

RAISBECK, LARA, RODRÍGUEZ & RUEDA  
MIEMBROS DE LA FIRMA  
**BAKER & MCKENZIE**

AVENIDA 82 N° 10 - 62, PISO 6  
TELÉFONO: (57-1) 6341500  
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA  
WWW.BAKERINFO.COM  
OFFICE.BOGOTA@BAKERNET.COM

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_

Radicacion : 00020808 00020804 Folios: 2  
Fecha (AMD): 2002-07-17 17:13:32  
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Ref.: Expediente No. **00.020.808**

Solicitud de Patente de Invención Titulada:

“DERIVADOS DE PIRIMIDINA Y COMPUESTOS  
RELACIONADOS, INHIBIDORES DE LA SORBITOL  
DESHIDROGENASA”.

Solicitante: **PFIZER PRODUCTS INC.**

**SOLICITUD DE EXAMEN DE FONDO SEGÚN EL ARTICULO 44 DE LA  
DECISION 486, GACETA No. 517**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado del solicitante, respetuosamente me permito solicitar, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones, que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma. Adjunto recibo por el monto de \$ 318.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 44691 del año 2001.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE  
C.C. No. 79'782.747 de Bogotá  
T.P. 74.295

HFF9  
1565  
375  
2005-03-31

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020/  
Bogotá, D.C.,

**Doctor**  
Carlos Olarte  
Apoderado

**Oficio N°**

**12432**

**REFERENCIA**

|                   |                 |
|-------------------|-----------------|
| <b>Radicación</b> | <b>00 20808</b> |
| <b>Trámite</b>    | <b>002</b>      |
| <b>Evento</b>     | <b>001</b>      |
| <b>Actuación</b>  | <b>430</b>      |
| <b>Folios</b>     | <b>021</b>      |

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 20808, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

**Documentos estudiados:**

- . Descripción: folios 826-1085
- . Ejemplos: folios 1085-1271
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: folios 1438-1538
- . Se reivindica prioridad presentada en Estados Unidos, el 01.04.99, bajo el número 60/127437

**Objeto de la invención**

Según las reivindicaciones 1 a 75 de la presente solicitud, se refiere a compuestos inhibidores de la sorbitol deshidrogenasa de fórmula (I), cuyos sustituyentes se revelan en la descripción. También se dirige a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula (I) con un inhibidor de la aldosa reductasa, se revelan finalmente intermediarios de su síntesis y el proceso de síntesis.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/505

4890  
1566

**Claridad de la solicitud**

El art. 30 de la decisión 486 establece que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

El término "prodroga" sin definir su especie química ni sus sustituyentes, hace que no sea claro el objeto de protección deseado.

La definición de R23 como SO2R25R26 no es clara, debido a que no quedan valencias libres que se unan al átomo de nitrógeno.

Favor hacer las aclaraciones y correcciones del caso.

**Excepciones a la patentabilidad**

El art. 20d de la decisión 486 establece que *"No serán patentables los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*

Teniendo en cuenta lo anterior, el contenido de las reivindicaciones 52-53, 55-59 73-75, que trata de "Un procedimiento de tratamiento...", no es patentable

**Determinación del estado de la técnica:**

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud - 01.04.99-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

| Nº | Documento  | Título                                                                                        | Fecha de publicación |
|----|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 1  | WO 9407867 | "Pirimidinas sustituidas para el control de pacientes diabéticos"                             | 14.04.94             |
| 2  | EP 0384370 | "Derivados sustituidos de pirimidina, su procedimiento de síntesis y su uso como herramienta" | 29.08.90             |
| 3  | EP 0470616 | "Derivados sustituidos de pirimidina, su procedimiento de síntesis y su uso como agente"      | 12.02.92             |

**Evaluación de los requisitos de patentabilidad:**

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con

el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

### **Evaluación de la NOVEDAD**

El art. 16 de la decisión 486 contempla que *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica"*

La publicación WO 94 07867 revela compuestos de pirimidina de fórmula (I) que son inhibidores de la sorbitol deshidrogenasa.

La solicitud EP 0384370 se relaciona con derivados de pirimidina de fórmula (I) que son inhibidores de sorbitol deshidrogenasa

La solicitud EP 0470616 se relaciona con derivados de pirimidina de fórmula (I) que son inhibidores de sorbitol deshidrogenasa

Comparando elemento por elemento, muchos de los compuestos de la reivindicación 1 (especialmente aquellos donde R3 es piperazina sustituida) son iguales a los revelados en los documentos citados y pueden afectar la novedad de la presente solicitud.

### **Evaluación del NIVEL INVENTIVO**

El art. 18 de la Decisión 486 contempla *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*

La publicación WO 94 07867 revela compuestos de pirimidina de fórmula (I) que son inhibidores de sorbitol deshidrogenasa.

La solicitud EP 0384370 se relaciona con derivados de pirimidina de fórmula (I) que son inhibidores de sorbitol deshidrogenasa

La solicitud EP 0470616 se relaciona con derivados de pirimidina de fórmula (I) que son inhibidores de sorbitol deshidrogenasa

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proporcionar derivados de pirimidina que son inhibidores de la sorbitol deshidrogenasa, es una derivación evidente del estado de la técnica ya que los documentos citados enseñan compuestos similares que tienen efectos iguales.

Una persona versada en la materia utilizaría las enseñanzas de los documentos citados y sintetizaría los compuestos que se pretenden proteger.

