

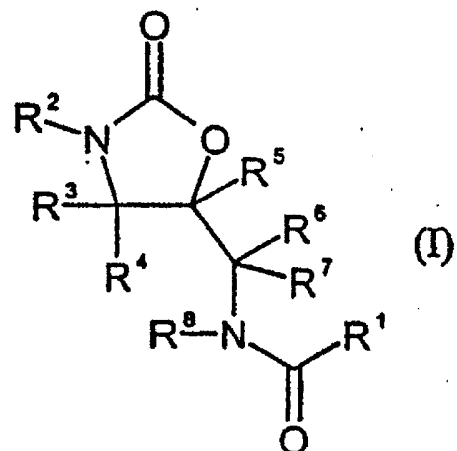
(11) **EE 200400080 A**(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: A61L 31/16(12) **PATENDITAOTLUS**

(21) Patenditaotluse number: <b>P200400080</b>	(71) Patenditaotleja:  <b>Bayer HealthCare AG</b> <b>51368 Leverkusen, DE</b>
(85) Rahvusvahelise patendi- taotluse siseriiklikku menetlusse esitamise kuupäev: <b>26.04.2004</b>	(72) Leiutise autorid:  <b>Elisabeth Perzborn</b> <b>Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal, DE</b>  <b>Jochen Kalbe</b> <b>Immigrather Strasse 58a,</b> <b>42799 Leichlingen, DE</b>  <b>Wolfram Ledwoch</b> <b>Zum Stadion 17, 40764 Langenfeld, DE</b>  <b>Didier Meulien</b> <b>Sadowastrasse 35, 42115 Wuppertal, DE</b>
(86) Rahvusvahelise patendi- taotluse number: <b>PCT/EP02/11402</b>	
(86) Rahvusvahelise patendi- taotluse esitamise kuupäev: <b>11.10.2002</b>	
(43) Patenditaotluse avaldamise kuupäev: <b>16.08.2004</b>	
(30) Prioriteediandmed: <b>24.10.2001</b> <b>DE 10152460.9</b>	(74) Patendivolinik:  <b>Juta-Maris Uustalu</b> <b>OÜ Lasvet</b> <b>Suurtüki 4a, 10133 Tallinn, EE</b>

(54) **Stendid**

(57) Leiutis käsitleb stente, mis sisaldavad ühendeid valemiga (I) ja nimetatud stentide valmistamise meetodeid, samuti nende kasutamist.

(57) The invention concerns stents containing compounds of formula (I) and methods for making said stents as well as their use.



## STENDID

Käesolev leiutis käsitleb stente, mis sisaldavad hüübimis-  
5 faktorit Xa, nende stentide valmistamise meetodit ja nende  
kasutamist, eriti tromboosi ja/või restenoosi raviks ja/või  
profülaktikaks.

Arterioskleroosist põhjustatud pärgarterite haigusi ravi-  
10 takse käesoleval ajal muu hulgas tavalise pärgarterite bal-  
loonlaienduse ehk perkutaanse transluminaarse koronaarangio-  
plastikaga (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angio-  
plasty*). Selleks sisestatakse balloonkateeter ahenenud või  
sulgunud arterisse, mis seejärel laiendatakse ballooni pai-  
15 sutamise abil ja taastatakse nii vere voolamine. Sellega  
kaasnevaks probleemiks umbes 30% juhtudest on veresoonte äge  
reoklusioon, mis esineb kas kohe PTCA-järgselt (äge reste-  
noos) või hiljem, alaägeda reoklusioonina (restenoosina).

20 Ägeda restenoosi riski võib vähendada vereliistakute agre-  
gatsiooni inhibiitorite manustamisega. Täiendav võimalus on  
pärgarteri seina mehhaaniline toestamine, tavaliselt silind-  
rilise ja laiendava võrgu (stendi) abil, mis sisestatakse  
kahjustunud veresoonde ning mis laotub laiiali stenoosiko-  
25 hal, et avada ahenenud kohta ja hoida seda veresoone seina  
toestades avatuna. Kuigi selle meetodiga on võimalik reste-  
noosiriski veidi vähendada, ei ole käesoleval ajal usutavat  
alaägeda restenoosi ravi.

30 Käesoleval ajal kasutatakse stentidega ravis süsteemselt an-  
tikoagulante, nagu näiteks hepariin, vereliistakute agre-  
gatsiooni inhibiitoreid, nagu näiteks aspiriin, klopidog-  
reel (Plavix) või tiklopidiin (Ticlid), või glükoproteiini  
IIb/IIIa antagonistide, nagu näiteks abtsiksimab.

Uuem võimalus restenoosi raviks on toimeaine paikne manustamine toimeainet vabastava stendi abil. Toimeaine ja stendi kombinatsioon võimaldab üheaegselt rakendada medikamentosset ravi ja mehhaanilist stabiliseerimist.

5

Seega võimaldab stentide kombinatsioon antikoagulantidega toimeaine kõrge paikse kontsentratsiooni soovimatute süsteemsete kõrvaltoimete (nt verejooksud või insult) esinemiseta.

