

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6579623号
(P6579623)

(45) 発行日 令和1年9月25日(2019.9.25)

(24) 登録日 令和1年9月6日(2019.9.6)

(51) Int.Cl.

F 1

A61K 31/18	(2006.01)	A 61 K 31/18
A61P 19/02	(2006.01)	A 61 P 19/02
A61K 45/00	(2006.01)	A 61 K 45/00
A61P 43/00	(2006.01)	A 61 P 43/00
C07C 311/08	(2006.01)	C 07 C 311/08

請求項の数 5 (全 192 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-502225 (P2016-502225)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月13日 (2014.3.13)
 (65) 公表番号 特表2016-519659 (P2016-519659A)
 (43) 公表日 平成28年7月7日 (2016.7.7)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2014/026722
 (87) 國際公開番号 WO2014/151953
 (87) 國際公開日 平成26年9月25日 (2014.9.25)
 審査請求日 平成29年3月9日 (2017.3.9)
 (31) 優先権主張番号 61/794,094
 (32) 優先日 平成25年3月15日 (2013.3.15)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73) 特許権者 507074339
ザ・スクリップス・リサーチ・インスティ
テュート
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9203
7, ラ・ホヤ, ノース・トーリー・パイン
ズ・ロード・10550
(74) 代理人 100082072
弁理士 清原 義博
(72) 発明者 シュルツ, ピーター, ジー.
アメリカ合衆国 92037 カリフォル
ニア州 ラ・ホーヤ ラ・ホーヤ・ランチ
ヨ・ロード 1650

最終頁に続く

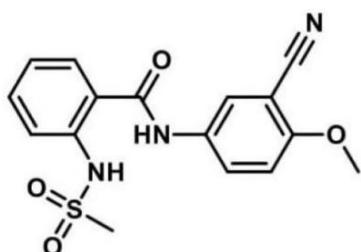
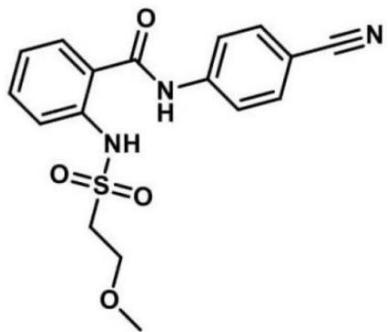
(54) 【発明の名称】軟骨形成を誘導するための化合物及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

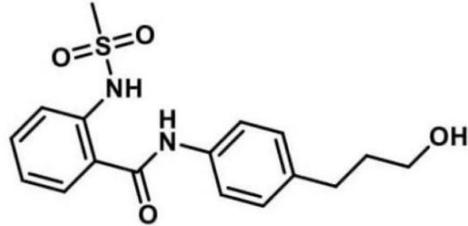
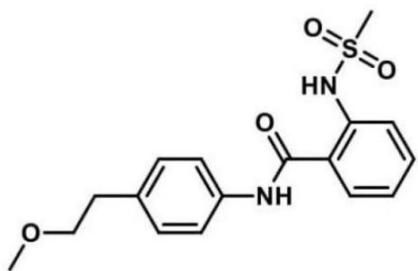
【請求項 1】

(i) 哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善する又は (ii) 軟骨細胞への間葉系幹細胞の分化を誘導するための、製剤の製造における、化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は多形体の使用であって、
前記化合物は

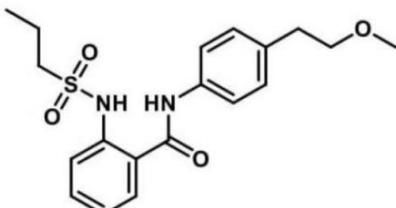
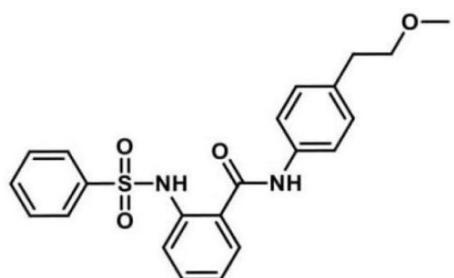
【化 1】



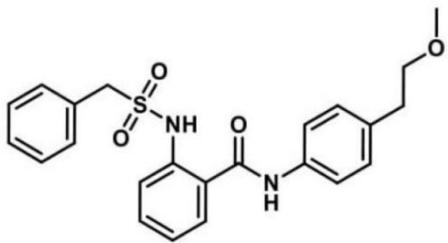
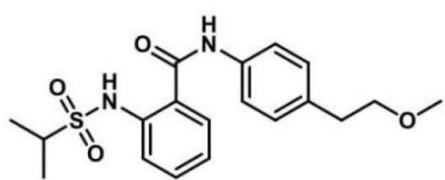
10



20



30

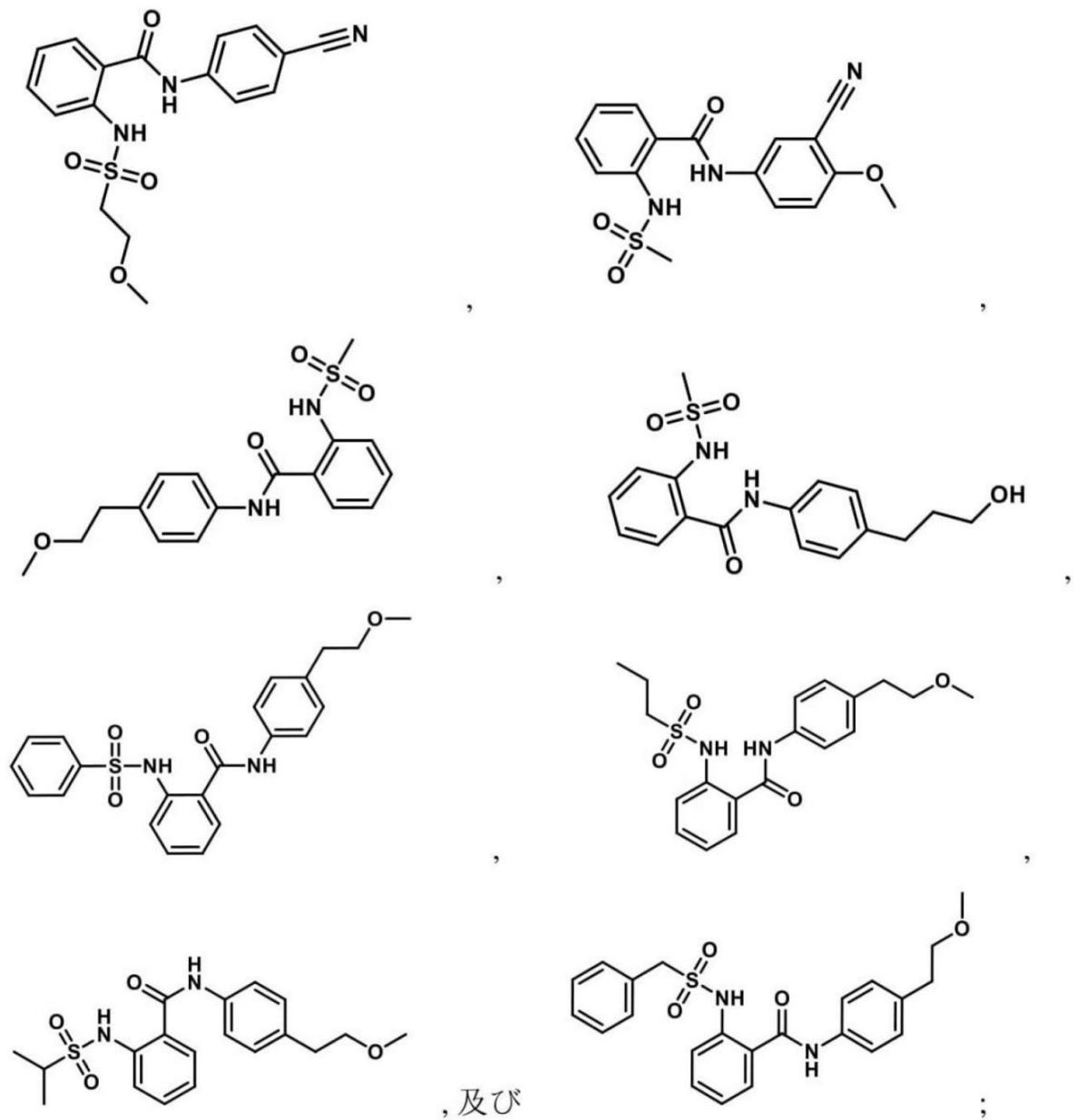


, 及び ;

から選択される、ことを特徴とする使用。

【請求項 2】

【化 2】



から選択される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は多形体。

【請求項 3】

請求項 2に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は多形体、及び、薬学的に許容可能な賦形剤を含む、哺乳動物の関節炎又は関節損傷の処置のための医薬組成物。

【請求項 4】

哺乳動物の関節炎又は関節損傷の処置に治療上効果的な追加の化合物を更に含む、請求項 3に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

追加の化合物は、NSAID、鎮痛薬、アンジオポエチン様3タンパク質(ANGPTL3)、経口サケカルシトニン、INOS阻害剤、ビタミンD3、カスパーーゼ阻害剤、コラーゲン加水分解物、FGF18、BMP7、アボカド大豆不ケン化物(ASU)、及びヒアルロン酸から選択される、請求項 4に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【0001】

<関連出願への相互参照>

【0002】

本出願は、2014年3月15日に出願された米国仮特許出願第61/794,094号の利益を主張するものであり、これは全体において参考により本明細書に組み込まれる。

【0003】

<発明の分野>

本発明は、軟骨形成を誘導するための、及び、関節炎又は関節損傷の処置ための、化合物、組成物、調製、及びそれらの使用に関する。

10

【背景技術】

【0004】

変形性関節症(OA)は最も一般的な筋骨格障害を表わす。約4000万人のアメリカ人が現在影響を受けており、この数字は、高齢人口と平均余命の増加の結果として次の20年以内で6000万にまで増加すると予想され、それは障害の第4の主要原因になる。OAは、関節軟骨(関節に潤滑とクッションを作る細胞とマトリックスを含む)と、関節軟骨の基礎となる軟骨下骨との両方を含む関節の、遅い退行性の破壊を特徴とする。現在のOA処置は、経口NSAID又は選択的なシクロオキシゲナーゼ2(COX-2)阻害剤による疼痛寛解、コルチコステロイド及びヒアルロン酸などの薬剤による関節内(IA)注射、及び外科アプローチを含む。

20

【0005】

間葉系幹細胞(MSC)は成人の関節軟骨に存在し、単離後に、軟骨細胞と他の間葉細胞の系列への区別を受けるようにインビトロ(in vitro)でプログラムされ得る。部分的に、増殖因子(TGF、BMP)、血清条件、及び細胞間接着によって調節される。

【発明の概要】

【0006】

本明細書には、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善させる方法が提供され、該方法は、本明細書に開示される治療上効果的な量の化合物を有する組成物を哺乳動物の関節に投与する工程を含む。

30

【0007】

本明細書には、軟骨細胞に間葉系幹細胞の分化を誘導する方法が提供され、該方法は、間葉系幹細胞を本明細書に開示される十分な量の化合物と接触させてそれにより軟骨細胞に幹細胞の分化を誘導する工程を含む。

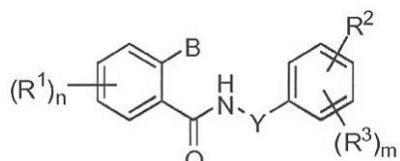
【0008】

1つの態様において、本明細書には、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善する方法が提供され、該方法は、治療上効果的な量の式Iの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体を含む組成物を、哺乳動物の関節に投与する工程を含み：

【0009】

40

【化1】



(式I)

【0010】

式中：

50

R^1 はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、 CN 、 NO_2 、 SR^4 、 $S(O)R^4$ 、 SO_2R^4 、 NR^4R^{1-1} 、 CO_2H 、又は CO_2R^4 であり；

n は 0、1、2、3、又は 4 であり；

m は 1、2、3、又は 4 であり；

B は CO_2R^4 、 CH_2CO_2H 、 $CH_2CO_2R^4$ 、又は随意に置換したフェニルであり；

Y は单結合、 $- (CR^5R^6) -$ 、 $- (CR^7R^8) (CR^9R^{1-0}) -$ 、又は $- (CR^7R^8) (CR^9R^{1-0}) X -$ であり；

X は O 又は CR^5R^6 であり；

R^2 はハロ、 $C(O)R^4$ 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{1-1}$ 、アルキル、随意に置換したアルコキシ、ハロアルキル、 SO_2R^4 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{1-1}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{1-1}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})C(O)NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 、又は $C(=NOR^4)R^4$ であり；

R^3 はそれぞれ独立して、 H 、 CN 、ハロ、 $C(O)R^4$ 、 CO_2H 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{1-1}$ 、アルキル、随意に置換したアルコキシ、 SO_2R^4 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{1-1}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{1-1}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})C(O)NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 、及び $C(=NOR^4)R^4$ から選択され；

R^4 はそれぞれ独立して、 H 及び 随意に置換したアルキルから選択され；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{1-0} はそれぞれ独立して、 H 、ハロ、随意に置換したアルキル、 OH 、 CO_2R^4 、 NR^4R^{1-1} 、及び 随意に置換したアルコキシから選択され；及び

R^{1-1} は、 H 、随意に置換したアルキル、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4R^4$ 、又は SO_2R^4 であり；

但し、

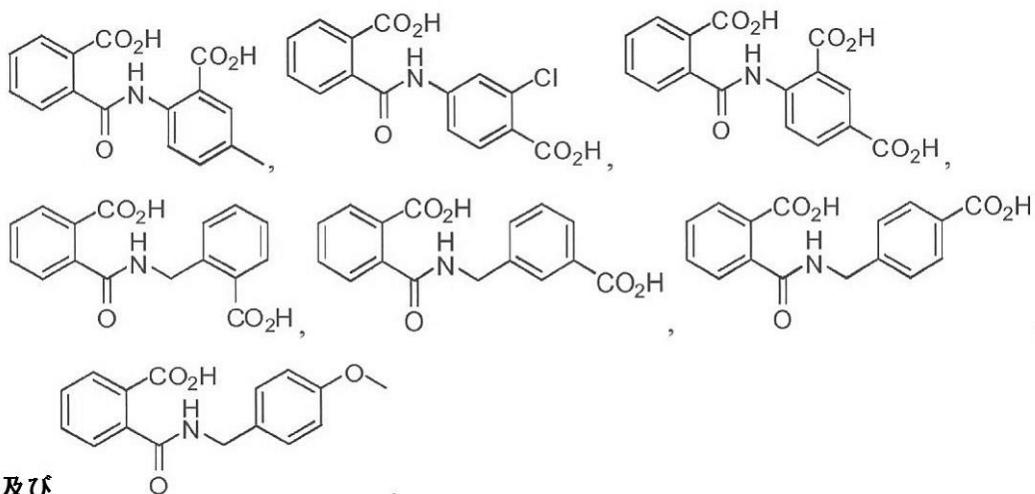
a) Y が单結合であり m が 0 である場合、 R^2 は、 $C(O)NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{1-1}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{1-1}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})C(O)NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 、及び $C(=NOR^4)R^4$ から選択され；及び

R^2 は、 $C(O)NH_2$ 、 $p - CH_2OR^4$ 、 $p - CH(OH)CH_2OH$ 、 $p - CH_2CH_2OH$ 、又は $p - CH_2CH_2CH_2OH$ ではなく；及び

b) 化合物が

【0011】

【化2】



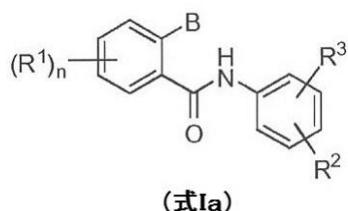
から選択されないことを前提とする。

【0012】

別の態様において、本明細書には、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善する方法が提供され、該方法は、治療上効果的な量の式Iaの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体を含む組成物を、哺乳動物の関節に投与する工程を含み：

【0013】

【化3】



20

【0014】

式中

R¹はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹⁻¹、CO₂H、又はCO₂R⁴であり；

nは0、1、2、3、又は4であり；

BはCO₂R⁴であり；

R²はハロ、C(O)R⁴、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹⁻¹、アルキル、随意に置換したアルコキシ、ハロアルキル、SO₂R⁴、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)NR⁴R¹⁻¹、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁻⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁻⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁻⁰)NR⁴R¹⁻¹、(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹⁻¹、X(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹⁻¹、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁻⁰)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁻⁰)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁻⁰)C(O)NR⁴R¹⁻¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴、又はC(=NOR⁴)R⁴であり；

R³はそれぞれ独立して、CN、ハロ、C(O)R⁴、CO₂H、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹⁻¹、アルキル、随意に置換したアルコキシ、SO₂R⁴、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)NR⁴R¹⁻¹、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁻⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁻⁰)NR⁴R¹⁻¹、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁻⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁻⁰)NR⁴R¹⁻¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴、又はC(=NOR⁴)R⁴であり；

20

30

40

50

$\text{C R}^7 \text{R}^8 \text{C(O)R}^4$ 、 $(\text{C R}^7 \text{R}^8 \text{C(O)OR}^4)$ 、 $(\text{C R}^7 \text{R}^8 \text{C(O)N}$
 $\text{R}^4 \text{R}^{11}$ 、 $\text{X(C R}^7 \text{R}^8 \text{C(O)R}^4)$ 、 $\text{X(C R}^7 \text{R}^8 \text{C(O)OR}^4)$ 、 $\text{X(C R}^7 \text{R}^8 \text{C(O)NR}^4 \text{R}^{11})$ 、 $\text{X(C R}^7 \text{R}^8 \text{(C R}^9 \text{R}^{10} \text{C(O)R}^4)$ 、 $\text{X(C R}^7 \text{R}^8 \text{(C R}^9 \text{R}^{10} \text{C(O)OR}^4)$ 、 $\text{X(C R}^7 \text{R}^8 \text{(C R}^9 \text{R}^{10} \text{C(O)NR}^4 \text{R}^{11})$ 、 $(\text{C R}^7 \text{R}^8 \text{NR}^4 \text{SO}_2 \text{R}^4)$ 、及び $\text{C(=NOR}^4\text{)R}^4$ から選択され；

XはO又は $\text{C R}^5 \text{R}^6$ であり；

R^4 はそれぞれ独立して、H及び隨意に置換したアルキルから選択され；

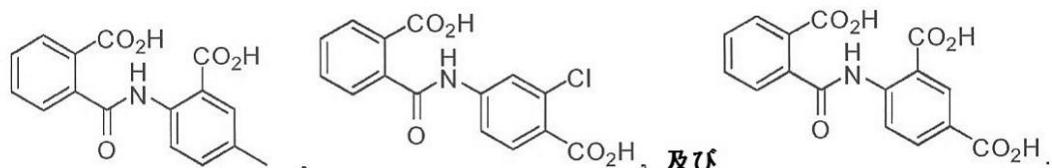
R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} はそれぞれ独立して、H、ハロ、隨意に置換したアルキル、OH、 $\text{NR}^4 \text{R}^{11}$ 、及び隨意に置換したアルコキシから選択され；及び

R^{11} は、H、隨意に置換したアルキル、 C(O)R^4 、 C(O)OR^4 、 $\text{C(O)NR}^4 \text{R}^4$ 、又は $\text{SO}_2 \text{R}^4$ であり；

但し、化合物は

【0015】

【化4】



から選択されないことを前提とする。

【0016】

別の態様において、本明細書には、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善する方法が提供され、該方法は、治療上効果的な量の式Ibの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体を含む組成物を、哺乳動物の関節に投与する工程を含み：