Finalmente, no se demuestran efectos mejorados o sorprendentes de los compuestos de la presente solicitud en comparación con los del estado de la técnica.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

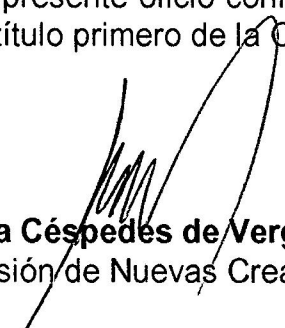
1591-  
1567

1568  
1592

| Nº | Documento  | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|----|------------|----------------------------|----------------------|
| 1  | WO 9407867 | 1-45, 62-64                | Novedad              |
|    |            | 1-51, 54, 60-73            | Nivel Inventivo      |
| 2  | EP 0384370 | 1-45, 62-64                | Novedad              |
|    |            | 1-51, 54, 60-73            | Nivel inventivo      |
| 3  | EP 0470616 | 1-45, 62-64                | Novedad              |
|    |            | 1-51, 54, 60-73            | Nivel Inventivo      |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única Nº 10 de 2001

  
**Álix Carmenza Céspedes de Vergel**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

31 MAR. 2005

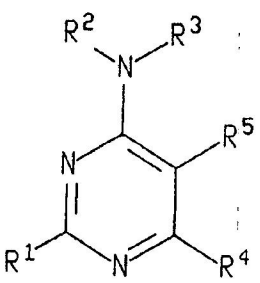
El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha \_\_\_\_\_

|                                 |                                     |
|---------------------------------|-------------------------------------|
| CONCEPTO TÉCNICO<br>Número 0357 | EXAMINADOR TÉCNICO<br>Código 202024 |
|---------------------------------|-------------------------------------|

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION  
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

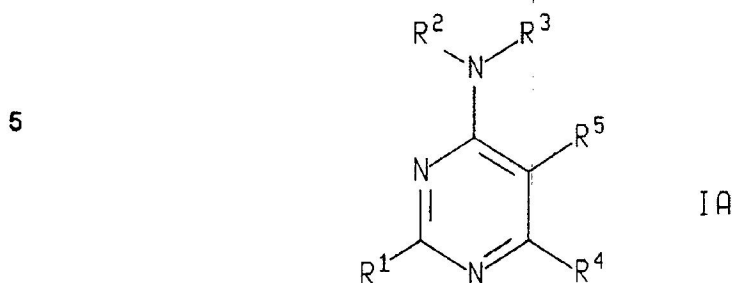
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(51) International Patent Classification <sup>5</sup> :</b><br>C07D 239/42, 417/14<br>A61K 31/505                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>A1</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>(11) International Publication Number:</b> WO 94/07867<br><b>(43) International Publication Date:</b> 14 April 1994 (14.04.94) |
| <b>(21) International Application Number:</b> PCT/US93/06446<br><b>(22) International Filing Date:</b> 12 July 1993 (12.07.93)<br><b>(30) Priority data:</b><br>07/952,222 28 September 1992 (28.09.92) US<br><b>(60) Parent Application or Grant</b><br><b>(63) Related by Continuation</b><br>US 07/952,222 (CIP)<br>Filed on 28 September 1992 (28.09.92)<br><b>(71) Applicant (for all designated States except US):</b> PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>(72) Inventors; and</b><br><b>(75) Inventors/Applicants (for US only):</b> MYLARI, Banavara, L. [US/US]; 6 Quinley Way, Waterford, CT 06385 (US). OATES, Peter, J. [US/US]; 16 Ferry View Drive, Gales Ferry, CT 06335 (US). SIEGEL, Todd, W. [US/US]; 27 Lochbourne Drive, Clinton, CT 06413 (US). ZEMBROWSKI, William, J. [US/US]; 1315 Route 163, Oakdale, CT 06370 (US).<br><b>(74) Agents:</b> RICHARDSON, Peter, C. et al.; Pfizer Inc., Patent Department, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).<br><b>(81) Designated States:</b> AU, CA, JP, KR, NO, NZ, US, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).<br><br><b>Published</b><br>With international search report. |                                                                                                                                   |
| <b>(54) Title:</b> SUBSTITUTED PYRIMIDINES FOR CONTROL OF DIABETIC COMPLICATIONS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                   |
| <div style="text-align: center;"><p>(I)</p></div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                   |
| <b>(57) Abstract</b> <p>This invention relates to methods of inhibiting sorbitol dehydrogenase, lowering fructose levels, and treating or preventing diabetic complications such as diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, diabetic microangiopathy or diabetic macroangiopathy in a mammal using pyrimidine derivatives of formula (I) wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are defined as below, and to pharmaceutical compositions containing such derivatives. It also relates to certain novel substituted pyrimidines having the above formula. It also relates to mutual prodrugs of compounds of above formula (I) and aldose reductase inhibiting compounds, and to pharmaceutical compositions comprising a compound of above formula (I) and an aldose reductase inhibitor.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                   |

1594  
1570

-47-

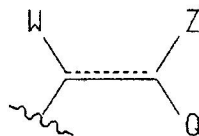
CLAIMS

1. A compound of the formula



- 10 wherein  $R^1$  is  $(C_1-C_6)$ alkoxycarbonyl- $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkyl-S- $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkyl-SO- $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkyl-SO<sub>2</sub>- $(C_1-C_6)$ alkyl, dihydroxy- $(C_1-C_6)$ alkyl, aryl, heteroaryl, heteroaryl- $(C_1-C_6)$ alkyl, aryl- $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkoxycarbonylaryl, aryl- $(C_1-C_6)$ alkyloxy or heteroaryl- $(C_1-C_6)$ alkyloxy, wherein said aryl and the aryl moieties of said aryl- $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkoxycarbonylaryl, and aryl- $(C_1-C_6)$ alkyloxy are independently selected
- 15 from phenyl and naphthyl, and wherein said heteroaryl and the heteroaryl moieties of said heteroaryl- $(C_1-C_6)$ alkyl and heteroaryl- $(C_1-C_6)$ alkyloxy are independently selected from wherein the aryl moiety is selected from phenyl and naphthyl, heteroaryl selected from pyridyl, furyl, tetrahydrofuryl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, thiazolyl, oxazolyl and benzothiazolyl, and wherein said aryl and heteroaryl and the aryl and
- 20 heteroaryl moieties of said heteroaryl- $(C_1-C_6)$ alkyl, aryl- $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkoxycarbonylaryl, aryl- $(C_1-C_6)$ alkyloxy and heteroaryl- $(C_1-C_6)$ alkyloxy may optionally be substituted with one or more substituents independently selected from chloro, bromo,  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkoxy, -S- $(C_1-C_6)$ alkyl, -SO- $(C_1-C_6)$ alkyl, -SO<sub>2</sub>- $(C_1-C_6)$ alkyl, hydroxy- $(C_1-C_6)$ alkyl and trifluoromethyl;

