



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2005106259/04, 07.08.2003

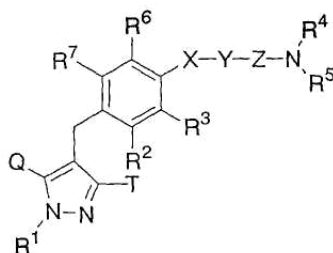
(30) Приоритет: 08.08.2002 JP 2002-232074
05.11.2002 JP 2002-321729

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2005 Бюл. № 24

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 09.03.2005(86) Заявка РСТ:
JP 03/10048 (07.08.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/014932 (19.02.2004)Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спаская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой(71) Заявитель(и):
КИССЕИ ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (JP)(72) Автор(ы):
ТЕРАНИСИ Хиротака (JP),
ФУСИМИ Нобухико (JP),
ЙОНЕКУБО Сигеру (JP),
СИМИЗУ Казуо (JP),
СИБАЗАКИ Тосихиде (JP),
ИСАДЗИ Масаюки (JP)(74) Патентный поверенный:
Егорова Галина Борисовна(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА, ЛЕКАРСТВЕННЫЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ЭТИ ПРОИЗВОДНЫЕ, ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ**

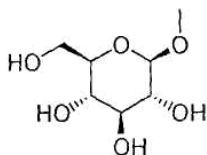
Формула изобретения

1. Производное пиразола, представленное общей формулой

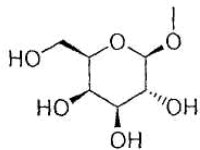


где R¹ представляет собой атом водорода, C₁₋₆алкильную группу, C₂₋₆алкенильную группу, гидрокси(C₂₋₆)алкильную группу, C₃₋₇циклоалкильную группу, C₃₋₇циклоалкилзамещенную (C₁₋₆)алкильную группу, арильную группу, которая может иметь одинаковые или различные 1-3 заместителя, выбранные из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C₁₋₆алкильной группы и C₁₋₆алкоксигруппы; или арил(C₁₋₆)алкильную группу, которая может иметь на кольце одинаковые или различные 1-3 заместителя, выбранные из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C₁₋₆алкильной группы и C₁₋₆алкоксигруппы;

один из Q и T представляет собой группу, представленную формулой:



или группу, представленную формулой:



в то время как другой представляет собой C_{1-6} алкильную группу, галоген(C_{1-6})алкильную группу, C_{1-6} алкокси-замещенную (C_{1-6})алкильную группу или C_{3-7} циклоалкильную группу;

R^2 представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу, C_{1-6} алкильную группу, C_{1-6} алкоксигруппу, C_{1-6} алкилтиогруппу, галоген(C_{1-6})алкильную группу, галоген(C_{1-6} алкокси)группу, C_{1-6} алкокси-замещенную C_{1-6} алкоксигруппу, C_{3-7} циклоалкил-замещенную C_{2-6} алкоксигруппу или группу общей формулы: $-A-R^8$, где A представляет собой простую связь, атом кислорода, метиленовую группу, этиленовую группу, $-OCH_2$ или $-CH_2O-$; и R^8 представляет собой C_{3-7} циклоалкильную группу, C_{2-6} гетероциклоалкильную группу, арильную группу, которая может иметь одинаковые или различные 1-3 заместителя, выбранные из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C_{1-6} алкильной группы, C_{1-6} алкоксигруппы, C_{2-6} алкенилоксигруппы, галоген(C_{1-6})алкильной группы, гидроксид(C_{1-6})алкильной группы, карбоксигруппы, C_{2-7} алкоксикарбонильной группы, цианогруппы и нитрогруппы, или гетероарильную группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-6} алкильной группы;

X представляет собой простую связь, атом кислорода или атом серы;

Y представляет собой простую связь, C_{1-6} алкиленовую группу или C_{2-6} алкениленовую группу, при условии, что если Y представляет собой простую связь, то X также представляет собой простую связь;

Z представляет собой карбонильную группу или сульфонильную группу;

R^4 и R^5 являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, которая может иметь одинаковые или различные 1-3 заместителя, выбранные из нижеследующей группы заместителей (i), либо R^4 и R^5 вместе связаны со смежным атомом азота с образованием циклической C_{2-6} аминогруппы, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из C_{1-6} алкильной группы и гидроксид(C_{1-6})алкильной группы;

R^3 , R^6 и R^7 являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой атом водорода, атом галогена, C_{1-6} алкильную группу или C_{1-6} алкоксигруппу; и

группа заместителей (i) состоит из гидроксигруппы, аминогруппы, моно- или ди(C_{1-6} алкил)аминогруппы, моно- или ди[гидроксид(C_{1-6} алкил)]аминогруппы, уреидогруппы, сульфамидной группы, моно- или ди(C_{1-6} алкил)уреидогруппы, моно- или ди(C_{1-6} алкил)сульфамидной группы, C_{2-7} ациламиногруппы, C_{1-6} алкилсульфониламиногруппы, группы общей формулы $-CON(R^9)R^{10}$, где R^9 и R^{10} являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, которая может иметь одинаковые или различные 1-3 заместителя, выбранные из группы, состоящей из гидроксигруппы, аминогруппы, моно- или ди(C_{1-6} алкил)аминогруппы, моно- или ди[гидроксид(C_{1-6} алкил)]аминогруппы, уреидогруппы, моно- или ди(C_{1-6} алкил)уреидогруппы, C_{2-7} ациламиногруппы, C_{1-6} алкилсульфониламиногруппы и карбамоильной группы, либо R^9 и R^{10} вместе связаны со смежным атомом азота с образованием циклической C_{2-6} аминогруппы, которая может иметь заместитель, выбранный из группы,

