-3,0 (1H, m), 3,4-3,65 (4H, m),
 3,65-3,95 (7H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 73

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-{(1E)-3-[(S)-2-hidróxi-1-
 25 (metil)etilcarbamoil]prop-1-enil}fenil)metil]-5-isopropil-
 1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 26, empregando-se (S)-2-amino-1-propanol em vez de cloreto de amônio.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

5 1,05-1,2 (9H, m), 2,8-2,95 (1H, m), 3,09 (2H, d, J = 7,4 Hz), 3,25-3,55 (6H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 3,9-4,0 (1H, m), 5,05-5,15 (1H, m), 6,2-6,3 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m).

Exemplo 74

10 3-(β -D-Glico-piranosilóxi)-4-{[4-(-3-{(S)-1-[2-hidróxi-1-(hidróxi-metil)etilcarbamoil]etilcarbamoil]-propil)fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazol

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-((4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]fenil)metil)-5-isopropil-1H-pirazol (7,13 g) em N,N-dimetilformamida (30 mL) acrescentaram-se 1-hidróxi-benzotriazol (2,31 g), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (3,25 g) e (S)-2-aminopropionato de benzila (8,34 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de
 20 um dia para o outro. A mistura de reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila duas vezes. Os extratos foram lavados com água e salmoura sucessivamente, e secados sobre sulfato de sódio. O
 25 solvente foi removido a pressão reduzida, sendo o resíduo purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: n-hexano/acetato de etila = 1/2) obtendo-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-[(1E)-3-[(S)-1-(benzilóxi-carbonil)etilcarbamoil]prop-1-enil}fenil)

metil]-5-isopropil-1H-pirazol (3,25 g). Este material foi dissolvido em metanol (40 mL). À solução acrescentou-se paládio a 10%/pó de carbono (1,0 g), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro uma atmosfera de hidrogênio de um dia para o outro. O material insolúvel foi removido por filtração, sendo o filtrado concentrado a pressão reduzida, obtendo-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[(S)-1-(carbóxi)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (2,25 g). A uma solução do 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[(S)-1-(carbóxi)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol obtido (0,09 g) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL) acrescentaram-se 1-hidróxi-benzotriazol (0,026 g), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (0,037 g) e 2-amino-1,3-propano-diol (0,12 g), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. À mistura de reação foi acrescentada uma solução aquosa a 5 mol/L de hidróxido de sódio (0,5 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Acrescentou-se ácido acético (0,3 mL) e água (1 mL) à mistura de reação. O material insolúvel foi removido por filtração, e o filtrado foi purificado por cromatografia de coluna de fase inversa preparatória (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μ L, 120 Å, 20 x 50 mm, taxa de fluxo de 30 mL/minuto gradiente linear, água/acetonitrila = 90/10-10/90), obtendo-se o composto título (0,017 g).

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,32 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,8-1,95 (2H, m), 2,15-2,3 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5-3,95 (9H, m), 4,25-4,35 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

5

Exemplo 75

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[(S)-1-(2-hidroxietyl-carbamoil)etylcarbamoil]propilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

10 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 74, empregando-se 2-aminoetanol em vez de -amino-1,3-propanodiol.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

15 1,1-1,15 (6H, m), 1,31 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,8-1,95 (2H, m), 2,15-2,25 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (6H, m), 3,58 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,6-3,8 (3H, m), 3,83 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,25-4,35 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 76

20 3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-{(S)-1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]etylcarbamoil]-propil)fenil]metil]-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 74, empregando-se 1-metilpiperazina em vez de -amino-1,3-propanodiol.

25

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,26 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,8-1,95 (2H, m), 2,2 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,25-2,55 (7H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H,

m), 3,45-3,75 (6H, m), 3,77 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,83 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,75-4,9 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 77

5 3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[(S)-1-{-[4-(2-hidróxi-etil)piperazin-1-il]carbonil}etilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 74, empregando-se 1-(2-hidroxietil) piperazina em vez de -amino-1,3-propanodiol.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,26 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,8-1,95 (2H, m), 2,2 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,4-2,65 (8H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,2-3,45 (4H, m), 3,45-3,75 (8H, m), 3,77
15 (1H, d, J = 16,4 Hz), 3,83 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,75-4,9 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo de Referência 22

(4-Benzilóxi-2-metilfenil)metanol

A uma solução de 4-bromo-3-metilfenol (10 g) em
20 N,N-dimetilformamida (50 mL) acrescentaram-se carbonato de potássio (8,87 g) e brometo de benzila (6,36 mL), agitando-se a mistura à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi vertida em água e a mistura resultante foi extraída com éter dietílico. A fase orgânica
25 foi lavada com água e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida, obtendo-se 4-benzilóxi-1-bromo-2-metilbenzeno (14,6 g). Este material foi dissolvido em tetraidrofurano (200 mL). À

solução acrescentou-se n-butil lítio (solução de n-hexano a 2,66 mol/L, 217 mL) a -78°C sob uma atmosfera de argônio, agitando-se a mistura durante 10 minutos. À mistura de reação acrescentou-se N,N-dimetilformamida (10,1 mL), e
5 deixou-se que a mistura se aqueça até 0°C e agitou-se durante 30 minutos. A mistura de reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com éter dietílico. A fase orgânica foi lavada com água e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Removeu-se o solvente a pressão reduzida,
10 resultando aldeído 4-benzilóxi-2-metilbenzílico. Este material foi dissolvido em etanol (100 mL). À solução acrescentou-se boridrato de sódio (1,99 g) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente de um dia para o outro. À mistura de reação acrescentou-se metanol, e concentrou-se a
15 mistura resultante a pressão reduzida. Ao resíduo acrescentou-se uma solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio, sendo a mistura extraída com éter dietílico. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio, água e salmoura sucessivamente e secada
20 sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: n-hexano/acetato de etila = 6/1-3/1-1/1), obtendo-se o composto título (10,5 g).

RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm:

25 1,37 (1H, t, $J = 5,8$ Hz), 2,36 (3H, s), 4,64 (2H, d, $J = 5,8$ Hz), 5,06 (2H, s), 6,79 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 2,4 Hz), 6,84 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,25-7,45 (5H, m).

Exemplo de Referência 234-[(4-Benzilóxi-2-metilfenil)metil]-1,2-diidro-5-isopropil-
3H-pirazol-3-ona

A uma solução de (4-benzilóxi-2-metilfenil)metanol
5 (10,5 g) em tetraidrofurano (80 mL) foram acrescentados
triethylamina (7,36 mL) e cloreto de metano-sulfonila (3,91
mL) com resfriamento com gelo. Depois da mistura ter sido
agitada durante 1 hora, removeu-se o material insolúvel por
filtração. A solução obtida de mesilato de (4-benzilóxi-2-
10 metilfenil)metila em tetraidrofurano foi acrescentada a uma
suspensão de hidreto de sódio (a 60%, 2,11 g), e 4-metil-3-
oxopentanoato de etila (7,99 g) em tetraidrofurano (160 mL),
fazendo-se a mistura refluir durante 15 horas. À mistura de
reação acrescentou-se ácido clorídrico a 1 mol/L, extraíndo-
15 se a mistura resultante com éter dietílico. A fase orgânica
foi lavada com água e secada sobre sulfato de magnésio
anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida. O
resíduo foi dissolvido em tolueno (30 mL). Acrescentou-se
monoidrato de hidrazina (6,68 mL) à solução e a mistura foi
20 agitada a 100°C de um dia para o outro. A mistura de reação
foi vertida em água, e extraiu-se com acetato de etila. A
fase orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato
de magnésio anidro. O solvente foi removido a pressão
reduzida, e o resíduo foi tratado com n-hexano. Os cristais
25 precipitados foram coletados por filtração e secados a
pressão reduzida, obtendo-se o composto título (12,3 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm:

1,04 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,24 (3H, s), 2,65-2,8 (1H, m), 3,44 (2H, s), 5,02 (2H, s), 6,69 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 7,25-7,45 (5H, m).

Exemplo de Referência 24

5 4-[(4-Benzilóxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 12, empregando-se 4-
10 [(4-benzilóxi-2-metilfenil)metil]-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona e brometo de 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosila (Kunz, H.; Harreus, A. Liebigs Ann. Chem. 1982, 41-48 Velarde, S.; Urbina, J.; Pena, M.R. J. Org. Chem 1996, 61, 9541-9545) em vez de 4-{[4-(2-benzilóxi-carbonil-2-metilpropóxi)fenil]-metil}-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pira-
15 zol-3-ona e acetobromo- α -D-glicose, respectivamente.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,04 (9H, s), 1,05-1,2 (33H, m), 2,27 (3H, s), 2,7-2,85 (1H, m), 3,45-3,6 (2H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 4,11 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 4,8 Hz), 5,37 (1H, t, J = 9,5 Hz),
20 5,65 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,8 Hz), 6,77 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,25-7,45 (5H, m).

Exemplo de Referência 25

25 4-[(4-Hidróxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol

Dissolveu-se 4-[(4-benzilóxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol (5 g) em tetraidrofurano (18 mL). À solução

acrescentou-se paládio a 10%/pó de carbono (500 mg),
agitando-se a mistura à temperatura ambiente sob uma
atmosfera de hidrogênio durante 3 horas. O material
insolúvel foi removido por filtração e o solvente do
5 filtrado foi removido a pressão reduzida, obtendo-se o
composto título (4,45 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,0-1,2 (42H, m), 2,24 (3H, s), 2,7-2,85 (1H, m),
3,52 (2H, s), 3,8-3,9 (1H, m), 4,09 (1H, dd, J = 12,4 Hz,
10 4,7 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 1,9 Hz), 4,6 (1H, s),
5,15-5,25 (2H, m), 5,36 (1H, t, J = 9,2 Hz), 5,65 (1H, d, J
= 8,0 Hz), 6,5 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,9 Hz), 6,61 (1H, d, J
= 2,9 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Exemplo de Referência 26

15 4-Bromobutirato de benzila

A uma mistura de ácido 4-bromobutírico (1 g),
álcool benzílico (0,65 g) e trifenil fosfina (1,57 g) em THF
(12 mL) acrescentou-se azodicarboxilato de dietila (solução
em tolueno a 40%, 2,88 mL), sendo a mistura agitada à
20 temperatura durante 3 horas. A mistura de reação foi vertida
em água e a mistura resultante foi extraída com éter
dietílico. O extrato foi lavado com água e salmoura, e
secado sobre sulfato e magnésio anidro. O solvente foi
removido a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por
25 cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: n-
hexano/acetato de etila = 20/1), obtendo-se o composto
título (0,69 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

2,15-2,25 (2H, m), 2,56 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,46 (2H, t, J = 6,5 Hz), 5,13 (2H, s), 7,25-7,4 (5H, m).

Exemplo de Referência 27

4-({4-[3-(Benzilóxi-carbonil)propóxi]-2-metilfenil}metil)-5-
 5 isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glico-
piranosilóxi)-1H-pirazol

A uma solução de 4-[(4-hidróxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol (0,2 g) em N,N-dimetilformamida (3
 10 mL) foi acrescentado 4-bromobutirato de benzila (0,1 g), carbonato de cézio (0,18 g) e uma quantidade catalítica de iodeto de sódio, sendo a mistura agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi vertida em água e a mistura resultante foi extraída com
 15 acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura e secado sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: hexano/acetato de etila = 3/1 - 2/1), obtendo-se o composto
 20 título (0,16 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,04 (9H, s), 1,05-1,2 (33H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,56 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,7-2,85 (1H, m), 3,53 (2H, s), 3,8-3,9 (1H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,2 Hz),
 25 4,1 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 4,1 Hz), 4,16 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,0 Hz), 5,13 (2H, s), 5,15-5,25 (2H, m), 5,36 (1H, t, J = 9,6 Hz), 5,65 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,54 (1H, dd, J = 8,5

Hz, 2,7 Hz), 6,64 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,25-7,4 (5H, m).

Exemplo de Referência 28

1,2-Diidro-4-[(4-iodofenil)metil]-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona

5 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 23, empregando-se álcool 4-iodobenzílico em vez de (4-benzilóxi-2-metilfenil)metanol.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,12 (6H, d, J = 7,3 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,63
10 (2H, s), 6,9-7,0 (2H, m), 7,5-7,6 (2H, m).

Exemplo de Referência 29

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-iodofenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

15 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 12, empregando-se 1,2-diidro-4-[(4-iodofenil)metil]-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona e acetobromo-α-D-galactose em vez de 4-{[4-(2-benzilóxi-carbonil 2-metilpropóxi)fenil]-metil}-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona e acetobromo-α-D-glicose, respectivamente.

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,15-1,2 (6H, m), 1,88 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,03
(3H, s), 2,18 (3H, s), 2,8-2,95 (1H, m), 3,58 (1H, d, J =
16,0 Hz), 3,65 (1H, d, J = 16,0 Hz), 4,0-4,1 (1H, m), 4,15-
4,25 (2H, m), 5,09 (1H, dd, J = 10,7 Hz, 3,5 Hz), 5,35-5,45
25 (2H, m), 5,56 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,85-6,95 (2H, m), 7,5-
7,6 (2H, m).

Exemplo de Referência 30

{4-[2-(Benzilóxicarbonil)etóxi]fenil}metanol

A uma mistura de ácido 3-[4-(hidroximetil)fenóxi]propiônico (0,98 g) e carbonato de potássio (0,9g) em N,N-dimetilformamida (5 mL) acrescentou-se brometo de benzila (0,65 mL), agitando-se a mistura à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi vertida em água e a mistura resultante foi extraída co éter dietila. O extrato foi lavado com água e salmoura e secado sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: n-hexano/acetato de etila = 2/1 - 1/1), obtendo-se o composto título (1,1 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,5-1,55 (1H, m), 2,85 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,28 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,62 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,18 (2H, s), 6,85-6,9 (2H, m), 7,25-7,4 (7H, m).

Exemplo de Referência 31

Aldeído 4-hidróxi-2-metilbenzílico

A uma solução de 4-bromo-3-metilfenol (14 g) e N,N-diisopropilamina (39,1 mL) em diclorometano (150 mL) acrescentou-se éter clorometil metílico (11,4 mL) com resfriamento com gelo sendo a mistura agitada à temperatura ambiente durante 5 dias. A mistura de reação foi vertida em uma solução aquosa saturada de ácido cítrico e a mistura resultante foi extraída com éter dietílico. O extrato foi lavado com água, solução aquosa a 1 mol/L de hidróxido de sódio, água e salmoura sucessivamente e secado sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida,

obtendo-se 4-bromo-3-metil-1-(metóxi-metóxi)benzeno (16,7). Este material foi dissolvido em tetraidrofurano (250 mL). À solução acrescentou-se n-butil lítio (solução de n-hexano a 2,64 mol/L, 32,7 mL) a -78°C sob uma atmosfera de argônio, e a mistura foi agitada à mesma temperatura durante 15 minutos. À mistura de reação acrescentou-se N,N-dimetilformamida (16,6 mL), agitando-se a mistura com resfriamento com gelo durante 1 hora. A mistura de reação foi vertida em uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e a mistura resultante foi extraída com éter dietílico. O extrato foi lavado com uma solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio e salmoura e secado sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida, obtendo-se aldeído 2-metil-4-(metóxi-metóxi)benzílico (12,9 g). Este material foi dissolvido em tetraidrofurano (70 mL)-metanol (10 mL). À solução acrescentou-se ácido clorídrico concentrado (6 mL), sendo a mistura agitada a 50°C durante 1,5 horas. A mistura de reação foi vertida em uma solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura e secado sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (30 mL) com aquecimento a 60°C . n-Hexano (100 mL) foi acrescentado suavemente à solução, e a mistura foi agitada à mesma temperatura durante 10 minutos. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. n-Hexano (170 mL) foi acrescentado à mistura, e a mistura resultante foi agitada de um dia para o outro. Os cristais que se

precipitaram foram coletados por filtração e lavados com n-hexano e secados a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (5,6 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

5 2,63 (3H, s), 5,47 (1H, s), 6,7 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,3 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,4 Hz), 10,11 (1H, s).