- 25 or  $R^1$  is a group of the formula



- 30 wherein the dotted line represents an optional double bond, W, Q and Z are independently selected from hydrogen,  $(C_1-C_6)$ alkyl and trifluoromethyl, phenyl, furyl, triazolyl, thiazolyl and thienyl, wherein said phenyl, furyl, triazolyl, thiazolyl and thienyl may optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero

1191  
1571

-48-

to two substituents, independently selected from (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, trifluoromethyl and hydroxy;

or R<sup>1</sup> is a group of the formula  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{R}^6 \end{array}$ , wherein R<sup>6</sup> is hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl,

selected from phenyl and naphthyl, or heteroaryl selected from pyridyl, furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, thiazolyl, oxazolyl, benzothiazolyl, benzofuranyl and benzothienyl, wherein said aryl and heteroaryl groups may optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from chloro, bromo, nitro, trifluoromethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl and -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl;

10 or R<sup>1</sup> is a group of the formula

$\begin{array}{c} \text{wavy line} \\ | \\ \text{Y-O-CH-R}^7 \end{array}$ , wherein R<sup>7</sup> is aryl selected from phenyl and naphthyl, or heteroaryl selected from pyridyl, furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, thiazolyl, oxazolyl, benzothiazolyl, benzofuranyl, benzothienyl and quinolyl, wherein said aryl and

15 heteroaryl groups may optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from chloro, bromo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl and trifluoromethyl, and Y is hydrogen, benzyl, acetyl, benzoyl, aryl selected from phenyl and naphthyl, heteroaryl selected from furyl, thienyl, thiazolyl and oxazolyl, 20 wherein said aryl and heteroaryl groups may optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from chloro, bromo, nitro, trifluoromethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl and -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl;

R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently selected from hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, phenyl and 25 phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, wherein said phenyl and the phenyl moiety of said phenyl -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl may optionally be substituted with one or more substituents independently selected from (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, chloro, bromo and trifluoromethyl;

or R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> form, together with the nitrogen to which they are attached, a cyclic group selected from azetidino, pyrrolidino, piperidino, piperazino and morpholino, 30 wherein said cyclic group may optionally be substituted with from zero to two substituents, independently selected from (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, N-(C<sub>1</sub>-

7796  
15:12

-49-

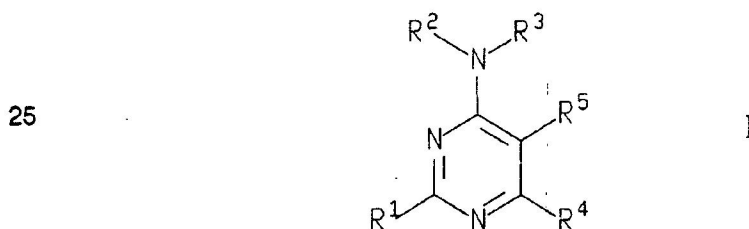
C<sub>4</sub>)alkylsulfamoyl, N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxycarbonyl, N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbamoyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbamoyl, N-phenylcarbamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylcarbonyl, phenylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfinyl, phenylsulfonyl, heteroarylsulfonyl and heteroarylcarbonyl, wherein the heteroaryl moieties of said  
 5 heteroarylcarbonyl and heteroarylsulfonyl are selected from furyl, thienyl, thiazolyl, and oxazolyl, and wherein the phenyl moieties of said phenylcarbonyl, N-phenylcarbamoyl, phenylcarbonyl and phenylsulfonyl may optionally be substituted with one or more substituents, independently selected from (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, chloro, bromo, nitro, amino, cyano and trifluoromethyl;

10 R<sup>4</sup> is hydrogen, chloro, bromo, cyano, nitro, trifluoromethyl, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, phenyl, naphthyl or furyl, wherein said phenyl, naphthyl and furyl may optionally be substituted with one or more substituents, independently selected from chloro, bromo, trifluoromethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl and hydroxy; and

15 R<sup>5</sup> is hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, trifluoromethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)hydroxyalkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, phenyl or furyl, wherein said phenyl and furyl may optionally be substituted with one or more substituents, independently selected from chloro, bromo, trifluoromethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, -SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl and hydroxy;

20 or a pharmaceutically acceptable salt of such compound.

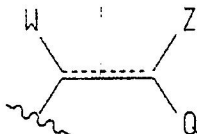
2. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and an amount of a compound of the formula



wherein R<sup>1</sup> is hydrogen, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-SO-  
 30 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, dihydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxycarbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl selected from phenyl and naphthyl, aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl wherein the aryl moiety is selected from phenyl and naphthyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxycarbonylaryl wherein the aryl moiety is selected from phenyl and naphthyl,

aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl wherein the aryl moiety is selected from phenyl and naphthyl, aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy wherein the aryl moiety is selected from phenyl and naphthyl, heteroaryl selected from pyridyl, furyl, tetrahydrofuryl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, thiazolyl, oxazolyl, benzothiazolyl, benzofuranyl, and benzothienyl; heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl wherein heteroaryl is defined as above, or heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy wherein heteroaryl is defined as above, and wherein said aryl and heteroaryl groups, the aryl moieties of said aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxycarbonylaryl and aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy and the heteroaryl moiety of said heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl may optionally be substituted with one or more substituents independently selected from chloro, bromo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl and trifluoromethyl;