10

Selleks otstarbeks on stente võimalik katta toimeainet sisaldava kattematerjaliga. Toimeaine vabaneb difusioonil katte või katte lagunemisel, kui kasutatakse biolagunevaid kattesüsteeme.

15

Teine, juba kirjeldatud võimalus on stendi pinnale väikeste süvendite või mikropooride, millesse sisestatakse toimeaine või toimeainet sisaldavad polümeersed kattesüsteemid, tekitamine (vt nt EP-A 0 950 386). Seejärel võib peale kanda toimeainevaba katte. Toimeaine vabaneb difusioonil või lagunemisel või mõlema meetodi kombinatsioonil.

Peale selle võib toimeainet sisaldavaid stente valmistada toimeaine polümeer kandjasse sulandamisega (*melt embedding*), näiteks survevalumeetodi abil. Toimeaine vabaneb nendest stentidest tavaliselt difusioonil.

PTCA-järgse tromboosi ja restenoosi raviks ja/või profülaktikaks eriti sobivad toimeained on hüübimisfaktori Xa inhibiitorid.

Seega on hüübimisfaktor Xa seotud veresoone silelihaskoe rakkude (VSMC, *vascular smooth muscle cells*) proliferatsiooniga.

niga. Endoteeli vigastusejärgne VSMC migratsioon ja proliferatsioon ning sellest tulenev neointima teke moodustavad peamise osa restenoosi ja ateroskleroosi väljakujunemises. Vereliistakud, trombiin ja teised trombootiliste protsesside komponendid on tähtsad tegurid neointima tekkes. Serriini proteaas trombiin, mille produktsiooni moduleeritakse hüübimisfaktoriga Xa, toob lisaks toimele plasma koagulatsioonisüsteemis oma spetsiifilise retseptori kaudu esile teised tsellulaarsed toimed. Selle mehhanismi kohaselt ta aktiveerib vereliistakuid ja toimib tugeva mitogeena endoteelirakkudele, VSMC-le, sidekoerakkudele ja makrofaagidele.

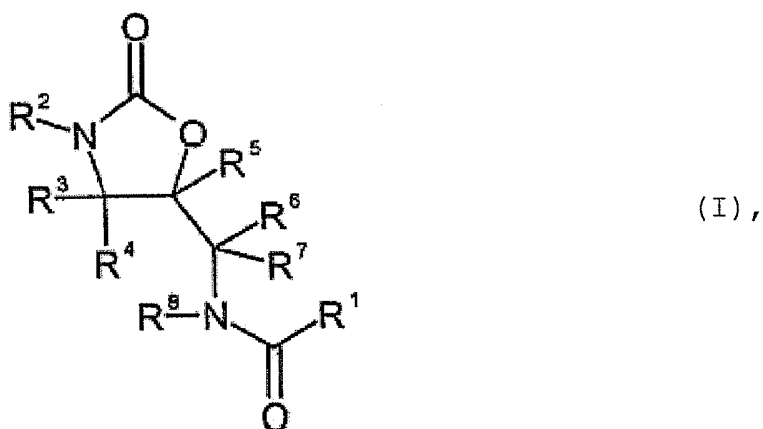
Hüübimisfaktori Xa mitogeenne toime avaldub kaudselt vereliistkute kasvufaktori (PDGF, *platelet-derived growth factor*) retseptori türosiini kinaasse raja kaudu ja viib mitogeeni aktiveeritava proteiini kinaaside (MAPK, *mitogen-activated protein kinases*), mis on rakkude proliferatsiooni rakusisesed vahendajad, aktiveerumiseni. Hüübimisfaktoriga Xa moduleeritav VSMC proliferatsioon mõjustab veresoonte reoklusiooni ja angioplastikajärgset restenoosi.

Seega on hüübimisfaktori Xa spetsiifilise inhibeerimisega võimalik vähendada veresoone endoteeli kahjustusejärgset intima hüperplaasiat ja restenoosimäära pärast edukat angioplastikat, kuna hüübimisfaktori Xa enda mitogeensed toimed on vähenenud ja/või võimaliku mitogeeni trombiini produktsioon väheneb (M. M. Samama, J. M. Walenga, B. Kaiser, J. Fareed, Specific Factor Xa Inhibitors, in: M. Verstraete, V. Fuster, E. J. Topol (Ed.), Cardiovascular Thrombosis: Thrombocardiology and Thromboneurology, Philadelphia, 1998, 175-176).

Nüüd on üllatavalt leitud, et oksasolidinoonid valemiga (I), mis toimivad eriti kui antikoagulandid ja hüübimisfaktori Xa selektiivsed inhibiitorid ning mida on üksikasjalikult kirjeldatud patenditaotluses WO 01/47919, on sobivad selli-  
 5 seks raviks. Seal üldiselt mainitud ja eriti spetsiifilistena mainitud ühendid moodustavad käesoleva leiutiskirjelduse selgesti väljendatud osa.

Seega käsitleb leiutis stente, mis sisaldavad ühte või ena-  
 10 mat ühendit valemiga (I)

15



20

milles

25

R<sup>1</sup> on vajadusel bensokondenseerunud tiofeen (tienüülrühm), mis võib vajadusel olla ühe- või mitmekordselt asendatud,

30

R<sup>2</sup> on mistahes orgaaniline rühm,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> ja R<sup>8</sup> on ühesugused või erinevad ja on vesinikud või (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülrühmad,

ja nende farmatseutiliselt vastuvõetavaid sooli ja/või hüdraate.

