



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(51) Int Cl⁷

(11) 319801

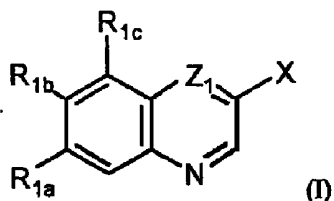
C 07 D 241/44, A 61 K 31/50

(13) B1

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20012582	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.11.23 PCT/US99/27825
(22)	Inng.dag	2001.05.25	(85)	Videreføringsdag	2001.05.25
(24)	Løpedag	1999.11.23	(30)	Prioritet	1998.11.24, US, 198718
(41)	Alm.tilgj	2001.07.19			
(45)	Meddelt	2005.09.19			
(73)	Innehaver	Aventis Pharmaceuticals Inc, P O Box 6800, NJ08807-0800 BRIDGEWATER, US			
(72)	Oppfinner	Wei He, 1005 Bayberry Lane, Collegeville, PA 19426, 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	Kinolin- og kinoksalinforbindelser, samt stentinnretninger omfattende slike og anvendelse av slike forbindelser for fremstilling av stentinnretninger for behandling av restenoser.			
(56)	Anførte publikasjoner	J. Med. Chem. 1994, 37, 2129-2137, US 5 409 930, US 5 480 883			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse er rettet mot kinolin-/kinoksalinforbindelser med formel (I):
hvor X er L₁H eller L₂Z₂; L₁ er (CR_{3a}R_{3b})_r eller (CR_{3a}R_{3b})_m-Z₃-(CR_{3'a}R_{3'b})_n; L₂ er (CR_{3a}R_{3b})_p-Z₄-(CR_{3'a}R_{3'b})_q eller etenyl; Z₁ er CH eller N; Z₂ er om ønskelig substituert hydroksysykloalkyl, om ønskelig substituert hydroksysykloalkenyl, om ønskelig substituert hydroksyheterosyklyl eller om ønskelig substituert hydroksyheterosyklenyl; Z₃ er O, NR₄, S, SO eller SO₂; Z₄ er O, NR₄, S, SO, SO₂ eller en binding; m er 0 eller 1; n er 2 eller 3, og n + m = 2 eller 3; p og q er uavhengig av hverandre 0, 1, 2, 3 eller 4, og p + q = 0, 1, 2, 3 eller 4 dersom Z₄ er en binding, og p + q = 0, 1, 2 eller 3 dersom Z₄ ikke er en binding; r er 2, 3 eller 4; som inhiberer blodplateavledet vekstfaktor eller p56^{lck} tyrosinkinaseaktivitet, mot farmasøytiske preparater som inneholder disse forbindelser og mot anvendelse av disse forbindelsene for behandling av en pasient som lider av eller er utsatt for forstyrrelser/tilstander som omfatter celledifferensiering, celleproliferasjon, ekstracellulær matriksproduksjon eller formidlerfrigivelse og/eller T-celleaktivering og -proliferasjon.



Kryssreferanser til beslektede søknader

Dette er en delvis fortsettelse av US patentsøknad nr. 09/198 718, innlevert 24. november 1998, som igjen er en delvis fortsettelse av internasjonal patentsøknad nr. PCT/US98/11036, innlevert 28. mai 1998, som i sin tur er en delvis fortsettelse av
 5 US patentsøknad nr. 08/972 614, innlevert 18. november 1997, 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 kinolin- og kinoksalinforbindelser, samt stentinnretninger omfattende slike og anvendelse av slike forbindelser for fremstilling av stentinnretninger for behandling av restenoser.

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

20 Cellulær signalisering formidles via et system av interaksjoner som omfatter celle-cellekontakt eller celle-matrikskontakt eller ekstracellulær reseptor-substratkontakt. Det ekstracellulære signal overføres ofte til andre deler av cellen via en tyrosinkinaseformidlet fosforyleringsbegivenhet som påvirker substratproteiner nedstrøms for det cellemembranbundne signalkompleks. Et spesifikt sett av reseptorenzymer, slik som
 25 insulinreseptoren, epidermal vekstfaktorreseptor (EGF-R) eller blodplateavledet vekstfaktorreseptor (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 celledødsproduksjon eller overproduksjon av matriks eller dårlig regulering av programmert celledød
 35 (apoptose). Disse sykdomstilstander omfatter en rekke celletyper og omfatter forstyrrelser 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 syk-dom 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
 5 tyrosinkinaseaktivitet antas å være nyttig for kontroll av ukontrollert reproduksjon av celler eller overproduksjon av matriks eller dårlig regulering av programmert celledød (apoptose).

Det er også kjent at visse tyrosinkinaseinhibitorer kan interagere med mer enn én type
 10 tyrosinkinaseenzym. Flere tyrosinkinaseenzymer er avgjørende for normale kropps-funksjoner. 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 insulinreseptor-kinasen, tilveiebringe verdifulle midler for selektiv behandling av sykdommer som sær-
 15 preges 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
 20 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.

25 2. Rapporterte fremskritt

En rekke litteraturreporter beskriver tyrosinkinaseinhibitorer som er selektive for tyrosinasereseptorenzymer 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.
 30 Ther. Patents, 1995, 5(12), 1245) oppsummerer litteraturen for tyrosinkinaseinhibitorer henholdsvis EGF-R-selektive inhibitorer. I tillegg har Law og Lydon oppsummert anti-cancerpotensialet av tyrosinkinaseinhibitorer (Emerging Drugs: The Prospect For Improved Medicines, 1996, 241-260).

35 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
 5 midler fra disse forbindelsesklasser som er blitt godkjent for anvendelse i mennesker for behandling av proliferativ sykdom.

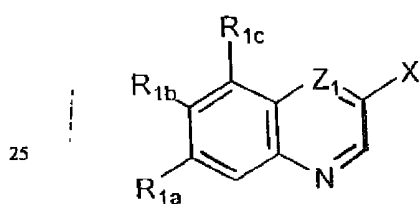
Korrelasjonen mellom den multifaktorielle sykdom restenose og PDGF og PDGF-R er godt dokumentert i den vitenskapelige litteratur. Nyere utviklinger vedrørende vår forståelse av fibrotiske sykdommer i lunge (Antoniades, H.N. et al., J. Clin. Invest., 1990, 86, 1055), nyre og lever (Peterson, T.C., Hepatology, 1993, 17, 486) tyder imidlertid på
 10 at også PDGF og PDGF-R spiller en rolle. Glomerulonefritt er f.eks. en hovedårsak til 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 reumatoid artritt) er de viktigste cytokiner som deltar i proliferasjon av synovialceller. Videre er spesifikke tumorcelletyper, f.eks. glioblastom og Kaposi sarkom, som over-uttrykker enten PDGF-proteinet eller -reseptoren blitt identifisert (se Silver, B.J., Bio-
 15 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 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.

25 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 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-
 30 selektive tyrosinkinaseinhibitorer, f.eks. staurosporin, genistein, visse flavoner og erbstatin. Damnacanthol ble nylig rapportert å være en inhibitor av Lck i det lave nano-

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 kinoksalinbaserte 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-tyrosinkinasesignalisering 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:



(I)

hvor:

X er L_1OH eller L_2Z_2 ;

L_1 er $(CR_{3a}R_{3b})_m$;

L_2 er $-Z_4-(CR_{3a}R_{3b})_q$;

Z_1 er CH eller N;

Z_2 er C_3-C_{10} -cykloalkyl, C_3-C_{10} -cykloalkenyl eller tetrahydropyranyl eller azabicyklo-
 C_7-C_{10} -alkyl som er usubstituert eller substituert med en eller flere C_1-C_4 -alkyl, C_1-C_4 -

alkoksy, hydroksy, karboksy eller en epoksygruppe mellom to hosliggende karbonatomer;

Z₄ er O, NH eller S;

m er 2, 3 eller 4;

5 q er 0, 1, 2 eller 3;

R_{1a} og R_{1b} er hydroksy, C₃-C₁₀-cykloalkyloksy, tetrahydrofuranyl, morfolinyl, C₁-C₄-alkoksy som er usubstituert eller substituert med di-C₁-C₆-alkylaminokarbonyl, karboksy eller morfolinyl, eller en av R_{1a} og R_{1b} er hydrogen eller halogen, og den andre er C₁-C₄-alkoksy;

10 R_{1c} er hydrogen eller C₁-C₄-alkyl;

R_{3a}, R_{3b}, R_{3'a} og R_{3'b} er hydrogen eller C₁-C₄-alkyl; eller et N-oksid derav, hydrat derav, solvat derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Oppfinnelsen angår også en forbindelse, kjennetegnet ved at den er valgt blant:

15 3-sykloheksyloksy-6,7-dimetoksykinolin;

2-sykloheksylamino-6,7-dimetoksykinoksalin;

ekso-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6-klor-7-metoksykinoksalin-2-yl)amin;

ekso-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(7-klor-6-metoksykinoksalin-2-yl)amin;

bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetylkinoksalin-2-yl)amin;

20 2-sykloheptylamino-6,7-dimetoksykinoksalin;

2-syklopentylamino-6,7-dimetoksykinoksalin;

2-sykloheksylamino-6-metoksykinoksalin;

3-aminosykloheksyl-6,7-dimetoksykinolin;

(6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-*cis*-(3-(*R*)-metylcykloheksyl)amin;

25 2-sykloheksylamino-6-metoksy-7-bromkinoksalinhydroklorid;

(6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-*cis/trans*-(3-(*R*)-metylcykloheksyl)amin;

(6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-*trans*-(3-(*R*)-metylcykloheksyl)amin;

(6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-*cis*-(3-(*R*)-metylcykloheksyl)amin;

(6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-(3-metylcyklopentyl)amin;

30 sykloheks-3-enyl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin;

2,7-bis-sykloheksyloksy-6-metoksykinoksalin;

sykloheksyl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylmetyl)amin;

(6,7-dimetoksykinolin-3-yl)isobutylamin;

sykloheksyl-(6-metoksy-7-morfolin-4-ylkinoksalin-2-yl)amin;

35 (±)-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin;

ekso-bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin;

- sykloheksyl-(6,8-dimetylkinoksalin-2-yl)amin;
endo-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin;
 (6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-(4-metoksysykloheksyl)amin;
ekso-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6-metoksykinoksalin-2-yl)amin;
 5 *ekso*-2-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yloksy)-6,7-dimetoksykinoksalin;
 (bisyklo[2.2.2]okt-2-yloksy)-6,7-dimetoksykinoksalin;
endo-2-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yloksy)-6,7-dimetoksykinoksalin;
ekso-2-(bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yloksy)-6,7-dimetoksykinoksalin;
 (bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yloksy)-6,7-dimetoksykinoksalin;
 10 2-sykloheksyloksy-6,7-dimetoksykinoksalin;
 2-syklopentyltio-6,7-dimetoksykinoksalin;
 6,7-dimetoksy-2-syklopentylloksykinoksalin;
 2-syklopentylmetyloksy-6,7-dimetoksykinoksalin;
 6,7-dimetoksy-2-tetrahydropyran-4-oksykinoksalin;
 15 *ekso,ekso*-6,7-dimetoksy-2-(5,6-epoksybisyklo[2.2.1]heptan-2-yloksy)kinoksalin;
cis/trans-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yloksy)sykloheksankarboksylsyre;
 6,7-dimetoksy-2-(4-metoksysykloheksyloksy)kinoksalin;
 (1*R*,2*R*,4*S*)-(+)-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin;
 (1*S*,2*S*,4*R*)-(-)-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin;
 20 (6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-2-azabisyklo[2.2.2]oktan-3-on;
cis/trans-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksankarboksylsyremetyler;
cis/trans-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksankarboksylsyre;
cis-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksankarboksylsyremetyler;
trans-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksankarboksylsyremetyler;
 25 (6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-*cis/trans*-(3-(*R*)-metylisykloheksyl)amin;
 (6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-*trans*-(3-(*R*)-metylisykloheksyl)amin;
 (6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-*cis*-(3-(*R*)-metylisykloheksyl)amin; eller
 metyl-*cis/trans*-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yloksy)sykloheksankarboksylat; eller
 et N-oksid derav, et hydrat derav, et solvat derav, et promedikament derav eller et
 30 farmasøytisk aksepterbart salt derav.

Oppfinnelsen angår videre anvendelse av en forbindelse med formel I, for fremstilling av en stentinnretning for behandling av restenoser.

35 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.

Definisjoner

5 "Pasient" omfatter både menneske og andre pattedyr.

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

10

"Alkyl" betyr en alifatisk hydrokarbongruppe som kan være forgrenet eller uforgrenet med fra 1 til ca. 4 karbonatomer. Forgrenet betyr at én eller flere lavere alkylgrupper, f.eks. metyl, etyl eller propyl, er koblet til en lineær alkylkjede.

15

"Sykloalkyloksy" betyr en sykloalkyl-O-gruppe som angitt i krav 1. Eksempler på sykloalkyloksygrupper omfatter syklopentyloksy og sykloheksyloksy.

"Halogen" betyr fluor, klor, brom eller jod. Foretrukket er fluor, klor eller brom, og fluor eller klor er mest foretrukket.

20

"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-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 inkorporeres heri ved referanse.