Exemplo de Referência 32

Aldeído 4-(2-carbóxi-etóxi)-2-metilbenzílico

10 A uma mistura de aldeído 4-hidróxi-2-metilbenzílico (5 g) e *terc*-butóxido de potássio (4,12 g) em tetraidrofurano (60 mL) acrescentou-se β -propiolactona (4,6 mL), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura de reação foi vertida em ácido clorídrico a
15 1 mol/L, sendo a mistura resultante extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, e secado sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida. O resíduo foi suspenso em acetato de etila
20 (20 mL)-n-hexano (100 mL). O material insolúvel foi coletado por filtração e lavado com n-hexano e secado a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (7,2 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

25 2,65 (3H, s), 2,89 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,32 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,76 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,7 Hz), 10,12 (1H, s).

Exemplo de Referência 33Aldeído 4-[2-(benzilóxi-carbonil)etóxi]-2-metilbenzílico

A uma suspensão de aldeído 4-(2-carboxietóxi)-2-metil-benzílico (7,2 g) e carbonato e potássio (14,3 g) em
5 N,N-dimetilformamida (70 mL) acrescentou-se brometo de benzila (8,2 mL) à temperatura ambiente sendo a mistura agitada de um dia para o outro. A mistura de reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com éter dietílico. O extrato foi lavado com água e salmoura e
10 secado sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida, sendo o resíduo purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: n-hexano/acetato de etila = 4/1 - 3/1), obtendo-se o composto título (6,47 g).

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

2,64 (3H, s), 2,88 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,34 (2H, t, J = 6,3 Hz), 5,19 (2H, s), 6,73 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,4 Hz), 7,3-7,4 (5H, m), 7,75 (1H, d, J = 8,5 Hz), 10,12 (1H, s).

20 Exemplo de Referência 34

{4-[2-(Benzilóxi-carbonil)etóxi]-2-metilfenil} metanol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 10, empregando-se aldeído 4-[2-(benzilóxi-carbonil)etóxi]-2-metilbenzílico em vez do
25 aldeído 4-(2-benzilóxi-carbonil-2-metil-propóxi)benzílico.

1,38 (1H, t, J = 5,7 Hz), 2,35 (3H, s), 2,84 (1H, t, J = 6,4 Hz), 4,26 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,63 (2H, d, J =

5,7 Hz), 5,18 (2H, s), 6,7-6,75 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,3-7,4 (5H, m).

Exemplo de Referência 35

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

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 11, empregando-se {4-[2-(benzilóxi-carbonil)etóxi]fenil}metanol em vez de [4-(2-benzilóxi-carbonil-2-metil-propóxi)fenil]metanol.

10 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm:

1,05-1,1 (6H, m), 2,75-2,85 (3H, m), 3,5 (2H, s), 4,16 (2H, t, J = 5,9 Hz), 5,14 (2H, s), 6,75-6,8 (2H, m), 7,0-7,05 (2H, m), 7,3-7,4 (5H, m).

Exemplo de Referência 36

15 4-({4-[2-(Benzilóxi-carbonil)etóxi]-2-metilfenil}metil)-5-
isopropil-3H-pirazol-3-ona

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 11, empregando-se {4-[2-benzilóxi-carbonil)etóxi]-2-metilfenil}metanol em vez de [4-
20 (2-benzilóxi-carbonil-2-metil-propóxi)fenil]metanol.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,12 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,3 (3H, s), 2,75-2,9 (3H, m), 3,6 (2H, s), 4,23 (2H, t, J = 6,2 Hz), 5,17 (2H, s), 6,62 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,7 Hz), 6,7 (1H, d, J = 2,7
25 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,25-7,4 (5H, m).

Exemplo de Referência 37

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[2-(benzilóxi-carbonil)etóxi]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol

5 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 12, empregando-se 4-({4-[2-(benzilóxi-carbonil)-etóxi]fenil}metil)-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona em vez de 4-{{4-(2-benzilóxi-carbonil-2-metilpropóxi)fenil]-metil}-1,2-diidro-5-isopropil-10 -3H-pirazol-3-ona

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,87 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,82 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,57 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,63 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,1-4,15 (1H, m), 4,22 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 4,0 Hz), 5,16 (2H, s), 5,2-5,3 (3H, m), 5,58 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,7-6,8 (2H, m), 7,0-7,05 (2H, m), 7,3-7,4 (5H, m).

Exemplo de Referência 38

20 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-({4-[2-(benzilóxi-carbonil)etóxi]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 12, empregando-se 4-({4-[2-(benzilóxi-carbonil)etóxi]fenil}metil)-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona e acetobromo- α -D-galactose em vez de 4-{{4-(2-benzilóxi-carbonil-2-metilpropóxi)fenil]-metil}-1,2

-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona e acetobromo- α -D-glicose, respectivamente.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,88 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,02
 5 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,8-2,9 (3H, m), 3,58 (1H, d, J =
 16,1 Hz), 3,65 (1H, d, J = 16,1 Hz), 4,0-4,25 (5H, m), 5,09
 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 3,5 Hz), 5,17 (2H, s), 5,4-5,45 (2H,
 m), 5,55 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,7-6,8 (2H, m), 7,0-7,05 (2H,
 m), 7,25-7,35 (5H, m).

10

Exemplo de Referência 39

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[2-
(benzilóxi-carbonil)etóxi]2-metilfenil}metil)-5-isopropil-
1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao
 15 descrito no Exemplo de Referência 12, empregando-se 4-({4-
 [2-(benzilóxi-carbonil)-etóxi]-2-metilfenil}metil)-1,2-diidro
 -5-isopropil-3H-pirazol-3-ona em vez de 4-{{4-(2-benzilóxi-
 carbonil-2-metilpropóxi)fenil]-metil}-1,2-diidro-5-isopropil
 -3H-pirazol-3-ona.

20

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,8 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,02
 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,7-2,85 (3H, m), 3,49
 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,59 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,8-3,9
 (1H, m), 4,12 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,3 Hz), 4,21 (2H, t, J
 25 = 6,6 Hz), 4,3 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 4,0 Hz), 5,15-5,3 (5H,
 m), 5,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,4
 Hz), 6,67 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,8 (1H, d, J = 8,5 Hz),
 7,25-7,4 (5H, m).

Exemplo de Referência 40

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-([4-(2-carbóxi-etóxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 13, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[2-(benzilóxi-carbonil)etóxi]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-([4-(2-benzilóxi-carbonil-2-metilpropóxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,89 (3H, s), 1,97 (3H, s), 2,0 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,71 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,6 (2H, s), 3,9-3,95 (1H, m), 4,1-4,15 (1H, m), 4,18 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,3 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 4,0 Hz), 5,05-5,15 (2H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 5,48 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,75-6,8 (2H, m), 7,0-7,05 (2H, m).

Exemplo de Referência 41

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-([4-(2-carbóxi-etóxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 13, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-({4-[2-(benzilóxi-carbonil)etóxi]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-([4-(2-benzilóxi-carbonil-2-metilpropóxi)fenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,9 (3H, s), 1,95 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,71 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,61 (2H, s), 4,05-4,2 (5H, m), 5,19 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 3,5 Hz), 5,25-5,35 (1H, m), 5,4-5,45 (1H, m), 5,46 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,75-6,8 (2H, m), 7,0-7,05 (2H, m).

Exemplo de Referência 42

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-{{4-(2-carbóxi-etóxi)-2-metilfenil}metil}-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 13, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-{{4-[2-(benzilóxi-carbonil)etóxi]-2-metilfenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-{{4-(2-benzilóxi-carbonil-2-metilpropóxi)fenil}metil}-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,82 (3H, s), 1,96 (3H, s), 2,0 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,7 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,75-2,9 (1H, m), 3,53 (1H, d, J = 16,4 Hz), 3,58 (1H, d, J = 16,4 Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 4,08 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,4 Hz), 4,17 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,28 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 4,1 Hz), 5,0-5,15 (2H, m), 5,27 (1H, t, J = 9,6 Hz), 5,43 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Exemplo de Referência 43

4-{{4-(3-Carboxipropóxi)-2-metilfenil}metil}-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 25, empregando-se 4-({4-[3-(benzilóxi-carbonil)propóxi]-2-metilfenil}metil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol em vez de 4-[(4-benzilóxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,04 (9H, s), 1,05-1,2 (33H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,5-2,6 (2H, m), 2,7-2,8 (1H, m), 3,52 (2H, s), 3,8-3,9 (1H, m), 3,95-4,0 (2H, m), 4,05-4,15 (1H, m), 4,17 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 1,9 Hz), 5,15-5,3 (2H, m), 5,36 (1H, t, J = 9,4 Hz), 5,53 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,7 Hz), 6,67 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Exemplo de Referência 44

Cloridrato de 2-amino-2-metilpropionato de benzila

A uma solução de ácido 2-(*terc*-butóxi-carbonilamino)-2-metil-propiónico (4,06 g) em N,N-dimetilformamida (40 mL) acrescentaram-se carbonato de potássio (4,15 g) e brometo de benzila (2,85 mL), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi vertida em água e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura e secado sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida. O resíduo (sólido) foi tratado com n-hexano e coletado pro filtração. Os cristais foram secados a pressão reduzida, obtendo-se 2-(*terc*-butóxi-

carbonilamino)-2-metilpropionato de benzila (4,44 g). Acrescentou-se ácido clorídrico (solução em 1,4-dioxano a 4 mol/L, 15 mL) ao 2-(*terc*-butóxi-carbonilamino)-2-metilpropionato de benzila (4,44 g) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Diluiu-se a mistura de reação com éter dietílico e a mistura resultante foi agitada durante 1 hora. O material insolúvel foi coletado por filtração e lavado com éter dietílico e secado a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (3,4 g).

10 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm:
1,49 (6H, s), 5,25 (2H, s), 7,3-7,45 (5H, m), 8,54 (3H, brs).

Exemplo de Referência 45

15 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-benzilóxi-carbonil-1-(metil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

A uma solução 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-[[4-(2-carbóxi-etóxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol (0,14 g) em N,N-dimetilformamida (3 mL) acrescentaram-se cloridrato de 2-amino-2-metilpropionato de benzila (57 mg), 1-hidróxi-benzotriazol (31 mg), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (60 mg) e trietilamina (0,087 mL) agitando-se a mistura à temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura de reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura e secado sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromato-

grafia de coluna sobre gel de sílica (eluente: diclorometano /metanol = 40/1 - 20/1), obtendo-se o composto título (0,15 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

5 1,1-1,15 (6H, m), 1,56 (6H, s), 1,81 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,6 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,5 (1H, d, J = 16,7 Hz), 3,59 (1H, d, J = 16,7 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,05-4,2 (3H, m), 4,29 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 4,0 Hz), 5,1-5,3 (5H, m), 5,56
10 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,53 (1H, brs), 6,57 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 6,67 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,8 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,25-7,4 (5H, m).

Exemplo de Referência 46

15 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[(S)-1-benzilóxi-carbonil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 45, empregando-se sal (S)-2-amino-propionato de benzila do ácido p-toluenossulfônico em vez de
20 cloridrato de 2-amino-2-metilpropionato de benzila.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,38 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,82 (3H, s), 1,95 (3H, s), 2,0 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,6-2,7 (2H, m), 2,75-2,9 (1H, m), 3,52 (1H, d, J = 16,5 Hz), 3,58 (1H, d, J = 16,5 Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 4,07 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,5 Hz), 4,1-4,2 (2H, m), 4,27 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 4,2 Hz), 4,4-4,5 (1H, m), 5,0-5,2 (4H, m), 5,28 (1H, t, J = 9,5 Hz), 5,43 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,58 (1H, dd,

J = 8,5 Hz, 2,2 Hz), 6,69 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,25-7,4 (5H, m).

Exemplo de Referência 47

4-[(4-{3-[1-Benzilóxi-carbonil-1-(metil)etilcarbamoil]propóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 45, empregando-se 4-[(4-{3-carboxipropóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-carboxietóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,0-1,2 (42H, m), 1,52 (6H, s), 1,95-2,1 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,34 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,7-2,85 (1H, m), 3,52 (2H, s), 3,8-3,95 (3H, m), 4,05-4,2 (2H, m), 5,1-5,25 (4H, m), 5,36 (1H, t, J = 9,1 Hz), 5,65 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,05 (1H, brs), 6,53 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,5 Hz), 6,65 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,25-7,4 (5H, m).

Exemplo de Referência 48

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

Dissolveu-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-benzilóxi-carbonil-1-(metil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (0,15 g) em metanol (5 mL). À solução acrescentou-se paládio a 10%/pó de carbono (50 mg), sendo a mistura agitada à

temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio de um dia para o outro. O material insolúvel foi removido por filtração, sendo o solvente do filtrado removido a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (0,13 g).

5 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,47 (6H, s), 1,82 (3H, s),
 1,96 (3H, s), 2,0 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,6
 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,75-2,9 (1H, m), 3,52 (1H, d, J = 16,4
 Hz), 3,58 (1H, d, J = 16,4 Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 4,07 (1H,
 10 dd, J = 12,4 Hz, 2,2 Hz), 4,16 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,27
 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 4,0 Hz), 5,0-5,15 (2H, m), 5,28 (1H,
 t, J = 9,5 Hz), 5,43 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,61 (1H, dd, J =
 8,5 Hz, 2,6 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,77 (1H, d, J =
 8,5 Hz).

15 Exemplo de Referência 49

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-
 [(S)-1-(carbóxi)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil) metil]-5-
 isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao
 20 descrito no Exemplo de Referência 48, empregando-se 3-(2,
 3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[(S)-1
 -(benzilóxi-carbonil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]
 -5-isopropil-1H-pirazol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-
 β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-benzilóxi-carbonil-1-
 25 (metil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil
 -1H-pirazol.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,39 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,82 (3H, s), 1,96 (3H, s), 2,0 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,6-2,7 (2H, m), 2,75-2,9 (1H, m), 3,52 (1H, d, J = 16,6 Hz), 3,58 (1H, d, J = 16,6 Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 4,07 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,5 Hz), 4,1-4,25 (2H, m), 4,27 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 4,0 Hz), 4,4 (1H, q, J = 7,3 Hz), 5,0-5,15 (2H, m), 5,28 (1H, t, J = 9,4 Hz), 5,43 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,7 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,3 Hz).