Seejuures eelistatakse stente, mis sisaldavad ühendeid vale-  
miga (I),

milles

5

R<sup>1</sup> on vajadusel bensokondenseerunud tiofeen (tienüülrühm),  
mis võib vajadusel olla ühe- või mitmekordselt asen-  
datud rühmaga järgmistest: halogeen, tsüano-, nitro-,  
amino-, aminometüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alküülrühm, mis võib va-  
10 jadusel omakorda olla ühe- või mitmekordselt asendatud  
halogeeniga, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-tsükloalküül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoksü-,  
imidasolinüül-, -C(=NH)NH<sub>2</sub>-, karbamoüül- ning mono- ja  
di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alküülaminokarbonüülrühm,

15 R<sup>2</sup> on üks järgmistest rühmadest:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

20 B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

25 milles

rühm "A" on (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-, eelistatavalt (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-  
arüülrühm, eriti fenüül- või naftüülrühm, eriti eelis-  
tatavalt fenüülrühm,

30

rühm "B" on 5- või 6-lüliline aromaatne heterotsükel,  
milles on kuni 3 heteroaatomit ja/või heteroahela lü-

li, eriti kuni 2 heteroaatomit ja/või heteroahela lüli reast S, N, NO (N-oksiid) ja O,

5 rühm "D" on küllastunud või osaliselt küllastumata mono- või bitsükliline vajadusel bensokondenseerunud 4-kuni 9-lüliline heterotsükkel, milles on kuni 3 heteroaatomit ja/või heteroahela lüli reast S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-oksiid) ja O,

10 rühm "M" on -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, -SO<sub>2</sub>- või kovalentne side,

kusjuures

15 ülalmääratletud rühmad "A", "B" ja "D" võivad igal juhtumil vajadusel olla ühe- või mitmekordselt asendatud rühmaga järgmistest: halogeen, trifluorometüül-, okso-, tsüano-, nitro-, karbamoüül-, püridüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
20 alkanooüül-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-tsükloalkanoüül-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüülkarbonüül-, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-heteroarüülkarbonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkanoüül-oksümetüül-oksü-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-hüdrosüülkarbonüülrühm, rühmad -COOR<sup>27</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>, -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>, -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>, -OR<sup>30</sup>, -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-  
25 ja (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-tsükloalküülrühm,

milles

30 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül- ja (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-tsükloalküülrühm võivad vajadusel omakorda olla asendatud rühmaga järgmistest: tsüanorühm, rühmad -OR<sup>27</sup>, -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>, -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) ja -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

milles

v on kas 0 või 1 ja

5 R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> ja R<sup>29</sup> on ühesugused või erinevad ning on  
 üksteisest sõltumatult vesinikud, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküül-,  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-tsükloalküül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkanoüül-, karba-  
 moüül-, trifluorometüül-, fenüül- või püridüülrüh-  
 mad,

10

ja/või

R<sup>27</sup> ja R<sup>28</sup> või R<sup>27</sup> ja R<sup>29</sup> moodustavad lämmastikuaato-  
 miga, millega nad on seotud, küllastunud või osa-  
 15 liselt küllastumata 5- kuni 7-lülilise heterotsük-  
 li, milles on kuni 3, eelistatavalt kuni 2 ühesu-  
 gust või erinevat heteroaatomit reast N, O ja S,  
 ning

20 R<sup>30</sup> ja R<sup>31</sup> on ühesugused või erinevad ning on teine-  
 teisest sõltumatult vesinikud, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküül-,  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-tsükloalküül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülsulfonüül-,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-hüdrosüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminoalküül-, di-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülrühmad, rühmad  
 25 -CH<sub>2</sub>C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup> või -COR<sup>33</sup>,

milles

30 R<sup>33</sup> on (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoksü-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
 alküül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoksükarbonüül-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-al-  
 küül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminoalküül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoksü-  
 karbonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkanoüül-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküül-,  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-tsükloalküül-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenüül-, (C<sub>1</sub>-



5 C<sub>8</sub>)-alküülrühm, mis võib vajadusel olla asendatud fenüül- või atsetüülrühmaga, või (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-heteroarüül-, tri-fluorometüül-, tetrahüdrofuranüül- või butü-rolaktoonrühm,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> ja R<sup>8</sup> on ühesugused või erinevad ja on vesinikud või (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülrühmad,

10 ja nende farmatseutiliselt vastuvõetavaid sooli ja/või hüdraate.