30

"Solvat" betyr en fysisk assosiasjon mellom en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse og ett eller flere løsningsmiddelmolekyler. Denne fysiske assosiasjon omfatter forskjellige grader av ionisk og kovalent binding, innbefattet hydrogenbinding. I visse tilfeller vil solvatet kunne isoleres, f.eks. dersom ett eller flere løsningsmiddelmolekyler inkorporeres i krystallgitteret til det krystallinske, faste stoff. "Solvat" omfatter både

35

solvater i oppløst fase og isolerbare solvater. Eksempler på solvater omfatter etanolater, metanolater og lignende. "Hydrat" er et solvat hvori løsningsmiddelmolekylet eller -molekylene er H_2O .

5 Foretrukne utførelser

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

X er L_2Z_2 ;

q = 0 eller 1;

10 R_{1c} er hydrogen;

R_{3a} og R_{3b} er uavhengig av hverandre hydrogen.

I en annen foretrukken utførelsesform er Z_1 CH eller N.

15 I en annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er Z_2 er metylsyklopentyl, metylsykloheksyl, [2.2.1]bisyklohepanyl, [2.2.2] isyklooktanyl, syklopentenyl, sykloheksenyl, [2.2.1]bisykloheptenyl eller [2.2.2]bisyklooktenyl.

I en annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er Z_4 O, NH eller S.

20

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 med formel I valgt blant:

3-sykloheksyloksy-6,7-dimetoksykinolin;

25 2-sykloheksylamino-6,7-dimetoksykinoksalin;

ekso-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6-klor-7-metoksykinoksalin-2-yl)amin;

ekso-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(7-klor-6-metoksykinoksalin-2-yl)amin;

bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetylkinoksalin-2-yl)amin;

2-sykloheptylamino-6,7-dimetoksykinoksalin;

30 2-syklopentylamino-6,7-dimetoksykinoksalin;

2-sykloheksylamino-6-metoksykinoksalin;

3-aminosykloheksyl-6,7-dimetoksykinolin;

(6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-*cis*-(3-(*R*)-metylsykloheksyl) amin;

2-sykloheksylamino-6-metoksy-7-bromkinoksalinhydroklorid;

35 (6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-*cis/trans*-(3-(*R*)-metylsykloheksyl)amin;

(6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-*trans*-(3-(*R*)-metylsykloheksyl)amin;

- (6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-*cis*-(3-(*R*)-metylsykloheksyl)amin;
 (6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-(3-metylsyklopentyl)amin;
 sykloheks-3-enyl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin;
 2,7-bis-sykloheksyloksy-6-metoksykinoksalin;
 5 sykloheksyl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylmetyl)amin;
 (6,7-dimetoksykinolin-3-yl)isobutylamin;
 sykloheksyl-(6-metoksy-7-morfolin-4-ylkinoksalin-2-yl)amin;
 (±)-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin;
ekso-bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin;
 10 sykloheksyl-(6,8-dimetylkinoksalin-2-yl)amin;
endo-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin;
 (6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-(4-metoksysykloheksyl)amin;
ekso-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6-metoksykinoksalin-2-yl)amin;
ekso-2-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yloksy)-6,7-dimetoksykinoksalin;
 15 (bisyklo[2.2.2]okt-2-yloksy)-6,7-dimetoksykinoksalin;
endo-2-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yloksy)-6,7-dimetoksykinoksalin;
ekso-2-(bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yloksy)-6,7-dimetoksykinoksalin;
 (bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yloksy)-6,7-dimetoksykinoksalin;
 2-sykloheksyloksy-6,7-dimetoksykinoksalin;
 20 2-syklopentyltio-6,7-dimetoksykinoksalin;
 6,7-dimetoksy-2-syklopentyloksykinoksalin;
 2-syklopentylmetyloksy-6,7-dimetoksykinoksalin;
 6,7-dimetoksy-2-tetrahydropyran-4-oksykinoksalin;
ekso,ekso-6,7-dimetoksy-2-(5,6-epoksybisyklo[2.2.1]heptan-2-yloksy)kinoksalin;
 25 *cis/trans*-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yloksy)sykloheksankarboksylsyre;
 6,7-dimetoksy-2-(4-metoksysykloheksyloksy)kinoksalin;
 (1*R*,2*R*,4*S*)-(+)-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin;
 (1*S*,2*S*,4*R*)-(-)-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin;
 (6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-2-azabisyklo[2.2.2]oktan-3-on;
 30 *cis/trans*-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksankarboksylsyremetylester;
cis/trans-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksankarboksylsyre;
cis-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksankarboksylsyremetylester;
trans-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksankarboksylsyremetylester;
 (6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-*cis/trans*-(3-(*R*)-metylsykloheksyl)amin;
 35 (6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-*trans*-(3-(*R*)-metylsykloheksyl)amin;
 (6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-*cis*-(3-(*R*)-metylsykloheksyl)amin; eller

metyl-*cis/trans*-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yloksy)sykloheksankarboksylat; eller et N-oksid derav, et hydrat derav, et solvat derav, et promedikament derav eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

- 5 En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning, kjennetegnet ved at polymerbelegget omfatter en eller flere polymerer valgt fra gruppen bestående av polycaprolactone, poly(etylen-ko-vinylacetat), poly(vinylacetat) og silikongummi.
- 10 En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning, kjennetegnet ved at de polymere belegget omfatter en eller flere polymerer utvalgt fra gruppen bestående av latekser, uretaner, polysiloksaner og blokk-kopolymerer av styren-etylen/butylene-styren.
- 15 En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning, kjennetegnet 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.
- 20 En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning, kjennetegnet ved at polymere belegg ytterligere omfatter en poredanner.

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

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

- 30 En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning, kjennetegnet ved at en hastighetskontrollerende membran påføres over det polymere 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 polredanner utvalgt fra gruppen bestående av natriumklorid, laktose, natriumheparin, polyetylen glykol, kopolymerer av polyetylenoksid/polypropylenoksid og blandinger av disse.

5

En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning, kjennetegnet ved at forbindelsen med formel I inkorporeres i det polymere belegget ved å påføre forbindelsen med formel I 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.

10

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

15

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

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(etylen glykol), poly(propylenoksid), og polymerer av metan, silikon og tetrafluoretylentetrametyl disiloksan.

20

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

25

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

30

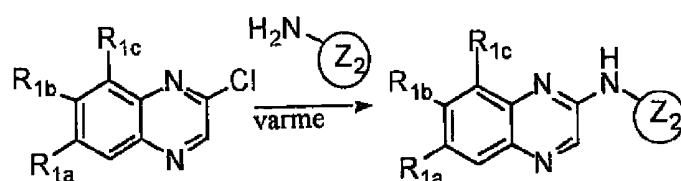
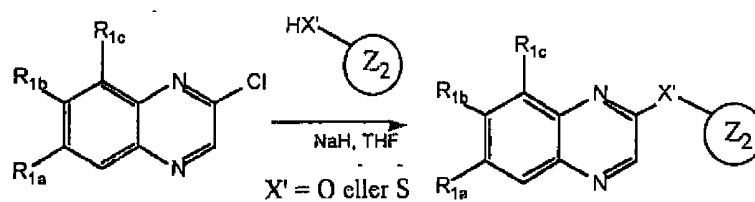
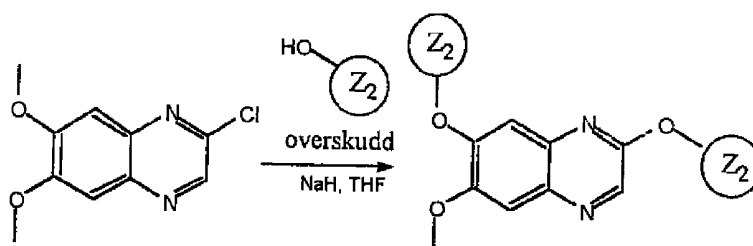
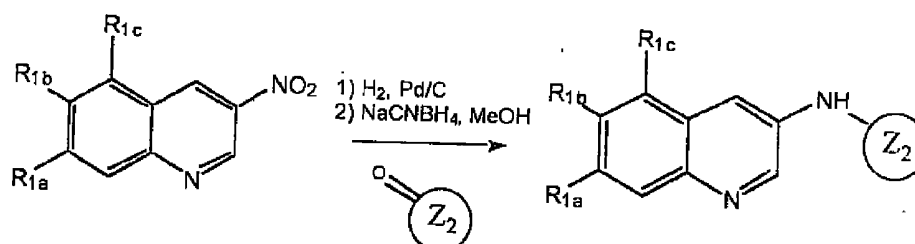
En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning, kjennetegnet ved at monomeren er valgt fra gruppen bestående av n-butylakrylat, n-butylmetakrylat, 2-etylheksylakrylat, laurylakrylat og 2-hydroksypropylakrylat.

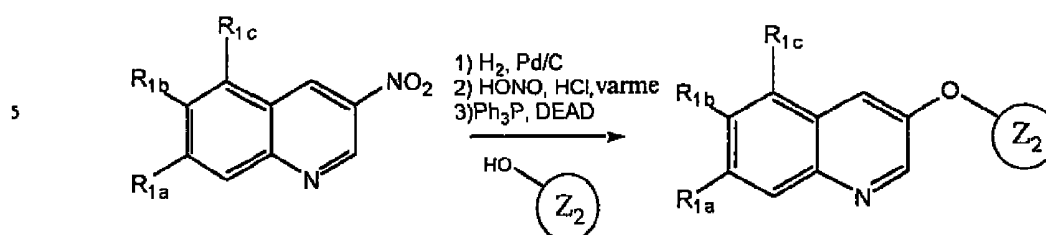
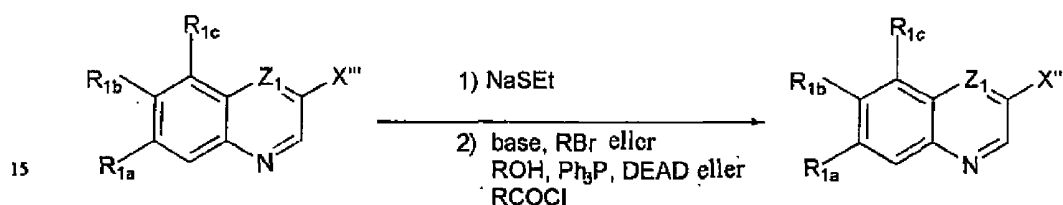
- 5 En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning, kjennetegnet ved at polymerbelegget omfatter en polymer valgt fra gruppen poly(L-melkesyre), poly(melke-ko-glykolid), poly(hydroksybutyrat), poly(hydroksybutyrat-ko-valerat), polydioksanon, polyortoester, polyanhydrid, poly(glykolsyre), poly(DL-melkesyre),
 10 poly(glykolsyre-kotrimetylenkarbonat), polyfosfoester, polyfosfoesteruretan, poly(aminosyre), cyanacrylater, poly(trimetylenkarbonat), poly(iminkarbonat), poly(eterestere), polyalkylenoksalater, polyfosfazener, fibrin, fibrinogen, cellulose, stivelse, kollagen og hyaluronsyre.
- 15 En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en stentinnretning, kjennetegnet ved 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;
 20 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;
 25 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.
- 30 En annen foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er anvendelse av en forbindelse med formel I ifølge oppfinnelsen for fremstilling av en stentinnretning for behandling av restenoser, spesielt der restenosen er på et sted for mekanisk skade på en arterievegg frembrakt ved behandling av en aterosklerotisk lesjon ved angioplastikk.
- 35 Det bør forstås at foreliggende oppfinnelse dekker alle egnede kombinasjoner av de spesielle og foretrukne grupper som det vises til heri.

Betegnelsen stent og stentinnretning benyttes om hverandre her i dokumentet.

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

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

Reaksjonsskjema IReaksjonsskjema IIReaksjonsskjema IIIReaksjonsskjema IV

Reaksjonsskjema VReaksjonsskjema VI

hvor minst én av R_{1a} , R_{1b} og R_{1c} er lavere alkoksy, og X''' er $\text{L}_1\text{OP}'$ eller L_2Z_2 , hvor P' er en beskyttelsesgruppe som er egnet for beskyttelse av en hydroksylgruppe i nærvær av base og et alkyleringsmiddel

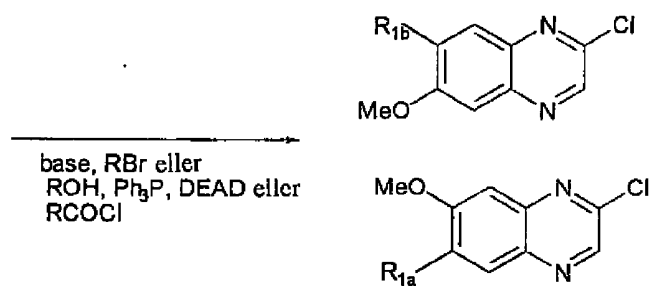
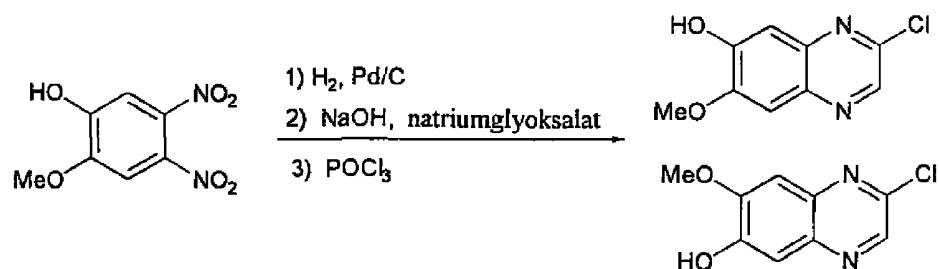
hvor minst én av R_{1a} , R_{1b} og R_{1c} er som definert heri, og hvor X er $\text{L}_1\text{OP}'$, beskyttelsesgruppen P' fjernes så for erholdelse av den tilsvarende OH-gruppe

I reaksjonsskjemaene VI, VII og VIII står R for en forløpergruppe til R_{1a} , R_{1b} eller R_{1c} , som definert heri, slik at reaksjonen mellom RBr, ROH eller RCOCl og den aromatiske hydroksylgruppe under betingelsene beskrevet i reaksjonsskjemaene VI, VII og VIII fører til dannelse av R_{1a} , R_{1b} eller R_{1c} .

