

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4488663号
(P4488663)

(45) 発行日 平成22年6月23日 (2010. 6. 23)

(24) 登録日 平成22年4月9日 (2010. 4. 9)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 231/38 (2006. 01) C O 7 D 231/38
A 6 1 K 31/415 (2006. 01) A 6 1 K 31/415
A 6 1 P 7/00 (2006. 01) A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 7/04 (2006. 01) A 6 1 P 7/04

請求項の数 11 (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願2001-521152 (P2001-521152)
(86) (22) 出願日 平成12年9月8日 (2000. 9. 8)
(65) 公表番号 特表2003-508463 (P2003-508463A)
(43) 公表日 平成15年3月4日 (2003. 3. 4)
(86) 国際出願番号 PCT/US2000/024665
(87) 国際公開番号 W02001/017349
(87) 国際公開日 平成13年3月15日 (2001. 3. 15)
審査請求日 平成19年9月10日 (2007. 9. 10)
(31) 優先権主張番号 60/153, 358
(32) 優先日 平成11年9月10日 (1999. 9. 10)
(33) 優先権主張国 米国 (US)
(31) 優先権主張番号 60/203, 668
(32) 優先日 平成12年5月12日 (2000. 5. 12)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591002957
グラクソスミスクライン・リミテッド・ラ
イアビリティ・カンパニー
GlaxoSmithKline LLC
アメリカ合衆国19102ペンシルベニア
州フィラデルフィア、ノース・シックス
ティーンズ・ストリート200番、ワン・フ
ランクリン・プラザ
(74) 代理人 100062144
弁理士 青山 篠
(74) 代理人 100081422
弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

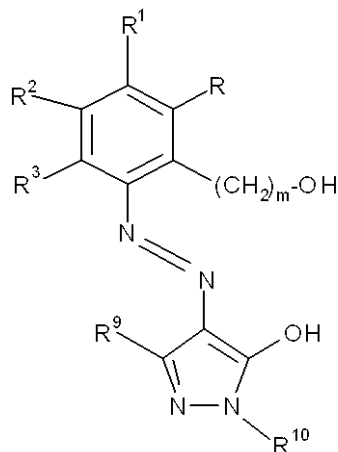
(54) 【発明の名称】 トロンボポイエチン模倣物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

[式中:]

 R 、 R^1 、 R^2 および R^3 は、各々独立して、水素または $-C(O)OR^4$ であり；

ここに、

R^4 は、水素であり、および

m は 0 であり；および

R^9 は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^{10} は、1 つまたはそれ以上のアルキルで置換されていてもよいフェニル基であり；
ただし、

R 、 R^1 、 R^2 および R^3 のうち 1 つが $-C(O)OR^4$ であり、残りが水素であり、
ここに R^4 は、上記と同意義である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、および医薬
上許容される担体を含む血小板減少症の治療用医薬組成物。

10

【請求項 2】

化合物が；

3-ヒドロキシ-4- {[5-ヒドロキシ-3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} 安息香酸；

3-ヒドロキシ-4-[(5-ヒドロキシ-3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) アゾ]安息香酸；

— 4- {[1-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} -3-ヒドロキシ安息香酸；

3- {[1-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} -4-ヒドロキシ安息香酸；

3-ヒドロキシ-4- {[5-ヒドロキシ-3-メチル-1-(3-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} 安息香酸；

20

— 3- {[1-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} -2-ヒドロキシ安息香酸；

2- {[1-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} -3-ヒドロキシ安息香酸；

— 4- {[3-tert-ブチル-1-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} -3-ヒドロキシ安息香酸；および

4- {[1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} -3-ヒドロキシ安息香酸；

30

から選択されるか、またはその医薬上許容される塩、水和物もしくは溶媒和物である請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

請求項 1 記載の 化合物および医薬上許容される担体を含む血小板生成を増加させるための医薬組成物。

【請求項 4】

化合物が；

3-ヒドロキシ-4- {[5-ヒドロキシ-3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} 安息香酸；

3-ヒドロキシ-4-[(5-ヒドロキシ-3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) アゾ]安息香酸；

40

— 4- {[1-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} -3-ヒドロキシ安息香酸；

3- {[1-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} -4-ヒドロキシ安息香酸；

3-ヒドロキシ-4- {[5-ヒドロキシ-3-メチル-1-(3-メチルフェニル)

50

－ 1 H－ピラゾール－ 4－イル]アゾ} 安息香酸；

－ 3－ {[1－ (3, 4－ジメチルフェニル)－ 5－ヒドロキシ－ 3－メチル－ 1 H－ピラゾール－ 4－イル]アゾ}－ 2－ヒドロキシ安息香酸；

2－ {[1－ (3, 4－ジメチルフェニル)－ 5－ヒドロキシ－ 3－メチル－ 1 H－ピラゾール－ 4－イル]アゾ}－ 3－ヒドロキシ安息香酸；

－ 4－ {[3－tert－ブチル－ 1－ (3, 4－ジメチルフェニル)－ 5－ヒドロキシ－ 1 H－ピラゾール－ 4－イル]アゾ}－ 3－ヒドロキシ安息香酸；および

4－ {[1－ (4－tert－ブチルフェニル)－ 5－ヒドロキシ－ 3－メチル－ 1 H－ピラゾール－ 4－イル]アゾ}－ 3－ヒドロキシ安息香酸；

から選択されるか、またはその医薬上許容される塩、水和物もしくは溶媒和物である請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 5】

血小板減少症の治療に使用する医薬の製造における請求項 1 記載の式 (I) で示される化合物の使用。

【請求項 6】

請求項 1 記載の 化合物および医薬上許容される担体を含む T P O 受容体を活性化するための医薬組成物。

【請求項 7】

経口で投与される請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

非経口で投与される請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 記載の化合物および医薬上許容される担体を含む T P O 受容体を作用化するための医薬組成物。

【請求項 10】

3－ヒドロキシ－ 4－ {[5－ヒドロキシ－ 3－メチル－ 1－ (4－メチルフェニル)－ 1 H－ピラゾール－ 4－イル]アゾ} 安息香酸；

4－ {[1－ (4－ベンジルオキシフェニル)－ 5－ヒドロキシ－ 3－メチル－ 1 H－ピラゾール－ 4－イル]アゾ}－ 3－ヒドロキシ安息香酸；

4－ {[1－ (4－クロロフェニル)－ 5－ヒドロキシ－ 3－メチル－ 1 H－ピラゾール－ 4－イル]アゾ}－ 3－ヒドロキシ安息香酸；

4－ {[1－ (3－クロロフェニル)－ 5－ヒドロキシ－ 3－メチル－ 1 H－ピラゾール－ 4－イル]アゾ}－ 3－ヒドロキシ安息香酸；

4－ {[1－ (3, 4－ジメチルフェニル)－ 5－ヒドロキシ－ 3－メチル－ 1 H－ピラゾール－ 4－イル]アゾ}－ 3－ヒドロキシ安息香酸；

3－ {[1－ (3, 4－ジメチルフェニル)－ 5－ヒドロキシ－ 3－メチル－ 1 H－ピラゾール－ 4－イル]アゾ}－ 4－ヒドロキシ安息香酸；

3－ヒドロキシ－ 4－ {[5－ヒドロキシ－ 3－メチル－ 1－ (3－メチルフェニル)－ 1 H－ピラゾール－ 4－イル]アゾ} 安息香酸；

3－ヒドロキシ－ 4－ {[5－ヒドロキシ－ 3－メチル－ 1－ (4－トリフルオロメチルフェニル)－ 1 H－ピラゾール－ 4－イル]アゾ} 安息香酸；

3－ {[1－ (3, 4－ジメチルフェニル)－ 5－ヒドロキシ－ 3－メチル－ 1 H－ピラゾール－ 4－イル]アゾ}－ 2－ヒドロキシ安息香酸；

2－ {[1－ (3, 4－ジメチルフェニル)－ 5－ヒドロキシ－ 3－メチル－ 1 H－ピラゾール－ 4－イル]アゾ}－ 3－ヒドロキシ安息香酸；

5－クロロ－ 3－ {[1－ (3, 4－ジメチルフェニル)－ 5－ヒドロキシ－ 3－メチル－ 1 H－ピラゾール－ 4－イル]アゾ}－ 2－ヒドロキシベンゼンスルホン酸；