or R<sup>1</sup> is a group of the formula



15

wherein the dotted line represents an optional double bond, W, Q and Z are independently selected from hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl and trifluoromethyl, phenyl, furyl, triazolyl, thiazolyl and thienyl, wherein said phenyl, furyl, triazolyl, thiazolyl and thienyl may optionally be substituted with one or more substituents independently selected from (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, trifluoromethyl and hydroxy;

or R<sup>1</sup> is a group of the formula  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{R}^6 \end{array}$ , wherein R<sup>6</sup> is hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl selected from phenyl and naphthyl, or heteroaryl selected from pyridyl, furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, thiazolyl, oxazolyl, benzothiazolyl, benzofuranyl and benzothienyl, wherein said aryl and heteroaryl groups may optionally be substituted with one or more substituents independently selected from chloro, bromo, nitro, trifluoromethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl and -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl;

or R<sup>1</sup> is a group of the formula

$\begin{array}{c} \text{Y}-\text{O}-\text{CH}-\text{R}^7 \end{array}$ , wherein R<sup>7</sup> is aryl selected from phenyl and naphthyl, or heteroaryl selected from pyridyl, furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, thiazolyl, oxazolyl, benzothiazolyl, benzofuranyl, benzothienyl and quinolyl, wherein said aryl and

30

1574

-51-

heteroaryl groups may optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from chloro, bromo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl and trifluoromethyl, and Y is hydrogen, benzyl, acetyl, benzoyl, aryl selected from phenyl and naphthyl, heteroaryl selected from furyl, thienyl, thiazolyl and oxazolyl, wherein said aryl and heteroaryl groups may optionally be substituted with one or more substituents independently selected from chloro, bromo, nitro, trifluoromethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl and -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl; R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently selected from hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, phenyl and phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, wherein said phenyl and the phenyl moiety of said phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl may optionally be substituted with one or more substituents independently selected from (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, chloro, bromo and trifluoromethyl;

or R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> form, together with the nitrogen to which they are attached, a cyclic group selected from azetidino, pyrrolidino, piperidino, piperazino and morpholino, wherein said cyclic group may optionally be substituted with from zero to two substituents, independently selected from (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfamoyl, N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxycarbonyl, N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbamoyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylcarbamoyl, N-phenylcarbamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylcarbonyl, phenylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfinyl, phenylsulfonyl, heteroarylsulfonyl and heteroarylcarbonyl, wherein the heteroaryl moieties of said heteroarylcarbonyl and heteroarylsulfonyl are selected from furyl, thienyl, thiazolyl, and oxazolyl, and wherein the phenyl moieties of said phenylcarbonyl, N-phenylcarbamoyl, phenylcarbonyl and phenylsulfonyl may optionally be substituted with one or more substituents independently selected from (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, chloro, bromo, nitro, amino, cyano and trifluoromethyl;

R<sup>4</sup> is hydrogen, chloro, bromo, cyano, nitro, trifluoromethyl, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, phenyl, naphthyl or furyl, wherein said phenyl, naphthyl and furyl may optionally be substituted with one or more substituents independently selected from chloro, bromo, trifluoromethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl and hydroxy; and

R<sup>5</sup> is hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, trifluoromethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)hydroxyalkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, phenyl or furyl, wherein said phenyl and furyl may optionally be substituted with one or more substituents independently

1799  
1575

-52-

selected from chloro, bromo, trifluoromethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, -SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl and hydroxy;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, effective in (a) inhibiting the enzyme sorbitol dehydrogenase, (b) lowering the level of fructose in one or more of the tissues of a mammal that are affected by diabetes, or (c) treating or preventing a diabetic complication in a mammal.

3. A pharmaceutical composition according to claim 2, wherein the compound of formula I is a compound wherein R<sup>1</sup> is (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxycarbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, dihydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl, heteroaryl, heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxycarbonylaryl, aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyloxy or heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyloxy, wherein said aryl and the aryl moieties of said aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxycarbonylaryl, and aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyloxy are independently selected from phenyl and naphthyl, and wherein said heteroaryl and the heteroaryl moieties of said heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl and heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyloxy are independently selected from wherein the aryl moiety is selected from phenyl and naphthyl, heteroaryl selected from pyridyl, furyl, tetrahydrofuryl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, thiazolyl, oxazolyl and benzothiazolyl, and wherein said aryl and heteroaryl and the aryl and heteroaryl moieties of said heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxycarbonylaryl, aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyloxy and heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyloxy may optionally be substituted with one or more substituents independently selected from chloro, bromo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl and trifluoromethyl.

4. A pharmaceutical composition according to claim 2, comprising an amount of said compound of the formula I that is effective in inhibiting the enzyme sorbitol dehydrogenase.

5. A pharmaceutical composition according to claim 2, comprising an amount of said compound of the formula I that is effective in lowering the level of fructose in one or more of the tissues of a mammal that are affected by diabetes.

6. A pharmaceutical composition according to claim 2, comprising an amount of said compound of the formula I that is effective in treating or preventing a diabetic complication in a mammal.