【0017】

【化5】



【0018】

式中

R^1 はそれぞれ独立して、ハロ、隨意に置換したアルキル、隨意に置換したアルコキシ、隨意に置換したアリールオキシ、 CN 、 NO_2 、 SR^4 、 S(O)R^4 、 $\text{SO}_2 \text{R}^4$ 、 $\text{NR}^4 \text{R}^{11}$ 、 $\text{CO}_2 \text{H}$ 、又は $\text{CO}_2 \text{R}^4$ であり；

n は0、1、2、3、又は4であり；

Bは $\text{CO}_2 \text{R}^4$ であり；

R^2 は、 $\text{C(O)NR}^4 \text{R}^{11}$ 、 $(\text{C R}^7 \text{R}^8 \text{OR}^4)$ 、 $(\text{C R}^7 \text{R}^8 \text{(C R}^9 \text{R}^{10} \text{OR}^4)$ 、 $\text{X(C R}^7 \text{R}^8 \text{(C R}^9 \text{R}^{10} \text{OR}^4)$ 、 $\text{X(C R}^7 \text{R}^8 \text{(C R}^9 \text{R}^{10} \text{NR}^4 \text{R}^{11})$ 、 $(\text{C R}^7 \text{R}^8 \text{C(O)R}^4)$ 、 $(\text{C R}^7 \text{R}^8 \text{C(O)OR}^4)$ 、 $(\text{C R}^7 \text{R}^8 \text{C(O)NR}^4 \text{R}^{11})$ 、 $\text{X(C R}^7 \text{R}^8 \text{C(O)R}^4)$ 、 $\text{X(C R}^7 \text{R}^8 \text{C(O)NR}^4 \text{R}^{11})$ 、 $\text{X(C R}^7 \text{R}^8 \text{(C R}^9 \text{R}^{10} \text{C(O)R}^4)$ 、 $\text{X(C R}^7 \text{R}^8 \text{(C R}^9 \text{R}^{10} \text{C(O)NR}^4 \text{R}^{11})$ 、 $\text{X(C R}^7 \text{R}^8 \text{(C R}^9 \text{R}^{10} \text{C(O)OR}^4)$ 、 $\text{X(C R}^7 \text{R}^8 \text{(C R}^9 \text{R}^{10} \text{C(O)NR}^4 \text{R}^{11})$ 、 $(\text{C R}^7 \text{R}^8 \text{NR}^4 \text{R}^{11})$ 、 $(\text{C R}^7 \text{R}^8 \text{NR}^4 \text{SO}_2 \text{R}^4)$ 、又は $\text{C(=NOR}^4\text{)R}^4$ から選択され；

10

20

30

50

= N O R⁴) R⁴ であり；

R³ は H であり；

X は O 又は C R⁵ R⁶ であり；

R⁴ はそれぞれ独立して、H 及び隨意に置換したアルキルから選択され；

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、及び R¹⁰ はそれぞれ独立して、H、ハロ、隨意に置換したアルキル、O H、N R⁴ R¹¹、及び隨意に置換したアルコキシから選択され；及び

R¹¹ は、H、隨意に置換したアルキル、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)N R⁴ R⁴、又は SO₂R⁴ であり；

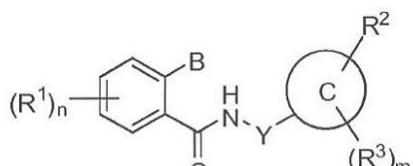
但し、n が 0 である場合、R² は、C(O)NH₂、p - CH₂OR⁴、p - CH(OH)CH₂OH、p - CH₂CH₂OH、又は p - CH₂CH₂CH₂OH ではないことを前提とする。 10

【0019】

別の態様において、本明細書には、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善する方法が提供され、該方法は、治療上効果的な量の式 Ic の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N - オキシド、立体異性体、又は異性体を含む組成物を、哺乳動物の関節に投与する工程を含み：

【0020】

【化6】



(式Ic)

20

【0021】

式中

R¹ はそれぞれ独立して、ハロ、隨意に置換したアルキル、隨意に置換したアルコキシ、隨意に置換したアリールオキシ、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹¹、CO₂H、又は CO₂R⁴ であり； 30

n は 0、1、2、3、又は 4 であり；

m は 1、2、3、又は 4 であり；

B は CO₂R⁴ であり；

Y は - (C R⁵ R⁶) - であり；

C はアリール又はヘテロアリールであり；

X は O 又は C R⁵ R⁶ であり；

R² はハロ、C(O)R⁴、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、アルキル、隨意に置換したアルコキシ、ハロアルキル、SO₂R⁴、SO₂NH₂、SO₃H、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹¹、X(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹¹、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(O)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴、又は C(=NOR⁴)R⁴ であり； 40

R³ はそれぞれ独立して、H、CN、ハロ、C(O)R⁴、CO₂H、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、アルキル、隨意に置換したアルコキシ、ハロアルキル、SO₂R⁴、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰) 50

) OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)
) NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹¹、X(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹¹、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(O)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴、及びC(=NOR⁴)R⁴から選択され；

R⁴はそれぞれ独立して、H及び隨意に置換したアルキルから選択され；

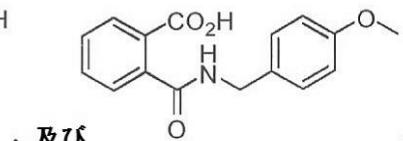
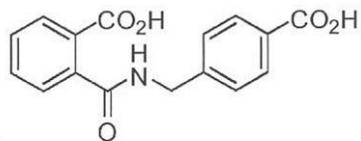
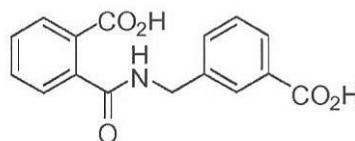
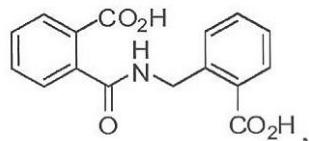
R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、及びR¹⁰はそれぞれ独立して、H、ハロ、隨意に置換したアルキル、OH、CO₂R⁴、NR⁴R¹¹、及び隨意に置換したアルコキシから選択され；及び

R¹¹は、H、隨意に置換したアルキル、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴、又はSO₂R⁴であり；

但し、化合物は

【0022】

【化7】



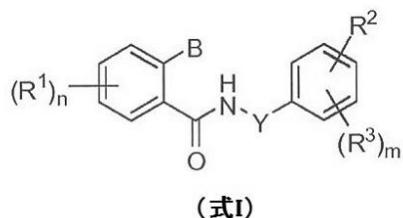
から選択されないことを前提とする。

【0023】

別の態様において、本明細書には、軟骨細胞に間葉系幹細胞の分化を誘導する方法が提供され、該方法は、間葉系幹細胞を、十分な量の式Iの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体と接触させる工程を含み：

【0024】

【化8】



【0025】

式中

R¹はそれぞれ独立して、ハロ、隨意に置換したアルキル、隨意に置換したアルコキシ、隨意に置換したアリールオキシ、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹¹、CO₂H、又はCO₂R⁴であり；

nは0、1、2、3、又は4であり；

mは1、2、3、又は4であり；

BはCO₂R⁴、CH₂CO₂H、CH₂CO₂R³、又は隨意に置換したフェニルであり；

Yは単結合、- (CR⁵R⁶) -、- (CR⁷R⁸) (CR⁹R¹⁰) -、又は- (C

10

20

30

40

50

$R^7 R^8$) ($CR^9 R^{10}$) X - であり；

X は O 又は $CR^5 R^6$ であり；

R^2 はハロ、 $C(O)R^4$ 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、アルキル、随意に置換したアルコキシ、ハロアルキル、 SO_2R^4 、($CR^7 R^8$) OR^4 、($CR^7 R^8$) NR^4R^{11} 、($CR^7 R^8$) ($CR^9 R^{10}$) OR^4 、X($CR^7 R^8$) ($CR^9 R^1$) OR^4 、X($CR^7 R^8$) ($CR^9 R^{10}$) NR^4R^{11} 、($CR^7 R^8$) C(O) R^4 、($CR^7 R^8$) C(O) OR^4 、($CR^7 R^8$) C(O) NR^4R^{11} 、X($CR^7 R^8$) C(O) R^4 、X($CR^7 R^8$) C(O) OR^4 、X($CR^7 R^8$) C(O) NR^4R^{11} 、X($CR^7 R^8$) ($CR^9 R^{10}$) C(O) R^4 、X($CR^7 R^8$) ($CR^9 R^{10}$) C(O) OR^4 、X($CR^7 R^8$) ($CR^9 R^{10}$) C(O) NR^4R^{11} 、($CR^7 R^8$) $NR^4SO_2R^4$ 、又は $C(=NOR^4)R^4$ であり；

R^3 はそれぞれ独立して、H、CN、ハロ、 $C(O)R^4$ 、 CO_2H 、 CO_2R^4 、C(O) NR^4R^{11} 、アルキル、随意に置換したアルコキシ、 SO_2R^4 、($CR^7 R^8$) OR^4 、($CR^7 R^8$) NR^4R^{11} 、($CR^7 R^8$) ($CR^9 R^{10}$) OR^4 、X($CR^7 R^8$) ($CR^9 R^{10}$) OR^4 、X($CR^7 R^8$) ($CR^9 R^{10}$) NR^4R^{11} 、($CR^7 R^8$) C(O) R^4 、($CR^7 R^8$) C(O) OR^4 、($CR^7 R^8$) C(O) NR^4R^{11} 、X($CR^7 R^8$) C(O) R^4 、X($CR^7 R^8$) C(O) OR^4 、X($CR^7 R^8$) C(O) NR^4R^{11} 、X($CR^7 R^8$) ($CR^9 R^{10}$) C(O) R^4 、X($CR^7 R^8$) ($CR^9 R^{10}$) C(O) OR^4 、X($CR^7 R^8$) ($CR^9 R^{10}$) C(O) NR^4R^{11} 、($CR^7 R^8$) $NR^4SO_2R^4$ 、及び $C(=NOR^4)R^4$ から選択され；

R^4 はそれぞれ独立して、H 及び 随意に置換したアルキルから選択され；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} はそれぞれ独立して、H、ハロ、随意に置換したアルキル、OH、 CO_2R^4 、 NR^4R^{11} 、及び 随意に置換したアルコキシから選択され；及び

R^{11} は、H、随意に置換したアルキル、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4R^4$ 、又は SO_2R^4 であり；

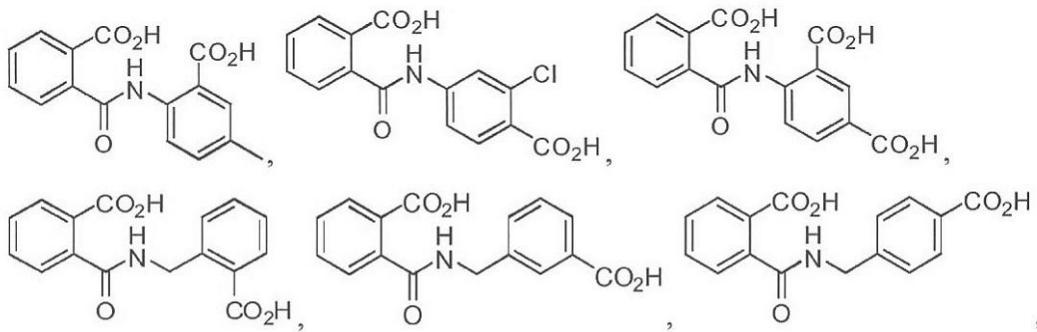
但し、

a) Y が単結合であり m が 0 である場合、 R^2 は、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、($CR^7 R^8$) OR^4 、($CR^7 R^8$) ($CR^9 R^{10}$) OR^4 、X($CR^7 R^8$) ($CR^9 R^{10}$) OR^4 、X($CR^7 R^8$) ($CR^9 R^{10}$) NR^4R^{11} 、($CR^7 R^8$) C(O) R^4 、($CR^7 R^8$) C(O) OR^4 、($CR^7 R^8$) C(O) NR^4R^{11} 、X($CR^7 R^8$) C(O) R^4 、X($CR^7 R^8$) C(O) OR^4 、X($CR^7 R^8$) C(O) NR^4R^{11} 、X($CR^7 R^8$) ($CR^9 R^{10}$) C(O) R^4 、X($CR^7 R^8$) ($CR^9 R^{10}$) C(O) OR^4 、X($CR^7 R^8$) ($CR^9 R^{10}$) C(O) NR^4R^{11} 、($CR^7 R^8$) $NR^4SO_2R^4$ 、及び $C(=NOR^4)R^4$ から選択され；及び

R^2 は、 $C(O)NH_2$ 、p - CH_2OR^4 、p - $CH(OH)CH_2OH$ 、p - CH_2OH 、又は p - $CH_2CH_2CH_2OH$ ではなく；及び

b) 化合物が

【化 9】



10

及び

から選択されないことを前提とする。

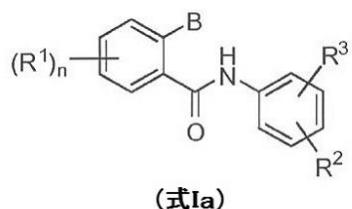
【 0 0 2 7 】

別の態様において、本明細書には、軟骨細胞に間葉系幹細胞の分化を誘導する方法が提供され、該方法は、間葉系幹細胞を、十分な量の式 I a の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N - オキシド、立体異性体、又は異性体と接触させる工程を含み：

20

【 0 0 2 8 】

【化 1 0】



(式Ia)

【 0 0 2 9 】

30

式中

R^1 はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、 CN 、 NO_2 、 SR^4 、 $S(O)R^4$ 、 SO_2R^4 、 NR^4R^{1-1} 、 CO_2H 、又は CO_2R^4 であり；

n は 0、1、2、3、又は 4 であり；

B は C_0, R^4 であり；

R^2 はハロ、 $C(O)R^4$ 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{1-1}$ 、アルキル、隨意に置換したアルコキシ、ハロアルキル、 SO_2R^4 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{1-1}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{1-1}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})C(O)NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 、又は $C(=NOR^4)R^4$ であり：

40

R^3 はそれぞれ独立して、CN、ハロ、 $C(O)R^4$ 、 CO_2H 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{1-1}$ 、アルキル、随意に置換したアルコキシ、 SO_2R^4 、 $(CR^7R^8)O$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)N$

50

$R^4 R^{11}$ 、 $X(CR^7 R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7 R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7 R^8)C(O)NR^4 R^{11}$ 、 $X(CR^7 R^8)(CR^9 R^{10})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7 R^8)(CR^9 R^{10})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7 R^8)(CR^9 R^{10})C(O)NR^4 R^{11}$ 、 $(CR^7 R^8)NR^4 SO_2 R^4$ 、及び $C(=NOR^4)R^4$ から選択され；

X は O 又は $CR^5 R^6$ であり；

R^4 はそれぞれ独立して、 H 及び隨意に置換したアルキルから選択され；

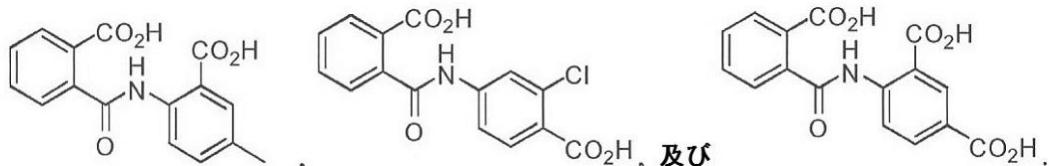
R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} はそれぞれ独立して、 H 、ハロ、隨意に置換したアルキル、 OH 、 $NR^4 R^{11}$ 、及び隨意に置換したアルコキシから選択され；及び

R^{11} は、 H 、隨意に置換したアルキル、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4 R^4$ 、又は $SO_2 R^4$ であり；

但し、化合物は

【0030】

【化11】



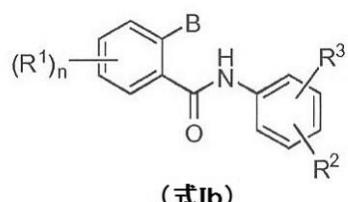
から選択されないことを前提とする。

【0031】

別の態様において、本明細書には、軟骨細胞に間葉系幹細胞の分化を誘導する方法が提供され、該方法は、間葉系幹細胞を、十分な量の式Ibの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、 N -オキシド、立体異性体、又は異性体と接触させる工程を含み：

【0032】

【化12】



【0033】

式中

R^1 はそれぞれ独立して、ハロ、隨意に置換したアルキル、隨意に置換したアルコキシ、隨意に置換したアリールオキシ、 CN 、 NO_2 、 SR^4 、 $S(O)R^4$ 、 $SO_2 R^4$ 、 $NR^4 R^{11}$ 、 $CO_2 H$ 、又は $CO_2 R^4$ であり；

n は0、1、2、3、又は4であり；

B は $CO_2 R^4$ であり；

R^2 は、 $C(O)NR^4 R^{11}$ 、 $(CR^7 R^8)OR^4$ 、 $(CR^7 R^8)(CR^9 R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7 R^8)(CR^9 R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7 R^8)(CR^9 R^{10})NR^4 R^{11}$ 、 $(CR^7 R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7 R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7 R^8)C(O)NR^4 R^{11}$ 、 $X(CR^7 R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7 R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7 R^8)C(O)NR^4 R^{11}$ 、 $X(CR^7 R^8)(CR^9 R^{10})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7 R^8)(CR^9 R^{10})C(O)NR^4 R^{11}$ 、 $(CR^9 R^{10})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7 R^8)(CR^9 R^{10})C(O)NR^4 R^{11}$ 、 $X(CR^7 R^8)(CR^9 R^{10})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7 R^8)(CR^9 R^{10})C(O)NR^4 R^{11}$ 、 $(CR^9 R^{10})C(O)NR^4 R^{11}$ 、 $(CR^7 R^8)NR^4 SO_2 R^4$ 、又は $C(=NOR^4)R^4$ であり；

R^3 は H であり；

10

20

30

40

50

XはO又はCR⁵R⁶であり；

R⁴はそれぞれ独立して、H及び随意に置換したアルキルから選択され；

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、及びR¹⁰はそれぞれ独立して、H、ハロ、随意に置換したアルキル、OH、NR⁴R¹¹、及び随意に置換したアルコキシから選択され；及び

R¹¹は、H、随意に置換したアルキル、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(OR)⁴、R⁴R⁴、又はSO₂R⁴であり；

但し、nが4でありR¹がHである場合、R²は、C(O)NH₂、p-CH₂OR⁴、p-CH(OH)CH₂OH、p-CH₂CH₂OH、又はp-CH₂CH₂CH₂CH₂OHではないことを前提とする。

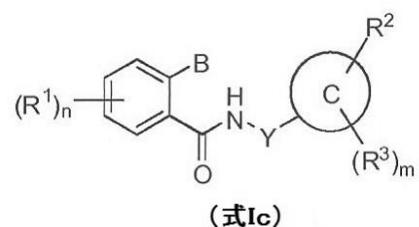
10

【0034】

別の態様において、本明細書には、軟骨細胞に間葉系幹細胞の分化を誘導する方法が提供され、該方法は、間葉系幹細胞を、十分な量の式Icの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体と接触させる工程を含み：

