

(19)
(12)

(KR)
(A)

(51) 。 Int. Cl. ⁷
A61K 31/50

(11)
(43)

2002 - 0090321
2002 12 02

(21) 10 - 2002 - 0028665
(22) 2002 05 23

(30) 60/293,393 2001 05 24 (US)

(71) 06340

(72) 06340

(74)
:

(54)

(aldose reductase) (:
) (: , ,) 1 가

2647676

가

4,251,528

4,939,140

4,996,204

5,834,466

, NADH/NAD+

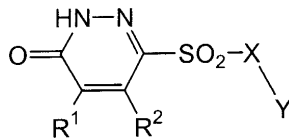
APT

1

가

가

1



R¹ R²

;

X Y CH₂ - CH(OH) - Ar CH₂ - C(O) - Ar ,

X , NR³ CHR⁴ ,

Y Ar, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, (C₁ - C₆) , O - (C₁ - C₆) , S(O)_n - (C₁ - C₆) SO₂ - NR⁵R⁶ ;

R³ OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, (C₁ - C₆) , O - (C₁ - C₆) , S(O)_n - (C₁ - C₆) SO₂ - NR⁵R⁶ , (C₁ - C₃) ;

R⁴ ;

Ar F, Cl, Br, I, CN, CF₃, (C₁ - C₆) , O - (C₁ - C₆) , S(O)_n - (C₁ - C₆) SO₂ - NR⁵R⁶ ;

$n = 0, 1, 2$;

$R^5 = H, (C_1 - C_6)$, ;

$R^6 = (C_1 - C_6)$, .

, 1

6 - (3 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (4 - - 2 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (4 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (3,4 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (4 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (3 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (- 4 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (4' - - 4 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (4' - - 4 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (3',5' - - 4 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (- 2 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (4' - - 2 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (3 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2,3 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2,5 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (4 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (4 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2,3 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2,4 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2,4 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2,6 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2 - - 4 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2 - - 4 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (- 1 -) - 2H - - 3 - ,
가 .

, 1

6 - (2 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (3 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2,3 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2,5 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (4 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (4 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2,3 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2,4 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2,4 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2,6 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2 - - 4 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2 - - 4 -) - 2H - - 3 - ;

6 - (- 1 -) - 2H - - 3 - ,
가 .

, 1

6 - (2 -) - 2H - - 3 - ;

" 가 " 가
 (:), (:),
 , (N,N-), (N-),
 , 2- -2- -1,3-

1 가 (co-solvent)
 1

가 (:)

" " N- 1 O-
 " "

가 1

가

가 1

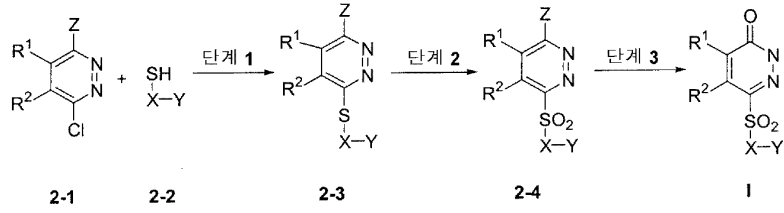
가 1

, $^2\text{H}, ^3\text{H}, ^{13}\text{C}, ^{14}\text{C}, ^{15}\text{N}, ^{18}\text{O}, ^{17}\text{O}, ^{31}\text{P}, ^{32}\text{P}, ^{35}\text{S}, ^{18}\text{F}, ^{36}\text{Cl}$ / 가
 가 ^{14}C / $^3\text{H}, ^{14}\text{C}, ^3\text{H}$ -14
 , ^2H 가 1

/

1 : 1

3



R¹, R², X Y ;
 Z Cl, O - (C₁ - C₆) , O - Ph, O - CH₂ - Ph ;

Ph ,

3 1 3 1 , 2 - 1
 2 - 2 2 - 3

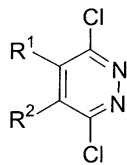
3 1 2 - 1 2 - 2 (C₁ - C₆) - OH , (C₁ - C₆) - OH가 2 - 1 Z (C₁ - C₆) - OH , t - Z 2 - 2

2 - 1 2 - 3 , N,N - (DMF)
 2 - 1 2 - 2 2 - 3
 60 120

3 1 , (:)
 DMF) Z가 O - (C₁ - C₆) t - (: ,
 DMF 2 - 1 2 - 2

1a HO - (C₁ - C₆) , HO - Ph HO - CH₂ - Ph , Z가 O -
 (C₁ - C₆) , O - Ph, O - CH₂ - Ph(, Ph ,
) 3 2 - 1 :

