



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20040456 A2

HR P20040456 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: A 61 L 31/16

(21) Broj prijave u HR: P20040456A

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 21.05.2004.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.06.2005.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP02/11402

Datum podnošenja međunarodne prijave 11.10.2002.

(87) Broj međunarodne objave: WO 03/035133

Datum međunarodne objave 01.05.2003.

(31) Broj prve prijave: 101 52 460.9 (32) Datum podnošenja prve prijave: 24.10.2001. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE

(71) Podnositelj prijave:

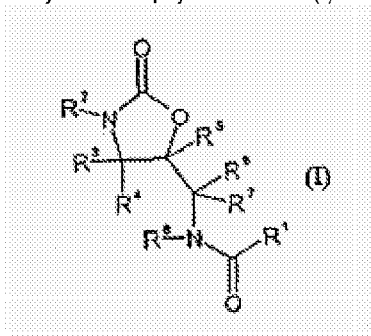
(72) Izumitelji:

Bayer Healthcare AG., 51368 Leverkusen, DE
Elisabeth Perzborn, Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal, DE
Jochen Kalbe, Immigrather Strasse 58a, 42799 Leichlingen, DE
Wolfram Ledwoch, Zum Stadion 17, 40764 Langenfeld, DE
Didier Meulien, Sadowastrasse 35, 42115 Wuppertal, DE
CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(74) Punomoćnik:

(54) Naziv izuma: STENTOVI

(57) Sažetak: Izum se odnosi na stentove koji sadrže spojeve formule (I)



na postupke za pripravu tih stentova, kao i na njihovu upotrebu.

HR P20040456 A2

OPIS IZUMA

Predloženi izum odnosi se na stentove koji sadrže faktor Xa koagulacije krvi, na postupke za proizvodnju tih stentova i na njihovu upotrebu, posebno za liječenje i/ili profilaksu tromboza i/ili restenoza.

Koronarna oboljenja uzrokovana s arteriosklerozom liječe se, između ostalog, u novije vrijeme uobičajenom metodom perkutane transluminalne koronarne angioplastije (e. percutaneous transluminal coronari angioplasti, PTCA). U tu svrhu se u suženu ili zatvorenu arteriju uvodi balonski kateter, on se zatim proširi ekspanzijom balona i time se ponovno uspostavlja protok krvi. Pri tome, akutni problem, koji se pojavljuje kod približno 30% slučajeva neposredno nakon PTCA (akutna restenoza) ili kasnije, je supakutno (restenoza) ponovno začepljenje krvnih žila.

Opasnost od akutne restenoze može se ograničiti davanjem inhibitora agregacije trombocita. Osim toga, može se izvršiti i mehaničko podupiranje koronarne stijenke s uobičajenim cilindričnom i ekspandirajućom mrežicom (stentom), koju se uvodi u oboljenu krvnu žilu i na mjestu stenoze se rastegne da se otvori suženo mjesto i da se krvnu žilu drži otvorenom podupiranjem stijenke. Također, kad se tom metodom i može malo smanjiti opasnost od restenoze, ipak za sada nema na raspolaganju nikakve provjerene terapije za supakutnu restenozu.

Za sada se sistemski kod liječenja sa stentom upotrebljavaju antikoagulanti, kao na primjer heparin; inhibitori agregacije trombocita, kao na primjer aspirin, klopidoogrel (Plavix) ili tiklopidin (Ticlid); ili antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, kao na primjer abciximab.

Novija mogućnost za liječenje restenoze sastoji se u lokalnom davanju aktivne tvari pomoću stenta, koji oslobađa aktivnu tvar. Kombinacija aktivne tvari i stenta omogućuje liječenje s lijekovima i mehaničku stabilizaciju u jednoj aplikaciji.

Tako kombinacija stenta s antikoagulantima omogućuje visoku lokalnu koncentraciju aktivne tvari bez neželjenih sistemskih sporednih učinaka (npr. krvarenje ili udar kapi).

U tu svrhu stentovi se mogu prevući s materijalima koji sadrže aktivnu tvar. Do oslobađanja aktivne tvari dolazi zbog difuzije iz prevlake ili zbog razgradnje prevlake ako se upotrijebi biološki razgradljiv sistem prevlačenja.

Druga mogućnost, koja je također već opisana, je izrada malih cjevčica, odnosno mikropora u površini stenta u koje se ugradi aktivnu tvar, ili također polimeran sistem premaza koji sadrži aktivnu tvar (vidi na primjer EP-A-0 950 386). Zatim se može nanijeti prevlaku koja oslobađa aktivnu tvar. Do oslobađanja aktivne tvari dolazi zbog difuzije ili degradacije ili kombinacijom ovih dvaju procesa.