4－ {[3－tert－ブチル－ 1－ (3, 4－ジメチルフェニル)－ 5－ヒドロキシ

10

20

30

40

50

- 1 H-ピラゾール-4-イル]アゾ} - 3-ヒドロキシ安息香酸；
 4 - {[1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 5-ヒドロキシ-3-フェニルル-1 H
 -ピラゾール-4-イル]アゾ} - 3-ヒドロキシ安息香酸；
 3-ヒドロキシ-4 - {[5-ヒドロキシ-3-メチル-1 - (4-メチルフェニル)
 - 1 H-ピラゾール-4-イル]アゾ} 安息香酸メチル；および
 4 - {[1 - (4-tert-ブチルフェニル) - 5-ヒドロキシ-3-メチル-1 H
 -ピラゾール-4-イル]アゾ} - 3-ヒドロキシ安息香酸；

から選択される 化合物またはその医薬上許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 11】

医薬上許容される担体または希釈剤および有効量の請求項 1 記載の式 (I) で示される
 化合物またはその医薬上許容される塩、水和物もしくは溶媒和物の効果ある量を含む医
 薬組成物の製造法であって、式 (I) で示される化合物を医薬上許容される担体または希
 釈剤と一緒にすることの特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、トロンボポイエチン (TPO) 模倣物および血小板形成および巨核細胞形成の
プロモーターとしてのその使用に関する。

【0002】

発明の背景

巨核細胞は、循環血小板の生産に関与する骨髓誘導細胞である。ほとんどの種にて骨髓細
 胞の 0.25% 未満であるが、これらは典型的な骨髓細胞の体積より 10 倍を超えて大き
 い。Kuter et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:11104-11108(1994) 参照。巨核細胞は
 、核内分裂として知られる工程を受け、したがって、これらは、これらの核を複製するが
 、細胞分裂を受けることができず、したがって、ポリープ細胞を生じさせる。血小板の数
 の減少にตอบสนองして、核内分裂速度は増加し、より高い倍数性の巨核細胞が形成され、巨核
 細胞の数は 3 倍にまで増加しうる。Harker *J. Clin. Invest.* 47: 458-465(1968) 参照。
 対照的に、血小板の数の増加にตอบสนองして、核内分裂速度は減少し、より低い倍数性の巨核
 細胞が形成され、巨核細胞の数は、50% に減少しうる。

大量の循環血小板が核内分裂速度および骨髓巨核細胞の数を調節することによる正確な生
 理学的フィードバック機構はわかっていない。現在、このフィードバックループを媒介す
 ることに関与する循環血小板形成因子をトロンボポイエチン (TPO) であると考えられ
 ている。さらに具体的には、TPO は、血小板減少症を含む状況で主たる体液レギュレー
 ターであることがわかっている。例えば、Metcalf *Nature* 369:519-520(1994) 参照。TPO
 は、いくつかの研究で、血小板の数を増加させ、血小板の大きさを増大させ、受容動物
 の血小板に同位体の組み込みを増加させることが示されている。具体的には、TPO はい
 くつかの点：(1) 巨核細胞の数および大きさの増大を生じさせる；(2) 巨核細胞中の
 ポリープの形態の DNA 含有量の増加を生じさせる；(3) 巨核細胞の核内分裂を増加さ
 せる；(4) 巨核細胞の成熟の増大を生じさせる；および (5) 小さなアセチルコリンエ
 ステラーゼ陽性細胞の形態で、骨髓細胞中の前駆細胞のパーセントの増加を生じさせる点
 で巨核細胞形成に影響すると考えられている。

【0003】

血小板 (platelets) (血小板 (thrombocytes)) は、血餅化に必要であり、それらの数
 が非常に小さい場合、患者は異常な出血で死の危険性があり、TPO は、通常、種々の血
 液疾患、例えば、主に血小板欠損による疾患の診断および治療の両方で適用できる。現在
 の TPO を用いる臨床試験は、TPO は患者に安全に投与できることを示している。加え
 て、最近の研究は、血小板減少症、特に化学療法、放射線療法または癌またはリンパ腫の
 治療としての骨髓移植から由来の特別な血小板減少症の治療での TPO 治療の効能の予測
 のための基盤を提供している。例えば、McDonald (1992) *Am. J. Ped. Hematology/Oncol*
ogy 14: 8-21(1992) 参照。

10

20

30

40

50

TPOをコードする遺伝子はクローン化され、特徴付けられている。Kuter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 11104-11108 (1994); Barley et al., Cell 77: 1117-1124 (1994); Kaushansky et al., Nature 369: 568-571 (1994); Wending et al., Nature 369: 571-574 (1994); および Sauvage et al., Nature 369: 533-538 (1994)参照。トロンボポイエチンは、通常のN-末端アミノ酸配列を有する、25 kDaおよび31 kDa見かけ分子量を有する、少なくとも2つの形態を有する糖蛋白質である。Bartley, et al., Cell 77: 1117-1124 (1994)参照。トロンボポイエチンが、Arg-Arg切断可能部位により分離された2つの別個の領域を有することは明らかである。アミノ末端領域は、ヒトおよびマウス中で高度に保存され、エリトロポイエチンおよびインターフェロン- α およびインターフェロン- β といくらかの相同性を有する。カルボキシ末端領域は、広い種の相違性を示している。

10

【0004】

DNA配列およびコードされたヒトTPO受容体(TPO-R; またc-mplとして知られている)のペプチド配列が記載されている。Vigon et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 5640-5644 (1992)参照。TPO-Rは、細胞外ドメインの共通する構造設計により特徴付けられるN-末端部の保存C残基および膜貫通型領域に近接したWSXWSモチーフを含む、ヘマトポイエチン成長因子受容体科の一員である。Bazan Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 6934-6938 (1990)参照。この受容体が造血において機能的な役割を演じることの証明は、その発現が、マウスの脾臓、骨髄または胎児性肝臓(Souyri et al. Cell 63: 1137-1147 (1990)参照) およびヒトの巨核細胞、血小板およびCD34⁺細胞(Methia et al. Blood 82: 1395-1401 (1993)参照)に限定される観測を含む。さらに、巨核細胞形成の主要なレギュレーターとしてのTPO-Rの証明は、TPO-R RNAに対してアンチセンスである合成オリゴヌクレオチドに対するCD34⁺細胞の暴露が、赤血球または骨髄コロニーの形成に影響することなしに、巨核細胞コロニーの出現を有意に阻害する、という事実である。何人かの研究者は、核受容体が、G-CSFおよびエリトロポイエチンの受容体の状況と類似してホモダイマーとして機能すると仮定している。血小板減少症を患っている患者の血小板レベルの遅い回復は、重大な問題であり、血小板再生産を促進することができる血液成長因子アゴニストの研究に対して緊急性を付与する。

20

TPO模倣物として作用することにより血小板減少症を治療できる化合物を提供することは価値がある。

30

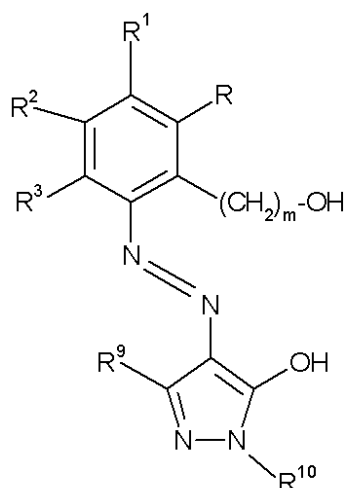
本明細書で開示されるように、ある種のヒドロキシー1-アゾベンゼン誘導体は、意外にも、TPO受容体のアゴニストとして有用であり、これは強力なTPO模倣物であることをが見出された。

【0005】

発明の概要

本発明は、式(I)：

【化6】



10

【0006】

[式中:]

R、R¹、R²、R³およびR⁹は、各々独立して、水素、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、- (CH₂)_p OR⁴、- C (O) OR⁴、ニトロ、シアノ、ハロゲン、アリール、- S (O)_n R⁴、シクロアルキル、保護-OH、- CONR⁵ R⁶、亜リン酸、スルホン酸、次亜リン酸および- SO₂ NR⁵ R⁶ から選択される基であり；

