



(12) PATENT

(19) NO

(11) 330160

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 231/38 (2006.01)
A61K 31/4152 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C12N 5/06 (2006.01)
C07D 231/46 (2006.01)

Patentstyret

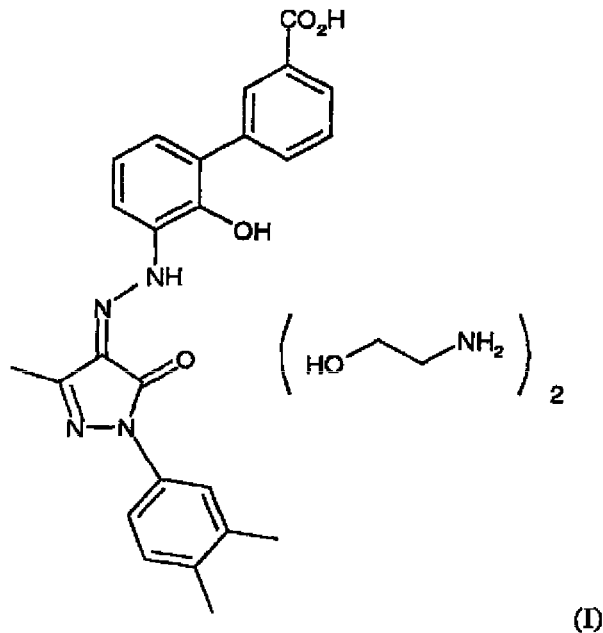
(21)	Søknadsnr	20045561	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.05.21 PCT/US2003/16255
(22)	Inng.dag	2004.12.20	(85)	Videreføringsdag	2004.12.20
(24)	Løpedag	2003.05.21	(30)	Prioritet	2002.05.22, US, 382871
(41)	Alm.tilgj	2004.12.20			
(45)	Meddelt	2011.02.28			
(73)	Innehaver	SmithKline Beecham Corp, P O Box 7929, US-PA19101 PHILADELPHIA, USA			
(72)	Oppfinner	Stephen Moore, c/o SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN, England, Storbritannia			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Forbindelsen 3'[(2Z)-(2-(3,4-dimetylphenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-okso-4H-pyrazol-4-yliden]hydrazin]-2'-hydrokxy-(1,1'-bifenyl]-3-karboksytsyre bis-(monoetanolamin), farmasøytisk sammensetning, fremgangsmåte for fremstilling av sammensetningen samt forbindelsen, in vitro eller ex vivo fremgangsmåte for å øke stimulering og eller overlevelse og anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag	Ingen			

En forbedret trombopoietinetterlikniner, bis-(monoetanolamin)-saltet til 3'-[2Z)-(1-3,4-dimetylphenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-okso-4H-pyrazol-4-yliden]hydrazin]-2'hydrokxy-(1,1'-bifenyl]-3-karboksytsyre.

Oppfinnelsen angår en forbedret trombopoietin (heretter TPO)-etterlikner, bis-
(monoetanolamin) saltet av 3'-[[[(2Z)-(1-(3,4-dimetylphenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-
okso-4H-pyrazol-4-yliden]hydrazin]-2'-hydroksy-(1,1'-bifenyl]-3-karboksylysyre.

5 Forbindelsen er representert ved struktur I:



Forbindelsen ifølge oppfinnelsen er nyttig som en agonist til TPO-reseptoren, spesielt
10 for å øke blodplateproduksjonen.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

3'-(N'-[1-(1-(3,4-dimetylphenyl)-3-metyl-5-okso-1,5-dihydropyrazol-4-yliden]hydrazin}-
15 2'-hydroksybifenyl-3-karbokssylysyre er en forbindelse som er beskrevet og patentsøkt,
sammen med farmasøytisk akseptable salter, hydrater, solvater og estere av denne,
nyttige som en agonist for TPO-reseptoren, spesielt for å øke blodplateproduksjonen og
spesielt ved behandling av trombocyttopeni.