K tome, stentovi koji sadrže aktivnu tvar mogu se proizvesti ugradnjom aktivnog sastojka u polimerni nosač taljenjem, npr. postupkom injekcijskog prešanja. Do oslobađanja aktivne tvari iz ovih stentova dolazi u pravilu zbog difuzije.

Kao aktivne tvari za liječenje i/ili profilaksu tromboza i restenoze nakon PTCA posebno su prikladni inhibitori faktora Xa koagulacije.

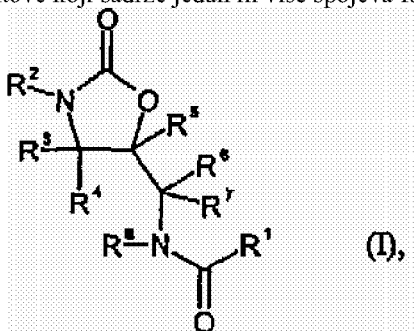
Faktor Xa koagulacije ima važnu ulogu u proliferaciji stanica vaskularnih glatkih mišića (VSMC, e. vascular smooth muscle cells). Migracija i proliferacija VSMC-a zbog ozljede endotela i tvorbe neointima, koja iz toga proizlazi, predstavlja glavni doprinos razvoju restenoze i ateroskleroze. Trombociti, trombin i daljnje komponente tromboznih procesa su važni faktori za tvorbu neointima. Pored njegovog učinka u sistemu koagulacije u plazmi, trombin serin proteaze, čija tvorba se modulira s faktorom Xa koagulacije, vrši daljnje učinke u stanici preko njegovih specifičnih receptora. S tim mehanizmom on aktivira trombocite i djeluje kao jaki mitogen za endotelne stanice, VSMC, stanice veznog tkiva i makrofage.

Mitogeno djelovanje faktora Xa koagulacije odvija se posredno po stazi tirozin kinaze preko faktora rasta koji se temelji na trombocitima (PDGF, e. platelet-derived growth factor) i dovodi do aktivacije protein kinaza koja se aktiviraju s mitogenima (MAPK, e. mitogen-activated protein kinases), kod kojih se radi o intracelularnim medijatorima proliferacije stanica. Proliferacija VSMC-a koju se modulira s faktorom Xa koagulacije uzrokuje ponovno začepljenje krvnih žila i restenozi nakon angioplastije.

Tako se sa specifičnom inhibicijom faktora Xa koagulacije može ograničiti intimalnu hiperplaziju nakon vaskularno-endotelne ozljede i time obim restenoze nakon uspješne angioplastije, pri čemu se ograničavaju samo mitogeni učinci faktora Xa koagulacije i/ili tvorbu jakog mitogena trombina (M.M. Samama, J.M. Walenga, B. Kaiser, J. Fareed, Specific Factor Xa Inhibitors, u: M. Verstraete, V. Fuster, E.J. Topol (Hsg.), Cardiovascular Thrombosis: Thrombocardiology and Thromboneurology, Philadelphia 1998, str. 175-176).

Sada je iznenađujuće pronađeno da su za taj način liječenja prikladni oksazolidinoni formule (I), koji djeluju kao antikoagulant i kao selektivni inhibitori faktora Xa koagulacije i koji su bili iscrpno opisani u WO 01/47919. Spojevi, koji su tamo navedeni općenito i posebno koji su tamo navedeni specifično, tvore izičit dio opisa predloženog izuma.

- 5 Predloženi izum odnosi se stoga na stentove koji sadrže jedan ili više spojeva formule (I)



u kojoj

R¹ predstavlja prema potrebi benzokondenzirani tiofen (tienil), koji prema potrebi može biti jednostruko ili višestruko supstituiran;

- 10 R² je bilo koji organski ostatak;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ i R⁸ su jednaki ili različiti i oni su vodik ili (C₁-C₆)-alkil, kao i njihove farmaceutski podnošljive soli i/ili hidrate.

Pri tome, prednost se daje stentovima koji sadrže spojeve formule (I), u kojoj

- 15 R¹ predstavlja prema potrebi benzokondenzirani tiofen (tienil), koji prema potrebi može biti jednostruko ili višestruko supstituiran s ostatkom iz skupine koju čine halogen; cijano; nitro; araino; aminometil, (C₁-C₈)-alkil, koji prema potrebi sa svoje strane može biti jednostruko ili višestruko supstituiran s halogenim; (C₃-C₇)-ciklo-alkil; (C₁-C₈)-alkoksi; imidazolinil; -C(=NH)NH₂; karbamoil; i mono- i di- (C₁-C₄)-alkil-aminokarbonil,

R² je jedna od sljedećih skupina:

- 20 A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-

- 25 B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

gdje

ostatak "A" je (C₆-C₁₄)-aril, ponajprije (C₆-C₁₀)-aril, naročito fenil ili naftil, posve posebno povoljno fenil;

- 30 ostatak "B" je 5- ili 6-člani aromatski heterocikl, koji sadrži do 3 heteroatoma i/ili hetero člana lanca, naročito do 2 heteroatoma i/ili hetero člana lanca iz niza S, N, NO (N-oksidi) i O;

ostatak "D" je zasićen ili djelomično nezasićen, mono-ili biciklički, prema potrebi benzokondenzirani 4- do 9-člani heterocikl, koji sadrži do tri heteroatoma i/ili hetero člana lanca iz niza S, SO, SO₂, N, NO (N-oksidi) i O;

- 35 ostatak "M" je -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -OOO-, -OOC-, -S-, -SO₂- ili kovalenta veza;

pri čemu

gore definirane skupine "A", "B" i "D" mogu biti prema potrebi jednostruko ili višestruko supstituirane s ostatkom iz skupine koju čine halogen; trifluormetil; okso; cijano; nitro; karbamoil; piridil; (C₁-C₆)-alkanoil; (C₃-C₇)-ciklo-alkanoil; (C₆-C₁₄)-arilkarbonil; (C₅-C₁₀)-heteroaril-karbonil; (C₁-C₆)-alkanoiloksimetiloksi; (C₁-C₄)-hidroksi-alkilkarbonil; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹, -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-alkil i (C₃-C₇)-cikloalkil,

- 40 pri čemu (C₁-C₆)-alkil i (C₃-C₇)-cikloalkil, sa svoje strane, prema potrebi mogu biti supstituirani s ostatkom iz skupine koju čine cijano; -OR²⁷; -NR²⁸NR²⁹; -cO(NH)ᵥ(NR²⁷R²⁸) i -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

pri čemu:

- 45 v je 0 ili 1 i

R²⁷, R²⁸ i R²⁹ su jednaki ili različiti i međusobno neovisno su vodik, (C₁-C₄)-alkil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₁-C₄)-alkanoil, karbamoil, trifluormetil, fenil ili piridil, i/ili

R²⁷ i R²⁸, odnosno R²⁷ i R²⁹ zajedno s dušikovim atomom, na koji su oni povezani, tvore zasićen ili djelomično nezasićen 5- do 7- člani heterocikl koji ima do tri, ponajprije do dva jednaka ili različita heteroatomena iz skupine koju čine N, O i S, i

- 50 R³⁰ i R³¹ su jednak ili različiti i međusobno neovisno su vodik, (C₁-C₄)-alkil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₁-C₄)-alkil-sulfonil, (C₁-C₄)-hidroksialkil, (C₁-C₄)-aminoalkil, di-(C₁-C₄)-alkilamino-(C₁-C₄)-alkil, -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹ ili -COR³³;

pri čemu

R^{33} je (C₁-C₆)-alkoksi, (C₁-C₄)-alkoksi-(C₁-C₄)-alkil, (C₁-C₄)-alkoksikarbonil-(C₁-C₄)-alkil, (C₁-C₄)-aminoalkil, (C₁-C₄)-alkoksikarbonhil, (C₁-C₄)-alkanoil-(C₁-C₄)-alkil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₂-C₆)-alkenil, (C₁-C₈)-alkil, koji prema potrebi može biti supstituiran s fenilom ili s acetilom, (C₆-C₁₄)-aril, (C₅-C₁₀)-heteroaril, trifluormetil, tetrahidrofuranil ili

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 i R^8 su jednaki ili različiti i oni su vodik ili (C₁-C₆)-alkil, i njihove farmaceutski podnošljive soli i/ili hidrate.

Također, u ovom smislu prednost se daje stentovima koji sadrže spojeve formule (I), u kojoj

R^1 predstavlja tiofen (tienil), naročito 2-tiofen, koji prema potrebi može biti jednostruko ili višestruko supstituiran s halogenim, ponajprije s klorom ili bromom, amino, aminometilom ili (C₁-C₈)-alkilom, ponajprije s metilom, pri čemu (C₁-C₈)-alkilni ostatak prema potrebi, sa svoje strane, može biti jednostruko ili višestruko supstituiran s halogenim, ponajprije s fluorom,