ここに、

20

pは0～6であり；

nは0～2であり；

R⁴は、水素、アルキル、シクロアルキル、C₁ - C₁₂ アリール、置換アルキル、置換シクロアルキルおよび置換C₁ - C₁₂ アリールであり、および

R⁵およびR⁶は、各々独立して、水素、アルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、アリールから選択される基であるか、または、R⁵およびR⁶は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素および窒素から選択される他のヘテロ原子の1つまでを含む飽和5～6員環を示し；

mは0～6であり；および

R¹⁰は、3～16個の炭素原子を含み、1つまたはそれ以上のヘテロ原子を含んでもよい環式または多環式芳香環である；ただし、炭素原子が3個である場合、芳香環は、少なくとも2つのヘテロ原子を含み、炭素原子が4個の場合、芳香環は少なくとも1つのヘテロ原子を含み、アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、保護-OH、およびアルコキシ、アシルオキシ、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリールオキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシおよび保護-OHから成る群から選択される1つまたはそれ以上の置換基に置換されたアルキルから成る群から選択される1つまたはそれ以上の置換基に置換されていてもよい；

30

ただし、

40

少なくとも1つのR、R¹、R²およびR³は、スルホン酸、- C (O) OR⁴、テトラゾール、- CONR⁵ R⁶、亜リン酸または次亜リン酸であり、ここにR⁴、R⁵およびR⁶は、上記と同意義である；

ただし、

R¹がカルボン酸である場合；R、R²およびR³は水素であり；およびR⁹はメチルであり；R¹⁰は非置換フェニル以外の基である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物およびエステルに関する。

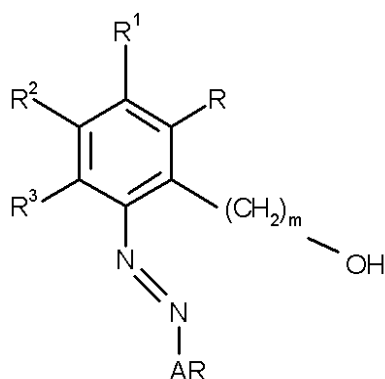
【0007】

本発明は、血小板減少症の治療を必要とする対象の血小板減少症の治療方法であって、治

50

療上有効量の式 (I I) :

【化 7】



(II)

【0008】

[式中:]

R、R¹、R²およびR³は、各々独立して、水素、C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、-(CH₂)_pOR⁴、-C(O)OR⁴、ニトロ、シアノ、ハロゲン、アリール、-S(O)_nR⁴、シクロアルキル、保護-OH、-CONR⁵R⁶、-NR⁵R⁶、亜リン酸、スルホン、次亜リン酸、および-SO₂NR⁵R⁶から選択される基であり、ここに、

pは0~6であり；

nは0~2であり；

R⁴は、水素、アルキル、シクロアルキル、C₁-C₁₂アリール、置換アルキル、置換シクロアルキルおよび置換C₁-C₁₂アリールであり、および

R⁵およびR⁶は、各々独立して、水素、アルキル、C₃-6シクロアルキル、アリールから選択される基であり、または、R⁵およびR⁶は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素および窒素から選択される他のヘテロ原子を1つまで含む飽和5~6員環を示し；

mは0~6であり；および

ARは、3~16個の炭素原子を含み、1つまたはそれ以上のヘテロ原子を含んでいてもよい環式または多環式芳香環である；ただし、炭素原子数が3の場合、芳香環は、少なくとも2つのヘテロ原子を含み、および炭素原子数が4の場合、芳香環は、少なくとも1つのヘテロ原子を含み：アルキル、アリール、置換シクロアルキル、置換アリール、アリールオキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、アシルオキシ、アミノ、N-アシルアミノ、ニトロ、シアノ、ハロゲン、-C(O)OR⁴、-C(O)NR⁷R⁸、-S(O)₂NR⁷R⁸、-S(O)_nR⁴、保護-OHならびにアルコキシ、アシルオキシ、アリール、置換アリール、アミノ、N-アシルアミノ、オキソ、ヒドロキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、-C(O)OR⁴、-C(O)NR⁷R⁸、-S(O)₂NR⁷R⁸、-S(O)_nR⁴、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲンおよび置換-OHから成る群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されたアルキル、から成る群から選択される1つまたはそれ以上の置換基に置換されていてもよく、ここに

R⁴は、水素、アルキル、シクロアルキル、C₁-C₁₂アリール、置換アルキル、置換シクロアルキルおよび置換C₁-C₁₂アリールであり；および

R⁷およびR⁸は、独立して、水素、シクロアルキル、C₁-C₁₂アリール、置換シクロアルキル、置換C₁-C₁₂アリール、アルキル、またはアルコキシ、アシルオキシ、アリールオキシ、アミノ、N-アシルアミノ、オキソ、ヒドロキシ、-C(O)OR⁴、-S(O)_nR⁴、-C(O)NR⁴R⁴、-S(O)₂NR⁴R⁴、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、C₁-C₁₂アリール、置換C₁-C₁₂アリールおよび保護-OHから成る群から選択される1つまたはそれ以上の置換基に

10

20

30

40

50

置換されたアルキルであり、

または、 R^7 および R^8 は、結合する窒素と一緒にあって、酸素および窒素から選択される他のヘテロ原子を1つまで含む飽和5～6員環を示し、

ここに R^4 は、上記と同意義であり、および n は、0～2である]

で示される TPO 模倣化合物またはその医薬上許容さえる塩、水和物、溶媒和物およびエステルを、上記した対象に投与することを特徴とする方法に関する。

【0009】

また、本発明は、式 (I) で示される化合物が、TPO 受容体のアゴニストとして活性であるという知見に関する。

本発明のさらなる態様において、本発明の TPO 模倣化合物の製造に有用な新規製造法および新規中間体を提供する。

本発明の方法に有用な医薬担体および化合物を含む医薬組成物は、本発明に含まれる。

また、本発明の TPO 模倣化合物とさらなる活性成分との共投与の方法も、本発明に含まれる。

【0010】

発明の詳細な説明

TPO 模倣物として活性な本発明の化合物を上記式 (I) により定義する。

本発明の式 (I) で示される化合物の中で好ましいものは、 R^1 が、カルボン酸またはスルホン酸であり； R 、 R^2 および R^3 が、各々独立して、水素、カルボン酸、 C_{1-6} アリール、スルホン酸、テトラゾール、 $-CONR^5R^6$ 、ここに、 R^5 および R^6 は、上記式 (I) の記載と同意義であり、亜リン酸、次亜リン酸、 C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、 C_{1-6} アルキルおよびハロゲンから選択される基であり； m が 0 であり； R^9 が C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲンまたは C_{1-6} アリールであり；および R^{10} が、3～14個の炭素原子を含み、所望により、1つまたはそれ以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、ただし、炭素原子が3個である場合、芳香環は少なくとも2つのヘテロ原子を含み、炭素原子が4個である場合、芳香環は少なくとも1つのヘテロ原子を含み、所望により1つまたはそれ以上の：アルキル、 C_{1-6} アリール、置換シクロアルキル、置換 C_{1-6} アリール、アルコキシ、トリフルオロメチル、シクロアルキル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲンおよび保護-OHから成る群から選択される置換基で置換されていてもよい環状または多環状芳香環である；化合物およびその医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物およびエステルである。

【0011】

本発明の式 (I) で示される化合物の中の特に好ましいものは、 R^1 がカルボン酸またはスルホン酸であり； R 、 R^2 および R^3 が、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルコキシ、テトラゾール、 $-CONR^5R^6$ 、ここに、 R^5 および R^6 は、上記式 (I) の記載と同意義であり、亜リン酸、次亜リン酸、 C_{1-6} アルキルおよびハロゲンから選択される基であり； m が 0 であり； R^9 が C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲンまたは C_{1-6} アリールであり；および R^{10} が、1つまたはそれ以上の：アルキル、置換アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、ハロゲン、ヒドロキシおよび保護-OHから成る群から選択される置換基で置換されたフェニル；である化合物およびその医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物およびエステルである。

本発明の式 (I) で示される化合物の中で最も好ましいものは、 R^1 がカルボン酸またはスルホン酸であり； R 、 R^2 および R^3 が、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルおよびハロゲンから選択される基であり； m が 0 であり； R^9 が C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシおよび R^{10} が、1～3つの：アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、トリフルオロメチルおよびハロゲンから成る群から選択される置換基で置換されたフェニル；である化合物、その医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物およびエステルである。

