



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(51) Int Cl⁷

(11) **319866**

C 07 D 241/44, 215/20, A 61 K 31/47

(13) **B1**

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20012579	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.11.23 PCT/US99/27761
(22)	Inng.dag	2001.05.25	(85)	Videreføringsdag	2001.05.25
(24)	Løpedag	1999.11.23	(30)	Prioritet	1998.11.24, US, 198716
(41)	Alm.tilgj	2001.07.19			
(45)	Meddelt	2005.09.26			
(73)	Innehaver	Aventis Pharmaceuticals Inc, P O Box 6800, NJ08807-0800 BRIDGEWATER, US			
(72)	Oppfinner	Paul E Persons, 526 Charlestown Meadow Drive, Westborough, MA 01581, US Michael Myers, 3, allée du Prieuré, F-78860 Saint-Nom-La-Brèche, FR Martin P Maguire, Cambridge, MA, US Alfred P Spada, 473 Painter Way, Lansdale, PA 19446, US			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, NO			
(54)	Benevnelse	Stentinnretning omfattende kinolin- og kinoksalinforbindelser og anvendelse av slike forbindelser for fremstilling av en stentinnretning for behandling av restenoser.			
(56)	Anførte publikasjoner	WO A 92 20642 WO A 95 21613 WO A 98 31228			
(57)	Sammendrag	Foreliggende oppfinnelse er rettet mot kinolin-/kinoksalinforbindelser som inhiberer blodplateavledet vekstfaktorreseptortyrosinkinase og/eller Lck-tyrosinkinase, mot farmasøytiske preparater som omfatter disse forbindelser og mot anvendelse av disse forbindelser for behandling av en pasient som lider av eller er utsatt for forstyrrelser/tilstander som omfatter cellulær differensiering og proliferasjon ekstracellulær matriks-produksjon eller formidlerfrigivelse, og/eller T-celleaktivering og -proliferasjon.			

Kryssreferanser til beslektede søknader

Dette er en fortsettelse av US patentsøknad nr. 09/198 718, innlevert 24. november 1998, som igjen er en delvis fortsettelse av internasjonal patentsøknad nr.

PCT/US98/10999, innlevert 28. mai 1998, som igjen er en delvis fortsettelse av

- 5 US patentsøknad nr. 08/972 614, innlevert 18. november 1997, og nå forlatt, som igjen er en delvis fortsettelse av US patentsøknad nr. 08/864 455, innlevert 18. mai 1997 og nå forlatt.

Oppfinnelsens bakgrunn

10

1. Oppfinnelsens område

Foreliggende oppfinnelse angår en stentinnretning omfattende kinolin- og kinoksalinforbindelser og anvendelse av slike forbindelser for fremstilling av en stentinnretning for behandling av restenoser. Oppfinnelsens område er således rettet mot

15 inhibering av celleproliferasjon og/eller cellematriksproduksjon og/eller cellebevegelse (kjemotaksis) og/eller T-celleaktivering og -proliferasjon ved anvendelse av kinolin-/kinoksalinforbindelser som er anvendbare proteintyrosinkinaseinhibitorer (TKI).

Cellulær signalisering formidles via et system av interaksjoner som omfatter celle-celle-

20 kontakt eller celle-matrikskontakt eller ekstracellulær reseptor-substratkontakt. Det ekstracellulære signal overføres ofte til andre deler av cellen via en tyrosinkinase-formidlet fosforyleringsbegivenhet som påvirker substratproteiner nedstrøms for det cellemembranbundne signalkompleks. Et spesifikt sett av reseptorenzymer, slik som insulinreseptoren, epidermal vekstfaktorreseptor (EGF-R) eller blodplateavledet vekst-

25 faktorreseptor (PDGF-R), er eksempler på tyrosinkinaseenzymer som deltar i cellulær signalisering. Autofosforylering av enzymet er nødvendig for effektiv enzymformidlet fosforylering av substratproteiner som inneholder tyrosinrester. Disse substrater er kjent for å være ansvarlige for en rekke cellulære begivenheter, innbefattet cellulær proliferasjon, cellulær matriksproduksjon, cellulær migrasjon og apoptose, for å nevne bare noen

30 få.

Det er kjent at et stort antall sykdomstilstander skyldes enten ukontrollert cellereproduksjon eller overproduksjon av matriks eller dårlig regulert, programmert celledød (apoptose). Disse sykdomstilstander omfatter en rekke celletyper og omfatter forstyrrel-

35 ser som leukemi, cancer, glioblastom, psoriasis, inflammatoriske sykdommer, ben-sykdommer, fibrotiske sykdommer, aterosklerose og restenose som opptrer etter angio-

plastikk av kransarteriene, femorale arterier eller nyrearterier, eller fibroproliferativ sykdom som ved artritt og fibrose i lunge, nyre og lever. I tillegg er feilregulerte cellulære proliferasjonstilstander en følge av "bypass"-operasjoner i kransarteriene. Inhibering av tyrosinkinaseaktivitet antas å være nyttig for kontroll av ukontrollert reproduksjon av celler eller overproduksjon av matriks eller dårlig regulert, programmert celledød (apoptose).

Det er også kjent at visse tyrosinkinaseinhibitorer kan interagere med mer enn én type tyrosinkinaseenzym. Flere tyrosinkinaseenzymer er avgjørende for normale kroppsfunksjoner. Det vil f.eks. være uønsket å inhibere insulinvirkningen under de fleste normale forhold. Derfor kan forbindelser som inhiberer PDGF-R-tyrosinkinaseaktivitet i konsentrasjoner lavere enn konsentrasjonene som effektivt inhiberer insulinreseptorkinasen, tilveiebringe verdifulle midler for selektiv behandling av sykdommer som særpreges av celleproliferasjon og/eller cellematriksproduksjon og/eller cellebevegelse (kjemotaksis), f.eks. restenose.

Oppfinnelsens område gjelder modulering og/eller inhibering av celsignalisering, celleproliferasjon, ekstracellulær matriksproduksjon, kjemotaksis, kontroll av unormal cellevekst og cellulære inflammasjonsresponser. Nærmere bestemt anvendes substituerte kinoksalinforbindelser som viser selektiv inhibering av differensiering og proliferasjon eller formidlerfrigivelse ved effektivt å inhibere blodplateavledet vekstfaktorreseptor(PDGF-R)tyrosinkinaseaktivitet og/eller Lck-tyrosinkinaseaktivitet.

2. Rapporterte fremskritt

En rekke litteraturreporter beskriver tyrosinkinaseinhibitorer som er selektive for tyrosinkinasereseptorenzymer som EGF-R eller PDGF-R eller ikke-reseptorassosierte, cytosoliske tyrosinkinaseenzymer som v-abl, p56lck eller c-src. Nyere oversiktsartikler av Spada og Myers (Exp. Opin. Ther. Patents, 1995, 5(8), 805) og Bridges (Exp. Opin. Ther. Patents, 1995, 5(12), 1245) oppsummerer litteraturen for tyrosinkinaseinhibitorer henholdsvis EGF-R-selektive inhibitorer. I tillegg har Law og Lydon oppsummert anticancerpotensialet av tyrosinkinaseinhibitorer (Emerging Drugs: The Prospect For Improved Medicines, 1996, 241-260).

Kjente inhibitorer av PDGF-R-tyrosinkinaseaktivitet omfatter kinolinbaserte inhibitorer rapportert av Maguire et al. (J. Med. Chem. 1994, 37, 2129), og av Dolle et al. (J. Med. Chem., 1994, 37, 2627). En klasse av fenylaminopyrimidinbaserte inhibitorer ble nylig rapportert av Traxler et al. i EP 564409 og av Zimmerman, J.; og Traxler, P. et al.

(Biorg. & Med. Chem. Lett., 1996, 6(11), 1221-1226) og av Buchdunger, E. et al. (Proc. Nat. Acad. Sci., 1995, 92, 2558). Trass i fremskrittene innen feltet er det ingen midler fra disse forbindelsesklasser som er blitt godkjent for anvendelse i mennesker for behandling av proliferativ sykdom.

5

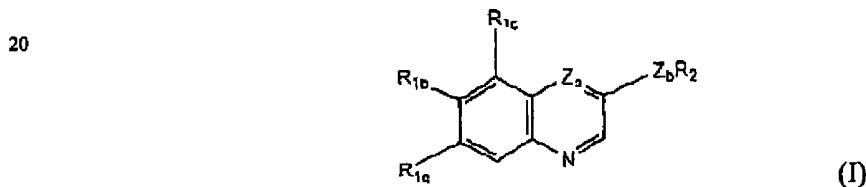
Korrelasjonen mellom den multifaktorielle sykdom restenose og PDGF og PDGF-R er godt dokumentert i den vitenskapelige litteratur. Nyere utviklinger vedrørende vår forståelse av fibrotiske sykdommer i lunge (Antoniades, H.N. et al., J. Clin. Invest., 1990, 86, 1055), nyre og lever (Peterson, T.C., Hepatology, 1993, 17, 486) tyder imidlertid på at også PDGF og PDGF-R spiller en rolle. Glomerulonefritt er f.eks. en hovedårsak til
 10 nyresvikt, og PDGF er blitt vist å være et kraftig mitogen for mesangialceller *in vitro*, som vist av Shultz et al. (Am. J. Physiol., 1988, 255, F674), og av Floege et al. (Clin. Exp. Immun., 1991, 86, 334). Det er blitt rapportert av Thornton, S.C. et al. (Clin. Exp. Immun., 1991, 86, 79) at TNF-alfa og PDGF (erholdt fra humane pasienter med
 15 reumatoid artritt) er de viktigste cytokiner som deltar i proliferasjon av synovialceller. Videre er spesifikke tumorcelletyper, f.eks. glioblastom og Kaposi sarkom, som overuttrykker enten PDGF-proteinet eller -reseptoren blitt identifisert (se Silver, B.J., Bio-Factors, 1992, 3, 217), noe som fører til ukontrollert vekst av cancerceller via en autokrin eller parakrin mekanisme. Det forventes derfor at en PDGF-tyrosinkinaseinhibitor
 20 vil være anvendbar for behandling av en rekke tilsynelatende ubeslektede sykdomstilstander hos mennesket som kan karakteriseres ved at PDGF og/eller PDGF-R deltar i deres etiologi.

En oversikt over rollen til forskjellige ikke-reseptorassosierte tyrosinkinaser, f.eks. p56^{lck} (i det påfølgende betegnet "Lck"), i inflammasjonsforbundne tilstander som omfatter T-celleaktivering og -proliferasjon er gitt av Hanke et al. (Inflamm. Res., 1995, 44, 357), og av Bolen og Brugge (Ann. Rev. Immunol., 1997, 15, 371). Disse inflammasjonstilstander omfatter allergi, autoimmun sykdom, reumatoid artritt og transplantat-rejeksjon. En annen nyere oversiktsartikkel oppsummerer forskjellige klasser av
 30 tyrosinkinaseinhibitorer, innbefattet forbindelser med Lck-inhiberende aktivitet (Groundwater et al., Progress in Medicinal Chemistry, 1996, 33, 233). Inhibitorer av Lck-tyrosinkinaseaktivitet omfatter flere naturlige produkter som er generelt ikke-selektive tyrosinkinaseinhibitorer, f.eks. staurosporin, genistein, visse flavoner og erbstatin. Damnacanthol ble nylig rapportert å være en inhibitor av Lck i det lave nano-
 35 molare området (Faltynek et al., Biochemistry, 1995, 34, 12404). Eksempler på syntetiske Lck-inhibitorer omfatter en serie av dihydroksyisokinolininhibitorer rapportert å ha aktivitet i det lave mikromolare til det submikromolare området (Burke et al., J.

- Med. Chem., 1993, 36, 425); og et kinolinderivat som ble funnet å være mye mindre aktivt, med en IC_{50} for Lck på 610 mikromolar. Forskere har også beskrevet en serie av 4-substituerte kinazoliner som inhiberer Lck i det lave mikromolare til det submikromolare området (Myers et al., WO 95/15758, og Myers et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1997, 7, 417). Forskere hos Pfizer (Hanke et al., J. Biol. Chem., 1996, 271, 695) har beskrevet to spesifikke pyrazolopyrimidininhibitorer som betegnes PP1 og PP2, som har aktivitet i det lave nanomolare området mot Lck og Fyn (en annen kinase fra Src-familien). Ingen Lck-inhibitor er blitt rapportert når det gjelder kinolin- eller kinoksalin-baserte forbindelser. Det forventes derfor at en kinolin- eller kinoksalinbasert inhibitor av Lck-tyrosinkinaseaktivitet kan være anvendbar for behandling av en rekke tilsynelatende ubeslektede sykdomstilstander hos mennesket som kan karakteriseres ved at Lck-tyrosinkinasesignalering inngår i deres etiologi.

Oppsummering av oppfinnelsen

- Foreliggende oppfinnelse er rettet mot en stentinnretning, kjennetegnet ved et polymerbelegg til hvilket det er inkorporert en restenoseinhiberende effektiv mengde av en forbindelse med formel I:



- 25 hvori:
 R_{1a} og R_{1b} er uavhengig av hverandre C_{1-3} -alkoksy
 R_{1c} er hydrogen



- R_3 er hydrogen eller meta-halogen:
 Z_a er N eller CH; og
 Z_b er NH eller O,
 35 eller et N-oxid derav, hydrat derav, solvat derav eller salt derav.

Oppfinnelsen er videre rettet mot anvendelse av en forbindelse med formel I for fremstilling av en stentinnretning for behandling av restenoser, spesielt når restenosen er på et sted for mekanisk skade på en arterievegg frembrakt ved behandling av en aterosklerotisk lesjon ved angioplastikk.