【0035】

【化13】



20

【0036】

式中

R¹はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、CN、NO₂、SR⁴、S(OR)⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹¹、CO₂H、又はCO₂R⁴であり；

nは0、1、2、3、又は4であり；

30

mは1、2、3、又は4であり；

BはCO₂R⁴であり；

Yは-(CR⁵R⁶)-であり；

Cはアリール又はヘテロアリールであり；

XはO又はCR⁵R⁶であり；

R²はハロ、C(O)R⁴、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、アルキル、随意に置換したアルコキシ、ハロアルキル、SO₂R⁴、SO₂NH₂、SO₃H、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹¹、X(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹¹、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴、又はC(=NOR⁴)R⁴であり；

40

R³はそれぞれ独立して、H、CN、ハロ、C(O)R⁴、CO₂H、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、アルキル、随意に置換したアルコキシ、ハロアルキル、SO₂R⁴、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴、又はC(=NOR⁴)R⁴であり；

50

$R^7 R^8)C(O)NR^4R^{1,1}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)NR^4R^{1,1}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1,0})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1,0})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1,0})C(O)NR^4R^{1,1}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 、及び $C(=NOR^4)R^4$ から選択され；

R^4 はそれぞれ独立して、H及び隨意に置換したアルキルから選択され；

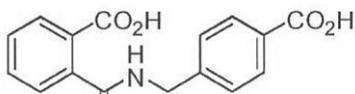
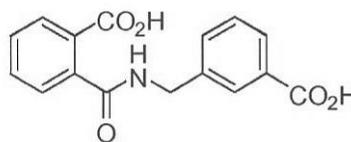
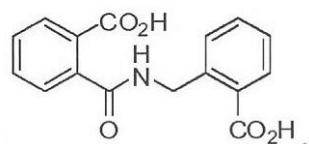
R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び $R^{1,0}$ はそれぞれ独立して、H、ハロ、隨意に置換したアルキル、OH、 CO_2R^4 、 $NR^4R^{1,1}$ 、及び隨意に置換したアルコキシから選択され；及び

$R^{1,1}$ は、H、隨意に置換したアルキル、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)N$ 10
 R^4R^4 、又は SO_2R^4 であり；

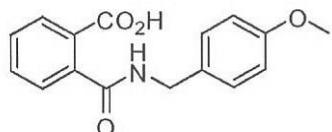
但し、化合物は

【0037】

【化14】



，及び



から選択されないことを前提とする。

【0038】

式I又はIaの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において：

R^2 はハロ、 $C(O)R^4$ 、アルキル、隨意に置換したアルコキシ、ハロアルキル、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{1,0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1,0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、又は $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{1,1}$ であり；及び

R^3 はそれぞれ独立して、CN、ハロ、 $C(O)R^4$ 、 CO_2H 、 $C(O)NR^4R^{1,1}$ 、アルキル、又は隨意に置換したアルコキシから選択され；

又は、 R^3 は、隣接する R^3 又は R^2 と共に、環を形成する。

【0039】

式I又はIaの化合物の上記又は下記に記載される特定の実施形態において：

R^2 はF、Cl、 $C(O)CH_3$ 、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、 OEt 、 OPr 、 OC 40
 F_3 、 OCH_2F_2 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{1,0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1,0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、又は $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{1,1}$ であり；及び

R^3 はそれぞれ独立して、CN、F、Cl、 $C(O)CH_3$ 、 CO_2H 、 $C(O)NH$ 2、 CH_3 、 OCF_3 、又は OCH_3 から選択され；

又は、 R^3 は、隣接する R^3 又は R^2 と共に、環を形成する。

特定の実施形態において、 R^3 は独立して、CN、F、Cl、 $C(O)CH_3$ 、又は CO_2H から選択される。特定の実施形態において、 R^2 は、F、Cl、 $C(O)CH_3$ 、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、 OEt 、 OPr 、 OCF_3 、又は $CH_2CH_2CH_2OH$ である。

【0040】

式Ibの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において：

R^2 は、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})$
 OR^4 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$
 $、(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 、又は $C(=NOR^4)R^4$ であり；及び

R^3 はHである。

特定の実施形態において、 R^2 は、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})$
 OR^4 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})NR^4R^{11}$ 、又は $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ である。 10

特定の実施形態において、 R^2 は、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2CH_3OH 、 $CHCH_3CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2CH_2N$
 H_2 、 $CH_2CH_2CHCH_3OH$ 、 $C(CH_3)_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2CH_2C$
 $(CH_3)_2OH$ 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、又は $OCH_2CH_2NH_2$ である。特定の実施形態において、 R^2 は、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、又は $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ である。特定の実施形態において、 R^2 は、 $CH_2C(O)CH_3$ 、 $CH_2C(O)NH_2$ 、 $CH_2CH_2C(O)CH_3$ 、又は $CH_2CH_2C(O)NH_2$ である。 20

【0041】

式Icの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Cはアリールである。特定の実施形態において、Cはフェニルである。

【0042】

式Icの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Cはヘテロアリールである。特定の実施形態において、Cは、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、又はピラジニルである。

【0043】

式Icの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において：

R^2 はハロ、 $C(O)R^4$ 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、アリール、隨意に置換したアルコキシ、ハロアルキル、 SO_2NH_2 、 SO_3H 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、又は $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ であり；及び

R^3 はそれぞれ独立して、H、CN、ハロ、 CO_2H 、又はハロアルキルから選択される。

【0044】

式Icの化合物の上記又は下記に記載される特定の実施形態において：

R^2 はCl、F、 $C(O)CH_3$ 、 CO_2H 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、 CH_3 、隨意に置換したアルコキシ、 CF_3 、 SO_2NH_2 、 SO_3H 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、又は $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ であり；及び

R^3 はそれぞれ独立して、H、CN、Cl、F、 CO_2H 、又は CF_3 から選択される。

特定の実施形態において、 R^2 はCl、F、 $C(O)CH_3$ 、 CO_2H 、 CH_3 、 OCH_3 、 CF_3 であり；及び、 R^3 はそれぞれ独立して、H、CN、又は CO_2H から選択される。特定の実施形態において、 R^2 は、 $CH_2C(O)NH_2$ 、 $CH_2C(O)CH_3$ 、 $CH_2C(O)OH$ 、 $CH_2CH_2C(O)OH$ 、又は $CH_2CH_2C(O)NH_2$ である。

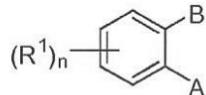
【0045】

1つの態様において、本明細書には、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善する方法が 50

提供され、該方法は、治療上効果的な量の式IIの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体を含む組成物を、哺乳動物の関節に投与する工程を含み：

【0046】

【化15】



(式II)

10

【0047】

式中

R^1 はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、 CN 、 NO_2 、 SR^4 、 $S(O)R^4$ 、 SO_2R^4 、 NHR^5 、 NR^4R^5 、 CO_2H 、又は CO_2R^4 であり；

n は 0、1、2、3、又は 4 であり；

B は、 $NHC(O)R^2$ 、 $NR^3C(O)R^2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NH R^2$ 、 $NHC(O)NR^2R^4$ 、 $NR^3C(O)NH_2$ 、 $NR^3C(O)NHR^2$ 、 $NR^3C(O)NR^2R^4$ 、 $NHC(O)OR^2$ 、 $NR^3C(O)OR^2$ 、 $NHSO_2R^3$ 、 $NR^3SO_2R^3$ 、 $NHSO_2R^4$ 、 $NR^3SO_2R^4$ 、 $NHSO_2NH_2$ 、 $NHSO_2NHR^2$ 、 $NHSO_2NR^2R^4$ 、 $NR^3SO_2NH_2$ 、 $NR^3SO_2NHR^2$ 、又は $NR^3SO_2NR^2R^4$ であり；

R^2 と R^4 はそれぞれ独立して、随意に置換したフェニル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロシクリル、随意に置換したアラルキル、又は随意に置換したアルキルであり；

R^3 は、随意に置換したアルキル又は随意に置換したアラルキルであり；

R^5 は、 H 、随意に置換したアルキル、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4R^4$ 、又は SO_2R^4 であり；

A は、 CO_2H 、 CO_2R^3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^2$ 、 $C(O)NR^2R^4$ 、又は $SO_2NR^aR^b$ であり；及び

R^a と R^b はそれぞれ独立して随意に置換したアルキルであり、又はそれらが付けられる N と共に、環を作り；

但し、

a) B が $NHC(O)R^2$ 又は $NR^3C(O)R^2$ である場合、 A は CO_2H ではなく；及び

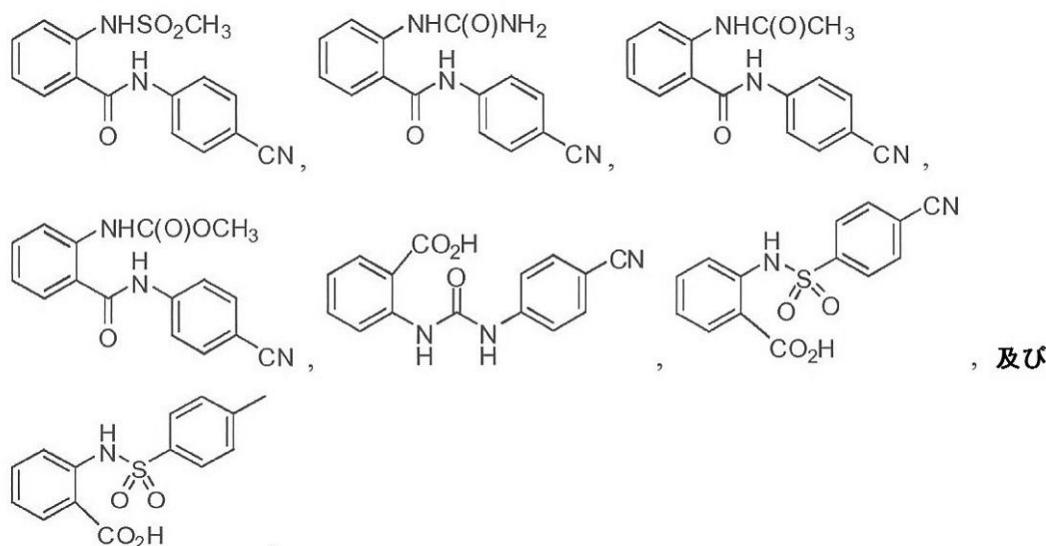
b) 化合物が

【0048】

20

30

【化16】



10

から選択されないことを前提とする。

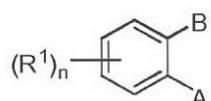
【0049】

別の態様において、本明細書には、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善する方法が提供され、該方法は、治療上効果的な量の式IIaの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体を含む組成物を、哺乳動物の関節に投与する工程を含み：

20

【0050】

【化17】



(式IIa)

【0051】

30

式中

R^1 はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、CN、 NO_2 、 SR^4 、 $S(O)R^4$ 、 SO_2R^4 、 NHR_5 、 NR^4R^5 、 CO_2H 、又は CO_2R^4 であり；

n は 0、1、2、3、又は 4 であり；

B は、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^2$ 、 $NHC(O)NR^2R^4$ 、 $NR^3C(O)NH_2$ 、 $NR^3C(O)NHR^2$ 、又は $NR^3C(O)NR^2R^4$ であり；

R^2 と R^4 はそれぞれ独立して、随意に置換したフェニル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロシクリル、随意に置換したアラルキル、又は随意に置換したアルキルであり；

40

R^3 は、随意に置換したアルキル又は随意に置換したアラルキルであり；

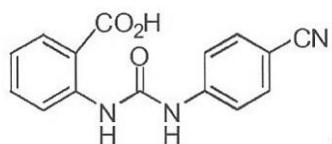
R^5 は、H、随意に置換したアルキル、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4R^4$ 、又は SO_2R^4 であり；及び

A は CO_2H 又は CO_2R^3 であり；

但し、化合物が

【0052】

【化18】



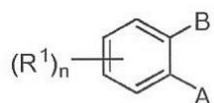
ではないことを前提とする。

【0053】

別の態様において、本明細書には、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善する方法が提供され、該方法は、治療上効果的な量の式IIbの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体を含む組成物を、哺乳動物の関節に投与する工程を含み：

【0054】

【化19】



(式IIb)

【0055】

式中

R¹はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H、又はCO₂R⁴であり；

nは0、1、2、3、又は4であり；

BはNHC(O)R²又はNR³C(O)R²であり；

R²は、随意に置換したフェニル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロシクリル、随意に置換したアラルキル、又は随意に置換したアルキルであり；

R³は、随意に置換したアルキル又は随意に置換したアラルキルであり；

R⁵は、H、随意に置換したアルキル、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴、又はSO₂R⁴であり；

AはSO₂NR^aR^bであり；及び

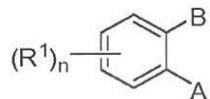
R^aとR^bはそれぞれ独立して、随意に置換したアルキルであり、又はそれらが付けられるNと共に、環を作る。

【0056】

別の態様において、本明細書には、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善する方法が提供され、該方法は、治療上効果的な量の式IIcの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体を含む組成物を、哺乳動物の関節に投与する工程を含み：

【0057】

【化20】



(式IIc)

【0058】

式中

R¹はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、

10

20

30

40

50

NHR^5 、 NR^4R^5 、 CO_2H 、又は CO_2R^4 であり；

n は0、1、2、3、又は4であり；

Bは、 NHSO_2R^3 、 $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 NHSO_2R^4 、 $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 NH
 SO_2NH_2 、 $\text{NHSO}_2\text{NHR}^2$ 、 $\text{NHSO}_2\text{NR}^2\text{R}^4$ 、 $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 NR
 $^3\text{SO}_2\text{NHR}^2$ 、又は $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^4$ であり；

R^2 と R^4 はそれぞれ独立して、随意に置換したフェニル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロシクリル、随意に置換したアラルキル、又は随意に置換したアルキルであり；

R^3 はそれぞれ独立して、随意に置換したアルキル又は随意に置換したアラルキルであり；

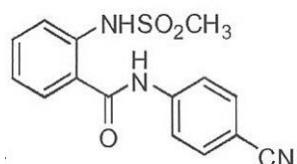
R^5 は、 H 、随意に置換したアルキル、 C(O)R^4 、 C(O)OR^4 、 C(O)NR
 $^4\text{R}^4$ 、又は SO_2R^4 であり；及び

Aは C(O)NHR^2 又は $\text{C(O)NR}^2\text{R}^4$ であり；

但し、化合物が

【0059】

【化21】



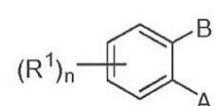
ではないことを前提とする。

【0060】

別の態様において、本明細書には、軟骨細胞に間葉系幹細胞の分化を誘導する方法が提供され、該方法は、間葉系幹細胞を、十分な量の式IIの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体と接触させる工程を含み：

【0061】

【化22】



(式II)

【0062】

式中

R^1 はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、 CN 、 NO_2 、 SR^4 、 S(O)R^4 、 SO_2R^4 、 NHR^5 、 NR^4R^5 、 CO_2H 、又は CO_2R^4 であり；

n は0、1、2、3、又は4であり；

Bは、 $\text{NHCO(R}^2)$ 、 $\text{NR}^3\text{C(O)R}^2$ 、 NHCO(O)NH_2 、 NHCO(O)N
 HR^2 、 $\text{NHCO(O)NR}^2\text{R}^4$ 、 $\text{NR}^3\text{C(O)NH}_2$ 、 $\text{NR}^3\text{C(O)NHR}^2$ 、 $\text{NR}^3\text{C(O)NR}^2\text{R}^4$ 、 NHCO(O)OR^2 、 $\text{NR}^3\text{C(O)OR}^2$ 、 NHSO_2R^3 、 $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 NHSO_2R^4 、 $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 NHSO_2NH_2 、 $\text{NHSO}_2\text{NHR}^2$ 、 $\text{NHSO}_2\text{NR}^2\text{R}^4$ 、 $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NHR}^2$ 、又は $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^4$ であり；

R^2 と R^4 はそれぞれ独立して、随意に置換したフェニル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロシクリル、随意に置換したアラルキル、又は随意に置換したアルキルであり；

10

20

30

50

R³は、随意に置換したアルキル又は随意に置換したアラルキルであり；

R⁵は、H、随意に置換したアルキル、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴ R⁴、又はSO₂R⁴であり；

Aは、CO₂H、CO₂R³、C(O)NH₂、C(O)NHR²、C(O)NR²R⁴、又はSO₂NR^aR^bであり；及び

R^aとR^bはそれぞれ独立して随意に置換したアルキルであり、又はそれらが付けられるNと共に、環を作り；

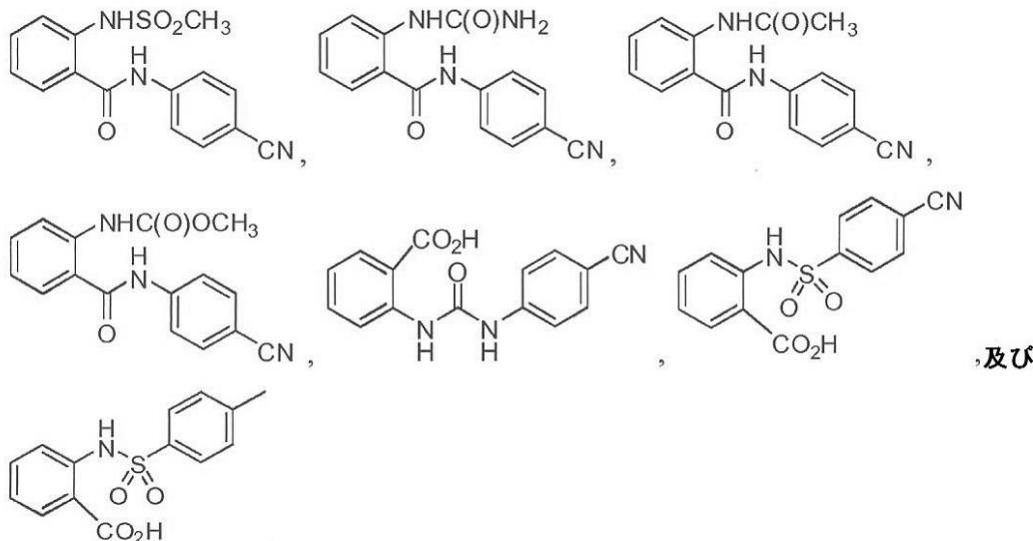
但し、

a) BがNHC(O)R²又はNR³C(O)R²である場合、AはCO₂Hではなく；及び

b) 化合物が

【0063】

【化23】



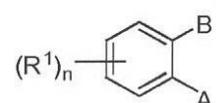
から選択されないことを前提とする。

【0064】

別の態様において、本明細書には、軟骨細胞に間葉系幹細胞の分化を誘導する方法が提供され、該方法は、間葉系幹細胞を、十分な量の式IIaの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体と接触させる工程を含み：

【0065】

【化24】



(式IIa)

【0066】

式中

R¹はそれぞれ独立して、八口、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H、又はCO₂R⁴であり；

nは0、1、2、3、又は4であり；

Bは、NHC(O)NH₂、NHC(O)NHR²、NHC(O)NR²R⁴、NR³C(O)NH₂、NR³C(O)NHR²、又はNR³C(O)NR²R⁴であり；

R²とR⁴はそれぞれ独立して、随意に置換したフェニル、随意に置換したヘテロアリ

10

20

30

40

50

ール、隨意に置換したヘテロシクリル、隨意に置換したアラルキル、又は隨意に置換したアルキルであり；

R³は、隨意に置換したアルキル又は隨意に置換したアラルキルであり；

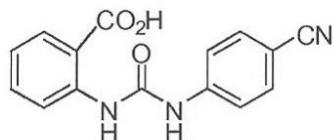
R⁵は、H、隨意に置換したアルキル、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴、又はSO₂R⁴であり；及び