4600  
1576

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 90103186.4

51 Int. Cl.<sup>5</sup>: **C07D 239/42, A61K 49/00**

22 Anmeldetag: 20.02.90

30 Priorität: 22.02.89 DE 3905364

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
29.08.90 Patentblatt 90/35

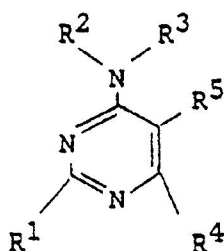
64 Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

71 Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**  
**Postfach 80 03 20**  
**D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)**

72 Erfinder: **Geisen, Karl, Dr.**  
**Jahnstrasse 43**  
**D-6000 Frankfurt am Main(DE)**  
Erfinder: **Lang, Hans-Jochen, Dr.**  
**Rüdesheimer Strasse 7**  
**D-6238 Hofheim am Taunus(DE)**  
Erfinder: **Nimmesgern, Hildegard, Dr.**  
**Rauenthaler Weg 32**  
**D-6000 Frankfurt am Main 71(DE)**  
Erfinder: **Weidmann, Klaus, Dr.**  
**Talweg 11**  
**D-6242 Kronberg/Taunus(DE)**

54 **Substituierte Pyrimidin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Tool.**

57 Es werden Pyrimidin-Derivate der Formel I



**EP 0 384 370 A1**

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die angegebenen Bedeutungen haben deren Salze sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung beschrieben. Aufgrund ihres Sorbitol-akkumulierenden Aktivität eignen sie sich als Tool im pharmakologischen Screening-Modell für Aldose-Reductase-Inhibitoren.

6-Methyl-4-(4-benzoyl-piperazino)-pyrimidin (Schmp.: 132 °C)

**Beispiel 9**

6-Methyl-4-[4-(p-toluolsulfonyl)-piperazino]-pyrimidin (Schmp.: 221 °C)

**Beispiel 10**

5 6-Methyl-4-(4-nicotinoyl-piperazino)-pyrimidin (Schmp.: 78 °C)

**Beispiel 11**

6-Methyl-4-(4-N,N-dimethylsulfamoylpiperazino)-pyrimidin (Schmp.: 107 °C)

**Beispiel 12**

6-Methyl-4-(4-methansulfonylpiperazino)-pyrimidin (Schmp.: 198 °C)

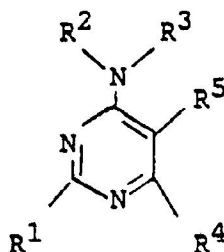
10

**Ansprüche**

1. Pyrimidin-Derivate der Formel I

15

20



I

25

in welcher

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich sind oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Hydroxylalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl oder Amino bedeuten,

30

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> gleich sind oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) Aralkyl mit 1 - 4 Alkylkohlenstoffatomen sind, oder R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> bilden zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, die Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morpholinogruppe, oder eine mit gleichen oder verschiedenen Gruppen R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> substituierte Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morpholinogruppe, wobei R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Sulfamoyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Dialkylsulfamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Dialkylcarbamoyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylcarbamoyl, N-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbamoyl, im Arylrest mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN oder CF<sub>3</sub> substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbamoyl, Carbamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylcarbamoyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbamoyl, im Arylrest mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN oder CF<sub>3</sub> substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylsulfinyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylsulfonyl, im Arylrest mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN oder CF<sub>3</sub> substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylsulfonyl, Heteroarylcarbonyl oder Heteroarylsulfonyl bedeuten oder einer der Substituenten R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> Wasserstoff ist, sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

35

40

2. Pyrimidin-Derivate gemäß Anspruch 1 und deren physiologisch verträgliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I mindestens einer der Substituenten folgende Bedeutung hat:

45

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> (gleich oder verschieden), Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebundenen sind, einen Piperazin-Ring, der gegebenenfalls durch gleich oder verschiedene Gruppen R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> substituiert ist, wobei R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Sulfamoyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Dialkylsulfamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Dialkylcarbamoyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylcarbamoyl, Carbamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylcarbamoyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbamoyl, im Arylrest mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN oder CF<sub>3</sub> substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylsulfinyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylsulfonyl, im Arylrest mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN oder CF<sub>3</sub> substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylsulfonyl, Heteroarylcarbonyl oder Heteroarylsulfonyl bedeuten oder einer der Substituenten R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> Wasserstoff ist.

50

3. Pyrimidin-Derivate gemäß Anspruch 1 und deren physiologisch verträgliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I mindestens einer der Substituenten folgende Bedeutung hat:

55

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> (gleich oder verschieden), Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> zusammen mit dem Stickstoff an den sie gebunden sind einen Piperazin-Ring, der gegebenenfalls in Position 4 einen weiteren Substituenten R<sup>6</sup> trägt, wobei R<sup>6</sup> Sulfamoyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Dialkylsulfamoyl, Carbamoyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylcarba-

1602  
1578

moyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Dialkylcarbamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylcarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbonyl, im Arylrest mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN oder CF<sub>3</sub> substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbonyl oder Pyridin-carbonyl bedeutet.

4. Pyrimidin-Derivate gemäß Anspruch 1 und deren physiologisch verträgliche Salze, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß in Formel I mindestens einer der Substituenten folgende Bedeutung hat:

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkyl, insbesondere Methyl,

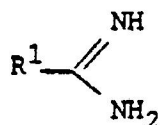
R<sup>4</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff,

R<sup>5</sup> Wasserstoff,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Piperazin-Ring bilden, der  
gegebenenfalls in Position 4 einen weiteren Substituenten R<sup>6</sup> trägt, wobei R<sup>6</sup> N-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylsulfamoyl, N,N-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Dialkylsulfamoyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylcarbamoyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Dialkylcarbamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylcarbonyl,  
Phenylcarbonyl, das gegebenenfalls im Phenylrest substituiert ist mit (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkyl, Chlor oder NO<sub>2</sub>, oder  
Pyridin-carbonyl ist, insbesondere N,N-Dimethylsulfamoyl, Phenylcarbonyl oder Pyridin-carbonyl.

