



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02821003.4

[43] 公开日 2005 年 2 月 2 日

[11] 公开号 CN 1575189A

[22] 申请日 2002. 10. 11 [21] 申请号 02821003. 4

[30] 优先权

[32] 2001. 10. 24 [33] DE [31] 10152460. 9

[86] 国际申请 PCT/EP2002/011402 2002. 10. 11

[87] 国际公布 WO2003/035133 德 2003. 5. 1

[85] 进入国家阶段日期 2004. 4. 22

[71] 申请人 拜耳医药保健股份公司

地址 德国莱沃库森

[72] 发明人 E·佩尔茨博恩 J·卡尔贝

W·勒德沃赫 D·莫伊利恩

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

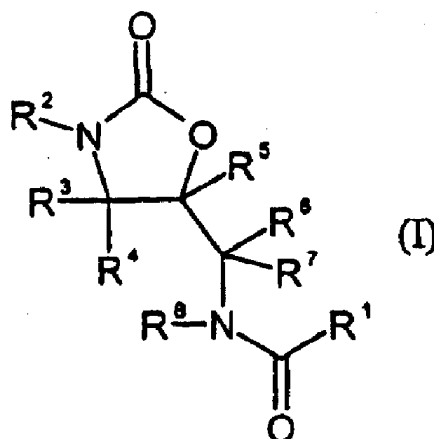
代理人 王景朝 马崇德

权利要求书 2 页 说明书 12 页

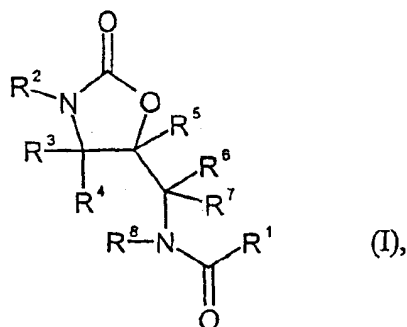
[54] 发明名称 支架

[57] 摘要

本发明涉及含有通式(I)的化合物的支架和制备所述支架的方法及其用途。



1、含有一种或多种通式 (I) 的化合物、其药学可接受的盐、水合物和/或其混合物的支架:



5 其中:

R^1 是在 5 位上被选自氯, 溴, 甲基或三氟甲基中的基团取代的 2-噻吩,

R^2 是 D-A-:

其中:

10 基团 “A” 是亚苯基;

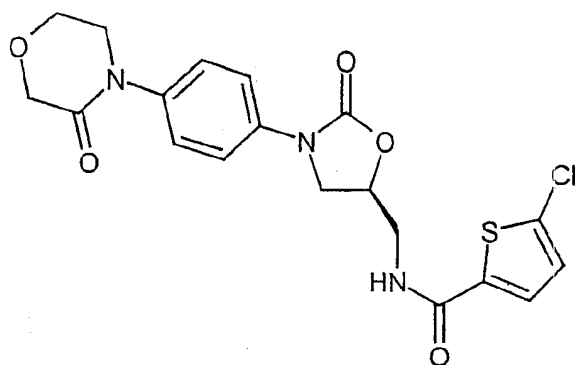
基团 “D” 是饱和 5 或 6 元杂环, 它通过氮原子连接于 “A”, 具有与该连接氮原子直接相邻的羰基, 和其中环碳原子可以被选自 S、N 和 O 系列中的杂原子所置换;

15 其中以上定义的基团 “A” 可以任选地在该噁唑烷酮连接的间位被选自氟、氯、硝基、氨基、三氟甲基、甲基或氰基中的基团取代一次或两次,

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 是氢。

2、权利要求 1 的支架, 特征在于所述化合物是以下结构式的 5-氯-N-({(5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基) 苯基]-1, 3-噁唑烷-5-基} 甲基)-2-噻吩甲酰胺:

20



其药学可接受的盐、水合物和/或其混合物。

3、权利要求 1 或 2 的支架，它被另外的膜包覆。

4、权利要求 1-3 中任一项的支架，包含至少一种其它活性成分。

5 5、权利要求 1-4 中任一项的支架，用于治疗 PTCA 之后的再狭窄。

6、权利要求 1-4 的任一项的支架，用于治疗和/或预防 PTCA 之后的血栓形成。

7、如权利要求 1 所定义的通式 (I) 的化合物用于生产支架和/或在生产支架中的用途。

10 8、如权利要求 1 所定义的通式 (I) 的化合物用于生产治疗和/或预防再狭窄和/或血栓形成的支架的用途。

9、生产支架的方法，特征在于该支架用如权利要求 1 所定义的一种或多种通式 (I) 的化合物涂敷或填充。

15 10、生产支架的方法，特征在于将包含如权利要求 1 所定义的一种或多种通式 (I) 的化合物的聚合物载体材料成形为支架。

11、通过同时使用如权利要求 1 所定义的一种或多种通式 (I) 的化合物和支架来治疗患有动脉再狭窄的病人的方法。

12、权利要求 11 的方法，特征在于如权利要求 1 所定义的通式 (I) 的化合物存在于支架中或支架上并局部释放。

20 13、通过使用如前述权利要求的任一项所要求的支架并结合局部和/或全身给予适于治疗和/或预防再狭窄和/或血栓形成的其它活性成分来治疗和/或预防再狭窄和/或血栓形成的方法。

25 14、通过使用如前述权利要求的任一项所要求的支架并结合全身给予如权利要求 1 所定义的通式 (I) 的化合物来治疗和/或预防再狭窄和/或血栓形成的方法。

支架

本发明涉及含有凝血因子 Xa 的支架 (Stents)，生产这些支架的方法和它们的用途，尤其用于治疗 and/或预防血栓形成和/或再狭窄的用途。

由动脉硬化引起的冠心病尤其用经皮腔内冠状血管成形术 (PTCA) 的常用方法来治疗。为此，将气囊导管引入到狭窄或闭塞的动脉，然后通过气囊的扩张来拓宽，这样恢复了血流。在这一点上，大约 30% 的病例发生的问题是在 PTCA 之后立即出现的急性再闭塞 (急性再狭窄)，或后来的血管的亚急性再闭塞 (再狭窄)。

急性再狭窄的风险能够通过给予血小板凝集抑制剂来降低。其它可行办法是机械支撑冠状动脉壁，包括将正常圆柱形且可扩张的网格 (支架) 引入到患病血管和在狭窄部位打开，以便撑开狭窄地方和通过支撑血管壁而使其保持开放。虽然该方法可以略为降低再狭窄的风险，但目前还没有可用于亚急性再狭窄的有效疗法。

在支架治疗中目前全身使用的是抗凝固剂，例如肝素；血小板凝集抑制剂如阿斯匹林，氯吡格雷 (Plavix) 或噻氯匹定 (Ticlid)；或糖蛋白 IIb/IIIa 拮抗剂如阿昔单抗。

再狭窄治疗的一种较新可行办法是利用释放活性成分的支架局部给予活性成分。活性成分和支架的结合使得在一次应用中可以达到药物治疗和机械稳定的双重效果。

因此，支架与抗凝固剂的结合使得活性成分的局部浓度是高的，不会出现不希望有的全身副作用 (例如出血或中风)。

为此，可以用含活性成分的涂料涂敷支架。活性成分释放通过涂料的扩散或通过涂料的崩解 (当使用可生物降解涂料体系时) 来进行。

已经描述的另一可行办法是在支架表面上制备小洞穴或微孔，并在其中植入活性成分或含活性成分的聚合物涂料体系 (例如参看 EP-A 0 950 386)。随后能够施涂不含活性成分的涂料。释放能够通过扩散或降解或通过该两种方法的结合来进行。

另外，含活性成分的支架能够通过将活性成分熔体包埋在聚合物载体中来生产，例如用注塑方法。活性成分从这些支架中的释放通常

通过扩散来进行。

尤其适合于治疗和/或预防 PTCA 之后的血栓形成和再狭窄的活性成分是凝血因子 Xa 抑制剂。

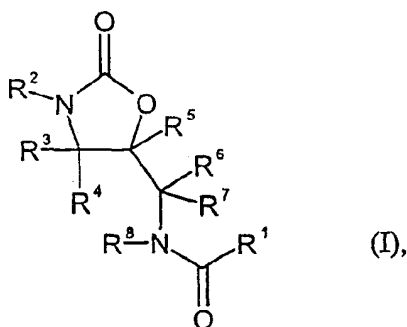
如此，凝血因子 Xa 与血管平滑肌细胞 (VSMC) 的增殖有关。在内皮受伤之后 VSMC 的移行和增殖，以及由此导致的新血管内膜的形成是发生再狭窄和动脉粥样硬化的主要原因。血小板、凝血酶和血栓形成过程的其它成分是在新血管内膜形成中的重要因子。除了其在血浆凝固体系中的作用以外，丝氨酸蛋白酶凝血酶（其生成通过凝血因子 Xa 来调节）通过其特异受体施加了其它细胞效应。通过该机理，它活化了血小板，并且起内皮细胞，VSMC，结缔组织细胞和巨噬细胞的强促细胞分裂原的作用。