10 Exemplo de Referência 50

4-[(4-{3-[1-Carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 48, empregando-se 4-[(4-{3-[1-benzilóxi-carbonil-1-(metil)etilcarbamoil]propóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-benzilóxi-carbonil-1-(metil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (42H, m), 1,44 (6H, s), 1,95-2,05 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,35 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,5-3,6 (2H, m), 3,9-4,0 (3H, m), 4,09 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 1,8 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 4,2 Hz), 5,05-5,2 (2H, m), 5,39 (1H, t, J = 9,5 Hz), 5,58 (1H, d, J = 7,9 Hz),

6,58 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,6 Hz), 6,7 (1H, d, J = 2,6 Hz),
6,8 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Exemplo de Referência 51

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-
5 {4-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]butil}fenil) metil]-5-
isopropil-1H-pirazol

Uma mistura de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-
-piranosilóxi)-4-[(4-iodofenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol
(0,43 g), ácido 4-pentinóico (94 mg), tetraquis(trifenil-
10 fosfino)paládio (I) (37 mg), iodeto de cobre (I) (12 mg) e
triethylamina (0,45 mL) em tetraidrofurano (5 mL) foi agitada
à temperatura ambiente sob uma atmosfera de argônio de um
dia para o outro. A mistura de reação foi vertida em ácido
clorídrico a 0,5 mol/L e a mistura resultante foi extraída
15 com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e
salmoura e secado sobre sulfato de sódio anidro. O solvente
foi removido a pressão reduzida, e o resíduo foi purificado
por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: n-
hexano/acetato de etila = 1/2 - acetato de etila) obtendo-se
20 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-[[4-
(4-carboxibut-1-inil)fenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol
(0,37 g). Este material foi dissolvido em N,N-dimetilforma-
mida (6 mL). À solução acrescentou-se cloridrato de 2-amino-
2-metilpropionato de benzila (0,15 g), 1-hidróxi-
25 benzotriazol (86 mg), cloridrato de 1-etil-3-(3-
dimetilaminopropil)-carbodiimida (0,22 g) e triethylamina
(0,32 mL), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente de
um dia para o outro. A mistura de reação foi vertida em

ácido clorídrico a 0,5 mol/L e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água, uma solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio e salmoura sucessivamente e secado sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: diclorometano/metanol = 20/1), obtendo-se

3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosilóxi)-4-[(4-{4-[1-benziloxicarbamoil-1-(metil)etilcarbamoil]butil-1-inil}fenil) metil]-5-isopropil-1H-pirazol (0,36 g). Este material foi dissolvido em metanol (5 mL). À solução acrescentou-se paládio a 10%-pó de carbono (50 mg), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio durante 2 horas. O material insolúvel foi removido por filtração e o solvente do filtrado foi removido a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (0,31 g).

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,44 (6H, s), 1,55-1,65 (4H, m), 1,88 (3H, s), 1,95 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,1-2,2 (5H, m), 2,5-2,6 (2H, m), 2,85-3,0 (1H, m), 3,55-3,7 (2H, m), 4,05-4,2 (3H, m), 5,19 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 3,5 Hz), 5,25-5,35 (1H, m), 5,4-5,45 (1H, m), 5,46 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,0-7,1 (4H, m).

25

Exemplo 78

4-[(4-{2-[1-Carbamoil-1-(metil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[[4-(2-carboxietóxi)-2-metilfenil]-metil]-5-isopropil-1H-pirazol (0,2 g) em N,N-dimetilformamida (3 mL) acrescentaram-se 2-amino-2-metilpropionamida (47 mg), 1-hidróxi-benzotriazol (50 mg), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (118 mg) e trietilamina (0,13 mL), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, e secado sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: diclorometano/metanol = 20/1 - 10/1), obtendo-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-carbamoil-1-(metil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (0,12 g). Este material foi dissolvido em metanol (3 mL). À solução acrescentou-se metóxido de sódio (solução em metanol a 28%, 0,06 mL), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. à mistura de reação acrescentou-se ácido acético (0,1 mL) e a mistura resultante foi concentrada a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por extração de fase sólida sobre ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol), obtendo-se o composto título (80 mg).

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,47 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,62 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,25-3,4 (4H,

m), 3,6-3,75 (3H, m), 3,81 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,18 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Exemplo 79

5 4-[(4-{2-[1-Carbamoil-1-(metil)etilcarbamoil]etóxi}-fenil)metil]-3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 78, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[[4-(2-carboxietóxi)fenil]-metil]-5-isopropil-1H-pirazol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[[4-(2-carboxietóxi)-2-metilfenil]-metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

15 1,5-1,15 (6H, m), 1,47 (6H, s), 2,63 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,3-3,4 (4H, m), 3,6-3,75 (3H, m), 3,8-3,85 (1H, m), 4,19 (2H, t, J = 6,2 Hz), 5,05-5,1 (1H, m), 6,8-6,85 (2H, m), 7,1-7,15 (2H, m).

Exemplo 80

20 3-(β -D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[2-hidróxi-1,1-di(metil)etilcarbamoil]etóxi}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 78, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[[4-(2-carboxietóxi)fenil]-metil]-5-isopropil-1H-pirazol e 2-amino-2-metil-1-propanol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[[4-(2-carboxietóxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol e de 2-amino-2-metil-propionamida, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,27 (6H, s), 2,59 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,3-3,4 (4H, m), 3,57 (2H, s), 3,6-3,85 (4H, m), 4,16 (2H, t, J = 6,2 Hz), 5,05-5,1 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m).

5

Exemplo de Referência 52

1-(2-Amino-2-metilpropionil)-4-metil-piperazina

A uma solução do ácido 2-benzilóxi-carbonilaino-2-metil-propiónico (2,37 g) em tetraidrofurano (20 mL) acrescentou-se 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (1,78 g), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. À mistura de reação acrescentou-se 1-metil-piperazina (2,0 mL), e agitou-se a mistura a 40°C durante 3,5 dias. À mistura de reação acrescentou-se metanol, e a mistura resultante foi concentrada a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluyente: diclorometano/metanol - 20/1), obtendo-se 1-(2-benzilóxi-carbonilamino-2-metil-propionil)-4-metil-piperazina (1,99 g). Este material foi dissolvido em metanol (10 mL). À solução acrescentou-se paládio a 10%-pó de carbono (0,4 g), agitando-se a mistura à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio durante 3 horas. O material insolúvel foi removido por filtração e o solvente do filtrado foi removido a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (1,14 g).

25

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,39 (6H, s), 2,3 (3H, s), 2,44 (4H, t, J = 5,1 Hz), 3,77 (4H, brs).

Exemplo de Referência 532-(2-Amino-2-metilpropionilamino)etanol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 52, empregando-se 2-aminoetanol em vez de 1-metilpiperazina.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,31 (6H, s), 3,25-3,35 (2H, m), 3,6 (2H, t, J = 5,8 Hz).

Exemplo 81

10 3-(β -D-Glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(2-{1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}etóxi)fenil]metil}-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 78, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-{[4-(2-carboxietóxi)fenil]-metil}-5-isopropil-1H-pirazol e 1-(2-amino-2-metilpropionil)-4-metil-piperazina em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-{[4-(2-carboxietóxi)-2-metilfenil]-metil}-5-isopropil-1H-pirazol e de 2-amino-2-metilpropionamida, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,45 (6H, s), 2,2 (3H, s), 2,3-2,5 (4H, m), 2,6 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,3-3,4 (4H, m), 3,6-3,9 (8H, m), 4,18 (2H, t, J = 5,7 Hz), 25 5,05-5,1 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,1-7,15 (2H, m).

Exemplo 82

3-(β-D-Galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{{4-(2-{1-[(4-
metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-
(metil)etilcarbamoil}etóxi)fenil}metil}-1H-pirazol

5 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 78, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galacto-piranosilóxi)-4-{{4-(2-carboxietóxi)fenil}-metil}-5-isopropil-1H-pirazol e 1-(2-amino-2-metilpropionil)-4-metil-piperazina em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-
10 glico-piranosilóxi)-4-{{4-(2-carboxietóxi)-2-metilfenil}-metil}-5-isopropil-1H-pirazol e de 2-amino-2-metilpropionamida, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,45 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,35
15 (4H, brs), 2,6 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J = 9,7 Hz, 3,2 Hz), 3,55-3,9 (11H, m), 4,18 (2H, t, J = 5,6 Hz), 5,08 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 7,05-7,2 (2H, m).

Exemplo 83

20 3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-4-{{4-{{2-{{1-(2-hidróxi-etil-carbamoil)-1-(metil)etilcarbamoil}etóxi}fenil}metil}-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 78, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-
25 acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-{{4-(2-carboxietóxi)fenil}-metil}-5-isopropil-1H-pirazol e 2-(2-amino-2-metilpropionil-amino)etanol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-{{4-(2-carboxietóxi)-2-metilfenil}-metil}-5-

isopropil-1H-pirazol e de 2-amino-2-metilpropionamida, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,45 (6H, s), 2,63 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,24 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,3-3,4 (4H, m), 3,51 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,6-3,85 (4H, m), 4,19 (2H, t, J = 6,2 Hz), 5,05-5,1 (1H, m), 6,8-6,85 (2H, m), 7,1-7,15 (2H, m).

Exemplo 84

10 3-(β -D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[(S)-2-hidróxi-1-(metil)etilcarbamoil]etóxi}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 78, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[[4-(2-carboxietóxi)fenil]-metil]-5-isopropil-1H-pirazol e (S)-2-amino-1-propanol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[[4-(2-carboxietóxi)-2-metilfenil]-metil]-5-isopropil-1H-pirazol e de 2-amino-2-metilpropionamida, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

20 1,1-1,15 (9H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,3-3,4 (4H, m), 3,44 (1H, dd, J = 10,9 Hz, 5,7 Hz), 3,49 (1H, dd, J = 10,9 Hz, 5,6 Hz), 3,6-3,75 (3H, m), 3,8-3,85 (1H, m), 3,9-4,0 (1H, m), 4,15-4,25 (2H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m).

25 Exemplo 85

3-(β -D-Glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-[[4-(2-{1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-etóxi}2-metilfenil]metil}-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 78, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e 1-metil-piperazina em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-{[4-(2-carboxietóxi)-2-metilfenil]-metil}-5-isopropil-1H-pirazol e de 2-amino-2-metilpropionamida, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

10 1,1-1,15 (6H, m), 1,45 (6H, s), 2,18 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,36 (4H, brs), 2,6 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,55-3,75 (7H, m), 3,82 (1H, d, J = 11,8 Hz), 4,17 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,0-5,15 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,5 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,87
15 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Exemplo 86

3-(β -D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[2-hidróxi-1,1-bis-(hidroximetil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

20 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 78, empregando-se tris(hidróxi-metil)aminometano em vez de 2-amino-2-metilpropionamida.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

25 1,05-1,15 (6H, m), 2,29 (3H, s), 2,68 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,6-3,75 (9H, m), 3,81 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,18 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,65 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,3 Hz), 6,74 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Exemplo 87

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[2-hidróxi-1,1-di(metil)etilcarbamoil]-etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

5 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 78, empregando-se 2-amino-2-metil-1-propanol em vez de 2-amino-2-metilpropionamida.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,27 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,58
 10 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,2-3,4 (4H, m),
 3,57 (2H, s), 3,6-3,75 (3H, m), 3,82 (1H, d, J = 11,9 Hz),
 4,16 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 6,62 (1H, dd, J
 = 8,4 Hz, 2,0 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,86 (1H, d, J
 = 8,4 Hz).

15 Exemplo 88

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[2-hidróxi-1-hidróxi-metil-1-(metil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)-metil]-5-isopropil-1H-pirazol

20 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 78, empregando-se 2-amino-2-metil-1,3-propano-diol em vez de 2-amino-2-metilpropionamida.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,25 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,63
 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,25-3,4 (4H, m),
 25 3,6-3,7 (7H, m), 3,81 (1H, d, J = 11,8 Hz), 4,17 (2H, t, J =
 6,2 Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,4
 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Exemplo 89

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-{[4-(2-hidroxietyl)-
piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]-etóxi}-2-
metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

5 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 78, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e 1-(2-hidroxietyl)-piperazina em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-[[4-(2-carboxietóxi)-2-metilfenil]-metil]-5-isopropil-1H-pirazol e de 2-amino-2-metilpropionamida, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,45 (6H, s), 2,3 (3H, s), 2,35-
 15 2,55 (6H, m), 2,6 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,75-2,9 (1H, m),
 3,25-3,4 (4H, m), 3,57 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,6-3,8 (7H, m),
 3,82 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,17 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,0-
 5,05 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz), 6,71 (1H,
 d, J = 2,4 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Exemplo 90

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-(2-hidróxi-
etilcarbamoil)-1-(metil)etilcarbamoil]etóxi}-2-
metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

25 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 78, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e 2-aminoetanol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-

glico-piranosilóxi)-4-{[4-(2-carboxietóxi)-2-metilfenil]-metil}-5-isopropil-1H-pirazol e de 2-amino-2-metilpropionamida, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

5 1,05-1,15 (6H, m), 1,45 (6H, s), 2,29 (3H, s),
2,63 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,24 (2H, t, J
= 5,9 Hz), 3,3-3,4 (4H, m), 3,51 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,6-
3,7 (3H, m), 3,82 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,18 (2H, t, J = 6,2
Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,64 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz),
10 6,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Exemplo 91

3-(β -D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-(3-hidróxi-propil-carbamoil)-1-(metil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

15 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 78, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e 3-amino-1-propanol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-
20 acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-{[4-(2-carboxietóxi)-2-metilfenil]-metil}-5-isopropil-1H-pirazol e de 2-amino-2-metilpropionamida, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

25 1,05-1,15 (6H, m), 1,45 (6H, s), 1,55-1,65 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,62 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,2 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,25-3,4 (4H, m), 3,51 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,6-3,7 (3H, m), 3,82 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,18 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,0-5,15 (1H, m), 6,64 (1H, dd, J

= 8,4 Hz, 2,3 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Exemplo 92

4-[(4-{2-[(S)-1-(Carbamoil)etilcarbamoil]etóxi}-2-
5 metilfenil)metil]-3-(β-D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-
pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 78, empregando-se cloridrato de L-alanina amidas em vez de 2-amino-2-metilpropionamida.

10 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,29 (3H, s), 2,6-2,85 (3H, m), 3,3-3,4 (4H, m), 3,6-3,7 (3H, m), 3,81 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,15-4,25 (2H, m), 4,36 (1H, q, J = 7,2 Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,62 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,5
15 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Exemplo 93

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[(S)-1-(2-hidróxi-
etilcarbamoil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-
isopropil-1H-pirazol

20 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 78, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[(S)-1-(carbóxi)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e 2-aminoetanol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-
25 glico-piranosilóxi)-4-[[4-(2-carboxietóxi)-2-metilfenil]-metil]-5-isopropil-1H-pirazol e de 2-amino-2-metilpropionamida, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,34 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,29 (3H, s), 2,67 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,2-3,4 (6H, m), 3,55 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 3,6-3,7 (3H, m), 3,82 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 4,19 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 4,35 (1H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 6,63 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 2,3 Hz), 6,73 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,86 (1H, d, $J = 8,4$ Hz).