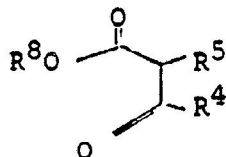
5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeich-  
net, daß man in an sich bekannter Weise

a) eine Verbindung der Formel II



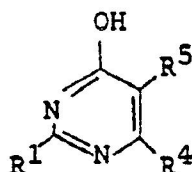
II

worin R<sup>1</sup> die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat oder deren Säureadditionssalz, mit einer  
Verbindung der Formel III



III

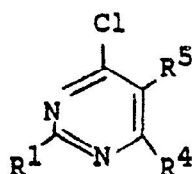
worin R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben und R<sup>8</sup> Methyl oder Ethyl bedeutet,  
oder mit deren Basensalz zu einer Verbindung der Formel IV



IV

worin R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die zur Formel I angegebenen Bedeutungen hat, umgesetzt

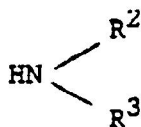
b) eine erhaltene Verbindung IV mit einem anorganischen Säurechlorid zu einem Pyrimidin-Derivat  
der Formel V



V

in welcher die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt,

c) eine erhaltene Verbindung der Formel V mit einem Amin der Formel VI



VI

5

in der  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat, zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, und

d) gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin einer oder beide der Substituenten  $\text{R}^2/\text{R}^3$  Wasserstoff bedeutet, in eine Verbindung worin  $\text{R}^2/\text{R}^3$  die zu Formel I angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff hat, überführt,

e) gegebenenfalls in einer erhaltenen Verbindung der Formel I, worin  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  gemeinsam mit dem sie tragenden Stickstoffatom den Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morpholinorest bilden, den oder die Reste  $\text{R}^6/\text{R}^7$  einführt, und

f) gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz überführt.

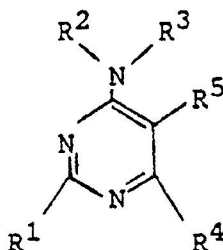
6. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und von deren Salzen als Tool im pharmakologischen Modell.

Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat: ES

20

#### 1. Verfahren zur Herstellung von Pyrimidin-Derivaten der Formel I

25



I

30

in welcher

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  gleich sind oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Hydroxylalkyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxy,  $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ -Aryl oder Amino bedeuten,

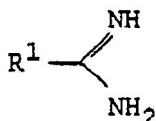
$\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  gleich sind oder verschieden sind und Wasserstoff,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl,  $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ -Aryl oder  $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$  Alkyl mit 1 - 4 Alkylkohlenstoffatomen sind, oder  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  bilden zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, die Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morpholinogruppe, oder eine mit

gleichen oder verschiedenen Gruppen  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  substituierte Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morpholinogruppe, wobei  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$   $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, Sulfamoyl, N- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkylsulfamoyl, N,N- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Dialkylsulfamoyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxycarbonyl, N,N- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Dialkylcarbonyl, N- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkylcarbonyl, N- $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ -Arylcarbonyl, im Arylrest mit  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxy, Halogen,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , CN oder  $\text{CF}_3$  substituiertes  $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ -Arylcarbonyl, Carbamoyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkylcarbonyl,  $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ -Arylcarbonyl, im Arylrest

mit  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxy, Halogen,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , CN oder  $\text{CF}_3$  substituiertes  $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ -Arylcarbonyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkylsulfonyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkylsulfinyl,  $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ -Arylsulfonyl, im Arylrest mit  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxy, Halogen,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , CN oder  $\text{CF}_3$  substituiertes  $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ -Arylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl oder Heteroarylsulfonyl bedeuten oder einer der Substituenten  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  Wasserstoff ist, sowie von deren physiologisch verträglichen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

50



II

55

worin  $\text{R}^1$  die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat oder deren Säureadditionssalz, mit einer

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 470 616 A2**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **91113334.6**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **C07D 239/42**

(22) Anmeldetag: **08.08.91**

(30) Priorität: **10.08.90 DE 4025387**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**12.02.92 Patentblatt 92/07**

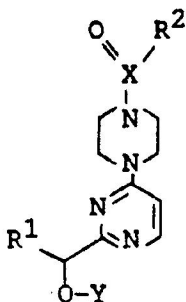
(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

(71) Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**  
**Postfach 80 03 20**  
**W-6230 Frankfurt am Main 80(DE)**

(72) Erfinder: **Geisen, Karl, Dr.**  
**Jahnstrasse 43**  
**W-6000 Frankfurt a.M.(DE)**  
Erfinder: **Utz, Roland, Dr.**  
**Sudetenstrasse 18**  
**W-6101 Messel(DE)**  
Erfinder: **Nimmesgern Hildegard, Dr.**  
**Rauenthaler Weg 32**  
**W-6000 Frankfurt a.M.(DE)**  
Erfinder: **Lang, Hans-Jochen, Dr.**  
**Rüdesheimer Strasse 7**  
**W-6238 Hofheim/Ts.(DE)**

(54) **Substituierte Pyrimidin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Reagenzien.**

(57) Es werden Pyrimidin-Derivate der Formel I



I

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X und Y die angegebene Bedeutung haben, deren Salze sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung beschrieben. Aufgrund ihrer sorbitakkumulierenden Aktivität eignen sie sich in ihrer Verwendung als Reagenzien für ein vorteilhaftes pharmakologisches Screening Modell bei der Prüfung von Aldose-Reduktase-Inhibitoren.

EP 0 470 616 A2

= 3,38 (s, 1H)

c) 4-[4-(N,N-Dimethylsulfamoyl)-piperazino]-2-methyloxymethyl-pyrimidin-hydrochlorid

3,70 g (23,3 mmol) 4-Chlor-2-methyloxymethyl-pyrimidin, (aus Stufe b) 4,75 g (24,6 mmol) N,N-Dimethylsulfamoyl-piperazin und 3,4 ml Triethylamin werden in 15,4 ml trockenem Tetrahydrofuran 7 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsansatzes auf Zimmertemperatur wird vom ausgefallenen Triethylammoniumhydrochlorid abgesaugt, mit Essigester nachgewaschen und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Das verbleibende Rohprodukt wird über Kieselgel chromatographiert (Essigester/Methanol 9:1). Man erhält 5,90 g öliges Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz/CDCI<sub>3</sub>): δ = 8,28 (d, J=6Hz, 1H); δ = 6,41 (d, J=6Hz, 1H); δ = 4,48 (s, 2H); δ = 3,75 (t, J=5Hz, 4H); δ = 3,33 (t, J = 5Hz, 4H); δ = 2,86 (s, 6H)

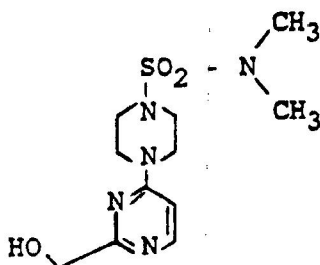
Zur Darstellung des Hydrochlorids werden 5,90 g Öl in 25 ml 2 normaler ethanolischer Salzsäure gelöst und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Den Rückstand verreibt man mit Aceton und saugt den Feststoff ab, der bei 40 °C im Hochvakuum getrocknet wird.