20 Det er nå overraskende funnet at bis-(monoetanolamin)-saltet av 3'-[[[(2Z)-(1-(3,4-
dimetylphenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-okso-4H-pyrazol-4-yliden]hydrazin]-2'-hydroksy-
(1,1'-bifenyl]-3-karboksylysyre har flere fordeler i forhold til den frie syren. Den frie
syren er lite løselig i vann (omtrent 5 mg per ml). Den dårlige løseligheten påvirker

negativt evnen til den frie syren til å formuleres i farmasøytiske doseformer og reduserer biotilgjengeligheten til forbindelsen *in vivo*.

Mens den frie syren er nyttig som en agonist til TPO-reseptoren, spesielt for å øke blodplateproduksjonen og spesielt ved behandling av trombocytopeni har bis-
5 (monoetanolamin)-saltet av 3'-[[*(2Z)*-(1-(3,4-dimetylphenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-okso-4H-pyrazol-4-yliden]hydrazin]-2'-hydroksy-(1,1'-bifeny]-3-karboksylysyre de tilleggsvise fordeler av å øke løseligheten og biotilgjengeligheten.

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen 3'-[*(2Z)*-(1-(3,4-dimetylphenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-
10 okso-4H-pyrazol-4-yliden]hydrazin]-2'-hydroksy-(1,1'-bifeny]-3-karboksylysyre bis-(monoetanolamin) (heretter – "aktiv ingrediens"), er nyttig som en agonist til TPO-reseptoren, spesielt for å øke blodplateproduksjonen og spesielt for å behandle trombocytopeni. Den aktive ingrediens kan administreres i en konvensjonell doseform fremstilt ved å kombinere den aktive ingrediens med en konvensjonell farmasøytisk
15 akseptabel bærer eller fortynningsmiddel i henhold til teknikker kjent for fagpersoner innen teknikken, slik som de beskrevet i den internasjonale søknad No.

PCT/US01/16863. Administrasjonsmåten kan være oral, parenteral eller topisk. Betegnelsen parenteral slik den anvendes her i dokumentet inkluderer intravenøs, intramuskulær, subkutan, intranasal, intrarektal, intravaginal eller intraperitoneal
20 administrering. Oral administrering er vanligvis foretrukket.

Slik det anvendes her i dokumentet betyr betegnelsen "monoetanolamin" "2-aminoetanol".

25 Dosene til en aktiv ingrediens ifølge oppfinnelsen i en farmasøytisk doseenheter slik beskrevet ovenfor vil være en effektiv, ikke-toksisk mengde fortrinnsvis utvalgt i området 0,001 – 100 mg/kg total kroppsvekt, fortrinnsvis 0,001 – 50 mg/kg. Når en pasient som har behov for det behandles med en TPO-etterlikner, er den utvalgte dose som administreres fortrinnsvis fra 1 – 6 ganger daglig oralt eller parenteralt. Foretrukne
30 former for parenteral administrering inkluderer topisk, rektal, transdermal, ved injeksjon og kontinuerlig ved infusjon. Orale doseenheter for human administrering inneholder fortrinnsvis fra 0,05 til 3500 mg aktiv ingrediens, helst fra 0,5 til 1.000 mg aktiv ingrediens. Oral administrering som anvender de lavere doser er foretrukket. Parenteral dosering ved høye doser kan også imidlertid anvendes når det er trygt og hensiktsmessig
35 for pasienten. De ovennevnte doser er i forhold til foretrukne mengder av aktiv ingrediens uttrykt som den frie syren.

Det vil forstås av fagpersoner innen teknikken, at den optimale mengde og avstand mellom enkeltdoser av den aktive ingrediens vil bestemmes av egenskapene og omfanget av tilstanden som skal behandles, formen og administrasjonsmåten og stedet, og den enkelte pasient som skal behandles, og at slike optimum kan bestemmes ved konvensjonelle teknikker. Det vil også forstås av fagpersoner inne teknikken at den optimale behandlingsforløp, dvs. antall doser aktiv ingrediens per dag for et bestemt antall dager kan sikres av fagpersoner innen teknikken ved anvendelse av konvensjonelle tester for å bestemme behandlingsforløp.