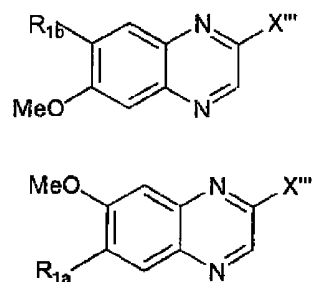
Representative RBr omfatter bromeddiksyre og metyl- og etylbromacetat.

Representative ROH omfatter 2-etoksyetanol, 2-(4-morfoliny)etanol og 3-(4-metyl-piperaziny)propanol.

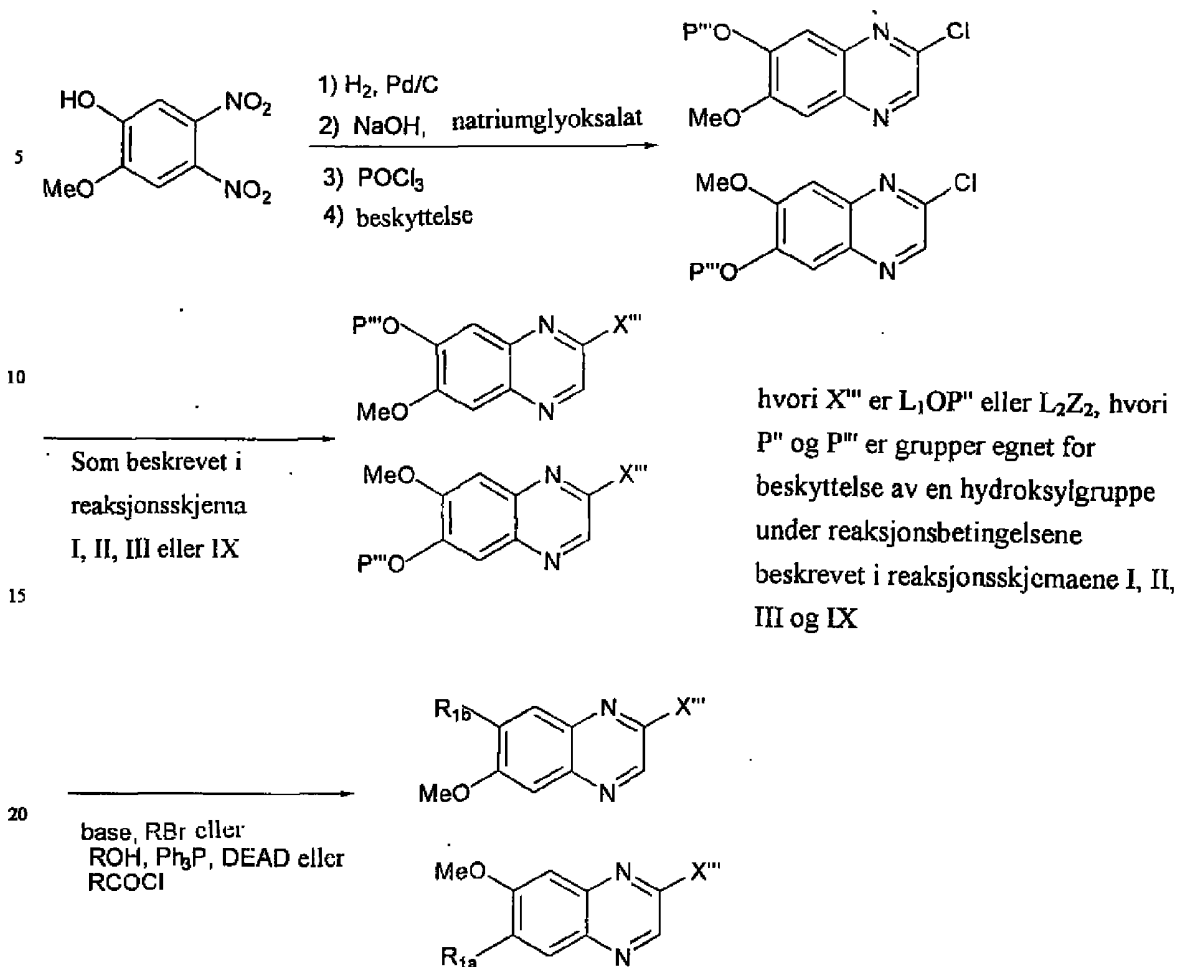
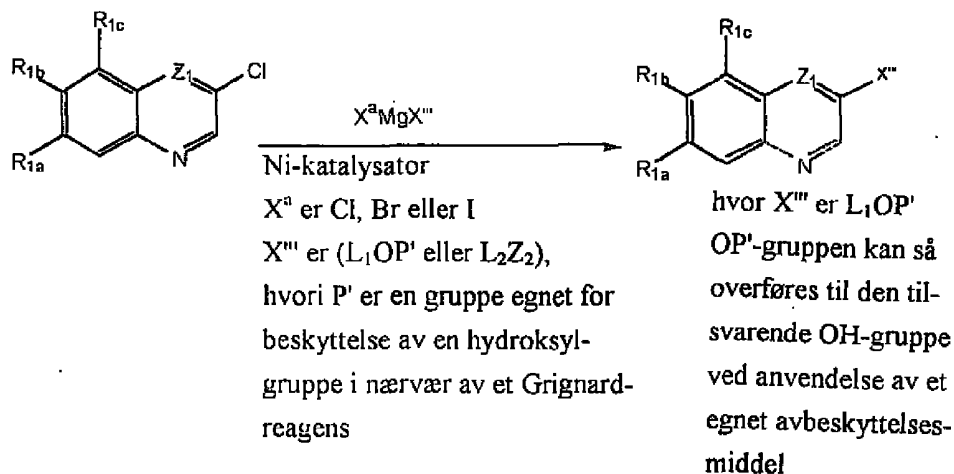
Et representativt RCOCl er [1,4']bipiperidin-1'-ylkarbonylchlorid.

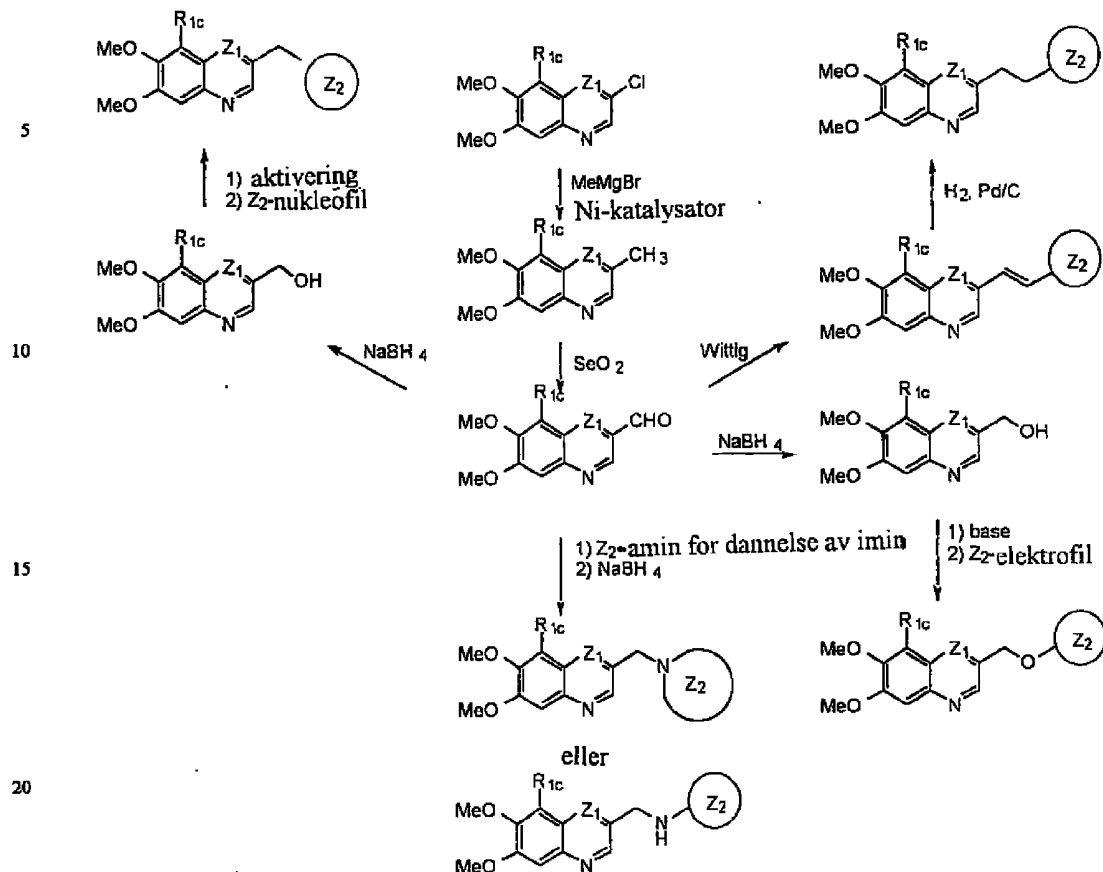
Reaksjonsskjema VII

Som beskrevet i
 reaksjonsskjema
 I, II, III eller IX



hvori X''' er $\text{L}_1\text{OP}''$ eller L_2Z_2 , hvori
 P'' er en beskyttelsesgruppe egnet
 for beskyttelse av en hydroksyl-
 gruppe under reaksjonsbetingelsene
 beskrevet i reaksjonsskjemaene I, II,
 III og IX

Reaksjonsskjema VIIIReaksjonsskjema IX

Reaksjonsskjema XI. 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.) oppvarmes til mellom ca. 160 og ca. 180 °C i fra ca. 3 timer til over natten. Det mørkebrune restmaterialet løses i metanol/metylenklorid (0 %-10 %) og kromatograferes på kiselgel ved eluering med heksan/etylacetat eller metanol/metylenklorid (0 %-100 %) for erholdelse 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

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 refluksres 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 kiselgel ved eluering med heksan/etylacetat eller metanol/metylenklorid (0 %-100 %) for
5 erholdelse 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 aldehyd eller keton i metanol (eller en annen egnet løsningsmiddelblanding) inntil TLC
10 viser at imindannelsen er fullstendig. Overskudd av NaCNBH₄ eller NaBH₄ 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 %) for erholdelse av det ønskede produkt.

15 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 base, f.eks. natrium-t-butoksid, 1 ekv. av en egnet bromfenylforbindelse og katalytiske
20 mengder av 2,2'-bis(difenylfosfino)-1-1'-binaftyl (S-BINAP) og bis(dibenzyliden-aceton)palladium (Pd(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 kromatograferes med 50 % EtOAc/heksan for erholdelse av det ønskede produkt.

25 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 dietylazodikarboksylat (DEAD) eller en egnet ekvivalent. Reaksjonsforløpet følges ved
30 TLC, og ved fullstendig reaksjon (fra ca. 1 til ca. 24 timer) konsentreres blandingen, og restmaterialet kromatograferes på kiselgel for erholdelse av det ønskede produkt.

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

35 Et egnet lavere alkoksyesubstituert kinolin eller kinoksalin (1 ekv.) i DMF behandles med overskudd av natriumetantolat (vanligvis ca. 2 ekv. eller mer), og reaksjons-

blandingen omrøres under oppvarming i fra ca. 1 til ca. 24 timer. Blandingen fordeles mellom vann og etylacetat. Opparbeiding ved ekstraksjon, om nødvendig etterfulgt av kromatografi, gir det tilsvarende ønskede hydroksysubstituerte kinolin- eller kinoksalinprodukt.

5

Det hydroksysubstituerte 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

10 egnet løsningsmiddel, det ønskede alkylerte produkt.

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

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-oksid, 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 omtrent romtemperatur til reflux, fortrinnsvis ved forhøyet temperatur.