Es werden 4,1 g Hydrochlorid vom Smp. 174-175 °C erhalten.

|                                                                                   |         |       |         |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------|-------|---------|
| C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> Cl N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S (351,87) Ber.: | C 40,96 | H 6,3 | N 19,91 |
| Gef.:                                                                             | C 41,1  | H 6,2 | N 20,0  |

## Beispiel 2

4-[4-(N,N-Dimethylsulfamoyl)-piperazino]-2-hydroxymethyl-pyrimidin



11,0 g (35 mmol)

4-[4-(N,N-Dimethylsulfamoyl)-piperazino]-2-methyloxymethyl-pyrimidin (Beispiel 1) werden in 45 ml trockenem Methylenchlorid gelöst. Zwischen 0 ° bis + 5 °C werden 13,2 g (52,5 mmol) Bortribromid gelöst in 25 ml Methylenchlorid unter Argon langsam zugetropft. Man rührt 1,5 h unter Eiskühlung nach und hydrolysiert mit kalter 2 N Natronlauge. Man trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase noch 3 mal mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Nach Kristallisation des Rückstandes in Butylacetat erhält man 7,60 g festes Produkt vom Smp. 148-149 °C.

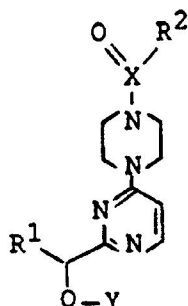
|                                                                                 |         |        |         |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------|--------|---------|
| C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S (301,38): Ber.: | C 43,84 | H 6,35 | N 23,24 |
| Gef.:                                                                           | C 43,7  | H 6,4  | N 21,1  |

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz/DMSO): δ = 8,23 (d, J = 6Hz, 1H); δ = 6,75 (d, J=6Hz, 1H); δ = 4,82 (t, J=5Hz, 1H); δ = 3,73 (m, 4H); δ = 3,27 (m, 4H); δ = 2,78 (s, 6H).

## Patentansprüche

1. Pyrimidin-Derivate der Formel I

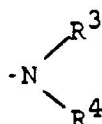
4606  
1582



I

worin

- 15 R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Methyl ist  
 R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, unsubstituiertes Phenyl, mit Methyl, Chlor, Fluor, Trifluormethyl, Methoxy, CH<sub>3</sub>-SO<sub>n</sub> mit n gleich null, 1 oder 2, oder -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> mono- oder disubstituiertes Phenyl, wobei im Falle der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sind,



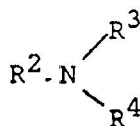
- 25 wobei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl bedeuten, oder Pyridyl bedeutet oder, falls X ein C-Atom ist, auch Wasserstoff darstellt,  
 X ein Kohlenstoffatom oder SO ist und  
 Y Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Benzyl, Acetyl oder Benzoyl ist,  
 30 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Pyrimidin-Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I

- R<sup>1</sup> Wasserstoff ist,  
 R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, unsubstituiertes Phenyl oder mono- oder disubstituiertes Phenyl, wobei die  
 35 Substituenten die angegebenen Bedeutungen haben, darstellt und  
 X und Y die angegebenen Bedeutungen haben.

3. Pyrimidin-Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I

- R<sup>1</sup> Wasserstoff ist



- 45 wobei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und Methyl oder Ethyl bedeuten, darstellt,  
 X SO bedeutet und  
 Y die angegebene Bedeutung hat.

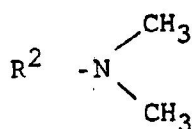
4. Pyrimidin-Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I

- R<sup>1</sup> Wasserstoff ist,  
 R<sup>2</sup> Pyridyl darstellt,  
 X ein Kohlenstoffatom bedeutet und  
 55 Y die angegebenen Bedeutung hat

5. Pyrimidin-Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I Y für ein Wasserstoffatom steht.

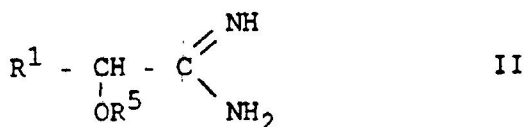
1607  
1583

6. Pyrimidin-Derivat der in Anspruch 1 angegebenen Formel I worin R<sup>1</sup> Wasserstoff,

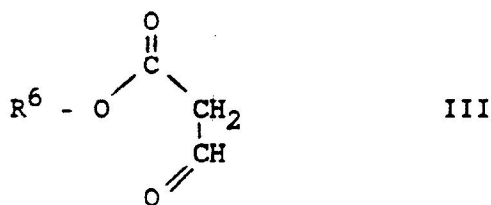


X SO und Y Wasserstoff bedeuten, sowie die physiologisch verträglichen Salze dieser Verbindung.

