



(12) PATENT

(19) NO

(11) 332005

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20056032	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.05.19 PCT/EP2004/05388
(22)	Inng.dag	2005.12.19	(85)	Videreføringsdag	2005.12.19
(24)	Løpedag	2004.05.19	(30)	Prioritet	2003.05.23, DE, 103 23 345 2004.05.06, DE, 10 2004 022
(41)	Alm.tilgj	2006.02.15			
(45)	Meddelt	2012.05.21			
(73)	Innehaver	Zentaris GmbH, Weismüllerstrasse 50, DE-60314 FRANKFURT AM MAIN, Tyskland			
(72)	Oppfinner	Eckhard Günther, Wingertstrasse 176, DE-63477 MAINTAL, Tyskland Ulf R Rapp, Versbacherstrasse 5, DE-97087 WÜRZBERG, Tyskland Eckhard Claus, Grundenseestrasse 26, DE-60386 FRANKFURT/MAIN, Tyskland Irene Seipelt, Hermannstrasse 5, DE-63069 OFFENBACH, Tyskland Ludmilla Wixler, Koningsberger Strasse 18, DE-97072 WÜRZBERG, Tyskland			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Nye pyridopyraziner, anvendelse derav, medikament inneholdende minst en slik forbindelse og fremgangsmåte for fremstilling av et slikt medikament			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse angår nye pyrido[2,3- b]pyrazinderivater med generell formel (I), fremstilling derav og anvendelse derav som medikamenter, særlig for behandling av malignante og andre sykdommer basert på patologiske celleproliferasjoner.

Oppfinnelsen angår kinasemodulatorer av pyrido[2,3-b]pyrazintypen, anvendelse av forbindelsene for fremstilling av medikamenter, medikamenter inneholdende minst en slik forbindelse og fremgangsmåte for fremstilling av medikamentene.

- Medikamentene kan anvendes for modulering av feilrettede cellulære
5 signaltransduksjonsprosesser, særlig for å påvirke funksjonen til tyrosin og serin/treoninkinaser og for behandling av malignante eller benigne onkoser og andre forstyrrelser basert på patologisk celleproliferasjon, slik som for eksempel restenose, psoriasis, arteriosklerose og cirrhose i lever.
- 10 Aktivering av proteinkinaser er en sentral hendelse i cellulære signaltransduksjonsprosesser. Feilaktig kinaseaktivering observeres i et antall patologiske tilstander. Målrettet inhibering av kinaser er derfor et fundamentalt terapeutisk siktemål.

- Fosforylering av proteiner blir generelt initiert ved ekstracellulære signaler og
15 representer en universal mekanisme for å kontrollere forskjellige cellulære hendelser, slik som for eksempel metabolittiske prosesser, cellevekst, celledifferensiering, membrantransport og apoptose. Kinaseproteinfamilien er ansvarlig for proteinfosforylering. Disse enzymene katalyserer overføring av fosfat til spesifikke substratproteiner. Basert på substratspesifisiteten
20 blir kinasene delt i to hovedklasser, tyrosinkinaser og serin/treoninkinaser. Både reseptortyrosinkinaser og cytoplasmisk tyrosin og serin/treoninkinaser er viktige proteiner i cellulær signaltransduksjon. Overekspresjon eller nedbryting av disse proteinene spiller en viktig rolle i forstyrrelser basert på patologiske celleproliferasjoner. Disse inkluderer blant annet metabolittiske forstyrrelser, forstyrrelser i
25 bindeved og blodkar, og malignante og benigne onkoser. Ved tumorinitiering og utvikling opptrer de hyppig som onkogener, dvs. som feilaktige, konstitutive aktive kinaseproteiner. Konsekvensen av denne overdrevne kinaseaktivering er for eksempel ukontrollert cellevekst og redusert celledød. Stimulering av tumorinduserte vekstfaktorer kan også være årsaken til overstimulering av kinaser.
- 30 Utvikling av kinasemodulatorer er derfor av særlig interesse for alle patogene prosesser influert av kinaser.

- Oppfinnelsen har derfor som siktemål å generere nye forbindelser som er egnet som modulatorer av reseptortyrosinkinaser og cytoplasmisk tyrosin og serin/
35 treoninkinaser. Siden ikke alle kinaser forbundet etter hverandre i feildirigerte signaltransduksjons-kaskader – slik som for eksempel, i tilfellet Raf/Mek/Erk, - må være tilstede som onkogene kinaser eller som konstitutivt aktive enzymer, vil i denne oppfinnelsen de ikke-aktive kinasene også anses for å være terapeutiske

målproteiner, dvs. de nye forbindelsene kan binde seg både til aktive og også til ikke-aktive kinaser og derfor influere transduksjon.

Pyrido[2,3-b]pyrazinderivater substituert i posisjon 6 eller 7 blir i stor grad anvendt
5 som farmakologisk aktive forbindelser og som syntoner innen farmasøytisk kjemi.
For eksempel beskriver patentet WO 99/17759 pyrido[2,3-b]pyraziner som i
posisjon 6 blant annet har alkyl-, aryl- og heteroarylsubstituerte karbamater. Disse
forbindelsene er tiltenkt for anvendelse for å modulere funksjonen til serin-
treoninproteinkinaser.

10

Patentet WO 04/005472 til White et al. beskriver blant annet pyrido[2,3-
b]pyraziner som er karbamatsubstituert i posisjon 6 og som, som antibakterielle
substanser, inhiberer vekst av bakterier. En antitumoreffekt er ikke beskrevet.

15

Visse difenylquinoksaliner og -pyrido[2,3-b]pyraziner med spesifikke
alkylpyrrolidin-, alkylpiperidin- eller alkylsulfonamidradikaler på en fenyling,
som i tillegg bærer urea- eller karbamatsubstitusjoner i posisjon 6 eller 7 er
beskrevet i patenter WO 03/084473 (Barnett et al.), WO 03/086394 (Bilodeau et
al.) og WO 03/086403 (Lindsley et al.) som inhibitorer av aktiviteten til serin/
20 treoninkinase aktivitet. Anvendelse av disse forbindelsene ved behandling av kreft
er angitt. Ingen bestemt indikasjon på en biologisk effekt er gitt for pyrido[2,3-
b]pyrazin eksemplforbindelsene beskrevet der. Videre er det en bestemt
strukturell forskjell tsammenlignet med pyrido[2,3-b]pyrazinene ifølge
oppfinnelsen beskrevet i foreliggende oppfinnelse.

25

I tillegg beskriver patentet WO 03/024448 til Delorme et al. amid- og akrylamid-
substituerte pyrido[2,3-b]pyraziner som også inneholder karbamater som
ytterligere substituenten og som kan anvendes som histondeacetylaseinhibitorer for
behandling av forstyrrelser ved celleproliferasjon.

30

En ytterligere publikasjon (C. Temple, Jr.; *J. Med. Chem.* 1990, 3044-3050)
beskriver i et eksempel syntesen av 6-etylkarbamatsubstituert pyrido[2,3-
b]pyrazinderivat. En antitumoreffekt er verken beskrevet eller nærliggende.

35

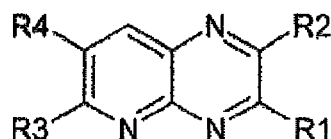
Syntesen av ytterligere derivater av 6-etylkarbamatsubstituert pyrido[2,3-
b]pyrazin er beskrevet i en publikasjon av R.D. Elliott (*J. Org. Chem.* 1968, 2393-
2397). En biologisk effekt av disse forbindelsene er verken beskrevet eller
nærliggende.

Publikasjonen av C. Temple, Jr., *J. Med. Chem.* **1968**, 1216-1218 beskriver syntesen og undersøkelsen av 6-etylkarbamat-substituerte pyrido[2,3-b]pyraziner som potensielle antimalariamidler. En antitumoreffekt er verken beskrevet eller nærliggende.

5

Det er nå overraskende funnet at nye forbindelser fra pyrido[2,3-b]pyrazinseriene som er substituert i posisjon 6 eller 7 for eksempel med urea, tiourea, guanidin eller amidgrupper er egnet for fremstilling av medikamenter for modulering av feildirigerte cellulære signaltransduksjonsprosesser, særlig for å påvirke funksjonen til tyrosin og serin/treoninkinaser og for behandlingen av malignante eller benigne onkoser, slik som for eksempel bryst, prostata, lunge, hud og eggstokker og andre forstyrrelser basert på patologiske celleproliferasjoner. Ifølge dette aspektet beskriver foreliggende oppfinnelse nye forbindelser fra pyrido[2,3-b]pyrazinseriene med generell formel I

10



I

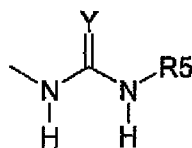
15

hvor substituentene R1-R4 har følgende betydning:

R1 er hydrogen; fenyl, eventuelt substituert med OH, NO₂, (C₁-C₆)-alkoksy, (C₁-C₆)-alkoksykarbonyl, C₁-C₃-alkylendioksy eller (C₁-C₆)-alkyl; naftyl eller pyridyl;

20

R2 er hydrogen; (C₁-C₆)-alkyl; pyridyl; fenyl, eventuelt substituert med OH;



R3 og R4 er hydrogen eller

Y er oksygen eller svovel;

25

R5 er fenyl, eventuelt substituert med NO₂, halogen, CF₃, (C₁-C₄)-alkyl; (C₁-C₆)-alkyl, eventuelt substituert med fenyl, furyl eller morfolinyl; (C₂-C₇)-alkenyl; (C₂-C₇)-alkynyl; (C₃-C₇)-cykloalkyl,

30

og fysiologisk akseptable salter, derivater eller analoger av forbindelsene med formel I, hvor saltene oppnås ved nøytralisering av de basiske forbindelsene med uorganiske og organiske syrer eller

nøytralisering av de sure forbindelsene med uorganiske og organiske baser, og solvater, hydrater og polymorfe former derav,

5 hvor forbindelsene med generell formel I og saltene, derivatene eller analogene derav, solvatene, hydratene og polymorfformene derav kan foreligge i form av deres racemater, i form av de rene enantiomerene og/eller diastereomerene eller i form av blandinger av disse enantiomerene og/eller diastereomerene eller i form av tautomerene.

10 C₁-C₆- alkyl er foretrukket valgt fra gruppen som innbefatter metyl, etyl, n-propyl, 2-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-heksyl, 2-heksyl.

Begrepet "cykloalkyl" betyr i sammenheng med foreliggende oppfinnelse cykliske
15 hydrokarbonradikaler som har 3-7 karbonatomer, som kan være mettede eller umettede. Det er mulig for bindingen til forbindelsene med generell struktur I å finne sted via et hvilken som helst mulig ringmedlem til cykloalkylradikalet. Cykloalkyl-radikalet kan også være del av et bi- eller polycyklisk system.

20 Radikaler substituert mer enn en gang betyr de som er substituert mer enn gang, for eksempel to eller tre ganger, enten på forskjellige eller på samme atomer, for eksempel tre ganger på samme C atom som i tilfellet CF₃, -CH₂CF₃, eller på forskjellige seter som i tilfellet -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Substitusjon mer enn en gang kan finne sted med identiske eller forskjellige substituenten.

25 Hvor forbindelsene ifølge oppfinnelsen med generell formel I har minst et asymmetrisk senter, kan de eksistere i form av deres racemater, i form av rene enantiomerer og/eller diastereomerer eller i form av blandinger av disse enantiomerene og/eller diastereomerene. Et hvilket som helst blandingsforhold
30 mellom stereoisomerene i blandingen er mulig.

Således kan for eksempel forbindelsene ifølge oppfinnelsen med generell formel I som har et eller flere kiralitetssentre og som opptrer som racemater, bli separert ved fremgangsmåter som i og for seg kjente i deres optiske isomerer, dvs. enantio-
35 merer eller diastereomerer. Separasjonen kan finne sted ved kolonneseparasjon på kirale faser eller ved rekryllisasjon fra et optisk aktivt løsemiddel eller ved anvendelse av en optisk aktiv syre eller base eller ved derivatisering ved hjelp av et optisk aktivt reagens, slik som for eksempel optisk aktiv alkohol, og etterfølgende eliminering av radikalet.