Exemplo 94

4-[(4-{2-[(S)-1-Carbamoil-2-hidróxi-etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-

10 pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 78, empregando-se cloridrato de L-serina amida em vez de 2-amino-2-metilpropionamida.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

15 1,05-1,2 (6H, m), 2,29 (3H, s), 2,65-2,9 (3H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,55-3,9 (6H, m), 4,21 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 4,4-4,5 (1H, m), 4,95-5,05 (1H, m), 6,64 (1H, dd, $J = 8,3$ Hz, 2,2 Hz), 6,73 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 6,86 (1H, d, $J = 8,3$ Hz).

20 Exemplo 95

3-(β -D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[2-hidróxi-1-(hidróxi-metil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-

1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 78, empregando-se 2-amino-1,3-propano-
25 diol em vez de 2-amino-2-metil-propionamida.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 2,29 (3H, s), 2,65 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,3-3,4 (4H, m), 3,55-3,7 (7H, m), 3,86 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,9-4,0 (1H, m), 4,19 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Exemplo 96

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[(S)-1-(3-hidróxi-propil-carbamoil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

10 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 78, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[(S)-1-(carbóxi)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e 3-amino-1-propanol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-[[4-(2-carboxietóxi)-2-metilfenil]-metil]-5-isopropil-1H-pirazol e de 2-amino-2-metilpropionamida, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

20 1,05-1,15 (6H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,6-1,7 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,66 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,2-3,4 (6H, m), 3,54 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,6-3,7 (3H, m), 3,82 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,19 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,32 (1H, q, J = 7,2 Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,5 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Exemplo 97

3-(β -D-Galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{4-[1-{[4-(2-hidróxi-etil)piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)-etilcarbamoil]butil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

5 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 78, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{4-[(1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]butil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e 1-(2-hidróxi-etil)piperazina em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-
10 acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[[4-(2-carboxietóxi)-2-metilfenil]-metil]-5-isopropil-1H-pirazol e de 2-amino-2-metilpropionamida, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,55-1,65 (4H, m),
15 2,18 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,4-2,65 (8H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,5-3,8 (13H, m), 3,85-3,9 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,1 (2H, d, J = 8,0 Hz).

Exemplo 98

3-(β -D-Galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-4-[[4-(4-{1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)-etilcarbamoil]butil}fenil)metil]-1H-pirazol

20 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 78, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{4-[(1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]butil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e 1-metil-piperazina em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[[4-(2-carboxietóxi)-2-metilfenil]-

metil}-5-isopropil-1H-pirazol e de 2-amino-2-metil-propionamida, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,41 (6H, s), 1,55-1,65 (4H, m), 2,18 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,24 (3H, s), 2,35 (4H, brs), 2,57 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,45-3,8 (11H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,04 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,1 (2H, d, J = 7,9 Hz).

Exemplo 99

10 3-(β -D-Glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(2-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]etóxi)-2-metilfenil]metil}-1H-pirazol

A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-carbóxi-1-(metil)etil-carbamoil]etóxi)-2-metilfenil)-metil]-5-isopropil-1H-pirazol (40 mg) em N,N-dimetilformamida (1 mL) acrescentaram-se 1-benzil-piperazina (12 mg), 1-hidróxi-benzotriazol (8 mg), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (16 mg) e trietilamina (0,023 mL), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura e secado sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluyente: diclorometano/metanol = 30/1 - 15/1), obtendo-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-{[4-(2-{1-[(4-benzilpiperazin-1-il)-carbonil]-1-(metil)etilcarbamo-

15

20

25

il}etóxi)-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazol (31 mg). Este material foi dissolvido em metanol (3 mL). À solução acrescentou-se metóxido de sódio (solução em metanol a 28%, 0,02 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. À mistura de reação acrescentou-se ácido acético (0,04 mL). A mistura resultante foi concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por extração de fase sólida sobre ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol), obtendo-se 4-{{[4-(2-{1-
 10 [(4-benzilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil} etóxi)-2-metilfenil]metil}-3-(β-D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol (24 mg). Este material foi dissolvido em metanol (3 mL). À solução acrescentou-se paládio a 10%-pó de carbono (10 mg), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio de um dia para o outro. O material insolúvel foi removido a pressão reduzida e o solvente do filtrado foi removido a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (20 mg).

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

20 1,05-1,15 (6H, m), 1,45 (6H, s), 2,3 (3H, s), 2,5-2,9 (7H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,45-3,75 (7H, m), 3,81 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,17 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 6,62 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,5 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz).

25

Exemplo 100

3-(β-D-Galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{{[4-{1-
 [(piperazin-1-il)carbonil]-1-
 (metil)etilcarbamoil}butil)fenil]metil}-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 99, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{4-[1-carbóxi-1-(metil)etil-carbamoil]butil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-carbóxi-1-(metil)etil-carbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,41 (6H, s), 1,5-1,65 (4H, m),
 10 2,17 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,58 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,72
 (4H, brs), 2,85-2,95 (1H, m), 3,45-3,8 (11H, m), 3,8-3,9
 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,0 Hz),
 7,1 (2H, d, J = 8,0 Hz).

Exemplo 101

15 4-[(4-{2-[(S)-5-Amino-1-(carbamoil)pentilcarbamoil]etóxi}2-metilfenil)metil]-3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 99, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[[4-(2-carboxietóxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol e cloridrato de (S)-2-amino-6-(benzilóxi-carbonilamino)hexanamida em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-carbóxi-1-(metil)etil-carbamoil]etóxi}-2-metilfenil)-metil]-5-isopropil-1H-pirazol e 1-benzil-piperazina, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,3-1,95 (6H, m), 2,3 (3H, s),
 2,6-2,9 (5H, m), 3,3-3,4 (4H, m), 3,6-3,7 (3H, m), 3,82 (1H,
 d, J = 11,8 Hz), 4,15-4,25 (2H, m), 4,38 (1H, dd, J = 9,3
 Hz, 4,8 Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,62 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,5
 5 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Exemplo 102

4-[(4-{2-[(S)-5-Amino-5-(carbamoil)pentilcarbamoil]etóxi}-2-
 metilfenil)metil]-3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-
 pirazol

10 O composto título foi preparado de modo análogo ao
 descrito no Exemplo 99, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-
 acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[[4-(2-carboxietóxi)-2-me-
 tilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol e cloridrato de (S)-
 6-amino-2-(benzilóxi-carbonilamino)hexanamida em vez de 3-
 15 (2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-
 carbóxi-1-(metil)etil-carbamoil]etóxi}-2-metilfenil)-metil]-
 5-isopropil-1H-pirazol e 1-benzil-piperazina, respectiva-
 mente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

20 1,05-1,15 (6H, m), 1,3-1,8 (6H, m), 2,29 (3H, s),
 2,59 (2H, J = 6,1 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,21 (2H, t, J =
 6,9 Hz), 3,3-3,4 (5H, m), 3,6-3,7 (3H, m), 3,81 (1H, d, J =
 11,5 Hz), 4,18 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,62
 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,86
 25 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Exemplo 103

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-{1-
[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}propil)-2-
metilfenil]metil}-1H-pirazol

5 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 99, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e 1-(benzilóxi-carbonil)piperazina em vez de 3-
10 (2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-carbóxi-1-(metil)etil-carbamoil]etóxi}-2-metilfenil)-metil]-5-isopropil-1H-pirazol e 1-benzil-piperazina, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

15 1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,16 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,3 (3H, s), 2,55 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,65-2,9 (5H, m), 3,2-3,45 (4H, m), 3,5-3,9 (8H, m), 4,95-5,05 (1H, m), 6,8-6,9 (2H, m), 6,9-7,0 (1H, m).

Exemplo 104

20 4-[[4-(3-{1-[(S)-5-Amino-5-(carbamoil)pentil-carbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil}propil)fenil]metil}-3-(β-D-galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 99, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-
25 acetil-β-D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e cloridrato de (S)-6-amino-2-(benzilóxi-carbonilamino)hexanamida em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-

piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-carbóxi-1-(metil)etil-carbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e 1-benzilpiperazina, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

5 1,1-1,2 (6H, m), 1,2-1,6 (11H, m), 1,6-1,75 (1H, m), 1,8-1,9 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,1-3,25 (2H, m), 3,25-3,35 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J = 9,7 Hz, 3,4 Hz), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-3,8 (5H, m), 3,86 (1H, d, J = 3,1 Hz), 5,08 (1H, d,
10 J = 8,0 Hz), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 105

3-(β -D-Glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propóxi)-2-metilfenil]metil}-1H-pirazol-

15 A uma solução de 4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol (0,12 g) em N,N-dimetilformamida (3 mL) acrescentaram-se 1-(benzilóxi-carbonil)piperazina (43 mg), 1-hidróxi-benzotriazol (19 mg), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)-carbodiimida (50 mg) e trietilamina (0,027 mL),
20 sendo a mistura agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi vertida em água. Os cristais precipitados foram coletados por filtração e
25 lavados com água e secados a pressão reduzida, obtendo-se 4-[(4-{3-[1-{[4-(benzilóxi-carbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]propóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosilóxi)-1H-

pirazol (0,14 g). Este material foi dissolvido em etanol (4 mL). À solução acrescentou-se paládio a 10%-pó de carbono (30 mg), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio durante 1,5 horas. O material insolúvel foi removido por filtração e o solvente do filtrado foi removido a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1 - 5/1), obtendo-se 5-isopropil-4-{{[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}propóxi)-2-metilfenil]metil}}-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol (89 mg). Este material foi dissolvido em metanol (6 mL). À solução acrescentou-se metóxido de sódio (solução a 28% em metanol, 0,087 mL), sendo a mistura agitada a 50°C durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por extração de fase sólida sobre ODS (solvente de lavagem; água destilada, eluyente: metanol), obtendo-se o composto título (54 mg).

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,95-2,05 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,39 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,55-2,9 (5H, m), 3,24-3,4 (4H, m), 3,5-3,7 (7H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 3,95 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,61 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,3 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Exemplo 106

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hidroxietyl) piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]-propóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

5 A uma solução de 4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol (40 mg) em N,N-dimetilformamida (2 mL) acrescentou-se 1-(2-hidróxi-etil)piperazina (7 mg), 1-hidróxi-benzotriazol (7
10 mg), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (13 mg) e trietilamina (0,018 mL), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi vertida me água e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com
15 água e salmoura e secado sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida, sendo o resíduo purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: diclorometano/metanol = 15/1), obtendo-se 4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)
20 etilcarbamoil]propóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol (27 mg). Este material foi dissolvido em metanol (2 mL). À solução acrescentou-se metóxido de sódio (solução as 28% em metanol, 0,015 mL), sendo a mistura agitada a 50°C de um dia
25 para o outro. A mistura de reação foi concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por extração de fase sólida sobre ODS (solvente de lavagem: água destilada, eluente: metanol), obtendo-se o composto título (12 mg).

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,95-2,05 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,35-2,5 (8H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,55-3,75 (9H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,61 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz), 6,7 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Exemplo 107

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}propóxi)-2-metilfenil]metil}-1H-pirazol-

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 106, empregando-se 1-metilpiperazina em vez de 1-(2-hidróxi-etil)piperazina.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,95-2,05 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,25-2,45 (9H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,55-3,75 (7H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 3,95 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,03 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,6 Hz), 6,7 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Exemplo 108

3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-1-(2-hidróxi-etil-carbamoil)-1-(metil)etilcarbamoil}propóxi)-2-metil-fenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 106 empregando-se 2-aminoetanol em vez de 1-(2-hidróxi-etil)piperazina.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,95-2,05 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,39 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,2-3,4 (6H, m), 3,56 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,6-3,7 (3H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,95-5,05
5 (1H, m), 6,61 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,3 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Exemplo de Referência 54

1-(3-Benzoilóxi-propil)-1,2-diidro-4-[(4-iodofenil)-metil]-
5-isopropil-3H-pirazol-3-ona

10 A uma solução de 1,2-diidro-4-[(4-iodofenil)-metil]-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona (5 g) e imidazol (1,19 g) em N,N-dimetilformamida (20 mL) acrescentou-se cloreto de triisopropil-silila (3,1 g) à temperatura ambiente, sendo a
15 mistura agitada durante 3 horas. A mistura de reação foi vertida em água e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura e secado sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida, obtendo-se 4-[(4-iodofenil)metil]-5-isopropil-3-triisopropil-sililóxi-1H-pirazol (7,27
20 g). A uma solução do 4-[(4-iodofenil)metil]-5-isopropil-3-triisopropil-sililóxi-1H-pirazol obtido (3 g) em N,N-dimetilformamida (10 mL) acrescentou-se hidreto de sódio (55%, 0,33 g) com resfriamento com gelo, agitando-se a
25 mistura durante 20 minutos. À mistura de reação acrescentou-se uma solução de 1-benzoilóxi-3-cloropropano (3,0 g) em N,N-dimetilformamida (10 mL) e iodeto de potássio (0,25 g) à mesma temperatura, sendo a mistura resultante agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de

reação foi vertida em água, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, e secado sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por 5 cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: n-hexano/acetato de etila = 20/1 - 10/1), obtendo-se 1-(3-benzoilóxi-propil)-4-[(4-iodofenil)metil]-5-isopropil-3-tri-isopropil-sililóxi-1H-pirazol (2,55 g). Este material foi dissolvido em tetraidrofurano (3 mL). À solução acrescentou-se 10 ácido clorídrico a 4 mol/L (solução em 1,4-dioxano, 10 mL), agitando-se a mistura à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e a mistura resultante foi vertida em água. A fase orgânica foi separada, e a fase orgânica foi lavada com 15 salmoura e secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida. Ao resíduo acrescentou-se um solvente misto de n-hexano e acetato de etila (20/1) (10 mL), agitando-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. Os cristais precipitados foram coletados por filtração 20 e lavados com um solvente misto de n-hexano e acetato de etila (20/1) e secados a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (0,85 g).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm:

1,06 (6H, d, J = 7,3 Hz), 2,1-2,2 (2H, m), 2,95- 25 3,1 (1H, m), 3,6 (2H, s), 4,02 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,27 (1H, t, J = 6,1 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,5-7,7 (5H, m), 7,9-8,0 (2H, m), 9,51 (1H, s).

Exemplo de Referência 552-Amino-2-metilpropionato de benzila

Dissolveu-se cloridrato de 2-amino-2-metilpropionato de benzila (1,48 g) em acetato de etila (60 mL) e uma
 5 solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio (20 mL),
 separando-se a fase orgânica. A fase orgânica foi lavada com
 salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O
 solvente foi removido a pressão reduzida, obtendo-se o
 composto título (1,2 g).

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,37 (6H, s), 5,14 (2H, s), 7,3-7,45 (5H, m).