Generelt frembringes forbindelsen ifølge oppfinnelsen ved å løse opp den frie syren 3'-[2Z)-(1-(3,4-dimetylfenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-okso-4H-pyrazol-4-yliden]hydrazin]-2'-hydroksy-(1,1'-bifenyl]-3-karboksylysyre i et passende organisk løsningsmiddel, fortrinnsvis tetrahydrofuran (heretter kalt THF) eller etanol/IMS (industriell metylert sprit), filtrering av den resulterende blanding for å fjerne forurensninger kan deretter tilsette løsningen til en løsning av to eller flere ekvivalenter av etanolamin i et organisk løsningsmiddel, fortrinnsvis et løsningsmiddel som er blandbart med vann, som kan inneholde en tilmålt mengde vann, fortrinnsvis opp til 5 volumer vann med hensyn på den frie syren. Forbindelsen ifølge oppfinnelsen filtreres fra og tørkes, for eksempel i vakuum eller tørkes ved en forhøyet temperatur.

20

Etanolamin, 99%, ble skaffet fra Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin.

Tetrahydrofuran (THF) og Industriell Metylert sprit 74 O.P. (IMS) ble skaffet fra BDH Laboratory Supplies, Poole, England.

25

Foreliggende oppfinnelse omfatter forbindelsen 3'-[(2Z)-(1-(3,4-dimetylfenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-okso-4H-pyrazol-4-yliden]hydrazin]-2'-hydroksy-(1,1'-bifenyl]-3-karboksylysyre bis-(monoetanolamin).

Oppfinnelsen omfatter også farmasøytisk sammensetning, kjennetegnet ved at den omfatter 3'-[(2Z)-(1-(3,4-dimetylfenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-okso-4H-pyrazol-4-yliden]hydrazin]-2'-hydroksy-(1,1'-bifenyl]-3-karboksylysyre bis-(monoetanolamin) og en farmasøytisk akseptable bærer eller fortynningsmiddel.

Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, for fremstilling av et medikament for behandling av trombocyttopeni hos et pattedyr, inklusive menneske, som har behov for det er også omfatter av oppfinnelsen.

Omfattet er også anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, for fremstilling av et medikament for å øke blodplateproduksjonen hos et pattedyr inklusive menneske, som har behov for det.

5

Videre omfattes en anvendelse av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, for fremstilling av et medikament for å agonisere TPO-reseptoren hos et individ.

10 Foreliggende oppfinnelse omfatter også fremgangsmåte for å fremstille en farmasøytisk sammensetning inneholdende en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel og en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, der det omfatter å bringe forbindelsen ifølge krav 1 i assosiasjon med den farmasøytisk akseptable bærer eller fortynningsmiddel.

15 Videre omfattes av oppfinnelsen anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, for fremstilling av et medikament, for å øke blodplateproduksjon oppnådd fra en donor, ved å administrere til en slik donor en terapeutisk effektiv mengde av nevnte forbindelse før leukaferese, bloddonasjon eller platedonasjon.

20

Omfattet er også anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, for fremstilling av et medikament, for å øke antallet perifere blodstamceller oppnådd fra en donor, ved å administrere til en slik donor en terapeutisk effektiv mengde av nevnte forbindelse før leukaferese.

25

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre in vitro eller ex vivo-fremgangsmåte for å øke stimuleringen av megakaryocytmodningen og/eller blodplateproduksjonen omfattende tilsetning av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1 til kulturmediet for cellene som uttrykker TPO-reseptoren.

30

Også in vitro eller ex vivo fremgangsmåte for å øke stimuleringen av megakaryocytmodningen og/eller blodplateproduksjonen, omfattende tilsetning av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1 til kulturmediet til stamcellene, benmargcellene, navlestrengsblodceller eller perifere blodceller er omfattet av
35 oppfinnelsen.

Videre omfattes anvendelse av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, der megakaryocytene og blodplatene returneres til pattedyret etter kjemoterapi eller stråleterapi i følge krav 11 av oppfinnelsen.