凝血因子 Xa 的促细胞分裂效应间接地经由血小板源性生长因子 (PGDF) 受体酪氨酸激酶途径来发生，导致了促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 的活化，后者是细胞增殖的细胞内介体。由凝血因子 Xa 调节的 VSMC 增殖影响了血管的再闭塞和血管成形术之后的再狭窄。

因此，通过特异性抑制凝血因子 Xa，可以减少在血管内皮破坏之后的内膜增生，因此降低在成功的血管成形术之后的再狭窄速率，因为凝血因子 Xa 的促细胞分裂效应降低到这种程度，和/或潜在促细胞分裂原凝血酶的生成减少 (M.M. Samama, J. M. Walenga, B. Kaiser, J. Fareed, Specific Factor Xa Inhibitors, 见于 M. Verstraete, V. Fuster, E. J. Topol (编辑), Cardiovascular Thrombosis: Thrombocardiology and Thromboneurology, Philadelphia 1998, 第 175-176 页)。

现已发现，令人惊奇的是，尤其用作抗凝固剂和凝血因子 Xa 的选择性抑制剂和详细描述在 W0 01/47919 中的通式 (I) 的恶唑烷酮类化合物适用于这类治疗。在该文中一般提及的化合物，和尤其在该文中特定地提及的那些化合物形成了本发明的说明书的特殊部分。

本发明因此涉及含有通式 (I) 的一种或多种化合物以及它们的药学可接受的盐和/或水合物的支架：



其中:

R^1 表示任选地苯稠合的噻吩(噻吩基), 它可以任选地被取代一次或多次;

5 R^2 表示任意有机基团;

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 相同或不同, 并表示氢或 (C_1-C_6) -烷基。

为此, 优选的是包含通式(I)的化合物以及它们的药学可接受的盐和/或水合物的支架:

其中

10 R^1 是任选地苯稠合的噻吩(噻吩基), 它可以任选地被选自以下的基团取代一次或多次: 卤素; 氰基; 硝基; 氨基; 氨基甲基; 进而可以任选地被卤素取代一次或多次的 (C_1-C_8) -烷基; (C_3-C_7) -环烷基; (C_1-C_8) -烷氧基; 咪唑啉基; $-C(=NH)NH_2$; 氨基甲酰基; 以及单和二- (C_1-C_4) -烷基氨基羰基,

15 R^2 是以下基团之一:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

20 B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

其中:

25 基团“A”是 (C_5-C_{14}) -芳基, 优选 (C_6-C_{10}) -芳基, 尤其苯基或萘基, 更尤其优选苯基;

基团“B”是5或6元芳族杂环,它包含选自S、N、NO(N-氧化物)和O系列中的至多3个杂原子和/或含杂原子的链节,尤其至多2个杂原子和/或含杂原子的链节;

基团“D”是饱和或部分不饱和、单或双环、任选地苯稠合的4-9元杂环,它包括选自S、SO、SO₂、N、NO(N-氧化物)和O系列中的至多3个杂原子和/或含杂原子的链节;

基团“M”是-NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, -SO₂-或共价键;

其中

以上定义的基团“A”、“B”和“D”在各种情况下可以任选地被选自卤素;三氟甲基;氧代;氰基;硝基;氨基甲酰基;吡啶基;(C₁-C₆)-链烷酰基;(C₃-C₇)-环烷酰基;(C₆-C₁₄)-芳基羰基;(C₅-C₁₀)-杂芳基羰基;(C₁-C₆)-链烷酰氧基甲氧基;(C₁-C₄)-羟基烷基羰基;-COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-烷基和(C₃-C₇)-环烷基中的基团取代一次或多次,

其中(C₁-C₆)-烷基和(C₃-C₇)-环烷基进而可以任选地被选自氰基; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸)和-C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹中的基团取代,