AはCO₂H又はCO₂R³であり；

但し、化合物が

【0067】

【化25】



10

ではないことを前提とする。

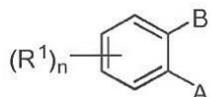
【0068】

別の態様において、本明細書には、軟骨細胞に間葉系幹細胞の分化を誘導する方法が提供され、該方法は、間葉系幹細胞を、十分な量の式IIbの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体と接触させる工程を含み：

20

【0069】

【化26】



(式IIb)

【0070】

式中

R¹はそれぞれ独立して、ハロ、隨意に置換したアルキル、隨意に置換したアルコキシ、隨意に置換したアリールオキシ、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H、又はCO₂R⁴であり；

30

nは0、1、2、3、又は4であり；

BはNHC(O)R²又はNR³C(O)R²であり；

R²は、隨意に置換したフェニル、隨意に置換したヘテロアリール、隨意に置換したヘテロシクリル、隨意に置換したアラルキル、又は隨意に置換したアルキルであり；

R³は、隨意に置換したアルキル又は隨意に置換したアラルキルであり；

R⁵は、H、隨意に置換したアルキル、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴、又はSO₂R⁴であり；

AはSO₂NR^aR^bであり；及び

40

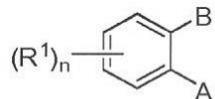
R^aとR^bはそれぞれ独立して、隨意に置換したアルキルであり、又はそれらが付けられるNと共に、環を作る。

【0071】

別の態様において、本明細書には、軟骨細胞に間葉系幹細胞の分化を誘導する方法が提供され、該方法は、間葉系幹細胞を、十分な量の式IIcの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体と接触させる工程を含み：

【0072】

【化27】



【0073】

式中

R¹はそれぞれ独立して、八口、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H、又はCO₂R⁴であり；
10
nは0、1、2、3、又は4であり；

Bは、NHSO₂R³、NR³SO₂R³、NHSO₂R⁴、NR³SO₂R⁴、NH₂SO₂NH₂、NHSO₂NHR²、NHSO₂NR²R⁴、NR³SO₂NH₂、NR³SO₂NHR²、又はNR³SO₂NR²R⁴であり；

R²とR⁴はそれぞれ独立して、随意に置換したフェニル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロシクリル、随意に置換したアラルキル、又は随意に置換したアルキルであり；

R³はそれぞれ独立して、随意に置換したアルキル又は随意に置換したアラルキルであり；
20

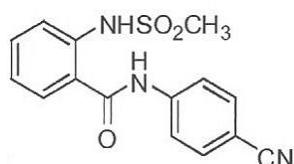
R⁵は、H、随意に置換したアルキル、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴、又はSO₂R⁴であり；及び

AはC(O)NHR²又はC(O)NR²R⁴であり；

但し、化合物が

【0074】

【化28】



ではないことを前提とする。

【0075】

式IIaの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Bは、NH₂C(O)NHR²、NHC(O)NR²R⁴、NR³C(O)NHR²、又はNR³C(O)NR²R⁴である。特定の実施形態において、BはNHC(O)NHR²又はNR³C(O)NHR²である。特定の実施形態において、BはNHC(O)NR²R⁴又はNR³C(O)NR²R⁴である。特定の実施形態において、BはNHC(O)NHR²である。

【0076】

式IIaの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、R²は随意に置換したフェニルである。特定の実施形態において、R²のフェニルは二置換される。特定の実施形態において、R²のフェニルは一置換される。特定の実施形態において、R²のフェニルは独立して、F、Cl、CO₂H、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、及びCH₂CH₂CH₂OHから選択される。

【0077】

式IIbの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、BはNHC(O)R²である。

【0078】

20

30

40

50

式 I I b の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、B は $N R^3 C(O)R^2$ である。特定の実施形態において、 R^3 は随意に置換したアルキルである。

【0079】

式 I I b の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、 R^a と R^b はそれぞれ独立して、随意に置換したアルキルである。式 I I b の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、 R^a と R^b は、それらが付けられるNと共に、環を作る。

【0080】

式 I I b の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、 R^2 は随意に置換したフェニルである。特定の実施形態において、 R^2 のフェニルは二置換される。
特定の実施形態において、 R^2 のフェニルは一置換される。特定の実施形態において、 R^2 のフェニル上の置換は、独立して、F、Cl、CO₂H、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、及びCH₂CH₂CH₂OHから選択される。

10

【0081】

式 I I c の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、B は、NH₂SO₂R³、NR³SO₂R³、NHSO₂R⁴、又はNR³SO₂R⁴である。特定の実施形態において、B は NHSO₂R³ 又は NR³SO₂R³ である。特定の実施形態において、B は NHSO₂R³ である。特定の実施形態において、R³ は随意に置換したアルキルである。特定の実施形態において、R³ は CH₃ である。特定の実施形態において、B は NH₂SO₂R⁴ 又は NR³SO₂R⁴ である。特定の実施形態において、R⁴ は随意に置換したフェニルである。

20

【0082】

式 I I c の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、B は NH₂SO₂NH₂、NHSO₂NHR²、NHSO₂NR²R⁴、NR³SO₂NH₂、NR³SO₂NHR²、又は NR³SO₂NR²R⁴ である。

【0083】

式 I I c の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、A は C(O)NHR² である。

【0084】

30

式 I I c の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、A は C(O)NR²R⁴ である。特定の実施形態において、R² は随意に置換したフェニルである。特定の実施形態において、R² のフェニルは二置換される。特定の実施形態において、R² のフェニルは一置換される。特定の実施形態において、R² のフェニル上の置換は、独立して、F、Cl、CO₂H、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、及びCH₂CH₂CH₂OHから選択される。

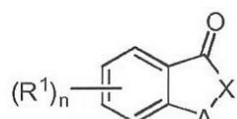
【0085】

別の態様において、本明細書には、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善する方法が提供され、該方法は、治療上効果的な量の式 I I I の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体を含む組成物を、哺乳動物の関節に投与する工程を含み：

40

【0086】

【化29】



(式III)

【0087】

50

式中

R^1 はそれぞれ独立して、八口、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、 CN 、 NO_2 、 SR^4 、 $S(O)R^4$ 、 SO_2R^4 、 NHR^5 、 NR^4R^5 、 CO_2H 、又は CO_2R^4 であり；

n は 0、1、2、3、又は 4 であり；

X は、 O 、 NH 、又は NR^6 であり；

A は $C(O)$ 、 CH_2 、又は $CH - CR^3R^4 - C(O)R^2$ であり；

R^2 は、随意に置換したアリール又は随意に置換したヘテロアリールであり；

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、 H 又は随意に置換したアルキルであり；

R^5 は、 H 、随意に置換したアルキル、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4R^4$ 、 SO_2R^4 、又は CO_2R^4 であり；及び

R^6 は随意に置換したフェニルであり；

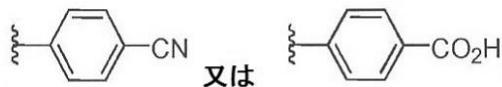
但し、

a) A が $CH - CR^3R^4 - C(O)R^2$ である場合、 X は O 又は NH であり；

b) n が 0 であり、 A が $CHCH_2C(O)R^2$ であり、 X が O である場合、 R^2 は

【0088】

【化30】



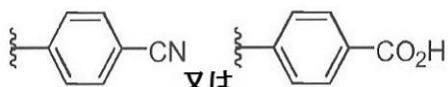
20

ではなく；及び

c) A が $C(O)$ 又は CH_2 である場合、 X は NR^6 であり、 R^6 は

【0089】

【化31】



ではないことを前提とする。

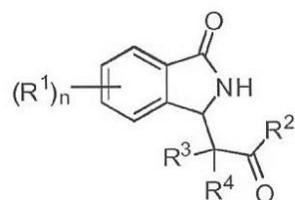
【0090】

別の態様において、本明細書には、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善する方法が提供され、該方法は、治療上効果的な量の式IIIaの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、 N -オキシド、立体異性体、又は異性体を含む組成物を、哺乳動物の関節に投与する工程を含み：

30

【0091】

【化32】



40

(式IIIa)

【0092】

式中

R^1 はそれぞれ独立して、八口、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、 CN 、 NO_2 、 SR^4 、 $S(O)R^4$ 、 SO_2R^4 、 NHR^5 、 NR^4R^5 、 CO_2H 、又は CO_2R^4 であり；

n は 0、1、2、3、又は 4 であり；

R^2 は、随意に置換したアリール又は随意に置換したヘテロアリールであり；

50

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、H 又は随意に置換したアルキルであり；及び
 R^5 は、H、随意に置換したアルキル、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4R^4$ 、又は SO_2R^4 である。

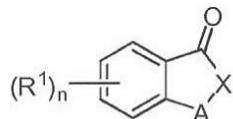
【0093】

別の態様において、本明細書には、軟骨細胞に間葉系幹細胞の分化を誘導する方法が提供され、該方法は、間葉系幹細胞を、十分な量の式IIIの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体と接触させる工程を含み：

【0094】

【化33】

10



(式III)

【0095】

式中

R^1 はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、 CN 、 NO_2 、 SR^4 、 $S(O)R^4$ 、 SO_2R^4 、 NHR^5 、 NR^4R^5 、 CO_2H 、又は CO_2R^4 であり；

20

n は 0、1、2、3、又は 4 であり；

X は、O、NH、又は NR^6 であり；

A は $C(O)$ 、 CH_2 、又は $CH-CR^3R^4-C(O)R^2$ であり；

R^2 は、随意に置換したアリール又は随意に置換したヘテロアリールであり；

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、H 又は随意に置換したアルキルであり；

R^5 は、H、随意に置換したアルキル、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4R^4$ 、又は SO_2R^4 であり；及び

R^6 は随意に置換したフェニルであり；

但し、

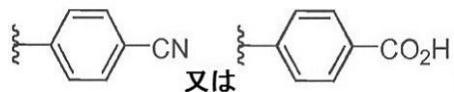
a) A が $CH-CR^3R^4-C(O)R^2$ である場合、X は O 又は NH であり；

30

b) n が 0 であり、A が $CHCH_2C(O)R^2$ であり、X が O である場合、 R^2 は

【0096】

【化34】



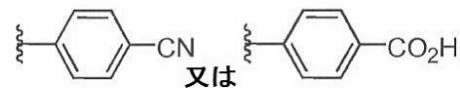
ではなく；及び

c) A が $C(O)$ 又は CH_2 である場合、X は NR^6 であり、 R^6 は

【0097】

【化35】

40



ではないことを前提とする。

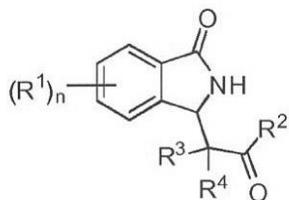
【0098】

別の態様において、本明細書には、軟骨細胞に間葉系幹細胞の分化を誘導する方法が提供され、該方法は、間葉系幹細胞を、十分な量の式IIIaの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体と接触させる工程を含み：

【0099】

50

【化36】



(式IIIa)

【0100】

10

式中

R^1 はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、 CN 、 NO_2 、 SR^4 、 $S(O)R^4$ 、 SO_2R^4 、 NHR^5 、 NR^4R^5 、 CO_2H 、又は CO_2R^4 であり；

n は 0、1、2、3、又は 4 であり；

R^2 は、随意に置換したアリール又は随意に置換したヘテロアリールであり；

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、H 又は随意に置換したアルキルであり；及び

R^5 は、H、随意に置換したアルキル、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4R^4$ 、又は SO_2R^4 である。

【0101】

20

式 I II の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、X は NR^6 であり、A は $C(O)$ である。式 I II 的化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、X は NR^6 であり、A は CH_2 である。式 I II 的化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、X は O であり、A は $CH - CR^3R^4 - C(O)R^2$ である。式 I II 的化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、X は NH であり、A は $CH - CR^3R^4 - C(O)R^2$ である。

【0102】

式 I II 又は I II a の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、 R^3 と R^4 は共に水素である。式 I II 又は I II a の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、 R^3 は随意に置換したアルキルであり、 R^4 は水素である。式 I II 又は I II a の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、 R^3 と R^4 は独立して、随意に置換したアルキルである。

30

【0103】

式 I II 又は I II a の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、 R^2 は随意に置換したヘテロアリールである。特定の実施形態において、 R^2 は、随意に置換したピリジニル、随意に置換したピリミジニル、随意に置換したピリダジニル、又は随意に置換したピラジニルである。

【0104】

40

式 I II 又は I II a の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、 R^2 はフェニルである。特定の実施形態において、 R^2 のフェニルは二置換される。特定の実施形態において、 R^2 のフェニルは一置換される。特定の実施形態において、フェニル上の置換は、独立して、F、Cl、 CO_2H 、CN、 OCH_3 、 $C(O)CH_3$ 、 CF_3 、 CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、及び $CH_2CH_2CH_2OH$ から選択される。

【0105】

本明細書に開示される化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、B は CO_2R^4 であり、 R^4 は随意に置換したアルキルである。本明細書に開示される化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、B は CO_2R^4 であり、 R^4 は水素である。

【0106】

50

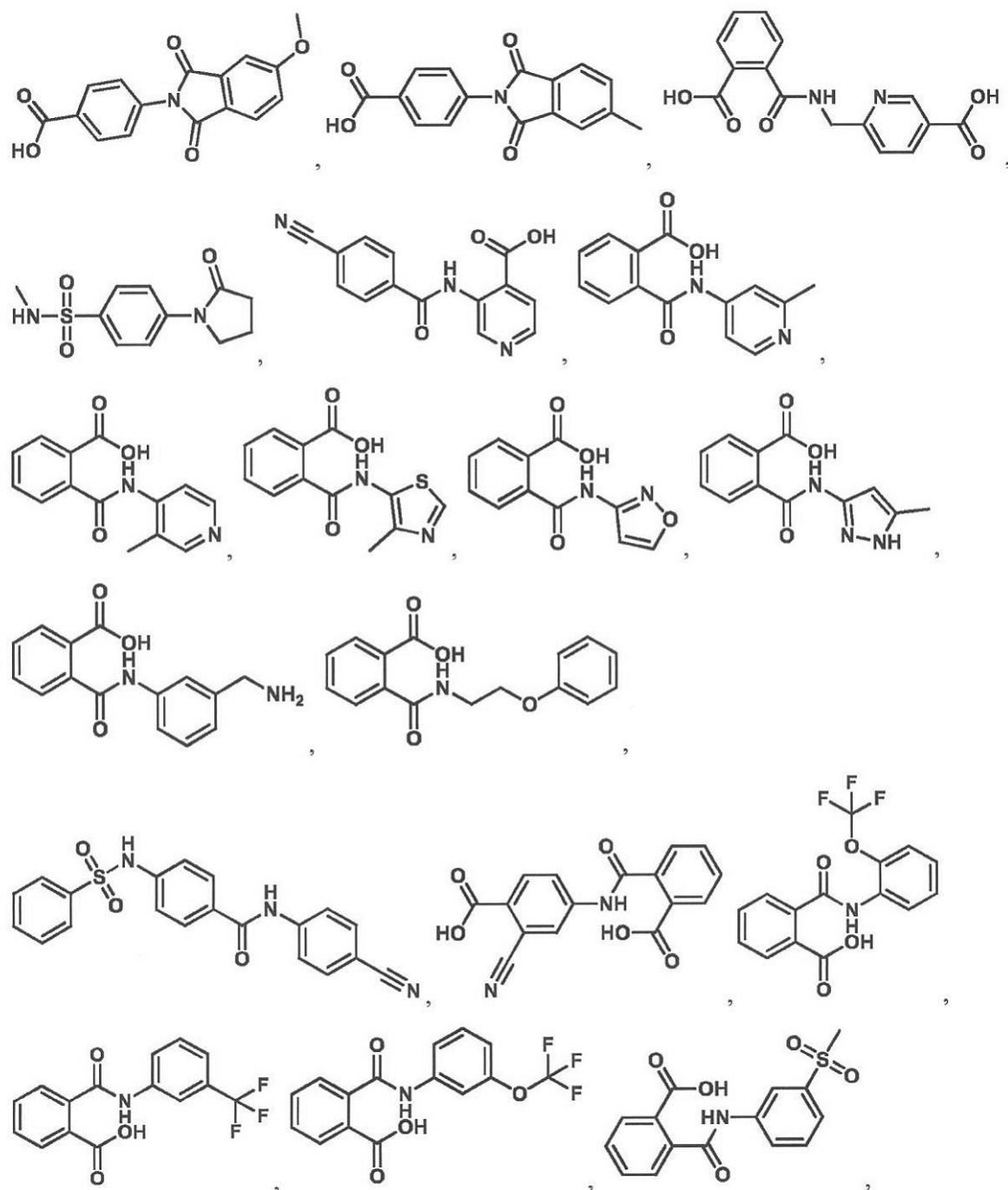
本明細書に開示される化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、 n は、0、1、又は2である。特定の実施形態において、 n は0である。特定の実施形態において、 n は1である。特定の実施形態において、 R^1 は独立して、C1、F、CH₂OH、CH₂NH₂、OCH₃、OCF₃、OCHF₂、CN、NO₂、CO₂H、及びCO₂CH₃から選択される。

【0107】

1つの態様において、本明細書には、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善する方法が提供され、該方法は、次のものから選択される、治療上効果的な量の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体を含む組成物を、哺乳動物の関節に投与する工程を含む：

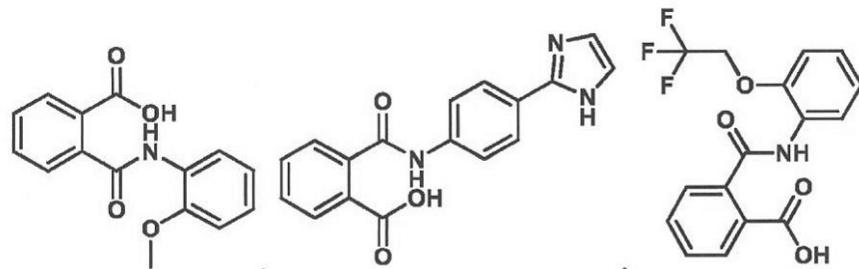
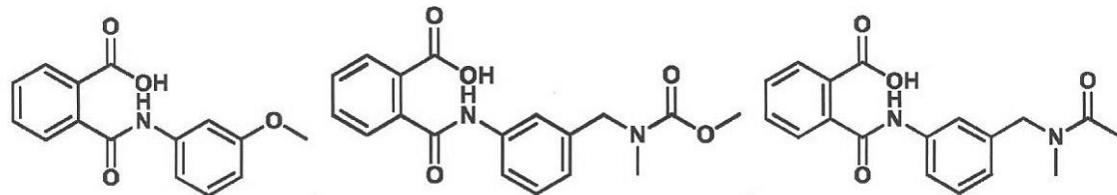
【0108】