- 5 Også in vitro eller ex vivo fremgangsmåte for å øke overlevelsen og/eller prolifereringen av stamceller, benmargceller, navlestrengsblodceller, perifere blodceller eller andre typer celler som uttrykker TPO-reseptoren i kultur, omfattende dyrking av nevnte celle i et medium inneholdende en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1 er omfattet av oppfinnelsen.

10

Oppfinnelsen omfatter videre anvendelse av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, omfattende en ytterligere ko-administrering av en terapeutisk effektiv mengde av en kolonistimulerende faktor, cytokin, kjemokin, interleukin eller cytokin reseptoragonist i følge krav 13.

15

Omfattet er også anvendelse av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, ved at stamcellene returneres til pattedyret etter kjemoterapi eller stråleterapi i følge krav 13.

Videre omfattes anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge
20 krav 1, for fremstilling av et medikament for å behandle neutropeni hos et pattedyr, inkludert menneske, som har behov for dette.

Også in vitro eller ex vivo fremgangsmåte for å øke stimulering av neutrofilproduksjonen omfattende tilsetning av en effektiv mengde av en forbindelse
25 ifølge krav 1 til kulturmediet for stamceller, benmargceller, navlestrengsblodceller, perifere blodceller eller andre typer celler som uttrykker TPO-reseptoren er omfattet av foreliggende oppfinnelse.

Det gjelder også anvendelse av effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, der de
30 neutrofile returneres til pattedyret etter kjemoterapi eller stråleterapi i følge krav 17.

Til slutt omfatter foreliggende oppfinnelse fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse ifølge krav 1, kjennetegnet ved at den omfatter:

- 35 i) oppløsning av 3'-[(2Z)-(1-(3,4-dimetylfenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-okso-4H-pyrazol-4-yliden]hydrazin]-2'-hydrokso-(1,1'-bifenyl]-3-karboksytsyre i et hensiktsmessig organisk løsningsmiddel for å danne en løsning;
- ii) tilsetning av to eller flere ekvivalenter av entanolamin til løsningen; og

iii) isolering av den fremstilte forbindelsen.

De følgende eksempler illustrer oppfinnelsen videre.

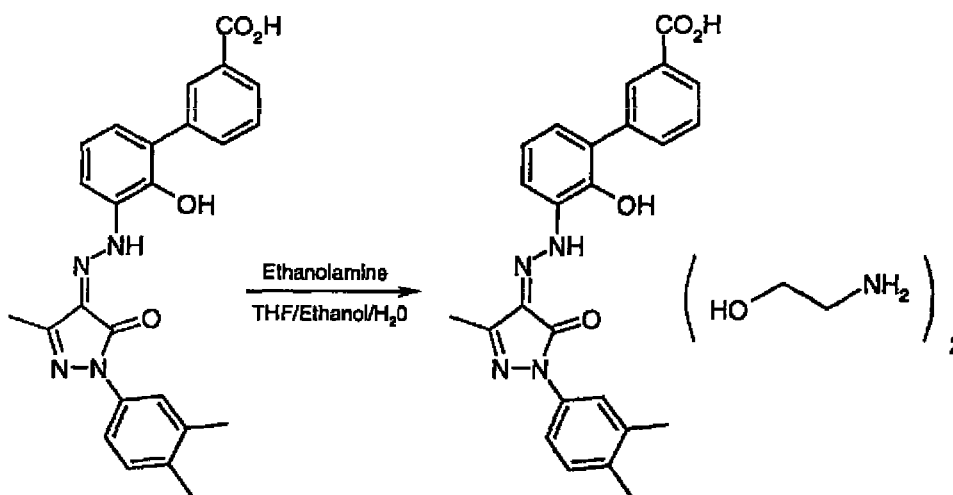
5

EKSEMPEL 1

Fremstilling av:

3'-[(2Z)-(1-(3,4-dimetylphenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-okso-4H-pyrazol-4-yliden]hydrazin]-2'-hydroksy-(1,1'-bifenyl]-3-karboksylysyre karboksylysyre bis-(monoetanolamin).