R^2 je jedna od slijedećih skupina:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

pri čemu:

ostatak "A" predstavlja (C₆-C₁₄)-aril, ponajprije (C₆-C₁₀)-aril, naročito fenil ili naftil, a posve posebno povoljno fenil;

ostatak "B" je 5- ili 6-člani aromatski heterocikl, koji ima do 3 heteroatoma i/ili hetero člana lanca, naročito do 2 heteroatoma i/ili hetero člana lanca iz niza koji čine S, N, NO (N-oksidi) i O;

ostatak "D" je zasićen ili djelomično nezasićen 4- do 7-člani heterocikl koji sadrži do tri heteroatoma i/ili hetero člana lanca iz niza koji čine S, SO, SO₂, N, NO (N-oksidi) i O;

ostatak "M" je -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-ili kovalentna veza;

pri čemu

gore definirane skupine "A", "B" i "D" u svakom slučaju mogu biti prema potrebi jednostruko ili višestruko supstituirani s ostatkom iz skupine koju čine halogen; trifluormetil; okso; cijano; nitro; karbamoil; piridil; (C₁-C₆)-alkanoil; (C₃-C₇)-cikloalkanoil; (C₆-C₁₄)-aril-karbonil; (C₅-C₁₀)-heteroaril-karbonil; (C₁-C₆)-alkanoiloksi-metiloksi; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-alkil i (C₃-C₇)-cikloalkil,

pri čemu (C₁-C₆)-alkil i (C₃-C₇)-cikloalkil sa svoje strane prema potrebi mogu biti supstituirani s ostatkom iz skupine koju čine cijano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) i -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁸,

pri čemu

v je 0 ili 1 i

R^{27} , R^{28} i R^{29} su jednaki ili različiti i međusobno neovisno predstavljaju vodik, (C₁-C₄)-alkil ili (C₃-C₇)-cikloalkil, i/ili

R^{27} i R^{28} , odnosno R^{27} i R^{29} zajedno s dušikovim atomom, na koji su oni povezani, tvore zasićen ili djelomično nezasićen 5- do 7-člani heterocikl koji ima do tri, ponajprije do dva jednaka ili različita heteroatoma iz skupine koju čine N, O i S, i

R^{30} i R^{31} su jednaki ili različiti i međusobno neovisno predstavljaju vodik, (C₁-C₄)-alkil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₁-C₄)-alkilsulfonil, (C₁-C₄)-hidroksialkil, (C₁-C₄)-amino-alkil, di-(C₁-C₄)-alkilamino-(C₁-C₄)-alkil, (C₁-C₄)-alkanoil, (C₆-C₁₄)-aril-karbonil, (C₅-C₁₀)-heteroaril-karbonil, (C₁-C₄)-alkilaminokarbonil ili -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 i R^8 su jednaki ili različiti i predstavljaju vodik ili (C₁-C₆)-alkil.

Ovdje se također posebnu prednost daje stentovima koji sadrže spojeve formule (I) u kojoj

R^1 predstavlja tiofen (tienil), naročito 2-tiofen, koji prema potrebi može biti jednostruko ili višestruko supstituiran s halogenim, ponajprije s klorom ili bromom, ili (C₁-C₈)-alkilom, ponajprije s metilom, pri čemu (C₁-C₈)-alkilni ostatak prema potrebi, sa svoje strane, može biti jednostruko ili višestruko supstituiran s halogenim, ponajprije s fluorom,

R^2 je jedna od slijedećih skupina:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,
B-M-,
B-M-B-,
D-M-B-,
pri čemu:

ostatak "A" predstavlja fenil ili naftil, naročito fenil;
ostatak "B" je 5- ili 6-člani aromatski heterocikl, koji ima do 2 heteroatoma iz niza koji čine S, N, NO (N-oksidi) i O;
ostatak "D" predstavlja zasićen ili djelomično nezasićen 5- ili 6-člani heterocikl koji ima do dva heteroatoma i/ili hetero člana lanca iz niza S, SO, SO₂, N, NO (N-oksidi) i O;

ostatak "M" je -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO- ili kovalentna veza;
pri čemu gore definirane skupine "A", "B" i "D" u svakom slučaju prema potrebi mogu biti jednostruko ili višestruko supstituirane s ostatkom iz skupine koju čine halogen; trifluormetil; okso; cijano; piridil; (C₁-C₃)-alkanoil; (C₆-C₁₀)-arilkarbonil; (C₅-C₆)-heteroarilkarbonil; (C₁-C₃)-alkanoiloksimetiloksi; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-alkil; i ciklopropil, ciklopentil ili cikloheksil,
pri čemu (C₁-C₄)-alkil i ciklopropil, ciklopentil ili cikloheksil, sa svoje strane, prema potrebi mogu biti supstituirani s ostatkom iz skupine koju čine: cijano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) i -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹;
pri čemu

v je 0 ili 1, ponajprije 0, i

R²⁷, R²⁸ i R²⁹ su jednak ili različiti i međusobno neovisno su vodik, (C₁-C₄)-alkil ili međutim predstavljaju ciklopropil, ciklopentil ili cikloheksil i/ili