Hvis mulig, kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen eksistere i form av tautomerer.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen med generell formel I kan, hvis de inneholder en tilstrekkelig basisk gruppe slik som for eksempel et primært, sekundært eller tertiært amin, omdannes med uorganiske og organiske syrer til deres fysiologisk akseptable salter. De farmasøytisk akseptable saltene av forbindelsene ifølge oppfinnelsen med generell struktur I blir foretrukket dannet med saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, fosforsyre, metansulfonsyre, p-toluensulfonsyre, karbonsyre, maursyre, eddiksyre, tri-fluoreddiksyre, sulfoneddiksyre, oksalsyre, malonsyre, maleinsyre, ravsyre, vinsyre, racemisyre, epleisyre, embonsyre, mandelsyre, fumarsyre, melkesyre, sitronsyre, glutamsyre eller aspartansyre. Saltene som dannes er blant annet hydroklorider, hydrobromider, sulfater, bisulfater, fosfater, metansulfonater, tosylater, karbonater, bikarbonater, formater, acetater, triflater, sulfoacetater, oksalater, malonater, maleater, succinater, tartrater, malater, embonater, mandelater, fumarater, laktater, citrater, glutamater og aspartater. Støkiometrien til saltene som dannes av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan videre være heltallmessige eller ikke-heltallmessige multipler av en.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen med generell formel I kan, hvis de inneholder en tilstrekkelig sur gruppe, slik som en karbonylgruppe, omdannes med uorganiske og organiske baser til deres fysiologisk akseptable salter. Eksempler på egnede uorganiske baser er natriumhydroksid, kaliumhydroksid, kalsiumhydroksid og organiske baser er etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, cykloheksylamin, dibenzyletylendiamin og lysin. Støkiometrien til saltene som dannes av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan videre være heltallmessige eller ikke-heltallmessige multipler av en.

Foretrukket er på samme måte solvater og, særlig, hydrater av forbindelsene ifølge oppfinnelsen som kan oppnås for eksempel ved krystallisasjon fra et løsemiddel eller fra vandig løsning. Det er mulig i disse tilfellene for et, to, tre eller et hvilket som helst antall solvat- eller vannmolekyler å kombinere med forbindelsene ifølge oppfinnelsen for å gi solvater og hydrater.

Det er kjent at kjemiske substanser danner faste stoffer i forskjellige tilstander som blir referert til som polymorfe former eller modifikasjoner. De forskjellige modifikasjonene av en polymorf substans kan variere bredt når det gjelder fysiske

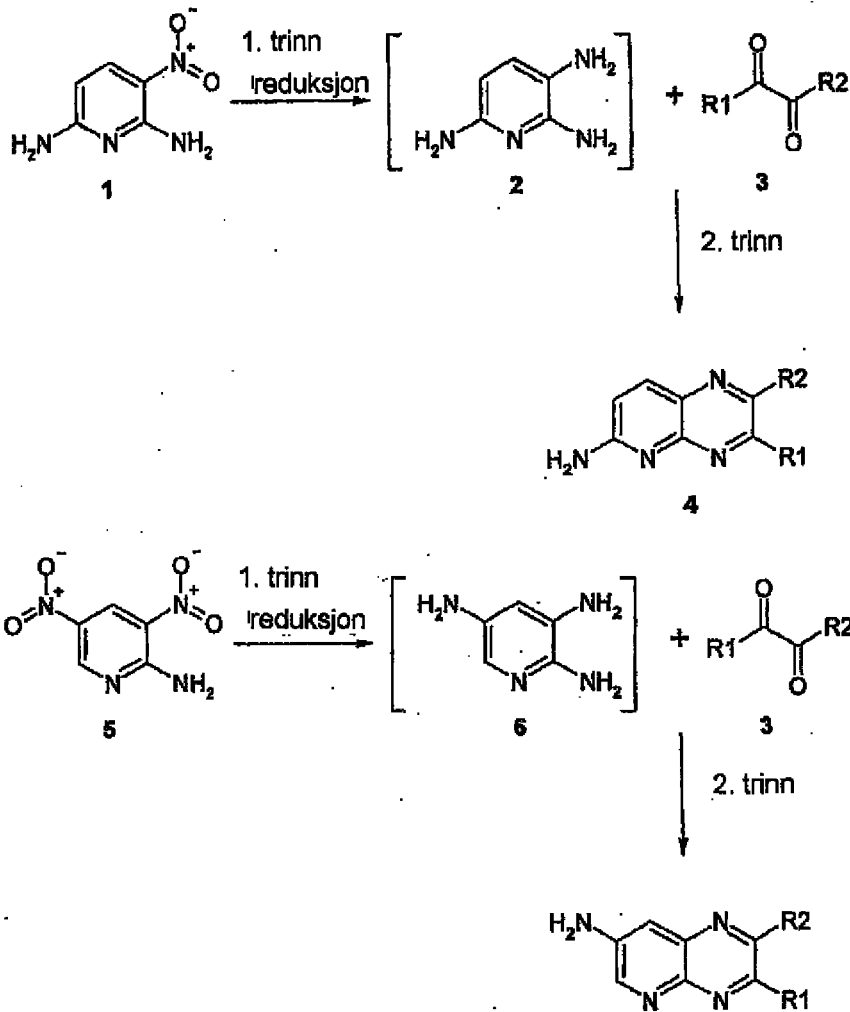
6

egenskaper. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen med generell formel I kan eksistere i forskjellige polymorfe former, og visse modifikasjoner kan være metastabile. Fremgangsmåtene for fremstilling av substituerte pyrido[2,3-b]pyraziner ifølge oppfinnelsen er eksemplifisert nedenfor.

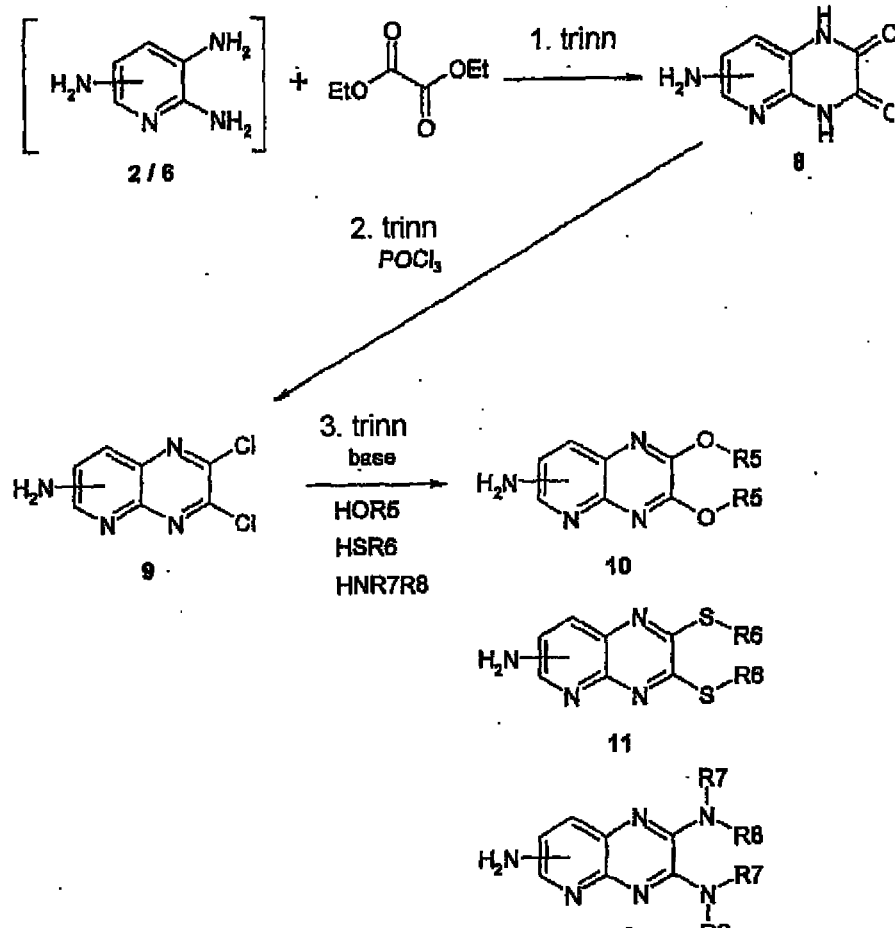
5

Forbindelsene med generell formel I kan oppnås som vist i følgende skjemaer (skjema 1 - 5):

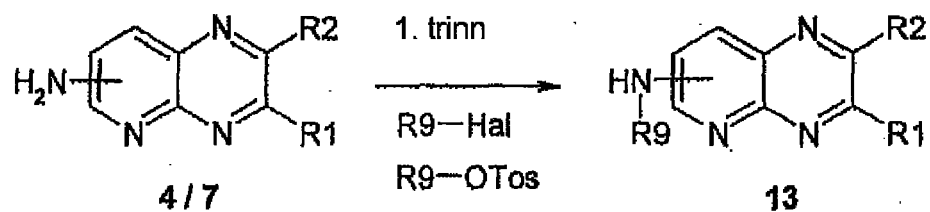
Skjema 1



En illustrasjon av en mulig fremgangsmåte for fremstilling av forløperene for de valgte eksemplene på pyrido[2,3-b]pyraziner ifølge oppfinnelsen med generell formel I, hvori substituentene R1 og/eller R2 i denne valgte illustrasjonen begge er radikalene OR5, SR6, NR7R8, er vist i skjema 2.

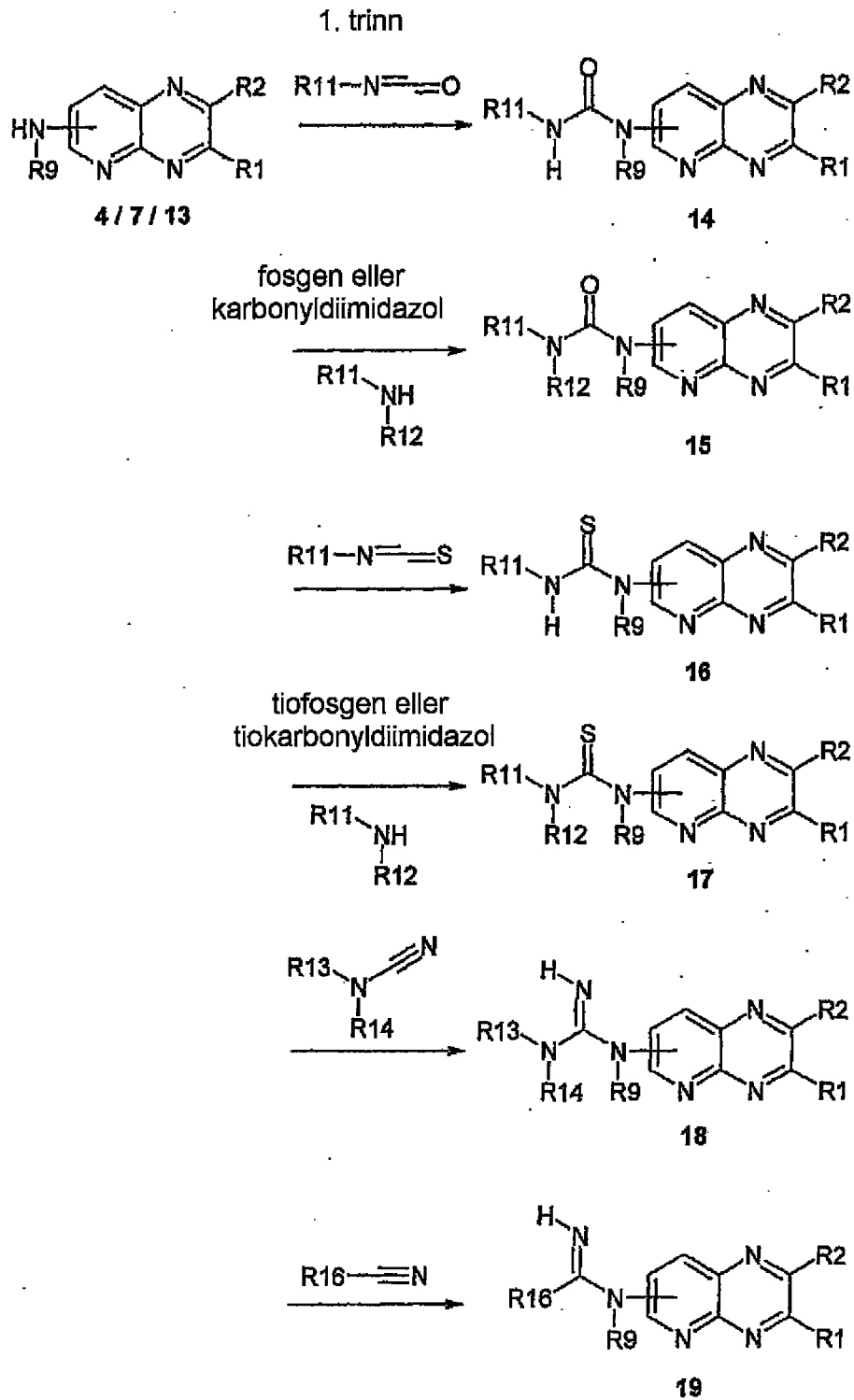
Skjema 2

Forløperene for valgte eksempler på pyrido[2,3-b]pyraziner ifølge oppfinnelsen i henhold til generell formel I, hvori substituenten R9 ikke er H, oppnås for eksempel i henhold til fremgangsmåten i skjema 3.