Seejuures eelistatakse samuti stente, mis sisaldavad ühendeid valemiga (I),

15

milles

R<sup>1</sup> on tiofeen (tienüülrühm), eriti 2-tiofeen, mis võib vajadusel olla ühe- või mitmekordselt asendatud halogeeni, eelistatavalt kloori või broomiga, amino-, amino-  
20 metüül- või (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alküülrühma, eelistatavalt metüülrühmaga, kusjuures (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alküülrühm võib vajadusel omakorda olla ühe- või mitmekordselt asendatud halogeeni, eelistatavalt fluoriga,

25

R<sup>2</sup> on üks järgmistest rühmadest:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

30

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

milles

5 rühm "A" on (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-, eelistatavalt (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-  
arüülrühm, eriti fenüül- või naftüülrühm, eriti  
eelistatavalt fenüülrühm,

10 rühm "B" on 5- või 6-lüliline aromaadne heterotsükkel,  
milles on kuni 3 heteroaatomit ja/või heteroahela lü-  
li, eriti kuni 2 heteroaatomit ja/või heteroahela lüli  
reast S, N, NO (N-oksiid) ja O,

15 rühm "D" on küllastunud või osaliselt küllastumata 4-  
kuni 7-lüliline heterotsükkel, milles on kuni 3 he-  
teroaatomit ja/või heteroahela lüli reast S, SO, SO<sub>2</sub>,  
N, NO (N-oksiid) ja O,

20 rühm "M" on -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NH-,  
-OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- või  
kovalentne side,

kusjuures

25 ülalmääratletud rühmad "A", "B" ja "D" võivad igal  
juhtumil vajadusel olla ühe- või mitmekordselt asen-  
datud rühmaga järgmistest: halogeen, trifluorometüül-,  
okso-, tsüano-, nitro-, karbamoüül-, püridüül-, (C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)-alkanoüül-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-tsükloalkanoüül-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-  
30 karbonüül-, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-heteroarüülkarbonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
alkanoüüloksümetüüloksü-, rühmad -COOR<sup>27</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>,  
-C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>, -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>, -OR<sup>30</sup>,  
-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül- ja (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-tsükloalküülrühm,

milles

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül- ja (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-tsükloalküülrühm võivad vajadusel omakorda olla asendatud rühmaga järgmistest:  
 5 tsüanorühm, rühmad -OR<sup>27</sup>, -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>, -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) ja  
 -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

milles

10 v on kas 0 või 1 ja

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> ja R<sup>29</sup> on ühesugused või erinevad ning on üksteisest sõltumatult vesinikud, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküül-,  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-tsükloalküülrühmad,

15

ja/või

R<sup>27</sup> ja R<sup>28</sup> või R<sup>27</sup> ja R<sup>29</sup> moodustavad lämmastikuaatomiga, millega nad on seotud, küllastunud või osaliselt küllastumata 5- kuni 7-lülilise heterotsükli, milles on kuni 3, eelistatavalt kuni 2 ühesugust või erinevat heteroaatomit reast N, O ja S, ning

20

25 R<sup>30</sup> ja R<sup>31</sup> on ühesugused või erinevad ning on teineteisest sõltumatult vesinikud, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküül-,  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-tsükloalküül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülsulfonüül-,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-hüdrosüalküül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminoalküül-, di-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkanoüül-,  
 30 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüülkarbonüül-, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-heteroarüülkarbonüül-,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülaminokarbonüülrühmad või rühmad -CH<sub>2</sub>C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  ja  $R^8$  on ühesugused või erinevad ja on vesinikud või  $(C_1-C_6)$ -alküülrühmad,

ja nende farmatseutiliselt vastuvõetavaid sooli ja/või hüdrate.

Eriti eelistatakse seejuures stente, mis sisaldavad ühendeid valemiga (I),

10 milles

$R^1$  on tiofeen (tienüülrühm), eriti 2-tiofeen, mis võib vajadusel olla ühe- või mitmekordselt asendatud halogeeni, eelistatavalt kloori või broomiga, või  $(C_1-C_8)$ -alküülrühma, eelistatavalt metüülrühmaga, kusjuures  $(C_1-C_8)$ -alküülrühm võib vajadusel omakorda olla ühe- või mitmekordselt asendatud halogeeni, eelistatavalt fluoriga,

20  $R^2$  on üks järgmistest rühmadest:

A-,  
A-M-,  
D-M-A-,  
B-M-A-,  
25 B-,  
B-M-,  
B-M-B-,  
D-M-B-,

30 milles

rühm "A" on fenüül- või naftüülrühm, eriti fenüülrühm,

rühm "B" on 5- või 6-lüliline aromaadne heterotsükkel, milles on kuni 2 heteroaatomit reast S, N, NO (N-oksiid) ja O,

5 rühm "D" on küllastunud või osaliselt küllastumata 5- või 6-lüliline heterotsükkel, milles on kuni 2 heteroaatomit ja/või heteroahela lüli reast S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-oksiid) ja O,

10 rühm "M" on -NH-, -O-, -NHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- või kovalentne side,

kusjuures

15 ülalmääratletud rühmad "A", "B" ja "D" võivad igal juhtumil vajadusel olla ühe- või mitmekordselt asendatud rühmaga järgmistest: halogeen, trifluorometüül-, okso-, tsüano-, püridüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoüül-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-arüülkarbonüül-, (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarüülkarbonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-  
20 alkanoüüloksümetüüloksürühm, rühmad -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>, -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>, -OH, -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküül- ja tsüklopropüül-, tsüklopentüül- või tsükloheksüül-  
rühm,