其中:

v是0或1,和

R²⁷、R²⁸和R²⁹是相同或不同的,且彼此独立地是氢,(C₁-C₄)-烷基,(C₃-C₇)-环烷基,(C₁-C₄)-链烷酰基,氨基甲酰基,三氟甲基,苯基或吡啶基,

和/或

R²⁷和R²⁸,或R²⁷和R²⁹与它们所键接的氮原子一起形成具有至多3个、优选至多2个相同或不同的选自N、O和S中的杂原子的饱和或部分不饱和5-7元杂环,和

R³⁰和R³¹是相同或不同的,并且彼此独立地是氢,(C₁-C₄)-烷基,(C₃-C₇)-环烷基,(C₁-C₄)-烷基磺酰基,(C₁-C₄)-羟烷基,(C₁-C₄)-氨基烷基,二-(C₁-C₄)-烷基氨基-(C₁-C₄)-烷基, -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹或-COR³³,

- 其中 R^{33} 是可以任选地被苯基或乙酰基取代的 (C_1-C_6) -烷氧基, (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基, (C_1-C_4) -烷氧基羰基- (C_1-C_4) -烷基, (C_1-C_4) -氨基烷基, (C_1-C_4) -烷氧基羰基, (C_1-C_4) -链烷酰基- (C_1-C_4) -烷基, (C_3-C_7) -环烷基, (C_2-C_6) -链烯基, (C_1-C_8) 烷基, 或是 (C_6-C_{14}) -芳基, (C_5-C_{10}) -杂芳基, 三氟甲基, 四氢呋喃基或丁内酯,

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 是相同或不同的, 并且是氢或 (C_1-C_6) -烷基。

为此, 优选的是包含通式 (I) 的化合物以及它们的药学可接受的盐和/或水合物的支架:

- 10 其中

R^1 是噻吩(噻吩基), 尤其 2-噻吩, 它可以任选地被卤素, 优选被氯或溴, 氨基, 氨基甲基或 (C_1-C_8) -烷基、优选甲基取代一次或多次, 其中 (C_1-C_8) -烷基进而可以任选地被卤素、优选氟取代一次或多次,

R^2 是以下基团之一:

- 15 A-,
A-M-,
D-M-A-,
B-M-A-,
B-,
20 B-M-,
B-M-B-,
D-M-B-,

其中:

- 25 基团 "A" 是 (C_6-C_{14}) -芳基, 优选 (C_6-C_{10}) -芳基, 尤其苯基或萘基, 更尤其优选苯基;

基团 "B" 是 5 或 6 元芳族杂环, 它包含选自 S、N、NO (N-氧化物) 和 O 系列中的至多 3 个杂原子和/或含杂原子的链节, 尤其至多 2 个杂原子和/或含杂原子的链节;

- 30 基团 "D" 是饱和或部分不饱和 4-7 元杂环, 它包含选自 S、SO、SO₂、N、NO (N-氧化物) 和 O 系列中的至多 3 个杂原子和/或含杂原子的链节;

基团 "M" 是 -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-,

-OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, -SO₂-或共价键;

其中

5 以上定义的基团“A”、“B”和“D”在各种情况下可以任选地被选自卤素;三氟甲基;氧代;氰基;硝基;氨基甲酰基;吡啶基;(C₁-C₆)-链烷酰基;(C₃-C₇)-环烷酰基;(C₆-C₁₄)-芳基羰基;(C₅-C₁₀)-杂芳基羰基;(C₁-C₆)-链烷酰氧基甲氧基;-COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-烷基和(C₃-C₇)-环烷基中的基团取代一次或多次;

10 其中(C₁-C₆)-烷基和(C₃-C₇)-环烷基进而可以任选地被选自氰基;-OR²⁷; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸)和-C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹中的基团取代,