состоящей из C₁₋₆алкильной группы и гидроксигруппы, C₃₋₇циклоалкильной группы, C₂₋₆гетероциклоалкильной группы, арильной группы, которая может иметь одинаковые или различные 1-3 заместителя, выбранные из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C₁₋₆алкильной группы и C₁₋₆алкоксигруппы, гетероарильной группы, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена и C₁₋₆алкильной группы, циклической C₂₋₆аминогруппы, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из C₁₋₆алкильной группы и гидроксигруппы, и циклической ароматической C₁₋₄аминогруппы, которая может иметь C₁₋₆алкильную группу в качестве заместителя, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Производное пиразола по п.1, где Y представляет собой C₁₋₆алкиленовую группу или C₂₋₆алкиленовую группу; один из R⁴ и R⁵ представляет собой C₁₋₆алкильную группу, которая имеет одинаковые или различные 1-3 заместителя, выбранные из нижеследующей группы заместителей (i), другой представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкильную группу, которая может иметь одинаковые или различные 1-3 заместителя, выбранные из нижеследующей группы заместителей (i); и группа заместителей (i) состоит из гидроксигруппы, аминогруппы, моно- или ди(C₁₋₆алкил)аминогруппы, моно- или ди[гидроксигруппы(C₁₋₆алкил)]аминогруппы, уреидогруппы, сульфамидной группы, моно- или ди(C₁₋₆алкил)уреидогруппы, моно- или ди(C₁₋₆алкил)сульфамидной группы, C₂₋₇ациламиногруппы, C₁₋₆алкилсульфониламиногруппы, группы общей формулы: -CON(R⁹)R¹⁰, где R⁹ и R¹⁰ являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкильную группу, которая может иметь одинаковые или различные 1-3 заместителя, выбранные из группы, состоящей из гидроксигруппы, аминогруппы, моно- или ди(C₁₋₆алкил)аминогруппы, моно- или ди[гидроксигруппы(C₁₋₆алкил)]аминогруппы, уреидогруппы, моно- или ди(C₁₋₆алкил)уреидогруппы, C₂₋₇ацилаламиногруппы, C₁₋₆алкилсульфониламиногруппы и карбамоильной группы, либо R⁹ и R¹⁰ вместе связаны со смежным атомом азота с образованием циклической C₂₋₆аминогруппы, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из C₁₋₆алкильной группы и гидроксигруппы, C₃₋₇циклоалкильной группы, C₂₋₆гетероциклоалкильной группы, арильной группы, которая может иметь одинаковые или различные 1-3 заместителя, выбранные из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C₁₋₆алкильной группы и C₁₋₆алкоксигруппы, гетероарильной группы, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена и C₁₋₆алкильной группы, циклической C₂₋₆аминогруппы, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из C₁₋₆алкильной группы и гидроксигруппы, и циклической ароматической C₁₋₄аминогруппы, которая может иметь C₁₋₆алкильную группу в качестве заместителя, или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Производное пиразола по п.2, где один из R⁴ и R⁵ представляет собой C₁₋₆алкильную группу, которая имеет заместитель, выбранный из нижеследующей группы заместителей (iA), другой представляет собой атом водорода; и группа заместителей (iA) является группой общей формулы: -CON(R^{9A})R^{10A}, где R^{9A} и R^{10A} вместе связаны со смежным атомом азота с образованием циклической C₂₋₆аминогруппы, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из C₁₋₆алкильной группы и гидроксигруппы; или его фармацевтически приемлемая соль.

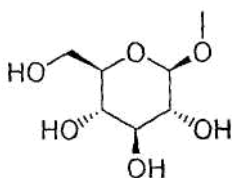
4. Производное пиразола по любому из пп.1-3, где X представляет собой простую связь, и Y представляет собой триметиленовую группу или 1-пропениленовую группу, или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Производное пиразола по любому из пп.1-3, где X представляет собой атом кислорода, и Y представляет собой этиленовую группу или триметиленовую группу, или его фармацевтически приемлемая соль.

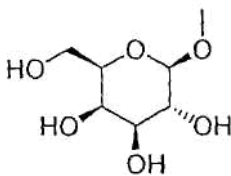
6. Производное пиразола по п.1, где X представляет собой простую связь; Y представляет собой простую связь; один из R⁴ и R⁵ представляет собой C₁₋₆алкильную группу, которая имеет одинаковые или различные 1-3 заместителя, выбранные из

нижеследующей группы заместителей (iB), другой представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкильную группу, которая может иметь одинаковые или различные 1-3 заместителя, выбранные из нижеследующей группы заместителей (iB); и группа заместителей (iB) состоит из уреидогруппы, сульфамидной группы, моно- или ди(C₁₋₆алкил)уреидогруппы, моно- или ди(C₁₋₆алкил)сульфамидной группы, C₁₋₆алкилсульфониламиногруппы, группы общей формулы: -CON(R^{9B})R^{10B}, где один из R^{9B} и R^{10B} представляет собой C₁₋₆алкильную группу, которая имеет одинаковые или различные 1-3 заместителя, выбранные из группы, состоящей из гидроксигруппы, аминогруппы, моно- или ди(C₁₋₆алкил)аминогруппы, моно- или ди[гидрокси(C₁₋₆алкил)]аминогруппы, уреидогруппы, моно- или ди(C₁₋₆алкил)уреидогруппы, C₂₋₇ациламиногруппы, C₁₋₆алкилсульфониламиногруппы и карбамоильной группы, другой представляет собой атом водорода, C₁₋₆алкильную группу, которая может иметь одинаковые или различные 1-3 заместителя, выбранные из группы, состоящей из гидроксигруппы, аминогруппы, моно- или ди(C₁₋₆алкил)аминогруппы, моно- или ди[гидрокси(C₁₋₆алкил)]аминогруппы, уреидогруппы, моно- или ди(C₁₋₆алкил)уреидогруппы, C₂₋₇ациламиногруппы, C₁₋₆алкилсульфониламиногруппы и карбамоильной группы; либо R⁹ и R¹⁰ вместе связаны со смежным атомом азота с образованием циклической C₂₋₆аминогруппы, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из C₁₋₆алкильной группы и гидрокси(C₁₋₆)алкильной группы, C₃₋₇циклоалкильной группы, C₂₋₆гетероциклоалкильной группы, арильной группы, которая может иметь одинаковые или различные 1-3 заместителя, выбранные из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C₁₋₆алкильной группы и C₁₋₆алкоксигруппы, гетероарильной группы, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена и C₁₋₆алкильной группы, циклической C₂₋₆аминогруппы, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из C₁₋₆алкильной группы и гидрокси(C₁₋₆)алкильной группы, и циклической ароматической C₁₋₄аминогруппы, которая может иметь C₁₋₆алкильную группу в качестве заместителя, или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Производное пиразола по любому из пп.1-3, где R¹ представляет собой атом водорода или гидрокси(C₂₋₆)алкильную группу; Т означает группу, представленную формулой:

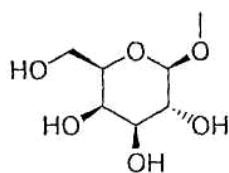


или группу, представленную формулой:



Q представляет собой C₁₋₆алкильную группу или галоген(C₁₋₆)алкильную группу, и R³, R⁶ и R⁷ представляют собой атом водорода; или его фармацевтически приемлемая соль.

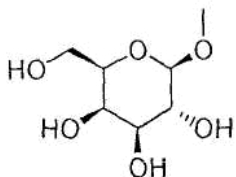
8. Производное пиразола по любому из пп.1-3, где один из Q и Т означает группу, представленную формулой:



и другой представляет собой C₁₋₆алкильную группу, галоген(C₁₋₆)алкильную

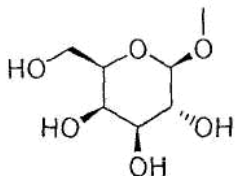
группу, C₁₋₆алкокси-замещенную (C₁₋₆)алкильную группу или C₃₋₇циклоалкильную группу, или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Производное пиразола по п.7, где Т означает группу, представленную формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Производное пиразола по п.8, где Т означает группу, представленную формулой:



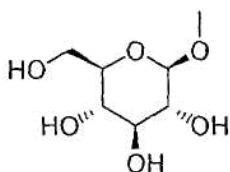
или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Производное пиразола по п.7, где Q представляет собой изопропильную группу, или его фармацевтически приемлемая соль.

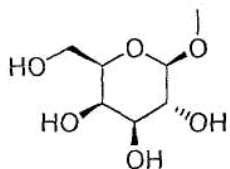
12. Производное пиразола по п.10, где Q представляет собой изопропильную группу, или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Пролекарство производного пиразола по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

14. Пролекарство по п.13, где Т означает группу, представленную формулой:



или группу, представленную формулой:



где гидроксигруппа в положении 4 замещена глюкопиранозильной группой или галактопиранозильной группой, или гидроксигруппа в положении 6 замещена глюкопиранозильной группой, галактопиранозильной группой, C₂₋₇ацильной группой, C₁₋₆алкокси-замещенной C₂₋₇ацильной группой, C₂₋₇алкоксикарбонил-замещенной C₂₋₇ацильной группой, C₂₋₇алкоксикарбонильной группой, арил(C₂₋₇)алкоксикарбонильной группой или C₁₋₆алкокси-замещенной C₂₋₇алкоксикарбонильной группой.

15. Производное пиразола по п.1, которое представляет собой соединение, выбранное из следующей группы, включающей:

4-[(4-{3-[1-карбамоил-1-(метил)этилкарбамоил]пропил}-2-метилфенил)метил]-3-(β-D-глюкопиранозилокси)-5-изопропил-1H-пиразол;

3-(β-D-галактопиранозилокси)-4-[(4-{3-[1-[(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил]пропил}фенил)метил]-5-изопропил-1H-пиразол;

3-(β-D-галактопиранозилокси)-5-изопропил-4-[(4-(3-{1-[2-(диметиламино)этилкарбамоил]-1-(метил)этилкарбамоил]пропил}фенил)метил]-1H-пиразол;

4-[(4-{3-[1-(2-аминоэтилкарбамоил)-1-(метил)этилкарбамоил]пропил}фенил)метил]-3-(β-D-галактопиранозилокси)-5-изопропил-1H-пиразол;

3-(β-D-галактопиранозилокси)-5-изопропил-4-[(4-(3-{1-[(пиперазин-1-ил)карбонил]-1-

(метил)этилкарбамоил}пропил}фенил}метил]-1H-пиразол;

3-(β-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-{3-[1-[[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил}пропил]-2-метилфенил}метил]-5-изопропил-1H-пиразол;

3-(β-D-галактопиранозилокси)-5-изопропил-4-[[4-(3-{1-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил}пропил)фенил}метил]-1H-пиразол;

3-(β-D-галактопиранозилокси)-5-изопропил-4-[[4-(3-{1-[(4-изопропилпиперазин-1-ил)карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил}пропил)фенил}метил]-1H-пиразол;

3-(β-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-{3-[(S)-2-гидрокси-1-(метил)этилкарбамоил}пропил]фенил}метил]-5-изопропил-1H-пиразол;

3-(β-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-{{(1E)-3-[(S)-2-гидрокси-1-(метил)этилкарбамоил}проп-1-енил}фенил}метил]-5-изопропил-1H-пиразол;

3-(β-D-глюкопиранозилокси)-5-изопропил-4-[[4-(2-{1-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил}этокси)-2-метилфенил}метил]-1H-пиразол;