15

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

20

Dersom forbindelsen 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 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 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

25

30

35

- syre: mineralsyrer som 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. 5 hydroklorid og hydrobromid, sulfat, fosfat, nitrat, sulfamat, acetat, sitrat, laktat, tartrat, malonat, oksalat, salisylat, propionat, suksinat, fumarat, maleat, metylen-bis- β -hydroksynaftoater, gentisater, mesylater, isetionater og di-p-toluoyltartratmetansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat, sykloheksylsulfamat og kininat.
- 10 Ifølge en ytterligere utførelse av oppfinnelsen fremstilles syreaddisjonssalter av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse ved reaksjon mellom den frie base og en egnet syre, ved anvendelse eller tilpasning av kjente fremgangsmåter. For eksempel fremstilles syreaddisjonssaltene av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse enten ved å oppløse den frie base i en vandig løsning eller en vann-alkoholløsning eller andre 15 egnede løsningsmidler som inneholder den ønskede syre, og isolering av saltet ved inn-damping av løsningen, eller ved reaksjon mellom den frie base og syren i et organisk løsningsmiddel, hvor saltet utskilles direkte eller kan erholdes ved konsentrering av løsningen.
- 20 Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan regenereres fra syreaddisjonssaltene ved anvendelse eller tilpasning av kjente fremgangsmåter. For eksempel kan utgangsforbindelser ifølge oppfinnelsen regenereres fra syreaddisjonssaltene ved behandling med en base, f.eks. vandig natriumbikarbonatløsning eller vandig ammoniakkløsning.
- 25 Dersom forbindelsen ifølge oppfinnelsen 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 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, 30 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 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, 35 natriumhydroksid, kaliumhydroksid, kalsiumhydroksid, aluminiumhydroksid, litiumhydroksid, magnesiumhydroksid, sinkhydroksid, ammoniakk, trimetylammoniakk, tri-

etylammioniakk, etylendiamin, n-metylglukamin, lysin, arginin, ornitin, cholin, N,N'-dibenzyletylendiamin, klorprokain, dietanolamin, prokain, n-benzylfenetylamin, dietylamin, piperazin, tris(hydroksymetyl)aminometan, tetrametylammoniumhydroksid og lignende.

- 5 Metallsalter av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse 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
10 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 forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan erholdes ved å sette
15 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.

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

- 25 Samtidig som salter av forbindelser ifølge oppfinnelsen 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.

- 30 Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse 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 ifølge oppfinnelsen, det vil si forbindelser som har alkenylgrupper eller

-substituenten i ringsystemene. I tillegg omfatter bisykloringsystemer *endo*- og *ekso*-isomerer. Foreliggende oppfinnelse omfatter de enkelte geometriske isomerer, stereo-isomerer 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 referanseeksempelene, eller åpenbare kjemiske ekvivalenter av disse, eller ved fremgangsmåter beskrevet ifølge oppfinnelsen heri.
- 15 Foreliggende oppfinnelse eksemplifiseres videre uten begrensning av de påfølgende illustrerende eksempler, som beskriver fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

Videre er de påfølgende eksempler representative for fremgangsmåtene som anvendes for syntese av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse.

Eksempel 1

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 Ph₃P (0,908 g, 3,46 mmol). Dietylazodikarboksylat 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 2

2-anilino-6-isopropoksykinoksalinhydroklorid

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 H₂O, vaskes med H₂O

35

(3 x) og saltlake, tørkes (MgSO_4) og konsentreres. Det resulterende restmaterialet 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 (isopropanol)/HCl til en Et_2O /IPA-løsning til den frie base for erholdelse av HCl-saltet (smp. 205-210 °C, dekom.). 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 3

2-sykloheksylamino-6,7-dimetoksykinoksalin

Til 0,3 g (1,34 mmol) 2-klor-6,7-dimetoksykinoksalin tilsettes ca. 1 ml sykloheksylamin. Blandingen oppvarmes over natten ved 105 °C og ytterligere 10 timer ved 135 °C. Blandingen fordeles mellom CH_2Cl_2 og mettet NaHCO_3 . Det organiske sjikt tørkes (MgSO_4) og konsentreres. Den resulterende sirup kromatograferes (1:1 EtOAc: CH_2Cl_2) for erholdelse av 0,265 g av produktet som et lysebrunt, fast stoff i 69 % utbytte (smp. 188-189,5 °C). Analyse: beregnet for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$: C 66,88; H 7,37; N 14,62; funnet: C 66,82; H 7,28; N 14,45.

Ved anvendelse av standardkoblingsfremgangsmåten ovenfor og egnede utgangsmaterialer fremstilles følgende:

Ekso-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6-klor-7-metoksykinoksalin-2-yl)amin (smp. 171-173 °C). Analyse: beregnet for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OCl}$: C 63,26; H 5,97; N 13,83; funnet: C 63,37; H 5,91; N 13,83.

Ekso-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(7-klor-6-metoksykinoksalin-2-yl)amin (smp. 146-147,5 °C). Analyse: beregnet for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OCl}$: C 63,26; H 5,97; N 13,83; funnet: C 63,34; H 5,93; N 13,77.

Bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetylkinoksalin-2-yl)amin (smp. 155-57 °C). Analyse: beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3$: C 76,37; H 7,92; N 15,72; funnet: C 75,58; H 7,55; N 15,38.

2-sykloheptylamino-6,7-dimetoksykinoksalin (smp. 134-136 °C). Analyse: beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$: C 67,75; H 7,69; N 13,94; funnet: C 67,80; H 7,61; N 13,77.

2-syklopentylamino-6,7-dimetoksykinoksalin (smp. 149-151 °C). Analyse: beregnet for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$: C 65,91; H 7,01; N 15,37; funnet: C 66,04; H 6,96; N 15,47.

2-sykloheksylamino-6-metoksykinoksalin (smp. 242-248 °C).

Eksempel 4

5 3-aminosykloheksyl-6,7-dimetoksykinolin

Til en suspensjon i 3 ml MeOH av 4 Å pulverisert molekylsikt (0,11 g) under argon tilsettes 3-amino-6,7-dimetoksykinolinhydroklorid (0,17 g, 0,68 mmol) og NaOMe (0,039 g, 0,71 mmol). Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i 30 minutter, og sykloheksanon (0,074 ml, 0,71 mmol), etterfulgt av pyridin•boran (0,072 ml, 0,071 mmol), tilsettes porsjonsvis. Blandingen omrøres i 4,5 timer, hvorefter 5 N HCl (1,4 ml, 6,8 mmol) tilsettes porsjonsvis. Reaksjonsblandingen omrøres i 45 minutter og gjøres så kraftig basisk med 5 N NaOH. Blandingen fordeles mellom EtOAc og H₂O, og det vandige sjikt vaskes med EtOAc (2 x). De sammenslåtte organiske sjikt vaskes med saltlake (1 x), tørkes (MgSO₄), kromatograferes (50 % EtOAc/heksaner) og rekrystalliseres fra EtOAc/heksaner for erholdelse av 0,112 g lysegult, fast stoff i 57 % utbytte (smp. 164-165 °C). Analyse: beregnet for C₁₇H₂₂N₂O₂: C 71,30; H 7,74; N 9,78; funnet: C 71,45; H 7,49; N 9,80.

Eksempel 5

20 2-sykloheksylamino-6-metoksy-7-bromkinoksalinhydroklorid

Til 0,75 g (2,7 mmol) 7:1 7-brom-6-metoksykinoksalin-2-ol:6-brom-7-metoksykinoksalin-2-ol i et forseglet rør tilsettes 5 ml sykloheksylamin. Reaksjonsblandingen oppvarmes til 120 °C i 2 timer. Sykloheksylamin fjernes under redusert trykk, og restmaterialet fordeles mellom EtOAc og H₂O. Det organiske sjikt vaskes med H₂O (2 x) og saltlake (1 x) og tørkes (MgSO₄). Det resulterende materialet kromatograferes (20 % og så 30 % EtOAc/heksaner) for erholdelse av 0,81 g hovedprodukt i 88 % utbytte. En analytisk prøve erholdes ved å overføre ca. 0,13 g av den frie base til hydrokloridsaltet (smp. 280 °C, dekom.). Analyse: beregnet for C₁₅H₁₈N₃OBr•HCl: C 48,34; H 5,14; N 11,27; funnet: C 48,51; H 4,98; N 11,09.

Eksempel 6

(6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-cis-(3-(R)-metylsykloheksyl)amindihydroklorid og (6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-trans-(3-(R)-metylsykloheksyl)amindihydroklorid

En *cis*/*trans*-blanding av (6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-(3-(R)-metylsykloheksyl)amin fremstilt ved reduktiv aminering av 3-amino-6,7-dimetoksykinolin og 3-(R)-metylsykloheksanon separeres ved RP-HPLC. Begge prøver rekromatograferes (70 % EtOAc/heks-

aner) for erholdelse av ren fri base. En analytisk prøve av hver isomer erholdes ved å overføre de frie baser hver for seg til de amorfe og noe hygroskopiske dihydroklorid-saltene. 500 MHz ^1H -NMR er i samsvar med produktet, og LC/MS og FAB bekreftet $M + H \approx 301$ for hver isomer.

5

Eksempel 7

Sykloheks-3-enyl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin

Til en løsning av *trans*-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksanol (303 mg, 1 mmol) i 10 ml THF ved -78°C tilsettes trifenylfosfin (524 mg, 2 mmol) og dietylazodikarboksylat (1 ml). Blandingen omrøres ved -78°C i 1 time før tilsetning av 4-nitrobenzosyre (334 mg, 2 mmol). Etter omrøring ved -78°C i 1 time omrøres blandingen videre ved romtemperatur i ytterligere 1 time og konsentreres så. Restmaterialet kromatograferes på kiselgel (eter) for erholdelse av 250 mg (87,7 %) sykloheks-3-enyl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin.

15

Eksempel 8

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). Reaksjonsblandingen oppvarmes til 110°C over natten. Blandingen konsentreres og fordeles mellom EtOAc og $\text{H}_2\text{O}/5\%$ 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 triturerer produktet med Et_2O for erholdelse av et gult pulver (smp. $211\text{--}213^\circ\text{C}$). 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.

30

Eksempel 9

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

Til THF ved 0°C under argon tilsettes 2-anilino-6-kinoksalinol (0,23 g, 0,97 mmol), (*S*)-(+)-3-hydroxytetrahydrofuran (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 for-

35

deles mellom EtOAc og H₂O. Det organiske sjikt vaskes med H₂O og saltlake, tørkes (MgSO₄) og konsentreres. Den resulterende gule olje kromatograferes (50 % EtOAc/heksaner) og løses i Et₂O/IPA. En løsning av HCl/Et₂O tilsettes dråpevis, og det resulterende rødoransje pulver tørkes under vakuum. Pulveret overføres til fri base ved 5 omrøring i MeOH med vasket (3 x H₂O, 5 x MeOH) basisk ionebytterresin. Blandingen omrøres i 30 minutter, filtreres, konsentreres og rekrystalliseres fra EtOAc/heksaner for erholdelse i to porsjoner av produktet (smp. 173-175 °C). Analyse: beregnet for C₁₈H₁₇N₃O₂: C 70,35; H 5,57; N 13,67; funnet: C 70,19; H 5,60; N 13,66.

Eksempel 102,7-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 H₂O og fordeles mellom EtOAc og H₂O. Det organiske sjikt vaskes med H₂O og saltlake, tørkes (MgSO₄) og kromatograferes (10 % EtOAc/heksaner) for erholdelse av et voksaktig, hvitt, fast stoff (smp. 75-78 °C).

10 Analyse: beregnet for C₂₁H₂₈N₂O₃: C 70,76; H 7,92; N 7,86; funnet: C 70,81; H 7,79; N 7,70.

Eksempel 11Sykloheksyl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylmetyl)amin

15 Til en 0,067 M løsning av 6,7-dimetoksy-2-kinoksalinkarboksaldehyd i 2:1 MeOH/1,2-dikloreten (7,5 ml, 0,5 mmol) tilsettes sykloheksylamin (0,11 ml, 0,9 mmol). Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur over natten, hvorefter NaBH₄ (0,038 g, 1 mmol) tilsettes, og reaksjonsblandingen omrøres over natten. Blandingen konsentreres så og kromatograferes (50 % EtOAc/heksaner - ca. 5 % MeOH i 50 %

20 EtOAc/heksaner). Oljen løses i EtOAc/heksaner og behandles med HCl i EtOH. Den resulterende løsning konsentreres, og fast materiale tritureres med isopropanol for erholdelse av et hvitt, fast stoff etter tørking under vakuum ved 60 °C (smp. 185-190 °C, dekompr.). Analyse: beregnet for C₁₇H₂₃N₃O₂•HCl: C 60,44; H 7,16; N 12,44; funnet: C 60,48; H 6,88; N 12,07.

25

Eksempel 12(6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-trans-(3-(R)-metylcykloheksyl)amin og (6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-cis-(3-(R)-metylcykloheksyl)amin

Reaksjonen utføres på tilsvarende måte som for fremstillingen ovenfor ved anvendelse av den frie base av 3-amino-6,7-dimetoksykinolin (0,32 g, 1,6 mmol) og (R)-(+)-3-metylcykloheksanon (0,23 ml, 1,9 mmol). Den erholdte produktblanding kromatograferes (70 % EtOAc/heksaner) og rekrystalliseres fra EtOAc/heksaner for erholdelse av et hvitt, fast stoff (1:1-blanding av *cis*- og *trans*-isomerer) (smp. 153-160 °C).

30 Analyse: beregnet for C₁₈H₂₄N₂O₂: C 71,97; H 8,05; N 9,33; funnet: C 72,12; H 7,85; N 9,29.

35

Ved anvendelse av standardkoblingsfremgangsmåten ovenfor og egnet utgangsmateriale fremstilles følgende:

6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-(3-metylsyklopentyl) amin (smp. 106-109 °C). Analyse:
5 beregnet for $C_{17}H_{22}N_2O_2$: C 71,30; H 7,74; N 9,78; funnet: C 71,24; H 7,56; N 9,61.