其中:

v是0或1, 和

15 R²⁷、R²⁸和R²⁹是相同或不同的, 且彼此独立地是氢、(C₁-C₄)-烷基或(C₃-C₇)-环烷基,

和/或

20 R²⁷和R²⁸, 或R²⁷和R²⁹与它们所键接的氮原子一起形成具有至多3个、优选至多2个相同或不同的选自N、O和S中的杂原子的饱和或部分不饱和5-7元杂环, 和

25 R³⁰和R³¹是相同或不同的, 并且彼此独立地是氢, (C₁-C₄)-烷基, (C₃-C₇)-环烷基, (C₁-C₄)-烷基磺酰基, (C₁-C₄)-羟烷基, (C₁-C₄)-氨基烷基, 二-(C₁-C₄)-烷基氨基-(C₁-C₄)-烷基, (C₁-C₄)-链烷酰基, (C₆-C₁₄)-芳基羰基, (C₅-C₁₀)-杂芳基羰基, (C₁-C₄)-烷基氨基羰基或-CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷和R⁸是相同或不同的, 且是氢或(C₁-C₆)-烷基。

为此, 尤其优选的是包含通式(I)的化合物以及它们的药学可接受的盐和/或水合物的支架:

其中:

30 R¹是噻吩(噻吩基), 尤其2-噻吩, 它可以任选地被卤素、优选氯或溴, 或(C₁-C₈)-烷基、优选甲基取代一次或多次, 其中(C₁-C₈)-烷基进而可以任选地被卤素、优选氟取代一次或多次,

R^2 是以下基团之一:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

5 B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

10 其中:

基团“A”是苯基或萘基, 尤其苯基;

基团“B”是5或6元芳族杂环, 它包含选自S、N、NO(N-氧化物)和O系列中的至多2个杂原子;

15 基团“D”是饱和或部分不饱和5或6元杂环, 它包含选自S、SO、SO₂、N、NO(N-氧化物)和O系列中的至多2个杂原子和/或含杂原子的链节;

基团“M”是-NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, 或共价键;

其中

20 以上定义的基团“A”、“B”和“D”在各种情况下可以任选地被选自卤素;三氟甲基;氧代;氰基;吡啶基;(C₁-C₃)-链烷酰基;(C₆-C₁₀)-芳基羰基;(C₅-C₆)-杂芳基羰基;(C₁-C₃)-链烷酰氧基甲氧基;-C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-烷基;和环丙基、环戊基或环己基中的基团取代一次或多次;

25 其中(C₁-C₄)-烷基和环丙基、环戊基或环己基进而可以任选地被选自氰基; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸)和-C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹中的基团取代,

其中:

v 是0或1, 优选0, 和

30 R²⁷、R²⁸和R²⁹是相同或不同的, 且彼此独立地是氢, (C₁-C₄)-烷基或环丙基、环戊基或环己基,

和/或

R^{27} 和 R^{28} , 或 R^{27} 和 R^{29} 与它们所键接的氮原子一起形成具有至多 2 个相同或不同的选自 N、O 和 S 中的杂原子的饱和或部分不饱和 5-7 元杂环, 和

5 R^{30} 和 R^{31} 是相同或不同的, 并且彼此独立地是氢, (C₁-C₄)-烷基, 环丙基, 环戊基, 环己基, (C₁-C₄)-烷基磺酰基, (C₁-C₄)-羟烷基, (C₁-C₄)-氨基烷基, 二-(C₁-C₄)-烷基氨基-(C₁-C₄)-烷基, (C₁-C₃)-链烷酰基或苯基羰基,

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 是相同或不同的, 且是氢或 (C₁-C₆)-烷基, 为此, 特别优选的是含有通式 (I) 的化合物以及它们的药学可接
10 受的盐和/或水合物的支架:

其中:

R^1 是 2-噻吩, 它可以任选地在 5 位上被选自基团氯, 溴, 甲基或三氟甲基中的基团取代,

R^2 是以下基团之一:

15 A-,
A-M-,
D-M-A-,
B-M-A-,
B-,
20 B-M-,
B-M-B-,
D-M-B-,

其中:

基团 "A" 是苯基或萘基, 尤其苯基;

25 基团 "B" 是 5 或 6 元芳族杂环, 它包含选自 S、N、NO (N-氧化物) 和 O 系列中的至多 2 个杂原子;

基团 "D" 是饱和或部分不饱和 5 或 6 元杂环, 它包含氮原子和任选地含另一选自 S、SO、SO₂ 和 O 系列中的杂原子和/或含杂原子的链节; 或选自 S、SO、SO₂ 和 O 中的至多 2 个杂原子和/或含杂原子的链节;

30 基团 "M" 是 -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, 或共价键;