【0012】

本発明の式 (I) で示される化合物の中の好ましいものは；

3-ヒドロキシ-4- {[5-ヒドロキシ-3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-
 1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} 安息香酸；
 4- {[1-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピ
 ラゾール-4-イル]アゾ} -3-ヒドロキシ安息香酸；
 4- {[1-(4-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール
 -4-イル]アゾ} -3-ヒドロキシ安息香酸；
 4- {[1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール
 -4-イル]アゾ} -3-ヒドロキシ安息香酸；
 4- {[1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラ
 ザール-4-イル]アゾ} -3-ヒドロキシ安息香酸；
 3- {[1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラ
 ザール-4-イル]アゾ} -4-ヒドロキシ安息香酸；
 3-ヒドロキシ-4- {[5-ヒドロキシ-3-メチル-1-(3-メチルフェニル)-
 1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} 安息香酸；
 3-ヒドロキシ-4- {[5-ヒドロキシ-3-メチル-1-(4-トリフルオロメチル
 フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} 安息香酸；
 3- {[1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラ
 ザール-4-イル]アゾ} -2-ヒドロキシ安息香酸；
 2- {[1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラ
 ザール-4-イル]アゾ} -3-ヒドロキシ安息香酸；
 5-クロロ-3- {[1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル
 -1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} -2-ヒドロキシベンゼンスルホン酸；
 3-tert-ブチル-4- {[1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-
 1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} -3-ヒドロキシ安息香酸；
 4- {[1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-
 ピラゾール-4-イル]アゾ} -3-ヒドロキシ安息香酸；
 3-ヒドロキシ-4- {[5-ヒドロキシ-3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-
 1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} 安息香酸メチル；および
 4- {[1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-
 ピラゾール-4-イル]アゾ} -3-ヒドロキシ安息香酸；
 およびその医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物およびエステルである。

【0013】

本発明は、上記式 (I I) により定義される TPO 模倣化合物の効果ある量を必要とする対象に投与することを特徴とする血小板減少症の治療方法に関する。

式 (I I) で示される化合物の中で好ましいものは、 R^1 がカルボン酸またはスルホン酸であり； R 、 R^2 および R^3 が、各々独立して、水素、カルボン酸、 C_1-C_{12} アリール、スルホン酸、テトラゾール、 $-CONR^5R^6$ 、ここに R^5 および R^6 は、上記式 (I I) と同意義であり、亜リン酸、次亜リン酸、 C_1-6 アルコキシ、ニトロ、 C_1-6 アルキルおよびハロゲンから選択される基であり； m が 0 であり；AR が 3~14 個の炭素原子を含み、所望により、1 つまたはそれ以上のヘテロ原子を含んでもよく、ただし、炭素原子が 3 個の場合、芳香環は少なくとも 2 つのヘテロ原子を含み、炭素原子が 4 個の場合、芳香環は少なくとも 1 つのヘテロ原子を含み、所望により、1 つまたはそれ以上の：アルキル、 C_1-C_{12} アリール、置換シクロアルキル、置換 C_1-C_{12} アリール、アリールオキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、ハロゲンおよび保護-OH から成る群から選択される置換基で置換されていてもよい環状または多環式芳香環である；化合物およびその医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物およびエステルである。

式 (I I) で示される化合物の中で特に好ましいものは、 R^1 がカルボン酸またはスルホン酸であり； R 、 R^2 および R^3 が、各々独立して、水素、 C_1-6 アルコキシ、テトラゾール、 $-CONR^5R^6$ 、ここに、 R^5 および R^6 は、上記式 (I I) と同意義であり

10

20

30

40

50

、亜リン酸、次亜リン酸、 $C_1 - 6$ アルキルおよびハロゲンから選択される基であり； m が0であり；およびARが、3～14個の炭素原子を含み、所望により、1つまたはそれ以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、ただし、炭素原子が3個の場合、芳香環は少なくとも2つのヘテロ原子を含み、炭素原子が4個の場合、芳香環は少なくとも1つのヘテロ原子を含み、所望により、1つまたはそれ以上の：アルキル、 $C_1 - C_{12}$ アリール、置換 $C_1 - C_{12}$ アリール、アリールオキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、ハロゲンおよび保護-OHから成る群から選択される置換基で置換されていてもよい環状または多環式芳香環である；化合物およびその医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物およびエステルである。

【0014】

10

式(I I)で示される化合物の最も好ましいものは、 R^1 が、カルボン酸またはスルホン酸であり； R 、 R^2 および R^3 が、各々独立して、水素、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $C_1 - 6$ アルキルおよびハロゲンから選択される基であり； m が0であり；およびARが、1～3つの：アルキル、 $C_1 - C_{12}$ アリール、置換 $C_1 - C_{12}$ アリール、ヒドロキシ、アルコキシおよびハロゲンから成る群から選択される置換基で置換されていてもよいナフタレン、フェニルおよびピラゾールから選択される基である；化合物およびその医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物およびエステルである。

【0015】

式(I I)で示される化合物の中で好ましいものは；

3-ヒドロキシ-4- {[5-ヒドロキシ-3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} 安息香酸；

20

3-ヒドロキシ-4-[(5-ヒドロキシ-3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) アゾ]安息香酸；

4- {[1-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} -3-ヒドロキシ安息香酸；

4- {[1-(4-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} -3-ヒドロキシ安息香酸；

4- {[1-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} -3-ヒドロキシ安息香酸；

4- {[1-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} -3-ヒドロキシ安息香酸；

30

3- {[1-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} -4-ヒドロキシ安息香酸；

3-ヒドロキシ-4- {[5-ヒドロキシ-3-メチル-1-(3-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} 安息香酸；

3-ヒドロキシ-4- {[5-ヒドロキシ-3-メチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} 安息香酸；

3- {[1-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} -2-ヒドロキシ安息香酸；

2- {[1-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} -3-ヒドロキシ安息香酸；

40

5-クロロ-3- {[1-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} -2-ヒドロキシベンゼンスルホン酸；

3-tert-ブチル-4- {[1-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} -3-ヒドロキシ安息香酸；

4- {[1-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} -3-ヒドロキシ安息香酸；

3-ヒドロキシ-4- {[5-ヒドロキシ-3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} 安息香酸メチル；および

4- {[1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-

50

ピラゾール-4-イル]アゾ}-3-ヒドロキシ安息香酸；
 およびその医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物およびエステルである。

【0016】

式(I)で示される化合物は、本発明の医薬組成物に含まれ、本発明の方法で使用される。

式(II)で示される化合物は、本発明の医薬組成物に含まれ、本発明の方法で使用される。

本明細書で使用される用語「保護ヒドロキシ」または「保護-OH」は、Theodora W.による「Protective Groups In Organic Synthesis」Greene, Wiley-Interscience, 1981, New Yorkに記載されているような技術の従来の保護基により保護されうるアルコール性またはカルボン酸-OH基を意味する。また、保護ヒドロキシ基を含む化合物は、本発明の医薬活性な化合物の製造における中間体として有用である。

本明細書で使用される用語「アリール」は、別に定義されない限り、1～14個の炭素原子を含み、所望により、1～5個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ただし、炭素原子が1個の場合芳香環は少なくとも4つのヘテロ原子を含み、炭素原子が2個の場合芳香環は少なくとも3つのヘテロ原子を含み、炭素原子が3個の場合芳香環は少なくとも2つのヘテロ原子を含み、炭素原子が4個の場合芳香環は少なくとも1つのヘテロ原子を含む環状または多環式芳香環を意味する。

本明細書で使用される用語「C₁-C₁₂アリール」は、別に定義されない限り、フェニル、ナフタレン、3,4-メチレンジオキシフェニル、ピリジン、ビフェニル、キノリン、ピリミジン、キナゾリン、チオフェン、フラン、ピロール、ピラゾール、イミダゾールおよびテトラゾールを意味する。

【0017】

本明細書で使用される用語「置換された」は、別に定義されない限り、対象化学基が、1つまたはそれ以上の：ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アシルオキシ、アルキル、アミノ、N-アシルアミノ、ヒドロキシ、-(CH₂)_gC(O)OR^{1,1}、-S(O)_nR^{1,2}、ニトロ、シアノ、ハロゲン、トリフルオロメチルおよび保護-OHから成る群より選択され、ここにgは0～6であり、R^{1,1}は水素またはアルキルであり、nは0～2であり、およびR^{1,2}は水素またはアルキルである、置換基を有することを意味する。