Exemplo de Referência 56

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-1-(3-
benzoilóxi-propil)-4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)
 15 etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

A uma mistura de 1-(3-benzoilóxi-propil)-1,2-
 diidro-4-[(4-iodofenil)metil]-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona
 (0,85 g), acetobromo- α -D-galactose (0,91 g) em cloreto de
 benziltri(n-butyl)-amônio (0,53 g) em diclorometano (2,55
 20 mL) foi acrescentada uma solução aquosa a 5 mol/L de
 hidróxido de sódio (0,85 mL), sendo a mistura agitada à
 temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura de reação
 foi diluída com diclorometano e a mistura foi vertida em
 água. A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura e
 25 secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi
 removido a pressão reduzida. A uma solução do resíduo em
 acetonitrila (2,5 mL) acrescentou-se ácido 3-butenóico (0,36
 g), trietilamina (1,71 g), acetato de paládio (II) (38 mg) e

tris(2-metilfenil)fosfina (0,1 g), fazendo-se a mistura refluir durante 3 horas. O solvente foi removido a pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila. A solução foi lavada com água. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura e secadas sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (5 mL). À solução foram acrescentados 2-amino-2-metilpropionato de benzila (1,63 g), 1-hidróxi-benzotriazol (0,46 g) e cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (0,65 g) agitando-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 dias. A mistura de reação foi vertida em água, sendo a mistura resultante extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura e secado sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: n-hexano/acetato de etila = 1/1), obtendo-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-1-(3-benzoilóxi-propil)-4-[(4-{(1E)-3-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]prop-1-enil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (0,55 g). Este material foi dissolvido em metanol (5 mL). À solução acrescentou-se paládio a 10%-pó de carbono (0,15 g), agitando-se a mistura à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio durante 3 horas. O material insolúvel foi removido por filtração e o solvente do filtrado foi removido a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (0,48 g).

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,53 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,85-
2,2 (16H, m), 2,25-2,35 (2H, m), 2,61 (2H, t, J = 7,1 Hz),
2,95-3,05 (1H, m), 3,67 (1H, d, J = 16,7 Hz), 3,71 (1h, d, J
5 = 16,7 Hz), 3,95-4,05 (1H, m), 4,05-4,2 (4H, m), 4,36 (2H,
t, J = 5,7 Hz), 5,0-5,1 (1H, m), 5,3-5,45 (2H, m), 5,51 (1H,
d, J = 8,2 Hz), 6,19 (1H, s), 6,95-7,05 (4H, m), 7,4-7,5
(2H, m), 7,5-7,6 (1H, m), 8,0-8,1 (2H, m).

Exemplo 109

10 3-(β-D-Galacto-piranosilóxi)-1-(3-hidróxi-propil)-5-
isopropil-4-{{4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-
(metil)etilcarbamoil}}propil)fenil}metil}-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao
descrito no Exemplo 99 empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-
15 acetil-β-D-galacto-piranosilóxi)-1-(3-benzoilóxi-propil)-4-
[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)etil-carbamoil]propil}fenil)metil]
-5-isopropil-1H-pirazol e 1-(benzilóxi-carbonil)piperazina
em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-
4-[(4-{2-[1-carbóxi-1-(metil)etil-carbamoil]etóxi}-2-metil-
20 fenil)-metil]-5-isopropil-1H-pirazol e 1-benzil-piperazina,
respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-2,0 (4H, m),
2,17 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,65-2,8
25 (4H, m), 3,05-3,2 (1H, m), 3,45-3,9 (14H, m), 4,08 (2H, t, J
= 7,0 Hz), 5,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,0-7,15 (4H, m).

Exemplo 110

3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-{[4-(benzilóxi-carbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

5 Dissolveu-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-
-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]-
propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (37 g) em N,N-
dimetilformamida (180 mL). À solução acrescentou-se 1-
(benzilóxi-carbonil)piperazina (28,4 g), 1-hidróxi-benzo-
10 triazol (10,5 g) e cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetila-
minopropil)-carbodiimida (14,8 g), sendo a mistura agitada à
temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de
reação foi vertida em água, e extraiu-se a mistura
resultante com acetato de etila duas vezes. Os extratos
15 foram lavados com água e salmoura e secados sobre sulfato de
sódio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida, e
o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre
gel de sílica (eluente: n-hexano/acetato de etila = 1/2 -
acetato de etila), obtendo-se o composto título (40,5 g).

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,56 (6H, s), 1,85-1,95 (5H, m),
1,98 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,12 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,16
(3H, s), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,4-
3,55 (4H, m), 3,55-3,75 (6H, m), 4,0-4,1 (1H, m), 4,1-4,2
25 (2H, m), 5,09 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 3,3 Hz), 5,14 (2H, s),
5,35-5,45 (2H, m), 5,56 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,39 (1H, s),
6,95-7,1 (4H, m), 7,3-7,4 (5H, m).

Exemplo 111

4-[(4-{3-[1-{[4-(Benzilóxi-carbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-3-(β -D-galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

5 A uma solução de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-{[4-(benzilóxi-carbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (39,5 g) em metanol (160 mL) acrescentou-se metóxido de sódio (solução em metanol a 28%,
10 8,24 mL), agitando-se a mistura à temperatura ambiente de um dia para o outro. À mistura de reação acrescentou-se ácido acético (2,7 mL), sendo a mistura resultante concentrada a pressão reduzida. o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: diclorometano/
15 metanol = 10/1), obtendo-se o composto título (21,3 g).

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m),
2,16 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,8-2,95
(1H, m), 3,35-3,8 (15H, m), 3,85-3,9 (1H, m), 5,07 (1H, d, J
20 = 7,9 Hz), 5,12 (2H, s), 7,04 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,11 (2H,
d, J = 8,2 Hz), 7,25-7,4 (5H, m).

Exemplo de Referência 57

[4-Benzilóxi-2-(tetraidro-4H-piran-4-ilóxi)fenil]-metanol

25 A uma solução de tetraidro-4H-piran-4-ol (3,62 g) e trietilamina (5,6 mL) em tetraidrofurano (35 mL) acrescentou-se cloreto de metanossulfonila (2,93 mL) com resfriamento com gelo, sendo a mistura agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. O material insolúvel foi removido

por filtração. Ao filtrado acrescentou-se N,N-dimetilformamida (70 mL), aldeído 4-benzilóxi-2-hidróxi-benzílico (5,39 g) e carbonato de céσιο (23 g), agitando-se a mistura a 80°C durante 12 horas. A mistura de reação foi vertida em
5 água, e a mistura resultante foi extraída com éter dietílico. O extrato foi lavado com água e salmoura e secado sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: n-
10 hexano/acetato de etila = 4/1 - 2/1), obtendo-se aldeído 4-benzilóxi-2-(tetraidro-4-piran-4-ilóxi)benzílico (4,58 g). Este material foi dissolvido em etanol (70 mL). À solução acrescentou-se boridrato de sódio (0,28 g) com resfriamento de gelo, sendo a mistura agitada à temperatura ambiente
15 durante 3 horas. À mistura de reação acrescentou-se metanol, concentrando-se a mistura resultante a pressão reduzida. Uma solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio foi acrescentada ao resíduo e a mistura foi extraída com éter dietílico. O extrato foi lavado com uma solução aquosa
20 saturada de carbonato ácido de sódio, água e salmoura sucessivamente e secado sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: n-hexano/acetato de etila = 3/1 - 1/1), obtendo-se
25 o composto título (4,45 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,75-1,85 (2H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,11 (1H, t, J = 6,3 Hz), 3,5-3,65 (2H, m), 3,9-4,0 (2H, m), 4,45-4,55

(1H, m), 4,63 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,05 (2H, s), 6,5-6,6 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,3-7,45 (5H, m).

Exemplo de Referência 58

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

A uma solução de [4-Benzilóxi-2-(tetraidro-4H-piran-4-ilóxi)fenil]-metanol (4,45 g) em tetraidrofurano (28 mL) foram acrescentados trietilamina (2,27 mL) e cloreto de metanossulfonila (1,21 mL) com resfriamento com gelo, sendo
10 a mistura agitada durante 1 hora. O material insolúvel foi removido por filtração. A solução obtida de mesilato de [4-benzilóxi-2-(tetraidro-4H-piran-4-ilóxi)fenil]-metila em tetraidrofurano foi acrescentada a uma suspensão de hidreto de sódio (a 55%, 710 mg) e 4-metil-3-oxopentanoato de metila
15 (2,25) em tetraidrofurano (56 mL), e a mistura foi aquecida para refluxo durante 8 horas. À mistura de reação foi acrescentado ácido clorídrico a 1 mol/L e a mistura resultante foi extraída com éter dietílico. A fase orgânica foi lavada com água e secada sobre sulfato de magnésio
20 anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida. A uma solução do resíduo em tolueno (8 mL) foi acrescentado monoidrato de hidrazina (3,43 mL), agitando-se a mistura a 100°C durante 8 horas. A mistura de reação foi purificada por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente:
25 diclorometano/metanol = 20/1 - 10/1), obtendo-se o composto título (1,69 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,16 (6H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,75-1,9 (2H, m), 1,95-2,1 (2H, m), 2,9-3,05 (1h, m), 3,5-3,6 (2H, m), 3,64 (2H, s), 3,9-4,05 (2H, m), 4,4-4,5 (1H, m), 5,0 (2H, s), 6,45-6,55 (2H, m), 7,0 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,25-7,45 (5H, m).

5

Exemplo de Referência 59

3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-benzilóxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 12, empregando-se 4-[(4-
10 (2-benzilóxi-carbonil-2-metilpropóxi)fenil]metil}-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona e acetobromo- α -D-glicose, respectivamente.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,78 (3H, s), 1,98 (3H, s), 2,03
15 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,75-2,85 (1H, m), 3,51 (1H, d, $J = 16,4$ Hz), 3,62 (1H, d, $J = 16,4$ Hz), 4,0-4,1 (1H, m), 4,1-4,2 (2H, m), 5,02 (2H, s), 5,07 (1H, dd, $J = 10,4$ Hz, 3,5 Hz), 5,35-5,45 (2H, m), 5,51 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,66 (1H, dd, $J = 8,3$ Hz, 2,8 Hz), 6,75-6,85 (2H, m),
20 7,2-7,45 (5H, m).

Exemplo de Referência 60

4-[[4-Benzilóxi-2-(tetraidro-4H-piran-4-ilóxi)fenil]metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol

25

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 12, empregando-se 4-[[4-benzilóxi-2-(tetraidro-4H-piran-4-ilóxi)fenil]metil}-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona e brometo de 2,3,4,6-

tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosil em vez de 4-[[4-(2-benzilóxi-carbonil-2-metil-propóxi)fenil]metil]-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona e acetobromo- α -D-glicose, respectivamente.

5 RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,0-1,2 (42H, m), 1,7-1,85 (2H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,5-3,65 (4H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,9-4,0 (2H, m), 4,12 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 5,1 Hz), 4,19 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 1,8 Hz), 4,4-4,5 (1H, m), 4,99 (2H, 10 s), 5,15-5,3 (2H, m), 5,36 (1H, t, J = 9,4 Hz), 5,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,42 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,3 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,25-7,45 (5H, m).

Exemplo de Referência 61

15 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-hidróxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 25, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-benzilóxi-2-metil-fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol em vez de 20 4-[(4-benzilóxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,83 (3H, s), 1,98 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,75-2,9 (1H, m), 3,5 (1H, d, J = 16,6 Hz), 3,6 (1H, d, J = 16,6 Hz), 4,0-4,05 (1H, m), 4,1-4,2 (2H, m), 4,78 (1H, brs), 5,06 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 3,5 Hz), 5,35-5,45 (2H, m), 5,5 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 2,6 Hz), 6,62 (1H, d, J = 2,6

Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Exemplo de Referência 62

4-{{[4-Hidróxi-2-(tetraidro-4H-piran-4-ilóxi)fenil]-metil}-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 25, empregando-se 4-{{[4-benzilóxi-2-(tetraidro-4H-piran-4-ilóxi)fenil]metil}-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol em vez de 4-{{[4-benzilóxi-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,0-1,2 (42H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 1,95-2,1 (2H, m), 2,8-2,95 (1H, m), 3,52 (1H, d, J = 16,5 Hz), 3,55-3,65 (3H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,9-4,05 (2H, m), 4,05-4,2 (2H, m), 4,4-4,5 (1H, m), 5,14 (1H, brs), 5,15-5,3 (2H, m), 5,3-5,4 (1H, m), 5,65 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,22 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,3 Hz), 6,37 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,2 Hz).

Exemplo de Referência 63

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galacto-piranosilóxi)-4-{{[4-[3-(benzilóxi-carbonil)propóxi]-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 27, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galacto-piranosilóxi)-4-{{[4-hidróxi-2-metil-fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazol em vez de

4-[(4-hidróxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,81 (3H, s), 1,98 (3H, s), 2,02
 5 (3H, s), 2,05-2,15 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,56
 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,7-2,85 (1H, m), 3,5 (1H, d, $J = 16,5$
 Hz), 3,6 (1H, d, $J = 16,5$ Hz), 3,9-4,0 (2H, m), 4,0-4,1 (1H,
 m), 4,1-4,2 (2H, m), 5,07 (1H, dd, $J = 10,6$ Hz, 3,6 Hz),
 5,13 (2H, s), 5,35-5,45 (2H, m), 5,52 (1H, d, $J = 8,2$ Hz),
 10 6,55 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, 2,5 Hz), 6,66 (1H, d, $J = 2,5$ Hz),
 6,79 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,25-7,4 (5H, m).

Exemplo de Referência 64

4-({4-[3-(Benzilóxi-carbonil)propóxi]-2-(tetraidro-4H-piran-4-ilóxi)fenil}metil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-
 15 pivaloil- β -D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 27, empregando-se 4-{{4-hidróxi-2-(tetraidro-4H-piran-4-ilóxi)fenil}metil}-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol em vez de 4-[(4-hidróxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,0-1,2 (42H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 1,95-2,15
 25 (4H, m), 2,56 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,5-
 3,65 (4H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,9-4,05 (4H, m), 4,05-4,25
 (2H, m), 4,4-4,5 (1H, m), 5,13 (2H, s), 5,15-5,3 (2H, m),
 5,36 (1h, t, $J = 9,5$ Hz), 5,66 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,3 (1H,

dd, $J = 8,4$ Hz, $2,5$ Hz), $6,38$ (1H, d, $J = 2,5$ Hz), $6,84$ (1H, d, $J = 8,4$ Hz), $7,25-7,4$ (5H, m).

Exemplo de Referência 65

5 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-([4-(3-carbóxi-propóxi)-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 25, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-([4-(3-(benzilóxi-carbonil)propóxi]-2-metilfenil)metil)-5-isopropil-10 -1H-pirazol em vez de 4-([4-benzilóxi-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm:

15 $1,05-1,15$ (6H, m), $1,78$ (3H, s), $1,98$ (3H, s), $2,02$ (3H, s), $2,05-2,15$ (2H, m), $2,16$ (3H, s), $2,27$ (3H, s), $2,45-2,6$ (2H, m), $2,75-2,85$ (1H, m), $3,49$ (1H, d, $J = 16,8$ Hz), $3,6$ (1H, d, $J = 16,8$ Hz), $3,98$ (2H, t, $J = 6,3$ Hz), $4,0-4,1$ (1H, m), $4,1-4,25$ (2H, m), $5,06$ (1H, dd, $J = 10,3$ Hz, $3,4$ Hz), $5,3-5,45$ (3H, m), $6,58$ (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, $2,4$ Hz), $6,68$ (1H, d, $J = 2,4$ Hz), $6,78$ (1H, d, $J = 8,6$ Hz).