Eksempel 13

3-(6,7-dimetoksykinolin-3-yl-amino)-2,2-dimetylpropan-1-ol

Reaksjonen kjøres på tilsvarende måte som for fremstillingen i eksempel 11. Til en
10 MeOH-løsning av 4 Å pulverisert molekylsikt (0,35 g) under argon tilsettes 3-amino-
6,7-dimetoksykinolin (0,32 g, 1,6 mmol) og 2,2-dimetyl-3-hydroksypropionaldehyd
(0,19 g, 1,9 mmol). Produktblandingen kromatograferes (3 % MeOH/ $CHCl_3$) for
erholdelse av 0,10 g materiale som fordeles mellom CH_2Cl_2 og 10 % NaOH. Det
organiske sjikt vaskes med 10 % NaOH, H_2O og saltlake, tørkes ($MgSO_4$) og rekrys-
15 talliseres fra EtOAc/heksaner for erholdelse av et lyst oransje, fast stoff (smp. 170-
173,5 °C). Analyse: beregnet for $C_{16}H_{22}N_2O_3$: C 66,18; H 7,64; N 9,65; funnet: C 66,11;
H 7,49; N 9,33.

Ved anvendelse av standardkoblingsfremgangsmåten ovenfor og egnet utgangsmateriale
20 fremstilles følgende:

(6,7-dimetoksykinolin-3-yl)isobutylamin (smp. 158-162 °C. Analyse: beregnet for
 $C_{15}H_{20}N_2O_2$: C 69,20; H 7,74; N 10,76; funnet: C 69,06; H 7,82; N 11,01.

Eksempel 14

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-syklo-
heksylamino-6-metoksy-7-bromkinoksalin (0,1 g, 0,3 mmol) under argon tilsettes
30 morfolin (0,1 g, 0,3 mmol), natrium-tert.-butoksid (0,04 g, 0,42 mmol), S(-)-BINAP
(kat., 0,001 g) og bis(dibenzylidenaceton)palladium (kat., 0,001 g). Reaksjonsbland-
ingen oppvarmes til 80 °C over natten. Blandingen avkjøles, fortynnes med Et_2O ,
filtreres, konsentreres og kromatograferes (50 % EtOAc/heksaner). Produktet rekrysal-
liseres fra EtOAc/heksaner for erholdelse i to porsjoner av et gult, fast stoff (smp. 194-
35 196 °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.

Eksempel 15*Trans*-4-(7-klor-6-metoksykinoksalin-2-amino)sykloheksanol og *trans*-4-(6-klor-7-metoksykinoksalin-2-yl-amino)sykloheksanol

- 5 Til en reaksjonskolbe under argon utstyrt med en Dean-Stark-felle og en kondensator tilsettes 6:1 2,7-diklor-6-metoksykinoksalin:2,6-diklor-7-metoksykinoksalin (0,30 g, 1,3 mmol) og *trans*-4-aminosykloheksanol (0,35 g, 3 mmol). Reaksjonsblandingen oppvarmes til 170 °C i ca. 10 timer, hvorefter den konsentreres og kromatograferes to ganger (7 % MeOH/CHCl₃, så 5 % MeOH/CHCl₃). Produktet rekrystalliseres fra
- 10 EtOAc/heksaner for erholdelse av et lysegult, fast stoff (smp. 144-147 °C). Analyse: beregnet for C₁₉H₂₆N₄O₂•0,4 H₂O: C 57,20; H 6,02; N 13,34; funnet: C 57,21; H 5,97; N 13,08. ¹H-NMR-analyse viste at produktet er en 2:1-blanding av *trans*-4-(7-klor-6-metoksykinoksalin-2-amino)sykloheksanol og *trans*-4-(6-klor-7-metoksykinoksalin-2-yl-amino)sykloheksanol.

15

Eksempel 16*Trans*-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksanol

- Trans*-4-aminosykloheksanol (0,11 g, 2 ekv.) og 2-klor-6,7-dimetoksykinoksalin (0,1 g, 1 ekv.) sammenblandes og oppvarmes til 160-180 °C i et tidsrom på 4-8 timer. Den
- 20 mørkebrune suspensjon filtreres og konsentreres. Restmaterialet renses på en "flash"-kolonne ved eluering med 3 % metanol/metylenklorid for erholdelse av produktet som et gult pulver med smp. 119-123 °C. Analyse: beregnet for C₁₆H₂₁N₃O₃: C 62,33; H 7,05; N 13,63; funnet: C 62,35; H 7,09; N 13,18.

- 25 Forbindelsen kunne rekrystalliseres ved følgende fremgangsmåte. Med utgangspunkt i 0,2 g gult pulver i en blanding av 2,5 ml vann og 1,25 ml metanol erholdes en klar, oransjefarget løsning ved reflux. Den varme løsning får stå i fred under langsom avkjøling. Oransjefargede, nållignende krystaller oppsamles ved filtrering og tørkes under høyvakuum for erholdelse av et gult, fast stoff (smp. 119-120 °C).

30

- Alternativt fremstilles HCl-saltet av den ønskede forbindelse som følger. Til en løsning av *trans*-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksanol i isopropanol tilsettes en HCl-løsning ved 0 °C. Blandingen omrøres i 15 minutter før filtrering. Det oppsamlede faste stoff tørkes under høyvakuum for erholdelse av *trans*-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksanolhydrokloridsaltet. Analyse: beregnet for C₁₆H₂₂ClN₃O₃ •
- 35

1,2 H₂O: C 53,19; H 6,80; N 11,63; Cl 9,81; funnet: C 53,14; H 6,85; N 11,24; Cl 10,28.

Alternativt fremstilles sulfatsaltet av den ønskede forbindelse som følger. I en typisk fremgangsmåte løses *trans*-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksanol i aceton eller et annet egnet organisk løsningsmiddel under oppvarming opp til 45 °C etter behov. Den resulterende løsning tilsettes forsiktig vandig H₂SO₄ (1 ekv., 1 M løsning) under hurtig omrøring. Det således dannede salt oppsamles og tørkes for erholdelse av sulfatet i > 80 % utbytte.

Eksempel 17

(±)-bis(2,2,1-hept-2-yl)-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin

Fremgangsmåte A: En blanding av 2-klor-6,7-dimetoksykinoksalin (5 g, 22,3 mmol) og (±)-*ekso*-norbornyl-2-amin (10 g, 90 mmol) oppvarmes til 160-180 °C over natten. Det mørkebrune restmaterialet løses i 200 ml metylenklorid og vaskes med 1 N NaOH (50 ml). Det organiske sjikt tørkes over magnesiumsulfat og filtreres så. Restmaterialet etter konsentrering kromatograferes på kiselgel ved eluering med heksan/etylacetat (80 %) for erholdelse av det ønskede produkt som et gult, fast stoff som kan rekrystalliseres fra metanol.

Fremgangsmåte B: En blanding av 2-klor-6,7-dimetoksykinoksalin (9 g, 40,1 mmol) og (±)-*ekso*-norbornyl-2-amin (5,77 g, 52 mmol), natrium-*t*-butoksid (4,22 g, 44 mmol), 2,2'-bis(difenylfosfino)-1-1'-binaftyl (BINAP, 120 mg) og bis(dibenzylidenaceton)-palladium (Pd(dba)₂), 40 mg i 80 ml toluen oppvarmes til 80 °C i 8 timer. En annen porsjon med BINAP (60 mg) og Pd(dba)₂ (20 mg) tilsettes, og blandingen oppvarmes til 100 °C over natten. Etter fortynning med 200 ml metylenklorid vaskes reaksjonsblandingen med 1N NaOH (100 ml). Det organiske sjikt tørkes over magnesiumsulfat og filtreres. Restmaterialet etter konsentrering kromatograferes på kiselgel ved eluering med heksan/etylacetat (80 %) for erholdelse av det ønskede produkt som et lysegult, fast stoff (smp. 188-189 °C). Analyse: beregnet for C₁₇H₂₁N₃O₃: C 68,20; H 7,07; N 14,04; funnet: C 68,18; H 7,03; N 14,03.

Følgende forbindelser fremstilles på tilsvarende måte med utgangspunkt i egnede utgangsmaterialer (fremgangsmåte A):

Ekso-bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin (smp. 175-177 °C). Analyse: beregnet for $C_{17}H_{19}N_3O_2 \cdot 0,4 H_2O$: C 60,94; H 6,56; N 13,78; funnet: C 66,98; H 6,62; N 12,73.

- 5 *Sykloheksyl-(6,8-dimetylkinoksalin-2-yl)amin* [MS m/z : 255 (M^+)]. Analyse: beregnet for $C_{16}H_{21}N_3$: C 75,26; H 8,29; N 16,46; funnet: C 75,08; H 8,28; N 15,86.

Endo-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin (smp. 79-82 °C).

- 10 *(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-(4-metoksysykloheksyl)amin* (smp. 58-68 °C).
Analyse: beregnet for $C_{17}H_{23}N_3O_3 \cdot 0,5 H_2O$: C 62,56; H 7,41; N 12,87; funnet: C 62,53; H 7,22; N 12,22.

Ekso-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6-metoksykinoksalin-2-yl)amin (smp. 98-100 °C).

- 15 Analyse: beregnet for $C_{16}H_{19}N_3O$: C 71,35; H 7,11; N 15,60; funnet: C 70,38; H 7,03; N 15,05.

Eksempel 18

Ekso-2-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yloksy)-6,7-dimetoksykinoksalin

- 20 En blanding av *ekso-2-norborneol* (223 mg, 2 mmol) og NaH (60 %, 100 mg, 2,5 mmol) i 10 ml vannfritt THF refluxeres i 0,5 time før tilsetning av 2-klor-6,7-dimetoksykinoksalin (336 mg, 1,5 mmol). Den resulterende blanding refluxeres videre i 2 timer. Restmaterialet etter filtrering og konsentrering kromatograferes på kiselgel (50 % eter/heksan) for erholdelse av det ønskede produkt som et hvitt, fast stoff (smp. 135-
25 137 °C). Analyse: beregnet for $C_{17}H_{20}N_2O_3$: C 67,98; H 6,71; N 9,33; funnet: C 67,96; H 6,762; N 9,19.

Ved anvendelse av standardkoblingsfremgangsmåten ovenfor og egnede utgangsmaterialer fremstilles følgende:

30

2-(bisyklo[2.2.2]okt-2-yloksy)-6,7-dimetoksykinoksalin (smp. 147-148 °C).

Endo-2-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yloksy)-6,7-dimetoksykinoksalin (smp. 110-111 °C).

Ekso-2-(bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yloksy)-6,7-dimetoksykinoksalin (smp. 108-110 °C). Analyse: beregnet for $C_{17}H_{18}N_2O_3$: C 68,44; H 6,08; N 9,39; funnet: C 68,54; H 6,23; N 9,27.

- 5 2-(bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yloksy)-6,7-dimetoksykinoksalin (smp. 93-95 °C).
Analyse: beregnet for $C_{17}H_{18}N_2O_3$: C 68,44; H 6,08; N 9,39; funnet C 68,32; H 5,98; N 9,25.

2-sykloheksyloksy-6,7-dimetoksykinoksalin (smp. 104-106 °C).

- 10 2-syklopentyltio-6,7-dimetoksykinoksalin (smp. 123-124 °C). Analyse: beregnet for $C_{15}H_{18}N_2O_2S$: C 62,04; H 6,25; N 9,65; funnet: C 61,90; H 6,02; N 9,48.

6,7-dimetoksy-2-syklopentylloksykinoksalin (smp. 87-89 °C). Analyse: beregnet for $C_{15}H_{18}N_2O_3$: C 65,68; H 6,61; N 10,21; funnet: C 65,63; H 6,52; N 10,13.

- 15 2-syklopentylmetylloksy-6,7-dimetoksykinoksalin (smp. 99-102 °C). Analyse: beregnet for $C_{16}H_{20}N_2O_3$: C 66,65; H 6,99; N 9,72; funnet: C 66,66; H 7,03; N 9,70.

- 6,7-dimetoksy-2-tetrahydropyran-4-oksykinoksalin (smp. 155-158 °C). Analyse:
20 beregnet for $C_{15}H_{18}N_2O_4$: C 62,06; H 6,25; N 9,65; funnet: C 62,26; H 6,27; N 9,67.

Ekso, ekso-6,7-dimetoksy-2-(5,6-epoksybisyklo[2.2.1]heptan-2-yloksy)kinoksalin (smp. 173-175 °C).

25 Eksempel 19

Cis/trans-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yloksy)sykloheksankarboksylsyre

- En blanding av *cis/trans*-4-hydroksy-sykloheksankarboksylsyre (144 mg, 1 mmol) og NaH (60%, 160mg, 4 mmol) i vannfritt THF/DMF (10 ml/2 ml) reflukses i 1 time før tilsetning av 2-klor-6,7-dimetoksykinoksalin (225 mg, 1 mmol). Den resulterende
30 blanding reflukses videre i 4 timer. Reaksjonsblandingen nøytraliseres til pH 5 og ekstraheres med etylacetat (2 x 50 ml). De sammenslåtte organiske løsninger tørkes over magnesiumsulfat og filtreres. Restmaterialet etter konsentrering kromatograferes på kiselgel (etylacetat, etterfulgt av metanol) for erholdelse av det ønskede produkt som et hvitt, fast stoff (smp. 90-93 °C). Analyse: beregnet for $C_{17}H_{20}N_2O_5 \cdot 0,5 H_2O$:
35 C 59,89; H 6,19; N 8,22; funnet: C 59,91; H 6,62; N 7,90.