本明細書で使用される用語「アルコキシ」は、アルキルが本明細書に記載されたものであり、-OCH₃および-OC(CH₃)₂CH₃を含む-Oアルキルを意味する。

本明細書で使用される用語「シクロアルキル」は、別に定義されない限り、非芳香族、不飽和または飽和、環状または多環式C₃-C₁₂を意味する。

本明細書で使用されるシクロアルキルおよび置換シクロアルキル置換基の例は：シクロヘキシル、4-ヒドロキシシクロヘキシル、2-エチルシクロヘキシル、プロピル4-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシシクロヘキシル、4-カルボキシシクロヘキシルおよびシクロペンチルを含む。

本明細書で使用される用語「アシルオキシ」は、アルキルが本明細書に記載されているものである-OC(O)アルキルを意味する。本明細書で使用されるアシルオキシ置換基の例は：-OC(O)CH₃、-OC(O)CH(CH₃)₂および-OC(O)(CH₂)₃CH₃を含む。

本明細書で使用される用語「N-アシルアミノ」は、アルキルが本明細書に記載されているものである-N(H)C(O)アルキルである。本明細書で使用されるN-アシルアミノ置換基の例は：N(H)C(O)CH₃、-N(H)C(O)CH(CH₃)₂および-N(H)C(O)(CH₂)₃CH₃を含む。

本明細書で使用される用語「アリールオキシ」は、C₆-C₁₂アリールが、所望により1つまたはそれ以上の：アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、アシルオキシ、アミノ、N-アシルアミノ、ヒドロキシ、-(CH₂)_gC(O)OR^{1,1}、-S(O)_nR^{1,2}、ニトロ、シアノ、ハロゲンおよび保護-OH、ここにgは0～6であり、R^{1,1}は水素またはアルキルであり、nは0～2であり、およびR^{1,2}は

10

20

30

40

50

水素またはアルキルである、から成る群から選択される置換基により置換されていてもよいフェニル、ナフチル、3, 4-メチレンジオキシフェニル、ピリジルまたはビフェニルである $-OC_6-C_{12}$ アリールを意味する。本明細書で使用されるアリールオキシ置換基の例は：フェノキシ、4-フルオロフェニルオキシおよびビフェニルオキシを含む。

【0018】

本明細書で使用される用語「ヘテロ原子」は、酸素、窒素または硫黄を意味する。

本明細書で使用される用語「ハロゲン」は、臭素、ヨウ素、塩素、およびフッ素から選択される置換基を意味する。

本明細書で使用される用語「アルキル」およびその誘導語および全ての炭素鎖中のものは、直鎖または分枝鎖、飽和または不飽和の炭化水素鎖を意味し、別に定義されない限り、炭素鎖は、1～12個の炭素原子を含むことを意味する。本明細書で使用されるアルキル置換基の例は： $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-(CH_2)_3-CH_3$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH=CH_2$ および $-C\equiv C-CH_3$ を含む。

本明細書で使用される用語「治療」およびその誘導語は、予防的または治療的療法を意味する。

限定するものではないが、特許および特許出願を含み、この明細書に述べられる全ての出版物は、全て出典明示し本明細書に組み入れる。

【0019】

式(I I)で示される化合物は、本発明の医薬組成物に含まれ、本発明の方法で使用される。 $-COOH$ または $-OH$ 基が存在する場合、医薬上許容されるエステルが使用でき、例えば、 $-COOH$ に関しては、メチル、エチル、ピバロイルオキシメチル等および $-OH$ に関しては、酢酸塩、マレイン酸塩等が使用でき、これらのエステルは、遊離の維持またはプロドラッグ形成としての使用に対して、溶解度または加水分解特性の修飾に関して、当業者に公知のものである。

式(I I)で示される新規化合物は、下記のスキームIおよびI Iに示されるように、または類似の方法で製造され、ここに、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 AR および m は、式(I I)の定義と同意義である；ただし、「 R 」および m 置換基および AR は、スキームIおよびI Iの工程を無効にするいずれのそのような置換基をも含まない。全ての出発物質は、市販品であるか、市販品である出発物質から当業者により容易に製造できる。

【0020】

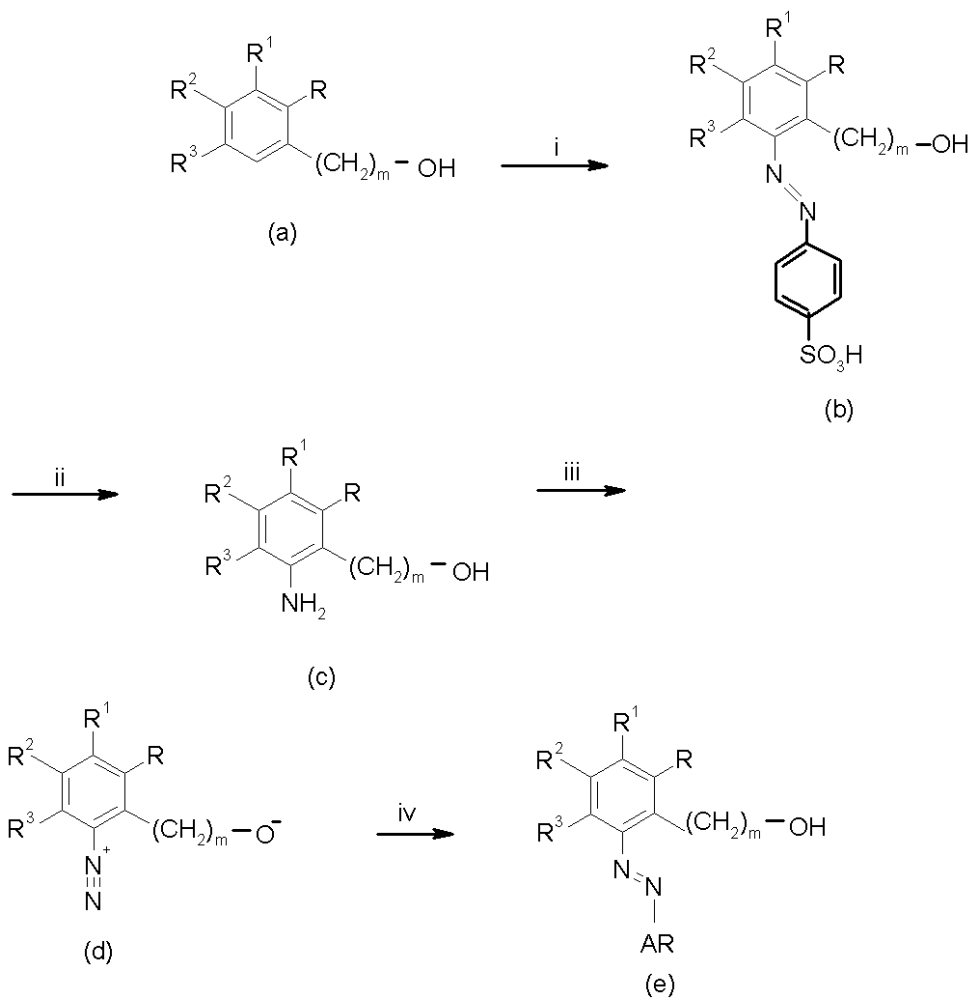
スキーム1

【化8】

10

20

30



10

20

30

i) 4-アミノ-1-ベンゼンスルホン酸、 $NaNO_2$ 、 $NaHCO_3$ 、水；ii) $NaHSO_3$ 、水；iii) $NaNO_2$ 、 HCl 、水；iv) AR 、 $NaHCO_3$ 、水