R²⁷ i R²⁸, odnosno R²⁷ i R²⁹ zajedno s dušikovim atomom, na koji su oni povezani, mogu tvoriti zasićen ili djelomično nezasićen 5- do 7-člani heterocikl koji ima do dva jednaka ili različita heteroatoma iz skupine koju čine N, O i S, i

R³⁰ i R³¹ su jednaki ili različiti i međusobno neovisno su vodik, (C₁-C₄)-alkil, ciklopropil, ciklopentil, cikloheksil, (C₁-C₄)-alkilsulfonil, (C₁-C₄)-hidroksialkil, (C₁-C₄)-aminoalkil, di-(C₁-C₄)-alkilamino-(C₁-C₄)-alkil, (C₁-C₃)-alkanoil ili fenil-karbonil,

R³, R⁴, R⁵, R⁵ i R⁸ su jednak ili različiti i oni su vodik ili (C₁-C₆)-alkil

i njihove farmaceutski podnošljive soli i/ili hidrate.

Pri tome, naročito prednost daje se stentovima koji sadrže spojeve formule (I), u kojoj

R¹ predstavlja 2-tiofen, koji prema potrebi može biti supstituiran u položaju 5 s ostatkom iz skupine koju čine klor, brom, metil ili trifluormetil,

R² je jedna od sljedećih skupina:

A-,
A-M-,
D-M-A-,
B-M-A-,
B-,
B-M-,
B-M-B-,
D-M-B-,
pri čemu

ostatak "A" predstavlja fenil ili naftil, naročito fenil;
ostatak "B" je 5- ili 6-člani aromatski heterocikl koji ima do 2 heteroatoma iz niza koji čine S, N, NO (N-oksidi) i O;

ostatak "D" je zasićen ili djelomično nezasićen 5- ili 6-člani heterocikl, koji sadrži dušikov atom i prema potrebi još jedan daljnji heteroatom i/ili hetero član lanca iz niza koji čine S, SO, SO₂ i O; ili ima do dva heteroatoma i/ili hetero član lanca iz niza koji čine S, SO, SO₂ i O;

ostatak "M" je -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO- ili kovalentna veza;
pri čemu

gore definirane skupine "A", "B" i "D" u svakom slučaju prema potrebi mogu biti jednostruko ili višestruko supstituirane s ostatkom iz skupine koju čine halogen; trifluormetil; okso; cijano; piridil; (C₁-C₃)-alkanoil; (C₆-C₁₀)-arilkarbonil; (C₅-C₆)-heteroarilkarbonil; (C₁-C₃)-alkanoiloksimetiloksi; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-alkil; i ciklopropil, ciklopentil ili cikloheksil,

pri čemu (C₁-C₄)-alkil i ciklopropil, ciklopentil ili cikloheksil sa svoje strane prema potrebi mogu biti supstituirani s ostatkom iz skupine koju čine cijano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) i -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹;

pri čemu

v je 0 ili 1, ponajprije 0, i

R²⁷, R²⁸ i R²⁹ su jednaki ili različiti i oni su međusobno neovisno vodik, (C₁-C₄)-alkil ili međutim predstavljaju ciklopropil, ciklopentil ili cikloheksil i/ili

R^{27} i R^{28} , odnosno R^{27} i R^{29} zajedno s dušikovim atomom, na koji su oni povezani, mogu tvoriti zasićen ili djelomično nezasićen 5- do 7- člani heterocikl koji ima do dva jednaka ili različita heteroatoma iz skupine N, O i S, i

R^{30} i R^{31} su jednak ili različiti i oni su međusobno neovisno vodik, (C₁-C₄)-alkil, ciklopropil, ciklopentil, cikloheksil, (C₁-C₄)-alkilsulfonil, (C₁-C₄)-hidroksialkil, (C₁-C₄)-aminoalkil, di-(C₁-C₄)-alkilamino-(C₁-C₄)-alkil, (C₁-C₃)-alkanoil ili fenil-karbonil,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 i R^8 su jednaki ili različiti i oni su vodik ili (C₁-C₄)-alkil, i njihove farmaceutski podnošljive soli i/ili hidrate.