10



3'-[(2Z)-(1-(3,4-dimetylphenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-okso-4H-pyrazol-4-yliden]hydrazin]-2'-hydroksy-(1,1'-bifenyl]-3-karboksylysyre 1 g urensert oransje fast stoff, i 16,75 ml THF ble omrørt ved omtrent 30°C. Vann (2,0 ml) ble tilsatt langsomt for å opprettholde en temperatur høyere en 28°C. Når tilsetningen var ferdig ble temperaturen igjen regulert til 30°C og løsningen filtrert gjennom en glassfiberpute (2 x Watman GFC filter) for å fjerne partikulært materiale. Filtre ble vasket gjennom med THF (2,0 ml) som ble tilsatt filtratet. Filtratet ble hensatt for avkjøling til romtemperatur. Etanolamin (0,324 g, 2,35 mol. ekvivalenter) ble løst i IMS (26 ml) og omrørt under en nitrogenatmosfære ved romtemperatur. Filtratet inneholder den frie syre som ble tilsatt etanolaminløsningen i løpet av 20 til 30 minutter. Den resulterende mørke røde suspensjon ble omrørt i 3 timer og det faste stoffet isolert ved filtrering og tørket ved 50°C i vakuum over natten for å gi 1,22 g (96%) av tittelforbindelsen.

Proton NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + 20ul TFA, referert til DMSO-d₅ δ_{2,5}): 8,21 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,31 (s, 3Y), 2,85 (m, 4H), 3,57 (t, 4H), 7,07 (m), 7,14 (s), 7,18 (d,

25

overlappet 3H), 7,61 (t), 7,63 (dd, overlappet 2H), -7,7 (m, overlappet 2H), 7,79 (d), ~
 7,8 (br. s, overlappet 2H), 7,96 (d, 2H), 8,13 (s, 1H), 13,8 (br. s, ikke målbar
 superponert på TFA-resonans) og signaler for THF 1,76 (m) og 3,60 (dekket av
 etanolaminsignal) integrert ved 1,05% vekt/vekt og for etanol 1,06 (t) og 3,44 (q)
 5 integrert ved 1,3% vekt/vekt.

IR Data (Nujol mull)

1636, 1506, 1466, 1378, 1348, 1294, 1273, 1255, 1228. 1194. 1127. 1118. 1066. 1015,
 767, 747.

10

EKSEMPEL 2

Fremstilling av:

3'-[(2Z)-(1-(3,4-dimetylfenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-okso-4H-pyrazol-4-
 yliden]hydrazin]-2'-hydroksy-(1,1'-bifenyl]-3-karboksylysyre bis-(monoetanolamin)

15

3'-[(2Z)-(1-(3,4-dimetylfenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-okso-4H-pyrazol-4-
 yliden]hydrazin]-2'-hydroksy-(1,1'-bifenyl]-3-karboksylysyre 8 g urensset oransje fast
 stoff ble oppløst ved romtemperatur i tHF (240 ml) i en 500 ml rundbundet 3-halset
 flaske under en nitrogenatmosfære. Etanolamin (2,2 ml, 2 mol ekvivalenter) ble tilsatt
 via en sprøyte i løpet av 5 minutter. Den resulterende mørke røde suspensjon ble omrørt
 20 ved romtemperatur i 1,5 timer og det faste stoffet isolert ved filtrering, vasket med THF
 (16 ml x 2) og tørket ved 50°C i en vakuurnovn over natten for å gi 10,37 g av
 tittelforbindelsen (mer enn kvantitativt utbytte i forhold til residualløsningsmiddelet –
 omtrent 2,4% vekt/vekt THF slik bestemt ved NMR, for øvrig som eksempel 1).