25 milles

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküül- ja tsüklopropüül-, tsüklopentüül- või tsükloheksüülrühm võivad vajadusel omakorda olla asendatud rühmaga järgmistest: tsüanorühm, rühmad -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>, -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) ja -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,  
30

milles

v on kas 0 või 1, eelistatavalt 0, ja

5  $R^{27}$ ,  $R^{28}$  ja  $R^{29}$  on ühesugused või erinevad ning on üksteisest sõltumatult vesinikud,  $(C_1-C_4)$ -alküül- või veel tsüklopropüül-, tsüklopentüül- või tsükloheksüülrühmad,

ja/või

10  $R^{27}$  ja  $R^{28}$  või  $R^{27}$  ja  $R^{29}$  võivad moodustada lämmastikuaatomiga, millega nad on seotud, küllastunud või osaliselt küllastumata 5- kuni 7-lülilise heterotsükli, milles on kuni 2 ühesugust või erinevat heteroaatomit reast N, O ja S, ning

15

$R^{30}$  ja  $R^{31}$  on ühesugused või erinevad ning on teineteisest sõltumatult vesinikud,  $(C_1-C_4)$ -alküül-, tsüklopropüül-, tsüklopentüül-, tsükloheksüül-,  $(C_1-C_4)$ -alküülsulfonüül-,  $(C_1-C_4)$ -hüdrosüalküül-,  $(C_1-C_4)$ -aminoalküül-, di- $(C_1-C_4)$ -alküülamino- $(C_1-C_4)$ -alküül-,  $(C_1-C_3)$ -alkanoüül- või fenüülkarbonüülrühmad,

20

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  ja  $R^8$  on ühesugused või erinevad ja on 25 vesinikud või  $(C_1-C_6)$ -alküülrühmad,

ja nende farmatseutiliselt vastuvõetavaid sooli ja/või hüdraate.

30 Eriti eelistatavad on seejuures stendid, mis sisaldavad ühendeid valemiga (I),

milles

R<sup>1</sup> on 2-tiofeen, mis võib vajadusel 5. asendis olla asendatud kloori, broomi, metüül- või trifluorometüülrühmaga,

5 R<sup>2</sup> on üks järgmistest rühmadest:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

10 B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

15 milles

rühm "A" on fenüül- või naftüülrühm, eriti fenüülrühm,

20 rühm "B" on 5- või 6-lüliline aromaadne heterotsükkel, milles on kuni 2 heteroaatomit reast S, N, NO (N-oksiid) ja O,

25 rühm "D" on küllastunud või osaliselt küllastumata 5- või 6-lüliline heterotsükkel, milles on lämmastiku-aatom ja vajadusel teine heteroaatom ja/või heteroaahela lüli reast S, SO, SO<sub>2</sub> ja O, või kuni 2 heteroaatomit ja/või heteroaahela lüli reast S, SO, SO<sub>2</sub> ja O,

30 rühm "M" on -NH-, -O-, -NHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- või kovalentne side,

kusjuures

ülalmääratletud rühmad "A", "B" ja "D" võivad igal juhtumil vajadusel olla ühe- või mitmekordselt asendatud rühmaga järgmistest: halogeen, trifluorometüül-, okso-, tsüano-, püridüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoüül-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-arüülkarbonüül-, (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarüülkarbonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoüüloksümetüüloksürühm, rühmad -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>, -OH, -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküül- ja tsüklopropüül-, tsüklopentüül- või tsükloheksüülrühm,

10 milles

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküül- ja tsüklopropüül-, tsüklopentüül- või tsükloheksüülrühm võivad vajadusel omakorda olla asendatud rühmaga järgmistest: tsüanorühm, rühmad -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>, -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) ja -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

15

milles

v on kas 0 või 1, eelistatavalt 0, ja

20

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> ja R<sup>29</sup> on ühesugused või erinevad ning on üksteisest sõltumatult vesinikud, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküül- või veel tsüklopropüül-, tsüklopentüül- või tsükloheksüülrühmad,

25

ja/või

R<sup>27</sup> ja R<sup>28</sup> või R<sup>27</sup> ja R<sup>29</sup> võivad moodustada lämmastikuaatomiga, millega nad on seotud, küllastunud või osaliselt küllastumata 5- kuni 7-lülilise heterotsükli, milles on kuni 2 ühesugust või erinevat heteroaatomit reast N, O ja S, ning

30



R<sup>30</sup> ja R<sup>31</sup> on ühesugused või erinevad ning on teineteisest sõltumatult vesinikud, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküül-, tsüklopropüül-, tsüklopentüül-, tsükloheksüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülsulfonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-hüdrosüalküül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminoalküül-, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoüül- või fenüülkarbonüülrühmad,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> ja R<sup>8</sup> on ühesugused või erinevad ja on vesinikud või (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülrühmad,

ja nende farmatseutiliselt vastuvõetavaid sooli ja/või hüdraate.