3-(β-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-{2-[2-гидрокси-1,1-ди(метил)этилкарбамоил]этокси}-2-метилфенил}метил]-5-изопропил-1H-пиразол;

3-(β-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-{2-[1-[[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил}этокси]-2-метилфенил}метил]-5-изопропил-1H-пиразол;

3-(β-D-глюкопиранозилокси)-5-изопропил-4-[[4-(2-{1-[(пиперазин-1-ил)карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил}этокси)-2-метилфенил}метил]-1H-пиразол;

3-(β-D-глюкопиранозилокси)-5-изопропил-4-[[4-(3-{1-[(пиперазин-1-ил)карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил}пропил)-2-метилфенил}метил]-1H-пиразол;

3-(β-D-глюкопиранозилокси)-5-изопропил-4-[[4-(3-{1-[(пиперазин-1-ил)карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил}пропокси)-2-метилфенил}метил]-1H-пиразол;

3-(β-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-{3-[1-[[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил}пропокси)-2-метилфенил}метил]-5-изопропил-1H-пиразол;

3-(β-D-глюкопиранозилокси)-5-изопропил-4-[[4-(3-{1-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил}пропокси)-2-метилфенил}метил]-1H-пиразол;

3-(β-D-галактопиранозилокси)-1-(3-гидроксипропил)-5-изопропил-4-[[4-(3-{1-[(пиперазин-1-ил)карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил}пропил)фенил}метил]-1H-пиразол;

3-(β-D-галактопиранозилокси)-5-изопропил-4-[[4-(3-{1-[(пиперазин-1-ил)карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил}пропокси)-2-метилфенил}метил]-1H-пиразол;

4-[[2-фтор-4-(3-{1-[(пиперазин-1-ил)карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил}пропил)фенил}метил]-3-(β-D-галактопиранозилокси)-5-изопропил-1H-пиразол;

4-[[2-хлор-4-(3-{1-[(пиперазин-1-ил)карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил}пропил)фенил}метил]-3-(β-D-глюкопиранозилокси)-5-изопропил-1H-пиразол; и

их фармацевтически приемлемые соли.

16. Производное пиразола по п.15, которое представляет собой соединение, выбранное из следующей группы, включающей:

3-(β-D-галактопиранозилокси)-4-[(4-{3-[1-[[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил}пропил}фенил}метил]-5-изопропил-1H-пиразол;

3-(β-D-галактопиранозилокси)-5-изопропил-4-[[4-(3-{1-[(пиперазин-1-ил)карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил}пропил)фенил}метил]-1H-пиразол;

3-(β-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-{3-[1-[[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил}пропил]-2-метилфенил}метил]-5-изопропил-1H-пиразол;

3-(β-D-галактопиранозилокси)-5-изопропил-4-[[4-(3-{1-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил}пропил)фенил}метил]-1H-пиразол;

3-(β-D-глюкопиранозилокси)-5-изопропил-4-[[4-(2-{1-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил}этокси)-2-метилфенил}метил]-1H-пиразол;

3-(β-D-глюкопиранозилокси)-4-[(4-{2-[1-[[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил}этокси)-2-метилфенил}метил]-5-изопропил-1H-пиразол;

3-(β-D-глюкопиранозилокси)-5-изопропил-4-[[4-(2-{1-[(пиперазин-1-ил)карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил}этокси)-2-метилфенил}метил]-1H-пиразол;

3-(β-D-глюкопиранозилокси)-5-изопропил-4-[[4-(3-{1-[(пиперазин-1-ил)карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил}пропил)-2-метилфенил]метил]-1H-пиразол;
3-(β-D-глюкопиранозилокси)-5-изопропил-4-[[4-(3-{1-[(пиперазин-1-ил)карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил}пропокси)-2-метилфенил]метил]-1H-пиразол;
3-(β-D-галактопиранозилокси)-5-изопропил-4-[[4-(3-{1-[(пиперазин-1-ил)карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил}пропокси)-2-метилфенил]метил]-1H-пиразол;
4-[[2-фтор-4-(3-{1-[(пиперазин-1-ил)карбонил]-1-(метил)этилкарбамоил}пропил)фенил]метил]-3-(β-D-галактопиранозилокси)-5-изопропил-1H-пиразол; и
их фармацевтически приемлемые соли.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента производное пиразола по п.1, его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство.

18. Ингибитор SGLT1 человека, содержащий в качестве активного ингредиента производное пиразола по п.1, его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство.

19. Средство для ингибирования гипергликемии после приема пищи, содержащее в качестве активного ингредиента производное пиразола по п.1, его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство.

20. Средство для предупреждения или лечения заболевания, ассоциированного с гипергликемией, содержащее в качестве активного ингредиента производное пиразола по п.1, его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство.

21. Средство для предупреждения или лечения заболевания по п.20, где указанным заболеванием, ассоциированным с гипергликемией, является заболевание, выбранное из группы, состоящей из диабета, нарушенной толерантности к глюкозе, осложнений диабета, ожирения, гиперинсулинемии, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, нарушения липидного метаболизма, атеросклероза, гипертензии, застойной сердечной недостаточности, отеков, гиперурикемии и подагры.

22. Средство для ингибирования прогрессирования нарушенной толерантности к глюкозе или для нормализации аномального содержания глюкозы в крови натощак, приводящих к диабету у индивидуума, содержащее в качестве активного ингредиента производное пиразола по п.1, его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство.

23. Средство для предупреждения или лечения заболевания, ассоциированного с увеличением уровня галактозы в крови, содержащее в качестве активного ингредиента производное пиразола по п.1, его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство.