【化37】

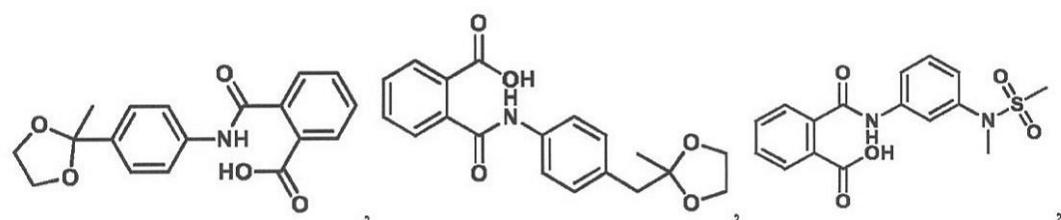


【0109】

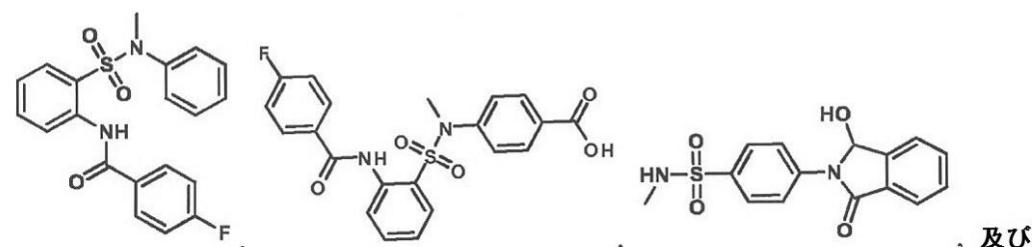
【化38】



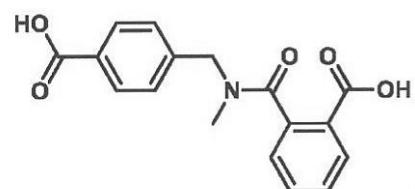
10



20



及び



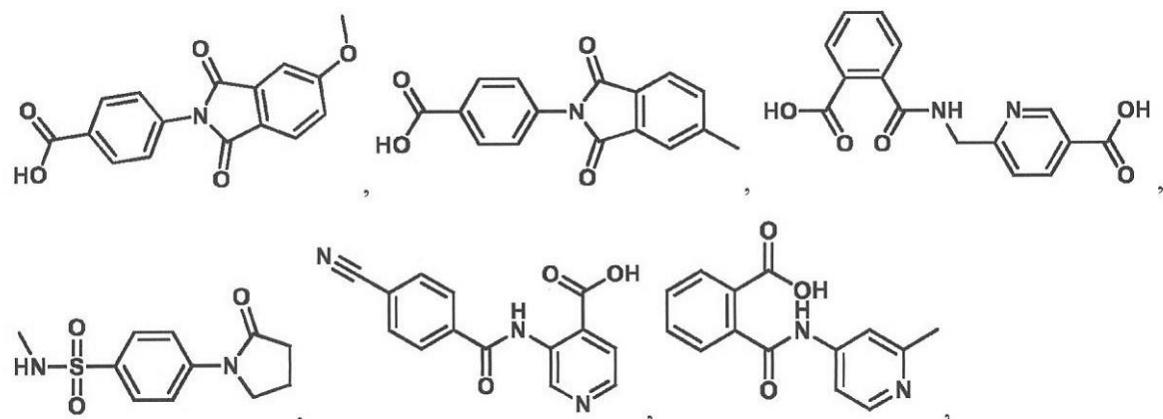
30

【0110】

別の態様において、本明細書には、軟骨細胞に間葉系幹細胞の分化を誘導する方法が提供され、該方法は、間葉系幹細胞を、次のものから選択される、十分な量の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体と接触させる工程を含む：

【0111】

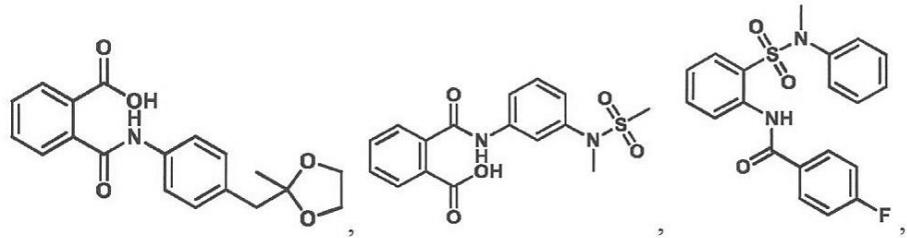
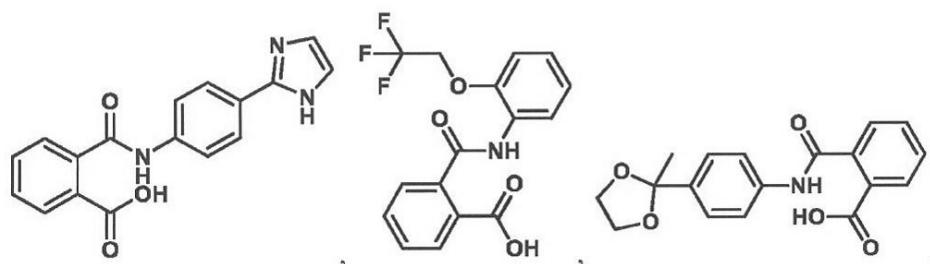
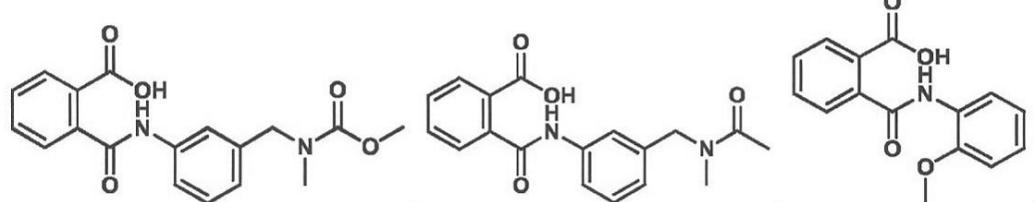
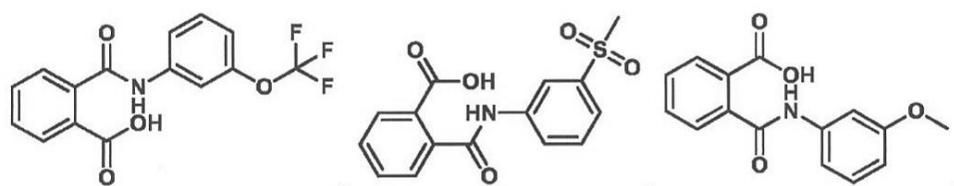
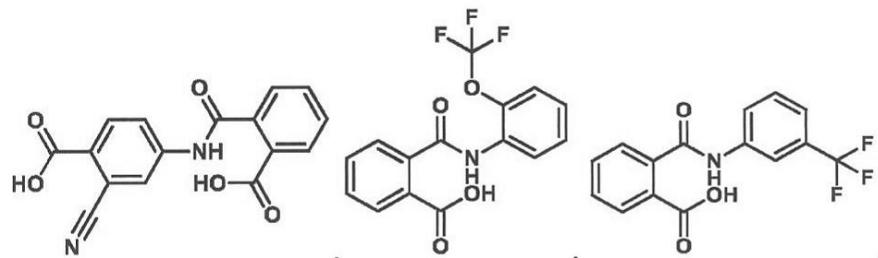
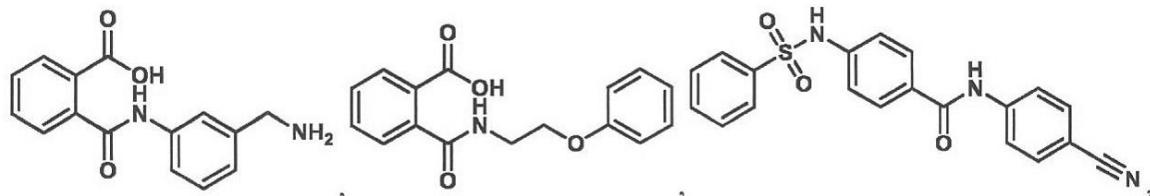
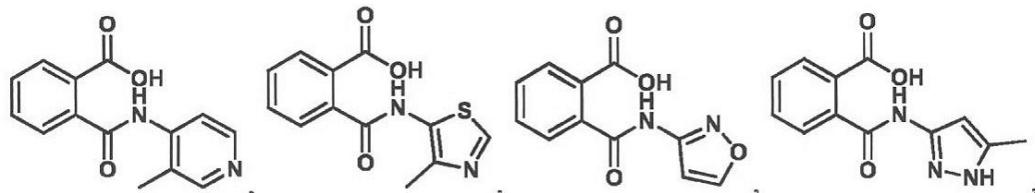
【化 3 9】



10

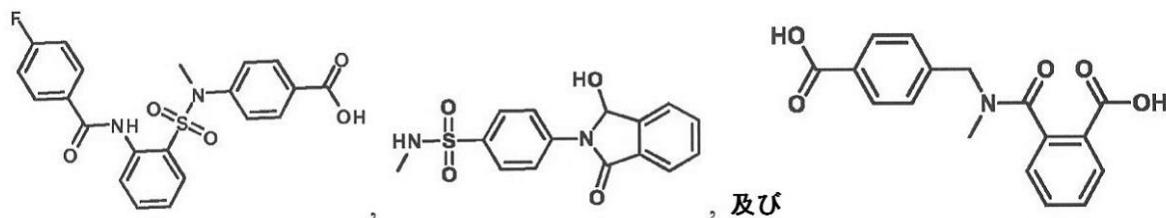
【 0 1 1 2 】

【化 4 0】



【 0 1 1 3 】

【化41】



【0114】

上述の幾つかの実施形態において、方法はインビトロ (in vitro) で実行され 10
る。

【0115】

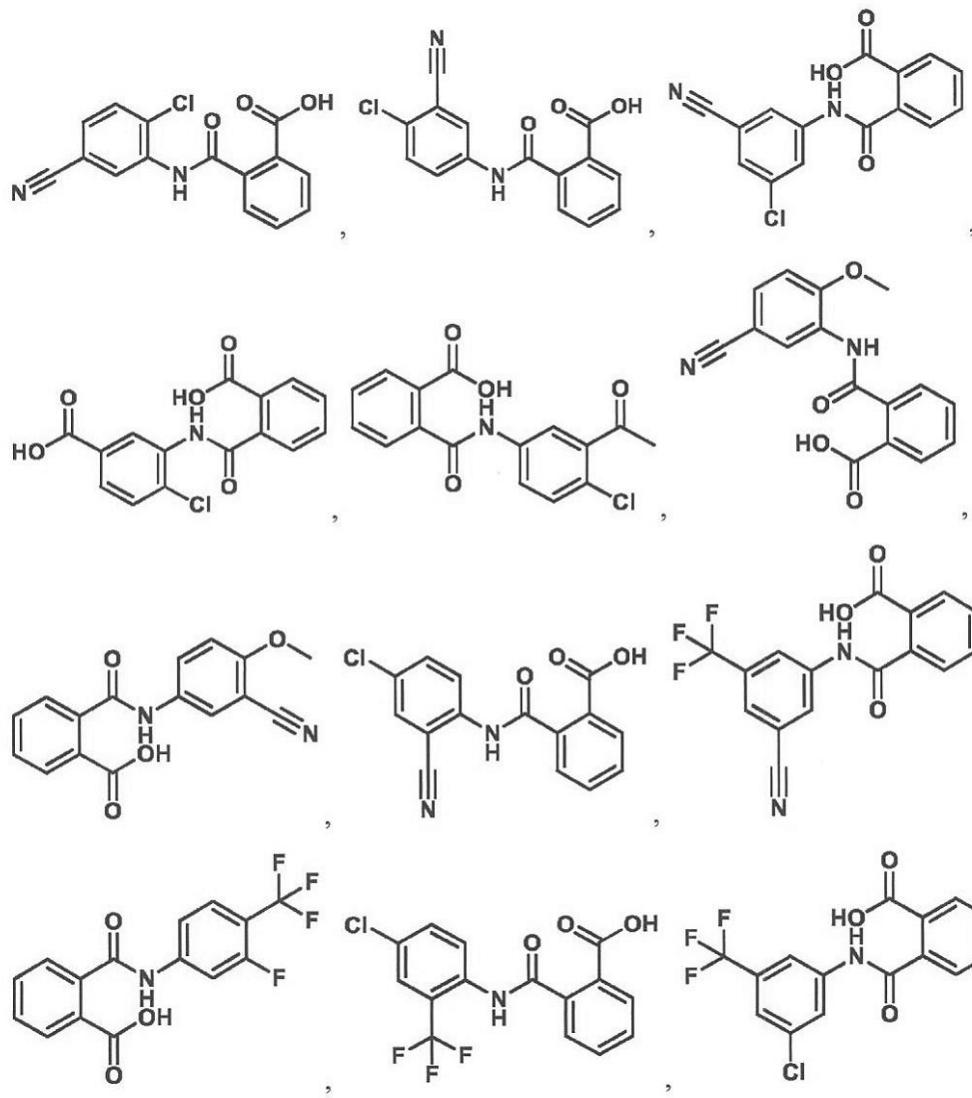
上述の幾つかの実施形態において、方法は、哺乳動物においてインビトロで実行され、幹細胞は哺乳動物中にある。幾つかの実施形態において、哺乳動物は飼育動物又は家畜類である。特定の実施形態において、哺乳動物は、ヒト、イヌ、ネコ、又はウマである。

【0116】

1つの態様において、本明細書には、次のものから選択される、式Iの化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体が提供される：

【0117】

【化42】



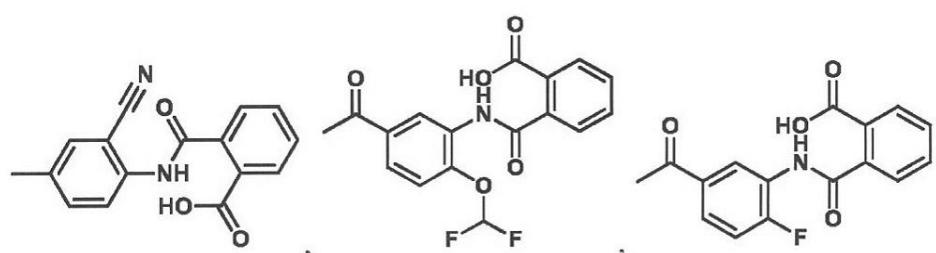
20

30

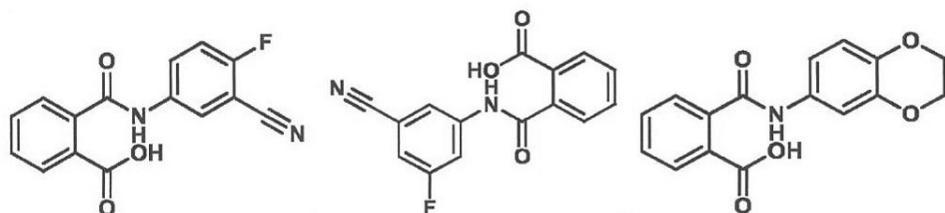
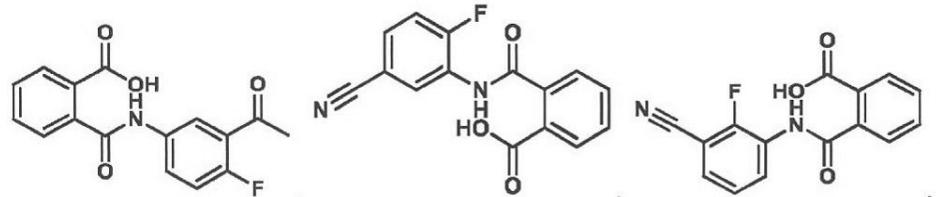
40

50

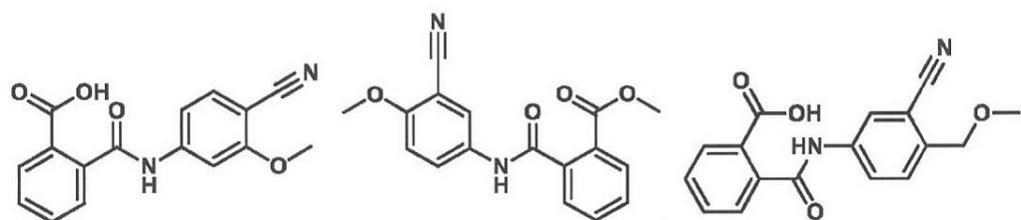
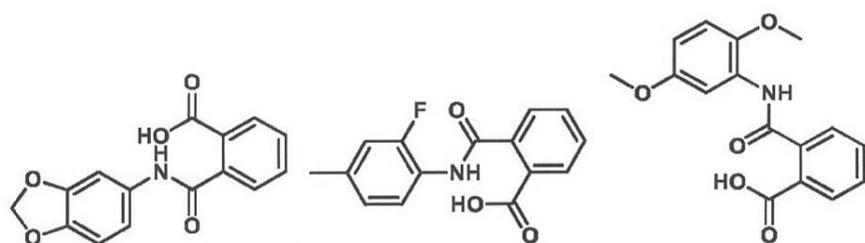
【 0 1 1 8 】
【 化 4 3 】