5

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Som anvendt ovenfor og gjennomgående i beskrivelsen av oppfinnelsen, skal følgende begreper forstås å ha følgende betydninger, dersom ikke annet er angitt.

10 Definisjoner

"Pasient" betyr et pattedyr, innbefattet et menneske.

"Effektiv mengde" betyr en mengde av en forbindelse inkorporert i stentinnretningen ifølge foreliggende oppfinnelse som effektivt inhiberer PDGF-R-tyrosinkinaseaktivitet
15 og/eller Lck-tyrosinkinaseaktivitet og således gir den ønskede terapeutiske virkning.

"Promedikament" betyr en form av forbindelsen med formel I som er egnet for tilførsel til en pasient uten unødvendig toksisitet, irritasjon, allergisk respons og lignende, og som er effektiv for den påtenkte anvendelse, innbefattet ketal-, ester- og zwitterion-
20 former. Et promedikament transformeres *in vivo* for erholdelse av utgangsforbindelsen med formelen ovenfor, f.eks. ved hydrolyse i blodet. En grundig diskusjon gis av T. Higuchi og V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, vol. 14, av A.C.S. Symposium Series, og av Edward B. Roche, red., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association og Pergamon press, 1987, som begge
25 inkorporeres heri ved referanse.

"Solvat" betyr en fysisk assosiasjon mellom en forbindelse med formel I og ett eller flere løsningsmiddel-molekyler. Denne fysiske assosiasjon omfatter forskjellige grader av ionisk og kovalent binding, innbefattet hydrogenbinding. I visse tilfeller vil solvatet
30 kunne isoleres, f.eks. dersom ett eller flere løsningsmiddel-molekyler inkorporeres i krystallgitteret til det krystallinske, faste stoff. "Solvat" omfatter både solvater i væskefase og isolerbare solvater. Representative solvater omfatter etanolater, metanolater og lignende. "Hydrat" er et solvat hvori løsningsmiddel-molekylet eller -molekylerne er H₂O.

35

Foretrukne utførelser

En foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning, kjennetegnet ved at;

R_{1a} og R_{1b} er uavhengig av hverandre metoksy eller etoksy,

5 R_{1c} er hydrogen,

R_3 er hydrogen, metafluor, metaklor eller metabrom.

I en annen foretrukken utførelsesform er Z_a N eller CH, og Z_b NH eller O.

10 En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning, kjennetegnet ved et polymerbelegg til hvilket det er inkorporert en restenoseinhiberende effektiv mengde av en forbindelse valgt blant:

6,7-dietoksy-2-fenoksykinoksalin;

2-fenylamino-6,7-dietoksykinoksalin;

15 (6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-(3-fluorfenyl)amin;

2-(3-fluorfenylamino)-6,7-dietoksykinoksalin;

(3-bromfenyl)-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin;

(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)fenylamin; og

(3-klorfenyl)-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin; eller

20 et N-oksid derav, et hydrat derav, et solvat derav, et promedikament derav eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning,

kjennetegnet ved at polymerbelegget omfatter en eller flere polymerer valgt fra gruppen

25 bestående av polycaprolactone, poly(etylen-ko-vinylacetat), poly(vinylacetat) og silikongummi.

En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning,

kjennetegnet ved at det polymere belegget omfatter en eller flere polymerer utvalgt fra

30 gruppen bestående av latekser, uretaner, polysiloksaner og blokk-kopolymerer av styren-etylen/butylene-styren.

En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning,

kjennetegnet ved at det polymere belegg omfatter en eller flere polymerer utvalgt fra

35 gruppen bestående av poly-DL-melkesyre, poly-L-melkesyre, polyortoetere, polyiminokarbonater, alifatiske polykarbonater og polyfosfazener.

En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning, kjennetegnet ved at de polymere belegg ytterligere omfatter en poredanner.

- 5 En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning, kjennetegnet ved at poredanneren er valgt fra gruppen bestående av mikrogranulater av natriumklorid, laktose eller natriumheparin.

- En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning,
10 kjennetegnet ved at poredanneren er utvalgt fra gruppen bestående av polyetylenglykol og kopolymerer av polyetylenoksid/polypropylenoksid.

- En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning, kjennetegnet ved at en hastighetskontrollerende membran påføres over det polymere
15 belegget for å begrense frigivelseshastigheten av forbindelsen med formel I fra polymerbelegget.

- En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning, kjennetegnet ved at det hastighetsbegrensende membran omfatter en poredanner utvalgt
20 fra gruppen bestående av natriumklorid, laktose, natriumheparin, polyetylenglykol, kopolymerer av polyetylenoksid/polypropylenoksid og blandinger av disse.

- En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning, kjennetegnet ved at forbindelsen med formel I inkorporeres i det polymere belegget ved
25 å påføre forbindelsen med formel I til minst en av stentinnretningens overflater for å danne et bioaktivt lag og deretter påføre en eller flere belegg av porøst polymert materiale over dette bioaktive laget.

- En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning,
30 kjennetegnet ved at det porøse polymere materialet omfatter et polyamid, parylen eller parylenderivat.

- En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning, kjennetegnet ved at det porøse polymere materialet påføres ved plasmadeponering.

35

- En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning, kjennetegnet ved at det porøse polymere materialet er valgt fra gruppen bestående av

poly(etylenoksid), poly(etylglykol), poly(propylenoksid), og polymerer av metan, silikon og tetrafluoretylentetrametyldisiloksan.

- En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning, kjennetegnet ved at det polymere belegget er avledet fra en ytterligere
 5 lyspolymeriserbar polyetylenisk umettet akryl- eller metakrylsyreester inneholdende to eller flere akrylat- eller metakrylatgrupper per molekyl eller blandinger av disse.

- En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning, kjennetegnet ved at monomeren er valgt fra gruppen bestående av etylenglykoldiakrylat,
 10 etylenglykoldimetakrylat, trimetylpropantriakrylat, trimetylpropantrimetakrylat, pentaerytritoltetraakrylat, pentaerytritoltetrametakrylat, 1,6-heksandioldimetakrylat og dietylenglykoldimetakrylat.

- En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning, kjennetegnet ved at monomeren er valgt fra gruppen bestående av n-butylakrylat, n-butylmetakrylat, 2-etylheksylakrylat, laurylakrylat og 2-hydroksypropylakrylat.

- En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning, kjennetegnet ved at polymerbelegget omfatter en polymer valgt fra gruppen poly(L-melkesyre), poly(melke-ko-glykolid), poly(hydroksybutyrat), poly(hydroksybutyrat-ko-valerat), polydioksanon, polyortoester, polyanhydrid, poly(glykolsyre), poly(DL-melkesyre), poly(glykolsyre-kotrimetylenkarbonat), polyfosfoester,
 20 polyfosfoesteruretan, poly(aminosyre), cyanakrylater, poly(trimetylenkarbonat), poly(iminkarbonat), poly(eterestere), polyalkylenoksalater, polyfosfazener, fibrin, fibrinogen, cellulose, stivelse, kollagen og hyaluronsyre.

- En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning, kjennetegnet ved at det polymere belegg omfatter en polymer valgt fra gruppen
 30 bestående av polyuretaner, silikoner, polystere, polyolefiner, polyisobutylene og etylenalfaolefinkopolymer, akrylpolymerer og -kopolymerer, vinylhalidpolymerer og -kopolymerer, slik som polyvinylklorid, polyvinyletere, slik som polyvinylmetyleter; polyvinylidenhalider, slik som polyvinylidenfluorid og polyvinylidenklorid; polyakrylnitril, polyvinylketoner, polyvinylaromater, slik som polystyren,
 35 polyvinylestere, slik som polyvinylacetat; kopolymerer av vinylmonomerer med hverandre og olefiner slik som etylenmetylmetakrylatkopolymerer, akrylnitrilstyrenkopolymerer, ABS-resiner og etylenvinylacetatkopolymerer;

polyamider slik som Nylon 66 og polykaprolaktam; alkyresiner, polykarbonater; polyoksymetylen; polyimider, polyetere; epoksyresiner, polyuretaner; rayon; rayontriacetat; cellulose, celluloseacetat, cellulosebutyrat; celluloseacetatbutyrat; cellofan, cellulosenitrat; cellulosepropionat; celluloseetere; og karboksymetylcellulose.

5

Det bør forstås at foreliggende oppfinnelse dekker alle egnede kombinasjoner av de spesielle og foretrukne grupperinger som det vises til heri.

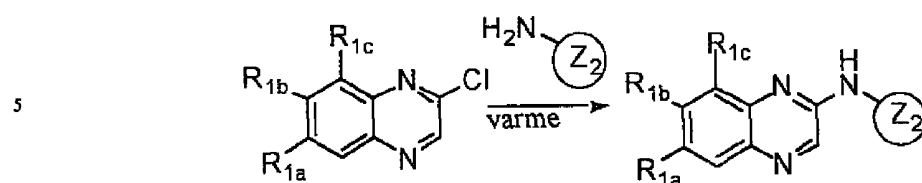
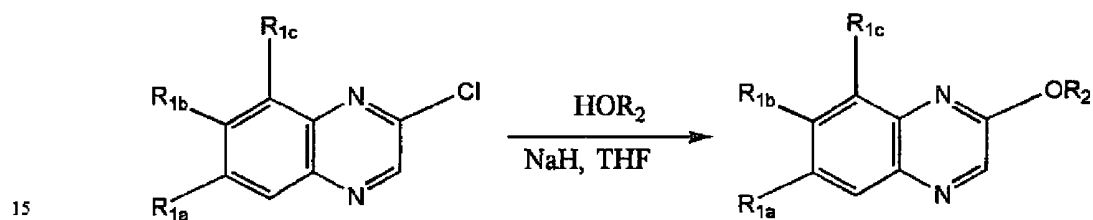
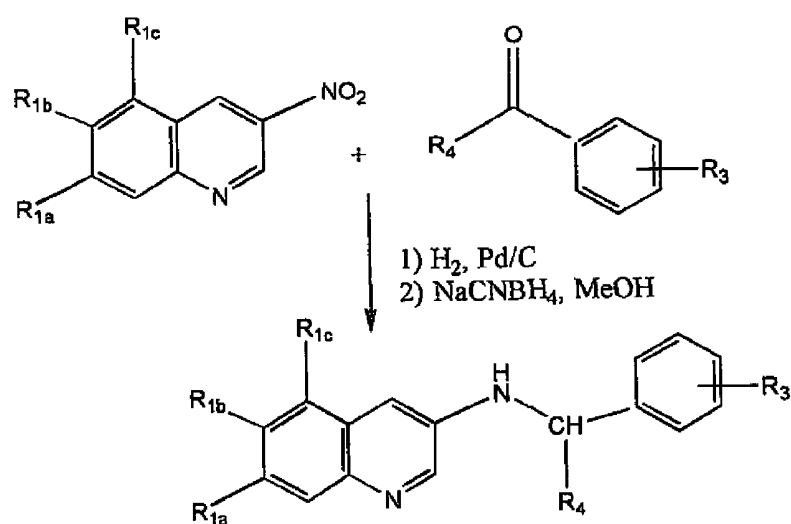
Forbindelsene inkorporert i stentinnretningen ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved å anvende fremgangsmåter kjent innen litteraturen med utgangspunkt i kjente forbindelser eller lett fremstillbare intermediater. Eksempler på generelle fremgangsmåter følger.

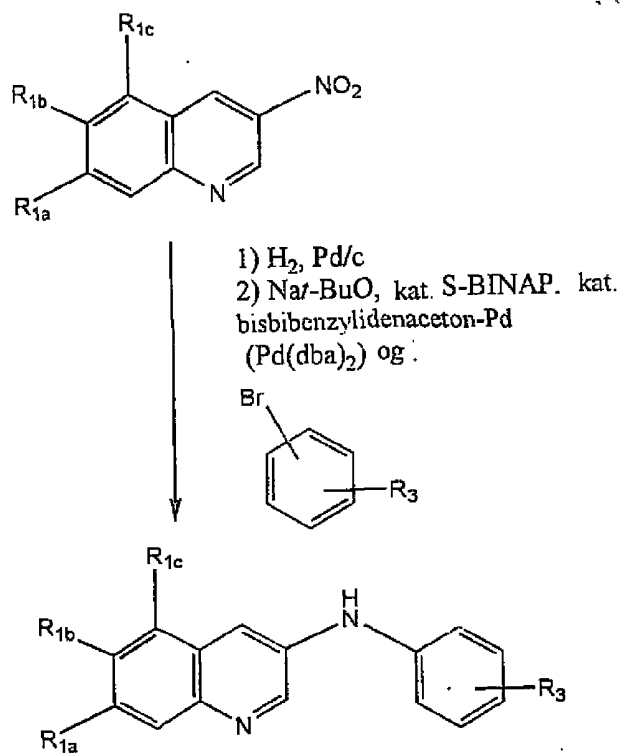
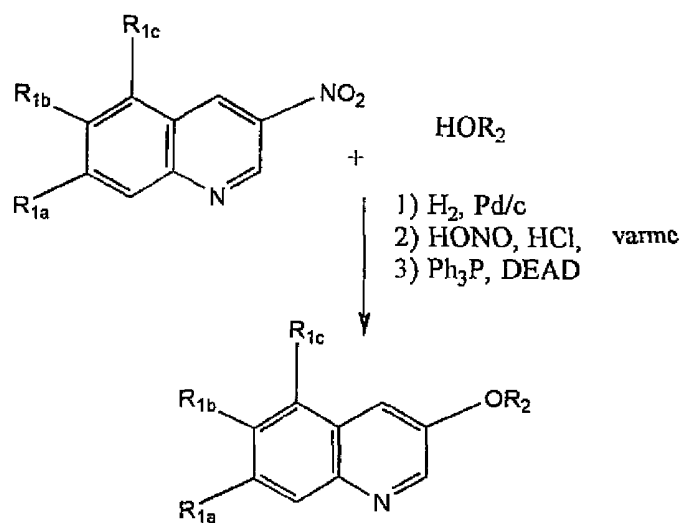
10

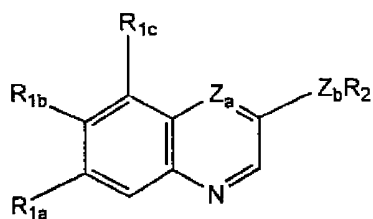
Betegnelsene stent og stentinnretning benyttes om hverandre her i dokumentet.