Skjema 3

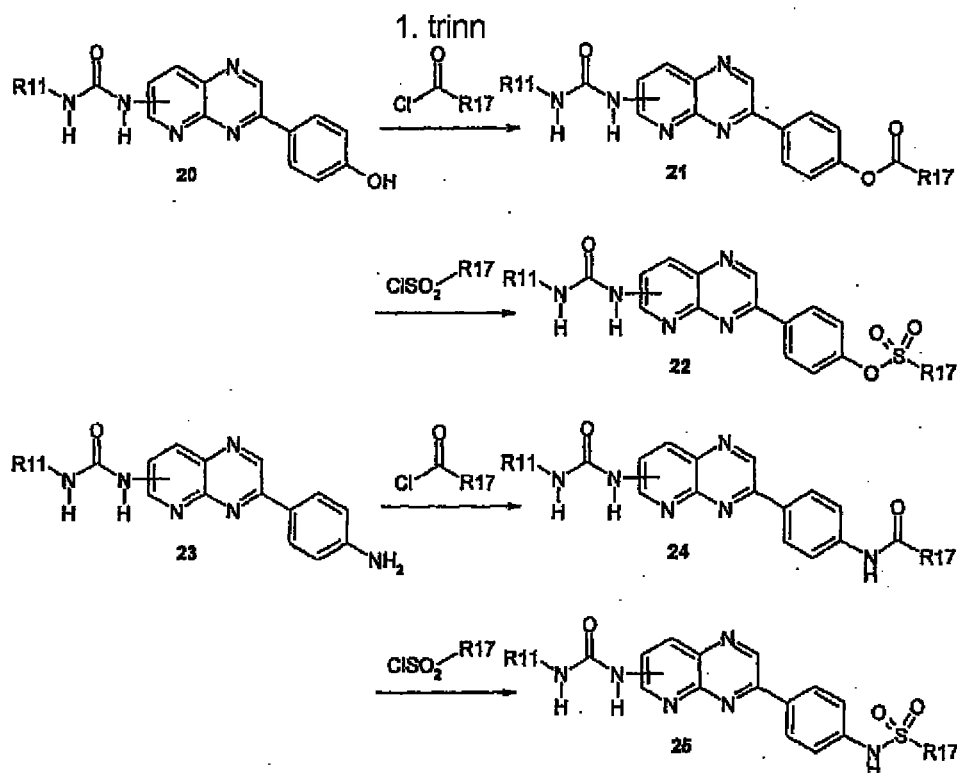
Reaksjonen med forløperene 4, 7 og 13 fra skjemaene 1-3 for å gi substituerte pyrido[2,3-b]pyraziner ifølge oppfinnelsen i henhold til generell formel I, kan utføres i henhold til fremgangsmåten i skjema 4.

5 **Skjema 4**



Illustrerende eksempler på pyrido[2,3-b]pyraziner, hvori substituentene R1 og R2 kan være valgt fra karboksylester, karboksamid, sulfonester eller sulfonamidsubstituerte radikaler oppnås i for eksempel henhold til fremgangsmåten i skjema 5 eller korresponderende fremgangsmåter kjente for fagmannen.

Skjema 5



R17 = alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl, aryl, heteroaryl, alkyl-aryl, alkyl-heteroaryl.

Utgangsforbindelsene er enten kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles ved fremgangsmåter kjente i litteraturen. Utgangsforbindelser 4, 7 og 10-13 er verdifulle intermediater for fremstilling av pyridopyrazinene med generell formel I ifølge oppfinnelsen.

For fremstilling av utgangsforbindelsene og målforbindelsene kan referanse gjøres for eksempel til følgende primærlitteratur.

- 1) Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, bind 4/1a, pp. 343-350
- 2) Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. utgave, bind E 7b (del 2), p. 579; Degussa GB 1184848 (1970); S. Seko, et al. EP 735025 (1996)

- 3) D. Catarzi, et al.; *J. Med. Chem.* **1996**, 1330-1336; J.K. Seydel, et al.; *J. Med. Chem.* **1994**, 3016-3022
- 4) Houben-Weyl, *Methods of Organic Chemistry*, bind E 9c, pp. 231-235
- 5) Houben-Weyl/*Science of Synthesis*, bind 16, p. 1269
- 6) C. Goenczi, et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 9, 1417-1422
- 7) M. S. A. El-Gaby, et al. *Indian J. Chem. Sect. B* **2001**, 40, 195- 200; M. R. Myers, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3091-3096 ; A. R. Renslo, et al. *J. Amer. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7459-7460 ; C. O. Okafor, et al. *J. Heterocyclic Chemistry* **1983**, 20, 199-203
- 8) J. Yin, et al. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3481-3484 ; O. A. El-Sayed, et al. *Arch. Pharm.* **2002**, 335, 403-410 ; C. Temple, et al. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 988-993
- 9) A.M. Thompson, et al. *J. Med. Chem.* **2000**, 4200-4211
- 10) G. Heinisch, et al. *Arch. Pharm.* **1997**, 207-210
- 11) N.A. Dales, et al. *Org. Lett.* **2001**, 2313-2316; G. Dannhardt, et al. *Arch. Pharm.* **2000**, 267-274
- 12) M.L. Mussous, et al. *Tetrahedron* **1999**, 4077-4094; A. Kling, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 441-446
- 13) I.K. Khanna, et al. *J. Med. Chem.* **2000**, 3168-3185
- 14) L. Younghee, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 2771-2774; N.L. Reddy et al. *J. Med. Chem.* **1998**, 3298-3302
- 15) A. V. Wizuycia, et al. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7151-7154; K. Kano, et al. *J. Amer. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9937-9944; M. L. Bushey, et al. *J. Amer. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8264-8269, A. Casini, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 837-840

25

Generell fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene med generell formel I.

Skjema 1: 1. trinn

- 2,6-Diamino-3-nitropyridin eller 2-amino-3,5-dinitropyridin løses i et passende, inert løsemiddel slik som, for eksempel, metanol, etanol, dimetylformamid eller dioksan. Etter tilsetning av en katalysator, for eksempel Raney nikkell, palladium på karbon eller platina(IV) dioksid, blir reaksjonsblandingen satt under en hydrogenatmosfære, og trykket justeres til mellom 1 og 5 bar.
- Reaksjonsblandingen får reagere ved et temperaturområde på mellom 20°C og 60°C i flere timer, for eksempel 1-16 timer. Etter fullstendig reaksjon, blir de uløselige residuene filtrert fra, hvor filtermediet for eksempel kan bestå av silikagel, Celite eller kommersielt tilgjengelig glassfiberfiltere, og vasket med

passende løsemiddel. Det urene produktet anvendes i løsnings, uten ytterligere rensing, i neste reaksjon.

2. trinn

5 1,2-dionderivatet innføres i et passende, inert løsemiddel, for eksempel metanol, etanol, dioksan, toluen eller dimetylformamid. 2,3,6-triaminopyridin eller 2,3,5-triaminopyridin tilsettes umiddelbart etter reduksjon som en løsning av de urene produktene i de ovenfor nevnte løsemidlene for å introdusere 1,2-dion, hvis hensiktsmessig med tilsetning av en syre slik som, for eksempel, eddiksyre, eller
10 en base, for eksempel kaliumhydroksid. Reaksjonsblandingen omsettes i et temperaturområde fra 20°C til 80°C i en viss tid, for eksempel 20 minutter til 40 timer. Etter fullstendig reaksjon blir eventuelt presipitat som har blitt separert ut, filtrert fra, hvor det er mulig for filtermediet å bestå for eksempel av kommersielt tilgjengelig filterpapir, og vasket med passende løsemiddel, og resten av det faste stoffet tørkes i vakuum, eller reaksjonsblandingen frigjøres for løsemiddel i
15 vakuum. Ved bruk av dimetylformamid blir reaksjonsblandingen rørt i en stor mengde vann, og presipitatet som har blitt separert ut, vil bli filtrert fra, eller vannfasen blir ekstrahert med et passende organisk løsemiddel, slik som for eksempel diklormetan eller etylacetat, og de organiske fasene konsentreres i vakuum. Resten
20 i form av et urent produkt blir renses ved rekrystallasjon fra et passende løsemiddel, for eksempel dioksan, eller ved kolonne- eller flashkromatografi på silikagel eller alumina. En blanding av metanol og diklormetan anvendes for eksempel som mobilfase.

25 Skjema 2: 1. trinn

2,3,6-triaminopyridin eller 2,3,5-triaminopyridin innføres, direkte etter reduksjonen, som en løsning av de urene produktene i et av de ovenfor nevnte løsemidlene. Etter at et oksalsyrederivat, slik som dietyloksalat eller oksalylklorid, har blitt tilsatt, blir reaksjonsblandingen omsatt, hvis hensiktsmessig under
30 nærvær av en syre, slik som saltsyre, svovelsyre eller iseddiksyre, i et temperaturområde fra 20°C til 150°C i en viss tid, for eksempel fra 10 minutter til 24 timer. Etter fullstendig reaksjon, blir et presipitat som har blitt separert ut, filtrert fra, hvor filtermediet for eksempel består av kommersielt tilgjengelig filterpapir, og vasket med passende løsemiddel, og resten av det faste stoffet tørkes i vakuum eller reaksjonsblandingen befris for løsemiddel i vakuum. Ved anvendelse av
35 dimetylformamid, blir reaksjonsblandingen rørt i en stor mengde vann og presipitatet som har blitt separert ut, filtreres fra eller vannfasen ekstraheres med et passende organisk løsemiddel, slik som diklormetan eller etylacetat, og de organiske fasene konsentreres i vakuum. Resten i form av et urent produkt renses

ved rekrySTALLISASJON fra et passende løsemiddel, for eksempel dioksan eller toluen, eller ved kolonne- eller flashkromatografi på silikagel eller alumina. En blanding av metanol og diklormetan anvendes, for eksempel, som mobil fase.

5 2. trinn

Dionderivatet 8 innføres i et passende, inert løsemiddel, for eksempel dimetylformamid, dioksan eller toluen, eller uten løsemiddel. Et kloreringsmiddel, for eksempel fosforylklorid eller tionylklorid, tilsettes ved romtemperatur og reaksjonsblandingen blir omsatt i et temperaturområde på fra 20°C til 100°C i en
10 viss tid, for eksempel fra 1 time til 24 timer. Etter fullstendig reaksjon, blir reaksjonsblandingen helt over i vann og nøytralisert med en passende vandig base, for eksempel natriumhydroksidløsning. Eventuelt presipitat som har blitt separert ut, filtreres fra, hvor filtermediet for eksempel kan bestå av kommersielt tilgjengelig filterpapir, og vasket med det korresponderende løsemidlet, og resten i
15 form av et faststoff tørkes i vakuum, eller vannfasen ekstraheres med passende organisk løsemiddel, for eksempel diklormetan eller etylacetat, og de organiske fasene konsentreres i vakuum. Resten i form av et urent produkt renses ved krystallisasjon fra et passende løsemiddel, for eksempel dioksan eller toluen, eller ved kolonne- eller flashkromatografi på silikagel eller alumina. En blanding av
20 metanol og diklormetan anvendes, for eksempel, som mobil fase.