Exemplo de Referência 66

4-([4-(3-Carbóxi-propóxi)-2-(tetraidro-4H-piran-4-ilóxi)fenil]metil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol

25 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 25, empregando-se 4-([4-[3-(benzil-óxi-carbonil)propóxi]-2-(tetraidro-4H-piran-4-ilóxi)-fenil]metil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-

β -D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol em vez de 4-[(4-benzilóxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

5 1,0-1,2 (42H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 1,95-2,15 (4H, m), 2,5-2,6 (2H, m), 2,8-2,95 (1H, m), 3,45-3,65 (4H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,9-4,05 (4H, m), 4,14-4,25 (2H, m), 4,4-4,55 (1H, m), 5,2-5,3 (2H, m), 5,36 (1H, t, J = 9,2 Hz), 5,52 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,33 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 2,1 Hz),
10 6,41 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Exemplo de Referência 67

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-benzilóxicarbonil-1-(metil)etilcarbamoil]propóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

15 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 45, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-[[4-(3-carbóxi-propóxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-
20 4-[[4-(2-carbóxi-etóxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,53 (6H, s), 1,83 (3H, s), 1,95-2,1 (8H, m), 2,15 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,34 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,7-2,85 (1H, m), 3,5 (1H, d, J = 16,6 Hz), 3,6 (1h, d, J = 16,6 Hz), 3,85-3,95 (2H, m), 4,0-4,1 (1H, m), 4,1-4,2 (2H, m), 5,07 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 3,5 Hz), 5,15 (2H, s), 5,35-5,45 (2H, m), 5,52 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,06

(1H, s), 6,55 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,6 Hz), 6,66 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,25-7,4 (5H, m).

Exemplo de Referência 68

4-{[4-{3-[1-Benzilóxi-carbonil-1-(metil)etilcarbamoil]propóxi}
 5 -2-(tetraidro-4H-piran-4-ilóxi)fenil]metil}-5-isopropil-3-
(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glico-piranosil-óxi)-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 45, empregando-se 4-{[4-
 (3-carbóxi-propóxi)-2-(tetraidro-4H-piran-4-ilóxi)fenil]me-
 10 til}-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glico-pira-
nosilóxi)-1H-pirazol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-
 D-glico-piranosilóxi)-4-{[4-(2-carbóxi-etóxi)-2-metilfenil]-
metil}-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

15 1,0-1,2 (42H, m), 1,54 (6H, s), 1,75-1,85 (2H, m),
 2,0-2,1 (4H, m), 2,34 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,8-2,95 (1H, m),
 3,5-3,65 (4H, m), 3,8-4,05 (5H, m), 4,05-4,25 (2H, m), 4,4-
 4,5 (1H, m), 5,1-5,3 (4H, m), 5,36 (1H, t, J = 9,5 Hz), 5,65
 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,09 (1H, brs), 6,29 (1H, dd, J = 8,3
 20 Hz, 2,2 Hz), 6,4 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,83 (1H, d, J = 8,3
 Hz), 7,25-7,4 (5H, m).

Exemplo de Referência 69

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-
{3-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propóxi}-2-
 25 metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 48, empregando-se 3-
 (2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{3-

[1-benzilóxi-carbonil-1-(metil)etilcarbamoil]propóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-benzilóxi-carbonil-1-(metil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)-metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,55 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,79 (3H, s), 1,98 (3H, s), 2,0-2,2 (8H, m), 2,26 (3H, s), 2,4 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,7-2,85 (1H, m), 3,49 (1H, d, J = 16,6 Hz), 3,59 (1H, d, J = 16,6 Hz), 3,98 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,0-4,2 (2H, m), 4,22 (1H, dd, J = 10,9 Hz, 5,7 Hz), 5,0-5,1 (1H, m), 5,3-5,45 (3H, m), 6,24 (1H, s), 6,59 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,7 Hz), 6,69 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,2 Hz).

15 Exemplo de Referência 70

4-[[4-{3-[1-Carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propóxi}-2-(tetraidro-4H-piran-4-ilóxi)fenil]metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 48, empregando-se 4-[[4-{3-[1-benzil-óxi-carbonil-1-(metil)etilcarbamoil]propóxi}-2-(tetra-idro-4H-piran-4-ilóxi)fenil]metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[[4-{2-[1-benzilóxi-carbonil-1-(metil)-etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,0-1,2 (42H, m), 1,54 (6H, s), 1,7-1,9 (2H, m),

1,95-2,15 (4H, m), 2,35-2,45 (2H, m), 2,8-2,95 (1H, m),
 3,45-3,65 (4H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,9-4,05 (4H, m), 4,05-
 4,25 (2H, m), 4,4-4,55 (1H, m), 5,15-5,3 (2H, m), 5,36 (1H,
 t, J = 9,4 Hz), 5,56 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,17 (1H, brs),
 5 6,32 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,41 (1H, s), 6,82 (1H, d, J = 8,1
 Hz).

Exemplo 112

3-(β-D-Galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-[1-
[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propóxi)-
 10 2-metilfenil]metil]-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao
 descrito no Exemplo 99, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-
 acetil-β-D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(me-
 til)-etilcarbamoil]propóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-
 15 1H-pirazol e 1-(benzilóxi-carbonil)piperazina em vez de 3-
 (2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-
 carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metil-fenil)metil]-5-
 -isopropil-1H-pirazol e 1-benzil-piperazina, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

20 1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,95-2,05 (2H, m),
 2,29 (3H, s), 2,39 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,55-2,9 (5H, m),
 3,45-3,8 (11H, m), 3,85 (1H, d, J = 3,2 Hz), 3,95 (2H, t, J
 = 6,1 Hz), 5,04 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 8,2
 Hz, 2,4 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,2
 25 Hz).

Exemplo 113

3-(β-D-Galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-4-[(4-{3-[1-{4-(2-hidróxi-etil)piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]propóxi}-2-metilfenil)metil]-1H-pirazol

5 O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 78, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e 1-(2-hidróxi-etil)piperazina em vez de 3-
10 (2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-[[4-(2-carbóxi-etóxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol e 2-amino-2-metilpropionamida, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

15 1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,95-2,05 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,3-2,55 (8H, m), 2,7-2,85 (1H, m), 3,45-3,8 (13H, m), 3,85 (1H, d, J = 2,9 Hz), 3,94 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,04 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,6 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,7 (1H, s), 6,85 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Exemplo 114

20 3-(β-D-Glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propóxi}-2-(tetraidro-4H-piran-4-ilóxi)fenil]metil]-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 105, empregando-se 4-[[4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propóxi}-2-(tetraidro-4H-piran-4-ilóxi)fenil]metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol em vez de 4-[(4-{3-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]propóxi}-2-metilfenil)metil]-

5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glico-piranosilóxi)-1H-pirazol.

RMN- ^1H (CD_3OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,7-1,85 (2H, m),
 5 1,95-2,1 (4H, m), 2,38 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,6-2,8 (4H, m),
 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5-3,75 (9H, m), 3,83
 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 3,9-4,0 (4H, m), 4,5-4,65 (1H, m),
 5,07 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 6,4 (1H, dd, $J = 8,3$ Hz, 2,5 Hz),
 6,54 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 8,3$ Hz).

10 Exemplo de Referência 71

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

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 2, empregando-se brometo
 15 de 4-bromo-2-fluorbenzila em vez de brometo de 4-bromobenzila.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm:

1,17 (6H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,85-3,05 (1H, m), 3,67
 (2H, s), 7,0-7,3 (3H, m).

20 Exemplo de Referência 72

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-
 bromo-2-flúor-fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 12, empregando-se 4-[(4-
 25 bromo-2-flúor-fenil)metil]-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona e acetobromo- α -D-galactose em vez de 4-[[4-(2-benzilóxi-carbonil-2-metilpropóxi)fenil]metil]-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona e acetobromo- α -D-glicose, respec-

tivamente.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,15-1,25 (6H, m), 1,92 (3H, s), 1,99 (3H, s),
 2,02 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,9-3,0 (1H, m), 3,59 (1H, d, J
 5 = 16,1 Hz), 3,67 (1H, d, J = 16,1 Hz), 4,05-4,25 (3H, m),
 5,1 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 3,4 Hz), 5,35-5,45 (2H, m), 5,58
 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,95-7,05 (1H, m), 7,1-7,2 (2H, m).

Exemplo de Referência 73

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galacto-piranosilóxi)-4-({4-
 10 [(1E)-3-carboxioprop-1-enil]-2-flúor-fenil}metil)-5-
isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao
 descrito no Exemplo de Referência 4, empregando-se 3-
 (2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-bro-
 15 mo-2-flúor-fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol em vez de 3-
 (2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-bromo-
 fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,89 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,01
 20 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,85-3,0 (1H, m), 3,27 (2H, d, J =
 6,9 Hz), 3,59 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,7 (1H, d, J = 16,2
 Hz), 4,05-4,3 (3H, m), 5,1 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 3,5 Hz),
 5,3-5,5 (3H, m), 6,2-6,35 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 16,2
 Hz), 6,9-7,15 (3H, m).

25 Exemplo de Referência 74

1-(2-Amino-2-metilpropionil)-4-(benzilóxi-carbonil)-
 piperazina

A uma solução de ácido 2-(terc-butóxi-carboni-

lamino)-2-metilpropiônico (10 g) em tetraidrofurano (20 mL) acrescentaram-se 1-(benzilóxi-carbonil)piperazina (16,3 g), 1-hidróxi-benzotriazol (8,02 g) e cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (11,4 g), sendo a mistura
5 agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi vertida em água, sendo a mistura resultante extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura e secado sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida. O
10 resíduo foi dissolvido em um solvente misto de n-hexano e acetato de etila (1/1) (40 mL) a 60°C com aquecimento, sendo a solução agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. À mistura acrescentou-se o mesmo solvente (30 mL) e a mistura foi ainda mais agitada de um dia para o outro. Os
15 cristais precipitados foram coletados por filtração e lavados com o mesmo solvente e secados a pressão reduzida, obtendo-se 4-benzilóxi-carbonil-1-[2-(*terc*-butóxi-carbonilamino)-2-metilpropionil]piperazina (13,5 g). A uma solução da 4-benzilóxi-carbonil-1-[2-(*terc*-butóxi-carbonilamino)-2-
20 metilpropionil]piperazina obtida (5 g) em tetraidrofurano (30 mL) acrescentou-se ácido clorídrico (solução em 1,4-dioxano a 4 mol/L, 40 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Os cristais precipitados foram coletados por filtração. Os cristais
25 obtidos foram dissolvidos em acetato de etila e uma solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio. A fase orgânica foi separada e foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a pressão

reduzida, obtendo-se o composto título (3,65 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,41 (6H, s), 3,45-3,55 (4H, m), 3,7-3,95 (4H, br), 5,15 (2H, s), 7,25-7,4 (5H, m).

5

Exemplo 115

4-{[2-Flúor-4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)-etilcarbamoil}propil)fenil]metil}-3-(β -D-galactopiranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 99, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carbóxi-propil-enil]-2-flúor-fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e 1-(2-amino-2-metilpropionil)-4-(benzilóxi-carbonil)piperazina em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-
15 [(4-{2-[1-carbóxi-1-(metil)etil-carbamoil]etóxi}-2-metilfenil)-metil]-5-isopropil-1H-pirazol e de 1-benzil-piperazina, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m),
20 2,17 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,6 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,7-2,85 (4H, m), 2,85-3,0 (1H, m), 3,45-3,85 (11H, m), 3,85-3,9 (1H, m), 5,09 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 7,0-7,15 (1H, m).

Exemplo de Referência 75

25

Álcool 4-Bromo-2-clorobenzílico

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 14, empregando-se ácido 4-bromo-2-cloro-benzóico em vez do ácido 4-bromo-2-metil-

benzólico.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,92-2,0 (1H, m), 4,73 (2H, d, J = 5,5 Hz), 7,3-7,45 (2H, m), 7,45-7,55 (1H, m).

5

Exemplo de Referência 76

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

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 15, empregando-se álcool 4-bromo-2-cloro-benzílico em vez de álcool 4-bromo-2-metilbenzílico.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm:

1,07 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,7-2,85 (1H, m), 3,61 (2H, s), 6,97 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,0 Hz).

15

Exemplo de Referência 77

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-bromo-2-clorofenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 12, empregando-se 4-[(4-bromo-2-clorofenil)metil]-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona em vez de 4-[[4-(2-benzilóxi-carbonil-2-metilpropóxi)-fenil]metil]-1,2-diidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

1,17 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,9 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,85-3,0 (1H, m), 3,65 (1H, d, J = 16,7 Hz), 3,74 (1H, d, J = 16,7 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,05-4,2 (1H, m), 4,31 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 4,3 Hz), 5,1-

25

5,35 (3H, m), 5,6 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 1,8 Hz), 7,49 (1H, d, J = 1,8 Hz).

Exemplo de Referência 78

5 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-
[(1E)-3-carbóxi-prop-1-enil]-2-clorofenil)metil]-5-
isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo de Referência 4, empregando-se 3-
10 (2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-bromo-2-cloro-fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol em vez de 3-
(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-bromo-fenil)-metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm:

15 1,1-1,2 (6H, m), 1,85 (3H, s), 2,0 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,85-3,0 (1H, m), 3,27 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,68 (1H, d, J = 16,7 Hz), 3,78 (1H, d, J = 16,7 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,1-4,2 (1H, m), 4,32 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 3,8 Hz), 5,15-5,3 (3H, m), 5,43 (1H, d, J = 7,8
20 Hz), 6,2-6,35 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,96 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 1,6 Hz), 7,36 (1H, d, J = 1,6 Hz).

Exemplo 116

25 4-[[2-Cloro-4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)-etilcarbamoil}propil)fenil]metil]-3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol

O composto título foi preparado de modo análogo ao descrito no Exemplo 99, empregando-se 3-(2,3,4,6-tetra-O-

acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-({4-[(1E)-3-carbóxi-prop-1-enil]-2-clorofenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e 1-(2-amino-2-metilpropionil)-4-(benzilóxi-carbonil)piperazina em vez de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glico-piranosilóxi)-4-
 5 [(4-{2-[1-carbóxi-1-(metil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metil-fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol e 1-benzil-piperazina, respectivamente.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,43 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m),
 10 2,17 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,59 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,65-
 2,95 (5H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5-3,9 (8H, m), 5,09 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,95-7,1 (2H, m), 7,2 (1H, d, J = 1,3 Hz).

Exemplo de Teste 1

Ensaio para os efeitos inibidores sobre a atividade de SGLT1

15 humano

1) Clonagem e construção do vetor que expressa SGLT1 humano

A biblioteca de DNAc foi preparada por amplificação de PCR por transcrição inversa a partir do RNA
 20 integral derivado do intestino delgado humano (gene Ori) empregando-se como iniciador oligo-dT. Empregando-se a biblioteca de DNAc como gabarito, o fragmento de DNA que codificava de 1 a 2005 bp de SGLT1 humano (ACCESSO:m24847), que foi relatado por Hediger et al., foi amplificado por
 25 processo de PCR e inserido no sítio de clonagem múltipla de pcDNA3.1(-) (Invitrogen). A seqüência de DNA inserida coincidia perfeitamente com a seqüência relatada anteriormente.