Pri tome, posve naročitu prednost daje se stentovima koji sadrže spojeve formule (I), u kojoj

R^1 predstavlja 2-tiofen koji je u položaju 5 supstituiran s ostatkom iz skupine koju čine klor, brom, metil ili trifluormetil,

R^2 je D-A-; pri čemu

ostatak "A" predstavlja fenilen;

ostatak "D" je zasićen 5- ili 6-člani heterocikl koji je povezan preko dušikovog atoma s "A",

koji u neposrednoj blizini do veznog dušikovog atoma ima karbonilnu skupinu i

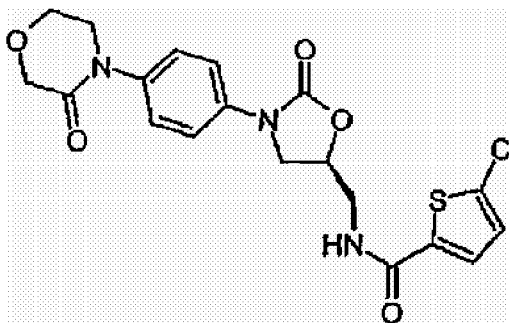
u kojem se jedan ugljikov atom kao član prstena može zamijeniti s heteroatomom iz niza koji čine S, N i O; pri čemu

gore definirana skupina "A" u meta položaju prema mjestu spajanja s oksazolidinomom može biti prema potrebi jednostruko ili dvostruko supstituirana s ostatkom iz skupine koju čine fluor, klor, nitro, amino, trifluormetil, metil ili cijano,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 i R^8 su vodik,

i njihove farmaceutski podnošljive soli i/ili hidrate.

Pri tome, također, posve naročitu prednost daje se stentu koji sadrži spoj iz primjera 44 iz WO 01/47919 slijedeće formule



i njegove farmaceutski podnošljive soli i/ili hidrate.

Što se tiče objavljivanja spojeva formule (I), posebno, na primjer, što se tiče njihove pripreme, izričito se uzima u obzir publikaciju WO 01/47919.

Predloženi izum opisuje upotrebu jednog ili više spojeva formule (I), prema potrebi u kombinaciji s jednom ili više drugih aktivnih tvari za proizvodnju sistema koji oslobađaju sadržani lijek (lijekove), naročito stentova koji sadrže lijek (lijekove).

Osim toga predloženi izum opisuje sistem za oslobađanje, naročito stent, koji sadrži jedan ili više spojeva formule (I), prema potrebi u kombinaciji s jednim ili više dodatnih aktivnih tvari, koji omogućuje ciljano oslobađanje jednog ili više spojeva formule (I), kao i daljnjih, prema potrebi, prisutnih aktivnih tvari na mjestu djelovanja (drug targeting) i stoga je prikladan za profilaksu i/ili za liječenje restenoze i/ili tromboza, naročito nakon PTCA.

Predloženi izum opisuje također postupak za liječenje i/ili profilaksu tromboza i/ili restenoze primjenom jednog ili više spojeva formule (I) u kombinaciji sa stentom. Za tu primjenu spojevi formule (I) se mogu dati sistemski ili ponajprije u obliku stentova koji sadrže spojeve formule (I).

Dok se s dosad raspoloživim aktivnim tvarima i stentovima u svim slučajevima ne može postići zadovoljavajući uspjeh liječenja, nova kombinacija spojeva formule (I) sa stentom omogućuje učinkovito liječenje i/ili profilaksu tromboza i/ili restenoze. S lokalnom aplikacijom spojeva formule (I) u kombinaciji sa stentom moguće je smanjiti dozu lijeka potrebnu za sprečavanje tromboze i/ili restenoze. Time se neželjeni sistemski učinci mogu svesti na minimum. Istovremeno se može povisiti lokalnu koncentraciju i time se može povisiti učinkovitost.

Osim toga, pored aplikacije prema izumu, moguće je sistemsko i/ili lokalno davanje daljnjih aktivnih tvari koje su prikladne za liječenje i/ili za profilaksu tromboza i/ili restenoze, kao što su, na primjer i ponajprije abciximab, eptifibatid, tirofiban, acetilsalicilna kiselina, tiklopidin ili klopogrel. Prednost se daje dodatnom sistemskom liječenju sa spojevima formule (I), naročito oralnim davanjem.

Za proizvodnju sistema koji oslobađaju spojevi formule (I) prema izumu upotrebljavaju se uobičajeni stentovi, pri čemu se osnovno tijelo stenta sastoji iz metala ili iz nerazgradljive plastike, kao što su, na primjer i ponajprije polietilen, polipropilen, polikarbonat, poliuretan i/ili politetrafluoretilen (PTFE). Nadalje, kao osnovno tijelo stentova s različitim konstrukcijama metalne mrežice koje omogućuju različite površine i načine nabiranja upotrebljavaju se oni koji su opisani, na primjer, u WO 01/037761, WO 01/037892.

Ti stentovi se prevlače i/ili pune sa spojevima formule (I). Alternativno, kod nemetalnih stentova ti se spojevi formule (I) mogu izravno ugraditi u materijal koji se upotrebljava za izradu stenta.