3. trinn

Intermediatet 9 kan omsettes med en passende alkohol, tiol eller et amin og, hvis hensiktsmessig, med en passende base, foretrukket natriumhydrid, pyridin,
25 trietylamin, kaliumkarbonat eller natriummetoksid i metanol, i et passende, inert løsemiddel, slik som dimetylformamid, dimetylsulfoksid, metanol eller toluen, eller i en base som løsemiddel, slik som pyridin eller trietylamin, eller uten løsemiddel. Reaksjonsblandingen reagerer i en viss tid, for eksempel fra 30 minutter til 2 dager, i et temperaturområde på mellom 20°C og 140°C. Etter
30 fullstendig reaksjon, blir eventuelt presipitat som har blitt separert ut, filtrert fra, hvor filtermediet for eksempel kan bestå av kommersielt tilgjengelig filterpapir, og vasket med hensiktsmessig løsemiddel, og resten i form av et faststoff tørkes i vakuum, eller reaksjonsblandingen fris fra løsemidlet i vakuum. Når det anvendes dimetylformamid eller dimetylsulfoksid, blir reaksjonsblandingen rørt med et stort
35 overskudd vann og presipiatet som separeres ut, filtreres fra eller vannfasen ekstraheres med et passende organisk løsemiddel, slik som diklormetan eller etylacetat, og de organiske fasene konsentreres i vakuum. Resten i form av et urent produkt renses ved rekrySTALLISASJON fra et passende løsemiddel, for eksempel

dioksan eller toluen, eller ved - eller flashkromatografi på silikagel eller alumina. En blanding av metanol og diklormetan anvendes, for eksempel, som mobil fase.

Skjema 3: 1. trinn

- 5 Intermediatene 4 og 7 kan omsettes med et hensiktsmessig, egnet klorid, bromid eller tosylat og, hvor hensiktsmessig, med en passende base, foretrukket natriumhydrid, pyridin, trietylamin, kaliumkarbonat eller natriummetoksid i metanol, i et passende, inert løsemiddel, slik som dimetylformamid, dimetylsulfoksid eller metanol, eller i en base, som løsemiddel, slik som pyridin eller trietylamin, eller
- 10 uten løsemiddel. Reaksjonsblandingen reagerer i en viss tid, for eksempel fra 1 time til 24 timer, i et temperaturområde på mellom 20°C og 150°C. Alternativt kan intermediatene 4 og 7 omsettes med et passende arylbromid eller aryljodid og en passende katalysator, slik som palladiumacetat eller Pd₂(dba)₃, og en egnet ligand, slik som BINAP, og en passende base, for eksempel kaliumkarbonat eller
- 15 natrium- tert-butoksid, i et passende løsemiddel, slik som toluen eller dioksan. Reaksjonsblandingen reagerer i en viss tid, for eksempel fra 10 timer til 30 timer, i et temperaturområde på mellom 60°C og 120°C. Etter fullstendig reaksjon, blir eventuelt presipitat som har blitt separert ut, filtrert fra, hvor filter-mediet for eksempel kan bestå av kommersielt tilgjengelig filterpapir, og vasket med passende
- 20 løsemiddel, og resten av det faste stoffet blir tørket i vakuum, eller eventuelle katalysatorresiduer som er tilstede, blir filtrert fra og vasket med passende løsemiddel, og løsemidlet fjernes i vakuum, eller reaksjonsblandingen frigjøres fra løsemidlet i vakuum. Når dimetylformamid eller dimetylsulfoksid anvendes, blir reaksjonsblandingen rørt i en stor mengde vann, og presipitatet som har blitt
- 25 separert ut, filtreres fra, eller vannfasen ekstraheres med et passende organisk løsemiddel, slik som diklormetan eller etylacetat, og de organiske fasene konsentreres i vakuum. Resten i form av et urent produkt renses ved rekrySTALLISASJON fra et passende løsemiddel, for eksempel EtOH, eller ved kolonne- eller flashkromatografi på silikagel eller alumina. En blanding av metanol
- 30 og diklormetan anvendes, for eksempel, som mobil fase.

Skjema 4: 1. trinn

- Ved å følge de grunnleggende fremgangsmåtene er det mulig i etter-følgende reaksjoner å omdanne produktene som kommer som resultat av den grunnleggende
- 35 prosessen til etterfølgende produkter med formel I ved en fremgangsmåte kjent for fagmannen.

Således, hvis produktet skal være et derivat av forbindelsen 14 som vist i skjema 4, kan reaksjonsproduktet 4, 7 eller 13 etter de grunnleggende reaksjonene omsettes

med et passende isocyanat og, hvis hensiktsmessig, en passende base, foretrukket natriumhydrid, kaliumheksametyldisilazid, pyridin, trietylamin eller kaliumkarbonat, i et passende inert løsemiddel, slik som for eksempel dimetylformamid, dimetylsulfoksid, acetonitril, diklormetan, 1,2-dikloretan eller dioksan, eller i en base som løsemiddel, slik som for eksempel pyridin eller trietylamin, eller uten løsemiddel. Reaksjonsblandingen blir omsatt i et temperaturområde på mellom 0 og 80°C i flere timer, for eksempel 1-24 timer. Etter ferdig reaksjon blir eventuelt presipitat som har blitt separert ut, filtrert fra, hvor filtermediet for eksempel kan bestå av kommersielt tilgjengelig filterpapir, og vasket med hensiktsmessig løsemiddel, og resten av det faste stoffet tørkes i vakuum, eller reaksjonsblanding frigjøres fra løsemiddel i vakuum. Ved anvendelse av dimetylformamid eller dimetylsulfoksid blir reaksjonsblandingen rørt i en stor mengde vann, og presipitatet som har blitt separert ut, filtreres fra, eller vannfasen ekstraheres med et passende organisk løsemiddel, slik som for eksempel diklor-metan eller etylacetat og de organiske fasene konsentreres i vakuum. Resten i form av et urent produkt renses ved rekrystallisasjon fra et passende løsemiddel, for eksempel etanol eller etylacetat, eller ved kolonne- eller flashkromatografi på silikagel eller alumina. En blanding av metanol og diklormetan anvendes for eksempel som mobil fase.

En alternativ mulighet hvis produktet er et derivat av forbindelsen 15 vist i skjema 4 er, etter de grunnleggende reaksjonene å omsette reaksjonsproduktet 4, 7 eller 13 med fosgen eller karbonyldiimidazol og et hensiktsmessig amin i et passende inert løsemiddel slik som, for eksempel, dimetylformamid, tetrahydrofuran, toluen, diklormetan eller acetonitril. En passende base anvendes hvis hensiktsmessig, foretrukket pyridin, natriumbikarbonat, trietylamin, N-metylmorfolin eller natriumacetat. Reaksjonsblandingen omsettes i et temperaturområde mellom 0 og 60°C i en viss tid, for eksempel 15 minutter til 24 timer. Etter fullstendig reaksjon, blir eventuelt presipitat som har blitt separert ut, filtrert fra, hvor filtermediet for eksempel kan bestå av kommersielt tilgjengelig filterpapir, og vasket med hensiktsmessig løsemiddel, og resten i form av et fast stoff blir tørket i vakuum eller reaksjonsblandingen frigjøres fra løsemiddel i vakuum. Ved anvendelse av dimetylformamid blir reaksjonsblandingen rørt i en stor mengde vann, og presipitatet som har blitt separert ut, filtreres fra, eller vannfasen ekstraheres med et passende organisk løsemiddel, slik som diklormetan eller etylacetat og de organiske fasene konsentreres i vakuum. Resten i form av et urent produkt renses ved rekrystallisasjon fra et passende løsemiddel, for eksempel etanol eller etylacetat, eller ved kolonne- eller flashkromatografi på silikagel eller alumina. En blanding av metanol og diklormetan anvendes for eksempel som mobil fase.

Således, hvis produktet skal være et derivativ av forbindelsen 26 vist i skjema 4, kan reaksjonsproduktet 4, 7 eller 13 etter grunnleggende reaksjoner omsettes med et passende isotiocyanat og, hvis hensiktsmessig, en passende base, foretrukket natriumhydrid, trietylamin, kaliumkarbonat eller pyridin, i et passende inert
5 løsemiddel slik som, for eksempel, dimetylformamid, tetrahydrofuran, aceton eller toluen, eller i en base som løsemiddel, slik som for eksempel pyridin eller trietylamin, eller uten løsemiddel. Reaksjonsblandingen reagerer i et temperatur-område fra mellom 0 og 115°C i en viss tid, for eksempel 30 minutter til 90 timer. Etter fullstendig reaksjon blir eventuelt presipitat som har blitt separert ut, filtrert
10 fra, hvor filtermediet for eksempel kan bestå av kommersielt tilgjengelig filterpapir, og vasket med hensiktsmessig løsemiddel, og hvor resten i form av faststoff tørkes i vakuum, eller reaksjonsblandingen frigjøres fra løsemiddel i vakuum. Ved anvendelse av dimetylformamid blir reaksjonsblandingen rørt i en stor mengde vann, og presipitatet som separeres ut, filtreres fra, eller vannfasen ekstraheres med passende organisk løsemiddel, slik som for eksempel diklormetan
15 eller etylacetat og de organiske fasene konsentreres i vakuum. Resten i form av urent produkt blir renses ved rekrystallasjon fra et passende løsemiddel, for eksempel etanol eller etylacetat, eller ved kolonne- eller flashkromatografi på silikagel eller alumina. En blanding av metanol og diklormetan anvendes for
20 eksempel som mobil fase.

En alternativ mulighet hvis produktet skal være et derivat av forbindelsen 17 vist i skjema 4 er, etter grunnleggende reaksjoner, å omsette reaksjonsproduktet 4, 7 eller 13 med tiofosgen eller tiokarbonyldiimidazol og et hensiktsmessig amin i et
25 passende inert løsemiddel slik som, for eksempel, dimetylformamid, tetrahydrofuran, toluen, diklormetan, etanol eller acetonitril. En passende base anvendes hvis hensiktsmessig, foretrukket pyridin, natriumbikarbonat, kaliumkarbonat, trietylamin eller imidazol. Reaksjonsblandingen omsettes ved et temperaturområde mellom -10 og 80°C i flere timer, for eksempel 1 til 24 timer. Etter fullstendig
30 reaksjon blir presipitatet som har blitt dannet, filtrert fra, hvor filtermediet for eksempel kan bestå av kommersielt tilgjengelig filterpapir, og vasket med hensiktsmessig løsemiddel, og det faste stoffet som er igjen, tørkes i vakuum, eller reaksjonsblandingen frigjøres for løsemiddel i vakuum. Ved anvendelse av dimetylformamid blir reaksjonsblandingen rørt i en stor mengde vann, og presipi-
35 tatet som separeres ut, filtreres fra, eller vannfasen ekstraheres med et passende organisk løsemiddel, slik som for eksempel diklormetan eller etylacetat og de organiske fasene konsentreres i vakuum. Resten av det urene produktet renses ved rekrystallasjon fra et passende løsemiddel, for eksempel etanol eller etylacetat,

eller ved kolonne- eller flashkromatografi på silikagel eller alumina. En blanding av metanol og diklormetan anvendes for eksempel som mobil fase.