24. Средство для предупреждения или лечения заболевания по п.23, где указанным заболеванием, ассоциированным с увеличением уровня галактозы в крови, является галактоземия.

25. Фармацевтическая композиция по п.17, где дозированной формой является композиция с пролонгированным высвобождением.

26. Средство по п.18, где дозированной формой является композиция с пролонгированным высвобождением.

27. Способ предупреждения или лечения заболевания, ассоциированного с гипергликемией, включающий введение эффективного количества производного пиразола по п.1, его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

28. Способ ингибирования прогрессирования у индивидуума нарушенной толерантности к глюкозе, приводящей к диабету, включающий введение эффективного количества производного пиразола по п.1, его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

29. Применение производного пиразола по п.1, его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства для изготовления фармацевтической композиции для предупреждения или лечения заболевания, ассоциированного с гипергликемией.

30. Применение производного пиразола по п.1, его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства для изготовления фармацевтической композиции для ингибирования прогрессирования у индивидуума нарушенной толерантности к глюкозе, приводящей к диабету.

31. Фармацевтическая комбинация, включающая (А) производное пиразола по п.1, его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, и (В), по крайней мере, один

компонент, выбранный из группы, состоящий из усилителя чувствительности к инсулину, ингибитора абсорбции глюкозы, бигуанида, стимулятора секреции инсулина, ингибитора SGLT2, инсулина или его аналога, антагониста рецептора глюкагона, стимулятора киназы инсулинового рецептора, ингибитора трипептидилпептидазы II, ингибитора дипептидилпептидазы IV, ингибитора протеин-тирозин-фосфатазы 1B, ингибитора гликоген-фосфорилазы, ингибитора глюкозо-6-фосфатазы, ингибитора фруктозо-бифосфатазы, ингибитора пируват-дегидрогеназы, ингибитора глюконеогенеза в печени, D-хироинозита, ингибитора киназы-3 гликоген-синтазы, глюкагон-подобного пептида-1, аналога глюкагон-подобного пептида-1, агониста глюкагон-подобного пептида-1, амилина, аналога амилина, агониста амилина, ингибитора альдозоредуктазы, ингибитора образования конечных продуктов при значительной гипергликемии, ингибитора протеинкиназы C, антагониста рецептора γ -аминомасляной кислоты, антагониста натриевых каналов, ингибитора фактора транскрипции NF- κ B, ингибитора липид-пероксидазы, ингибитора дипептидазы N-ацетилированной- α -кислоты, инсулиноподобного фактора роста-I, тромбоцитарного фактора роста, аналога тромбоцитарного фактора роста, эпидермального фактора роста, фактора роста нервной ткани, производного карнитина, уридина, 5-гидрокси-1-метилгидантоина, EGB-761, бимокломола, сулодексида, Y-128, антидиарейного средства, катартического средства, ингибитора гидроксиметилглутарил-кофермент-A-редуктазы, производного фибриновой кислоты, агониста β_3 -адренорецептора, ингибитора ацил-кофермент-A-холестерол-ацилтрансферазы, пробкола, агониста рецептора тиреоидного гормона, ингибитора абсорбции холестерина, ингибитора липазы, ингибитора микросомального переноса белка триглицеридов, ингибитора липоскигеназы, ингибитора карнитин-пальмитоил-трансферазы, ингибитора сквален-синтазы, стимулятора рецептора липопротеина низкой плотности, производного никотиновой кислоты, секвестранта желчной кислоты, ингибитора ко-транспортера натрия/желчной кислоты, ингибитора переноса белка сложного эфира холестерина, агента для подавления аппетита, ингибитора ангиотензин-конвертирующего фермента, ингибитора нейтральной эндопептидазы, антагониста рецептора ангиотензина II, ингибитора эндотелин-конвертирующего фермента, антагониста рецептора эндотелина, диуретика, антагониста кальция, антигипертензивного сосудорасширяющего агента, блокатора симпатического ствола, антигипертензивного агента центрального действия, агониста α_2 -адренорецептора, антитромбоцитарного агента, ингибитора синтеза мочевой кислоты, средства, способствующего выведению мочевой кислоты, и средства для защелачивания мочи.

32. Способ предупреждения или лечения заболевания, ассоциированного с гипергликемией, включающий введение эффективного количества (A) производного пиразола по п.1, его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства; и (B), по крайней мере, одного компонента, выбранного из группы, состоящий из усилителя чувствительности к инсулину, ингибитора абсорбции глюкозы, бигуанида, стимулятора секреции инсулина, ингибитора SGLT2, инсулина или его аналога, антагониста рецептора глюкагона, стимулятора киназы инсулинового рецептора, ингибитора трипептидилпептидазы II, ингибитора дипептидилпептидазы IV, ингибитора протеин-тирозин-фосфатазы 1B, ингибитора гликоген-фосфорилазы, ингибитора глюкозо-6-фосфатазы, ингибитора фруктозо-бифосфатазы, ингибитора пируват-дегидрогеназы, ингибитора глюконеогенеза в печени, D-хироинозита, ингибитора киназы-3 гликоген-синтазы, глюкагон-подобного пептида-1, аналога глюкагон-подобного пептида-1, агониста глюкагон-подобного пептида-1, амилина, аналога амилина, агониста амилина, ингибитора альдозоредуктазы, ингибитора образования конечных продуктов при значительной гипергликемии, ингибитора протеинкиназы C, антагониста рецептора γ -аминомасляной кислоты, антагониста натриевых каналов, ингибитора фактора транскрипции NF- κ B, ингибитора липид-пероксидазы, ингибитора дипептидазы N-ацетилированной- α -кислоты, инсулиноподобного фактора роста-I, тромбоцитарного фактора роста, аналога тромбоцитарного фактора роста, эпидермального фактора роста, фактора роста нервной ткани, производного карнитина, уридина, 5-гидрокси-1-метилгидантоина, EGB-761, бимокломола, сулодексида, Y-128, антидиарейного средства, катартического средства,