Za prevlačenje ili za punjenje sa spojevima formule (I) se miješaju noseći materijali. Pri tome, kao noseći materijali se upotrebljavaju ponajprije polimerni nosači, naročito biološki kompatibilni, biološki nerazgradljivi polimeri ili polimerne smjese, kao na primjer i ponajprije poliakrilati i njihovi kopolimerizati, kao na primjer i ponajprije poli(hidroksietil)metilmetakrilat; polivinil-pirolidon; celulozni ester i eter; fluorirani polimeri kao na primjer i ponajprije PTFE; polivinilacetati i njihovi kopolimeri; umreženi i neumreženi poliuretani, polieter ili poliester; polikarbonat; polidimetilsiloksan. Alternativno, kao polimerni nosači upotrebljavaju se također i biološki kompatibilni, biološki razgradljivi polimeri ili polimerne smjese, kao na primjer i ponajprije polimeri ili kopolimerizati laktida i glikolida, ili kaprolaktona i glikolida; drugi poliesteri; poliortoesteri; polianhidridi; poliaminokiseline; polisaharidi; poliiminokarbonati; polifosfazeni i poli(eter-ester)-kopolimeri.

Kao polimerni nosači prikladne su, nadalje, također i mješavine biološki razgradljivih i/ili biološki nerazgradljivih polimera. S tim mješavinama se optimalno namjesti brzinu oslobađanja aktivne tvari.

Za proizvodnju prevučenih ili popunjenih stentova smjesu spojeva formule (I) i nosača se otopi ponajprije u prikladnim otapalima. Te otopine se zatim nanose na stent različitim tehnikama kao npr. prskanjem, uranjanjem ili premazivanjem. Tako se, nakon završnog ili istovremenog odstranjivanja otapala, dobije stent premazan sa slojem aktivne tvari. Alternativno, smjese spojeva formule (I) i nosača se također mogu rastaliti i nanijeti istim metodama za prevlačenje.

Stentovi se ponajprije prethodno obrade tako da se poveća vanjsku i/ili unutarnju površinu stenta. Time se povisuje mogućnost punjenja i mogu se nanijeti veće količine premaza (aktivne tvari/polimera). Za prethodnu obradu stentova koriste se, na primjer, različite tehnike nagrizanja, ali također i obrade s ionizirajućim zračenjem. Pomoću različitih tehnika u stentovima se također mogu izraditi i mikropore ili cjevčice.

Sadržaj aktivne tvari u stentu prevučenom, odnosno napunjenom sa spojevima formule (I) iznosi u pravilu od 0,001 mas. % do 50 mas. %, ponajprije od 0,01 mas. % do 30 mas. %, posebno povoljno od 0,1 mas. % do 15 mas. %.

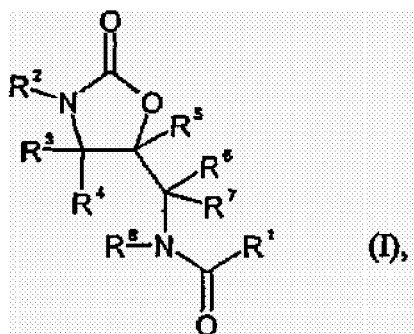
Kod nemetalnih stentova spojevi formule (I) se mogu ugraditi također izravno, na primjer kao talina, u osnovno tijelo stenta. Pri tome se masu polimernog nosača koji sadrži aktivnu tvar preradi uobičajenim postupkom, na primjer postupkom injakcijskog prešanja, u krajnji oblik koji sadrži aktivnu tvar. Pri tome, oslobađanje aktivne tvari se odvija u pravilu zbog difuzije.

Sadržaj aktivne tvari stentova s ugrađenim spojevima formule (I) iznosi u pravilu od 0,001 mas. % do 70 mas. %, ponajprije od 0,01 mas. % do 50 mas. %, posebno povoljno od 0,1 mas. % do 30 mas. %.

Stentovi koji sadrže spojeve formule (I) prevlače se prema potrebi dodatno s membranom. Ta membrana služi, na primjer i ponajprije za kontrolu oslobađanja lijeka i/ili za zaštitu stenta koji sadrži aktivnu tvar od vanjskih utjecaja.