1a

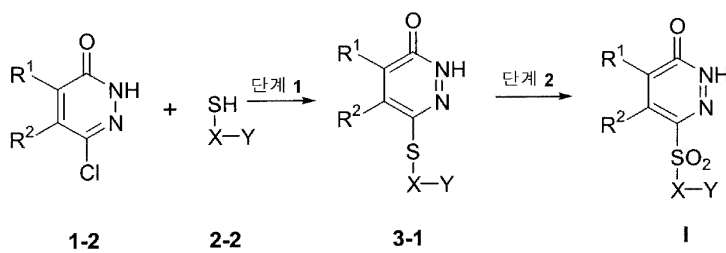


HO - (C₁ - C₆) , HO - Ph HO - CH₂ - Ph 0 50
 0 HO - (C₁ - C₆) , HO - Ph HO - CH₂ - Ph , THF

3 2 , 2 - 3 2 - 4
 m - (MCPBA) (:)
 30% 2 - 3 20
 40 , 3 6 가 N - (over - ox
 idation) N - 100
 4 , N -

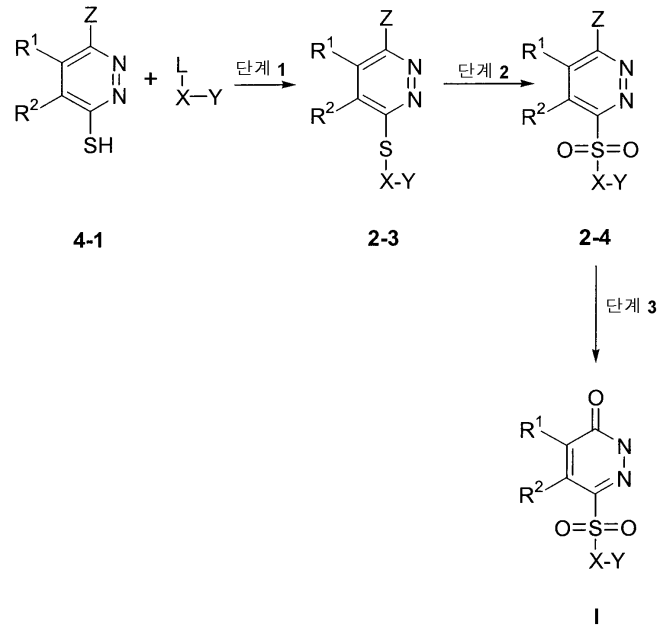
3 3 2 - 4 ,
 가 1 3

4



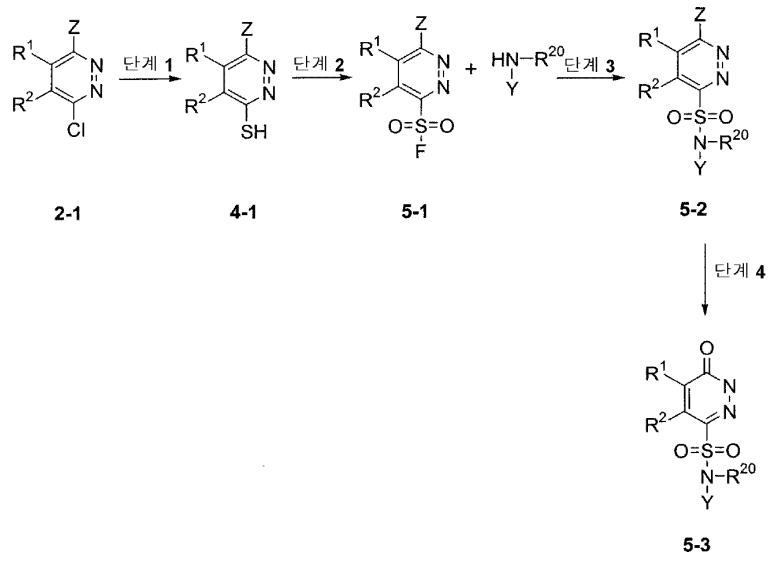
4 1 4 , 1 - 2
 2 - 2 3 - 1
 100 DMF
 t-
 , m - (MCPBA)
 1

5



X가 CHR⁴ (, R⁴) 1 5 Z가 Cl, O - (C₁ - C₆) 5
 O - Ph¹, O - CH₂ - Ph¹ (, Ph¹ ,)
 2 Ph² , Ph² Br, Cl Y - X - L(, L , Cl, Br, I, OSO₂CH₃, OSO₂CF₃ OSO
 가 OCH₃) 2-3 가
 , DMF , 10
 0 2 3 3 2 3 ,
 1 4-1 LCH₂C(O)Ar 2-3 , X Y가
 -CH₂C(O)Ar 1 5 ,
 80 . 5 2 3 3 2 3 .
 , X Y가 -CH₂C(O)Ar 1
 , X Y가 -CH₂CH(OH)Ar 1
 0 60 .