Eksempel 206,7-dimetoksy-2-(4-metoksysykloheksyloksy)kinoksalin

En blanding av *cis/trans*-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yloksy)sykloheksanol (170 mg, 0,56 mmol) og NaH (60 %, 22,4 mg, 0,56 mmol) i vannfritt THF/DMF (10 ml/2 ml) omrøres ved 0 °C i 10 minutter før tilsetting av metyljodid (50 µl, 0,56 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 4 timer tilsettes reaksjonsblandingen vann (0,5 ml) og konsentreres. Det vandige sjikt ekstraheres med metylenklorid (2 x 20 ml), og de sammenslåtte organiske løsninger vaskes med saltlake (5 ml). Restmaterialet etter konsentrering kromatograferes på kiselgel (30 % etylacetat/heksan) for erholdelse av 80 mg (45 %) av det ønskede produkt (smp. 85-90 °C).

Eksempel 213-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.

Eksempel 22

(1*R*,2*R*,4*S*)-(+)-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin
(±)-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)aminet fra eksempel 17 fraksjoneres på en kiralt HPLC-kolonne (Chiralpac AD, 25 x 2 cm, 60 % heptan/40 % etanol med 10 mM (1*S*)-(+)-kamfersulfonsyre, 12 ml/minutt), og det ønskede produkt erholdes som den først eluerte forbindelse. De oppsamlede fraksjoner slås sammen og vaskes med 50 ml 1 N NaOH før tørking (MgSO₄). Løsningen etter filtrering konsentreres i en rotovap og tørkes så under høyvakuum. Et gult, fast stoff erholdes. $\alpha_D^{20} +19,5^\circ$ (c = 0,20, CH₂Cl₂), smp. 184-186 °C. Analyse: beregnet for $C_{17}H_{21}N_3O_2 \times 0,3 H_2O$: C 66,90; H 7,15; N 13,77; funnet: C 66,86; H 7,01; N 13,86.

Eksempel 23(1*S*,2*S*,4*R*)-(-)bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin

(i) ($\pm$)-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)aminet fra eksempel 17 fraksjoneres på en kiral HPLC (Chiralpac AD, 25 x 2 cm, 60 % heptan/40 % etanol med 10 mM (1S)-(+)-kamfersulfonsyre, 12 ml/minutt) som den andre eluerte forbindelse. De oppsamlede fraksjoner slås sammen og vaskes med 50 ml 1 N NaOH før tørking over magnesiumsulfat. Løsningen etter filtrering konsentreres i en rotovap og tørkes så under høyvakuum. Et gult, fast stoff erholdes. α_D^{20} -19,5° (c = 0,22, CH₂Cl₂), smp. 185-187 °C. Analyse: beregnet for C₁₇H₂₁N₃O₂ x 0,3 H₂O:

(ii) En blanding av 2-klor-6,7-dimetoksykinoksalin (462 mg, 2,06 mmol) og (1S,2S,4R)-norbornyl-2-amin (300 mg, 2,7 mmol), natrium-t-butoksid (220 mg, 2,3 mmol), BINAP (9 mg) og Pd(dba)₂ (3 mg) i 10 ml toluen oppvarmes til 80-100 °C over natten. Suspensjonen kromatograferes på kiselgel ved eluering med heksan/etylacetat (60 %) for erholdelse av 370 mg (60 %) av det ønskede produkt som et gult, fast stoff med samme retensjonstid som den først eluerte forbindelse under betingelsene for kiral HPLC beskrevet ovenfor. α_D^{20} -19° (c = 0,19, CH₂Cl₂).

Eksempel 24

2-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-2-azabisyklo[2.2.2]oktan-3-on

2-azabisyklo[2.2.2]oktan-3-on (228 mg, 2,3 mmol) løses i en blanding av THF/DMF (5 ml/3 ml) og behandles med NaH (60 %, 184 mg, 4,6 mmol). Den resulterende blanding oppvarmes til 60 °C i 0,5 time før tilsetting av 2-klor-6,7-dimetoksykinoksalin (344 mg, 1,5 mmol). Etter oppvarming ved 80 °C over natten konsentreres reaksjonsblandingen. Restmaterialet kromatograferes på kiselgel (50 % etylacetat/heksan) for erholdelse av 164 mg (23 %) av et gult, fast stoff (smp. 158-159 °C).

Eksempel 25

Cis/trans-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksankarboksylysyremetyler

Til en løsning av 2-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-2-azabisyklo[2.2.2]oktan-3-on (100 mg, 0,32 mmol) i 10 ml metanol tilsettes en nyfremstilt løsning av NaOMe/metanol (54 mg, 1 mmol), og blandingen omrøres ved romtemperatur i 0,5 time før konsentrering. Metylenklorid anvendes for ekstraksjon og tørkes så med magnesiumsulfat. Restmaterialet etter filtrering og konsentrering kromatograferes på kiselgel (40 % etylacetat) for erholdelse av 85 mg (77 %) cis/trans-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksankarboksylysyremetyler som et lysegult, fast stoff (smp. 68-80 °C).

Eksempel 26Cis/trans-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksankarboksylsyre

Dersom NaOMe i fremgangsmåten ovenfor erstattes med NaOH, omdannes 2-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.2]oktan-3-on til *cis/trans*-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksankarboksylsyre.

Eksempel 27Cis-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksankarboksylsyremetyler ogtrans-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksankarboksylsyremetyler

Cis-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksankarboksylsyremetyler [MS m/z : 345 (M^+)] og *trans*-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksankarboksylsyremetyler [MS m/z : 345 (M^+)] separeres ved preparativ TLC fra *cis/trans*-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksankarboksylsyreester med 65 % etylacetat/heksan som den første henholdsvis andre eluerte forbindelse.

Eksempel 28Trans-4-[7-metoksy-6-(2-morfolin-4-yletoksy)kinoksalin-2-ylamino]sykloheksanol ogtrans-4-[6-metoksy-7-(2-morfolin-4-yletoksy)kinoksalin-2-ylamino]sykloheksanol

Den ønskede forbindelse fremstilles ved Mitsunobu-kobling mellom 6-hydroksy-7-metoksy-2-klorkinoksalin:7-(2-morfolin-4-yletoksy)-6-metoksy-2-klorkinoksalin og 2-(morfolin-4-yl)etanol ved anvendelse av fremgangsmåten i eksempel 1 og reaksjon mellom det resulterende 6-(2-morfolin-4-yletoksy)-7-metoksy-2-klorkinoksalin:7-(2-morfolin-4-yletoksy)-6-metoksy-2-klorkinoksalin og *trans*-4-aminosykloheksanol ved anvendelse av fremgangsmåten i eksempel 11.

Eksempel 292-[2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-7-metoksykinoksalin-6-yloksyl]-1-eddiksyreog 2-[2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-6-metoksykinoksalin-7-yloksyl]-1-eddiksyre

Den ønskede forbindelse fremstilles ved dealkylering av 4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksanol ved anvendelse av natriumsaltet av etantol i DMF, som beskrevet i eksempel 8, etterfulgt av alkylering med bromeddiksyre i nærvær av base, som beskrevet i den generelle fremgangsmåte 6.

Eksempel 30

2-[2-(*trans*-4-hydroksysykloheksylamino)-7-metoksykinoksalin-6-yloksyl]-N,N-dimetylacetamid og 2-[2-(*trans*-4-hydroksysykloheksylamino)-6-metoksykinoksalin-7-yloksyl]-N,N-dimetylacetamid

- 5 Den ønskede forbindelse fremstilles ved aminolyse av forbindelsen fra eksempel 29 ved anvendelse av dimetylamin.

Eksempel 31

(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-(3-(*R*)-metylsykloheksyl)amin og dets *cis*- og *trans*-isomerer

- 10 Forbindelsene fremstilles i utgangspunktet som en blanding av *cis*- og *trans*-isomerer. De fremstilles fra sykloheksylaminet ved reduksjon av oksimet av 3-(*R*)-metylsykloheksanon, etterfulgt av kobling mellom aminet og 2-klor-4-6,7-dimetoksykinoksalin ved anvendelse av setandardbetingelsene. En analytisk prøve av hver isomer erholdes
15 ved preparativ RP-HPLC. 300 MHz ¹H-NMR og MS er i samsvar med begge strukturer, selv om den relative stereokjemi ikke definitivt kunne tilskrives sykloheksylkarbonet som bærer nitrogenet.

Eksempel 32

Metyl-*cis/trans*-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yloksy)sykloheksankarboksylat

- 20 Den ønskede forbindelse fremstilles ved å esterifisere produktet fra eksempel 19 ved anvendelse av standardteknikker for erholdelse av den ønskede forbindelse. Smp. 130-132 °C. Analyse: beregnet for C₁₈H₂₂N₂O₅: C 62,42; H 6,40; N 8,09; funnet: C 62,60, H 6,55; N 7,89.

25

Intermediateksempel 1

4-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
30 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 2

- 35 7-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 % etylglykolsylat i toluen (2,7 g, 12 mmol) tilsettes porsjonsvis. Reaksjonsblandingen reflukses i 1 time og av-
 5 kjøles så. Vann tilsettes, hvorefter suspensjonen filtreres. Det resulterende faste stoff vaskes først med H₂O og så med MeOH, IPA og Et₂O for erholdelse av et gult pulver.

Intermediateksempel 3

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

10 Til en blanding av 7-brom-6-metoksykinoksalin-2-ol og 6-brom-7-metoksykinoksalin-2-ol (1 g, 3,9 mmol) tilsettes POCl₃ (5ml). Reaksjonsblandingen reflukses i 1 time, ut-
 helles i isvann, filtreres og vaskes med vann for erholdelse av et brunlig, fast stoff. For-
 holdet mellom 7-brom-2-klor-6-metoksykinoksalin og 6-brom-2-klor-7-metoksy-
 kinoksalin er omtrent 7:1 ved ¹H-NMR.

15

Intermediateksempel 4

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

Intermediateksempel 5

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

25 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 hydrogenes
 ved 345 kPa i 1 time. Blandingen filtreres under N₂ gjennom celitt ned i en løsning av
 1 N HCl/Et₂O i EtOAc, og filterputen vaskes med ytterligere EtOAc. Den resulterende
 30 utfelling frafiltreres for erholdelse av et hvitt, fast stoff.

Intermediateksempel 6

7-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
 35 EtOH (15 ml) under argon tilsettes TEA (2,5 ml, 18 mmol) ved 0 °C. Blandingen om-

røres i 20 minutter, hvorefter en løsning av 45 % etylglyksylat i toluen (2,1 g, 9,3 mmol) tilsettes porsjonsvis. Reaksjonsblandingen oppvarmes til romtemperatur og reflukses i 1,5 timer, avkjøles så og tilsettes vann, hvorefter suspensjonen filtreres og vaskes først med H₂O og så med IPA og Et₂O for erholdelse av et lysegult pulver.

- 5 Produktet renses ved flere gangers destillering som en azeotrop blanding med toluen og tørkes under vakuum før anvendelse.

Intermediateksempel 7

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

- 10 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 reflukses 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.

15

Intermediateksempel 8

(1*S*,2*S*,4*R*)-norbornyl-2-amin

- (3a): Til en løsning av (+)-*endo*-norborneol (2,24 g, 20 mmol) i 20 ml THF ved -78 °C tilsettes trifenylylfosfin (6,55 g, 25 mmol), ftalimid (3,68 g, 25 mmol) og dietylazodikarboksylat (4,4 ml, 28 mmol). Blandingen omrøres ved romtemperatur over natten og konsentreres så. Restmaterialet kromatograferes på kiselgel (20 % etylacetat/heksan) for erholdelse av 4,6 g (95 %) (1*S*,2*S*,4*R*)-2-bisyklo[2.2.1]hept-2-ylisoindol-1,3-dion.

- (3b): En blanding av (1*S*,2*S*,4*R*)-2-bisyklo[2.2.1]hept-2-ylisoindol-1,3-dion (1,2 g, 5 mmol) og monohydratisert H₂NNH₂ (300 mg, 6 mmol) i 10 ml metanol reflukses i 4 timer før konsentrering til tørrhet. Metylenklorid (2 x 100 ml) anvendes for ekstraksjon, og fast materiale fjernes ved filtrering. Avdamping av metylenklorid gir 300 mg (54 %) (1*S*,2*S*,4*R*)-norbornyl-2-amin.

- 30 Intermediateksempel 9

Ekso-bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-amin

Ekso-bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-amin fremstilles ved de samme fremgangsmåter som i intermediateksempel 12 fra 5-norbornen-2-ol via et hendig intermediat, ekso-2-bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-ylisoindol-1,3-dion.