Således, hvis produktet skal være et derivat av forbindelse 18 vist i skjema 4, kan reaksjonsproduktet 4, 7 eller 13 etter grunnleggende reaksjoner, omsettes med et
5 hensiktsmessig aminonitril og, hvis hensiktsmessig, en egnet base, foretrukket trietylamin eller pyridin, eller en egnet syre, foretrukket saltsyre, i et egnet inert løsemiddel slik som, for eksempel, aceton, toluen, klorbenzen, etanol, tetrahydrofuran eller dimetylsulfoksid, eller i en base som løsemiddel, slik som for eksempel,
10 pyridin eller trietylamin, eller uten løsemiddel. Reaksjonsblandingen omsettes i et temperaturområde mellom 20 og 135°C i flere timer, for eksempel 2 til 140 timer. Etter fullstendig reaksjon blir eventuelt presipitat som har blitt separert ut, filtrert fra, hvor filtermediet for eksempel kan bestå av kommersielt tilgjengelig filterpapir, og vasket med hensiktsmessig løsemiddel, og det gjenværende faste
15 stoffet tørkes i vakuum, eller reaksjonsblandingen frigjøres fra løsemiddel i vakuum. Resten i form av et urent produkt renses ved rekrystallasjon fra et passende løsemiddel, for eksempel dioksan, eller ved kolonne- eller flashkromatografi på silikagel eller alumina eller ved HPLC. En blanding av metanol og diklormetan blir for eksempel anvendt som mobil fase, eller i tilfellet HPLC rensing en
20 mobil faseblanding av acetonitril og vann for eksempel.

Alternativt, hvis produktet skal være et derivat av forbindelse 19 vist i skjema 4, kan reaksjonsproduktet 4, 7 eller 13 etter grunnleggende reaksjoner omsettes med et passende nitril og, hvis hensiktsmessig, en egnet base, foretrukket
25 natriumhydrid, pyridin, trietylamin eller natriumheksametyldisilazid, eller en passende katalysator, for eksempel aluminiumtriklorid, trimetylaluminium, iseddiksyre eller svovelsyre, i et passende inert løsemiddel slik som, for eksempel, dioksan, toluen eller etanol, eller i en base som løsemiddel, slik som, for eksempel, pyridin eller trietylamin, eller uten løsemiddel. Reaksjonsblandingen omsettes i et
30 temperaturområde på mellom 0 og 200°C i noe tid, for eksempel 30 minutter til 24 timer. Etter fullstendig reaksjon, blir eventuelt presipitat som har blitt separert ut, filtrert fra, hvor filtreringsmediet for eksempel kan bestå av kommersielt tilgjengelig filterpapir, og vasket med hensiktsmessig løsemiddel, og resten i form av et fast stoff tørkes i vakuum, eller reaksjonsblandingen frigjøres for løsemiddel i
35 vakuum. Resten i form av urent produkt renses ved rekrystallasjon fra et passende løsemiddel, for eksempel dioksan, eller ved kolonne- eller flashkromatografi på silikagel eller alumina eller ved HPLC. En blanding av metanol og diklormetan anvendes for eksempel som mobil fase eller i tilfellet HPLC rensing av en mobil faseblanding av acetonitril og vann for eksempel.

Skjema 5: 1. trinn

Ved å følge de grunnleggende prosessene er det mulig å omdanne i etterfølgende reaksjoner produktene som kommer som resultat av den grunnleggende prosessen til etterfølgende produkter med formel I i en fremgangsmåte kjent for fagmannen.

Således, hvis produktet skal være et derivat av forbindelsen 21 eller 24 som vist i skjema 5, kan reaksjonsproduktet 20 eller 23 etter grunnleggende reaksjoner omsettes med et passende isocyanat og, hvis hensiktsmessig, en passende base, foretrukket natriumhydrid, kaliumhydroksid, pyridin, trietylamin eller kaliumkarbonat, i et passende inert løsemiddel, slik som for eksempel tetrahydrofuran, toluen, acetonitril, diklormetan, aceton eller dioksan, eller i en base som løsemiddel, slik som for eksempel pyridin eller trietylamin, eller uten løsemiddel. Reaksjonsblandingen blir omsatt i et temperaturområde på mellom 0 og 110°C i en viss tid, for eksempel 30 minutter til 12 timer. Etter fullstendig reaksjon blir eventuelt presipitat som har blitt separert ut, filtrert fra, hvor filtermediet for eksempel kan bestå av kommersielt tilgjengelig filterpapir, og vasket med hensiktsmessig løsemiddel, og resten av det faste stoffet tørkes i vakuum, eller reaksjonsblanding frigjøres for løsemiddel i vakuum. Alternativt kan reaksjonsblandingen røres i en stor mengde vann, og presipitatet som har blitt separert ut, filtreres fra, eller vannfasen, etter nøytralisering med en passende vandig syre, slik som for eksempel saltsyre, kan ekstraheres med et passende organisk løsemiddel, slik som for eksempel diklormetan eller etylacetat og den organiske fasen kan konsentreres i vakuum. Resten i form av et urent produkt renses ved rekrySTALLISASJON fra et passende løsemiddel, for eksempel etanol eller etylacetat, eller ved kolonne- eller flashkromatografi på silikagel eller alumina. En blanding av metanol og diklormetan anvendes for eksempel som mobil fase.

En alternativ mulighet hvis produktet skal være et derivat av forbindelsen 22 eller 25 vist i skjema 5 er, etter grunnleggende reaksjoner å omsette reaksjonsproduktet 20 eller 23 med et passende sulfonylchlorid, og hvis hensiktsmessig, en passende base, foretrukket natriumhydrid, kaliumhydroksid, pyridin, trietylamin eller kaliumkarbonat i et passende inert løsemiddel, slik som for eksempel tetrahydrofuran, toluen, acetonitril, diklormetan, aceton, dimetylformamid eller dioksan, eller i en base som løsemiddel, slik som for eksempel pyridin eller trietylamin, eller uten løsemiddel. Reaksjonsblandingen reagerer i et temperaturområde fra 0 til 80°C i en viss tid, for eksempel 30 minutter til 16 timer. Etter fullstendig reaksjon blir eventuelt presipitat som har blitt separert ut, filtrert fra, hvor filtermediet for eksempel kan bestå av kommersielt tilgjengelig filterpapir, og vasket med

hensiktsmessig løsemiddel, og resten i form av et fast stoff blir tørket i vakuum eller reaksjonsblandingen frigjøres for løsemiddel i vakuum. Alternativt kan reaksjonsblandingen røres i en stor mengde vann, og presipitatet som har blitt separert ut, filtreres fra, eller vannfasen, etter nøytralisering med en passende vandig syre, slik som for eksempel saltsyre, kan ekstraheres med et passende organisk løsemiddel, slik som for eksempel diklormetan eller etylacetat og den organiske fasen kan konsentreres i vakuum. Ved anvendelse av dimetylformamid blir reaksjonsblandingen rørt i en stor mengde vann, og presipiatet som separeres ut, filtreres fra, eller vannfasen ekstraheres med et egnet organisk løsemiddel, slik som for eksempel diklormetan eller etylacetat, og de organiske fasene konsentreres i vakuum. Det gjenværende urene produktet renses ved rekrystallasjon fra et passende løsemiddel, for eksempel etanol eller ved kolonne- eller flashkromatografi på silikagel eller alumina. En blanding av metanol og diklormetan anvendes for eksempel som mobil fase.

Under noen av reaksjonsbetingelsene nevnt ovenfor, kan OH, SH og NH₂ grupper eventuelt gjennomgå uønskede bireaksjoner. Det er derfor foretrukket at de utstyres med beskyttende grupper, eller erstattes med NO₂ i tilfellet NH₂, hvor de beskyttende gruppene senere blir fjernet eller NO₂ gruppen redusert. Således, i en modifikasjon av fremgangsmåtene beskrevet ovenfor, kan minst en OH gruppe i utgangsforsbindelsene erstattes for eksempel med en benzyloksy-gruppe og/eller minst en SH gruppe kan erstattes for eksempel med en S-benzyl gruppe og/eller minst en NH₂ gruppe kan erstattes med en NO₂ gruppe. Det er etterfølgende mulig å fjerne minst en - foretrukket alle - benzyloksygruppene for eksempel med hydrogen og palladium på karbon og/eller minst en - foretrukket alle - S-benzylgruppene for eksempel med natrium i ammoniakk og/eller å redusere minst en - foretrukket alle - NO₂ gruppene for eksempel med hydrogen og Raney nikkel til NH₂.

Under noen av reaksjonsbetingelsene som er nevnt, kan OH, NH₂ og COOH gruppene muligens gjennomgå uønskede bireaksjoner. Det er derfor foretrukket å omdanne utgangsforsbindelsene og intermediatene som inneholder minst en OH og/eller minst en NH₂ og/eller minst en COOH gruppe til tilsvarende karboksylsyreester og karboksamidderivater. I en modifikasjon av fremgangsmåtene beskrevet ovenfor kan utgangsforsbindelsene og intermediatene som har minst en OH gruppe og/eller har minst en NH₂ gruppe omdannes ved reaksjon med en aktivert karboksylgruppe, for eksempel en karbonylkloridgruppe, til karboksylsyreestere eller karboksamidderivater. I en modifikasjon av fremgangsmåtene beskrevet ovenfor kan utgangsforsbindelsene og intermediatene som har minst en

COOH gruppe omdannes ved reaksjon med en aktivator slik som, for eksempel, tionylklorid eller karbonyldiimidazol og etterfølgende reaksjon med en passende alkohol eller amin til karboksylsyreester eller karboksamidderivater.

5 Pyrido[2,3-b]pyrazinderivatene ifølge oppfinnelsen med generell formel I er egnet som aktive ingredienser i medikamenter for modulering av feildirigering av cellulære signaltransduksjonsprosesser, særlig for å påvirke funksjonen til tyrosin og serin/treoninkinaser og i tilfellet malignante eller benigne onkosar, slik som, for eksempel i bryst, prostata, lunge, hud og eggstokker og andre forstyrrelser basert
10 på patologiske celleproliferasjoner, slik som, for eksempel, restenose, psoriasis, arteriosklerose og chirroser i lever for behandling av mennesker, pattedyr og fjærkre. Pattedyr kan være tamme dyr, slik som hester, kuer, hunder, katter, kaniner, sauer og lignende.

15 Den medisinske effekten til pyrido[2,3-b]pyrazinderivatene ifølge oppfinnelsen kan for eksempel være basert på modulering av signaltransduksjon gjennom interaksjon med reseptortyrosinkinaser og med cytoplasmisk tyrosin og serin/-treoninkinaser. I tillegg, er andre kjente og ikke-kjente virkningsmekanismer for å kontrollere malignante prosesser også hensiktsmessige.

20

Foreliggende oppfinnelse omfatter følgelig et medikament somer kjennetegnet ved at det inneholder en forbindelse med formel I som omtalt ovenfor.

Foreliggende oppfinnelse kan anvendes i forbindelse med en fremgangsmåte for å
25 kontrollere tumorer hos mennesker, hos pattedyr og hos fjærkre, som er kjennetegnet ved at minst et pyrido[2,3-b]pyrazinderivat med generell formel I administreres til et menneske, et pattedyr eller fjærkre i en mengde effektiv for tumorbehandling. Den terapeutisk effektive dosen av det bestemte pyrido[2,3-b]-pyrazinderivatet ifølge oppfinnelsen som administreres for behandling, avhenger
30 blant annet av typen og stadiet av onkose, alder og kjønn til pasienten, administrasjonsmåte og varighet på behandling. Medikamentene ifølge oppfinnelsen kan administreres som væske, delvis faste og faste farmasøytiske former. Dette finner sted på en måte som er egnet i hvert enkelt tilfelle i form av aerosoler, pulvere, støvpulvere og epipastaer, tabletter, belagte tabletter,
35 emulsjoner, skum, løsninger, suspensjoner, geler, salver, pastaer, piller, pastiller, kapsler eller stikkpiller.