15

I tillegg fremstilles forbindelser med formel I ifølge de påfølgende reaksjonsskjemaer I-VI, hvori variablene er som beskrevet ovenfor, bortsett fra variabler som en fagperson vil forstå er uforenlige med den beskrevne fremgangsmåte.

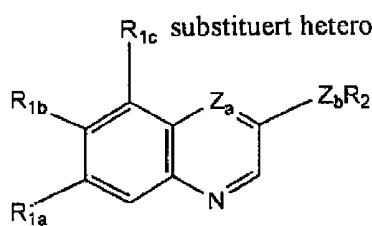
Reaksjonsskjema IReaksjonsskjema IIReaksjonsskjema III

Reaksjonsskjema IVReaksjonsskjema V

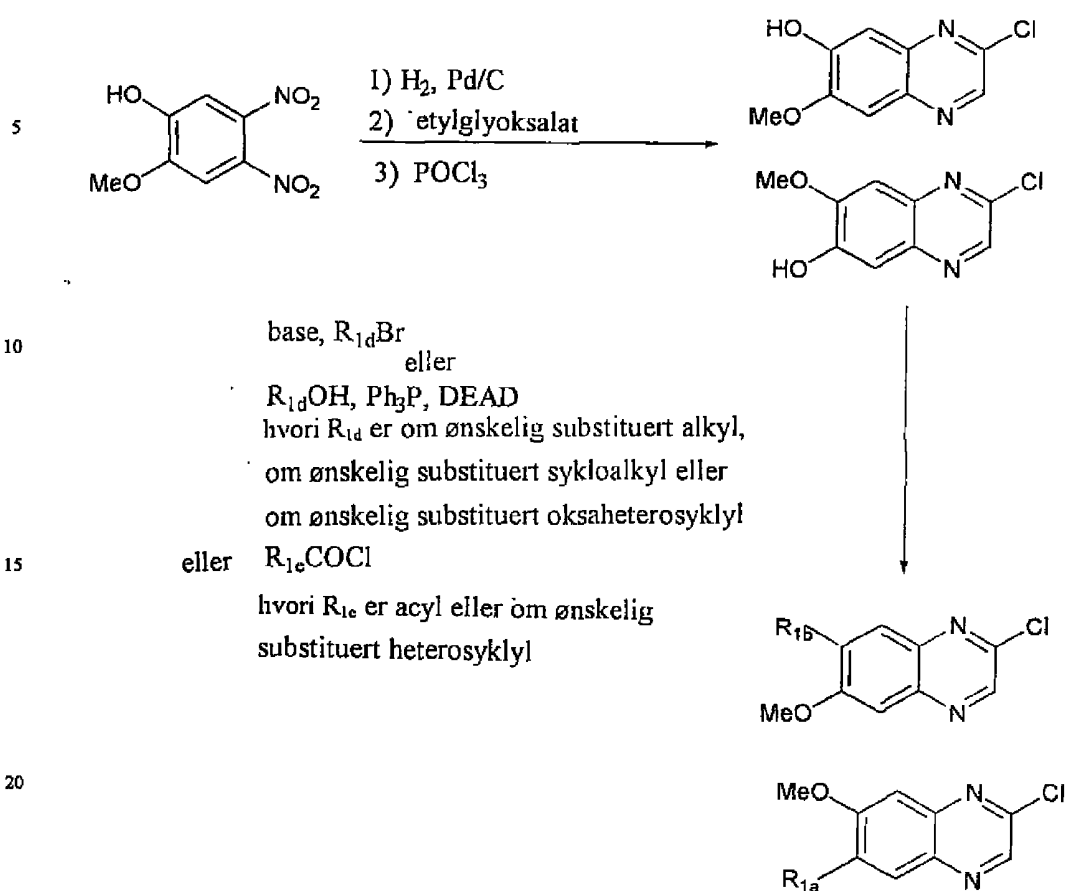
Reaksjonsskjema VI

hvor R_{1a} , R_{1b} eller R_{1c} er lavere alkoksy

- 1) NaSEt
 2) base, $R_{1d}Br$
 eller
 $R_{1d}OH$, Ph_3P , DEAD
 hvor R_{1d} er om ønskelig substituert alkyl,
 om ønskelig substituert sykloalkyl eller
 om ønskelig substituert oksaheterosyklyl
 eller
 $R_{1e}COCl$
 hvor R_{1e} er acyl eller om ønskelig



hvor R_{1a} , R_{1b} eller R_{1c} tilsvarende den lavere alkoksy ovenfor nå er acyloksy, om ønskelig substituert alkoksy, om ønskelig substituert sykloalkyloksy, om ønskelig substituert oksaheterosyklyloksy eller om ønskelig substituert heterosyklylkarbonyloksy

Reaksjonsskjema VII

hvor R_{1a} og R_{1b} er acyloksy, om
 ønskelig substituert alkoksy, om
 ønskelig substituert sykloalkyloksy,
 om ønskelig substituert oksahetero-
 syklyloksy eller om ønskelig
 substituert heterosyklylkarbonyloksy

I. Generelle fremgangsmåter1. Kobling mellom 2-klorsubstituert kinoksalin og aminer eller aniliner

En blanding av 2-klor-6,7-dimetoksykinoksalin (1 ekv.) og et amin (ca. 1 til ca. 5 ekv.)
 35 oppvarmes til mellom ca. 160 og ca. 180 °C i fra ca. 3 timer til over natten. Det mørke-
 brune restmaterialet løses i metanol/metylenklorid (0 %-10 %) og kromatograferes på
 kiselgel ved eluering med heksan/etylacetat eller metanol/metylenklorid (0 %-100 %)

for beholdelse av det ønskede produkt. Det ønskede produkt kan renses videre ved rekrystallisering fra metanol, metylenklorid eller metanol/vann.

2. Kobling mellom 2-klorsubstituert kinoksalin og alkoholer eller fenoler

5 En suspensjon av en alkohol eller et merkaptan (1 ekv.) og natriumhydrid (fra ca. 1 til ca. 3 ekv.) i vannfritt DMF/THF (0 %-50 %) reflukses i 1 time før tilsetning av 2-klor-6,7-dimetoksykinoksalin (1 ekv.). Den resulterende blanding reflukses i fra ca. 1 til ca. 4 timer. Suspensjonen nøytraliseres til pH ca. 5-8 og fordeles mellom metylenklorid og saltlake. Restmaterialet etter avdamping av metylenklorid kromatograferes på kisel-
10 gel ved eluering med heksan/etylacetat eller metanol/metylenklorid (0 %-100 %) for beholdelse av det ønskede produkt.

3. Reduktiv amineringsreaksjon med aminokinoliner og aldehyder eller ketoner

Et på egnet vis substituert 3-aminokinolin (1 ekv.) omrøres med 1 ekv. av det egnede
15 aldehyd eller keton i metanol (eller en annen egnet løsningsmiddelblanding) inntil TLC viser at imindannelsen er fullstendig. Overskudd av NaCNBH_4 eller NaBH_4 eller et annet egnet reduksjonsmiddel tilsettes, og blandingen omrøres inntil TLC viser at det intermediære imin er forbrukt. Blandingens konsentreres, og restmaterialet kromatograferes på kiselgel med heksan/etylacetat (0 %-100 %) eller kloroform/metanol (0 %-
20 20 %) for beholdelse av det ønskede produkt.

4. Koblingsreaksjon mellom 3-aminosubstituerte kinoliner og bromfenylforbindelser

Et på egnet vis substituert 3-aminokinolin (1 ekv.) omrøres med ~ 1,4 ekv. av en sterk
25 base, f.eks. natrium-t-butoksid, 1 ekv. av en egnet bromfenylforbindelse og katalytiske mengder av 2,2'-bis(difenylfosfino)-1-1'-binaftyl (S-BINAP) og bis(dibenzyliden-aceton)palladium ($\text{Pd}(\text{dba})_2$) blandes i et inert, organisk løsningsmiddel, f.eks. toluen, under inert atmosfære, f.eks. argon, og oppvarmes til ca. 80 °C over natten. Blandingens avkjøles, fortynnes med et løsningsmiddel, f.eks. eter, filtreres, konsentreres og
30 kromatograferes med 50 % EtOAc/heksan for beholdelse av det ønskede produkt.

5. Eterdannelse fra 3-hydroksysubstituerte kinoliner via Mitsunobu-betingelser

En THF-løsning av et på egnet vis substituert hydroksykinoksalin (ved ca. 0 til ca. 25 °C) behandles med 1 ekv. av hver av den ønskede alkohol, trifenylfosfin og til slutt
35 dietylazodikarboksyilat (DEAD) eller en egnet ekvivalent. Reaksjonsforløpet følges ved TLC, og ved fullstendig reaksjon (fra ca. 1 til ca. 24 timer) konsentreres blandingen, og restmaterialet kromatograferes på kiselgel for beholdelse av det ønskede produkt.

6. Dealkylering av lavere alkoksylsubstituert kinolin eller kinoksalin og påfølgende alkylering

- Et egnet lavere alkoksylsubstituert kinolin eller kinoksalin (1 ekv.) i DMF behandles med overskudd av natriumetantolat (vanligvis ca. 2 ekv. eller mer), og reaksjons-
- 5 blandingen omrøres under oppvarming i fra ca. 1 til ca. 24 timer. Blandingens fordeles mellom vann og etylacetat. Opparbeiding ved ekstraksjon, om nødvendig etterfulgt av kromatografi, gir det tilsvarende ønskede hydroksylsubstituerte kinolin- eller kinoksalinprodukt.
- 10 Det hydroksylsubstituerte kinolin- eller kinoksalinprodukt kan alkyleres ved å anvende betingelsene for Mitsunobu-reaksjonen, som beskrevet i detalj ovenfor. Alternativt gir enkel alkylering ved anvendelse av fremgangsmåter som er vel kjent innen faget med et reaktivt alkyl- eller benzyhalid, og anvendelse av NaH eller en annen egnet base i et egnet løsningsmiddel, det ønskede alkylerte produkt.

15

7. Oksidasjon av et nitrogen i et kinolin eller kinoksalin til det tilsvarende N-oksidi

- En imin(=N-)gruppe i en kinolin- eller kinoksalinforbindelse med formel I kan overføres til den tilsvarende forbindelse hvori imingruppen er oksidert til et N-oksidi, fortrinnsvis ved reaksjon med en persyre, f.eks. pereddiksyre, i eddiksyre eller m-klorperoksybenzosyre i et inert løsningsmiddel, f.eks. diklormetan, ved en temperatur fra
- 20 omtrent romtemperatur til reflux, fortrinnsvis ved forhøyet temperatur.

- Forbindelsene inkorporert i stentinnretningen ifølge foreliggende oppfinnelse er anvendbare i form av fri base eller syre eller i form av et farmasøytisk aksepterbart salt
- 25 derav. Alle former ligger innenfor oppfinnelsens område.

- Dersom forbindelsen inkorporert i stentinnretningen ifølge foreliggende oppfinnelse er substituert med en basisk gruppe, dannes syreaddisjonssalter, som ganske enkelt er en mer hendig form for anvendelse, og i praksis tilsvarer anvendelse av saltformen
- 30 anvendelse av den frie baseform. Syrene som kan anvendes for fremstilling av syreaddisjonssaltene, omfatter fortrinnsvis syrer som ved kombinasjon med den frie base gir farmasøytisk aksepterbare salter, det vil si salter hvis anioner er ikke-toksiske for pasienten i farmasøytiske doser av saltene, slik at de fordelaktige inhiberende virkninger på PDGF som besittes av den frie base ikke svekkes ved bivirkninger som
- 35 kan tilskrives anionene. Selv om farmasøytisk aksepterbare salter av de basiske forbindelser foretrekkes, er alle syreaddisjonssalter anvendbare som kilder for den frie baseform, selv om det angjeldende salt i seg selv kun er ønskelig som et intermediært

produkt, f.eks. dersom saltet dannes kun for rensings- og identifiseringsformål, eller dersom det anvendes som et intermediat for fremstilling av et farmasøytisk aksepterbart salt ved ionebytterfremgangsmåter. Farmasøytisk aksepterbare salter som ligger innenfor oppfinnelsens område, er salter avledet fra følgende syrer: mineralsyrer som

5 saltsyre, svovelsyre, fosforsyre og sulfaminsyre; og organiske syrer som eddiksyre, sitronsyre, melkesyre, vinsyre, malonsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, sykloheksylsulfaminsyre, kininsyre og lignende. De tilsvarende syreaddisjonssalter omfatter følgende: hydrohalider, f.eks. hydroklorid og hydrobromid, sulfat, fosfat, nitrat, sulfamat, acetat, sitrat, laktat, tartrat, malonat,

10 oksalat, salisylat, propionat, suksinat, fumarat, maleat, metylen-bis- β -hydroksynaftoater, gentisater, mesylater, isetionater og di-p-toluoyltartratmetansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat, sykloheksylsulfamat og kininat.