2) Estabelecimento de linhagem de células expressando de modo estável o SGLT1 humano

O vetor de expressão de SGLT1 humano foi digerido por Sca I em um DNA linear. O DNA linear foi transfectado em 5 células CHO-K1 por meio de lipofecção (Effectene Transfection Reagent: QIAGEN). As linhagens de células resistentes a neomicina foram selecionadas por cultura em um meio contendo G418 (1 mg/mL, LIFE TECHNOLOGIES), sendo então medida a atividade contra a absorção de metil- α -D-glico-
10 piranosídeo pelo processo descrito abaixo. A linhagem de células que apresentou a atividade de absorção máxima foi selecionada e designada CS1-5-11D. As células CS1-5-11D foram cultivadas na presença de G418 a 200 μ g/mL.

3) Medição da atividade inibidora contra a
15 absorção de metil- α -D-glico-piranosídeo (α -MG)

As células CS1-5-11D foram semeadas em uma placa de cultura de 96 cavidades com uma densidade de 3×10^4 células/cavidade e cultivadas durante 2 dias, e foram usadas no ensaio de absorção. Uma mistura de α -MG não rotuladas
20 (Sigma) e rotuladas com C14 (Amersham Pharmacia Biotec) foi acrescentada ao tampão de absorção (pH 7,4: contendo 140mM de cloreto de sódio, 2 mM de cloreto de potássio, 1 mM de cloreto de cálcio, 1 mM de cloreto de magnésio, 10 mM de ácido 2-[4-(2-hidróxi-etil)-1-piperazinil]etano sulfônico, e
25 5 mM de tris(hidróxi-metil)aminometano) a uma concentração final de 1 mM. Um composto título foi dissolvido em sulfóxido de dimetila, sendo então adequadamente diluído com água destilada. A solução do composto título foi

acrescentada ao tampão de absorção contendo 1 mM de α -MG e foi designado tampão de medição. Para o grupo de controle, o tampão de medição sem nenhum composto título foi preparado. Para a medição da absorção basal, foi preparado um tampão de

5 medição de absorção basal que contém 140 mM de cloreto de cloro em vez do cloreto de sódio. Depois da remoção do meio de cultura das células CS1-5-11D, acrescentaram-se 180 μ L do tampão de pré-tratamento (o tampão de absorção basal sem α -MG) a cada cavidade, incubando-se a 37°C durante 10 minutos.

10 Depois de se repetir o mesmo tratamento, removeu-se o tampão de pré-tratamento. A cada cavidade acrescentaram-se 75 μ L do tampão de medição ou do tampão de absorção basal e incubou-se a 37°C durante 1 hora. Depois da remoção do tampão de medição, as células foram lavadas duas vezes com 180 μ L por

15 cavidade do tampão de lavagem (o tampão de absorção basal contendo 10 mM de α -MG não rotulado). As células foram solubilizadas por 75 μ L por cavidade de 0,2 mol/L de hidróxido de sódio. Os lisados celulares foram transferidos para PicoPlates (Packard), acrescentando-se então 150 μ L de

20 MicroScint-40 (Packard) e misturando-se. A radioatividade foi medida por meio de contador de microcintilações TopCount (Packard). Foi atribuído o valor de cem % à diferença entre a absorção no grupo de controle e a absorção basal, e foi calculada a absorção de metil α -D-glico-piranosídeo a cada

25 concentração do medicamento. A concentração de medicamento, à qual se inibiu 50% de absorção de metil α -D-glico-piranosídeo (valor IC₅₀) foi calculada empregando-se o gráfico logit.

Os resultados são apresentados na Tabela 1

[Tabela 1]

Composto de teste	Valor IC ₅₀ (nM)
Exemplo 15	113
Exemplo 18	181
Exemplo 21	12
Exemplo 24	24
Exemplo 27	237
Exemplo 28	267
Exemplo 29	431
Exemplo 30	52
Exemplo 31	96
Exemplo 32	220
Exemplo 33	174
Exemplo 34	245
Exemplo 35	115
Exemplo 48	31
Exemplo 57	39
Exemplo 61	18

Exemplo de Teste 2

Ensaio para os efeitos inibidores sobre o aumento
5 do nível sangüíneo de glicose em ratos

1) Preparação de modelo de rato diabético

Ratos wistar machos (Japan Charles River), de 8
semanas de idade, receberam nicotinamida (230 mg/kg) por
injeção intraperitoneal. Quinze minutos depois da injeção,
10 eles receberam, anestesiados com éter, estreptozotocina (85

mg/kg) injetada por via intravenosa da veia da cauda. Depois de uma semana, os ratos foram submetidos a jejum de um dia para o outro, sendo então conduzido o teste de tolerância a glicose (2 g/kg). Os ratos que apresentavam uma concentração plasmática de glicose uma hora depois da carga de glicose acima de 300 mg/dL foram selecionados para serem submetidos a teste de tolerância a refeição líquida.

2) Teste de tolerância a refeição líquida.

Depois de terem sido submetidos a jejum de um dia para o outro, os ratos diabéticos receberam por via oral um composto título (1 mg/kg), que foi dissolvido em água destilada, no grupo tratado com medicamento, ou água destilada somente no grupo de controle. Imediatamente depois da administração do composto, carregou-se oralmente com 17,25 kcal/kg de refeição líquida (No. 038, dieta de Controle, combinada com dextrina e maltose; Oriental Yeast Co., Ltd.). O sangue foi coletado da artéria da cauda imediatamente antes e depois da administração com o curso do tempo e tratado com heparina imediatamente. O sangue foi centrifugado e o plasma foi coletado para a quantificação da concentração da glicose plasmática pelo processo de glicose oxidase. As concentrações plasmáticas de glicose no pré-tratamento (0 h), 0,5 e 1 hora depois da administração do medicamento são apresentadas na tabela 2. Os valores na tabela são apresentados como a média \pm erro padrão.

[Tabela 2]

Composto de teste	Concentração plasmática de glicose (mg/dL)		
	0h	0,5h	1h
Controle	117 ± 8	326 ± 46	297 ± 35
Exemplo 21	118 ± 9	156 ± 15	178 ± 19
Controle	121 ± 7	313 ± 33	303 ± 63
Exemplo 30	121 ± 6	163 ± 8	187 ± 9
Controle	140 ± 11	280 ± 22	287 ± 23
Exemplo 32	125 ± 8	223 ± 20	278 ± 32
Exemplo 33	127 ± 11	207 ± 8	251 ± 21
Controle	116 ± 11	241 ± 15	237 ± 10
Exemplo 48	112 ± 5	139 ± 4	132 ± 4
Controle	133 ± 9	236 ± 9	210 ± 11
Exemplo 57	126 ± 6	149 ± 7	158 ± 10
Controle	122 ± 6	277 ± 16	272 ± 21
Exemplo 61	116 ± 6	136 ± 6	172 ± 37

Exemplo de Teste 3

Teste de toxicidade aguda

Camundongos ICR machos (CLEA Japan, Inc.; 32-37 g, n = 5), 6 semanas de idade foram submetidos a jejum durante 4 horas. Um composto título, que foi dissolvido em água destilada, foi administrado oralmente a uma dose de 1 g/kg, sendo então os camundongos observados durante 24 horas. Os resultados são apresentados na tabela 3 abaixo.

10

[Tabela 3]

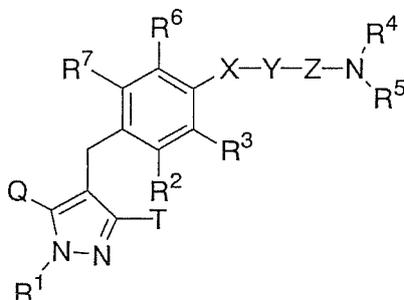
Composto de teste	Número de mortes
Exemplo 57	0/5

Aplicabilidade Industrial

Os derivados de pirazol representados pela fórmula geral (I) acima da presente invenção, sais farmacologicamente aceitáveis deste e promedicamentos deste exercem uma
5 atividade inibidora no SGLT1 humano e podem suprimir o aumento do nível sanguíneo de glicose inibindo a absorção de carbo-idratos tais como glicose no intestino delgado, e mais especialmente, podem normalizar a hiperglicemia pós-prandial retardando a absorção de carboidratos com base no mecanismo.
10 Portanto, a presente invenção pode proporcionar agentes excelentes para a prevenção ou o tratamento de uma doença associada com hiperglicemia tal como diabetes, tolerância diminuída a glicose, complicações diabéticas, obesidade e análogos. Além disso, como os derivados de pirazol
15 representados pela fórmula geral (II) acima da presente invenção e sais deste são importantes como intermediários na produção dos derivados de pirazol representados pela fórmula geral (I) acima, os compostos representados pela fórmula geral (I) acima da presente invenção podem ser facilmente
20 preparados por meio de tais compostos.

REIVINDICAÇÕES

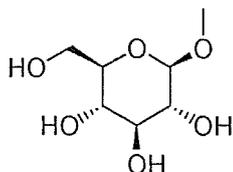
1. Derivado de pirazol **CARACTERIZADO** por apresentar a fórmula geral:



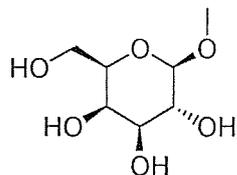
em que:

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

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



ou um grupo representado pela fórmula:



enquanto o outro representa um grupo alquila C₁₋₆, um grupo halo(alquila C₁₋₆), um grupo (alquila C₁₋₆) substituído com alcóxi C₁₋₆ ou um grupo ciclo-alquila C₃₋₇;

R² representa um átomo de hidrogênio, um átomo de
 5 halogênio, um grupo hidróxi, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo alquiltio C₁₋₆, um grupo halo(alquila C₁₋₆), um grupo halo(alcóxi C₁₋₆), um grupo (alcóxi C₁₋₆) substituído com alcóxi C₁₋₆, um grupo (alcóxi C₂₋₆) substituído por ciclo-alquila C₃₋₇ ou um grupo da fórmula
 10 geral: -A-R⁸ em que A representa uma ligação simples, um átomo de oxigênio, um grupo metileno, um grupo etileno, -OCH₂- ou -CH₂O-; e R⁸ representa um grupo ciclo-alquila C₃₋₇, um grupo hetero-cicloalquila C₂₋₆, um grupo arila que pode ter de 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados
 15 do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo alquenilóxi C₂₋₆, um grupo halo(alquila C₁₋₆), um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆), um grupo carboxi, um grupo alcóxi-carbonila C₂₋₇, um grupo ciano e um grupo nitro,
 20 ou um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de halogênio e um grupo alquila C₁₋₆;

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

Y representa uma ligação simples, um grupo alquilenos C_{1-6} ou um grupo alquilenos C_{2-6} , desde que X seja uma ligação simples quando Y for uma ligação simples;

Z representa um grupo carbonila ou um grupo sulfonila;

R^4 e R^5 são iguais ou diferentes, representando cada um deles um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} que pode ter de 1 a 3 grupos iguais ou diferentes selecionados do grupo substituinte (i) a seguir, ou então eles se ligam juntamente com o átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C_{2-6} que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C_{1-6} e um grupo hidróxi(alquila C_{1-6});

R^3 , R^6 e R^7 são iguais ou diferentes, e cada um representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila C_{1-6} ou um grupo alcóxi C_{1-6} ; e

o grupo substituinte (i) consiste em um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo mono ou di(alquil C_{1-6})amino, um grupo mono ou di[hidróxi(alquil C_{1-6})]amino, um grupo ureído, um grupo sulfamida, um grupo mono ou di(alquil C_{1-6})ureído, um grupo mono ou di(alquil C_{1-6})sulfamida, um grupo acilamino C_{2-7} , um grupo alquil sulfonilamino C_{1-6} , um grupo da fórmula geral: $-\text{CON}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ em que R^9 e R^{10} são iguais ou diferentes, e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} que pode ter de 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo mono ou di(alquil C_{1-6}) amino, um grupo mono ou di[hidróxi(alquil C_{1-6})]amino,

um grupo ureído, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)ureído, um grupo acilamino C₂₋₇, um grupo alquil sulfonilamino C₁₋₆ e um grupo carbamoíla, ou então eles se ligam juntamente com o átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino

5 cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆), um grupo ciclo-alquila C₃₋₇, um grupo heterociclo-alquila C₂₋₆, um grupo arila que pode ter de 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo

10 que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de halogênio e um grupo alquila C₁₋₆, um grupo amino cíclico C₂₋₆, que pode ter um

15 substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆) e um grupo amino cíclico aromático C₁₋₄ que pode ter um grupo alquila C₁₋₆ como um substituinte, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

20 2. Derivado de pirazol, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Y representa um grupo alquilenos C₁₋₆ ou um grupo alquenileno C₂₋₆; um de R⁴ e R⁵ representa um grupo alquila C₁₋₆ que tem de 1 a 3 grupos iguais ou diferentes selecionados do grupo substituinte (i)

25 a seguir, o outro representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C₁₋₆ que pode ter de 1 a 3 grupos iguais ou diferentes selecionados do grupo substituinte (i) a seguir; e o grupo substituinte (i) consiste em um grupo hidróxi, um

grupo amino, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)amino, um grupo mono ou di[hidróxi(alquil C₁₋₆)]amino, um grupo ureído, um grupo sulfamida, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)ureído, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)sulfamida, um grupo acilamino

5 C₂₋₇, um grupo alquil sulfonilamino C₁₋₆, um grupo da fórmula geral: -CON(R⁹)R¹⁰ em que R⁹ e R¹⁰ são iguais ou diferentes, representando cada um deles um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C₁₋₆ que pode ter de 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um grupo

10 hidróxi, um grupo amino, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)amino, um grupo mono ou di[hidróxi(alquil C₁₋₆)]amino, um grupo ureído, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)ureído, um grupo acilamino C₂₋₇, um grupo alquil sulfonilamino C₁₋₆ e um grupo carbamoíla, ou então eles se ligam juntamente com o

15 átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆), um grupo ciclo-alquila C₃₋₇, um grupo heterociclo-alquila C₂₋₆, um grupo arila que pode ter de 1 a

20 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de halogênio e um grupo

25 alquila C₁₋₆, um grupo amino cíclico C₂₋₆, que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆) e um grupo amino

cíclico aromático C₁₋₄ que pode ter um grupo alquila C₁₋₆ como substituinte, ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

3. Derivado de pirazol, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que um de R⁴ e R⁵ representa um grupo alquila C₁₋₆ que tem um grupo selecionado do grupo substituinte (iA) a seguir, o outro representa um átomo de hidrogênio; e o grupo substituinte (iA) é um grupo de fórmula geral: -CON(R^{9A})R^{10A} em que R^{9A} e R^{10A} se ligam juntamente ao átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆), ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

4. Derivado de pirazol, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X representa uma ligação simples; e Y representa um grupo trimetileno ou um grupo 1-propenileno, ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

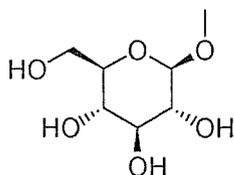
5. Derivado de pirazol, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X representa um átomo de oxigênio; e Y representa um grupo etileno ou um grupo trimetileno, ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

6. Derivado de pirazol, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X representa uma ligação simples; Y representa uma ligação simples; um de R⁴ e R⁵ representa um grupo alquila C₁₋₆ que tem de 1 a 3 grupos iguais ou diferentes selecionados do grupo