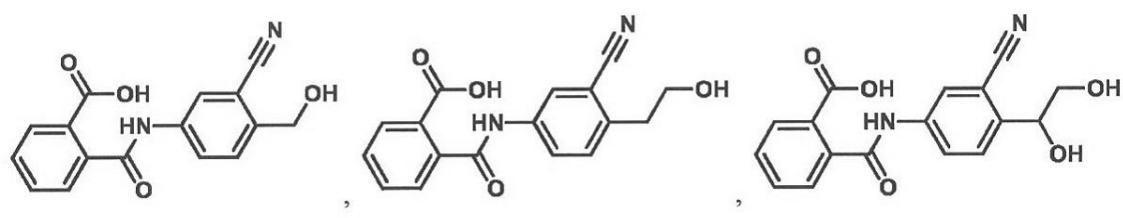
10



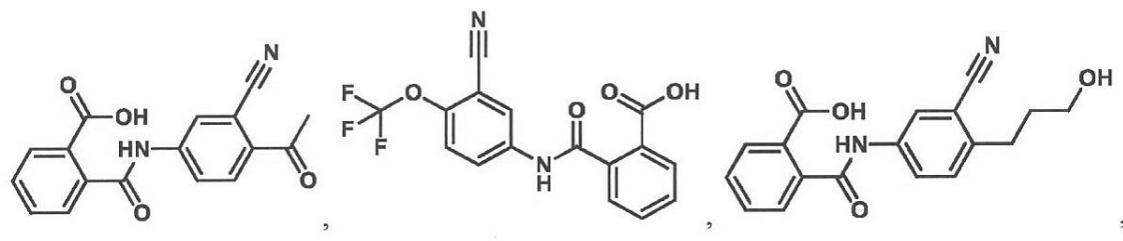
20



30

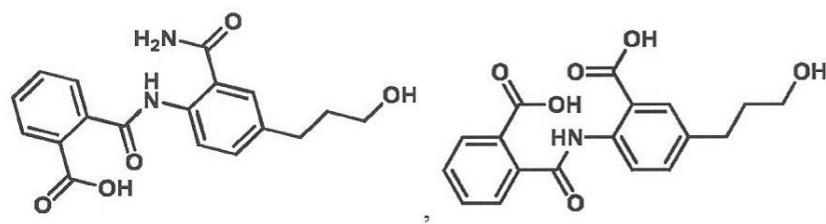
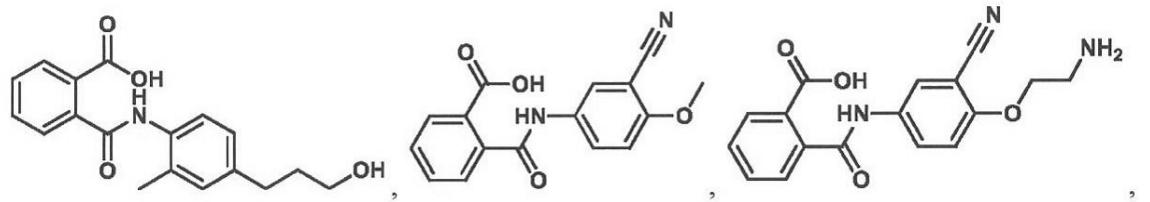
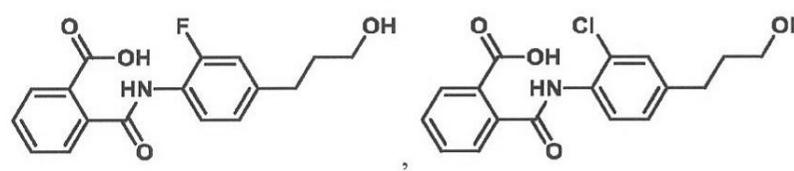
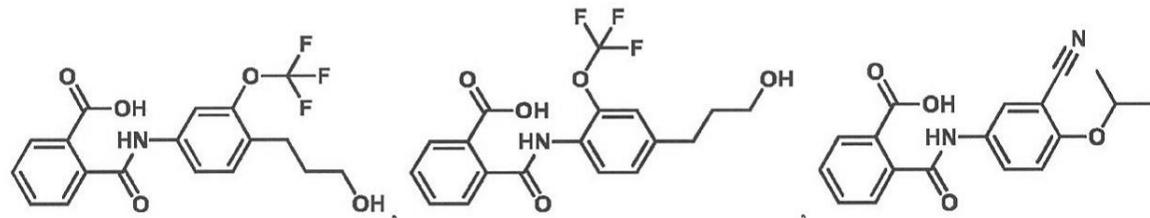
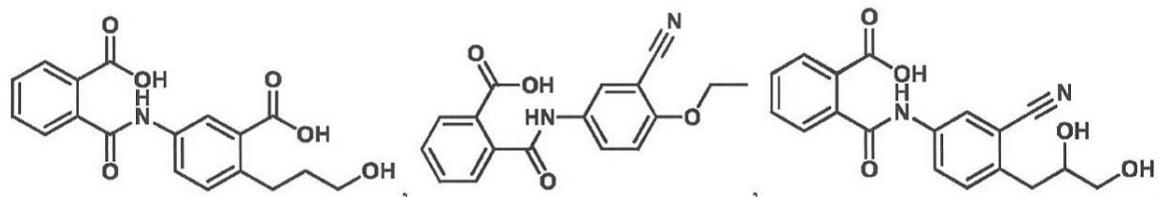
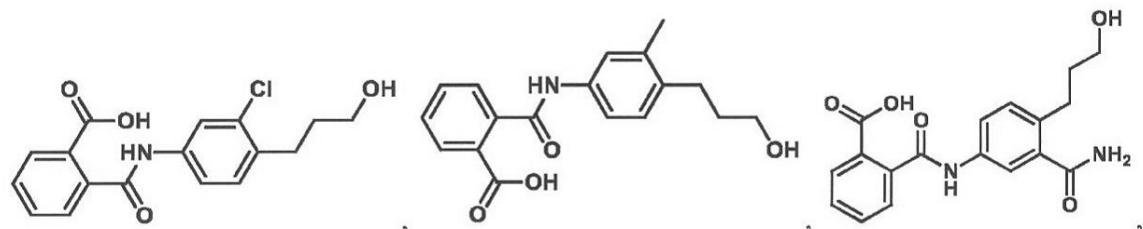
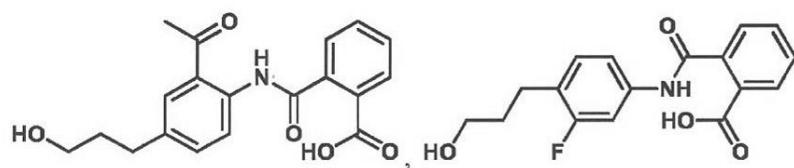
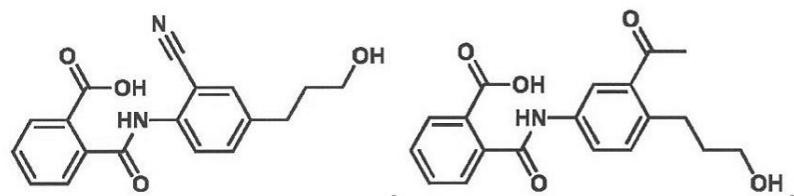