De farmasøytiske formene innebefatter i tillegg til minst en ingrediens ifølge oppfinnelsen, avhengig av den farmasøytiske formen som anvendes, hvis hensikts-

messig, hjelpesubstanser slik som blant annet løsemidler, løsningspromotorer, løselighetsfremmende midler, emulgatorer, fuktemidler, antiskummemidler, geleringsmidler, fortykningsmidler, filmdannere, bindemidler, buffere, salt-dannere, tørkemidler, strømningsregulatorer, fyllstoffer, konserveringsmidler, 5 antioksidanter, fargestoffer, formfrigivende midler, smøremidler, desintegreringsmidler og smaks- og luktmaskeringsmidler. Valg av hjelpesubstanser, og mengden derav som anvendes, avhenger av den valgte farmasøytiske formen og er basert på formuleringer kjente for fagmannen.

10 Medikamentene ifølge oppfinnelsen kan administreres i en passende doseringsform til hud, epikutant som løsning, suspensjon, emulsjon, skum, salve, pasta eller plaster; via oral og lingual slimhinne, bukkalt, lingualt eller sublingualt som tablett, pastill, belagt tablett, hostesaft eller gurglevann; via mage- og intestinalslimhinne, enterisk som tablett, belagt tablett, kapsel, løsning, suspensjon eller emulsjon; via 15 rektal slimhinne, rektalt som stikkpille, rektal kapsel eller salve; via nes slimhinne, nasalt som dråper, salver eller spray; via bronkial- og alveolarepitelium, ved pulmonær rute eller ved inhalasjon som aerosol eller inhalant; via konjunktiva, konjunktivt som øyedråper, øyesalve, øyetabletter, lameller eller øyelotion; via slimhinne til kjønnsorganer, intravaginalt som vaginale stikkpiller, salver og 20 dusjer, ved intrauterin rute slik som uterinpessar; via urinkanal, intrauretralt som irrigasjon, salve eller bougie; inn i en arterie, arterielt som injeksjon; inn i en vene, intravenøst som injeksjon eller infusjon; inn i huden, intrakutant som injeksjon eller implantat; under huden, subkutant som injeksjon eller implantat; inn i muskel, intramuskulært som injeksjon eller implantat; inn i det abdominale hulrommet, 25 intraperitonealt som injeksjon eller infusjon.

Den medisinske effekten av forbindelsene ifølge oppfinnelsen med generell struktur I kan forlenges ved egnede tiltak i lys av praktiske terapeutiske krav. Dette siktemålet kan oppnås ved kjemiske og/eller farmasøytiske midler. Eksempler på 30 oppnåelse av en forlenget effekt er anvendelse av implantater og liposomer, dannelse av salter og komplekser med lav løselighet eller anvendelsen av krystallinske suspensjoner.

Særlig foretrukne medikamenter i denne sammenheng er de som innbefatter minst 35 en forbindelse fra følgende gruppe pyrido[2,3-b]pyrazinderivater med generell struktur I og som kan være i form av deres frie base eller ellers som farmasøytisk akseptable salter av fysiologisk akseptable syrer:

1-allyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea (Eksempel 1)

- 1-allyl-3-(3-naftalen-2-ylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea (Eksempel 2)
- 1-allyl-3-[3-(4-metoksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]tiourea (Eksempel 3)
- 1-allyl-3-[3-(4-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]tiourea hydroklorid (Eksempel 4)
- 5 1-(2-metylallyl)-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea (Eksempel 5)
- 1-(2-metylallyl)-3-(3-naftalen-2-ylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea (Eksempel 6)
- 1-[3-(4-metoksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]-3-(2-metylallyl)tiourea (Eksempel 7)
- 1-(3-naftalen-2-ylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)-3-(4-nitrofenyl)tiourea (Eksempel 8)
- 10 1-[3-(4-metoksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]-3-(4-nitrofenyl)tiourea (Eksempel 9)
- 1-*tert*-butyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea (Eksempel 10)
- 1-cyklopropyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea (Eksempel 11)
- 1-metyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea (Eksempel 12)
- 15 1-benzyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea (Eksempel 13)
- 1-(4-fluorofenyl)-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea (Eksempel 14)
- 1-cykloheksyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea (Eksempel 15)
- 1-isopropyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea (Eksempel 16)
- 1-furan-2-ylmetyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea (Eksempel 17)
- 20 1-metyl-3-[3-(4-nitrofenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]tiourea (Eksempel 18)
- 1-[3-(4-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]-3-metyltiourea (Eksempel 19)
- 1-allyl-3-[3-(4-nitrofenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]tiourea (Eksempel 20)
- etyl 4-[6-(3-allyltiourea)pyrido[2,3-b]pyrazin-3-yl]benzoat (Eksempel 21)
- 1-allyl-3-[3-(3-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]tiourea (Eksempel 22)
- 25 1-allyl-3-(3-benzo[1,3]dioksol-5-ylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea (Eksempel 23)
- 1-[3-(4-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]-3-prop-2-ynyltiourea (Eksempel 24)
- 1-allyl-3-[3-(4-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]tiourea (Eksempel 25)
- 30 1-[3-(4-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]-3-(propenyl)tiourea (Eksempel 26)
- 1-allyl-3-[2,3-bis(4-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]tiourea (Eksempel 27)
- 1-[2,3-bis(4-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]-3-(propenyl)tiourea (Eksempel 28)
- 35 1-allyl-3-[2-(4-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]tiourea (Eksempel 29)
- 1-allyl-3-[3-(4-nitrofenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-7-yl]tiourea (Eksempel 30)
- 1-cyklopropyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)urea (Eksempel 31)
- 1-allyl-3-[3-(4-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]urea (Eksempel 32)

1-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)-3-p-tolylurea (Eksempel 33)

1-(4-chloro-3-trifluormetylphenyl)-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)urea
(Eksempel 34)

1-(2-morfolin-4-yletyl)-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)urea (Eksempel 35)

5 1-fenetyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)urea (Eksempel 36)

1-(2,3-dipyridin-2-ylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)-3-etylurea (Eksempel 37)

1-(2,3-dimetylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)-3-etylurea (Eksempel 38)

Følgende forbindelser, som klart fremgår av det respektive kjemiske navnet fra
10 gjennomgangen i det følgende, ble syntetisert i henhold til generelle syntesefrem-
gangsmåter som synteseskjemaer 1-4 er basert på. I tillegg er deres NMR spektro-
skopiske data og smeltepunkter vedlagt. Strukturen til disse forbindelsene fremgår
av generell formel II og substituentene R1, R2, R3, R4, og R5 og Y i tabell 1 som
følger.

15

Kjemikaliene og løsemidler som anvendes ble oppnådd kommersielt fra vanlige
leverandører (Acros, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI,
etc.) eller syntetisert.

20 Oppfinnelsen blir også forklart mer i detalj ved hjelp av følgende eksempler.

Eksempel 1:

Fremstilling av 3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-ylamin (reaksjon vist i skjema 1, 1.
og 2. trinn)

25

En løsning av 1,22 g 2,6-diamino-3-nitropyridin (7,92 mmol) i 210 ml etanol
hydrogeneres med Raney nikkel som katalysator ved 50°C og 5 bar. Etter
fullstendig hydrogenering, blir katalysatoren filtrert fra med sug gjennom et glass-
fiberfilter. Før filtrering blir 1,68 g fenylglyoksalhydrat (11,03 mmol) introdusert i
30 50 ml etanol i beholderen. Katalysatoren blir deretter filtrert fra under nitrogen som
beskyttende gass, og den hydrogenerte løsningen suges direkte inn i
reaksjonsbeholderen. Den grønnblåaktige reaksjonsblandingen varmes opp under
refluks under nitrogen i 30 min. Blandingen avkjøles, og løsemidlet fjernes i
vakuum. Et mørkt brunt faststoff blir til slutt oppnådd. Rensing ved
35 kolonnekromatografi på silikagel (mobil fase diklormetan/metanolblanding) gir et
matt gult krystallinsk stoff.

Fremstilling av 1-allyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea (reaksjon vist i
skjema 4, 1. trinn)

0,246 g natriumhydrid (6,14 mmol) introduseres inn i 5 ml vannfritt dimetylformamid under nitrogen som beskyttende gass. Blandingen avkjøles til 0°C på isbad. 1,05 g 3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-ylamin (4,72 mmol) løses i 5 ml vannfritt dimetylformamid og tilsettes dråpvis. Kjølebadet fjernes og blandingen røres ved romtemperatur i 30 minutter. Blandingen blir deretter avkjølt til 0°C igjen på isbad, og 0,469 g allylisotiocyanat (4,72 mmol), løst i 4 ml vannfritt dimetylformamid, tilsettes dråpvis. Etter fullstendig tilsetning blir kjølebadet fjernet og blandingen blir deretter rørt ved romtemperatur i 1,5 timer. For opparbeiding blir blandingen helt over i ca. 250 ml destillert vann, og det presipiterte orange faste stoffet filtreres av med sug. Rensing ved kolonnekromatografi flere ganger (mobil faser diklormetan/metanolblandinger) og etterfølgende rensing med preparativ HPLC gir et gult faststoff.

Smeltepunkt: 239-240°C (dekomp.)

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 4,40 (m, 2H), 5,30 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 6,07-6,17 (m, 1H), 7,55-7,70 (m, 4H), 8,35 (d, 2H), 8,45 (d, 1H), 9,50 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 12,55 (m, 1H).

20

De følgende eksempler ble syntetisert som i eksempel 1 og generelle syntesefremgangsmåter:

Eksempel 2: 1-Allyl-3-(3-naftalen-2-ylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea

Smp.: 242-243°C (dekomp.)

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 4,42 (m, 2H), 5,37 (d, 1H), 5,65 (d, 1H), 6,07-6,19 (m, 1H), 7,57-7,68 (m, 3H), 7,97-8,05 (m, 1H), 8,07-8,19 (m, 2H), 8,40-8,52 (m, 2H), 8,99 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 11,36 (s, 1H), 12,56 (t, 1H).

30

Eksempel 3: 1-Allyl-3-[3-(4-metoksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]tiourea

Smp.: 240-241°C (dekomp.)

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 3,87 (s, 3H), 4,36-4,42 (m, 2H), 5,32 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 6,06-6,16 (m, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 8,32 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 9,56 (s, 1H), 11,29 (s, 1H), 12,56 (m, 1H).

35

Eksempel 4: 1-Allyl-3-[3-(4-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]tiourea hydroklorid

Smp.: 160-161°C (dekom.)

5

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 4,36-4,43 (m, 2H), 5,31 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 6,05-6,16 (m, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 9,41 (s, 1H), 10,17 (bs, 1H), 11,24 (s, 1H), 12,56 (m, 1H).

10 **Eksempel 5:** 1-(2-Metylallyl)-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea

Smp.: 225-226°C (dekom.)

15 ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 1,90 (s, 3H), 4,30-4,35 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 7,55-7,80 (m, 4H), 8,30-8,38 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 9,52 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 12,65 (m, 1H).

Eksempel 6: 1-(2-Metylallyl)-3-(3-naftalen-2-ylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea

20 Smp.: 239-240°C (dekom.)

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 1,94 (s, 3H), 4,32 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 7,60-7,69 (m, 3H), 8,00-8,5 (m, 1H), 8,07-8,12 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,42-8,51 (m, 2H), 8,98 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 12,78 (m, 1H).

25

Eksempel 7: 1-[3-(4-Metoksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]-3-(2-metylallyl)tiourea

Smp.: 251-252°C (dekom.)

30

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 1,92 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,27-4,35 (m, 2H), 5,02 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 9,46 (s, 1H), 11,29 (s, 1H), 12,68 (m, 1H).

35 **Eksempel 8:** 1-(3-Naftalen-2-ylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)-3-(4-nitrofenyl)tiourea

Smp.: 260-261°C (dekom.)

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 7,61$ - $7,68$ (m, 3H), $7,72$ (d, 2H), $7,75$ (d, 1H), $8,01$ - $8,06$ (m, 1H), $8,16$ (m, 2H), $8,26$ (d, 2H), $8,53$ (d, 1H), $8,58$ (d, 1H), $9,04$ (s, 1H), $9,62$ (s, 1H), $9,76$ (s, 1H), $11,81$ (s, 1H).