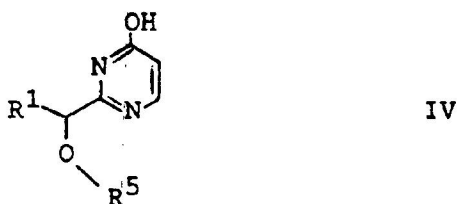
7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise  
a) eine Verbindung der Formel II



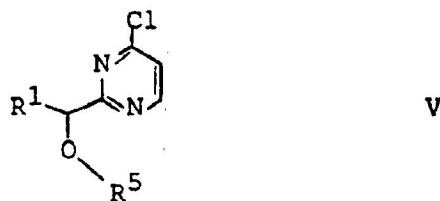
worin R<sup>1</sup> die zur Formel I angegebene Bedeutung hat und R<sup>5</sup> eine geeignete Ätherschutzgruppe bedeutet, oder deren Säureadditionssalz, mit einer Verbindung der Formel III



worin R<sup>6</sup> Methyl oder Ethyl bedeutet, oder einem ihrer Alkalisalze, zu einer Verbindung der Formel IV



worin R<sup>1</sup> die zu Formel I und R<sup>5</sup> die zu Formel II angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt, eine erhaltene Verbindung der Formel IV mit einem anorganischen Säurechlorid in ein Pyrimidin-Derivat der Formel V

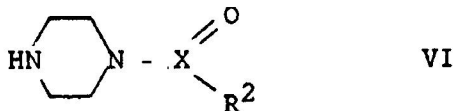


in welcher die Reste R<sup>1</sup> die zu Formel I und R<sup>5</sup> die zu Formel II angegebene Bedeutung haben,

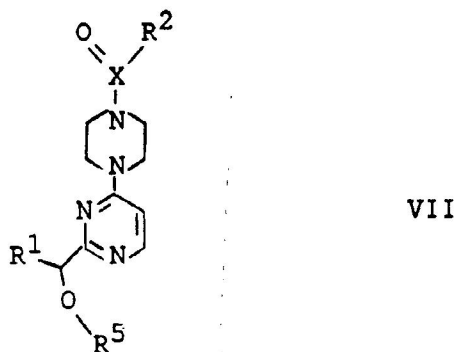
1608  
1589

überführt,  
und anschließend

α) eine erhaltene Verbindung der Formel V mit einem Piperazin-Derivat der Formel VI

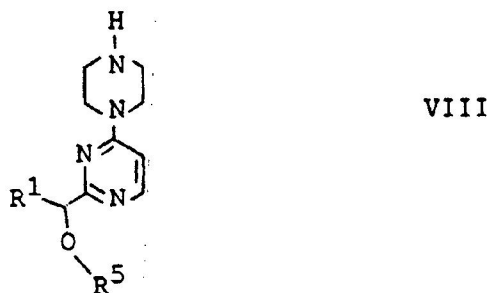


10  
worin R<sup>2</sup> und X die zu Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, zu einer Verbindung der Formel VII



30  
worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und X die zu Formel I und R<sup>5</sup> die zu Formel II angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt oder

β) eine erhaltene Verbindung der Formel V mit unsubstituiertem Piperazin in eine Verbindung der Formel VIII



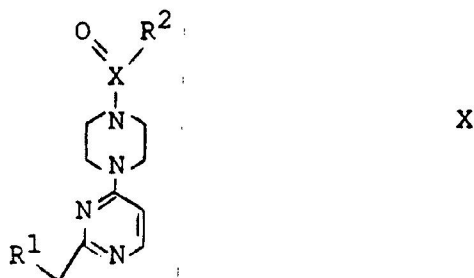
45  
worin R<sup>1</sup> die zu Formel I, und R<sup>5</sup> die zu Formel II angegebene Bedeutung besitzen, überführt und die erhaltene Verbindung VIII mit einem Säurechlorid der Formel IX



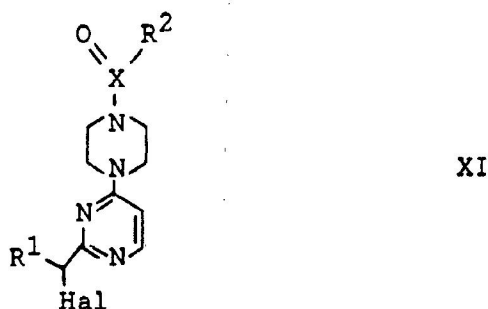
55  
worin R<sup>2</sup> und X die zu Formel I angegebene Bedeutung besitzen, in eine Verbindung der Formel VII mit den angegebenen Bedeutungen der Substituenten überführt, und eine nach α) oder β) erhaltene Verbindung der Formel VII gegebenenfalls in an sich bekannter Weise durch ätherspal- tendes Reagenz, oder durch katalytische Hydrierung, wenn R<sup>5</sup> in der Bedeutung von Benzyl steht, in eine Verbindung der Formel I überführt,

1609  
1585

b) eine Verbindung der Formel X



15 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und X die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben,  
mit einem Halogenierungsmittel in an sich bekannter Weise in eine Verbindung der Formel XI



30 worin die Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und X die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Hal für  
Cl oder Br steht, überführt, und eine erhaltene Verbindung der Formel XI entweder durch direkte  
Hydrolyse oder durch Reaktion mit einem Alkalisalz der Essig- oder Benzoesäure oder dem  
Alkalisalz des Benzylalkohols oder dem Alkalisalz eines C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylalkohols in eine Verbindung der  
Formel I überführt mit R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X und Y in den angegebenen Bedeutungen und gegebenenfalls eine  
35 nach Verfahren a) oder b) erhaltenen Verbindung der Formel I mit Y ungleich Wasserstoff in an sich  
bekannter Weise durch saure oder alkalische Hydrolyse in eine Verbindung der Formel I mit Y  
gleich Wasserstoff überführt, gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I mit Y gleich  
Wasserstoff in an sich bekannter Weise in eine Verbindung der Formel I mit Y gleich C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,  
Benzyl, Acetyl oder Benzoyl überführt und gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in  
ein physiologisch verträgliches Salz überführt.

40 8. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 als Reagenz.

**Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat: ES**

45 1. Verfahren zur Herstellung von Pyrimidin-Derivaten der Formel I