40



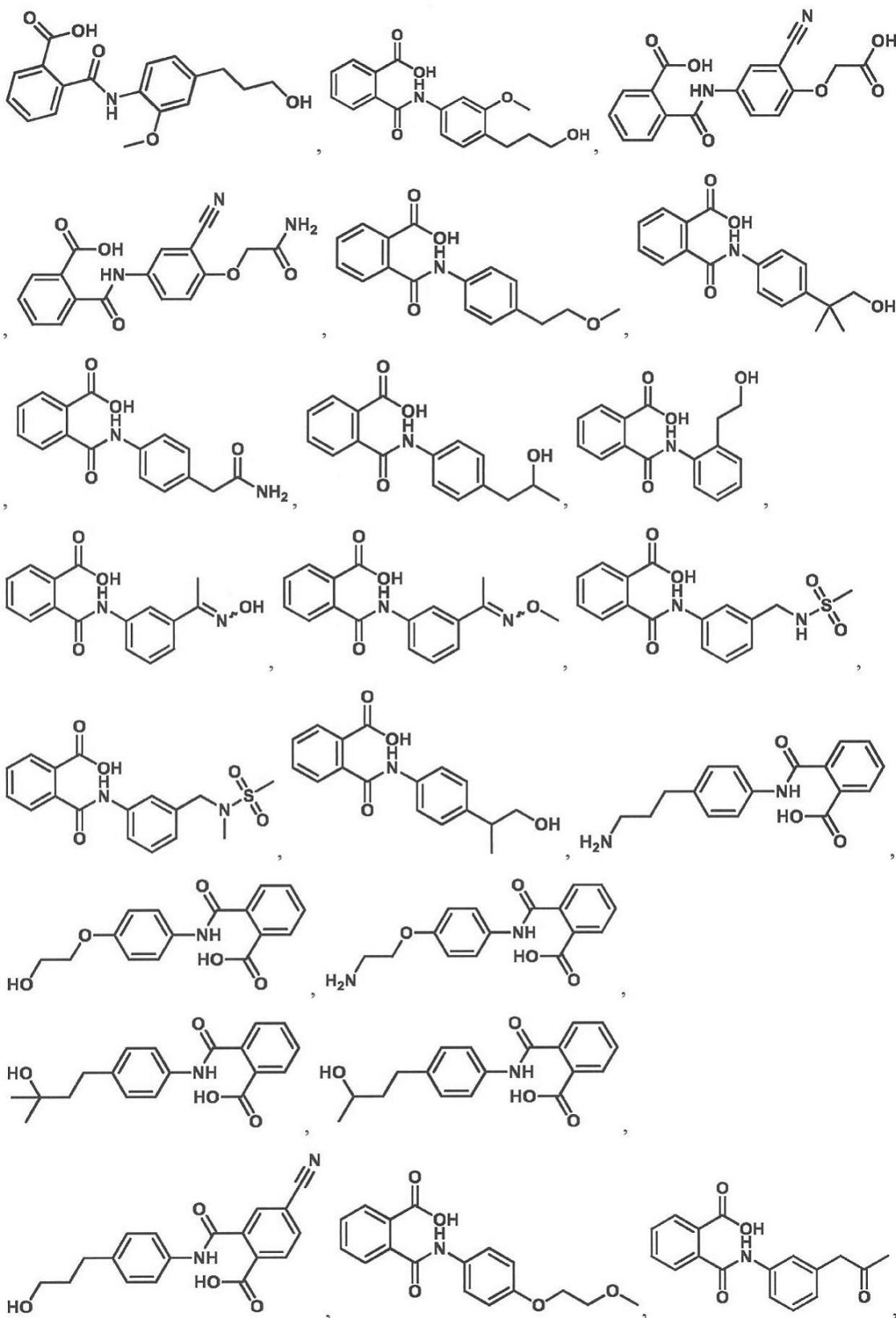
【 0 1 1 9 】

【化 4 4】



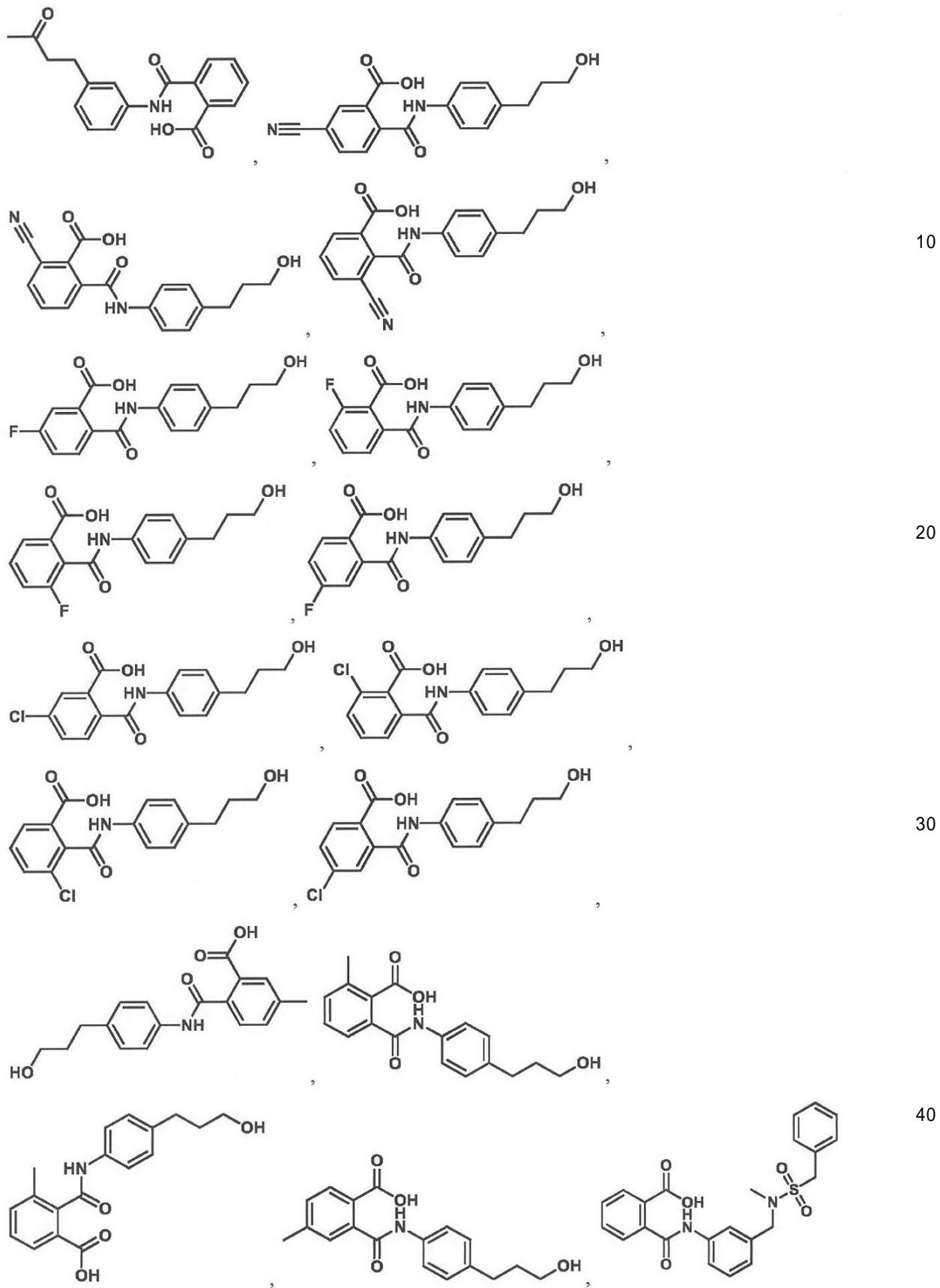
【 0 1 2 0 】

【化45】



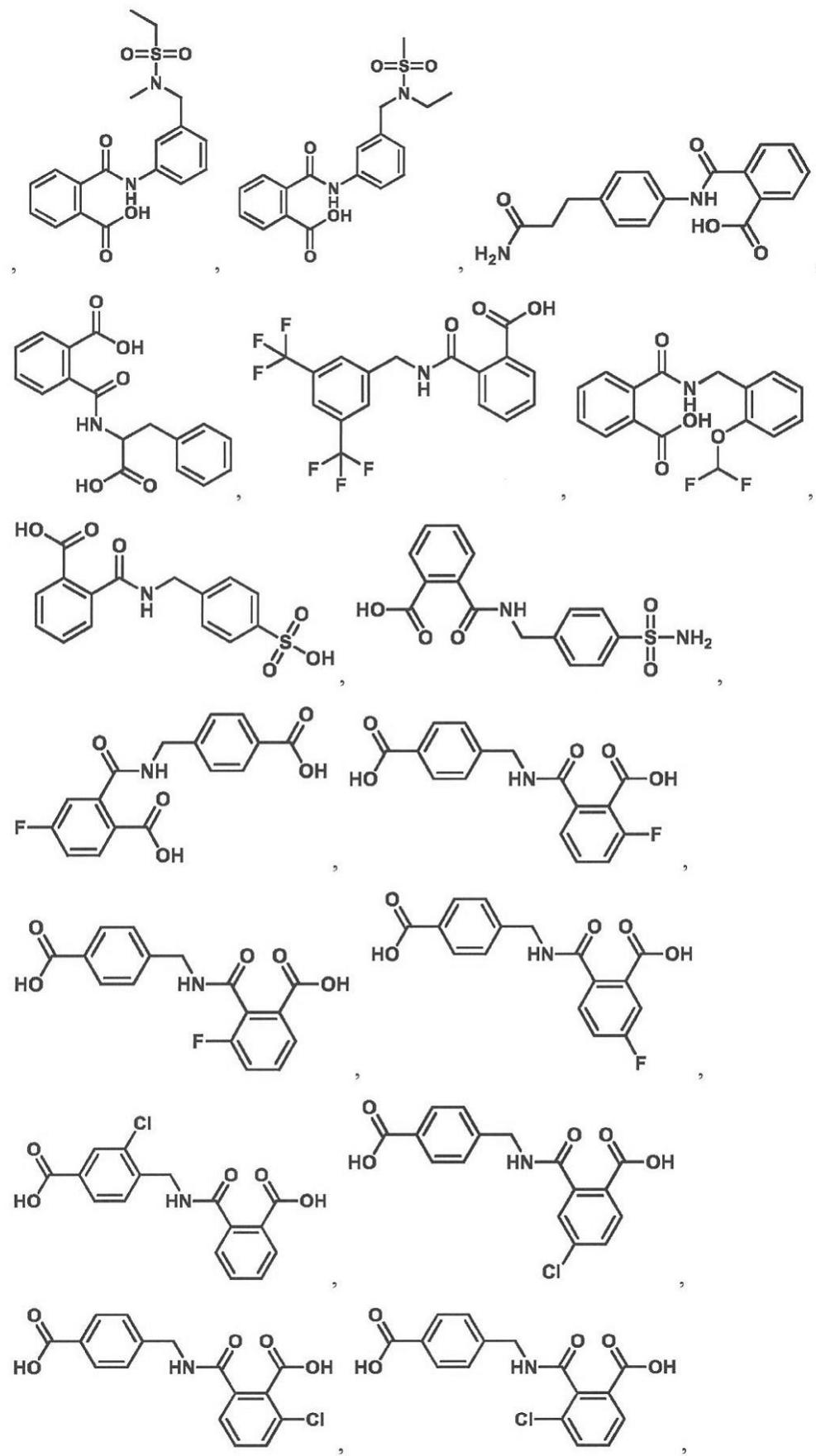
【0121】

【化46】



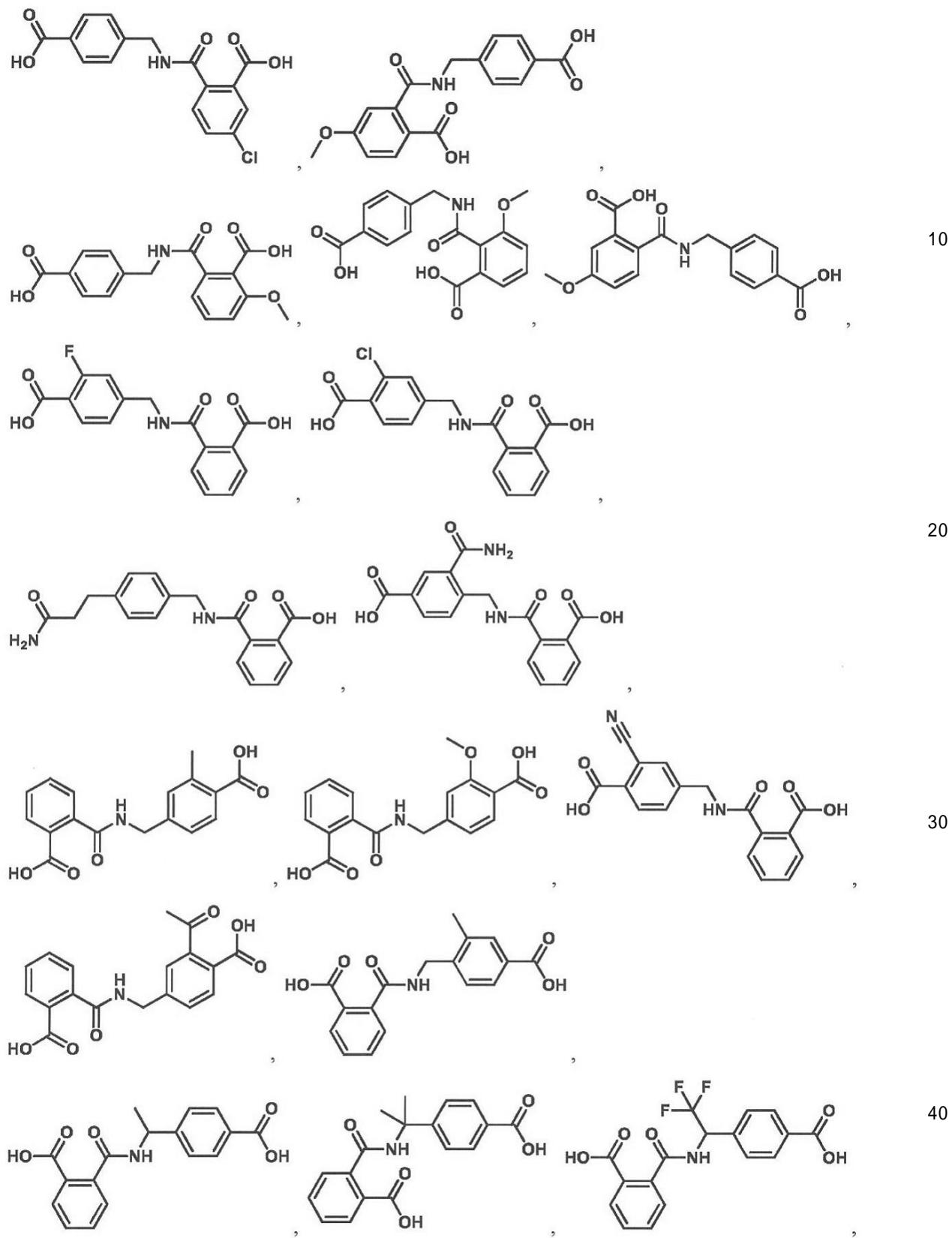
【0122】

【化 4 7】



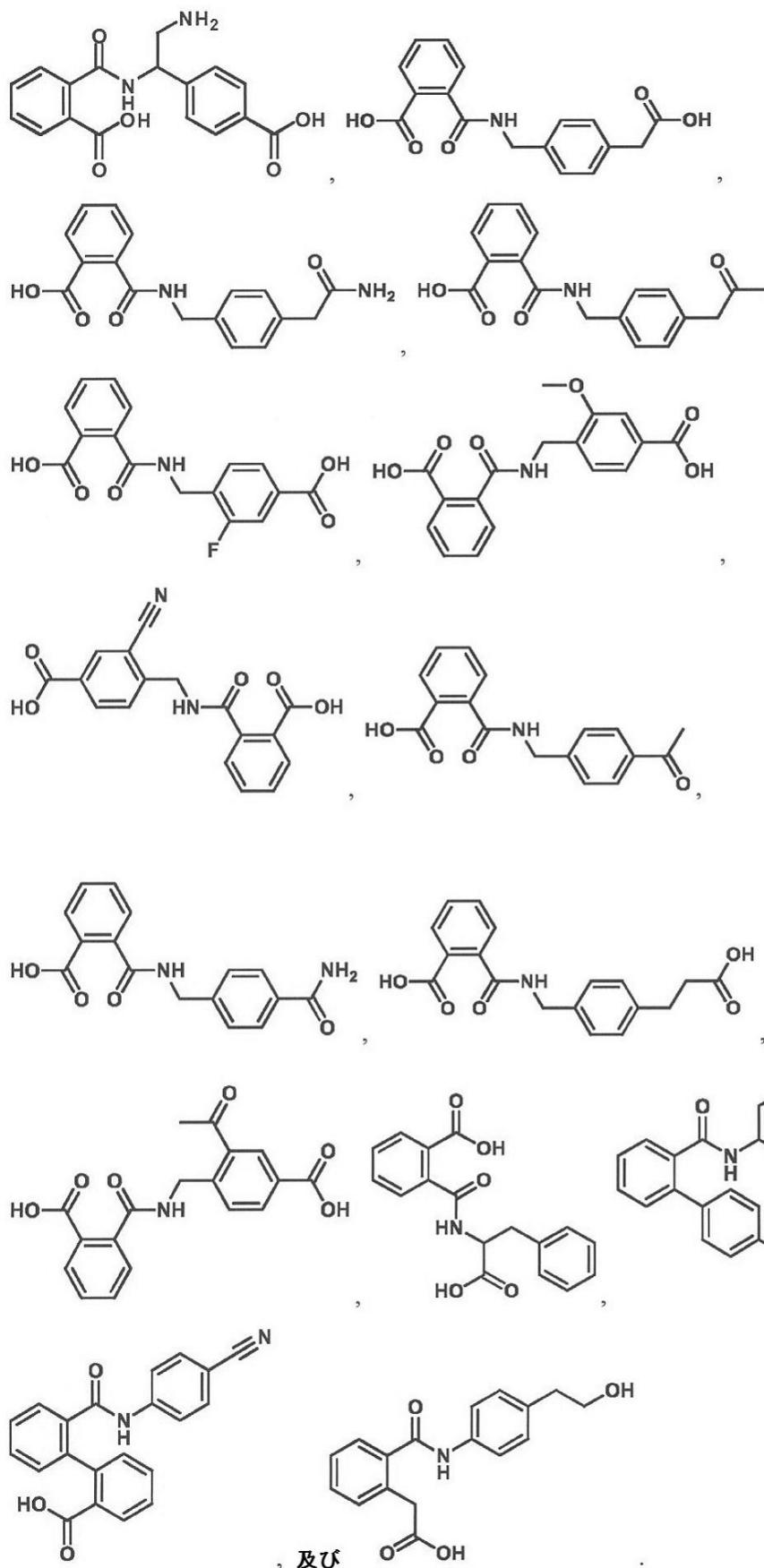
【 0 1 2 3 】

【化48】



【0124】

【化49】



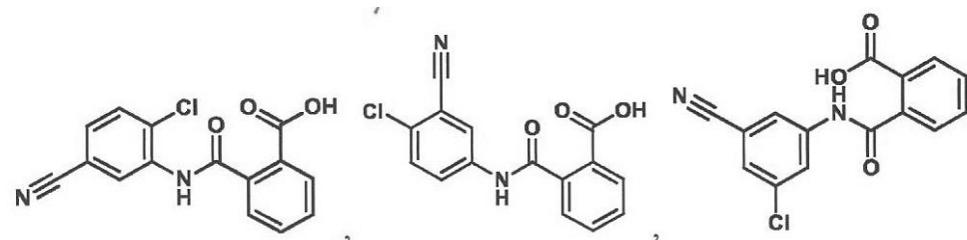
【0125】

別の態様において、本明細書には、次のものから選択される、式Iaの化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物

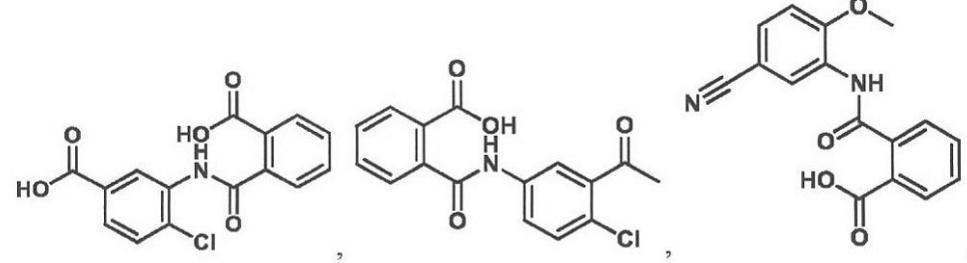
質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体が提供される：

【0126】

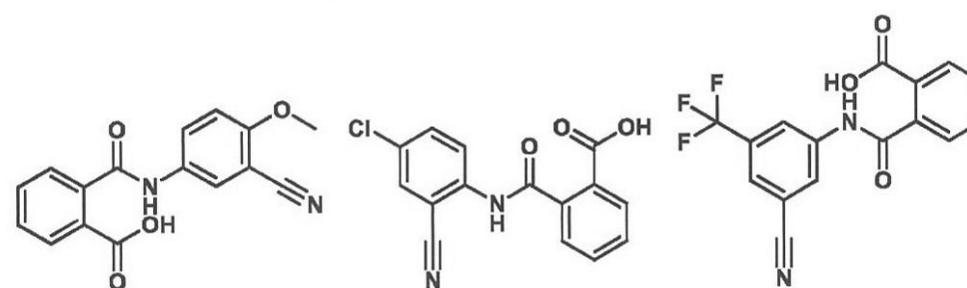
【化50】



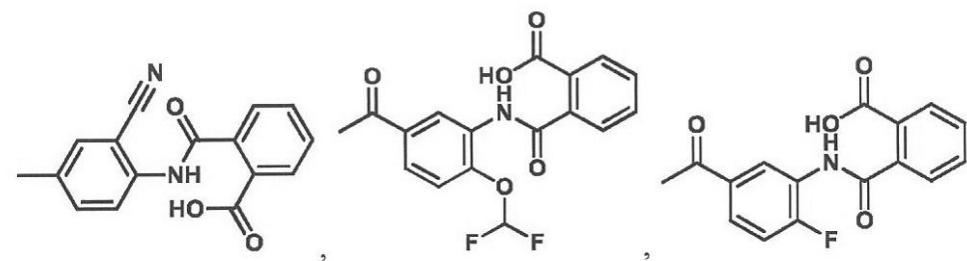
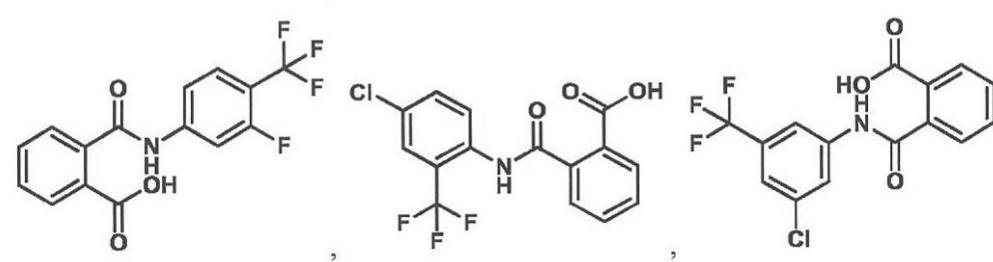
10



20



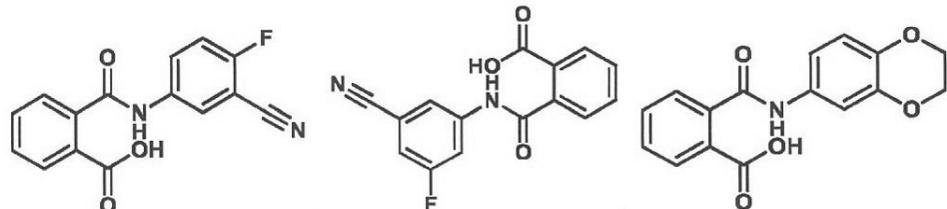
30



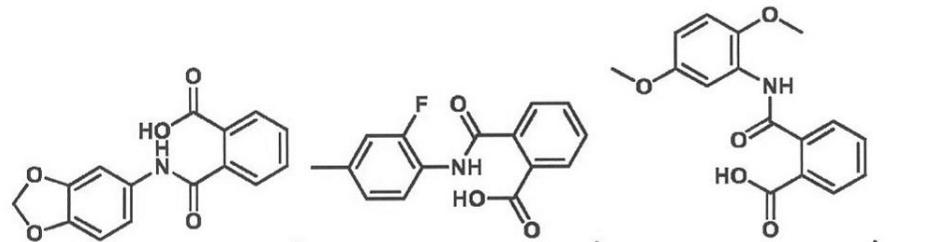
【0127】

40

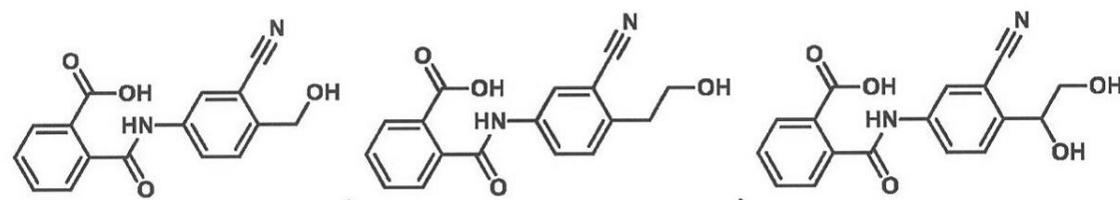
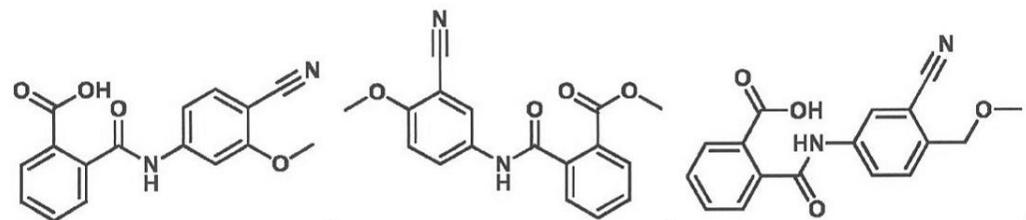
【化 5 1】



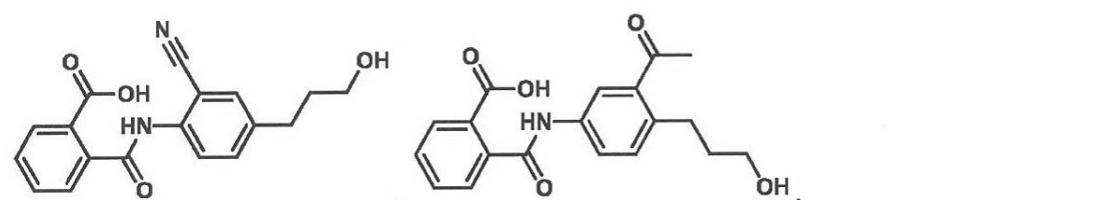
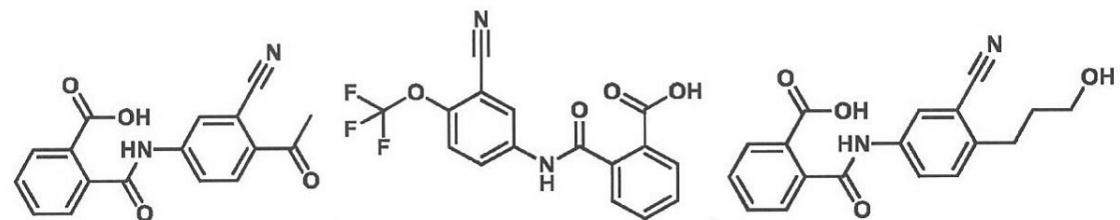
10



20



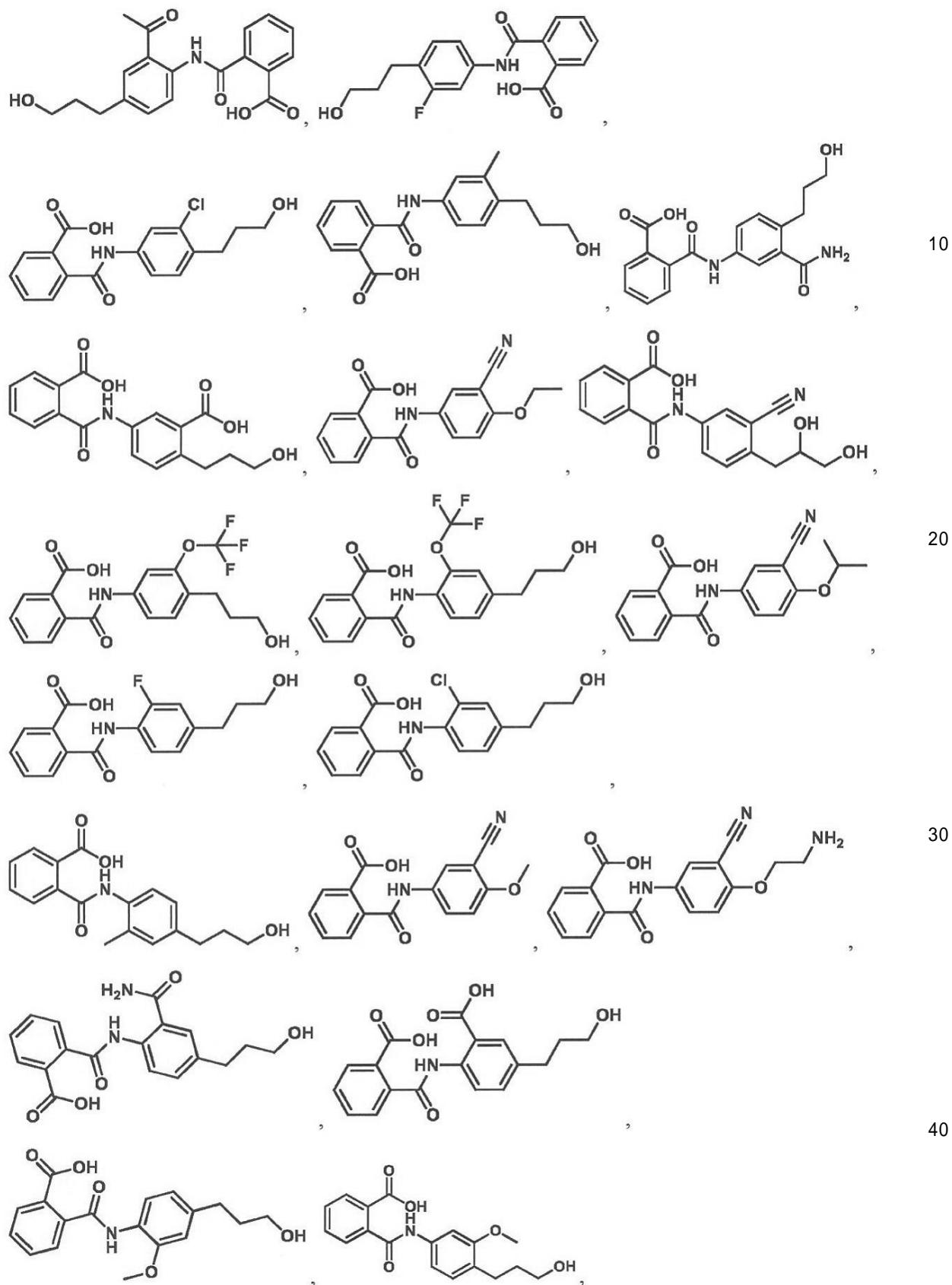
30



40

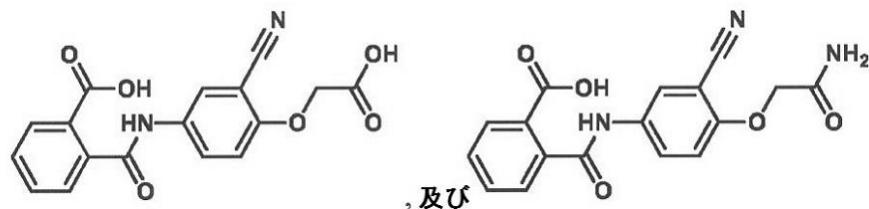
【 0 1 2 8 】

【化 5 2】



【0129】

【化53】

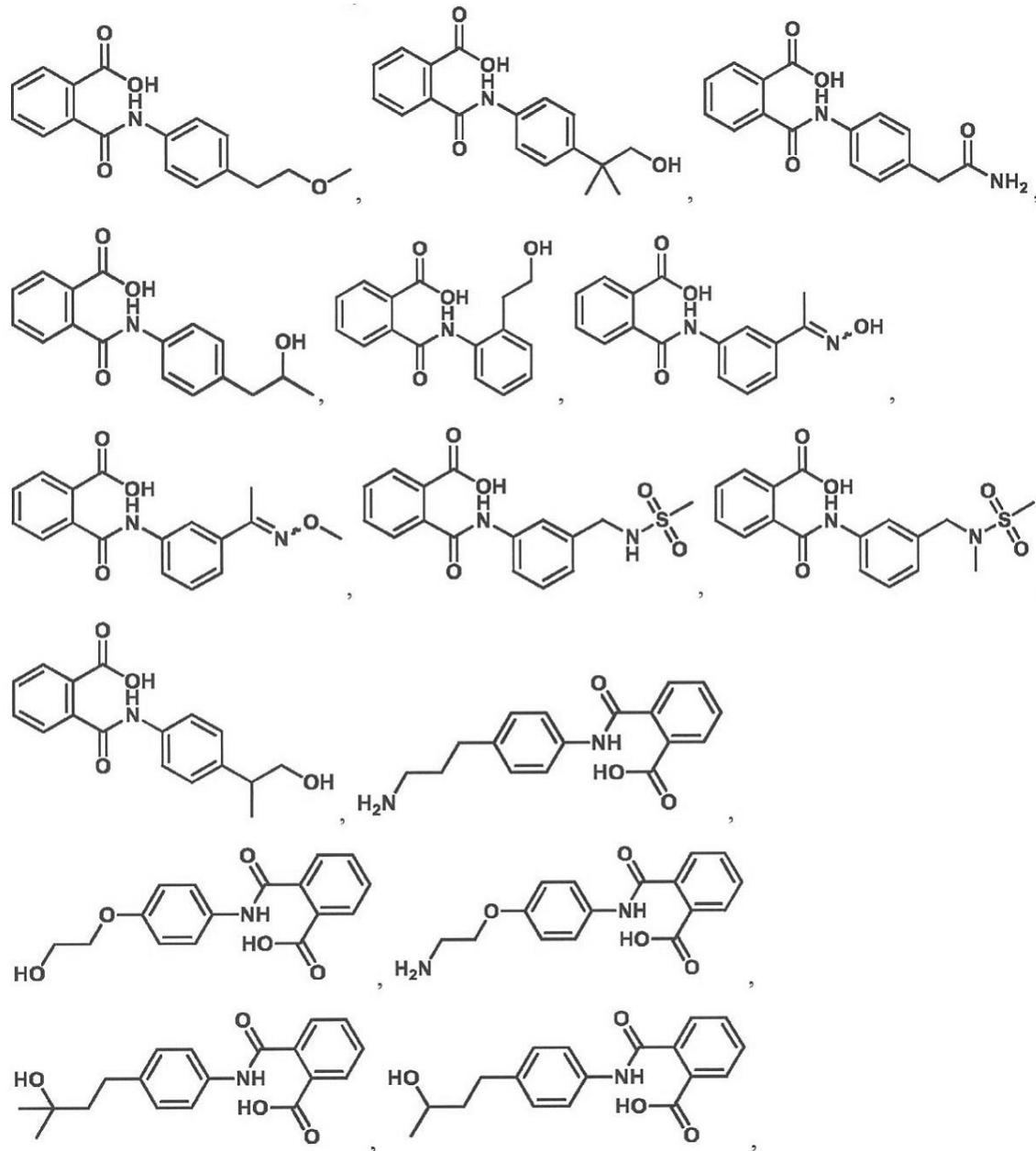


【0130】

別の態様において、本明細書には、次のものから選択される、式I bの化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体が提供される：