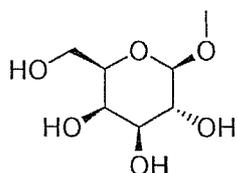
substituente (iB) a seguir, o outro representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C₁₋₆ que pode ter de 1 a 3 grupos iguais ou diferentes selecionados do grupo substituente (iB) a seguir; e o grupo substituente (iB) consiste em um grupo ureído, um grupo sulfamida, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)ureído, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)sulfamida, um grupo alquil sulfonilamino C₁₋₆, um grupo da fórmula geral: -CON(R^{9B})R^{10B} em que um de R^{9B} e R^{10B} representa um grupo alquila C₁₋₆ que tem de 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)amino, um grupo mono ou di[hidróxi(alquil C₁₋₆)]amino, um grupo ureído, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)ureído, um grupo acilamino C₂₋₇, um grupo alquil sulfonilamino C₁₋₆ e um grupo carbamoíla, o outro representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila C₁₋₆ que pode ter de 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)amino, um grupo mono ou di[hidróxi(alquil C₁₋₆)]amino, um grupo ureído, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)ureído, um grupo acilamino C₂₋₇, um grupo alquil sulfonilamino C₁₋₆ e um grupo carbamoíla, ou então eles se ligam juntamente com o átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆), um grupo ciclo-alquila C₃₋₇, um grupo heterociclo-alquila C₂₋₆, um grupo arila que pode ter 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que

consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de halogênio e um grupo alquila C₁₋₆, um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆), e um grupo amino cíclico aromático C₁₋₄ que pode ter um grupo alquila C₁₋₆ como um substituinte, ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

7. Derivado de pirazol, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo hidróxi(alquila C₂₋₆); T representa um grupo representado pela fórmula:

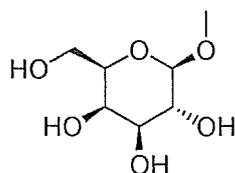


ou um grupo representado pela fórmula:



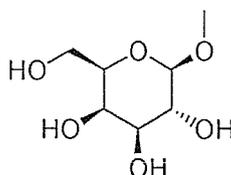
Q representa um grupo alquila C₁₋₆ ou um grupo halo(alquila C₁₋₆); e R³, R⁶ e R⁷ representam um átomo de hidrogênio ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

8. Derivado de pirazol, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que um de Q e T representa um grupo representado pela fórmula:



o outro representa um grupo alquila C₁₋₆, um grupo halo(alquila C₁₋₆), um grupo (alquila C₁₋₆) substituído com alcóxi C₁₋₆ ou um grupo ciclo-alquila C₃₋₇, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

5 9. Derivado de pirazol, de acordo com a reivindicação 7 ou 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que T representa um grupo representado pela fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

10 10. Derivado de pirazol, de acordo com a reivindicação 7 ou 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Q representa um grupo isopropila, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

15 11. Derivado de pirazol, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** por ser um composto selecionado do grupo a seguir:

4-[(4-{3-[1-carbamoil-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}-2-metilfenil)metil]-3-(β-D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol;

20 3-(β-D-galacto-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hidróxietil)piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)-etilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol;

3-(β-D-galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-

{1-[2(dimetilamino)etilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil}-propil)fenil]metil}-1*H*-pirazol;

4-[(4-{3-[1-(2-aminoetilcarbamoil)-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-3-(β -D-galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-1*H*-pirazol;

3-(β -D-galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}-propil)fenil]metil}-1*H*-pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-{(4-(2-hidróxi-etil)piperazin-1-il]carbonil)-1-(metil)etilcarbamoil]propil}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol;

3-(β -D-galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}-propil)fenil]metil}-1*H*-pirazol;

3-(β -D-galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(4-isopropilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}propil)fenil]metil}-1*H*-pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[(*S*)-2-hidróxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{(1*E*)-3-[(*S*)-2-hidróxi-1-(metil)etilcarbamoil]prop-1-enil}fenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(2-{1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}-etóxi)-2-metilfenil]metil}-1*H*-pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[2-hidróxi-

1,1-di(metil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-{[4-{2-hidróxi-etil)piperazin-1-il]carbonil}-1-

5 (metil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(2-{1[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]etóxi)-2-metilfenil]metil}-1*H*-pirazol;

10 3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propil)-2-metilfenil]metil}-1*H*-pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propóxi)-2-metilfenil]metil}-1*H*-pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]carbonil)-1-(metil)etilcarbamoil]propóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol;

20 3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propóxi)-2-metilfenil]metil}-1*H*-pirazol;

3-(β -D-galacto-piranosilóxi)-1-(3-hidróxi-propil)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil)fenil]metil}-1*H*-pirazol;

25 3-(β -D-galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propóxi)-2-metilfenil]metil}-1*H*-pirazol;

4-{{2-flúor-4-(3-{1-[(piperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}propil)fenil]metil}-3-(β -D-galactopiranosilóxi)-5-isopropil-1*H*-pirazol;

5 4-{{2-cloro-4-(3-{1-[(piperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}propil)fenil]metil}-3-(β -D-glicopiranosilóxi)-5-isopropil-1*H*-pirazol, e

sais farmacêuticamente aceitáveis deste.

12. Derivado de pirazol, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** por ser um composto
10 selecionado do grupo a seguir:

3-(β -D-galactopiranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hidróxi-etil)piperazin-1-il] carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol;

15 3-(β -D-galactopiranosilóxi)-5-isopropil-4-{{4-(3-{1-[(piperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}-propil)-fenil]metil}-1*H*-pirazol;

3-(β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hidróxi-etil)piperazin-1-il] carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]propil}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol;

20

3-(β -D-galactopiranosilóxi)-5-isopropil-4-{{4-(3-{1-[(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}propil)fenil]metil}-1*H*-pirazol;

25 3-(β -D-glicopiranosilóxi)-5-isopropil-4-{{4-(2-{1-[(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}etóxi)-2-metilfenil]metil}-1*H*-pirazol;

3-(β -D-glicopiranosilóxi)-4-[(4-{2-[1-{[4-(2-

hidróxi-etil)piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-[2-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]etóxi}-2-metilfenil]metil}]-1H-pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propil)-2-metilfenil]metil}]-1H-pirazol;

3-(β -D-glico-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propóxi)-2-metilfenil]metil}]-1H-pirazol;

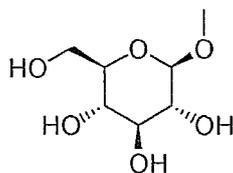
3-(β -D-galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propóxi)-2-metilfenil]metil}]-1H-pirazol;

4-{[2-flúor-4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil)fenil]metil}-3-(β -D-galacto-piranosilóxi)-5-isopropil-1H-pirazol, e

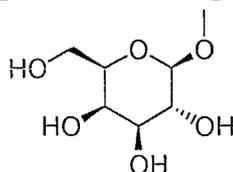
sais farmacologicamente aceitáveis deste.

13. Promedicamento **CARACTERIZADO** por ser de um derivado de pirazol, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, ou de um sal farmacologicamente aceitável deste.

14. Promedicamento, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que T representa um grupo representado pela fórmula:



ou um grupo representado pela fórmula:



em que o grupo hidróxi na posição-4 é substituído por um grupo glicopiranosila ou um grupo galactopiranosila, ou o grupo hidróxi na posição-6 é substituído por um grupo glicopiranosila, um grupo galactopiranosila, um grupo acila C₂₋₇, um grupo (acila C₂₋₇) substituído com alcóxi C₁₋₆, um grupo (acila C₂₋₇) substituído por alcóxi carbonila C₂₋₇, um grupo alcóxi C₂₋₇-carbonila, um grupo aril(alcóxi C₂₋₇-carbonila) ou um grupo (alcóxi C₂₋₇-carbonila) substituído com alcóxi C₁₋₆.

15. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** por compreender como um ingrediente ativo um derivado de pirazol, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, um sal farmacêuticamente aceitável deste ou um promedicamento deste.

16. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a forma de dosagem é uma formulação de liberação sustentada.

17. Inibidor de SGLT1 humano **CARACTERIZADO** por compreender como um ingrediente ativo um derivado de pirazol, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, um sal farmacêuticamente aceitável

deste ou um promedicamento deste.

18. Agente para a inibição de hiperglicemia pós-prandial **CARACTERIZADO** por compreender como um ingrediente ativo um derivado de pirazol, conforme definido em qualquer
5 uma das reivindicações 1 a 12, um sal farmacologicamente aceitável deste ou um promedicamento deste.

19. Agente para a prevenção ou tratamento de uma doença associada à hiperglicemia selecionada do grupo que consiste em diabetes, tolerância à glicose diminuída,
10 complicações diabéticas, obesidade, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, distúrbio do metabolismo dos lipídios, aterosclerose, hipertensão, falência cardíaca congestiva, edema, hiperuricemia e gota, **CARACTERIZADO** por compreender como um
15 ingrediente ativo um derivado de pirazol, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, um sal farmacologicamente aceitável deste ou um promedicamento deste.

20. Agente para inibir o avanço de tolerância à glicose diminuída ou de glicemia em jejum diminuída para o diabetes em um paciente **CARACTERIZADO** por compreender como um ingrediente ativo um derivado de pirazol, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, um sal farmacologicamente aceitável deste ou um promedicamento
25 deste.

21. Agente para a prevenção ou tratamento de uma doença associada ao aumento do nível de galactose no sangue **CARACTERIZADO** por compreender como um ingrediente ativo um

derivado de pirazol, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, um sal farmacêuticamente aceitável deste ou um promedicamento deste.

22. Agente para a prevenção ou tratamento, de acordo com a reivindicação 21, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença associada ao aumento do nível de galactose no sangue é galactosemia.

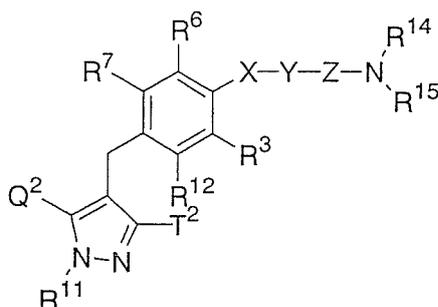
23. Agente, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a forma de dosagem é uma formulação de liberação sustentada.

24. Uso de um derivado de pirazol, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, de um sal farmacêuticamente aceitável deste ou de um promedicamento deste, **CARACTERIZADO** por ser na fabricação de uma composição farmacêutica para a prevenção ou tratamento de uma doença associada à hiperglicemia selecionada do grupo que consiste em diabetes, tolerância à glicose diminuída, complicações diabéticas, obesidade, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, distúrbio do metabolismo dos lipídios, aterosclerose, hipertensão, falência cardíaca congestiva, edema, hiperuricemia e gota.

25. Uso de um derivado de pirazol, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, de um sal farmacêuticamente aceitável deste ou de um promedicamento deste, **CARACTERIZADO** por ser na fabricação de uma composição farmacêutica para inibir o avanço de

tolerância à glicose diminuída para o diabetes em um paciente.

26. Derivado de pirazol **CARACTERIZADO** por apresentar a fórmula geral:



5 em que

R¹¹ representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo alquênica C₂₋₆, um grupo hidróxi(alquila C₂₋₆) que pode ter um grupo protetor, um grupo cicloalquila C₃₋₇, um grupo (alquila C₁₋₆) substituído com ciclo-alquila C₃₋₇, um grupo arila que pode ter de 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo amino que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆, ou um grupo aril(alquila C₁₋₆) que pode ter de 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo amino que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆ no anel;

um de Q² e T² representa um grupo 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glico-piranosilóxi ou um grupo 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galacto-piranosilóxi, enquanto o outro representa

um grupo alquila C₁₋₆, um grupo halo(alquila C₁₋₆), um grupo (alquila C₁₋₆) substituído com alcóxi C₁₋₆ ou um grupo cicloalquila C₃₋₇;

R¹² representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo alquiltio C₁₋₆, um grupo halo(alquila C₁₋₆), um grupo halo(alcóxi C₁₋₆), um grupo (alcóxi C₁₋₆) substituído com alcóxi C₁₋₆, um grupo (alcóxi C₂₋₆) substituído por cicloalquila C₃₋₇ ou um grupo da fórmula geral: -A-R¹⁸ em que A representa uma ligação simples, um átomo de oxigênio, um grupo metileno, um grupo etileno, -OCH₂- ou -CH₂O-; e R¹⁸ representa um grupo cicloalquila C₃₋₇, um grupo heterocicloalquila C₂₋₆, um grupo arila que pode ter de 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo amino que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo alquenilóxi C₂₋₆, um grupo halo(alquila C₁₋₆), um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆) que pode ter um grupo protetor, um grupo carbóxi que pode ter um grupo protetor, um grupo alcóxi-carbonila C₂₋₇, um grupo ciano e um grupo nitro, ou um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de halogênio e um grupo alquila C₁₋₆;

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

Y representa uma ligação simples, um grupo alquilenos C_{1-6} ou um grupo alquilenos C_{2-6} , desde que X seja uma ligação simples quando Y for uma ligação simples;

Z representa um grupo carbonila ou um grupo sulfonila;

R^{14} e R^{15} são iguais ou diferentes, representando cada um deles um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} que pode ter de 1 a 3 grupos iguais ou diferentes selecionados do grupo substituinte (ii) a seguir, ou então eles se ligam juntamente com o átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C_{2-6} que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C_{1-6} e um grupo hidróxi(alquila C_{1-6}) que pode ter um grupo protetor;

R^3 , R^6 e R^7 são iguais ou diferentes, e cada um representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila C_{1-6} ou um grupo alcóxi C_{1-6} ; e

o grupo substituinte (ii) consiste em um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo amino que pode ter um grupo protetor, um grupo mono ou di(alquil C_{1-6})amino que pode ter um grupo protetor, um grupo mono ou di[hidróxi(alquil C_{1-6})]amino que pode ter um grupo protetor, um grupo ureído, um grupo sulfamida, um grupo mono ou di(alquil C_{1-6})ureído, um grupo mono ou di(alquil C_{1-6})sulfamida, um grupo acilamino C_{2-7} , um grupo alquil sulfonilamino C_{1-6} , um grupo da fórmula geral: $-\text{CON}(\text{R}^{19})\text{R}^{20}$ em que R^{19} e R^{20} são iguais ou diferentes, e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} , que pode ter

de 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo amino que pode ter um grupo protetor, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)amino que pode ter um grupo protetor, um grupo mono ou di[hidróxi(alquil C₁₋₆)]amino que pode ter um grupo protetor, um grupo ureído, um grupo mono ou di(alquil C₁₋₆)ureído, um grupo acilamino C₂₋₇, um grupo alquil sulfonilamino C₁₋₆ e um grupo carbamoila, ou então eles se ligam juntamente com o átomo de nitrogênio vizinho para formar um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆) que pode ter um grupo protetor, um grupo ciclo-alquila C₃₋₇, um grupo heterociclo-alquila C₂₋₆, um grupo arila que pode ter de 1 a 3 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi que pode ter um grupo protetor, um grupo amino que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo alcóxi C₁₋₆, um grupo heteroarila que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de halogênio e um grupo alquila C₁₋₆, um grupo amino cíclico C₂₋₆ que pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C₁₋₆ e um grupo hidróxi(alquila C₁₋₆) que pode ter um grupo protetor, e um grupo amino cíclico aromático C₁₋₄ que pode ter um grupo alquila C₁₋₆ como um substituinte, ou um sal deste.