其中

以上定义的基团“A”、“B”和“D”在各种情况下可以任选地被选自卤素;三氟甲基;氧代;氰基;吡啶基; (C_1-C_3) -链烷酰基; (C_6-C_{10}) -芳基羰基; (C_5-C_6) -杂芳基羰基; (C_1-C_3) -链烷酰氧基甲氧基; $-\text{CONR}^{28}\text{R}^{29}$; $-\text{SO}_2\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$; $-\text{OH}$; $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$; (C_1-C_4) -烷基;和环丙基,环戊基或环己基中的基团取代一次或多次;

其中 (C_1-C_4) -烷基和环丙基、环戊基或环己基进而可以任选地被选自氰基; $-\text{OH}$; $-\text{OCH}_3$; $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$; $-\text{CO}(\text{NH})_v(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})$ 和 $-\text{C}(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})=\text{NR}^{29}$ 中的基团取代,

其中:

10 v 是 0 或 1, 优选 0, 和

R^{27} 、 R^{28} 和 R^{29} 是相同或不同的, 且彼此独立地是氢, (C_1-C_4) -烷基或环丙基, 环戊基或环己基,

和/或

15 R^{27} 和 R^{28} , 或 R^{27} 和 R^{29} 与它们所键接的氮原子一起形成具有至多 2 个相同或不同的选自 N、O 和 S 中的杂原子的饱和或部分不饱和 5-7 元杂环, 和

R^{30} 和 R^{31} 是相同或不同的, 并且彼此独立地是氢, (C_1-C_4) -烷基, 环丙基, 环戊基, 环己基, (C_1-C_4) -烷基磺酰基, (C_1-C_4) -羟烷基, (C_1-C_4) -氨基烷基, 二- (C_1-C_4) -烷基氨基- (C_1-C_4) -烷基, (C_1-C_3) -链烷酰基或苯基羰基,

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 是相同或不同的, 且是氢或 (C_1-C_6) -烷基。

为此, 更尤其优选的是含有通式(I)的化合物以及它们的药学可接受的盐和/或水合物的支架,

其中:

25 R^1 是在 5 位上被选自基团氯, 溴, 甲基或三氟甲基中的基团取代的 2-噻吩,

R^2 是 D-A-:

其中:

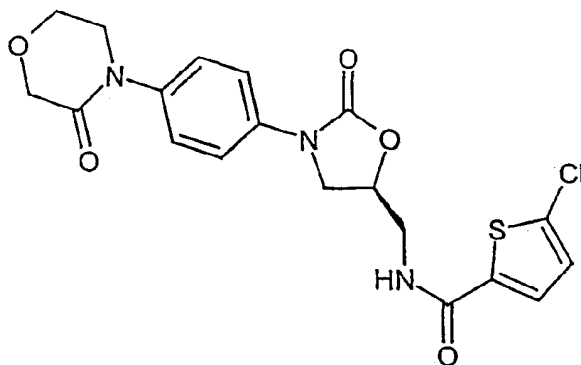
基团“A”是亚苯基;

30 基团“D”是饱和 5 或 6 元杂环, 它通过氮原子连接于“A”, 具有与该连接氮原子直接相邻的羰基, 和其中环碳原子可以被选自 S、N 和 O 系列中的杂原子所置换;

其中以上定义的基团“A”可以任选地在该噻唑烷酮连接的间位被选自氟、氯、硝基、氨基、三氟甲基、甲基或氰基中的基团取代一次或两次，

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 是氢。

- 5 为此，同样更尤其优选的是一种包含 W0 01/47919 的实施例 44 的具有以下通式的化合物以及它们的药学可接受的盐和/或水合物的支架：



- 10 关于通式(I)的化合物的公开物，例如有关它们的制备方法，可以明确地参考 W001/47919 的公开物。

本发明描述了一种或多种通式(I)的化合物，视需要与一种或多种其它活性成分一起用于制备包含药用物质(一种或多种)的释放体系、尤其包含药用物质(一种或多种)的支架的用途。

- 15 另外，本发明描述了释放体系，尤其支架，它包含一种或多种通式(I)的化合物，视需要还有一种或多种其它活性成分，它使得可以在作用部位目标释放该通式(I)的一种或多种化合物以及视需要存在的其它活性成分(药物寻靶)，因此适合于预防和/或治疗再狭窄和/或血栓形成，尤其在 PTCA 之后的再狭窄和/或血栓形成。