PATENTNI ZAHTEVI

1. Stentovi, **naznačeni time**, da sadrže jedan ili više spojeva formule (I)



u kojoj

R^1 predstavlja 2-tiofen, koji je u položaju 5 supstituiran s ostatkom iz skupine koju čine klor, brom, metil ili trifluormetil,

R^2 je D-A-;

pri čemu

ostatak "A" predstavlja fenilen;

ostatak "D" je zasićen 5- ili 6-člani heterocikl,

koji je preko dušikovog atoma povezan s "A",

koji ima karbonilnu skupinu u neposrednoj blizini do veznog dušikovog atoma i

u kojem ugljik koji je dio prstena može biti zamijenjen s heteroatomom iz niza koji čine S, N i O; pri čemu

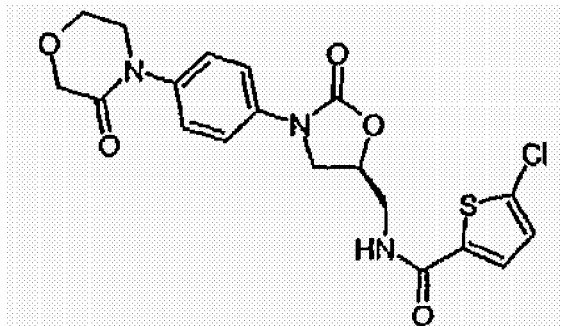
gore definirana skupina "A" u meta položaju prema mjestu koje ju povezuje s oksazolidinonom može biti

prema potrebi jednostruko ili dvostruko supstituirana s ostatkom iz skupine koju čine fluor, klor, nitro, amino, trifluor-metil, metil ili cijano,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 i R^8 predstavljaju vodik,

njihove farmaceutski podnošljive soli, hidrate i/ili njihove smjese.

- Stentovi prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da je to spoj 5-klor-N-((5S)-2-okso-3-[4-(3-okso-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oksazolidin-5-il)metil-2-tiofenkarboksamid formule



njegove farmaceutski podnošljive soli, hidrati i/ili njihove smjese.

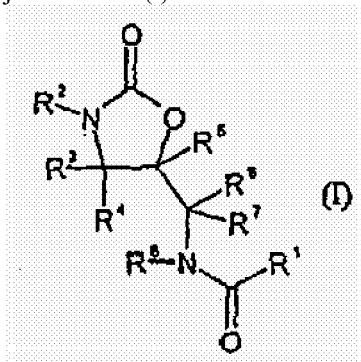
- Stentovi prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačeni time**, da su oni prevučeni s dodatnom membranom.
- Stentovi prema bilo kojem zahtjevu 1 do 3, **naznačeni time**, da oni sadrže još najmanje jednu daljnju aktivnu tvar.
- Stentovi prema bilo kojem zahtjevu 1 do 4, **naznačeni time**, da se oni koriste za liječenje restenoze nakon PTCA.
- Stentovi prema bilo kojem zahtjevu 1 do 4 **naznačeni time**, da se oni koriste za liječenje i/ili profilaksu tromboza nakon PTCA.
- Upotreba spojeva formule (I) definiranih kao u zahtjevu 1, **naznačena time**, da se oni koriste za ili kod proizvodnje stentova.
- Upotreba spojeva formule (I) definiranih kao u zahtjevu 1, **naznačena time**, da se oni koriste za ili kod proizvodnje stentova za liječenje i/ili profilaksu restenoze i/ili tromboza.
- Postupak za proizvodnju stentova, **naznačen time**, da se stentovi prevlače ili pune s jednim ili više spojeva formule (I) definiranih kao u zahtjevu 1.
- Postupak za proizvodnju stentova, **naznačen time**, da se polimerna noseća masa, koja sadrži jedan ili više spojeva formule (I) definiranih kao u zahtjevu 1, oblikuje u stent.
- Postupak za liječenje pacijenata s restenoznim arterijama, **naznačen time**, da se istovremeno primjenjuje jedan ili više spojeva formule (I), definiranih kao u zahtjevu 1, i stent.
- Postupak prema zahtjevu 11, **naznačen time**, da se spojevi formule (I), definirani kao u zahtjevu 1, koji se nalaze u ili na stentu, oslobađaju lokalno.
- Postupak za liječenje i/ili profilaksu restenoze i/ili tromboza, **naznačen time**, da se primjenjuju stentovi prema bilo kojem prethodnom zahtjevu u kombinaciji s lokalnim i/ili sistemskim davanjem drugih aktivnih tvari koje su prikladne za liječenje i/ili profilaksu restenoze i/ili tromboza.

14. Postupak za liječenje i/ili profilaksu restenoze i/ili tromboza, **naznačen time**, da se primjenjuju stentovi prema bilo kojem prethodnom zahtjevu u kombinaciji sa sistemskim davanjem spojeva formule (I), definiranih kao u zahtjevu 1.

5

SAŽETAK

Izum se odnosi na stentove koji sadrže spojeve formule (I)



- 10 na postupke za pripremu tih stentova, kao i na njihovu upotrebu.