Veelgi enam eelistatavad on seejuures stendid, mis sisaldavad ühendeid valemiga (I),

milles

R<sup>1</sup> on 2-tiofeen, mis on 5. asendis asendatud kloori, broomi, metüül- või trifluorometüülrühmaga,

R<sup>2</sup> on D-A-,

milles

rühm "A" on fenüleenrühm,

rühm "D" on küllastunud 5- või 6-lüliline heterotsükkel, mis on lämmastikuaatomi kaudu seotud rühmaga "A", milles siduva lämmastikuaatomi vahetus naabruses on karbonüülrühm ja milles tsükli süsinikuaatom võib olla asendatud heteroaatomiga reast S, N ja O,

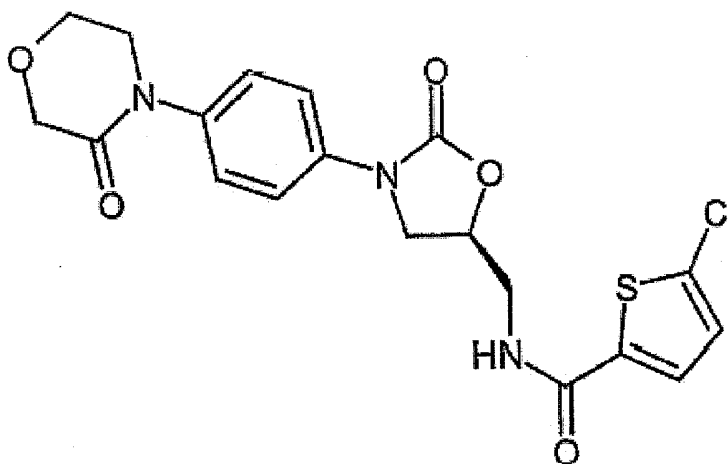
kusjuures

ülalmääratletud rühm "A" võib vajadusel metaasendis  
sideme suhtes okasolidinooniga olla ühe- või kahekord-  
5 selt asendatud rühmaga järgmistest: fluor, kloor, nit-  
ro-, amino-, trifluorometüül-, metüül- või tsüanorühm,

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  ja  $R^8$  on vesinikud,

10 ja nende farmatseutiliselt vastuvõetavaid sooli ja/või hüdrate.

Samuti eelistatakse seejuures veelgi enam stenti, mis sisaldab patenditaotluse WO 01/47919 näite 44 kohast ühendit  
15 valemiga



25

ja selle farmatseutiliselt vastuvõetavaid sooli ja/või hüdrate.

Mis puutub valemiga (I) ühendite avaldamisse, näiteks nende valmistamisse, viidatakse eriti patenditaotlusele WO  
30 01/47919.

Käesolevas leiutises kirjeldatakse ühe või enama valemiga (I) ühendi, vajadusel kombinatsioonis ühe või enama teise toimeainega, kasutamist ravimaineid sisaldava ja neid vabastava süsteemi, eriti ravimaineid sisaldava stendi valmistamiseks.

Peale selle kirjeldatakse leiutises ravimaineid vabastavat süsteemi, eriti stenti, mis sisaldab ühte või enamat valemiga (I) ühendit, vajadusel kombinatsioonis ühe või enama teise toimeainega, mis võimaldab ühe või enama valemiga (I) ühendi ning vajadusel teiste toimeainete sihtotstarbelise vabastamise toimekohas (ravimi ründekohas), ja on seega sobiv restenoosi ja/või tromboosi, eriti PTCA-järgselt, profülaktikaks ja/või raviks.

15

Samuti kirjeldatakse leiutises meetodit tromboosi ja/või restenoosi raviks ja/või profülaktikaks, kasutades ühte või enamat valemiga (I) ühendit kombinatsioonis stendiga. Sellisel kasutamisel on valemiga (I) ühendeid võimalik kasutada kas süsteemselt või eelistatavalt valemiga (I) ühendeid sisaldava stendi kujul.

Kuna käesoleval ajal kättesaadavate toimeainete ja stentidega ei ole võimalik saavutada kõikide juhtumite ravis adekvaatset edu, võimaldab uus valemiga (I) ühendite kombinatsioon stendiga tromboosi ja/või restenoosi efektiivsemat ravi ja/või profülaktikat. Valemiga (I) ühendite kombinatsioonis stendiga paikne manustamine võimaldab vähendada tromboosi ja/või restenoosi vältimiseks vajalikku ravimaine annust. Seega on võimalik minimeerida taunitavaid süsteemseid toimeid. Samal ajal saab paikset kontsentratsiooni suurendada ja seega efektiivsust tõsta.

Peale selle on lisaks leiutisekohasele manustamisele võimalik teiste tromboosi ja/või restenoosi raviks ja/või profülaktikaks sobivate toimeainete, nagu näiteks ja eelistatavalt abtsiksimab, eptifibatiid, tirofibaan, atsetüülsalitsüülhape, tiklopidiin või klopidogreel, süsteemne ja/või paikne manustamine. Eelistatav on täiendav süsteemne ravi, eriti peroraalsel manustamisel, ühenditega valemiga (I).

Leiutisekohaseid valemiga (I) ühendeid sisaldavate toimeaineid vabastavate süsteemide valmistamiseks kasutatakse tavalisi stente, milles stendi põhikorpust koosneb metallidest või lagunematutest plastidest, nagu näiteks ja eelistatavalt polüetüleen, polüpropüleen, polükarbonaat, polüuretaan ja/või polütetrafluoroetüleen (PTFE). Peale selle kasutatakse stendi põhikorpuse mitmesuguse disainiga metallvõrku, mis võimaldab mitmesuguste pindade ja laotumispõhimõtete kasutamist, nagu on kirjeldatud näiteks patenditaotlustes WO 01/37761 ja WO 01/37892.