Ifølge en ytterligere utførelse fremstilles syreaddisjonssalter av forbindelsene ved

15 reaksjon mellom den frie base og en egnet syre, ved anvendelse eller tilpasning av kjente fremgangsmåter. For eksempel fremstilles syreaddisjonssaltene av forbindelsene enten ved å løse den frie base i en vandig løsning eller en vann-alkoholløsning eller andre egnede løsningsmidler som inneholder den ønskede syre, og isolering av saltet ved inndamping av løsningen, eller ved reaksjon mellom den frie base og syren i et

20 organisk løsnings-middel, hvor saltet utskilles direkte eller kan erholdes ved konsentrering av løsningen.

Forbindelsene kan regenereres fra syreaddisjonssaltene ved anvendelse eller tilpasning av kjente fremgangsmåter. For eksempel kan utgangsf forbindelser regenereres fra

25 syreaddisjonssaltene ved behandling med en base, f.eks. vandig natriumbikarbonatløsning eller vandig ammoniakk-løsning.

Dersom forbindelsen er substituert med en sur gruppe, kan baseaddisjonssalter dannes, og disse er ganske enkelt er en mer hendig form for anvendelse, og i praksis vil

30 anvendelse av saltformen tilsvare anvendelse av den frie syreform. Basene som kan anvendes for fremstilling av baseaddisjonssaltene, omfatter fortrinnsvis baser som ved kombinasjon med den frie syre danner farmasøytisk aksepterbare salter, det vil si salter hvis kationer er ikke-toksiske for dyreorganismen i farmasøytiske doser av saltene, slik at de fordelaktige inhiberende virkninger på PDGF som besittes av den frie syre ikke

35 svekkes av bivirkninger som kan tilskrives kationene. Farmasøytisk aksepterbare salter, innbefattet f.eks. salter av alkalimetaller og alkaliske jordmetaller, innenfor oppfinnelsens område er salter avledet fra følgende baser: natriumhydrid, natrium-

hydroksid, kaliumhydroksid, kalsiumhydroksid, aluminiumhydroksid, litiumhydroksid, magnesiumhydroksid, sinkhydroksid, ammoniakk, trimetylammoniakk, tri-etylammioniakk, etylendiamin, n-metylglukamin, lysin, arginin, ornitin, cholin, N,N'-di-benzyletylendiamin, klorprokain, dietanolamin, prokain, n-benzylfenetylamin, dietyl-amin, piperazin, tris(hydroksymetyl)aminometan, tetrametylammoniumhydroksid og lignende.

Metalsalter av forbindelsene kan erholdes ved å sette et hydrid, hydroksid, karbonat eller en tilsvarende reaktiv forbindelse av det valgte metall i et vandig eller organisk løsningsmiddel i forbindelse med den frie syreform av forbindelsen. Det anvendte vandige løsningsmiddel kan være vann eller en blanding av vann og et organisk løsningsmiddel, fortrinnsvis en alkohol som metanol eller etanol, et keton som aceton, en alifatisk eter som tetrahydrofuran, eller en ester som etylacetat. Slike reaksjoner utføres normalt ved romtemperatur, men de kan om ønskelig utføres under oppvarming.

Aminsalter av forbindelsene kan erholdes ved å sette et amin i et vandig eller organisk løsningsmiddel i forbindelse med den frie syreform av forbindelsen. Egnede vandige løsningsmidler omfatter vann og blandinger av vann og alkoholer, f.eks. metanol eller etanol, etere som tetrahydrofuran, nitriler som acetonitril eller ketoner som aceton.

Aminosyresalter kan fremstilles på tilsvarende måte.

Forbindelsene kan regenereres fra baseaddisjonssaltene ved anvendelse eller tilpasning av kjente fremgangsmåter. For eksempel kan utgangsf forbindelser regenereres fra baseaddisjonssaltene ved behandling med en syre, f.eks. saltsyre.

Samtidig som salter av forbindelser er anvendbare i seg selv som aktive forbindelser, er de også anvendbare for rensing av forbindelsene, f.eks. ved å utnytte løselighetsforskjeller mellom saltene og utgangsf forbindelsene, biprodukter og/eller utgangsmaterialer ved teknikker vel kjent blant fagfolk.

Forbindelsene kan inneholde asymmetriske sentre. Disse asymmetriske sentre kan uavhengig av hverandre foreligge i enten *R*- eller *S*-konfigurasjon. Det vil også være åpenbart for fagfolk at visse forbindelser med formel I kan fremvise geometrisk isomeri. Geometriske isomerer omfatter *cis*- og *trans*-formene av forbindelser, det vil si forbindelser som har alkenylgrupper eller

-substituentene i ringsystemene. I tillegg omfatter bisykloringsystemer *endo*- og *ekso*-isomerer. Forbindelsene omfatter de enkelte geometriske isomerer, stereoisomerer og enantiomerer, samt blandinger av disse.

- 5 Slike isomerer kan separeres fra blandinger av disse ved å anvende eller tilpasse kjente fremgangsmåter, f.eks. kromatografiske teknikker og rekrySTALLISERINGSTEKNIKKER, eller de kan fremstilles hver for seg fra egnede isomerer av intermediatene, f.eks. ved å anvende eller tilpasse fremgangsmåter som beskrives heri.
- 10 Utgangsmaterialene og intermediatene fremstilles ved anvendelse eller tilpasning av kjente fremgangsmåter, f.eks. fremgangsmåter som beskrevet i referanseeksemplene, eller åpenbare kjemiske ekvivalenter av disse, eller ved fremgangsmåter beskrevet heri.

- Foreliggende oppfinnelse eksemplifiseres videre uten begrensning av de påfølgende
- 15 illustrerende eksempler, som beskriver fremstilling av forbindelsene inkorporert i stentinnretningene ifølge oppfinnelsen.

- Videre er de påfølgende eksempler representative for fremgangsmåtene som anvendes for syntese av forbindelsene inkorporert i stentinnretningen ifølge foreliggende
- 20 oppfinnelse.

Eksempel 1

2-(3-fluorfenylamino)-6,7-dietoksykinoksalin

Til 0,25 g (0,989 mmol) 2-klor-6,7-dietoksykinoksalin tilsettes 2 ml m-fluoranilin.

- 25 Denne blandingen oppvarmes under nitrogen over natten til 120 °C. Den resulterende blanding kromatograferes (30:1 CH₂Cl₂:EtOH) for erholdelse av delvis rensset produkt. Dette fast stoff tritureres med etylacetat for erholdelse av 0,175 g av produktet som et brungult, fast stoff i 54,1 % utbytte (smp. 193 °C). Analyse: beregnet for C₁₈H₁₈N₃O₂F • 0,25 H₂O: C 65,15; H 5,62; N 12,66; funnet: C 65,30; H 5,30; N 12,41.

30

Eksempel 2

2-anilino-6-metoksykinoksalinhydroklorid

2-klor-6-metoksykinoksalin (0,93 g, 4,8 mmol) under argon tilsettes anilin (1,3 ml, 14,3 mmol). Reaksjonsblandingen oppvarmes til 120 °C i 2 timer og så til 150 °C i

- 35 1,5 timer. Blandingen avkjøles, og CH₂Cl₂ tilsettes. Den resulterende suspensjon omrøres, og det oransjefargede, faste stoff frafiltreres, vaskes med CH₂Cl₂/Et₂O og omrøres

så kraftig i H₂O i 40 minutter, filtreres og vaskes med Et₂O for erholdelse av et lysegult, fast stoff.

De påfølgende forbindelser fremstilles på tilsvarende måte med utgangspunkt i de
5 egnede utgangsmaterialer.

2-(3-karbamoylfenylamino)-6-metoksykinoksalin, smp. 247 °C. Analyse: beregnet for C₁₆H₁₄N₄O₂•0,25 H₂O: C 64,31; H 4,89; N 18,75; funnet: C 64,24; H 5,04; N 18,75.

10 2-(2-fluorfenylamino)-6,7-dietoksykinoksalin, smp. 184 °C. Analyse: beregnet for C₁₈H₁₈FN₃O₂: C 66,04; H 5,54; F 5,80; N 12,84; funnet: C 65,75; H 5,61; N 12,68.

2-(3-trifluormetylfenylamino)-6,7-dietoksykinoksalin, smp. 158 °C. Analyse: beregnet for C₁₉H₁₈F₃N₃O₂: C 60,47; H 4,81; F 15,10; N 11,14; funnet: C 60,27; H 4,84; N 10,97.

15 (6-metoksykinoksalin-2-yl)-(3-metylfenyl)amin, smp. 133-135 °C. Analyse: beregnet for C₁₆H₁₅N₃O: C 72,43; H 5,70; N 15,84; funnet: C 72,43; H 5,79; N 15,77.

6-metoksy-2-fenylaminokinalin, smp. 152-153 °C. Analyse: beregnet for
20 C₁₅H₁₃N₃O: C 71,70; H 5,21; N 16,72; funnet: C 71,70; H 5,16; N 16,80.

2-anilino-6-etoksykinoksalin, smp. 118-120 °C. Analyse: beregnet for C₁₆H₁₅N₃O•0,63 H₂O: C 69,48; H 5,92; N 15,19; funnet: C 69,24; H 5,97; N 15,14.

25 2-(3-metoksyfenylamino)-6,7-dietoksykinoksalin, smp. 173 °C. Analyse: beregnet for C₁₉H₂₁N₃O₃: C 67,24; H 6,24; N 12,38; funnet: C 67,02; H 6,23; N 12,21.

2-(4-fluorfenylamino)-6,7-dietoksykinoksalin, smp. 242 °C. Analyse: beregnet for C₁₈H₁₈FN₃O₂•0,50 H₂O: C 64,27; H 5,69; N 12,49; funnet: C 64,21; H 5,39; N 12,24.

30 2-fenylamino-6,7-dietoksykinoksalin, smp. 239 °C.

(6,7-dietoksykinoksalin-2-yl)-(3-fluorfenyl)amin, smp. 99-100 °C. Analyse: beregnet for C₁₆H₁₄FN₃O₂: C 64,21; H 4,71; F 6,35; N 14,04; funnet: C 64,35; H 4,61; N 13,84.

35 2-(3-fluorfenylamino)-6,7-dietoksykinoksalin, smp. 193 °C. Analyse: beregnet for C₁₈H₁₈FN₃O₂•0,25 H₂O: C 65,15; H 5,62; N 12,66; funnet: C 65,30; H 5,30; N 12,41.

(3-bromfenyl)-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin, smp. 197-198 °C. Analyse: beregnet for $C_{16}H_{14}BrN_3O_2$: C 53,35; H 3,92; Br 22,18; N 11,67; funnet: C 53,39; H 3,82; N 11,64.

- 5 (6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)fenylamin, smp. 88-90 °C. Analyse: beregnet for $C_{16}H_{15}N_3O_2$: C 68,31; H 5,37; N 14,94; funnet: C 68,02; H 5,52; N 14,91.

- (3-klorfenyl)-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin, smp. 187-188 °C. Analyse: beregnet for $C_{18}H_{14}ClN_3O_2$: C 60,86; H 4,47; Cl 11,23; N 13,31; funnet: C 60,85; H 4,59; N 13,26.

Eksempel 3

2-benzylamino-6,7-dietoksykinoksalin

- Til 0,3 g (1,19 mmol) 2-klor-6,7-dietoksykinoksalin tilsettes 2 ml benzylamin. Denne blandingen oppvarmes under nitrogen over natten til 120 °C. Den resulterende blanding fordeles mellom CH_2Cl_2 og mettet $NaHCO_3$ -løsning. Det organiske sjikt konsentreres, og restmaterialet kromatograferes (30:1 CH_2Cl_2 :EtOH) for erholdelse av 0,337 g av produktet som et gult, fast stoff i 87,6 % utbytte (smp. 136 °C). Analyse: beregnet for $C_{19}H_{21}N_3O_2$: C 70,57; H 6,54; N 12,99; funnet: C 70,54; H 6,66; N 12,80.

De følgende forbindelser fremstilles på tilsvarende måte med utgangspunkt i egnede utgangsmaterialer.

- (3-brombenzyl)-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin, smp. 199-206 °C. Analyse: beregnet for $C_{17}H_{16}BrN_3O_2$: C 54,56; H 4,31; Br 21,35; N 11,23; funnet: C 49,90; H 4,00; N 10,14.

Benzyl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin, smp. 210-214 °C. Analyse: beregnet for $C_{17}H_{17}N_3O_2$: C 69,14; H 5,80; N 14,23; funnet: C 61,78; H 5,47; N 12,64.

2-benzylamino-6,7-dietoksykinoksalin, smp. 136 °C. Analyse: beregnet for $C_{19}H_{21}N_3O_2$: C 70,57; H 6,55; N 12,99; funnet: C 70,54; H 6,66; N 12,80.

Eksempel 4

- 2-((R)- α -metylbenzylamino)-6,7-dietoksykinoksalin

Til 0,3 g (1,19 mmol) 2-klor-6,7-dietoksykinoksalin tilsettes 2 ml (R)-(+)- α -metylbenzylamin. Denne blandingen oppvarmes i 3 dager under nitrogen til 120 °C. Den

resulterende blanding fordeles mellom CHCl_3 og mettet NaHCO_3 -løsning. Det organiske sjikt konsentreres, og restmaterialet kromatograferes (30:1 CH_2Cl_2 :EtOH) for erholdelse av 0,118 g av produktet som et gult, fast stoff i 29,4 % utbytte (smp. 53-56 °C). Analyse: beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C 70,26; H 6,93; N 12,29; funnet: C 70,56; H 6,80; N 12,35.