35

Intermediateksempel 10

2-metyl-6,7-dimetoksykinoksalin

Den ønskede forbindelse fremstilles ved anvendelse av en tilpasning av den publiserte fremgangsmåten til Tamao et al., Tetrahedron, 1982, 38, 3347-3354. Til en THF-løsning under argon tilsettes 2-klor-6,7-dimetoksykinoksalin (5 g, 26 mmol) og NiCl₂ (dppp) (0,14 g, 0,26 mmol). Reaksjonsblandingen avkjøles til 0 °C, og en 3 M løsning av MeMgBr i Et₂O (13 ml, 39 mmol) tilsettes porsjonsvis. Reaksjonsblandingen oppvarmes til romtemperatur, omrøres i 1 time og refluxeres så i 1, 5 timer. Blandingen avkjøles, tilsettes 10 % HCl, omrøres i 10 minutter og gjøres så basisk med 5 % NaOH. CH₂Cl₂ og H₂O tilsettes til reaksjonsblandingen, som omrøres over natten. Ytterligere CH₂Cl₂, H₂O og NaCl tilsettes så, og blandingen filtreres. Den resulterende løsning helles over i en skilletrakt, og de vandige sjikt vaskes 3 x med CH₂Cl₂. De organiske sjikt slås sammen, vaskes med saltlake, tørkes (MgSO₄), konsentreres på kiselgel og kromatograferes (50 %-80 % EtOAc/heksaner) for erholdelse av et oransje, fast stoff (49 % utbytte).

Intermediateksempel 116,7-dimetoksy-2-kinoksalinkarboksaldehyd

Til en reaksjonskolbe under argon tilsettes 1,4-dioksan (20 ml), 2-metyl-6,7-dimetoksykinoksalin (1,09 g, 5,3 mmol) og SeO₂ (1,8 g, 16 mmol). Blandingen oppvarmes til 100 °C i 2 timer 45 minutter, avkjøles og filtreres gjennom celitt. Filterputen vaskes med porsjoner av EtOAc og CH₂Cl₂. Den resulterende løsning konsentreres, løses i MeOH/CH₂Cl₂, påsettes en kiselgelkolonne og kromatograferes (30 % EtOAc/CH₂Cl₂ for erholdelse av et gråhvitt, fast stoff (73 % utbytte).

Intermediateksempel 12(2-ekso, 5-ekso)-5-aminobisyklo[2.2.1]heptan-2-acetat

Ekso-5-acetoksybisyklo[2.2.1]heptan-2-on og *ekso*-6-acetoksybisyklo[2.2.1]heptan-2-on erholdes fra bisyklo[2.2.1]hepta-2,5-dien ifølge fremgangsmåten til R. Gagnon (J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 1505, 1995) med små modifikasjoner.

Til en løsning av *ekso*-5-acetoksybisyklo[2.2.1]heptan-2-on (350 mg, 2,08 mmol) i 10 ml THF ved romtemperatur tilsettes en 1 M løsning av boran og THF (1,2 ml, 1,2 mmol). Blandingen omrøres i 0,5 time før reaksjonen stanses ved 0 °C med metanol (3 ml) og 1 N HCl (1,5 ml). Etylacetat (3 x 30 ml) anvendes for ekstraksjon og tørkes over magnesiumsulfat. Restmaterialet etter filtrering og konsentrering kromatograferes på kiselgel for erholdelse av (*2-endo,5-ekso*)-5-acetoksybisyklo[2.2.1]heptan-2-ol.

Til en løsning av (2-*endo*,5-*ekso*)-5-acetoksybisyklo[2.2.1] heptan-2-ol (350 mg, 2,06 mmol) i THF (10 ml) tilsettes ftalimid (454 mg, 3,09 mmol), trifenylfosfin (810 mg, 3,09 mmol) og dietylazodikarboksylat (0,49 ml, 3,09 mmol) ved 0 °C. Reaksjonsblandingen omrøres over natten og kondenseres så i en rotovap, og rest-
 5 materialet renses ved kolonnekromatografi (20 % etylacetat/heksan) for erholdelse av det ønskede produkt som et gult, fast stoff.

En blanding av det ovenfor erholdte faste stoff (300 mg, 1 mmol) og hydrazin (0,126 ml, 2,2 mmol) i 5 ml metanol oppvarmes til reflux i 6 timer. Etter fjerning av metanol anvendes diklormetan (3 x 30 ml) for ekstraksjon av restmaterialet. Konsen-
 10 trering av løsningsmidlet gir (*ekso,ekso*)-5-aminobisyklo[2.2.1]heptan-2-acetat (127 mg, 75 %), som anvendes i koblingsreaksjonen uten ytterligere rensing.

På tilsvarende måte fremstilles (2-*endo*,5-*ekso*)-5-aminobisyklo[2.2.1]heptan-2-acetat,
 15 (2-*endo*,6-*ekso*)-6-aminobisyklo[2.2.1]heptan-2-acetat og (2-*ekso*,6-*ekso*)-6-amino-bisyklo[2.2.1]heptan-2-acetat fra egnede utgangsmaterialer.

Intermediateksempel 13

2-metoksy-4,5-diaminofenoldihydroklorid

20 Den ønskede forbindelse fremstilles ved hydrogenering av 2-metoksy-4,5-dinitrofenol ifølge fremgangsmåten til Ehrlich et al., J. Org. Chem., 1947, 12, 522.

Intermediateksempel 14

7-hydroksy-6-metoksykinoksalin-2-ol og 6-hydroksy-7-metoksykinoksalin-2-ol

25 De ønskede forbindelser fremstilles fra 4-metoksy-5-hydroksybenzen-1,2-diamin-dihydroklorid ved reaksjon med NaOH og etylglyoksalat og anvendelse av fremgangs-måten ifølge intermediateksempel 2.

Intermediateksempel 15

7-hydroksy-6-metoksy-2-klorkinoksalin og 6-hydroksy-7-metoksy-2-klorkinoksalin

30 De ønskede forbindelser fremstilles fra 7-hydroksy-6-metoksykinoksalin-2-ol og 6-hydroksy-7-metoksykinoksalin-2-ol ved reaksjon med POCl₃ og anvendelse av frem-gangsmåten ifølge intermediateksempel 3.

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, lungecancer, 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 ifølge foreliggende oppfinnelse også anvendbare ved behandling av transplantasjonsresistens og autoimmune sykdommer, f.eks. reumatoid artritt, multipl 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 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 til-

føres en forbindelse 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 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 behandling av etablerte tilstander.

I én utførelse belegges en stentinnretning ifølge oppfinnelsen ved å påføre polymert materiale, hvori forbindelsen ifølge oppfinnelsen er innført på minst én overflate av stentinnretningen.

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 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 polykarbonater og polyfosfazener.

En poredanner 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, 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 polyetylen-glykol (PEG) og kopolymerer av polyetylenoksid/polypropylenoksid (PEO/PPO), kan også være mindre enn 1 mikrometer, selv om andre tilsvarende materialer som danner fase-separasjoner fra den kontinuerlige medikamentfylte polymermatriks, og som senere

kan utvaskes av kroppsvæsker, også kan være egnet for dannelse av porer som er mindre enn 1 mikrometer. Det polymere materialet kan påføres stentet ifølge oppfinnelsen mens det terapeutiske medikament og poredanner materialet foreligger i det polymere materialet, slik at poredanneren oppløses eller degraderes av kroppsvæsker når stentet plasseres i et blodkar, eller poredanneren kan alternativt 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 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 om porene også kan være mindre enn 1 mikrometer. Poredanneren i den hastighetskontrollerende membran kan f.eks. være natriumklorid, laktose, natriumheparin, polyetylenglykol, kopolymerer av polyetylenoksid/polypropylenoksid og blandinger av disse.

I en annen utførelse kan belegget på stentinnretningen ifølge oppfinnelsen dannes ved å påføre forbindelsen ifølge oppfinnelsen 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 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 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-

(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-
 10 lyspolymeriserbar, 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
 15 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
 20 egnet, N-vinylforbindelser som N-vinylpyrrolidon, vinylestere av alifatiske monokarboksyliksyrer 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,
 25 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
 30 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,
 35 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 ifølge foreliggende oppfinnelse kan for øvrig 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 ifølge foreliggende oppfinnelse 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 HMGC_oA-reduktaseinhibitorer og forbindelser av fibratklassen.

Forbindelsene 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.

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

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

Seksjon for fremstilling av farmasøytiske preparater og farmakologisk analyse

Forbindelser som ligger innenfor foreliggende oppfinnelles område, viser signifikant 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 oppfinnelles område, viser modulering og/eller inhibering av celledisorganisering og/eller celleproliferasjon og/eller matriksproduksjon og/eller kjemotaksis og/eller cellulær inflammatorisk respons, og kan anvendes for å forhindre eller forsinke forekomst eller tilbakevending av slike tilstander, eller på annet vis behandle tilstanden.

For å bestemme effektiviteten av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes de farmakologiske analyser som beskrives nedenfor, som er anerkjente innen faget og som vites å korrelere med 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 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.

2. Mitogeneseanalyse, generell fremgangsmåte

15 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 % konfluens stoppes celleveksten med serumfritt medium (SFM).

20 b. Mitogeneseanalyse

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

25 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.

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

30

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

35

3. Kjemotaksisanalyse

Glatte muskelceller fra human aorta (HASMC) fra tidlige passasjer erholdes fra ATCC. 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 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 cellemigrasjon fra seks replikater. Prosent inhibering bestemmes ut fra DMSO-behandlede kontrollverdier. Fra fem punkters konsentrasjonsavhengige inhiberinger beregnes en IC_{50} -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 (2×10^7 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. 2×10^7 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. 2×10^7 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 lyses 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 [γ-³²P]ATP/prøve) utføres i nærvær av 2 eller 10 mM forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse i 2 minutter ved 4 °C. Reaksjonen stanses ved tilsetning av varm elektroforeseprøvebuffer. SDS-PAGE-analyse (7,5 % geler) følges av autoradiografi, og reaksjonen kvantiteres ved densitometrisk skanning av røntgenfilmene.

20 Celledyrking

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).

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

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

30 Kort fremgangsmåte:

PKA-enzym (fra bovint hjerte), 1 U/analyserør

Kemtid-peptidsubstrat (merket med fargestoff)

45 minutter ved 30 °C

Absorbans ved 570 nm.

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

Kort fremgangsmåte:

PKC-enzym (rottehjerne), 0,025 U/analyserør

Neurogranin-peptidsubstrat (merket med fargestoff)

5 30 minutter ved 30 °C

Absorbans ved 570 nm.

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

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

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)
15 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
20 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 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 anti-
25 tyrosinantistoff 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
30 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).

35 8. Måling av tumoringhibering *in vitro*

Inhibering av tumorvekst *in vitro* ved forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse 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 µg/ml streptomycin og tilsatt 10 % (vol/vol) varmeinaktivert føtalt kalveserum. Celler i eksponentiell vekstfase trypsineres, vaskes med PBS og fortynnes til en sluttkonsentrasjon på 6500 celler/ml i komplett medium. Medikament for analyse eller kontrolløsningsmiddel tilsettes til celleduspensjonen (2,5 ml) i et volum på 50 µl, 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. Resultatene uttrykkes som prosent inhibering av klonogenisitet, sammenlignet med ubehandlede kontroller. IC₅₀ bestemmes grafisk fra halvlogaritmiske grafiske fremstillinger av gjennomsnittsverdien bestemt for hver medikamentkonsentrasjon.

9. Måling av tumorinhibering *in vivo*

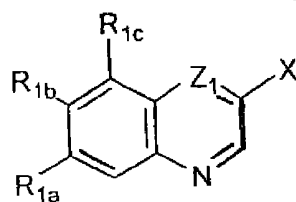
Inhibering av tumorvekst *in vivo* ved forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse bestemmes ved anvendelse av en subkutan xenotransplantatmodell, som beskrevet i US patentskrifter nr. 5 700 823 og 5 760 066, hvori mus implanteres med C6-gliomceller og tumorveksten måles ved anvendelse av venierpassere.

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 den spesielle behandling som ønskes.

Patentkrav

1.

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



(I)

hvor:

10 X er L_1OH eller L_2Z_2 ; L_1 er $(CR_{3a}R_{3b})_m$; L_2 er $-Z_4-(CR_{3a}R_{3b})_q$; Z_1 er CH eller N;

15 Z_2 er C_3 - C_{10} -cykloalkyl, C_3 - C_{10} -cykloalkenyl eller tetrahydropyranyl eller azabicyklo-
 C_7 - C_{10} -alkyl som er usubstituert eller substituert med en eller flere C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -
alkoksy, hydroksy, karboksy eller en epoksygruppe mellom to hosliggende
karbonatomer;

 Z_4 er O, NH eller S;

20 m er 2, 3 eller 4;

q er 0, 1, 2 eller 3;

R_{1a} og R_{1b} er hydroksy, C_3 - C_{10} -cykloalkyloksy, tetrahydrofuranyl, morfolinyl, C_1 - C_4 -
alkoksy som er usubstituert eller substituert med di- C_1 - C_6 -alkylaminokarbonyl,
karboksy eller morfolinyl, eller en av R_{1a} og R_{1b} er hydrogen eller halogen, og den andre
25 er C_1 - C_4 -alkoksy;

 R_{1c} er hydrogen eller C_1 - C_4 -alkyl;

R_{3a} , R_{3b} , $R_{3'a}$ og $R_{3'b}$ er hydrogen eller C_1 - C_4 -alkyl; eller et N-oksid derav, hydrat derav,
solvat derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

30 2.