25

EKSEMPEL 3

Fremstilling av

3'-[(2Z)-(1-(3,4-dimetylfenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-okso-4H-pyrazol-4-
 yliden]hydrazin]-2'-hydroksy-(1,1'-bifenyl]-3-karboksylysyre bis-(monoetanolamin)

30

3'-[(2Z)-(1-(3,4-dimetylfenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-okso-4H-pyrazol-4-
 yliden]hydrazin]-2'-hydroksy-(1,1'-bifenyl]-3-karboksylysyre 8 g urensset oransje fast
 stoff ble suspendert ved romtemperatur i etanol (800 ml) under en nitrogenatmosfære.
 Etanolamin (2,2 ml, - 2 mol ekvivalenter) ble tilsatt via en sprøyte i løpet av 5 minutter.
 Den resulterende mørkerøde suspensjon ble omrørt ved romtemperatur i 45 timer og det
 35 faste stoffet isolert ved filtrering, vasket med etanol (10 ml x 2) og tørket ved 50°C i en
 vakuurnovn over natten for å gi 9,83 g (96% utbytte) av tittelforbindelsen. NMR
 tilsvarende eksempel 1; etanolinnhold 1,3 vekt% men ingen THF til stede.

EKSEMPEL 4

Fremstilling av:

3'-[(2Z)-(1-(3,4-dimetylfenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-okso-4H-pyrazol-4-yliden]hydrazin]-2'-hydroksy-(1,1'-bifenyl]-3-karboksylysyre bis-(monoetanolamin)

3'-[(2Z)-(1-(3,4-dimetylfenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-okso-4H-pyrazol-4-yliden]hydrazin]-2'-hydroksy-(1,1'-bifenyl]-3-karboksylysyre (259,0 g) ble omrørt i THA (4660 ml) ved romtemperatur inntil alt var oppløst. Løsningen ble filtrert og reaktoren vasket med mer THF (520 ml) via filteret. (kombinert filtrat = løsning 1).

I mellomtiden ble en annen reaktor satt opp for atmosfærisk destillasjon med topprøring. Reaktoren ble fylt med IMS 74 O.P. (7770 ml) og deretter etanolamin (354 ml). Løsningen ble kraftig omrørt og oppvarmet til innholdet startet å destillere (kokepunkt 76 - 77°C).

Løsning 1 ble tilført en dråpetrakt tilpasset reaktoren. Når innholdet av reaktoren destillerte ved en konstant hastighet (ca. 50 ml destillat oppsamlet), ble løsning 1 tilsatt fra dråpetrakten ved omtrent den samme hastigheten eller svakt langsommere enn destillasjonshastigheten. Når tilsetningen var ferdig ble dråpetrakten vasket gjennom med IMS (260 ml x 2) for å sikre at all den frie syren ble vasket inn i reaksjonsblandingen. Apparatet ble omorganisert for reflux og denne resulterende mørkerøde suspensjon omrørt ved reflux under nitrogen i 30 minutter. Det fikk deretter nedkjøles langsomt (over natten) til romtemperatur (ca. 20°C) med omrøring under nitrogen.

Suspensjonen ble filtrert og det mørke purpurfargede faste stoffet vasket på filteret med IMS (520 ml x 2). Det ble vakuumentørket ved romtemperatur, deretter tørket ved 50°C i vakuum over natten. Vektutbyttet = 323,9 g, 98%. Residualløsningsmiddelet (GCS) THF = <0,05%, etanol = 0,12%.

Tittelforbindelsen viste NMR og IR-spekteret hovedsakelig som antydnet i eksempel 1 med kun spor av løsningsmiddel til stede.

EKSEMPEL 5

Relative løseligheter

Løseligheten av 3'-[(2Z)-(1-(3,4-dimetylphenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-okso-4H-pyrazol-4-yliden]hydrazin]-2'-hydrokso-(1,1'-bifenyl]-3-karboksylysyre som fri syre (forbindelse A) og som bis-(monoetanolamin)-saltet (forbindelse B) ble bestemt i tre ulike systemer: vann, 0,1 HCl og metanol. Dataene er summert i tabell 1 nedenfor.