Den følgende forbindelse fremstilles på tilsvarende måte med utgangspunkt i egnet utgangsmateriale.

2-((S)- α -metylbenzylamino)-6,7-dietoksykinoksalin, smp. 55-58 °C. Analyse: beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C 70,26; H 6,93; N 12,29; funnet: C 70,49; H 6,89; N 12,23.

Eksempel 5

2,7-bis-sykloheksyloksy-6-metoksykinoksalin

Til en løsning i DMF (5 ml) av NaH (0,32 g, 8 mmol) under argon tilsettes dråpevis sykloheksanol (0,7 ml, 6,7 mmol). Blandingen omrøres ved romtemperatur i 25 minutter, hvorefter 2-klor-6,7-dimetoksykinoksalin tilsettes porsjonsvis. Reaksjonsblandingen omrøres i 15 minutter ved romtemperatur, ved 90 °C i 2 timer og ved 110 °C i 1 time. Blandingen avkjøles, tilsettes H_2O og fordeles mellom EtOAc og H_2O . Det organiske sjikt vaskes med H_2O og saltlake, tørkes (MgSO_4) og kromatograferes (10 % EtOAc/heksaner) for erholdelse av et voksaktig, hvitt, fast stoff (smp. 75-78 °C). Analyse: beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$: C 70,76; H 7,92; N 7,86; funnet: C 70,81; H 7,79; N 7,70.

Følgende forbindelser fremstilles på tilsvarende måte med utgangspunkt i egnede utgangsmaterialer.

2-fenoksy-6-metoksykinoksalin, smp. 79-81 °C.

6,7-dietoksy-2-fenoksykinoksalin, smp. 130-131 °C. Analyse: beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: C 69,66; H 5,85; N 9,03; funnet: C 69,53; H 5,82; N 8,91.

Eksempel 6

Sykloheksyl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylmetyl)amin

Til en 0,067 M løsning av 6,7-dietoksy-2-kinoksalinkarboksaldehyd i 2:1 MeOH/1,2-dikloretan (7,5 ml, 0,5 mmol) tilsettes sykloheksylamin (0,11 ml, 0,9 mmol). Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur over natten, hvorefter NaBH_4

(0,038 g, 1 mmol) tilsettes, og reaksjonsblandingen omrøres over natten. Blandingen konsentreres så og kromatograferes (50 % EtOAc/heksaner - ca. 5 % MeOH i 50 % EtOAc/heksaner). Oljen løses i EtOAc/heksaner og behandles med HCl i EtOH. Den resulterende løsning konsentreres, og fast materiale tritureres med isopropanol for
 5 erholdelse av et hvitt, fast stoff etter tørking under vakuum ved 60 °C (smp. 185-190 °C, decomp.). Analyse: beregnet for $C_{17}H_{23}N_3O_2 \cdot HCl$: C 60,44; H 7,16; N 12,44; funnet: C 60,48; H 6,88; N 12,07.

Eksempel 7

10 Sykloheksyl-(6-metoksy-7-morfolin-4-yl-kinoksalin-2-yl)amin

Denne fremstilling er basert på en tilpasning av fremgangsmåten beskrevet av Buchwald et al., J Am. Chem. Soc., 1996, 118, 7215. Til en løsning i toluen av 2-sykloheksylamino-6-metoksy-7-bromkinoksalin (0,1 g, 0,3 mmol) under argon tilsettes morfolin (0,1 g, 0,3 mmol), natrium-tert.-butoksid (0,04 g, 0,42 mmol), S(-)-BINAP
 15 (kat., 0,001 g) og $Pd(dba)_2$ (kat., 0,001 g). Reaksjonsblandingen oppvarmes til 80 °C over natten. Blandingen avkjøles, fortynnes med Et_2O , filtreres, konsentreres og kromatograferes (50 % EtOAc/heksaner). Produktet rekrystalliseres fra EtOAc/heksaner for erholdelse i to porsjoner av et gult, fast stoff (smp. 194-196 °C). Analyse: beregnet for $C_{19}H_{26}N_4O_2$: C 66,64; H 7,65; N 16,36; funnet C 66,60; H 7,60; N 16,51.

20

Eksempel 8

3-sykloheksyloksy-6,7-dimetoksykinolin

Til THF (30 ml) ved 0 °C tilsettes 3-hydroksy-6,7-dimetoksykinolin (0,237 g, 1,15 mmol), sykloheksanol (0,347 g, 3,46 mmol) og Ph_3P (0,908 g, 3,46 mmol). Di-
 25 etylazodikarbonsylat tilsettes porsjonsvis inntil løsningen oppnår en vedvarende dyp rød farge (0,663 g, 3,81 mmol). Etter 4 timer konsentreres løsningen, og restmaterialet kromatograferes (50 % EtOAc i heksaner). Produktet rekrystalliseres fra isopropanol/heksaner som HCl-saltet som et hvitt, fast stoff (smp. 229-232 °C, decomp.).

30 Eksempel 9

2-anilino-6-kinoksalinol

Ved fremgangsmåten til Feutrill, G.I., Mirrington, R.N., Tet. Lett., 1970, 1327, overføres arylmetyleteren til fenolderivatet. Til 2-anilino-6-metoksykinoksalin (0,27 g, 1,07 mmol) under argon i DMF tilsettes natriumsaltet av etantol (0,19 g, 2 mmol).
 35 Reaksjonsblandingen oppvarmes til 110 °C over natten. Blandingen konsentreres og fordeles mellom EtOAc og H_2O /5 % vinsyre, slik at pH i det vandige sjikt er ca. 4. Det organiske sjikt vaskes med H_2O (4 x) og så med 2,5 % NaOH (4 x). De basiske lag slås

sammen, vaskes med EtOAc (2 x), surgjøres med 5 % vinsyre og vaskes med flere porsjoner EtOAc. De organiske sjikt slås sammen, vaskes med saltlake, tørkes (Na_2SO_4) og konsentreres. Det resulterende faste stoff kromatograferes (50 % EtOAc/heksaner). En analytisk prøve erholdes ved å triture produktet med Et_2O for erholdelse av et gult pulver (smp. 211-213 °C). Analyse: beregnet for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$: C 70,88; H 4,67; N 17,71; funnet: C 70,64; H 4,85; N 17,58.

Eksempel 10

Fenyl-[6-(tetrahydrofuran-3-(*R*)-yløksy)kinoksalin-2-yl]amin

10 Til THF ved 0 °C under argon tilsettes 2-anilino-6-kinoksalinol (0,23 g, 0,97 mmol), (*S*)-(+)-3-hydroksytetrahydrofuran (0,086 ml, 1,3 mmol) og trifenylfosfin (0,31 g, 1,2 mmol). DEAD (0,18 ml, 1,2 mmol) tilsettes porsjonsvis. Reaksjonsblandingen oppvarmes til romtemperatur og omrøres i 1,5 timer. Blandingen konsentreres og fordeles mellom EtOAc og H_2O . Det organiske sjikt vaskes med H_2O og saltlake, tørkes
15 (MgSO_4) og konsentreres. Den resulterende gule olje kromatograferes (50 % EtOAc/heksaner) og løses i Et_2O /IPA (isopropanol). En løsning av $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ tilsettes dråpevis, og det resulterende rødoransje pulver tørkes under vakuum. Pulveret overføres til fri base ved omrøring i MeOH med vasket (3 x H_2O , 5 x MeOH) basisk ionebytterresin. Blandingen omrøres i 30 minutter, filtreres, konsentreres og rekrystalliseres fra
20 EtOAc/heksaner for erholdelse i to porsjoner av produktet (smp. 173-175 °C). Analyse: beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$: C 70,35; H 5,57; N 13,67; funnet: C 70,19; H 5,60; N 13,66.

Eksempel 11

2-anilino-6-isopropoksykinoksalinhydroklorid

25 Til NaH (0,033 g, 0,84 mmol) under argon tilsettes 1 ml DMF. 2-anilino-6-kinoksalinol (0,1 g, 0,42 mmol) i 1,5 ml DMF tilsettes porsjonsvis. Etter 30 minutter tilsettes 2-brompropan dråpevis, og løsningen oppvarmes til 50 °C i 1,5 timer. Den avkjølte reaksjonsblanding tilsettes vann og fordeles mellom EtOAc og H_2O , vaskes med H_2O (3 x) og saltlake, tørkes (MgSO_4) og konsentreres. Det resulterende restmaterialet
30 kromatograferes (30 % EtOAc/heksan) for erholdelse av 0,05 g dialkylert produkt og 0,1 g av den ønskede forbindelse. En analytisk prøve av HCl -saltet erholdes ved tilsetting av IPA/ HCl til en Et_2O /IPA-løsning til den frie base for erholdelse av HCl -saltet (smp. 205-210 °C, decomp.). Analyse: beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}\cdot\text{HCl}$: C 64,65; H 5,74; N 13,31; funnet: C 64,51; H 5,90; N 13,09.

Eksempel 123-sykloheksyloksy-6,7-dimetoksykinoksalin-1-oksid

En blanding av 2-sykloheksyloksy-6,7-dimetoksykinoksalin (110 mg, 0,38 mmol) og metaklorbenzopersyre (70 %, 113 mg, 0,46 mmol) i 10 ml metylenklorid omrøres ved romtemperatur i én dag. Løsningen etter filtrering konsentreres, og restmaterialet kromatograferes på kiselgel (20 % etylacetat/heksan) for erholdelse av det ønskede produkt (smp. 167-169 °C).

Trans-4-(6,7-dimetoksy-4-oksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksanol (smp. 220-222 °C) fremstilles på tilsvarende måte. Analyse: beregnet for $C_{16}H_{21}N_3O_4 \cdot 0,2 H_2O$: C 59,42; H 6,69; N 12,99; funnet: C 59,43; H 6,64; N 12,95.

Intermediateksempel 14-brom-5-metoksybenzen-1,2-diamindihydroklorid

Til en løsning av EtOAc (50 ml) og 5-brom-4-metoksy-2-nitrofenylamin (2,5 g, 10 mmol) under argon tilsettes 5 % Pd/C (0,5 g). Reaksjonsblandingen hydrogeneres ved 345 kPa i 1 time. Blandingen filtreres gjennom celitt ned i en løsning av HCl/IPA/EtOAc, og filterputen vaskes med ytterligere EtOAc. Den resulterende utfelling frafiltreres for erholdelse av et hvitt, fast stoff.

Intermediateksempel 27-brom-6-metoksykinoksalin-2-ol og 6-brom-7-metoksykinoksalin-2-ol

Til en løsning av MeOH (15 ml) under argon tilsettes pulveriserte NaOH-perler (0,86 g, 21 mmol) og 4-brom-5-metoksybenzen-1,2-diamindihydroklorid (2,7 g, 9,3 mmol). Blandingen omrøres i 10 minutter, hvorefter en løsning av 45 % etylglyoksyilat i toluen (2,7 g, 12 mmol) tilsettes porsjonsvis. Reaksjonsblandingen refluxeres i 1 time og avkjøles så. Vann tilsettes, hvorefter suspensjonen filtreres. Det resulterende faste stoff vaskes først med H_2O og så med MeOH, IPA og Et_2O for erholdelse av et gult pulver.

Intermediateksempel 37-brom-2-klor-6-metoksykinoksalin og 6-brom-2-klor-7-metoksykinoksalin

Til en blanding av 7-brom-6-metoksykinoksalin-2-ol og 6-brom-7-metoksykinoksalin-2-ol (1 g, 3,9 mmol) tilsettes $POCl_3$ (5ml). Reaksjonsblandingen refluxeres i 1 time, utheles i isvann, filtreres og vaskes med vann for erholdelse av et brunlig, fast stoff. Forholdet mellom 7-brom-2-klor-6-metoksykinoksalin og 6-brom-2-klor-7-metoksykinoksalin er omtrent 7:1 ved 1H -NMR.

Intermediateksempel 45-klor-4-metoksy-2-nitroanilin

Til en løsning av N-(5-klor-4-metoksy-2-nitrofenyl)acetamid (2 g, 8,2 mmol) i 5 N HCl (20 ml) tilsettes 1,4-dioksan (10 ml), og blandingen omrøres ved 60 °C i 1,5 timer.

- 5 Reaksjonsblandingen konsentreres og fordeles mellom EtOAc og 2 N NaOH. De vandige sjikt vaskes med EtOAc (3 x) og saltlake, tørkes (MgSO₄), adsorberes på kiselgel og kromatograferes (70 % EtOAc/heksaner) for erholdelse av et oransje pulver.

Intermediateksempel 510 4-klor-5-metoksybenzen-1,2-diamindihydroklorid

Til en løsning av EtOAc (25 ml) og 5-klor-4-metoksy-2-nitrofenylamin (1,6 g, 7,9 mmol) under argon tilsettes 5 % Pd/C (0,5 g). Reaksjonsblandingen hydrogeneres ved 345 kPa i 1 time. Blandingens filtreres under N₂ gjennom celitt ned i en løsning av 1 N HCl/Et₂O i EtOAc, og filterputen vaskes med ytterligere EtOAc. Den resulterende

15 utfelling frafiltreres for erholdelse av et hvitt, fast stoff.