Need stendid on kaetud ja/või täidetud ühenditega valemiga (I). Alternatiivseks võimaluseks mittemetalliliste stentide puhul on valemiga (I) ühendite otsene sisestamine stentide valmistamiseks kasutatavasse materjali.

Katte või täidise jaoks segatakse kandjamaterjalid ühenditega valemiga (I). Selleks otstarbeks kasutatavad kandjamaterjalid on eelistatavalt polümeersed kandjad, eriti biosobivad mittebiolagunevad polümeerid või polümeeride segud, nagu näiteks ja eelistatavalt polüakrülaadid ning nende kopolümeerid, nagu näiteks ja eelistatavalt polü(hüdroksüetüül)metüülmetakrülaadid, polüvinüülpürrolidoonid, tselluloosiestrid ja -eetrid, fluoritud polümeerid, nagu näiteks ja eelistatavalt PTFE, polüvinüülatsetaadid ning nende ko-

polümeerid, ristseotud ja ristsidumata polüuretaanid, polü-  
eetrid või polüestrid, polükarbonaadid, polüdimetüülsilok-  
saanid. Alternatiivselt kasutatakse polümeersete kandjatena  
ka biosobivaid biolagunevaid polümeere või polümeeride se-  
5 gusid, nagu näiteks ja eelistatavalt laktiidi ning glüko-  
liidi või kaprolaktooni ning glükoliidi polümeere või kopolü-  
meere, teisi polüestrid, polüortoestrid, polüanhüdriide,  
polüaminohappeid, polüsahhariide, polüiminokarbonaate, polü-  
fosfaseene ja polü(eeter-ester)kopolümeere.

10

Polümeersete kandjatena on sobivad ka biolagunevate ja/või  
mittebiolagunevate polümeeride segud. Nende segudega regu-  
leeritakse toimeaine vabanemismäär optimaalseks.

15 Kaetud või täidetud stentide valmistamiseks lahustatakse va-  
lemiga (I) ühendite ja kandja segud eelistatavalt sobivates  
lahustites. Need lahused kantakse seejärel stendile mitme-  
suguste meetoditega, nagu näiteks pihustamine, sukeldamine  
või vööpamine. Lahusti hilisema või samaaegse eemaldamisega  
20 saadakse toimeainet sisaldava kattega stent. Alternatiivseks  
võimaluseks on ka valemiga (I) ühendite ja kandja segude  
sulatamine ning samasuguste meetoditega peale kandmine.

Eelistatavalt töödeldakse stente eelnevalt, et suurendada  
25 stendi välis- ja/või sisepinda. See suurendab koormatavust  
(*loading potential*) ja võib kasutada suuremaid katte (toi-  
meaine/polümeer) koguseid. Stentide eelnevaks töötlemiseks  
kasutatakse näiteks mitmesuguseid söövitusemeetodeid, kuid  
ka töötlemist ioniseeriva kiirgusega. Samuti on mitmesuguste  
30 meetodite abil võimalik stentides tekitada mikropoore või  
süvendeid.

Valemiga (I) ühenditega kaetud või täidetud stentide toimeainesisaldus on tavaliselt 0,001 kuni 50 massiprotsenti, eelistatavalt 0,01 kuni 30 massiprotsenti, eriti eelistatavalt 0,1 kuni 15 massiprotsenti.

5

Mittemetalliliste stentide puhul võib ühendid valemiga (I) sisestada stendi põhikorpusesse ka otse, näiteks sulandamisega. Sellistel juhtudel töödeldakse toimeainet sisaldavaid polümeerseid kandjamaterjale tavaliste meetoditega, näiteks survevalumeetodiga, saamaks lõpliku kujuga toimeainet sisaldavat stenti. Sellistel juhtudel vabaneb toimeaine tavaliselt difusioonil.

Stentide, millesse on sisestatud ühendid valemiga (I), toimeainesisaldus on tavaliselt 0,001 kuni 70 massiprotsenti, eelistatavalt 0,01 kuni 50 massiprotsenti, eriti eelistatavalt 0,1 kuni 30 massiprotsenti.

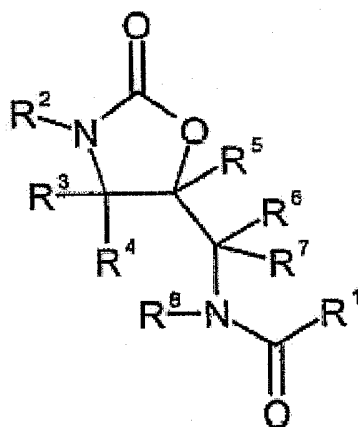
Valemiga (I) ühendeid sisaldavad stendid kaetakse vajadusel täiendavalt membraaniga. See membraan sobib näiteks ja eelistatavalt ravimainete vabanemise reguleerijaks ja/või toimeainet sisaldavate stentide kaitsjaks välismõjude eest.