Stentinnretning ifølge krav 1, karakterisert ved at:

X er L_2Z_2 ;

q = 0 eller 1;

 R_{1c} er hydrogen;35 $R_{3'a}$ og $R_{3'b}$ er uavhengig av hverandre hydrogen.

3.

Stentinnretning ifølge krav 1, karakterisert ved at Z_1 er CH.

4.

5 Stentinnretning ifølge krav 1, karakterisert ved at Z_1 er N.

5.

Stentinnretning ifølge krav 1, karakterisert ved at Z_2 er metylsykilopentyl, metylsykloheksyl, [2.2.1]bisykloheptanyl, [2.2.2]bisyklooktanyl, syklopentenyl,
10 sykloheksenyl, [2.2.1]bisykloheptenyl eller [2.2.2]bisyklooktenyl.

6.

Stentinnretning ifølge krav 1, karakterisert ved at Z_4 er O.

15 7.

Stentinnretning ifølge krav 1, karakterisert ved at Z_4 er NH.

8.

Stentinnretning ifølge krav 1, karakterisert ved at Z_4 er S
20

9.

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

- 25 3-sykloheksyloksy-6,7-dimetoksykinolin;
2-sykloheksylamino-6,7-dimetoksykinoksalin;
ekso-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6-klor-7-metoksykinoksalin-2-yl)amin;
ekso-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(7-klor-6-metoksykinoksalin-2-yl)amin;
bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetylkinoksalin-2-yl)amin;
30 2-sykloheptylamino-6,7-dimetoksykinoksalin;
2-syklopentylamino-6,7-dimetoksykinoksalin;
2-sykloheksylamino-6-metoksykinoksalin;
3-aminosykloheksyl-6,7-dimetoksykinolin;
(6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-*cis*-(3-(*R*)-metylsykloheksyl) amin;
35 2-sykloheksylamino-6-metoksy-7-bromkinoksalinhydroklorid;
(6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-*cis/trans*-(3-(*R*)-metylsykloheksyl)amin;

- (6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-*trans*-(3-(*R*)-metylsykloheksyl)amin;
 (6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-*cis*-(3-(*R*)-metylsykloheksyl)amin;
 (6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-(3-metylsyklopentyl)amin;
 sykloheks-3-enyl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin;
 5 2,7-bis-sykloheksyloksy-6-metoksykinoksalin;
 sykloheksyl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylmetyl)amin;
 (6,7-dimetoksykinolin-3-yl)isobutylamin;
 sykloheksyl-(6-metoksy-7-morfolin-4-ylkinoksalin-2-yl)amin;
 (±)-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin;
 10 *ekso*-bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin;
 sykloheksyl-(6,8-dimetylkinoksalin-2-yl)amin;
endo-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin;
 (6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-(4-metoksysykloheksyl)amin;
ekso-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6-metoksykinoksalin-2-yl)amin;
 15 *ekso*-2-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yloksy)-6,7-dimetoksykinoksalin;
 (bisyklo[2.2.2]okt-2-yloksy)-6,7-dimetoksykinoksalin;
endo-2-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yloksy)-6,7-dimetoksykinoksalin;
ekso-2-(bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yloksy)-6,7-dimetoksykinoksalin;
 (bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yloksy)-6,7-dimetoksykinoksalin;
 20 2-sykloheksyloksy-6,7-dimetoksykinoksalin;
 2-syklopentyltio-6,7-dimetoksykinoksalin;
 6,7-dimetoksy-2-syklopentylloksykinoksalin;
 2-syklopentylmetyloksy-6,7-dimetoksykinoksalin;
 6,7-dimetoksy-2-tetrahydropyran-4-oksykinoksalin;
 25 *ekso*,*ekso*-6,7-dimetoksy-2-(5,6-epoksybisyklo[2.2.1]heptan-2-yloksy)kinoksalin;
cis/trans-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yloksy)sykloheksankarboksylsyre;
 6,7-dimetoksy-2-(4-metoksysykloheksyloksy)kinoksalin;
 (1*R*,2*R*,4*S*)-(+)-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin;
 (1*S*,2*S*,4*R*)-(-)-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin;
 30 (6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-2-azabisyklo[2.2.2]oktan-3-on;
cis/trans-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksankarboksylsyremetylester;
cis/trans-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksankarboksylsyre;
cis-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksankarboksylsyremetylester;
trans-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksankarboksylsyremetylester;
 35 (6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-*cis/trans*-(3-(*R*)-metylsykloheksyl)amin;
 (6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-*trans*-(3-(*R*)-metylsykloheksyl)amin;

(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-*cis*-(3-(*R*)-metylsykloheksyl)amin; eller
metyl-*cis/trans*-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yloksy)sykloheksankarboksylat; eller
et N-oxid derav, et hydrat derav, et solvat derav, et promedikament derav eller et
farmasøytisk aksepterbart salt derav.

5

10.

Forbindelse, karakterisert ved at den er valgt blant:

3-sykloheksyloksy-6,7-dimetoksykinolin;

2-sykloheksylamino-6,7-dimetoksykinoksalin;

10 *ekso*-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6-klor-7-metoksykinoksalin-2-yl)amin;

ekso-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(7-klor-6-metoksykinoksalin-2-yl)amin;

bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetylkinoksalin-2-yl)amin;

2-sykloheptylamino-6,7-dimetoksykinoksalin;

2-syklopentylamino-6,7-dimetoksykinoksalin;

15 2-sykloheksylamino-6-metoksykinoksalin;

3-aminosykloheksyl-6,7-dimetoksykinolin;

(6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-*cis*-(3-(*R*)-metylsykloheksyl)amin;

2-sykloheksylamino-6-metoksy-7-bromkinoksalinhydroklorid;

(6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-*cis/trans*-(3-(*R*)-metylsykloheksyl)amin;

20 (6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-*trans*-(3-(*R*)-metylsykloheksyl)amin;

(6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-*cis*-(3-(*R*)-metylsykloheksyl)amin;

(6,7-dimetoksykinolin-3-yl)-(3-metylsyklopentyl)amin;

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

2,7-bis-sykloheksyloksy-6-metoksykinoksalin;

25 sykloheksyl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylmetyl)amin;

(6,7-dimetoksykinolin-3-yl)isobutylamin;

sykloheksyl-(6-metoksy-7-morfolin-4-ylkinoksalin-2-yl)amin;

(±)-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin;

ekso-bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin;

30 sykloheksyl-(6,8-dimetylkinoksalin-2-yl)amin;

endo-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin;

(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-(4-metoksysykloheksyl)amin;

ekso-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6-metoksykinoksalin-2-yl)amin;

ekso-2-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yloksy)-6,7-dimetoksykinoksalin;

35 (bisyklo[2.2.2]okt-2-yloksy)-6,7-dimetoksykinoksalin;

endo-2-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yloksy)-6,7-dimetoksykinoksalin;

ekso-2-(bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yloksy)-6,7-dimetoksykinoksalin;
 (bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yloksy)-6,7-dimetoksykinoksalin;
 2-sykloheksyloksy-6,7-dimetoksykinoksalin;
 2-syklopentyltio-6,7-dimetoksykinoksalin;
 5 6,7-dimetoksy-2-syklopentyloksykinoksalin;
 2-syklopentylmetyloksy-6,7-dimetoksykinoksalin;
 6,7-dimetoksy-2-tetrahydropyran-4-oksykinoksalin;
ekso, ekso-6,7-dimetoksy-2-(5,6-epoksybisyklo[2.2.1]heptan-2-yloksy)kinoksalin;
cis/trans-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yloksy)sykloheksankarboksylsyre;
 10 6,7-dimetoksy-2-(4-metoksy-6,7-dimetoksyloksy)kinoksalin;
 (1*R*,2*R*,4*S*)-(+)-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin;
 (1*S*,2*S*,4*R*)-(-)-bisyklo[2.2.1]hept-2-yl-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)amin;
 (6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-2-azabisyklo[2.2.2]oktan-3-on;
cis/trans-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksankarboksylsyremetylester;
 15 *cis/trans*-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksankarboksylsyre;
cis-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksankarboksylsyremetylester;
trans-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-ylamino)sykloheksankarboksylsyremetylester;
 (6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-*cis/trans*-(3-(*R*)-metylsykloheksyl)amin;
 (6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-*trans*-(3-(*R*)-metylsykloheksyl)amin;
 20 (6,7-dimetoksykinoksalin-2-yl)-*cis*-(3-(*R*)-metylsykloheksyl)amin; eller
 metyl-*cis/trans*-4-(6,7-dimetoksykinoksalin-2-yloksy)sykloheksankarboksylat; eller
 et N-oxid derav, et hydrat derav, et solvat derav, et promedikament derav eller et
 farmasøytisk aksepterbart salt derav.

25 11.

Stentinnretning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at polymerbelegget omfatter en eller flere polymerer valgt fra gruppen bestående av polycaprolactone, poly(etylenko-vinylacetat), poly(vinylacetat) og silikongummi.

30 12.

Stentinnretning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d 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.

13.

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 eller flere polymerer utvalgt fra gruppen bestående av poly-DL-melkesyre,
poly-L-melkesyre, polyortoetere, polyiminokarbonater, alifatiske polykarbonater og
5 polyfosfazener.

14.

Stentinnretning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det polymere belegg
ytterligere omfatter en poredanner.

10

15.

Stentinnretning ifølge krav 14, k a r a k t e r i s e r t v e d at poredanneren er valgt fra
gruppen bestående av mikrogranulater av natriumklorid, laktose eller natriumheparin.

15

16.

Stentinnretning ifølge krav 14, k a r a k t e r i s e r t v e d
at poredanneren er utvalgt fra gruppen bestående av polyetylenglykol og kopolymerer
av polyetylenoksid/polypropylenoksid.

20

17.

Stentinnretning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at en hastighetskontrollerende
membran påføres over det polymere belegget for å begrense frigivelseshastigheten av
forbindelsen med formel I fra polymerbelegget.

25

18.

Stentinnretning ifølge krav 17, k a r a k t e r i s e r t v e d at det hastighetsbegrensende
membran omfatter en poredanner utvalgt fra gruppen bestående av natriumklorid,
laktose, natriumheparin, polyetylenglykol, kopolymerer av
polyetylenoksid/polypropylenoksid og blandinger av disse.

30

19.

Stentinnretning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d 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
35 flere belegg av porøst polymert materiale over dette bioaktive laget.

20.

Stentinnretning ifølge krav 19, karakterisert ved at det porøse polymere materialet omfatter et polyamid, parylen eller parylenderivat.

5 21.

Stentinnretning ifølge krav 19, karakterisert ved at det porøse polymere materialet påføres ved plasmadeponering.

22.

10 Stentinnretning ifølge krav 19, 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.

15 23.

Stentinnretning ifølge krav 1, karakterisert ved at det polymere belegget er avledet fra en ytterligere lyspolymeriserbar polyetylenisk umettet akryl- eller metakrylsyreester inneholdende to eller flere akrylat- eller metakrylatgrupper per molekyl eller blandinger av disse.

20

24.

Stentinnretning ifølge krav 23, karakterisert ved at monomeren er valgt fra gruppen bestående av etylenglykoldiakrylat, etylenglykoldimetakrylat, trimetylpropantriakrylat, trimetylpropantrimetakrylat, pentaerytritoltetraakrylat, 25 pentaerytritoltetrametakrylat, 1,6-heksandioldimetakrylat og dietylenglykoldimetakrylat.

25.

Stentinnretning ifølge krav 23, karakterisert ved at monomeren er valgt fra 30 gruppen bestående av n-butylakrylat, n-butylmetakrylat, 2-etylheksylakrylat, laurylakrylat og 2-hydroksypropylakrylat.

26.

Stentinnretning ifølge krav 1, karakterisert ved at polymerbelegget omfatter 35 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, poly(aminosyre), cyanacrylater, poly(trimetylenkarbonat), poly(iminkarbonat),
 5 poly(eterestere), polyalkylenoksalater, polyfosfazener, fibrin, fibrinogen, cellulose, stivelse, kollagen og hyaluronsyre.

27.

Stentinnretning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det polymere belegg
 10 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; polyvinylidenhalider, slik som polyvinylidenfluorid og polyvinylidenklorid; polyakrylnitril, polyvinylketoner,
 15 polyvinylaromater, slik som polystyren, polyvinylestere, slik som polyvinylacetat; kopolymerer av vinylmonomerer med hverandre og olefiner slik som etylenmetylmetakrylatskopolymerer, akrylnitrilstyrenkopolymerer, ABS-resiner og etylenvinylacetatskopolymerer; polyamider slik som Nylon 66 og polykaprolaktam; alkyresiner, polykarbonater; polyoksymetylen; polyimider, polyetere; epoksyresiner,
 20 polyuretaner; rayon; rayontriacetat; cellulose, celluloseacetat, cellulosebutyrat; celluloseacetatbutyrat; cellofan, cellulosenitrat; cellulosepropionat; celluloseetere; og karboksymetylcellulose.

28.

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

29.

Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 10 for fremstilling av en stentinnretning for
 30 behandling av restenose.

30.

Anvendelse ifølge krav 28 eller 29, der restenosen er på et sted for mekanisk skade på en arterievegg frembrakt ved behandling av en aterosklerotisk lesjon ved angioplastikk.