Intermediateksempel 67-klor-6-metoksykinoksalin-2-ol og 6-klor-7-metoksykinoksalin-2-ol

- Til en løsning av 4-klor-5-metoksybenzen-1,2-diamindihydroklorid (1,8 g, 7,2 mmol) i
- 20 EtOH (15 ml) under argon tilsettes TEA (2,5 ml, 18 mmol) ved 0 °C. Blandingens omrøres i 20 minutter, hvoretter en løsning av 45 % etylglykolsylat i toluen (2,1 g, 9,3 mmol) tilsettes porsjonsvis. Reaksjonsblandingen oppvarmes til romtemperatur og refluxeres i 1,5 timer, avkjøles så og tilsettes vann, hvoretter suspensjonen filtreres og vaskes først med H₂O og så med IPA og Et₂O for erholdelse av et lysegult pulver.
- 25 Produktet renses ved flere gangers destillering som en azeotrop blanding med toluen og tørkes under vakuum før anvendelse.

Intermediateksempel 72,7-diklor-6-metoksykinoksalin og 2,6-diklor-7-metoksykinoksalin

- 30 Til en blanding av 7-klor-6-metoksykinoksalin-2-ol og 6-klor-7-metoksykinoksalin-2-ol (1 g, 4,7 mmol) under et tørkerør med CaCl₂ tilsettes POCl₃ (5 ml). Reaksjonsblandingen refluxeres i 30 minutter, uthelles i en kald, mettet NaHCO₃-løsning, filtreres og vaskes med vann for erholdelse av et fast stoff. Forholdet mellom 2,7-diklor-6-metoksykinoksalin og 2,6-diklor-7-metoksykinoksalin er omtrent 6:1 ved ¹H-NMR.

35

Forbindelsene med formel I som beskrives heri, viser inhibering av celleproliferasjon og/eller cellematriksproduksjon og/eller cellebevegelse (kjemotaksis) via inhibering av

PDGF-R-tyrosinkinaseaktivitet. Et stort antall sykdomstilstander skyldes enten ukontrollert reproduksjon av celler eller overproduksjon av matriks eller dårlig regulering av programmert celledød (apoptose). Disse sykdomstilstander omfatter en rekke celletyper og omfatter forstyrrelser som leukemi, cancer, glioblastom, psoriasis, inflammatoriske sykdommer, bensykdommer, fibrotiske sykdommer, aterosklerose som følge av angioplastikk i kransarteriene, femorale arterier eller nyrearterier, eller fibroproliferativ sykdom som ved artritt og fibrose i lunge, nyre og lever. Nærmere bestemt er PDGF og PDGF-R blitt rapportert å inngå i spesifikke typer av cancere og tumorer, f.eks. hjernecancer, ovariecancer, coloncancer, prostatacancer, luncancer, Kaposi sarkom og ondartet melanom. I tillegg opptrer feilregulerte celleproliferasjonstilstander som en følge av "bypass"-operasjoner i kransarteriene. Inhibering av tyrosinkinaseaktivitet antas å kunne anvendes for kontroll av ukontrollert cellereproduksjon eller overproduksjon av matriks eller dårlig regulering av programmert celledød (apoptose).

Ved foreliggende oppfinnelse oppnås modulering og/eller inhibering av cellesignalisering, celleproliferasjon og/eller cellematriksproduksjon og/eller cellebevegelse (kjemotaksis), kontroll av unormal cellevekst og cellulære inflammatoriske responser. Nærmere bestemt anvendes substituerte kinolin- og kinoksalinforbindelser som viser selektiv inhibering av differensiering og proliferasjon, matriksproduksjon, kjemotaksis eller formidlerfrigivelse ved effektiv inhibering av blodplateavledet vekstfaktorreseptor(PDGF-R)tyrosinkinaseaktivitet.

Initiering av autofosforylering, det vil si fosforylering av vekstfaktorreseptoren selv, og av fosforylering av et stort antall intracellulære substrater er noen av de biokjemiske begivenheter som inngår i cellesignalisering, celleproliferasjon, matriksproduksjon, kjemotaksis og formidlerfrigivelse.

Ved effektivt å inhibere Lck-tyrosinkinaseaktivitet er forbindelsene inkorporert i stentinnretningene ifølge foreliggende oppfinnelse også anvendbare ved behandling av transplantasjonsresistens og autoimmune sykdommer, f.eks. reumatoid artritt, multippel sklerose og systemisk lupus erythematosus, ved transplantatreksjon, i "graft versus host"-sykdom, ved hyperproliferative forstyrrelser som tumorer og psoriasis, og i sykdommer hvor celler mottar proinflammatoriske signaler, f.eks. astma, inflammatorisk tarmsykdom og pankreatitt. Ved behandling av transplantasjonsresistens kan en forbindelse inkorporert i stentinnretningen ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes enten profylaktisk eller som respons på en uønsket reaksjon i det humane individ mot et transplantert organ eller vev. Ved profylaktisk anvendelse tilføres en

forbindelse inkorporert i stentinnretningen ifølge foreliggende oppfinnelse til en pasient eller til vevet eller til organet som skal transplanteres før transplantasjonsoperasjonen. Profylaktisk behandling kan også omfatte tilførsel av medikamentet etter transplantasjonsoperasjonen, men før eventuelle tegn på uønskede reaksjoner på 5 transplantasjonen observeres. Ved tilførsel som respons på en uønsket reaksjon tilføres en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse direkte til pasienten for å behandle transplantasjonsresistens etter at ytre tegn på resistensen har vist seg.

Referanse heri til behandling bør forstås å omfatte profylaktisk behandling, så vel som 10 behandling av etablerte tilstander.

For topisk tilførsel som et belegg på en stentinnretning ifølge oppfinnelsen bearbeides stentinnretningen ved påføring av et polymert materiale hvori forbindelsen er innført på minst én overflate av stentinnretningen.

15 Polymere materialer som er egnet for innføring av forbindelsen i stentinnretningen ifølge oppfinnelsen, omfatter polymerer med relativt lav prosesseringstemperatur, f.eks. polykaprolakton, poly(etylen-kovinylacetat) eller poly(vinylacetat), eller silikongummi og polymerer med tilsvarende, relativt lav prosesseringstemperatur. Andre egnede 20 polymerer omfatter ikke-degraderbare polymerer som kan bære og tilføre terapeutiske midler, f.eks. latekser, uretaner, polysiloksaner, blokk-kopolymerer av styren-etylen/butylene-styren (SEBS) og biodegraderbare, bioabsorberbare polymerer som kan bære og tilføre terapeutiske medikamenter, f.eks. poly-DL-melkesyre (DL-PLA) og poly-L-melkesyre (L-PLA), polyortoestere, polyiminokarbonater, alifatiske 25 polykarbonater og polyfosfazener.

Et poredannende middel kan også innføres i den medikamentfylte polymer ved å tilsette poredanneren til polymeren sammen med det terapeutiske medikament, slik at det dannes en porøs, medikamentfylt polymermembran. "Poredanner" betyr enhver gruppe, 30 f.eks. mikrogranulater av natriumklorid, laktose eller natriumheparin, som vil oppløses eller på annet vis degraderes ved kontakt med kroppsvæsker slik at et porøst nettverk i det polymere materialet etterlates. Porene som etterlates av slike poredannere, kan typisk være så store som 10 mikrometer. Porene som dannes av poredannere som polyetylenglykol (PEG) og kopolymerer av polyetylenoksid/polypropylenoksid (PEO/PPO), 35 kan også være mindre enn 1 mikrometer, selv om andre tilsvarende materialer som danner faseseparasjoner fra den kontinuerlige medikamentfylte polymermatriks, og som senere kan utvaskes av kroppsvæsker, også kan være egnet for dannelsen av porer som er

mindre enn 1 mikrometer. Det polymere materialet kan påføres stentet ifølge oppfinnelsen mens det terapeutiske medikament og poredannermaterialet foreligger i det polymere materialet, slik at poredanneren oppløses eller degraderes av kroppsvæsker når stentet plasseres i et blodkar, eller poredanneren kan alternativt
5 oppløses og fjernes fra det polymere materialet slik at det dannes porer i det polymere materialet før det polymere materialet kombinert med stentet plasseres i et blodkar.

Om ønskelig kan en hastighetskontrollerende membran også påføres over den medikamentfylte polymer for å begrense frigivelseshastigheten av forbindelsen ifølge oppfinnelsen. Den hastighetskontrollerende membran kan innføres ved å påføre et belegg fra
10 en løsning, eller et laminat. Den hastighetskontrollerende membran som er påført over det polymere materialet, kan være utformet til å omfatte en enhetlig dispersjon av en poredanner i den hastighetskontrollerende membran, og poredanneren i den hastighetskontrollerende membran kan oppløses slik at det etterlates porer i den hastighetskontrollerende membran som typisk er opptil 10 mikrometer eller ned til 1 mikrometer, selv
15 om porene også kan være mindre enn 1 mikrometer. Poredanneren i den hastighetskontrollerende membran kan f.eks. være natriumklorid, laktose, natriumheparin, polyetylglykol, kopolymerer av polyetylenoksid/polypropylenoksid og blandinger av disse.

20 I en annen utførelse kan belegget på stentinnretningen ifølge oppfinnelsen dannes ved å påføre forbindelsen på minst én overflate av stentinnretningen, slik at det dannes et bioaktivt lag, og så påføre ett eller flere lag med porøst, polymert materiale over det bioaktive lag, slik at det porøse, polymere materialet har en tykkelse som er tilstrekkelig til
25 å gi kontrollert frigivelse av forbindelsen.

Det porøse, polymere materialet kan bestå av et polyamid, et parylen eller et parylen-derivat som påføres på stentinnretningen ifølge oppfinnelsen ved katalysatorfri dampdeponering. "Parylen" viser til en polymer basert på p-xylylen, fremstilt ved
30 dampfasepolymerisering, som beskrevet i US patentskrift nr. 5 824 049, som inkorporeres heri ved referanse.

Alternativt påføres det porøse, polymere materialet ved plasmadeponering. Representative polymerer som er egnet for plasmadeponering, omfatter poly(etylenoksid), poly-
35 (etylenglykol), poly(propylenoksid) og polymerer av metan, silikon, tetrafluoretylen, tetrametyldisiloksan og lignende.

Andre egnede polymersystemer omfatter polymerer avledet fra lyspolymeriserbare monomerer, f.eks. flytende monomerer som fortrinnsvis har minst to C-C(karbon til karbon)-dobbelbindinger som kan kryssbindes, og som er en addisjonspolymeriserbar, etylenisk umettet forbindelse som ikke er en gass, som har et kokepunkt over 100 °C ved atmosfærisk trykk, en molekylvekt på ca. 100-1500 og som enkelt kan danne addisjonspolymerer med høy molekylvekt. Mer foretrukket er monomeren en addisjons-lys-polymeriserbar, polyetylenisk umettet akryl- eller metakrylsyreester som inneholder to eller flere akrylat- eller metakrylatgrupper pr. molekyl, eller blandinger av slike. Representative eksempler på slike multifunksjonelle akrylater er etylenglykoldiakrylat, etylenglykoldimetakrylat, trimetylpropantriakrylat, trimetylpropantrimetakrylat, pentaerytritoltetraakrylat eller pentaerytritoltetrametakrylat, 1,6-heksandioldimetakrylat og dietylenglykoldimetakrylat.

Også anvendbare i noen spesielle tilfeller er monoakrylater, slik som n-butylakrylat, n-butylmetakrylat, 2-etylheksylakrylat, laurylakrylat og 2-hydroksypropylakrylat. Små mengder av amider av (met)akrylsyre, f.eks. N-metylolmetakrylamidbutyleter, er også egnet, N-vinylforbindelser som N-vinylpyrrolidon, vinylestere av alifatiske monokarboksylsyrer som vinyloleat, vinyletere av dioler som butandiol-1,4-divinyleter og allyleter og allylester er også anvendbare. Videre omfattes andre monomerer, f.eks. reaksjonsproduktene av di- eller polyepoksider som butandiol-1,4-diglysidyleter eller bisfenol A-diglysidyleter med (met)akrylsyre. Egenskapene til det lyspolymeriserbare, flytende dispersjonsmedium kan modifiseres for det spesifikke formål ved egnet utvelgelse av monomerer eller blandinger av disse.

Andre anvendbare polymersystemer omfatter en polymer som er biokompatibel, og som minimaliserer irritasjonen av karveggen der hvor stentet ifølge oppfinnelsen implanteres. Polymeren kan være enten en biostabil eller en bioabsorberbar polymer, avhengig av den ønskede frigivelseshastighet eller den ønskede grad av polymerstabilitet. Bioabsorberbare polymerer som kan anvendes, omfatter poly(L-melkesyre), polykaprolakton, poly(laktid-koglykolid), poly(hydroksybutyrat), poly(hydroksybutyrat-kovalerat), polydioksanon, polyortoester, polyanhydrid, poly(glykolsyre), poly(D,L-melkesyre), poly(glykolsyre-kotrimetylenkarbonat), polyfosfoester, polyfosfoesteruretan, poly(aminosyrer), cyanoakrylater, poly-(trimetylenkarbonat), poly(iminokarbonat), kopoly(eterestere) (f.eks. PEO/PLA), polyalkylenoksalater, polyfosfazener og biomolekyler som fibrin, fibrinogen, cellulose, stivelse, kollagen og hyaluronsyre. Videre kan biostabile polymerer med relativt lav kronisk vevsrespons, f.eks. polyuretaner, silikoner og polyestere, anvendes, og andre

polymerer kan også anvendes dersom de kan oppløses og herdes eller polymeriseres på stentet ifølge oppfinnelsen, f.eks. polyolefiner, polyisobutylene og kopolymerer av etylen-alfaolefin, akrylpolymerer og -kopolymerer, vinylhalidpolymerer og -kopolymerer som polyvinylklorid, polyvinyletere som polyvinylmetyleter, polyvinylidenhalider som polyvinylidenfluorid og polyvinylidenklorid, polyakrylonitril, polyvinylketoner, polyvinylaromater som polystyren, polyvinylestere som polyvinylacetat, kopolymerer av vinylmonomerer med hverandre og olefiner, f.eks. kopolymerer av etylen-metylmetakrylat, kopolymerer av akrylonitril-styren, ABS-resiner og kopolymerer av etylen-vinylacetat, polyamider som nylon 66 og polykaprolaktam, alkylresiner, polykarbonater, polyoksymetylen, polyimider, polyetere, epoksyresiner, polyuretaner, rayon, rayontriacetat, cellulose, celluloseacetat, cellulosebutyrat, celluloseacetatbutyrat, cellofan, cellulosenitrat, cellulosepropionat, celluloseetere og karboksymetylcellulose.