Tabell 1

Løsningsmiddel	Forbindelse A mg/ml	Forbindelse B mg/ml
Løselighet ved 25 grader	mg/ml	mg/ml
Vann	<0,001	14,2
0,1% HCl	<0,001	<0,001
metanol	1,9	6,4

10

Foreliggende oppfinnelse inkluderer innenfor dens ramme farmasøytiske sammensetninger omfattende 3'-[(2Z)-(1-(3,4-dimetylphenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-okso-4H-pyrazol-4-yliden]hydrazin]-2'-hydrokso-(1,1'-bifenyl]-3-karboksylysyre bis-(monoetanolamin) som den aktive ingrediens, i forbindelse med en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel. Forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan administreres ved oral eller parenterale administrasjonsmåter og formuleres i doseformer tilpasset hver administrasjonsmåte inkludert kapsler, tabletter, piller, pulver og granulat. I slike faste doseformer blandes den aktive forbindelse med minst ett inert fortynningsmiddel. De orale doseformer kan også omfatte, som er normal praksis, ytterligere substanser andre enn inerte fortynningsmidler, for eksempel smøremidler, glidemidler og antioksidanter. For kapsler, tabletter og piller kan doseformene også omfatte bufferstoffer. Tabletter og piller kan ytterligere fremstilles for en vedvarende frigivelse.

Preparatet ifølge oppfinnelsen for parenteral administrering inkluderer sterile vandige løsninger selv om ikke-vandige suspensjoner av emulsjoner kan anvendes. Slike doseformer kan også inneholde adjuvanter slik som konserveringsmidler, fuktemidler, osmotisk stoffer, bufferstoffer, emulgeringsmidler og dispergeringsmidler. De kan steriliseres for eksempel ved filtrering gjennom et bakterietilbakeholdende filter, ved inkorporering av steriliserende midler til sammensetningene, bestråling av sammensetningene eller ved oppvarming av sammensetningene.

30

De følgende eksempler illustrerer videre de farmasøytiske sammensetninger som er et trekk ifølge oppfinnelsen.

EKSEMPEL 6

5

Tablettsammensetning

Laktose, mikrokrystallinsk cellulose, natrium stivelseglykolat, magnesiumstearat og 3'-[(2Z)-(1-(3,4-dimetylfenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-okso-4H-pyrazol-4-yliden]hydrazin]-2'-hydroksey-(1,1'-bifenyl]-3-karboksylysyre bis-(monoetanolamin) blandes i forhold vist i tabell 2 nedenfor. Blandingen presses deretter til tabletter.

10

Tabell 2

Ingrediens	mg.
3'-[(2Z)-(1-(3,4-dimetylfenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-okso-4H-pyrazol-4-yliden]hydrazin]-2'-hydroksey-(1,1'-bifenyl]-3-karboksylysyre bis-(monoetanolamin)	8,45
mikrokrystallinsk cellulose	112
laktose	70
natrium stivelseglykolat	8
magnesiumstearat	2

EKSEMPEL 7

Injiserbar parenteral sammensetning

- 15 En injiserbar form for administrering av 3'-[(2Z)-(1-(3,4-dimetylfenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-okso-4H-pyrazol-4-yliden]hydrazin]-2'-hydroksey-(1,1'-bifenyl]-3-karboksylysyre bis-(monoetanolamin) fremstilles ved å omrøre 65,0 mg av forbindelsen i 1,0 ml normalt saltvann.

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelsen 3'-[(2Z)-(1-(3,4-dimetylfenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-okso-4H-pyrazol-4-yliden]hydrazin]-2'-hydroksy-(1,1'-bifenyl]-3-karboksylysyre bis-(monoetanolamin).

2.

Farmasøytisk sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den omfatter 3'-[(2Z)-(1-(3,4-dimetylfenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-okso-4H-pyrazol-4-yliden]hydrazin]-2'-hydroksy-(1,1'-bifenyl]-3-karboksylysyre bis-(monoetanolamin) og en farmasøytisk akseptable bærer eller fortynningsmiddel.

3.

Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, for fremstilling av et medikament for behandling av trombocyttopeni hos et pattedyr, inklusive menneske, som har behov for det.

4.

Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, for fremstilling av et medikament for å øke blodplateproduksjonen hos et pattedyr inklusive menneske, som har behov for det.

5.