ингибитора гидроксиметилглутарил-кофермент-А-редуктазы, производного фибриновой кислоты, агониста β_3 -адренорецептора, ингибитора ацил-кофермент-А-холестеролацилтрансферазы, пробкола, агониста рецептора тиреоидного гормона, ингибитора абсорбции холестерина, ингибитора липазы, ингибитора микросомального переноса белка триглицеридов, ингибитора липоскигеназы, ингибитора карнитин-пальмитоил-трансферазы, ингибитора сквален-синтазы, стимулятора рецептора липопротеина низкой плотности, производного никотиновой кислоты, секвестранта желчной кислоты, ингибитора ко-транспортера натрия/желчной кислоты, ингибитора переноса белка сложного эфира холестерина, агента для подавления аппетита, ингибитора ангиотензин-конвертирующего фермента, ингибитора нейтральной эндопептидазы, антагониста рецептора ангиотензина II, ингибитора эндотелин-конвертирующего фермента, антагониста рецептора эндотелина, диуретика, антагониста кальция, антигипертензивного сосудорасширяющего агента, блокатора симпатического ствола, антигипертензивного агента центрального действия, агониста α_2 -адренорецептора, антитромбоцитарного агента, ингибитора синтеза мочевой кислоты, средства, способствующего выведению мочевой кислоты, и средства для защелачивания мочи.

33. Способ ингибирования прогрессирования у индивидуума нарушенной толерантности к глюкозе, приводящей к диабету, включающий введение эффективного количества (А) производного пиразола по п.1, его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства; и (В), по крайней мере, одного компонента, выбранного из группы, состоящий из усилителя чувствительности к инсулину, ингибитора абсорбции глюкозы, бигуанида, стимулятора секреции инсулина, ингибитора SGLT2, инсулина или его аналога, антагониста рецептора глюкагона, стимулятора киназы инсулинового рецептора, ингибитора трипептидилпептидазы II, ингибитора дипептидилпептидазы IV, ингибитора протеин-тирозин-фосфатазы 1В, ингибитора гликоген-фосфорилазы, ингибитора глюкозо-6-фосфатазы, ингибитора фруктозо-бифосфатазы, ингибитора пируват-дегидрогеназы, ингибитора глюконеогенеза в печени, D-хироинозита, ингибитора киназы-3 гликоген-синтазы, глюкагон-подобного пептида-1, аналога глюкагон-подобного пептида-1, агониста глюкагон-подобного пептида-1, амилина, аналога амилина, агониста амилина, ингибитора альдозоредуктазы, ингибитора образования конечных продуктов при значительной гипергликемии, ингибитора протеинкиназы С, антагониста рецептора γ -аминомасляной кислоты, антагониста натриевых каналов, ингибитора фактора транскрипции NF- κ B, ингибитора липид-пероксидазы, ингибитора дипептидазы N-ацетилированной- α -кислоты, инсулиноподобного фактора роста-I, тромбоцитарного фактора роста, аналога тромбоцитарного фактора роста, эпидермального фактора роста, фактора роста нервной ткани, производного карнитина, уридина, 5-гидрокси-1-метилгидантоина, EGB-761, бимокломола, сулодексида, Y-128, антидиарейного средства, катартического средства, ингибитора гидроксиметилглутарил-кофермент-А-редуктазы, производного фибриновой кислоты, агониста β_3 -адренорецептора, ингибитора ацил-кофермент-А-холестеролацилтрансферазы, пробкола, агониста рецептора тиреоидного гормона, ингибитора абсорбции холестерина, ингибитора липазы, ингибитора микросомального переноса белка триглицеридов, ингибитора липоскигеназы, ингибитора карнитин-пальмитоил-трансферазы, ингибитора сквален-синтазы, стимулятора рецептора липопротеина низкой плотности, производного никотиновой кислоты, секвестранта желчной кислоты, ингибитора ко-транспортера натрия/желчной кислоты, ингибитора переноса белка сложного эфира холестерина, агента для подавления аппетита, ингибитора ангиотензин-конвертирующего фермента, ингибитора нейтральной эндопептидазы, антагониста рецептора ангиотензина II, ингибитора эндотелин-конвертирующего фермента, антагониста рецептора эндотелина, диуретика, антагониста кальция, антигипертензивного сосудорасширяющего агента, блокатора симпатического ствола, антигипертензивного агента центрального действия, агониста α_2 -адренорецептора, антитромбоцитарного агента, ингибитора синтеза мочевой кислоты, средства, способствующего выведению мочевой кислоты, и средства для защелачивания мочи.

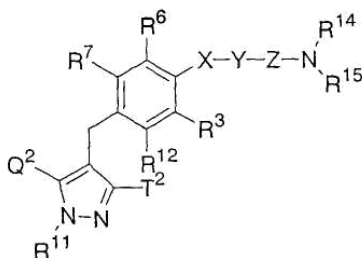
34. Применение (А) производного пиразола по п.1, его фармацевтически приемлемой