5 **Eksempel 9:** 1-[3-(4-Metoksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]-3-(4-nitrofenyl)tiourea

Smp.: 250 - 251°C (dekomp.)

10 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 3,85$ (s, 3H), $7,17$ (d, 2H), $7,71$ (d, 2H), $8,21$ (d, 2H), $8,22$ - $8,27$ (m, 1H), $8,36$ - $8,42$ (m, 3H), $9,53$ (s, 1H), $9,65$ (s, 1H), $11,77$ (s, 1H).

Eksempel 10: 1-*tert*-Butyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea

15 Smp.: 227°C (dekomp.)

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 1,65$ (s, 9H), $7,53$ - $7,69$ (m, 4H), $8,34$ (d, 2H), $8,41$ (d, 1H), $9,51$ (s, 1H), $10,98$ (s, 1H), $12,75$ (s, 1H).

20 **Eksempel 11:** 1-Cyklopropyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea

Smp.: 233 - 234°C

25 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 0,70$ - $0,80$ (m, 2H), $0,91$ - $1,00$ (m, 2H), $3,20$ - $3,28$ (m, 1H), $7,51$ - $7,72$ (m, 4H), $8,36$ (d, 2H), $8,45$ (d, 1H), $9,52$ (s, 1H), $11,31$ (s, 1H), $12,45$ (s, 1H).

Eksempel 12: 1-Metyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea

30 Smp.: 253 - 254°C

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 3,25$ (s, 3H), $7,59$ - $7,67$ (m, 4H), $8,38$ (d, 2H), $8,46$ (d, 1H), $9,52$ (s, 1H), $11,31$ (s, 1H), $12,10$ (s, 1H).

35 **Eksempel 13:** 1-Benzyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea

Smp.: 232 - 233°C

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 4,96 (m, 2H), 7,37-7,48 (m, 3H), 7,54-7,67 (m, 6H), 8,32 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 9,52 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 12,91 (s, 1H).

Eksempel 14: 1-(4-Fluorfenyl)-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea

5

Smp.: 225-226°C

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 7,33 (m, 2H), 7,57-7,65 (m, 3H), 7,70-7,81 (m, 3H), 8,34 (d, 2H), 8,54 (d, 1H), 9,57 (s, 1H), 11,62 (s, 1H).

10

Eksempel 15: 1-Cykloheksyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea

Smp.: 230-232°C

15 ¹H NMR (d₆-DMSO): δ = 1,50-1,75 (m, 6H), 1,80-2,00 (m, 4H), 7,55-7,70 (m, 4H), 8,37 (d, 2H), 8,45 (d, 1H), 9,55 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 12,80 (s, 1H).

Eksempel 16: 1-Isopropyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea

20

Smp.: 229-230°C

¹H NMR (d₆-DMSO): δ = 1,40 (d, 6H), 4,40-4,50 (m, 1H), 7,58-7,66 (m, 4H), 8,36 (d, 2H), 8,44 (d, 1H), 9,52 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 12,48 (s, 1H).

25

Eksempel 17: 1-Furan-2-ylmetyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea

Smp.: 250°C (dekom.)

30 ¹H NMR (d₆-DMSO): δ = 4,95 (s, 2H), 6,55 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,59-7,68 (m, 4H), 7,74 (d, 1H), 8,37 (d, 2H), 8,48 (d, 1H), 9,55 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 12,83 (s, 1H).

Eksempel 18: 1-Metyl-3-[3-(4-nitrofenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]tiourea

35

Smp.: 270°C

¹H NMR (d₆-DMSO): δ = 3,25 (s, 3H), 7,70 (d, 1H), 8,44 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,64 (d, 2H), 9,64 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 12,03 (s, 1H).

Eksempel 19: 1-[3-(4-Hydroksyfenyl)pyrido[2,3-]pyrazin-6-yl]-3-metyltiourea

Smp.: 282°C

5 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 3,25$ (s, 3H), 6,98 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 8,26 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 9,45 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 12,10 (s, 1H).

Eksempel 20: 1-Allyl-3-[3-(4-nitrofenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]tiourea

10 Smp.: 244°C (dekomp.)

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 4,40$ (s, 2H), 5,36 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 6,08-6,15 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,46 (d, 2H), 8,51 (d, 1H), 8,60 (d, 2H), 9,64 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 12,51 (t, 1H).

15

Eksempel 21: Etyl 4-[6-(3-allyltiourea)pyrido[2,3-b]pyrazin-3-yl]benzoat

Smp.: 223-224°C

20 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 1,39$ (t, 3H), 4,35-4,42 (m, 4H), 5,35 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 6,08-6,15 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,47 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 9,60 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 12,52 (t, 1H).

Eksempel 22: 1-Allyl-3-[3-(3-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]tiourea

25

Smp.: 205°C (dekomp.)

30 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 4,41$ (s, 2H), 5,33 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 6,07-6,15 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,37 (s, 1H), 12,55 (s, 1H).

Eksempel 24: 1-[3-(4-Hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]-3-prop-2-ynyliourea

35 Smp.: 350°C (dekomp.)

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 2,09$ (s, 1H), 2,44 (s, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,24 (d, 2H), 8,26 (d, 1H), 9,29 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 11,81 (s, 1H).

Eksempel 25: 1-Allyl-3-[3-(4-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]tiourea

Smp.: 230°C (dekomp.)

5 ^1H NMR (d_6 -DMSO): $\delta = 4,40$ (s, 2H), 5,34 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 6,07-6,15 (m, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 8,24 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 9,45 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 11,34 (s, 1H), 12,60 (s, 1H).

Eksempel 26: 1-[3-(4-Hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]-3-(propenyl)tiourea

Smp.:

15 ^1H NMR (d_6 -DMSO): $\delta = 2,12$ (d, 3H), 5,17 (m, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,45 (d, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 14,67 (s, 1H).

Eksempel 27: 1-Allyl-3-[2,3-bis(4-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]tiourea

20

Smp.: 270°C (dekomp.)

25 ^1H NMR (d_6 -DMSO): $\delta = 4,40$ (s, 2H), 5,25 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 6,02-6,13 (m, 1H), 6,74 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 12,47 (s, 1H).

Eksempel 28: 1-[2,3-Bis(4-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]-3-(propenyl)tiourea

30 Smp.: 240°C (dekomp.)

^1H NMR (d_6 -DMSO): $\delta = 2,05$ (d, 3H), 5,10-5,18 (m, 1H), 6,74 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), 14,56 (d, 1H).

35

Eksempel 29: 1-Allyl-3-[2-(4-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]tiourea

Smp.: 260°C (dekomp.)

¹H NMR (d₆-DMSO): δ = 4,40 (s, 2H), 5,28 (d, 1H), 5,48 (d, 1H), 6,03-6,12 (m, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,52 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 11,31 (s, 1H), 12,40 (s, 1H).

5 **Eksempel 30:** 1-Allyl-3-[3-(4-nitrofenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-7-yl]tiourea

Smp.: 250°C (dekomp.)

¹H NMR (d₆-DMSO): δ = 4,23 (s, 2H), 5,19 (d, 1H), 5,29 (d, 1H), 5,90-6,00 (m, 10 1H), 8,46 (d, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,64 (d, 2H), 8,92 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,35 (s, 1H).

Eksempel 31: 1-Cyklopropyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)urea

15 Smp.: 158-160°C

¹H NMR (d₆-DMSO): δ = 0,52-0,60 (m, 2H), 0,72-0,82 (m, 2H), 2,70-2,79 (m, 1H), 7,57-7,65 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 8,34 (d, 2H), 8,38 (d, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 10,12 (s, 1H).

20

Eksempel 32: 1-Allyl-3-[3-(4-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]urea

Smp.: 240°C (dekomp.)

25 ¹H NMR (d₆-DMSO): δ = 3,98 (s, 2H), 5,19 (d, 1H), 5,37 (d, 1H), 5,96-6,05 (m, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 8,33 (d, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,18 (s, 1H).

Eksempel 33: 1-(3-Fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)-3-p-tolylurea

30

Smp.: 298-299°C

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2,29 (s, 3H), 7,20 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,59-7,67 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 8,38 (d, 2H), 8,44 (d, 1H), 9,59 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 11,46 (s, 35 1H).

Eksempel 34: 1-(4-klor-3-trifluorometylfenyl)-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)urea

Smp.: 250°C

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 7,58-7,67 (m, 3H), 7,74 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,39 (d, 2H), 8,48 (d, 1H), 9,53 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,82 (s, 1H).

Eksempel 35: 1-(2-Morfolin-4-yletyl)-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)urea

Smp.: 226°C

10

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2,45-2,67 (m, 6H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,60-3,69 (m, 4H), 7,55-7,70 (m, 4H), 8,30-8,40 (m, 3H), 9,29 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 10,18 (s, 1H).

15 **Eksempel 36:** 1-Fenetyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-]pyrazin-6-yl)urea

Smp.: 250°C (dekompp.)

¹H NMR (d₆-DMSO): δ = 2,88-2,95 (m, 2H), 3,52-3,60 (m, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,28 (t, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,58-7,68 (m, 4H), 8,37 (d, 3H), 9,25 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,18 (s, 1H).

Eksempel 37: 1-(2,3-Dipyridin-2-ylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)-3-etylurea

25 Smp.: 236-237°C

¹H NMR (d₆-DMSO): δ = 1,13-1,22 (m, 3H), 3,28-3,39 (m, 2H), 3,60-3,69 (m, 4H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,91-7,99 (m, 4H), 8,26 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 10,20 (s, 1H).

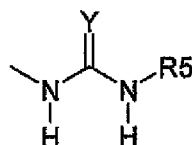
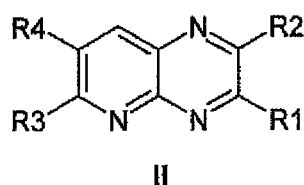
30

Eksempel 38: 1-(2,3-Dimetylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)-3-etylurea

Smp.: 246-248°C

35 ¹H NMR (d₆-DMSO): δ = 1,17 (t, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 3,24-3,40 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,91 (s, 1H).

Tabell 1:



R3/R4: Hydrogen eller

Eks.	R1	R2	R3	R4	R5
1	fenyl	H	Y = S	H	-CH ₂ CH=CH ₂
2	2-naftyl	H	Y = S	H	-CH ₂ CH=CH ₂
3	4-MeO-fenyl	H	Y = S	H	-CH ₂ CH=CH ₂
4	4-HO-fenyl	H	Y = S	H	-CH ₂ CH=CH ₂ , HCl salt
5	fenyl	H	Y = S	H	-CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂
6	2-naftyl	H	Y = S	H	-CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂
7	4-MeO-fenyl	H	Y = S	H	-CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂
8	2-naftyl	H	Y = S	H	-fenyl- <i>p</i> -NO ₂
9	4-MeO-fenyl	H	Y = S	H	-fenyl- <i>p</i> -NO ₂
10	fenyl	H	Y = S	H	-C(CH ₃) ₃
11	fenyl	H	Y = S	H	-cyklopropyl
12	fenyl	H	Y = S	H	-CH ₃
13	fenyl	H	Y = S	H	-benzyl
14	fenyl	H	Y = S	H	-fenyl- <i>p</i> -fenyl
15	fenyl	H	Y = S	H	-cykloheksyl
16	fenyl	H	Y = S	H	-CH(CH ₃) ₂
17	fenyl	H	Y = S	H	-1-furan-2-ylmetyl
18	4-NO ₂ -fenyl	H	Y = S	H	-CH ₃
19	4-HO-fenyl	H	Y = S	H	-CH ₃
20	4-NO ₂ -fenyl	H	Y = S	H	-CH ₂ CH=CH ₂
21	4-CO ₂ Et-fenyl	H	Y = S	H	-CH ₂ CH=CH ₂
22	3-HO-fenyl	H	Y = S	H	-CH ₂ CH=CH ₂
24	4-HO-fenyl	H	Y = S	H	-propin-2-yl
25	4-HO-fenyl	H	Y = S	H	-CH ₂ CH=CH ₂
26	4-HO-fenyl	H	Y = S	H	-CH=CHCH ₃
27	4-HO-fenyl	4-HO-fenyl	Y = S	H	-CH ₂ CH=CH ₂