I tillegg til plasmadeponering og dampfasedeponering kan andre teknikker for påføring av de forskjellige belegg på stentoverflatene anvendes. For eksempel kan en polymer løsning påføres stentet og løsningsmidlet avdampes, hvorved et belegg av polymeren og den terapeutiske forbindelse etterlates på stentoverflaten. Løsningen kan typisk påføres stentet enten ved å sprøyte løsningen på stentet eller dyppe stentet ned i løsningen.

Forbindelsene inkorporert i stentinnretningen ifølge foreliggende oppfinnelse kan forøvrig anvendes ved behandling av restenose i kombinasjon med ethvert antikoagulasjonsmiddel, antiblodplatemiddel, antitrombotisk middel eller profibrinolytisk middel. Pasienter behandles ofte før, under eller etter operative inngrep med midler fra disse klasser, enten for sikkert å kunne utføre den operative fremgangsmåte eller for å forhindre skadelige virkninger av trombedannelse. Noen eksempler på klasser av midler som vites å være antikoagulasjonsmidler, antiblodplatemidler, antitrombotiske midler eller profibrinolytiske midler, omfatter ethvert preparat med heparin, hepariner med lav molekylvekt, pentasakkarider, fibrinogenreseptorantagonister, trombininhibitorer, faktor Xa-inhibitorer eller faktor VIIa-inhibitorer.

Forbindelsene kan også anvendes i kombinasjon med ethvert antihypertensivt middel eller kolesterol- eller lipidregulerende middel ved behandling av restenose eller aterosklerose samtidig med behandling av høyt blodtrykk eller aterosklerose. Noen eksempler på midler som er anvendbare ved behandling av høyt blodtrykk, omfatter forbindelser fra de følgende klasser: betablokkere, ACE-inhibitorer, kalsiumkanalantagonister og alfa-reseptorantagonister. Noen eksempler på midler som

er anvendbare ved behandling av forhøyet kolesterolnivå eller feilregulert lipidnivå, omfatter forbindelser som vites å være HMGCoA-reduktaseinhibitorer og forbindelser av fibratklassen.

- 5 Forbindelsene inkorporert i stentinnretningen ifølge foreliggende oppfinnelse kan anvendes ved behandling av forskjellige cancerformer, enten alene eller i kombinasjon med forbindelser som vites å være anvendbare ved behandling av cancer.

10 Det bør forstås at kombinasjoner av forbindelser og midler fra én eller flere de ovenfor nevnte terapeutiske klasser kan frembringes.

Forbindelser inkorporert i stentinnretningen ifølge foreliggende oppfinnelse, viser markante farmakologiske aktiviteter ifølge analyser beskrevet i litteraturen, hvor analyseresultatene antas å korrelere med farmakologisk aktivitet i mennesker og andre
15 pattedyr. De påfølgende farmakologiske *in vitro*- og *in vivo*-analyseresultater er typiske for karakterisering av forbindelser.

Seksjon for fremstilling av farmasøytiske preparater og farmakologisk analyse

Forbindelser som ligger innenfor foreliggende oppfinnelses område, viser signifikant
20 aktivitet som proteintyrosinkinaseinhibitorer og besitter terapeutisk verdi som cellulære antiproliferative midler for behandling av visse tilstander, innbefattet psoriasis, aterosklerose og restenoseskader. Forbindelser som ligger innenfor foreliggende oppfinnelses område, viser modulering og/eller inhibering av celsignalisering og/eller celleproliferasjon og/eller matriksproduksjon og/eller kjemotaksis og/eller cellulær inflammatorisk respons, og kan anvendes for å forhindre eller forsinke forekomst eller tilbake-
25 vending av slike tilstander, eller på annet vis behandle tilstanden.

For å bestemme effektiviteten av forbindelser anvendes de farmakologiske analyser som beskrives nedenfor, som er anerkjente innen faget og som vites å korrelere med
30 farmakologisk aktivitet i pattedyr. Forbindelser som ligger innenfor foreliggende oppfinnelses område, er blitt undersøkt i disse forskjellige analyser, og de erholdte resultater antas å korrelere med anvendbar cellulær differensieringsformidleraktivitet. Resultatene fra disse analyser antas å gi tilstrekkelig informasjon til fagfolk innen farmakologisk og medisinsk kjemi til at parametrene for anvendelse av de undersøkte
35 forbindelser i én eller flere av behandlingsformene beskrevet heri kan fastsettes.

1. ELISA-analyse av PDGF-R-tyrosinkinaseautofosforylering

Denne analysen utføres som beskrevet av Dolle et al. (J. Med. Chem., 1994, 37, 2627), som inkorporeres heri ved referanse, med det unntak at det ble anvendt cellelysater avledet fra glatte muskelceller fra human aorta (HASMC), som bekrevet nedenfor.

5 2. Mitogeneseanalyse, generell fremgangsmåte

a. Celledyrking

Glatte muskelceller fra human aorta (passasjer 4-9) utsås i 96-brønners plater i et vekst-understøttende medium med 6000 celler/brønn og dyrkes i 2-3 dager. Ved ca. 85 %
10 konfluens stoppes celleveksten med serumfritt medium (SFM).

b. Mitogeneseanalyse

Etter 24 timers serumulting fjernes mediet og erstattes med analyseforbindelse/bærerstoff i SFM (200 µl/brønn). Forbindelsene løses i DMSO av celledyrkingskvalitet i en
15 konsentrasjon på 10 mM, og videre fortynninger lages i SFM.

Etter 30 minutters preinkubering med forbindelse stimuleres cellene med PDGF ved 10 ng/ml. Målingene utføres i duplikat med stimulerte og ikke-stimulerte brønner for hver konsentrasjon av forbindelsen.

20 4 timer senere tilsettes 1 µCi ³H-tymidin/brønn.

Dyrkingen avsluttes 24 timer etter tilsetting av vekstfaktor. Cellene frigjøres med trypsin og høstes på en filtermatte ved anvendelse av en automatisk cellehøster (Wallac
25 MachII96). Filtermatten analyseres i en scintillasjonsteller (Wallac Betaplate) for bestemmelse av merking innført i DNA.

3. Kjemotaksisanalyse

Glatte muskelceller fra human aorta (HASMC) fra tidlige passasjer erholdes fra ATCC.
30 Cellene dyrkes i Clonetics SmGM 2 SingleQuots-medium, og celler fra passasjene 4-10 anvendes. Når cellene er 80 % konfluente, tilsettes en fluorescerende probe, kalsein AM (5 mM, Molecular Probe), til mediet, og cellene inkuberes i 30 minutter. Etter vask med HEPES-bufret saltvann frigjøres cellene med trypsin og nøytraliseres med MCDB 131-buffer (Gibco) med 0,1 % BSA, 10 mM glutamin og 10 % føtalt, bovint serum. Etter
35 sentrifugering vaskes cellene ytterligere én gang og resuspenderes i samme buffer uten føtalt, bovint serum ved 30 000 celler/50 ml. Cellene inkuberes med forskjellige konsentrasjoner av en forbindelse med formel I (endelig DMSO-konsentrasjon = 1 %) i

30 minutter ved 37 °C. For undersøkelser av kjemotaksis anvendes 96-brønners modifiserte Boyden-kamre (Neuroprobe, Inc.) og en polykarbonatmembran med 8 mm pore-størrelse (Poretics, CA). Membranen belegges med kollagen (Sigma C3657, 0,1 mg/ml). PDGF- $\beta\beta$ (3 ng/ml) i buffer med og uten en forbindelse med formel I plasseres i det nedre kammer. Celler (30 000) med og uten inhibitor plasseres i det øvre kammer. Cellene inkuberes i 4 timer. Filtermembranen fjernes, og cellene på den øvre membran-side fjernes. Etter tørking bestemmes fluorescens på membranen ved anvendelse av Cytofluor II (Millipore) ved eksitasjons-/emisjonsbølglengdene 485/530 nm. I hvert eksperiment erholdes en gjennomsnittlig celledigrasjon fra seks replikater. Prosent inhibering bestemmes ut fra DMSO-behandlede kontrollverdier. Fra fem punkters konsentrasjonsavhengige inhiberinger beregnes en IC₅₀-verdi. Resultatene er gitt som middelerdi $\pm$ SEM fra fem slike eksperimenter.

4. EGF-reseptorrensing

EGF-reseptorrensingen er basert på fremgangsmåten til Yarden og Schlessinger. A431-celler dyrkes i 80 cm² flasker til konfluens (2 x 10⁷ celler pr. flaske). Cellene vaskes to ganger med PBS og høstes med PBS tilsatt 11,0 mmol EDTA (1 time ved 37 °C), og sentrifugeres ved 600 g i 10 minutter. Cellene solubiliseres i 1 ml pr. 2 x 10⁷ celler kald solubiliseringsbuffer (50 mmol Hepes-buffer, pH 7,6, 1 % Triton X-100, 150 mmol NaCl, 5 mmol EGTA, 1 mmol PMSF, 50 mg/ml aprotinin, 25 mmol benzamidin, 5 mg/ml leupeptin og 10 mg/ml trypsininhibitor fra soyabønne) i 20 minutter ved 4 °C. Etter sentrifugering ved 100 000 g i 30 minutter påsettes supernatanten en WGA-agarosekolonne (100 ml pakket resin pr. 2 x 10⁷ celler) og omristes i 2 timer ved 4 °C. Ikke-absorbert materiale fjernes, og resinet vaskes to ganger med HTN-buffer (50 mmol Hepes, pH 7,6, 0,1 % Triton X-100, 150 mmol NaCl), to ganger med HTN-buffer inneholdende 1 M NaCl, og to ganger med HTNG-buffer (50 mmol Hepes, pH 7,6, 0,1 % Triton X-100, 150 mmol NaCl og 10 % glyserol). EGF-reseptoren elueres porsjonsvis med HTNG-buffer inneholdende 0,5 M N-acetyl-D-glukosamin (200 ml pr. 2 x 10⁷ celler). Det eluerte materialet lagres i porsjoner ved -70 °C og fortynnes før bruk med TMTNG-buffer (50 mmol Tris-Mes-buffer, pH 7,6, 0,1 % Triton X-100, 150 mmol NaCl, 10 % glyserol).

5. Inhibering av EGF-R-autofosforylering

A431-celler dyrkes til konfluens i vevsdyrkingsskåler belagt med humant fibronectin. Etter to gangers vask med iskald PBS lyseres cellene ved tilsetning av 500 ml/skål lyseringsbuffer (50 mmol Hepes, pH 7,5, 150 mmol NaCl, 1,5 mmol MgCl₂, 1 mmol EGTA, 10 % glyserol, 1 % Triton X-100, 1 mmol PMSF, 1 mg/ml aprotinin, 1 mg/ml

leupeptin) og inkubering i 5 minutter ved 4 °C. Etter stimulering med EGF (500 mg/ml, 10 minutter ved 37 °C) utføres immunutfelling med anti-EGF-R (Ab 108), og autofosforyleringsreaksjonen (50 ml porsjoner, 3 mCi [32 P]ATP/prøve) utføres i nærvær av 2 eller 10 mM forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse i 2 minutter ved 4 °C.

- 5 Reaksjonen stanses ved tilsetning av varm elektroforeseprøvebuffer. SDS-PAGE-analyse (7,5 % geler) følges av autoradiografi, og reaksjonen kvantiteres ved densitometrisk skanning av røntgenfilmene.

Celledyrking

- 10 Celler betegnet HER14 og K721A fremstilles ved transfeksjon av NIH3T3-celler (klon 2.2) (fra C. Fryling, NCI, NIH) som mangler endogene EGF-reseptorer, med cDNA-konstruksjoner av villtype-EGF-reseptor eller mutant EGF-reseptor som mangler tyrosinkinaseaktivitet (i hvilken Lys 721 i det ATP-bindende setet er erstattet med en Ala-rest). Alle celler dyrkes i DMEM med 10 % kalveserum (Hyclone, Logan, Utah).

15

6. Selektivitet overfor PKA og PKC bestemt ved anvendelse av kommersielle sett

a. "Pierce Colorimetric PKA Assay Kit, Spinzyme Format"

Kort fremgangsmåte:

- 20 PKA-enzym (fra bovint hjerte), 1 U/analyserør
- Kemtid-peptidsubstrat (merket med fargestoff)
- 45 minutter ved 30 °C
- Absorbans ved 570 nm.

25 b. "Pierce Colorimetric PKC Assay Kit, Spinzyme Format"

Kort fremgangsmåte:

- PKC-enzym (rottehjerne), 0,025 U/analyserør
- Neurogranin-peptidsubstrat (merket med fargestoff)
- 30 minutter ved 30 °C
- 30 Absorbans ved 570 nm.