【0021】

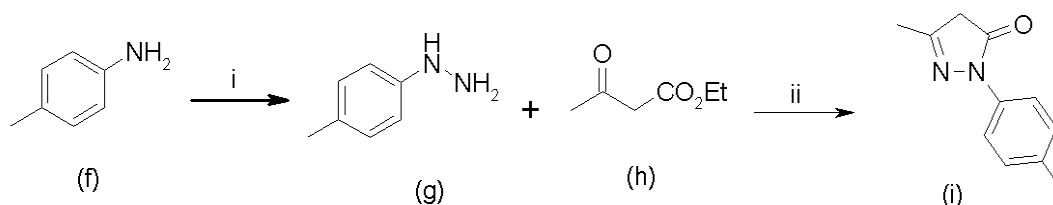
スキーム I は、式 (I I) で示される化合物の形成の要点を述べている。スキーム I で使用されるジアゾ化合物 (b) は、3-ヒドロキシベンゼン化合物 (a) から、適当な塩基、好ましくは炭酸水素ナトリウム存在下で、(a) を硫酸 4-ベンゼンジアゾニウムで処理することにより製造される。化合物 (b) の水中の亜硫酸水素ナトリウムでの還元で、2-アミノヒドロキシベンゼン化合物 (c) を得た。化合物 (c) は、亜硝酸ナトリウムおよび適当な酸、例えば、硝酸、硫酸、または好ましくは塩酸と、適当な水性溶媒、例えば、水または好ましくはエタノール-水混合物中での反応によりジアゾ化され、ジアゾニウム化合物 (d) を生成する。化合物 (e) は、塩基、好ましくは炭酸水素ナトリウムまたは酸、好ましくは塩酸の存在下で、化合物 (d) と、適当なアリール種とのカップリング反応により製造される。

40

【0022】

スキーム I I

【化 9】



i) NaHNO_2 、 HCl 、水ついで SnCl_2 、水；ii) AcOH 、加熱

【0023】

スキーム I I は、スキーム I で使用されるピラゾールの形成の要点を述べている。4-メチルアニリンのようなアミン化合物 (f) は、適当な水性溶媒系、例えば、水またはエタノール-水混合物中で、亜硝酸ナトリウムおよび適当な酸、例えば塩酸、硝酸または硫酸の作用によりジアゾ化され、ついで、系内で、塩化スズで還元され、ヒドラジン化合物 (g) を得る。ついで、ヒドラジンを、ベーター-ケトエステル、例えばアセト酢酸エチル化合物 (h) と、適当な溶媒、例えば酢酸またはエタノール中、適当な温度、典型的には $0 \sim 100^\circ\text{C}$ で縮合させ、対応するピラゾール、本明細書記載の化合物 (I) を得る。

本明細書記載のような、血小板減少症の治療は、血小板の生成の増加により達成される。本明細書で使用される用語「共投与」およびその誘導体は、本明細書記載の TPO 模倣化合物および化学療法誘導血小板減少症および骨髄移植を含む血小板減少症および血小板生成の低下を伴う他の症状の治療で知られているさらなる活性成分または複数の成分の同時投与または個々の逐次投与のいずれかを意味する。好ましくは、投与が同時でない場合、化合物は、互いに接近した時間で投与される。さらに、化合物が同一の剤形で投与されるかどうかは問題ではなく、例えば、ある化合物は、局所投与でき、他の化合物は経口投与できる

本発明の医薬活性化合物は、TPO 模倣物として活性であるので、これらは、血小板減少症および他の血小板生成の低下を伴う症状の治療において、治療的有用性を示す。

【0024】

TPO 模倣物としての効力の決定において、以下の分析を使用した。

【0025】

ルシフェラーゼ分析

本発明の化合物を、Lamb, et al., *Nucleic Acids Research* 23: 3283-3289(1995)および Seidel, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 92: 3041-3045(1995)記載のようにルシフェラーゼ分析で、そこで利用されている He p G 2 細胞の代わりに、TPO-反応 Ba F 3 細胞系 (Vigon et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89, 5640-5644) を用いることにより、TPO 受容体模倣物としての能力に関して試験した。マウス Ba F 3 細胞は、TPO 受容体を発現し、一次的ネズミおよびヒト骨髄細胞に観察される S T A T (転写のトランスデューサーアクチベータ) 活性の型に厳密に適合した。

また、本発明の最も好ましい化合物のいくつかは、インビトロでのネズミ 3 2 D-m p l 細胞系 (Bartley, T. D. et al., *Cell*, 1994, 77, 1117-1124) を使用する増殖分析で活性であった。3 2 D-m p l 細胞は、T p o-R を発現し、その生存時間は、TPO の存在に依存している。また、同様に、本発明の最も好ましい化合物のいくつかは、ヒト骨髄細胞から由来の巨核細胞の成熟を促進することに陽性であった。この分析において、精製されたヒト C D 3 4 + 前駆細胞は、液体培地中、テスト化合物と一緒に、10 日間インキュベートされ、ついで、膜貫通型糖蛋白 C D 4 1 (g p I I b)、巨核細胞マーカーを発現する細胞の数を、フロー・サイトメトリー (Cwirla, S. E. et al *Science*, 1997, 276, 1696-1699 参照) により測定した。

【0026】

本発明の範囲中の医薬活性化合物は、これを必要とするヒトを含む哺乳類で、TPO 模倣物として有用である。

本発明の範囲の好ましい化合物のいくつかは、ルシフェラーゼ分析において、 $0.1 \sim 10 \mu\text{M}$ の濃度で、約 4% ~ 100% の対照の活性化を示した。また、本発明の好ましい化

10

20

30

40

50

化合物は、 $0.1 \sim 100 \mu\text{M}$ の濃度で、 32D-mpl 細胞の増殖を促進した。また、本発明の好ましい化合物は、 $\text{CD}41$ 巨核細胞分析において、 $0.1 \sim 30 \mu\text{M}$ で、活性であることが示された。

したがって、本発明は、血小板減少症および血小板の生成の低下を伴う症状の治療方法であって、上記式 (I I) で示される化合物およびその医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物およびエステルを、血小板生成を亢進するのに効果的な量にて投与することの特徴とする方法を提供する。また、式 (I I) で示される化合物は、 TPO 模倣物として作用するその能力が証明されたので、上記の疾患状態の治療方法を提供する。薬剤は、いずれかの従来の投与経路、限定するものではないが、静脈内、筋肉内、経口、皮下、皮内および非経口を含む経路によりそれを必要とする患者に投与することができる。

10

【0027】

本発明の医薬活性化合物は、カプセル、錠剤または注入剤の形態のような従来の剤形に組み入れられる。固体または液体医薬担体が使用される。固体担体は、スターチ、ラクトース、硫酸カルシウム二水和物、白土、シュクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ベクシン、アカシア、ステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸を含む。液体担体は、シロップ、ピーナッツ油、オリーブ油、生理食塩水および水を含む。同様に、担体または希釈剤は、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルのような放出持続物質を単独またはワックスと共に含んでもよい。固体担体の量は様々であるが、好ましくは、投与ユニット当たり約 $25\text{mg} \sim 1\text{g}$ である。液体担体が使用される場合、製剤は、シロップ、エリキシル、乳濁液、ソフトゼラチンカプセル、アンプルのような滅菌注入液体または水性または非水性液体懸濁液の形態である。

20

医薬製剤は、混合、粉碎および圧搾、錠剤の形態に必要とされる場合、混合、充填および成分の溶解を含む薬化学の従来の技術に従って製造され、必要に応じて、所望する経口または非経口の生成物を得る。

【0028】

上記の医薬製剤ユニット中の本発明の医薬活性な化合物の投与量は、効果があり、非毒性の量であり、好ましくは、 $0.001 \sim 100\text{mg}/\text{kg}$ 、好ましくは、 $0.001 \sim 50\text{mg}/\text{kg}$ の活性化合物の範囲から選択される。 TPO 模倣物を必要とするヒト患者の治療の場合、選択された投与量は、好ましくは1日1～6回、経口または非経口で投与される。非経口投与の好ましい形態は、注入および継続的な注入による局所、直腸、経皮投与を含む。ヒト投与用の経口投与量は、好ましくは $0.05 \sim 3500\text{mg}$ の活性化合物を含む。より少ない投与量の経口投与が好ましい。しかし、また、高投与量での非経口投与も、患者にとって安全および便宜的に使用できる。

30

最適用量は、当業者が容易に決定でき、使用する特定の TPO 模倣物、製剤の強度、投与方法および病状の進行によって変化する。患者の年齢、体重、食事および投与回数を含む、治療される特定の患者に依存する付加的な因子は、投与量を調整する必要性をもたらす。

【0029】

本発明の TPO 模倣物の活性をヒトを含む哺乳類に誘導する方法は、その活性を必要とする対象に、本発明の医薬活性化合物の効果ある TPO 模倣物量を投与することの特徴とする。