- 20 本发明同样描述了结合应用一种或多种通式(I)的化合物与支架来治疗和/或预防血栓形成和/或再狭窄的方法。在该用途中，通式(I)的化合物可以全身应用，或优选以含有通式(I)的化合物的支架的形式应用。

- 25 虽然用这些目前可得到的活性成分和支架不可能在所有病例中获得充分疗效，但通式(I)的化合物与支架的这种新型结合使得可以更有效地治疗和/或预防血栓形成和/或再狭窄。通式(I)的化合物的局部给药与支架的结合使得可以减少预防血栓形成和/或再狭窄所必需

的药用物质的剂量。因此可以使不良全身效应减到最小。同时，局部浓度得到增加并从而使效力增强。

除了根据本发明的给药以外，此外可以全身和/或局部给予适于治疗和/或预防血栓形成和/或再狭窄发生的其它活性成分，例如和优选阿昔单抗，依替巴肽，替罗非班，乙酰水杨酸，噻氯匹定或氯吡格雷。
5 用通式(I)的化合物的其它全身治疗是优选的，尤其通过口服给药。

包含通式(I)的本发明化合物的释放体系通过使用普通支架来生产，其中支架的主体由金属或不降解塑料，例如和优选聚乙烯，聚丙烯，聚碳酸酯，聚氨酯和/或聚四氟乙烯(PTFE)组成。另外，使用使得各种表面和折叠原理可行和如在 WO 01/037761，WO 01/037892 中所述的具有各种金属网格结构的支架作为支架的主体。
10

这些支架用通式(I)的化合物涂敷和/或填充。在非金属支架的情况下的一种替代可行方法是将通式(I)的化合物直接掺入到用于生产支架的材料中。

15 载体材料与通式(I)的化合物混合用于涂敷或填充。用于此目的的载体材料优选是聚合物载体，尤其生物相容性的、不可生物降解的聚合物或聚合物混合物，例如和优选聚丙烯酸酯和它们的共聚物，例如和优选聚甲基丙烯酸(羟乙基)甲酯；聚乙烯基吡咯烷酮；纤维素酯和醚；氟化聚合物，例如和优选 PTFE；聚乙酸乙烯酯和它们的共聚物；交联和非交联聚氨酯，聚醚或聚酯；聚碳酸酯；聚二甲基硅氧烷。
20 作为替代，生物相容性的、可生物降解聚合物或聚合物混合物，例如和优选丙交酯和乙交酯，或己内酯和乙交酯的聚合物或共聚物；其它聚酯，聚原酸酯；聚酸酐；聚氨基酸；多糖；聚亚氨基碳酸酯；聚磷腈和聚(醚-酯)共聚物也可用作聚合物载体。

25 还适合作为聚合物载体的是可生物降解和/或不可生物降解的聚合物的混合物。活性成分的释放速率最佳地通过这些混合物来调节。

涂敷或填充的支架通过将通式(I)的化合物和载体的混合物优选溶解在适合的溶剂中来制备。然后通过各种技术，如喷涂，浸涂或刷涂将这些溶液施涂于支架上。随后或同时除去溶剂获得了提供了含活性成分的涂层的支架。一种替代可行办法是将通式(I)的化合物和载体的混合物熔化和用相同的施涂方法施涂。
30

优选对支架进行预处理，以便扩大支架的外和/内表面积。这增加

了加载潜力和可以施涂更大量的涂料（活性成分/聚合物）。例如使用各种蚀刻技术来预处理支架，而且可用电离辐射来处理。同样可以借助各种技术在支架中制备微孔或洞穴。

5 用通式（I）的化合物涂敷或填充的支架的活性成分含量通常是0.001-50重量%，优选0.01-30重量%，尤其优选0.1-15重量%。

在非金属支架的情况下，通式（I）的化合物还可以例如作为熔体植入件直接引入支架的主体中。在这些情况下，通过普通方法，例如通过注塑方法加工含活性成分的聚合物载体材料，以获得最终的含活性成分的形式。在这些情况下，该活性成分通常通过扩散来释放。

10 植入了通式（I）的化合物的支架的活性成分含量通常是0.001-70重量%，优选0.01-50重量%，尤其优选0.1-30重量%。

视需要而定，包括通式（I）的化合物的支架另外可以包膜。该膜例如和优选用于控制药用物质的释放和/或用于保护含活性成分的支架不受外部影响。