7. Målinger av p56^{lck}-tyrosinkinaseinhiberende aktivitet

p56^{lck}-tyrosinkinaseinhiberende aktivitet bestemmes ifølge en fremgangsmåte beskrevet i US patentskrift nr. 5 714 493, som inkorporeres heri ved referanse.

- 5 Alternativt bestemmes den tyrosinkinaseinhiberende aktivitet ifølge følgende fremgangsmåte. Et substrat (det tyrosinholdige substrat Biot-(β -Ala)₃-Lys-Val-Glu-Lys-Ile-Gly-Glu-Gly-Thr-Tyr-Glu-Val-Val-Tyr-Lys-(NH₂), som gjenkjennes av p56^{lck}, 1 μ M) fosforyleres først i nærvær eller fravær av en gitt konsentrasjon av analyseforbindelsen med en gitt mengde enzym (enzym fremstilles ved ekspresjon av p56^{lck}-genet i en gjærkonstruksjon) renses fra klonet gjær (rensing av enzymet utføres ved å følge klassiske fremgangsmåter) i nærvær av ATP (10 μ M), MgCl₂ (2,5 mM), MnCl₂ (2,5 mM), NaCl (25 mM), DTT (0,4 mM) i Hepes, 50 mM, pH 7,5, over et tidsrom på 10 minutter ved romtemperatur. Det totale reaksjonsvolum er 50 μ l, og reaksjonene utføres i en sort 96-brønners fluorplate. Reaksjonen stanses ved tilsetning av 150 μ l stoppbuffer (100 mM
- 10 Hepes, pH 7,5, KF: 400 mM, EDTA: 133 mM, BSA: 1 g/l) inneholdende et utvalgt antityrosinantistoff merket med europiumkryptat (PY20-K) ved 0,8 μ g/ml og allofykocyaninmerket streptavidin (XL665) ved 4 μ g/ml. Merkingen av streptavidin og antityrosinantistoff ble utført hos Cis-Bio International (Frankrike). Blandingen analyseres ved anvendelse av en Packard Discovery-teller, som kan måle tidsresolvert homogen fluorescensoverføring (eksitasjon ved 337 nm, avlesning ved 620 nm og 665 nm). Forholdet mellom signalet ved 665 nm og signalet ved 620 nm er et mål på konsentrasjonen av fosforylert tyrosin. Blindprøveverdien erholdes ved å erstatte enzym med buffer. Det spesifikke signal er forskjellen mellom forholdet erholdt uten inhibitor og forholdet i blindprøven. Prosent spesifikt signal beregnes. IC₅₀ beregnes ut fra 10 inhibitorkonsentrasjoner i duplikat ved anvendelse av programvaren Xlfit. Referanseforbindelsen er staurosporin (Sigma), som viser en IC₅₀ på 30 $\pm$ 6 nM (n = 20).
- 25

8. Måling av tumorinhibering *in vitro*

- Inhibering av tumorvekst *in vitro* ved forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse
- 30 bestemmes som følger.

- Rottegliomcellelinjen C6 (erholdt fra ATCC) dyrkes som encellelag i Dulbeccos modifiserte Eagles medium inneholdende 2 mM L-glutamin, 200 U/ml penicillin, 200 μ g/ml streptomycin og tilsatt 10 % (vol/vol) varmeinaktivert føtalt kalveserum. Celler i eksponentiell vekstfase trypsineres, vaskes med PBS og fortynnes til en sluttkonsentrasjon på
- 35 6500 celler/ml i komplett medium. Medikament for analyse eller kontrolløsningsmiddel tilsettes til celsuspensjonen (2,5 ml) i et volum på 50 μ l, og 0,4 ml 2,4 % Noble Difco-

agar holdt ved 45 °C tilsettes og innblandes. Blandingen helles umiddelbart etter ut i petriskåler og inkuberes i 5 minutter ved 4 °C. Antall cellulære kloner (> 60 celler) måles etter 12 dagers inkubering ved 37 °C under 5 % CO₂-atmosfære. Hvert medikament analyseres ved 10, 1, 0,1 og 0,01 µg/ml (sluttkonsentrasjon i agaren) i duplikat.

- 5 Resultatene uttrykkes som prosent inhibering av klonogenisitet, sammenlignet med ubehandlede kontroller. IC₅₀ bestemmes grafisk fra halvlogaritmiske grafiske framstillinger av gjennomsnittsverdien bestemt for hver medikamentkonsentrasjon.

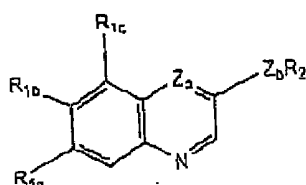
9. Måling av tumorinhibering *in vivo*

- 10 Inhibering av tumorvekst *in vivo* ved forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse bestemmes ved anvendelse av en subkutan xenotransplantatmodell, som beskrevet i US patentskrifter nr. 5 700 823 og 5 760 066, hvori mus implanteres med C6-gliomceller og tumorveksten måles ved anvendelse av venierpassere.
- 15 Resultatene erholdt ved de ovenfor beskrevne eksperimentelle fremgangsmåter viser at forbindelsene som ligger innenfor foreliggende oppfinnelses område, besitter anvendbare PDGF-reseptorproteintyrosinkinaseinhiberende egenskaper eller p56^{lck}-tyrosinkinaseinhiberende egenskaper og således besitter terapeutisk verdi. De ovenfor beskrevne farmakologiske analyseresultater kan anvendes for å fastsette dose og tilførselsvei for
- 20 den spesielle behandling som ønskes.

25 Patentkrav

1.

- Stentinnretning, karakterisert ved et polymerbelegg til hvilket det er
- 30 inkorporert en restenoseinhiberende effektiv mengde av en forbindelse med formel I:



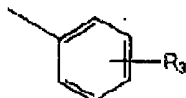
(I)

hvor:

R_{1a} og R_{1b} er uavhengig av hverandre C_{1-3} -alkoksy

R_{1c} er hydrogen

5 R_2 er



R_3 er hydrogen eller meta-halogen:

Z_a er N eller CH; og

10 Z_b er NH eller O,

eller et N-oksid derav, hydrat derav, solvat derav eller salt derav.

2.

Stentinnretning ifølge krav 1, karakterisert ved at

15 R_{1a} og R_{1b} er uavhengig av hverandre metoksy eller etoksy,

R_{1c} er hydrogen,

R_3 er hydrogen, metafluor, metaklor eller metabrom.

20 3.

Stentinnretning ifølge krav 1, karakterisert ved at Z_a er N.

4.

Stentinnretning ifølge krav 1, karakterisert ved at Z_a er CH.

25

5.

Stentinnretning ifølge krav 1, karakterisert ved at Z_b er NH.

6.

30 Stentinnretning ifølge krav 1, karakterisert ved at Z_b er O.

7.

Stentinnretning ifølge krav 1, karakterisert ved et polymerbelegg til hvilket det er inkorporert en restenoseinhiberende effektiv mengde av en forbindelse valgt

35 blant:

6,7-dietoksy-2-fenoksykinoksalin;

2-fenylamino-6,7-dietoksykinoksalin;

- (6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-(3-fluorfenyl)amin;
 2-(3-fluorfenylamino)-6,7-dietoksykinoksalin;
 (3-bromfenyl)-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin;
 (6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)fenylamin; og
 5 (3-klorfenyl)-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin; eller
 et N-oksid derav, et hydrat derav, et solvat derav, et promedikament derav eller et
 farmasøytisk aksepterbart salt derav.

8.

- 10 Stentinnretning ifølge krav 1, karakterisert ved
 at polymerbelegget omfatter en eller flere polymerer valgt fra gruppen bestående av
 polycaprolactone, poly(etylen-ko-vinylacetat), poly(vinylacetat) og silikongummi.

9.

- 15 Stentinnretning ifølge krav 1, karakterisert ved
 at det polymere belegget omfatter en eller flere polymerer utvalgt fra gruppen bestående
 av latekser, uretaner, polysiloksaner og blokk-kopolymerer av styren-etylen/butylene-
 styren.

20 10.

Stentinnretning ifølge krav 1, karakterisert ved
 at det polymere belegg omfatter en eller flere polymerer utvalgt fra gruppen bestående
 av poly-DL-melkesyre, poly-L-melkesyre, polyortoetere, polyiminokarbonater,
 alifatiske polykarbonater og polyfosfazener.

25

11.

Stentinnretning ifølge krav 1, karakterisert ved
 at det polymere belegg ytterligere omfatter en poredanner.

30 12.

Stentinnretning ifølge krav 11, karakterisert ved
 at poredanneren er valgt fra gruppen bestående av mikrogranulater av natriumklorid,
 laktose eller natriumheparin.

35 13.

Stentinnretning ifølge krav 11, karakterisert ved

at poredanneren er utvalgt fra gruppen bestående av polyetylenglykol og kopolymerer av polyetylenoksid/polypropylenoksid.

14.

- 5 Stentinnretning ifølge krav 1, karakterisert ved at en hastighetskontrollerende membran påføres over det polymere belegget for å begrense frigivelseshastigheten av forbindelsen med formel I fra polymerbelegget.

15.

- 10 Stentinnretning ifølge krav 14, karakterisert ved at det hastighetsbegrensende membran omfatter en poredanner utvalgt fra gruppen bestående av natriumklorid, laktose, natriumheparin, polyetylenglykol, kopolymerer av polyetylenoksid/polypropylenoksid og blandinger av disse.

15 16.

- Stentinnretning ifølge krav 1, karakterisert ved at
at forbindelsen med formel I inkorporeres i det polymere belegget ved å påføre
forbindelsen med formel I til minst en av stentinnretningens overflater for å danne et
bioaktivt lag og deretter påføre en eller flere belegg av porøst polymert materiale over
20 dette bioaktive laget.

17.

- Stentinnretning ifølge krav 16, karakterisert ved at
det porøse polymere materialet omfatter et polyamid, parylen eller parylenderivat.

25

18.

Stentinnretning ifølge krav 16, karakterisert ved at det porøse polymere materialet påføres ved plasmadeponering.

30 19.

Stentinnretning ifølge krav 16, karakterisert ved at det porøse polymere materialet er valgt fra gruppen bestående av poly(etylenoksid), poly(etylenglykol), poly(propylenoksid), og polymerer av metan, silikon og tetrafluoretylentetrametyldisiloksan.

35

20.

Stentinnretning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det polymere belegget er avledet fra en ytterligere lypolymeriserbar polyetylenisk umettet akryl- eller metakrylsyreester inneholdende to eller flere akrylat- eller metakrylatgrupper per
5 molekyl eller blandinger av disse.

21.

Stentinnretning ifølge krav 20, k a r a k t e r i s e r t v e d at monomeren er valgt fra gruppen bestående av etylenglykoldiakrylat, etylenglykoldimetakrylat,
10 trimetylpropantriakrylat, trimetylpropantrimetakrylat, pantaerytritoltetraakrylat, pentaerytritoltetrametakrylat, 1,6-heksandioldimetakrylat og dietylenglykoldimetakrylat.

22.

15 Stentinnretning ifølge krav 20, k a r a k t e r i s e r t v e d at monomeren er valgt fra gruppen bestående av n-butylakrylat, n-butylmetakrylat, 2-etylheksylakrylat, laurylakrylat og 2-hydroksypropylakrylat.

23.

20 Stentinnretning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at polymerbelegget omfatter en polymer valgt fra gruppen poly(L-melkesyre), poly(melke-ko-glykolid), poly(hydroksybutyrat), poly(hydroksybutyrat-ko-valerat), polydioksanon, polyortoester, polyanhydrid, poly(glykolsyre), poly(DL-melkesyre), poly(glykolsyre-kotrimetylenkarbonat), polyfosfoester, polyfosfoesteruretan,
25 poly(aminosyre), cyanacrylater, poly(trimetylenkarbonat), poly(iminkarbonat), poly(eterestere), polyalkylenoksalater, polyfosfazener, fibrin, fibrinogen, cellulose, stivelse, kollagen og hyaluronsyre.

24.

30 Stentinnretning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det polymere belegg omfatter en polymer valgt fra gruppen bestående av polyuretaner, silikoner, polystere, polyolefiner, polyisobutylene og etylenalfaolefinkopolymer, akrylpolymerer og -kopolymerer, vinylhalidpolymerer og -kopolymerer, slik som polyvinylklorid, polyvinyletere, slik som polyvinylmetyleter;
35 polyvinylidenhalider, slik som polyvinylidenfluorid og polyvinylidenklorid; polyakrylnitril, polyvinylketoner, polyvinylaromater, slik som polystyren, polyvinylestere, slik som polyvinylacetat; kopolymerer av vinylmonomerer med

hverandre og olefiner slik som etylenmetylmetakrylatkopolymerer,
akrylnitrilstyrenkopolymerer, ABS-resiner og etylenvinylacetatkopolymerer;
polyamider slik som Nylon 66 og polykaprolaktam; alkyresiner, polykarbonater;
polyoksymetylener; polyimider, polyetere; epoksyresiner, polyuretaner; rayon;
5 rayontriacetat; cellulose, celluloseacetat, cellulosebutyrat; celluloseacetatbutyrat;
cellofan, cellulosenitrat; cellulosepropionat; celluloseetere; og karboksymetylcellulose.

25.

Anvendelse av en forbindelse med formel I ifølge krav 1 for fremstilling av en
10 stentinnretning for behandling av restenoser.

26.

Anvendelse ifølge krav 25, der restenosen er på et sted for mekanisk skade på en
arterievegg frembrakt ved behandling av en aterosklerotisk lesjon ved angioplastikk.