6



X가 NR³, R³가 (C₁ - C₃) 1 (5 - 3) 6 Z가 Cl, O - (C₁ - C₆) , O - Ph, O - CH₂ - Ph , Ph가 4 - 1 2 - 1 1 3 2 - 1 6 2 , [J. Heterocyclic Chem., 1998, 35, 429 - 436] 5 - 1 1 5 - 1 6 3 , 5 - 1 3 HN(R³) - Y 5 - 2 3 가 6 4 , 5 - 2 (:) 5 - 3 Y가 (C₁ - C₆) 1 AlCl₃, AlBr₃ BF₃ X가 AlBr₃가 Y가 가 BF₃ 80 - 60

Pd[P(Ph)₃]₄, Y가, X가, Z가 O - (C₁ - C₆)
 , X가, Y가, 2 - 4, 1, 1, (C₁ - C₆), 1, Y가, 1

(preconditioning)

vasc. Res., 28:1057 - 1061, 1994]. [Liu et al., Cardio
 (,)
 (,)
 (, Card
 iovasc. Res., 28:1057 - 1061, 1994) A1/A3 APNEA(2 - (4 -))

(Liu)
 (30mg/kg,) (3 - 4kg)
 가), 100% O₂
 , 2/3 가 (2
 - 0) (Langendorff) (30)
 . 80mmHg 37 (Krebs) (NaCl 118.5mM, KCl 4.7mM, MgSO₄ 1.2
 mM, KH₂PO₄ 1.2mM, NaHCO₃ 24.8mM, CaCl₂ 2.5mM 10mM)
 . 95% O₂/5% CO₂ pH 7.4 7.5
 가
 . 80 100mmHg 10mmHg

30
 가 30 180bpm
 200bpm / 5 () 10
 . 1 30 , 가 가 120
 . 30 , 가

30 30 120
) . 30 10 5 2가 (,
 ()) APNEA(500nM)

120 가 가 (1 - 10μm)
 0.5% , 가 () 가
 - 20

가 2mm (TTC) . TTC 37 20 (NAD -) (가) (% IA/AAR) ()

08 - 122] [(B. L. Mylari) , J. Med. Chem., 1991, 34, 1

가 (,)

1 1 가 0.1mg/kg/ 500mg/kg/

1 (: , , , / ()) (, 1 , 1)

가 , 1 가 , 가 / 가 / 가 가 /

가 (가 가)

가 가

()

()

0.1% 5%)

[Remington ' s Pharmaceutical Sciences , Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1995)]

(Thomas - Hoover) 23

250, 300 400MHz (Bruker) AM - 250 [(Bruker C o.)], AM - 300, (Varian) XL - 300 [(Varian Co.)] (Varian Unity) 400 ¹ H NMR (7.2 6ppm), (2.49ppm) (3.30ppm) ppm()

; s, ; d, ; t, ; q, ; m, ; c, ; br, ; app, (Fisons) (Micromass) (Trio) 1000 [(Micromass Inc.)] (TS)

(Hewlett Packard) 5989A (Particle Beam) (Platform) II (APCI) (CI)

1

6 - (3 -) - 2H - - 3 -

3,6 - mL (4.44g), 3 - (6.93g), (30mL) (1 18 (100mL) , (25%, 2.3g). n -

2

6 - (2 - -) - 2H - - 3 -

A:3 - (2 - -) - 6 - -

DMF(10mL) 4 - (2.56g) 3 - - 6 - - (3.18g) 가
 1 (30mL) (50mL)
 (2 x 20mL)
 3 - (2 - -) - 6 - - (85%, 4.0g,
 58 - 62 ; M⁺, 236).