20

## PATENDINÕUDLUS

1. Stendid, mis sisaldavad ühte või enamat ühendit valemi-  
5 ga (I)

10



(I),

15

milles

R<sup>1</sup> on 2-tiofeen, mis on 5. asendis asendatud kloori, broo-  
mi, metüül- või trifluorometüülrühmaga,

20

R<sup>2</sup> on D-A-,

milles

25

rühm "A" on fenüleenrühm,

rühm "D" on küllastunud 5- või 6-lüliline heterotsük-  
kel, mis on lämmastikuaatomi kaudu seotud rühmaga "A",  
milles siduva lämmastikuaatomi vahetus naabruses on  
karbonüülrühm ja milles tsükli süsinikuaatom võib olla  
30 asendatud heteroatomiga reast S, N ja O,

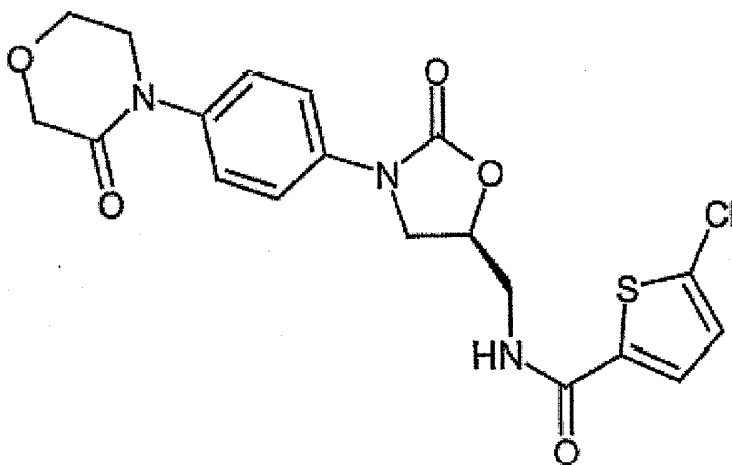
kusjuures

5 ülalmääratletud rühm "A" võib vajadusel metaasendis si-  
deme suhtes okasolidinooniga olla ühe- või kahekord-  
selt asendatud rühmaga järgmistest: fluor, kloor, nitro-, amino-, trifluorometüül-, metüül- või tsüanorühm,

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  ja  $R^8$  on vesinikud,

10 nende farmatseutiliselt vastuvõetavaid sooli, hüdraate ja/või  
segusid.

2. Stendid vastavalt nõudluspunktile 1, mis erinevad selle  
15 **poolest**, et ühendiks on 5-kloro-N-((5S)-2-okso-3-[4-(3-okso-4-morfolinüül)fenüül]-1,3-oksasolidiin-5-üül)metüül)-2-tio-  
feenkarboksamiid valemiga



25

selle farmatseutiliselt vastuvõetavad soolad, hüdraadid ja/või  
segud.

3. Stendid vastavalt nõudluspunktile 1 või 2, mis on kaetud  
30 täiendava membraaniga.

4. Stendid vastavalt mistahes nõudluspunktile 1 kuni 3, mis  
sisaldavad vähemalt ühte teist toimeainet.



5. Stendid vastavalt mistahes nõudluspunktile 1 kuni 4 PTCA-järgse restenoosi raviks.
6. Stendid vastavalt mistahes nõudluspunktile 1 kuni 4 PTCA-järgse tromboosi raviks ja/või profülaktikaks.
7. Nõudluspunktis 1 määratletud ühendite valemiga (I) kasutamine stentide valmistamiseks või valmistamisel.
- 10 8. Nõudluspunktis 1 määratletud ühendite valemiga (I) kasutamine stentide valmistamiseks restenoosi ja/või tromboosi raviks ja/või profülaktikaks.
9. Stentide valmistamise meetod, **mis erineb selle poolest**,  
15 et stendid kaetakse või täidetakse ühe või enama nõudluspunktis 1 määratletud ühendiga valemiga (I).
10. Stentide valmistamise meetod, **mis erineb selle poolest**,  
et polümeersed kandjamaterjalid, mis sisaldavad ühte või  
20 enamat nõudluspunktis 1 määratletud ühendit valemiga (I), vormitakse stentideks.
11. Meetod restenoosete arteritega patsientide raviks ühe või enama nõudluspunktis 1 määratletud ühendi valemiga (I)  
25 ja stendi samaaegse kasutamisega.
12. Meetod vastavalt nõudluspunktile 11, **mis erineb selle poolest**, et nõudluspunktis 1 määratletud ühendid valemiga (I) on stendis või stendil ja need vabastatakse paikselt.
- 30
13. Meetod restenoosi ja/või tromboosi raviks ja/või profülaktikaks, kasutades mistahes eelnevas nõudluspunktis määratletud stente kombinatsioonis teise restenoosi ja/või

tromboosi raviks ja/või profülaktikaks sobiva toimeaine paikse ja/või süsteemse manustamisega.

14. Meetod restenoosi ja/või tromboosi raviks ja/või profülaktikaks, kasutades mistahes eelnevas nõudluspunktis määratletud stente kombinatsioonis nõudluspunktis 1 määratletud ühendite valemiga (I) süsteemse manustamisega.