Anvendelse ifølge krav 3, ved at forbindelsen administreres oralt eller parenteralt.

6.

Anvendelse av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, for fremstilling av et medikament for å agonisere TPO-reseptoren hos et individ.

7.

Fremgangsmåte for å fremstille en farmasøytisk sammensetning inneholdende en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel og en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, der det omfatter å bringe forbindelsen ifølge krav 1 i assosiasjon med den farmasøytisk akseptable bærer eller fortynningsmiddel.

35

8.

Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, for fremstilling av et medikament, for å øke blodplateproduksjon oppnådd fra en donor, ved å administrere til en slik donor en terapeutisk effektiv mengde av nevnte forbindelse før leukaferese, bloddonasjon eller platedonasjon.

9.

Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, for fremstilling av et medikament, for å øke antallet perifere blodstamceller oppnådd fra en donor, ved å administrere til en slik donor en terapeutisk effektiv mengde av nevnte forbindelse før leukaferese.

10.

In vitro eller ex vivo-fremgangsmåte for å øke stimuleringen av megakaryocytmodningen og/eller blodplateproduksjonen omfattende tilsetning av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1 til kulturmediet for cellene som uttrykker TPO-reseptoren.

11.

In vitro eller ex vivo fremgangsmåte for å øke stimuleringen av megakaryocytmodningen og/eller blodplateproduksjonen, omfattende tilsetning av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1 til kulturmediet til stamcellene, benmargcellene, navlestrengsblodceller eller perifere blodceller.

12.

Anvendelse av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, der megakaryocytene og blodplatene returneres til pattedyret etter kjemoterapi eller stråleterapi i følge krav 11.

13.

In vitro eller ex vivo fremgangsmåte for å øke overlevelsen og/eller prolifereringen av stamceller, benmargceller, navlestrengsblodceller, perifere blodceller eller andre typer celler som uttrykker TPO-reseptoren i kultur, omfattende dyrking av nevnte celle i et medium inneholdende en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1.

14

Anvendelse av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, omfattende en ytterligere ko-administrering av en terapeutisk effektiv mengde av en kolonistimulerende faktor, cytokin, kjemokin, interleukin eller cytokin reseptoragonist i følge krav 13.

15. 15.

Anvendelse av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, ved at stamcellene returneres til pattedyret etter kjemoterapi eller stråleterapi i følge krav 13.

16.

Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, for fremstilling av et medikament for å behandle neutropeni hos et pattedyr, inkludert menneske, som har behov for dette.

17.

In vitro eller ex vivo fremgangsmåte for å øke stimulering av neutrofilproduksjonen omfattende tilsetning av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1 til kulturmediet for stamceller, benmargceller, navlestrengsblodceller, perifere blodceller eller andre typer celler som uttrykker TPO-reseptoren.

18.

Anvendelse av effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, der de neutrofile returneres til pattedyret etter kjemoterapi eller stråleterapi i følge krav 17.

19.

Anvendelse ifølge krav 3, ved at trombocyttyopenien skyldes myelosuppresjon forårsaket av kjemoterapi, stråleterapi, organtransplantasjon, benmargsstamcelle, levertransplantasjon, ideopatisk trombocyttopeni purpura (ITP), myelodysplastisk syndrom (MDS), aplastisk anemi, leukemi, virusinfeksjon, soppinfeksjon, mikrobiell- eller parasittisk infeksjon, leverdysfunksjon, kirurgiske prosedyrer eller behandling med antivirussydler eller antibiotiske midler.

35 20.

Fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse ifølge krav 1, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at den omfatter:

- iv) oppløsning av 3'-[(2Z)-(1-(3,4-dimetylfenyl)-1,5-dihydro-3-metyl-5-okso-4H-pyrazol-4-yliden]hydrazin]-2'-hydroksy-(1,1'-bifenyl]-3-karboksylsyre i et hensiktsmessig organisk løsningsmiddel for å danne en løsning;
- v) tilsetning av to eller flere ekvivalenter av entanolamin til løsningen; og
- 5 vi) isolering av den fremstilte forbindelsen.