B:3 - (2 - -) - 6 - -

3 - (2 - -) - 6 - - (500mg), m - (MCPBA)(1.04g)
 (10mL) 2 (10mL) , (2 x 20mL)
 (: 3:1 /) 3 - (2 - -) - 6 - -
 (51%, 290mg; NMR, 4.19(s, 3H), 7.13(d, 1H), 7.21(d, 1H), 8.13(m, 4H)).

C:6 - (2 - -) - 2H - - 3 -

3 - (2 - -) - 6 - - (200mg) (2mL) 1 가
 (20mL) 40%
 pH 3 (2 x 20mL)
 (45%, 80mg). 173 - 176 ; NMR, 7.06(d, 1H), 7.23(m, 1H), 7.3(m, 1H), 7.89(d, 1H), 8.02(m, 2H)
 11.66(s, 1H).

3

6 - (4 - - 2 - -) - 2H - - 3 -

A:3 - (4 - - 2 - -) - 6 - -

2 - - 4 - (300mg), 2,6 - - (149mg), (400mg) (6mL)
 2 (166mg) 1 (3mL)
 - -) - 6 - - , B 3 - (4 - -) - 2 -

B:3 - (4 - - 2 - -) - 6 - -

A (400mg) (10mL) , m - (MCPBA)(770mg)
 가
 (: 90% /10%) (264mg, 60%).
 , M⁺, 346.

C:6 - (4 - - 2 - -) - 2H - - 3 -

3 - (4 - - 2 - -) - 6 - - (260mg) (5mL) (1mL)
2

(90%, 225mg). > 220 ; NMR

7.05(d, 1H), 7.7(d, 1H), 7.9(m, 3H), 13.8(s, 1H).

4

6 - (3 - -) - 2H - - 3 -

A:3 - (3 - -) - 6 - -

(218mg) (10mL)

. 3 - 가 1
(20mL) 3 - - 6 - (1.1g) 가

4
pH 10

(30mL) . 20%
(2 x 20mL)

pH 3

(3 x 10mL)

3 - (3 - -) - 6 -

(M⁺, 253).

B:3 - (3 - -) - 6 - -

3 - (3 - -) - 6 - - (529mg), m -
20mL) 2
(30mL)

(MCPBA) (760mg) (
5% (20mL) ,

(: 3:1 /
(29%, 173mg).

, M⁺, 285.

3 - (3 - -) - 6 - -

C:6 - (3 - -) - 2H - - 3 -

3 - (3 - -) - 6 - - (148mg), (2mL)
30

(0.5mL)
(2 x 10mL)

, 6 - (3 - -) - 2H - - 3 -

(38%, 61mg). 222 - 2

23 : NMR, 7.11(d, 1H), 7.74(t, 1H), 7.86 - 8.04(m, 4H), 13.86(s, 1H).

4

4A 4N

[1]

		()
4A	6 - (4 - -) - 2H - - 3 -	> 225
4B	6 - (4 - -) - 2H - - 3 -	> 220
4C	6 - (2 - -) - 2H - - 3 -	210 - 213
4D	6 - (3,4 - -) - 2H - - 3 -	166 - 168
4E	6 - (4 - -) - 2H - - 3 -	111 - 113
4F	6 - (2 - - 4 - -) - 2H - - 3 -	205 - 208
4G	6 - (4 - -) - 2H - - 3 -	> 220
4H	6 - (2 - -) - 2H - - 3 -	220 - 222
4I	6 - (3 - -) - 2H - - 3 -	> 220
4K	6 - (4 - - 2 - -) - 2H - - 3 -	> 220
4L	6 - (2,6 - -) - 2H - - 3 -	219 - 220
4M	6 - (3 - - 5 - -) - 2H - - 3 -	> 250
4N	6 - (2 - - 4,6 - -) - 2H - - 3 -	> 250

5

6 - (2,4 - -) - 2H - - 3 -

A:6 - (2,4 - -) - 2H - - 3 -

N,N - (DMF)(5mL) 2,4 - (1.8g) t - (1.1g) 가
 . 10 6 - - 2H - - 3 - (1.31g) 가 . 1
 00 5 , (20mL) , 20% (
 5mL) 가 (2 × 10mL)
 pH 3 (3 × 10mL)

(: 1:1 /) , 6 - (2,4 - -) - 2H - - 3 -
 (418mg, 15%). NMR 6.88(d, 1H), 7.10(d, 1H), 7.24(dd, 1H), 7.48(d, 1H), 7.52(d, 1H).