соли или пролекарства; и (B), по крайней мере, одного компонента, выбранного из группы, состоящий из усилителя чувствительности к инсулину, ингибитора абсорбции глюкозы, бигуанида, стимулятора секреции инсулина, ингибитора SGLT2, инсулина или его аналога, антагониста рецептора глюкагона, стимулятора киназы инсулинового рецептора, ингибитора трипептидилпептидазы II, ингибитора дипептидилпептидазы IV, ингибитора протеин-тирозин-фосфатазы 1B, ингибитора гликоген-фосфорилазы, ингибитора глюкозо-6-фосфатазы, ингибитора фруктозо-бифосфатазы, ингибитора пируват-дегидрогеназы, ингибитора глюконеогенеза в печени, D-хироинозита, ингибитора киназы-3 гликоген-синтазы, глюкагон-подобного пептида-1, аналога глюкагон-подобного пептида-1, агониста глюкагон-подобного пептида-1, амилина, аналога амилина, агониста амилина, ингибитора альдозоредуктазы, ингибитора образования конечных продуктов при значительной гипергликемии, ингибитора протеинкиназы C, антагониста рецептора γ -аминомасляной кислоты, антагониста натриевых каналов, ингибитора фактора транскрипции NF- κ B, ингибитора липид-пероксидазы, ингибитора дипептидазы N-ацетилированной- α -кислоты, инсулиноподобного фактора роста-I, тромбоцитарного фактора роста, аналога тромбоцитарного фактора роста, эпидермального фактора роста, фактора роста нервной ткани, производного карнитина, уридина, 5-гидрокси-1-метилгидантоина, EGB-761, бимокломола, сулодексида, Y-128, антидиарейного средства, катартического средства, ингибитора гидроксиметилглутарил-кофермент-A-редуктазы, производного фибриновой кислоты, агониста β_3 -адренорецептора, ингибитора ацил-кофермент-A-холестерола-ацилтрансферазы, пробкола, агониста рецептора тиреоидного гормона, ингибитора абсорбции холестерина, ингибитора липазы, ингибитора микросомального переноса белка триглицеридов, ингибитора липоскигеназы, ингибитора карнитин-пальмитоил-трансферазы, ингибитора сквален-синтазы, стимулятора рецептора липопротеина низкой плотности, производного никотиновой кислоты, секвестранта желчной кислоты, ингибитора ко-транспортера натрия/желчной кислоты, ингибитора переноса белка сложного эфира холестерина, агента для подавления аппетита, ингибитора ангиотензин-конвертирующего фермента, ингибитора нейтральной эндопептидазы, антагониста рецептора ангиотензина II, ингибитора эндотелин-конвертирующего фермента, антагониста рецептора эндотелина, диуретика, антагониста кальция, антигипертензивного сосудорасширяющего агента, блокатора симпатического ствола, антигипертензивного агента центрального действия, агониста α_2 -адренорецептора, антитромбоцитарного агента, ингибитора синтеза мочевой кислоты, средства, способствующего выведению мочевой кислоты и средства для защелачивания мочи, для изготовления фармацевтической композиции для предупреждения или лечения заболевания, ассоциированного с гипергликемией.

35. Применение (A) производного пиразола по п.1, его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства; и (B), по крайней мере, одного компонента, выбранного из группы, состоящий из усилителя чувствительности к инсулину, ингибитора абсорбции глюкозы, бигуанида, стимулятора секреции инсулина, ингибитора SGLT2, инсулина или его аналога, антагониста рецептора глюкагона, стимулятора киназы инсулинового рецептора, ингибитора трипептидилпептидазы II, ингибитора дипептидилпептидазы IV, ингибитора протеин-тирозин-фосфатазы 1B, ингибитора гликоген-фосфорилазы, ингибитора глюкозо-6-фосфатазы, ингибитора фруктозо-бифосфатазы, ингибитора пируват-дегидрогеназы, ингибитора глюконеогенеза в печени, D-хироинозита, ингибитора киназы-3 гликоген-синтазы, глюкагон-подобного пептида-1, аналога глюкагон-подобного пептида-1, агониста глюкагон-подобного пептида-1, амилина, аналога амилина, агониста амилина, ингибитора альдозоредуктазы, ингибитора образования конечных продуктов при значительной гипергликемии, ингибитора протеинкиназы C, антагониста рецептора γ -аминомасляной кислоты, антагониста натриевых каналов, ингибитора фактора транскрипции NF- κ B, ингибитора липид-пероксидазы, ингибитора дипептидазы N-ацетилированной- α -кислоты, инсулиноподобного фактора роста-I, тромбоцитарного фактора роста, аналога тромбоцитарного фактора роста, эпидермального фактора роста, фактора роста нервной ткани, производного карнитина, уридина, 5-гидрокси-1-метилгидантоина, EGB-761, бимокломола, сулодексида, Y-128, антидиарейного средства, катартического средства,

ингибитора гидроксиметилглутарил-кофермент-А-редуктазы, производного фибриновой кислоты, агониста β_3 -адренорецептора, ингибитора ацил-кофермент-А-холестерола-ацилтрансферазы, пробкола, агониста рецептора тиреоидного гормона, ингибитора абсорбции холестерина, ингибитора липазы, ингибитора микросомального переноса белка триглицеридов, ингибитора липоскигеназы, ингибитора карнитин-пальмитоил-трансферазы, ингибитора сквален-синтазы, стимулятора рецептора липопротеина низкой плотности, производного никотиновой кислоты, секвестранта желчной кислоты, ингибитора ко-транспортера натрия/желчной кислоты, ингибитора переноса белка сложного эфира холестерина, агента для подавления аппетита, ингибитора ангиотензин-конвертирующего фермента, ингибитора нейтральной эндопептидазы, антагониста рецептора ангиотензина II, ингибитора эндотелин-конвертирующего фермента, антагониста рецептора эндотелина, диуретика, антагониста кальция, антигипертензивного сосудорасширяющего агента, блокатора симпатического ствола, антигипертензивного агента центрального действия, агониста α_2 -адренорецептора, антитромбоцитарного агента, ингибитора синтеза мочевой кислоты, средства, способствующего выведению мочевой кислоты, и средства для защелачивания мочи, для изготовления фармацевтической композиции для ингибирования прогрессирования у индивидуума нарушенной толерантности к глюкозе, приводящей к диабету;