40

また、本発明は、 TPO 模倣物としての使用用の医薬の製造における式 (I I) で示される化合物の使用を提供する。

また、本発明は、治療に使用する医薬の製造における式 (I I) で示される化合物の使用を提供する。

また、本発明は、血小板生成の向上に使用する医薬の製造における式 (I I) で示される化合物の使用を提供する。

また、本発明は、血小板減少症に使用する医薬の製造における式 (I I) で示される化合物の使用を提供する。

また、本発明は、式 (I I) で示される化合物および医薬上許容される担体を含む TPO

50

模倣物として使用する医薬組成物を提供する。

また、本発明は、式（I I）で示される化合物および医薬上許容される担体を含む、血小板減少症の治療に使用する医薬組成物を提供する。

また、本発明は、式（I I）で示される化合物および医薬上許容される担体を含む血小板生成の向上に使用する医薬組成物を提供する。

本発明の化合物を本発明に従って投与する場合、受け入れられない毒性効果は無いことが予想される。

加えて、本発明の医薬活性化合物は、さらなる活性成分、例えば、化学療法誘導血小板減少症および骨髄移植を含む血小板減少症および血小板の生成の低下を伴う他の症状の治療に知られている他の化合物、またはTPO模倣物と組み合わせて使用する場合、有用性を有することが知られている化合物と共に共投与できる。

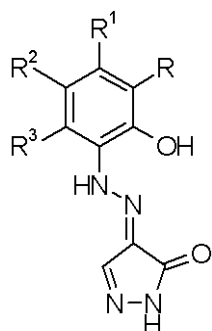
10

【0030】

予期される等価性—また、式（I）および（I I）で示される化合物が、2つの窒素原子の間にある二重結合が、下方の窒素原子およびAR置換基の間に存在する互変異性形態で存在できることは当業者により理解できる。式（I）および（I I）で示される化合物の互変異性形態を、以下の式（I I I）：

【0031】

【化10】



(III)

20

【0032】

[式中、「R」は、上記の定義と同意義である]

30

により例示する。全てのこのような化合物は、本発明の範囲に含まれ、本質的に、式（I）および（I I）の化合物の定義に含まれる。

さらに工夫することなく、当業者は、先の記載を使用して、本発明を最大限利用できる。したがって、以下の実施例は、単に説明として解釈され、何ら本発明の範囲を限定するものではない。

【0033】

実験の詳細

実施例1

3-ヒドロキシ-4- {[5-ヒドロキシ-3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} 安息香酸の製造；

40

1Nの水性塩酸（15.0mL）中の4-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸（0.77g、0.005mol）の溶液を0℃に冷却し、水（5.0mL）中の亜硝酸ナトリウム（0.38g；0.0055mol）の溶液でゆっくりと処理した。添加後、溶液を0℃で10分間攪拌した。ついで、3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-3-ピラゾリン-5-オン（0.94g；0.005mol）を一度に加えた。エタノール（15.0mL）を加え、ついで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、溶液のpHが8になるまで（約10mL必要）加えた。ついで、赤色の溶液を室温で16時間攪拌した。

混合物を濾過し、固体を10%の水酸化ナトリウム水溶液（50.0mL）に溶解した。赤色の溶液を酢酸エチルで2度抽出し、ついで、6Nの水性塩酸で酸性化し、濾過し、赤色固体として標題化合物（1.67g；95%）を得た。

50

MS (ES) m/z 351 [M-H]

【0034】

実施例 2

3-ヒドロキシ-4-[(5-ヒドロキシ-3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)アゾ]安息香酸の製造；

3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-3-ピラゾリン-5-オンの代わりに3-メチル-1-フェニル-3-ピラゾリン-5-オンを用いることを除いて、実施例1の方法に従って、標題化合物を赤色固体として製造した。

MS (ES) m/z 351 [M-H]

10

【0035】

実施例 3

4-{[1-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ}-3-ヒドロキシ安息香酸の製造；

a) 4-ベンジルオキシフェニルヒドラジン

濃塩酸 (40.0 mL) 中の4-ベンジルオキシアニリン塩酸塩 (11.3 g; 0.048 mole) の溶液を0℃に冷却し、ついで、水 (20.0 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (3.28 g; 0.048 mole) の溶液を滴下して処理した。混合物を0℃でさらに10分間攪拌した。ついで、濃塩酸 (40.0 mL) 中の二塩化スズ水和物 (40.0 g; 0.18 mole) の冷 (-10℃) 溶液に注いだ。混合物を室温に温まるまで1時間攪拌しながら放置した。

20

混合物を10%の水酸化ナトリウム水溶液で塩基性化し、酢酸エチル (1 L) を加え、混合物を濾過し望ましくないスズ残渣を除去した。ついで、有機層を乾燥し、蒸発し、黄色の固体として標題化合物 (6.9 g; 67%) を得た。

融点 105~107℃

b) 1-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メチル-3-ピラゾリン-5-オン

氷酢酸 (50.0 mL) 中の実施例3a) の化合物 (2.6 g; 0.012 mole) およびアセト酢酸エチル (1.60 mL; 0.012 mole) の溶液を攪拌し、100℃で24時間加熱した。溶媒を蒸発し、生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル、50%酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (2.0 g; 60%) を製造した。

30

MS (ES) m/z 281 [M+H]

【0036】

c) 4-{[1-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ}-3-ヒドロキシ安息香酸

3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-3-ピラゾリン-5-オンの代わりに1-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メチル-3-ピラゾリン-5-オンを用いることを除いて、実施例1の方法に従って、ついで、クロマトグラフィー (シリカゲル、10%メタノール/酢酸エチル) により精製し、標題化合物を、茶色の粉末 (19%) として製造した。

40

融点 = 258~260℃ (分解)

元素分析 (C₂₄H₂₀N₄O₅ · CH₃OH) として、

計算値: C, 63.00; H, 5.08; N, 11.76

実測値: C, 63.17; H, 4.64; N, 11.47

【0037】

実施例 4

4-{[1-(4-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ}-3-ヒドロキシ安息香酸の製造；

3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-3-ピラゾリン-5-オンの代わりに1-(

50

4-クロロフェニル)-3-メチル-3-ピラゾリン-5-オンを用いることを除き、実施例1の方法に従って、標題化合物を赤色固体として製造した。

MS (ES) m/z 371, 373 [M-H]

【0038】

実施例5

4-{[1-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ}-3-ヒドロキシ安息香酸の製造；

3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-3-ピラゾリン-5-オンの代わりに1-(3-クロロフェニル)-3-メチル-3-ピラゾリン-5-オンを用いることを除き、実施例1の方法に従って、標題化合物を赤色固体として製造した。

10

MS (ES) m/z 371, 373 [M-H]

【0039】

実施例6

4-{[1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ}-3-ヒドロキシ安息香酸の製造；

a) 1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-フェニル-3-ピラゾリン-5-オン4-ベンジルオキシフェニルヒドラジンの代わりに3,4-ジメチルフェニルヒドラジンを用いることを除き、実施例3b)の方法に従って、標題化合物を製造した(16.0g ; 61%)。

20

MS (ES) m/z 264 [M+H]

b) 4-{[1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ}-3-ヒドロキシ安息香酸

3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-3-ピラゾリン-5-オンの代わりに1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-3-ピラゾリン-5-オンを用いることを除き、実施例1の方法に従って、標題化合物を橙色固体(1.5g ; 82%)として製造した。

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.5 br s, 1H), 11.0 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 8.2 および 2.1 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 8.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)

30

【0040】

実施例7

3-{[1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ}-4-ヒドロキシ安息香酸の製造；

3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-3-ピラゾリン-5-オンの代わりに1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-3-ピラゾリン-5-オンを、および4-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸の代わりに3-アミノ-4-ヒドロキシ安息香酸を用いることを除き、実施例1の方法に従って、標題化合物を橙色固体(1.5g ; 82%)として製造した。

40

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.5 br s, 1H), 11.7 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69-7.59 (m, 3H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)

【0041】

実施例8

3-ヒドロキシ-4-{[5-ヒドロキシ-3-メチル-1-(3-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ}安息香酸

a) 1-(3-メチルフェニル)-3-フェニル-3-ピラゾリン-5-オン

50

4-ベンジルオキシフェニルヒドラジンの代わりに3-ジメチルフェニルヒドラジンを用いることを除き、実施例3b)の方法に従って、標題化合物を製造した(2.8g; 90%)。