B:6 - (2,4 - -) - 2H - - 3 -

6 - (2,4 - -) - 2H - - 3 - (418mg), (3.2mL) (3.2mL)
 80 2.5 (50mL)
 6 - (2,4 - -) - 2H - - 3 - (
 37%, 173mg). 202 - 203 ; NMR 7.15(d, 1H), 7.81(dd, 1H), 8.03(m, 2H), 8.25(d, 1H), 13.88(s, 1H).

5

5A 5I

[2]

		()
5A	6 - (2 - -) - 2H - - 3 -	220 - 222
5B	6 - (2,4 - -) - 2H - - 3 -	186 - 188
5C	6 - (- 1 -) - 2H - - 3 -	225 - 226
5D	6 - (2,4 - -) - 2H - - 3 -	202 - 203
5E	6 - (2 - -) - 2H - - 3 -	189 - 191
5F	6 - (2,3 - -) - 2H - - 3 -	224 - 225
5G	6 - (2,5 - -) - 2H - - 3 -	229 - 232
5H	6 - (2,6 - -) - 2H - - 3 -	118 - 120
5I	6 - (2,3 - -) - 2H - - 3 -	> 225

6

6 - (2 - -) - 2H - - 3 -

6 - (2 - -) - 2H - - 3 - (100mg) (2g) 100
 2 가 (10mL) 가 ,
 (2 × 10mL)
 (61%, 58mg). ¹H NMR
 (CDCl₃, 300MHz), 7.0(m, 3H), 7.6(m, 2H), 7.8(d, 1H).

7

3 - (2 - -) - 6 - - , N -

3 - (2 - -) - 6 - - , m - (MCPBA) (4.0g) (30mL)
 30
 (M+, 301) , - N -
 (10% , 20mL) (2 × 20mL) (10% , 20mL),
 /) (38%, 425mg). 148 - 153 ; NMR 4.01(s, 3
 H), 6.80(d, 1H), 7.42(m, 1H), 7.57(m, 2H), 8.38(d, 1H), 8.46(m, 1H).

8

3 - (2 - - 4 - -) - 6 - - , N -

3 - (2 - - 4 - -) - 6 - - 7
 (60%). 159 - 161 ; NMR 4.01(s, 3H), 6.80(d, 1H), 7.15(dd, 1H),
 7.25(dd, 1H), 8.37(d, 1H), 8.49(m, 1H).

9

3 - (2 - -) - 6 - -

7 3 - (2 - -) - 6 - - , N - (317mg) (3)

mL) 4 100 가 (20mL),
 (2 × 10mL)
 (: 1:1 /) . (48%, 143mg); NMR 4.19(s, 3H), 7.19(d, 1H), 7.43(dd, 2H), 7.58(m, 2H), 8.27(d, 1H), 8.44(dd, 2H).

10

3 - (2 - - 4 - -) - 6 - -
 3 - (2 - - 4 - -) - 6 - - , N - 9
 (48%). 84 - 87 .

11

6 - - - 3 -
 A:6 - - - 3 -
 3 - - 6 - - (100g), (105g) (1.8L) 3
 , 1M (4 × 100mL)
 (2 × 50mL),
 pH 5 . (24%, 23g).
 198 - 200 .

B:6 - - - 3 -

6 - - - 3 - (7.1g), (100mL), (100mL) (39g)
 - 10 30 . 가 - 10
 (50mL)
 (74%, 7.1g). 87 - 88 .

12

6 - - 1,6 - - - 3 - - -
 A:6 - - - 3 - - -
 11 6 - - - 3 - (1.62 , 312mg) N - (24.3
 , 0.26mL) 100 12 가 .
 (53%, 240mg). M⁺ , 279.

B:6 - - 1,6 - - - 3 - - -

6 - - - 3 - - - (239mg), (4mL) (1mL)
 1 .
 (75%, 171mg). 157 - 158 .

13

6- -1,6- - -3- - -
 12, A N- N- , 6- -1,6- -
 -3- - - 12 (20%).
 190 - 191 .

14

6- -1,6- - -3- (3,4- -)- -
 N- N- -3,4- , 6- -1,6- - -3-
 - - 12 (28%). 207 - 208 .

15

6- (4- -) -2H- -3-
 2 A 3- (4- -) -6- - (250mg)
 30
 (:) (65%, 152mg). 99 -
 101 .