28	4-HO-fenyl	4-HO-fenyl	Y = S	H	-CH=CHCH ₃
29	H	4-HO-fenyl	Y = S	H	-CH ₂ CH=CH ₂
30	4-NO ₂ -fenyl	H	H	Y = S	-CH ₂ CH=CH ₂
31	fenyl	H	Y = O	H	-cyklopropyl
32	4-HO-fenyl	H	Y = O	H	-CH ₂ CH=CH ₂
33	fenyl	H	Y = O	H	- <i>p</i> -tolyl
34	fenyl	H	Y = O	H	-fenyl- <i>p</i> -Cl- <i>m</i> -CF ₃
35	fenyl	H	Y = O	H	-CH ₂ CH ₂ -morfolin-4-yl
36	fenyl	H	Y = O	H	-fenetyl
37	2-pyridinyl	2-pyri-dinyl	Y = O	H	-etyl
38	metyl	metyl	Y = O	H	-etyl

Inhiberingseffekten på følgende humane serin/treonin og tyrosinkinaser til forbindelsene ifølge oppfinnelsen ble testet i vanlige kinaseundersøkelser: PKB/Akt1, c-Raf-Mek-Erk, B-Raf-Mek-Erk, Mek-Erk, MAPKs, PDGFRbeta, Flt-3, c-Kit, c-Abl, KDR, FGFR1 og IGF1R. Både full-lengde kinaser og trunktere fragmenter, men minst de cytoplasmiske kinasedomenene, ble anvendt. Kinasene ble fremstilt som rekombinante fusjonsproteiner med GST (glutation S-transferase) eller HIS Tag i Sf9 cellekultur. Avhengig av substrattypen, ble de forskjellige kinasereaksjonene utført i sandwich ELISA formater eller ved hjelp av en enkel substrat adsorpsjonsundersøkelse på 96-brønns Flashplates (Perkin Elmer),

Testing på substansene på c-Raf-Mek-Erk kaskaden er beskrevet i detalj nedenfor. Utvalgte testresultater for c-Raf-Mek-Erk undersøkelsene er deretter opplistet.

15 Fremgangsmåte: c-Raf-Mek-Erk ELISA

Potentielle inhibitorer ble først undersøkt ved en konsentrasjon på 20 µg/ml i initielle enkelt-dose bestemmelser på 96-brønns mikrotiterplater (MTPer).

Substanser med >70% inhibering ble anvendt for dose-responsstudier.

Rekonstitusjon av c-Raf-Mek-Erk kaskaden ble kvantifisert ved hjelp av en cellefri ELISA. Følgende rekombinant fremstilte kinaseproteiner ble anvendt:

- 1.) konstitutivt aktiv GST-c-Raf-DD fra Sf9 celler,
- 2.) inaktiv GST-Mek1 fra E. coli og
- 3.) inaktiv His-Erk2 fra E. coli.

25 En typisk kinaseundersøkelse ble utført i et sluttvolum på 50 µl med i hvert tilfelle 20-150 ng Raf, Mek, Erk protein, 1 mM ATP, 10 mM MgCl₂, 150 mM NaCl, 25 mM beta-glycerofosfat, 25 mM Hepes pH 7,5. Før kinasereaksjonen ble testsubstansene hver forinkubert enkeltvis med hver av de tre kinaseproteinene ved

romtemperatur i 30 minutter. For kinasereaksjonen ble kinasene forinkubert med testsubstans kombinert og inkubert ved 26°C i 30 minutter. Reaksjonen ble stoppet ved en sluttkonsentrasjon på 2% SDS og 10 minutter ved 50°C i en varmeblokk.

- 5 For immunodeteksjonen ble reaksjonsblandingen overført til 96-brønns MTP-er belagt med anti-Erk Ab (K-23, Santa Cruz Biotechnology), inkubert ved romtemperatur i 60 minutter og vasket 3× med TBST, Anti-fosfo-Erk Ab (#9106, New England Biolabs) 1:500 i 50 µl TBST/1% BSA, ble tilsatt og inkubert ved 4°C over natten. Etter at MTP-ene var blitt vasket 3× med TBST, ble sekundært anti-
- 10 mus IgG^{POD} konjugat (#NA931, Farmacia) 1:2500 tilsatt, inkubert ved romtemperatur i 1 time og igjen vasket 3× med TBST. For kolorimetrisk deteksjon av kinasereaksjonen ble 50 µl OPD (o-fenyldiamindihydroklorid) kromogen buffer pipettert til hver av brønnene og inkubert ved 37°C i 30 minutter. Fargereaksjonen ble deretter bestemt i en ELISA avleser ved 492 nm.

15

Eksperimentbestemmelser av dose-respons plot fant sted ved anvendelse av samme eksperimentutførelse med 10 semilogaritmisk graderte konsentrasjoner fra 31,6 pM- 100 µM. IC₅₀ verdiene ble beregnet i GrafPadPrism.

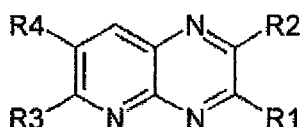
- 20 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen viser effektiv inhibering av Erk fosforylering med IC₅₀ verdier varierende til 400 nM (se eksempelutførelsesformer 4 og 12).

Eksempelutførelsesform	IC ₅₀ (μM)
1	Ca. 1,0
2	16
3	ca. 1,0
4	0,4
5	ca. 1,0
6	ca. 100
7	43
8	> 100
9	> 100
10	> 100
11	0,9
12	0,4
13	> 100
14	ca, 50
33	> 100
34	> 100
35	15

P a t e n t k r a v

1.

Nye pyrido[2,3-b]pyrazinderivater, k a r a k t e r i s e r t
 5 v e d generell formel I

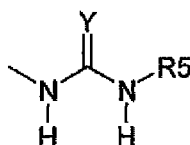


I

hvor i substituentene R1-R4 har følgende betydning:

R1 er hydrogen; fenyl, eventuelt substituert med OH, NO₂, (C₁-C₆)-alkoksy, (C₁-
 10 C₆)-alkoksykarbonyl, C₁-C₃-alkylendioksy eller (C₁-C₆)-alkyl; naftyl eller pyridyl;

R2 er hydrogen; (C₁-C₆)-alkyl; pyridyl; fenyl, eventuelt substituert med OH;



R3 og R4 er hydrogen eller

15 Y er oksygen eller svovel;

R5 er fenyl, eventuelt substituert med NO₂, halogen, CF₃, (C₁-C₄)-alkyl; (C₁-C₆)-
 alkyl, eventuelt substituert med fenyl, furyl eller morfolinyl; (C₂-C₇)-alkenyl; (C₂-
 C₇)-alkynyl; (C₃-C₇)-cykloalkyl,

20

og fysiologisk akseptable salter, derivater eller analoger av
 forbindelsene med formel I, hvor saltene oppnås ved nøytralisering av
 de basiske forbindelsene med uorganiske og organiske syrer eller
 nøytralisering av de sure forbindelsene med uorganiske og organiske
 25 baser, og solvater, hydrater og polymorfe former derav,

hvor forbindelsene med generell formel I og saltene, derivatene eller
 analogene derav, solvatene, hydratene og polymorfformene derav kan
 foreligge i form av deres racemater, i form av de rene enantiomerene
 30 og/eller diastereomerene eller i form av blandinger av disse
 enantiomerene og/eller diastereomerene eller i form av tautomerene.

2.

Pyrido[2,3-b]pyrazinderivater med generell formel I ifølge krav 1, k a r -
 a k t e r i s e r t v e d at alkylradikalet kan være metyl, etyl, *n*-
 propyl, 2-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, *iso*-pentyl, *neo*-pentyl, *n*-
 5 heksyl og 2-heksyl.

3.

Pyrido[2,3-b]pyrazinderivater med generell formel I ifølge krav 1 til 2,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at de særlig er en av følgende
 10 forbindelser:

- 1-allyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea
- 1-allyl-3-(3-naftalen-2-ylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea
- 1-allyl-3-[3-(4-metoksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]tiourea
- 15 1-allyl-3-[3-(4-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]tiourea hydroklorid
- 1-(2-metylallyl)-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea
- 1-(2-metylallyl)-3-(3-naftalen-2-ylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea
- 1-[3-(4-metoksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]-3-(2-metylallyl)tiourea
- 1-(3-naftalen-2-ylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)-3-(4-nitrofenyl)tiourea
- 20 1-[3-(4-metoksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]-3-(4-nitrofenyl)tiourea
- 1-*tert*-butyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea
- 1-cyklopropyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea
- 1-metyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea
- 1-benzyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea
- 25 1-(4-fluorofenyl)-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea
- 1-cykloheksyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea
- 1-isopropyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea
- 1-furan-2-ylmetyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)tiourea
- 1-metyl-3-[3-(4-nitrofenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]tiourea
- 30 1-[3-(4-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]-3-metyl-tiourea
- 1-allyl-3-[3-(4-nitrofenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]tiourea
- etyl 4-[6-(3-allyltiourea)pyrido[2,3-b]pyrazin-3-yl]benzoat
- 1-allyl-3-[3-(3-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]tiourea
- 1-[3-(4-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]-3-prop-2-ynyl-tiourea
- 35 1-allyl-3-[3-(4-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]tiourea
- 1-[3-(4-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]-3-(propenyl)tiourea
- 1-allyl-3-[2,3-bis(4-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]tiourea
- 1-[2,3-bis(4-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]-3-(propenyl)tiourea
- 1-allyl-3-[2-(4-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]tiourea

1-allyl-3-[3-(4-nitrofenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-7-yl]tiourea

1-cyklopropyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)urea

1-allyl-3-[3-(4-hydroksyfenyl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]urea

1-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)-3-p-tolylurea

5 1-(4-klor-3-trifluormetylfenyl)-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)urea

1-(2-morfolin-4-yletyl)-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)urea

1-fenetyl-3-(3-fenylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)urea

1-(2,3-dipyridin-2-yl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)-3-etylurea

1-(2,3-dimetylpyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)-3-etylurea.

10

4.

Medikament, k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder minst en forbindelse med generell formel I ifølge krav 1 til 3.

15 5.

Fremgangsmåte for fremstilling av et medikament ifølge krav 4, k a r - a k t e r i s e r t v e d at et eller flere pyrido[2,3-b]pyrazin-derivater med generell formel I ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 fremstilles til farmasøytiske preparater eller omdannes til en terapeutisk anvendelig form med vanlige farmasøytiske bærere og/eller fortynningsmidler eller andre
20 hjelpesubstanser.

6.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, k a r a k -
25 t e r i s e r t v e d at den anvendes som et terapeutisk middel.

7.

Anvendelse av pyrido[2,3-b]pyrazinderivater med generell formel I ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 som terapeutisk aktive ingredienser for
30 fremstilling av medikamenter for behandling av forstyrrelser som kommer som resultat av feildirigerte cellulære signaltransduksjonsprosesser.

8.

Anvendelse ifølge krav 7, for behandling av forstyrrelser basert på patologisk
35 celleproliferasjon, slike som restenose, psoriasis, arteriosklerose og cirrhose i leveren.

9.

Anvendelse ifølge krav 7, for behandling av malignante eller benigne onkoser, særlig i bryst, prostata, lunge, hud og eggstokker.

5 10.

Anvendelse ifølge krav 7 til 9, for behandling av forstyrrelser som kommer som resultat av feildirigerte cellulære signaltransduksjonsprosesser, og forstyrrelser basert på patologiske celleproliferasjoner og malignante eller benigne onkoser hos mennesker, hos pattedyr og hos fjærkre.

10

11.

Anvendelse ifølge krav 7, for modulering av feildirigerte cellulære signaltransduksjonsprosesser, særlig for å influere funksjonen til aktiv og inaktiv tyrosin og serin/treoninkinaser, slike som c-Raf, B-Raf, Mek, MAPKer, PDGFRbeta, Flt-3,

15 IGF1R, PKB/Akt1, c-Kit, c-Abl, FGFR1 og KDR.