MS (ES) m/z 189 [M+H]

b) 3-ヒドロキシ-4-{[5-ヒドロキシ-3-メチル-1-(3-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ}安息香酸

3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-3-ピラゾリン-5-オンの代わりに1-(3-メチルフェニル)-3-メチル-3-ピラゾリン-5-オンを用いることを除き、実施例1の方法に従って、標題化合物を橙色固体(0.87g; 50%)として製造した。

MS (ES) m/z 353 [M+H]

10

【0042】

実施例9

3-ヒドロキシ-4-{[5-ヒドロキシ-3-メチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ}安息香酸の製造;

a) 3-フェニル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-ピラゾリン-5-オン

4-ベンジルオキシフェニルヒドラジンの代わりに4-トリフルオロメチルフェニルヒドラジンを用いることを除き、実施例3b)の方法に従って、標題化合物を製造した(3.3g; 92%)。

20

MS (ES) m/z 243 [M+H]

b) 3-ヒドロキシ-4-{[5-ヒドロキシ-3-メチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ}安息香酸

3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-3-ピラゾリン-5-オンの代わりに3-フェニル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-ピラゾリン-5-オンを用いることを除き、実施例1の方法に従って、標題化合物を橙色固体(0.86g; 35%)として製造した。

MS (ES) m/z 407 [M+H]

【0043】

30

実施例10

3-{[1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ}-2-ヒドロキシ安息香酸の製造;

3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-3-ピラゾリン-5-オンの代わりに1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-3-ピラゾリン-5-オンを、4-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸の代わりに3-アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸を用いることを除いて、実施例1の方法に従って、標題化合物を橙色固体(0.40g; 32%)として製造した。

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7.83 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)

40

【0044】

実施例11

5-クロロ-3-{[1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ}-2-ヒドロキシベンゼンスルホン酸の製造;

3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-3-ピラゾリン-5-オンの代わりに1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-3-ピラゾリン-5-オンを、および4-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸の代わりに3-アミノ-5-クロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホン酸を用いることを除き、実施例1の方法に従って、標題化合物を赤色固体(0

50

． 74 g、34％）として製造した。

融点 240℃（分解）

MS（ES）m/z 437、435 [M-H]

【0045】

実施例 12

4- {[3-tert-ブチル-1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ}-3-ヒドロキシ安息香酸の製造；

a) 3-tert-ブチル-1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-ピラゾリン-5-オン

4-ベンジルオキシフェニルヒドラジンの代わりに3,4-ジメチルフェニルヒドラジンを、およびアセト酢酸エチルの代わりにtert-ブチル酢酸エチルを用いることを除き、実施例 3b)の方法に従って、標題化合物を製造した（25.1 g；99％）。

MS（ES）m/z 245 [M+H]

b) 4- {[3-tert-ブチル-1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ}-3-ヒドロキシ安息香酸

3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-3-ピラゾリン-5-オンの代わりに3-tert-ブチル-1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-ピラゾリン-5-オンを用いることを除き、実施例 1の方法に従って、標題化合物を製造した（0.71 g；70％）。

MS（ES）m/z 409 [M+H]

【0046】

実施例 13

4- {[1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ}-3-ヒドロキシ安息香酸の製造；

a) 1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-フェニル-3-ピラゾリン-5-オン

4-ベンジルオキシフェニルヒドラジンの代わりに3,4-ジメチルフェニルヒドラジンを、およびアセト酢酸エチルの代わりにベンジル酢酸エチルを用いることを除き、実施例 3b)の方法に従って、標題化合物を製造した（16.0 g；61％）。

MS（ES）m/z 265 [M+H]

b) 4- {[1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ}-3-ヒドロキシ安息香酸

3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-3-ピラゾリン-5-オンの代わりに1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-フェニル-3-ピラゾリン-5-オンを用いるを除き、実施例 1の方法に従って、標題化合物を赤色固体（1.0 g；78％）として製造した。

MS（ES）m/z 429 [M+H]

【0047】

実施例 14

4- {[5-ヒドロキシ-3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ}-3-ヒドロキシベンゾエートの製造；

3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-3-ピラゾリン-5-オンの代わりに1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-3-ピラゾリン-5-オンを、および4-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸の代わりに4-アミノ-3-ヒドロキシベンゾエートを用いることを除き、実施例 1の方法に従って、標題化合物を赤色固体（0.059 g、10％）として製造した。

MS（ES）m/z 367 [M+H]

【0048】

実施例 15

4- {[1- (4-tert-ブチルフェニル) -5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} -3-ヒドロキシベンゾエートの製造；

3-メチル-1- (4-メチルフェニル) -3-ピラゾリン-5-オンの代わりに1- (4-tert-ブチルフェニル) -3-メチル-3-ピラゾリン-5-オンを用いることを除き、実施例1の方法に従って、標題化合物を橙色固体 (0.895 g、45%) として製造した。

MS (ES) m/z 395 [M+H]

元素分析 (C₂₁H₂₂N₄O₄ として)

計算値：C、63.95；H、5.62；N、14.20

実測値：C、63.65；H、5.75；N、13.83

【0049】

実施例 16-カプセル組成物

本発明のTPO受容体のアゴニストを投与するための経口剤形を、標準的な2つ部を接合したハードゼラチンカプセルに下記の表Iに示される比率で成分を充填することにより製造した。

【0050】

【表1】

表I

成 分	量
3-ヒドロキシ-4- {[5-ヒドロキシ-3-メチル-1- (4-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-4-イル]アゾ}安息香酸 (化合物1)	25 mg
ラクトース	55 mg
タルク	16 mg
ステアリン酸マグネシウム	4 mg

【0051】

実施例 17-注射可能非経口組成物

本発明のTPO受容体のアゴニストを投与するための注射可能な剤形を、1.5重量%の4- {[1- (4-ベンジルオキシフェニル) -5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} -3-ヒドロキシ安息香酸、10容積%の水中のプロピレングリコール中のモノナトリウム塩 (化合物2) を攪拌することにより製造した。

【0052】

実施例 18-錠剤組成物

スクロース、硫酸カルシウム二水和物および本発明のTPO受容体のアゴニストを、下記の表IIに示すように混合し、10%ゼラチン溶液で示される比率で粒化した。湿った顆粒をスクリーンし、乾燥し、スターチ、タルクおよびステアリン酸と混合し、スクリーンし、錠剤に圧搾した。

【0053】

【表2】

表 I I

成 分	量	
4- {[1-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ}-3-ヒドロキシ安息香酸 (実施例6)	20mg	
硫酸カルシウム二水和物	30mg	
スクロース	4mg	10
スターチ	2mg	
タルク	1mg	
ステアリン酸	0.5mg	

【0054】 20

本発明の化合物の中で好ましいものは以下のものである；

3-ヒドロキシ-4- {[5-ヒドロキシ-3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ} 安息香酸；

4- {[1-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ}-3-ヒドロキシ安息香酸；

4- {[1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ}-3-ヒドロキシ安息香酸；

3- {[1-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ}-2-ヒドロキシ安息香酸；および

4- {[1-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ}-3-ヒドロキシ安息香酸。 30

化合物 4- {[1-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ}-3-ヒドロキシ安息香酸は、上記ルシフェラーゼ分析で、EC₅₀ = 1.8 μM、50% TPOの活性を示した。

本発明の好ましい具体例を上記で説明したが、本発明は、本明細書に開示の説明そのものに制限されず、請求項の範囲内とするあらゆる修飾も保持することが理解される。

フロントページの続き

(72)発明者 ファン・イ・ルエンゴ

アメリカ合衆国19403ペンシルベニア州オーデュボン、ポンドビュー・ドライブ701番

(72)発明者 ケビン・ジェイ・ダフィー

アメリカ合衆国19403ペンシルベニア州ノリスタウン、ミル・グローブ・ドライブ712番

審査官 植原 克典

(56)参考文献 特開平10-123316 (JP, A)

欧州特許出願公開第00260561 (EP, A1)

英国特許出願公開第00974403 (GB, A)

米国特許第02512251 (US, A)

ポーランド特許発明明細書160249号公報

Revue Roumaine de Chimie, 1992年, 37(2), pp.213-216

Industria Usoara: Textile, Tricotaje, Confectii Textile, 1984年, 35(12), pp.556-559

Revistade Chimie (Bucharest, Romania), 1980年, 31(5), pp.484-487

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 231/38

A61K 31/415

A61P 7/00-7/04

CA/REGISTRY(STN)