16

6- (-4-) -2H- -3-
 A:3- (-4-) -6- -
 4- - (157mg), 3- (4- -) -6- - (247mg), (207m
 g), Pd[P(Ph)₃]₄ (87mg), (4ml), (2mL) (1.5mL) 4 (20mL)
 (10mL) 가 , ,
 . A . NMR 4.17(s,
 3H), 7.13(m, 3H), 7.54(m, 2H), 7.70(m, 2H), 8.17(m, 3H).

B:6- (-4-) -2H- -3-
 A 2 C . 219 - 220 .

17

6- - -3-
 A:3- -6- -
 (3.1g) (75mL) 30 50 가
 (75mL) 3,6- (135) 가 . 100 24

(3 x 100mL)

(90%, 26.7g). 77 - 78 .

B:6 - - 3 -

3 - - 6 - - (4g), (2.8g) (75mL)
pH 5 (2 x 30mL) 2M (25mL) 가
(2 x 30mL)
(15%, 605mg). 155 - 157 .

C:6 - - 3 -

6 - - 3 - (510mg), (10mL), (10mL) (1.83g)
- 10 30 가 - 10
(50mL)
(89%, 560mg). 85 - 86 .

18

6 - [2 - (4 - -) - 2 - -] - 2H - - 3 -

A:1 - (4 - -) - 2 - (6 - - 3 -) -

2 - - 6 - - (1.42g), 4 - - - (10 , 2.33g), (2.76g)
(15mL) 1
(2 x 20mL) A (96%, 2.85g). , M + 29
5.

B:1 - (4 - -) - 2 - (6 - - 3 -) -

A (8.5 , 2.3g), MCPBA(25 , 5.8g) (160mL)
40 (400mL) 가 ,
B (79%, 2.2g).
153 - 156 .

C:6 - [2 - (4 - -) - 2 - -] - 2H - - 3 -

2 C 가 B (79%). > 240 .

19

6 - [2 - (4 - -) - 2 - -] - 2H - - 3 -

1.0 (10mL) 18 6 - [2 - (4 -) - 2 -] - 2H - - 3 - (, 312mg) . (1.5 , 55mg) 가 1 . , 10% (5mL) . (69%, 218mg). 178 - 179 .

20

20% (DMSO) 20μℓ (TC) 100mM (pH 7.0) 5mM 1 μ M TC TC DMSO 20μℓ (T C) " TC" . 96 [(Wako Chemicals, Inc.), #547 - 00581] 125 μ M NADPH 12.5nM 100mM (pH 7.0) 200μℓ TC 25μℓ 24 10 (Sigma) 25μℓ 가 () . 20mM D - [(Plate Reader) [(SLT Lab Instruments)] 24 15 OD 340 TC TC

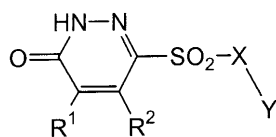
(57)

1.

1 가 , 가 ,

:

1



R¹ R² ;
 X Y CH₂ - CH(OH) - Ar CH₂ - C(O) - Ar ,
 X , NR³ CHR⁴ ,
 Y Ar, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, (C₁ - C₆) , O - (C₁ - C₆) , S(O)_n - (C₁ - C₆) SO₂ - NR⁵R⁶ ;

R³ OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, (C₁ - C₆), O - (C₁ - C₆), S(O)_n - (C₁ - C₆), SO₂ - NR⁵R⁶, (C₁ - C₃);

R⁴ ;

Ar F, Cl, Br, I, CN, CF₃, (C₁ - C₆), O - (C₁ - C₆), S(O)_n - (C₁ - C₆), SO₂ - NR⁵R⁶ ;

n 0, 1, 2 ;

R⁵ H, (C₁ - C₆), ;

R⁶ (C₁ - C₆), .

2.

1 ,

6 - (2 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (3 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2,3 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2,5 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (4 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (4 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2,3 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2,4 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2,4 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2,6 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2 - - 4 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2 - - 4 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (- 1 -) - 2H - - 3 - ,
가 .

3.

2 ,

6 - (2 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (3 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2,3 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2,5 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2,3 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2,4 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2,4 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2,6 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2 - - 4 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2 - - 4 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (- 1 -) - 2H - - 3 - ,
가 .

4.

3 ,

6 - (2,3 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2,4 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (2 - - 4 - -) - 2H - - 3 - ;

6 - (- 1 -) - 2H - - 3 - ,
가 .

5.

1 4 ,

, , , , , , , , , .

6.

1 4 ,

7.

1 4 ,
1 , , 가 (aldose reductase)
8.
1 4 ,
9.
1 4 ,
1 , , 가
1 , ,
.