36. Производное пиразола, представленное общей формулой:



где R^{11} представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу; C_{2-6} алкенильную группу; гидрокси(C_{2-6})алкильную группу, которая может иметь защитную группу; C_{3-7} циклоалкильную группу; C_{3-7} циклоалкил-замещенную (C_{1-6})алкильную группу; арильную группу, которая может иметь одинаковые или различные 1-3 заместителя, выбранные из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, которая может иметь защитную группу; аминогруппы, которая может иметь защитную группу; C_{1-6} алкильной группы и C_{1-6} алкоксигруппы; или арил(C_{1-6})алкильную группу, которая может иметь на кольце одинаковые или различные 1-3 заместителя, выбранные из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, которая может иметь защитную группу, аминогруппы, которая может иметь защитную группу, C_{1-6} алкильной группы и C_{1-6} алкоксигруппы;

один из Q^2 и T^2 представляет собой 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозилоксигруппу или 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-галактопиранозилоксигруппу, в то время как другой представляет собой C_{1-6} алкильную группу, галоген(C_{1-6})алкильную группу, C_{1-6} алокси-замещенную (C_{1-6})алкильную группу или C_{3-7} циклоалкильную группу;

R^{12} представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу, которая может иметь защитную группу, C_{1-6} алкильную группу, C_{1-6} алкоксигруппу, C_{1-6} алкилтиогруппу, галоген(C_{1-6})алкильную группу, галоген(C_{1-6} алкокси)группу, C_{1-6} алкокси-замещенную (C_{1-6} алкокси)группу, C_{3-7} циклоалкил-замещенную C_{2-6} алкоксигруппу или группу общей формулы: $-A-R^{18}$, где А представляет собой простую связь, атом кислорода, метиленовую группу, этиленовую группу, $-OCH_2$ или $-CH_2O-$; и R^{18} представляет собой C_{3-7} циклоалкильную группу, C_{2-6} гетероциклоалкильную группу, арильную группу, которая может иметь одинаковые или различные 1-3 заместителя, выбранные из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, которая может иметь защитную группу, аминогруппы, которая может иметь защитную группу, C_{1-6} алкильной группы, C_{1-6} алкоксигруппы, C_{2-6} алкенилоксигруппы, галоген(C_{1-6})алкильной группы, гидрокси(C_{1-6})алкильной группы, которая может иметь защитную группу, карбоксигруппы,

которая может иметь защитную группу, C₂₋₇алкоксикарбонильной группы, цианогруппы и нитрогруппы; или гетероарильную группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена и C₁₋₆алкильной группы;

X представляет собой простую связь, атом кислорода или атом серы;

Y представляет собой простую связь, C₁₋₆алкиленовую группу или C₂₋₆алкениленовую группу, при условии, что если Y представляет собой простую связь, то X также представляет собой простую связь;

Z представляет собой карбонильную группу или сульфонильную группу;

R¹⁴ и R¹⁵ являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкильную группу, которая может иметь одинаковые или различные 1-3 заместителя, выбранные из нижеследующей группы заместителей (ii), либо R¹⁴ и R¹⁵ вместе связаны со смежным атомом азота с образованием циклической C₂₋₆аминогруппы, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из C₁₋₆алкильной группы и гидроксис(C₁₋₆)алкильной группы, которая может иметь защитную группу;

R³, R⁶ и R⁷ являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой атом водорода, атом галогена, C₁₋₆алкильную группу или C₁₋₆алкоксигруппу; и

группа заместителей (ii) состоит из гидроксигруппы, которая может иметь защитную группу; аминогруппы, которая может иметь защитную группу; моно- или ди(C₁₋₆алкил)аминогруппы, которая может иметь защитную группу; моно- или ди[гидроксис(C₁₋₆алкил)]аминогруппы, которая может иметь защитную группу; уреидогруппы; сульфамидной группы; моно- или ди(C₁₋₆алкил)уреидогруппы; моно- или ди(C₁₋₆алкил)сульфамидной группы; C₂₋₇ациламиногруппы;

C₁₋₆алкилсульфониламиногруппы; группы общей формулы -CON(R¹⁹)R²⁰,

где R¹⁹ и R²⁰ являются одинаковыми или различными, и каждый представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкильную группу, которая может иметь одинаковые или различные 1-3 заместителя, выбранные из группы, состоящей из гидроксигруппы, которая может иметь защитную группу; аминогруппы, которая может иметь защитную группу; моно- или ди(C₁₋₆алкил)аминогруппы, которая может иметь защитную группу; моно- или ди[гидроксис(C₁₋₆алкил)]аминогруппы, которая может иметь защитную группу; уреидогруппы; моно- или ди(C₁₋₆алкил)уреидогруппы; C₂₋₇ациламиногруппы;

C₁₋₆алкилсульфониламиногруппы и карбамоильной группы, либо R¹⁹ и R²⁰ вместе связаны со смежным атомом азота с образованием циклической C₂₋₆аминогруппы, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из C₁₋₆алкильной группы и гидроксис(C₁₋₆)алкильной группы, которая может иметь защитную группу;

C₃₋₇циклоалкильной группы; C₂₋₆гетероциклоалкильной группы; арильной группы, которая может иметь одинаковые или различные 1-3 заместителя, выбранные из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, которая может иметь защитную группу, аминогруппы, которая может иметь защитную группу, C₁₋₆алкильной группы и C₁₋₆алкоксигруппы; гетероарильной группы, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена и C₁₋₆алкильной группы; циклической C₂₋₆аминогруппы, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из C₁₋₆алкильной группы и гидроксис(C₁₋₆)алкильной группы, которая может иметь защитную группу; и циклической ароматической C₁₋₄аминогруппы, которая может иметь C₁₋₆алкильную группу в качестве заместителя, или его соль.