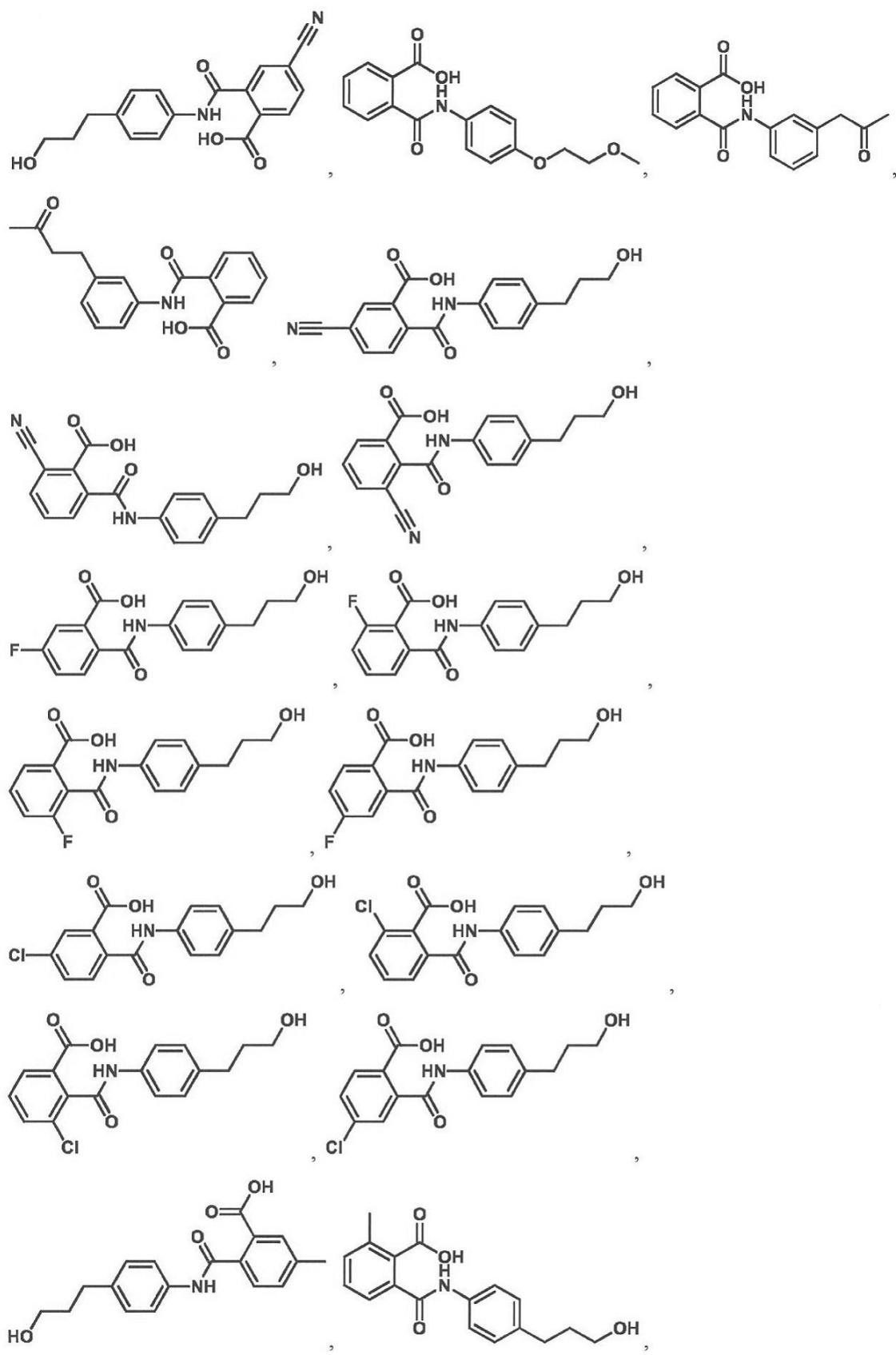
【0131】

【化54】



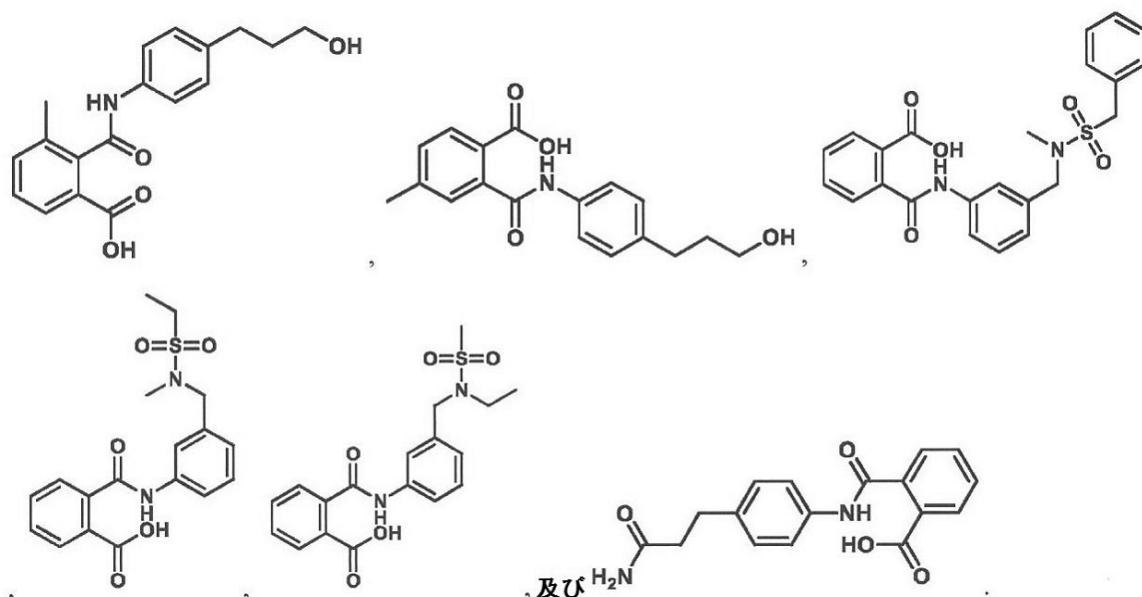
【0132】

【化 5 5】



【0133】

【化 5 6】



10

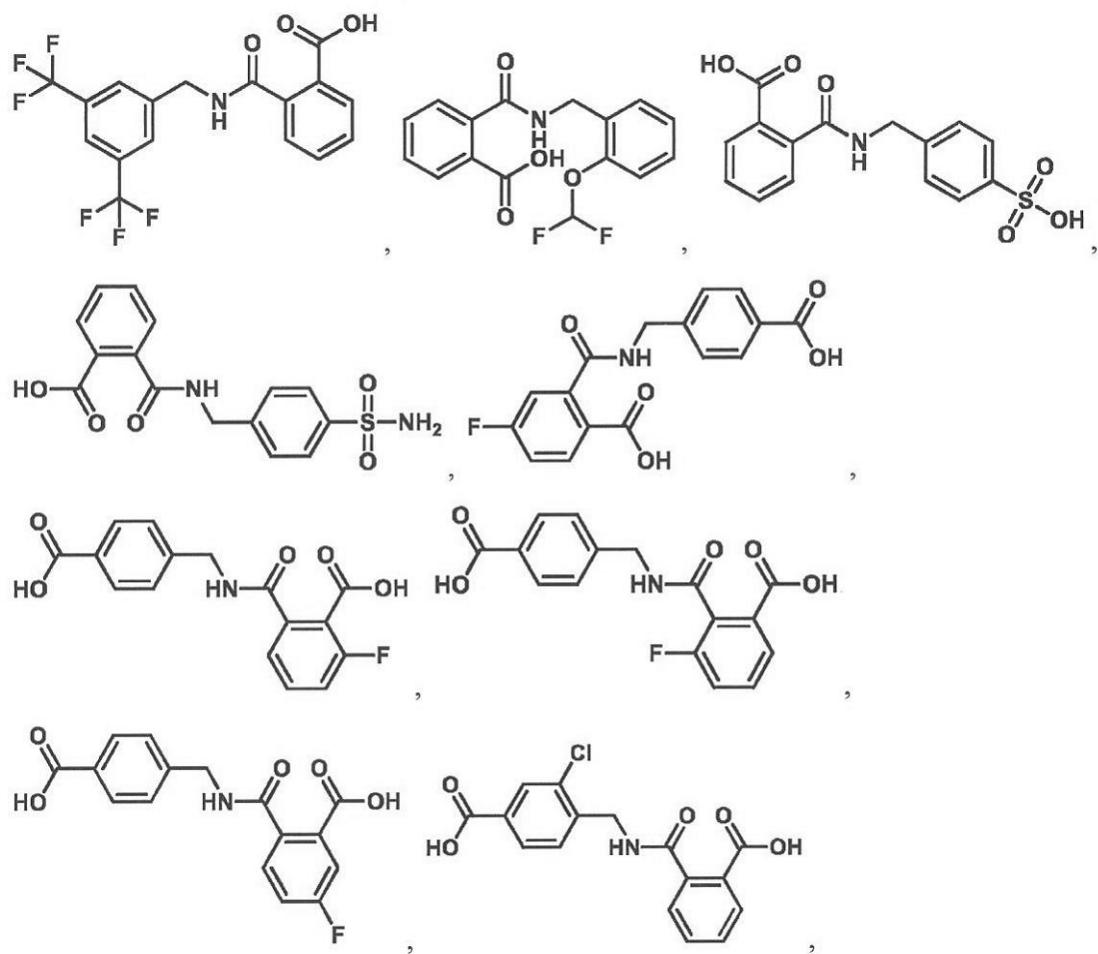
【0 1 3 4】

別の態様において、本明細書には、次のものから選択される、式Icの化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体が提供される：

20

【0 1 3 5】

【化 5 7】



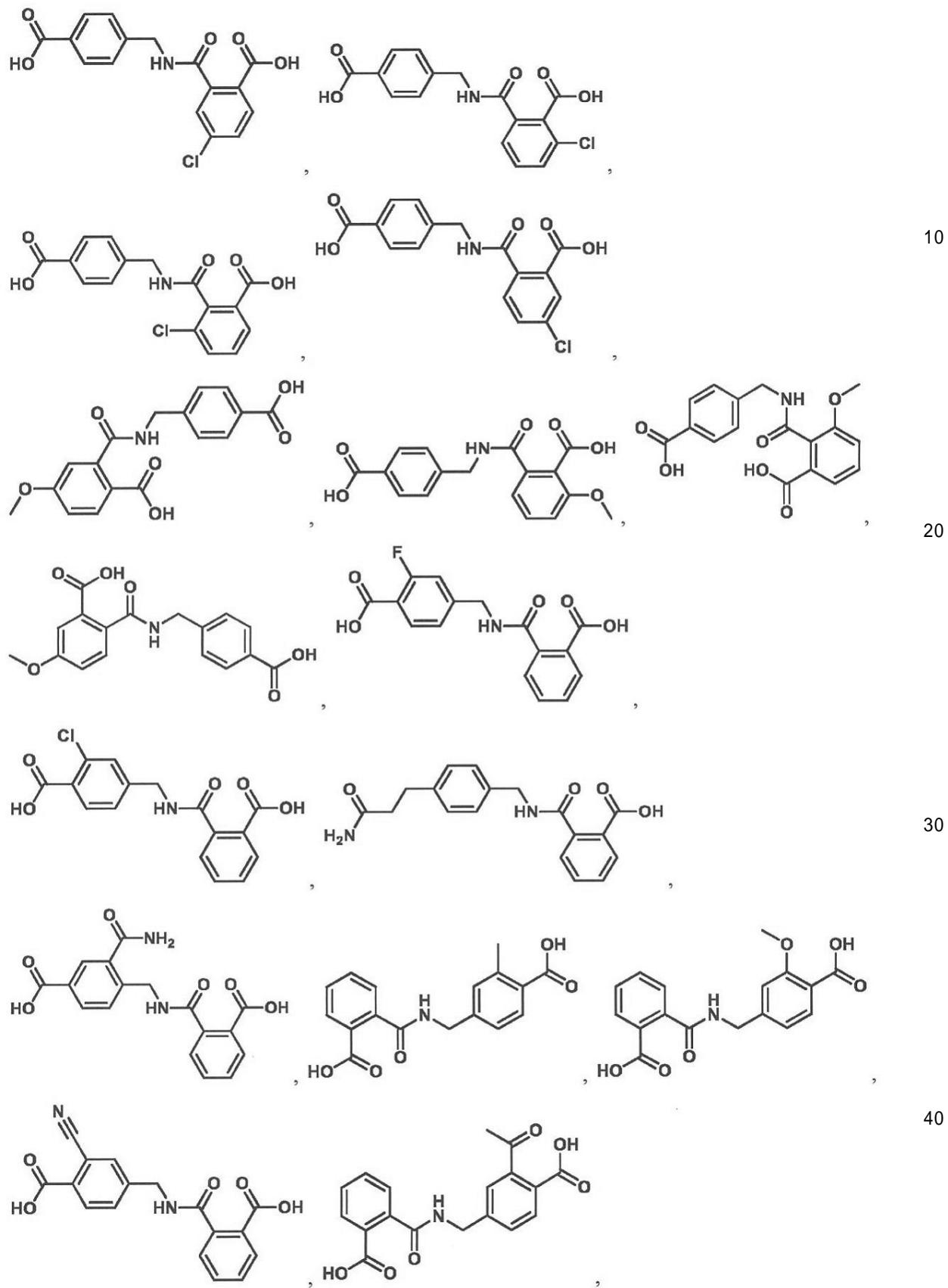
30

【0 1 3 6】

40

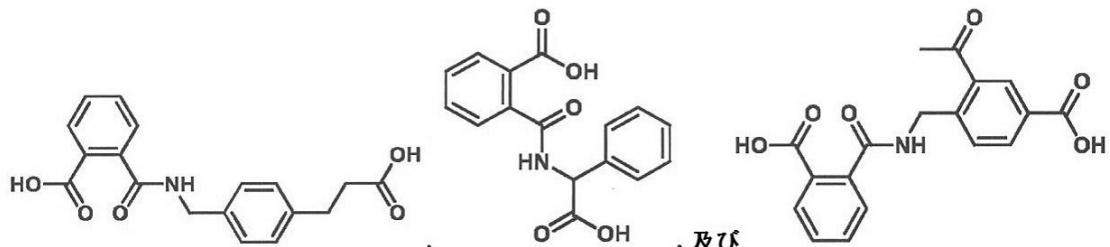
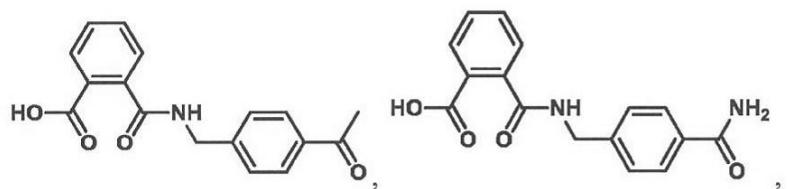
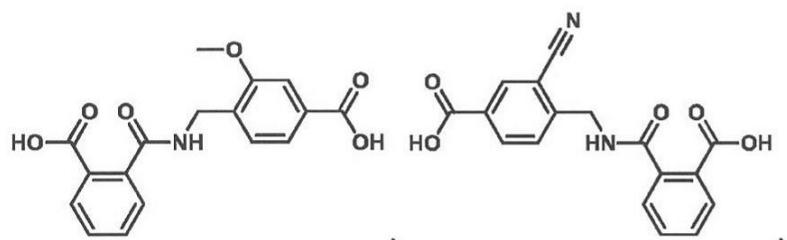
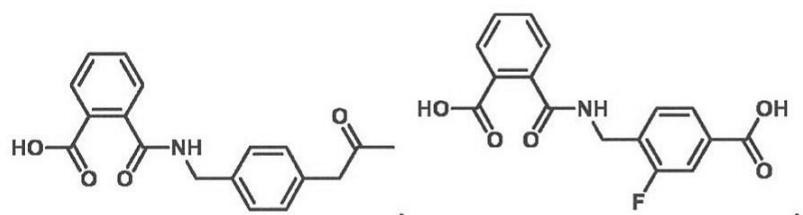
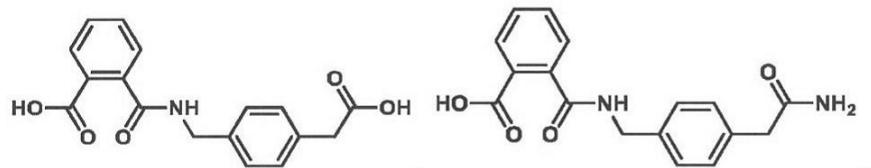
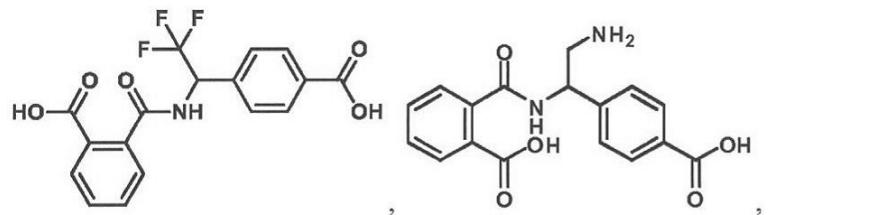
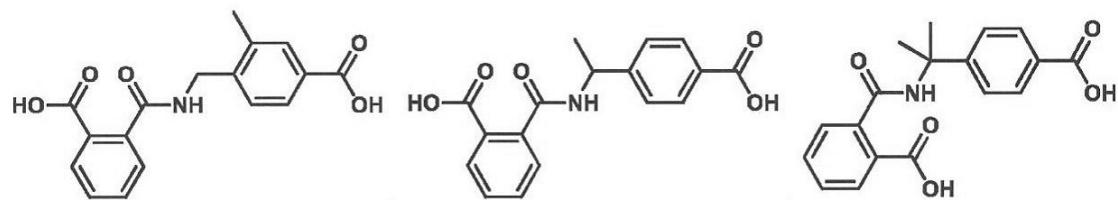
50

【化 5 8】



【 0 1 3 7 】

【化 5 9】

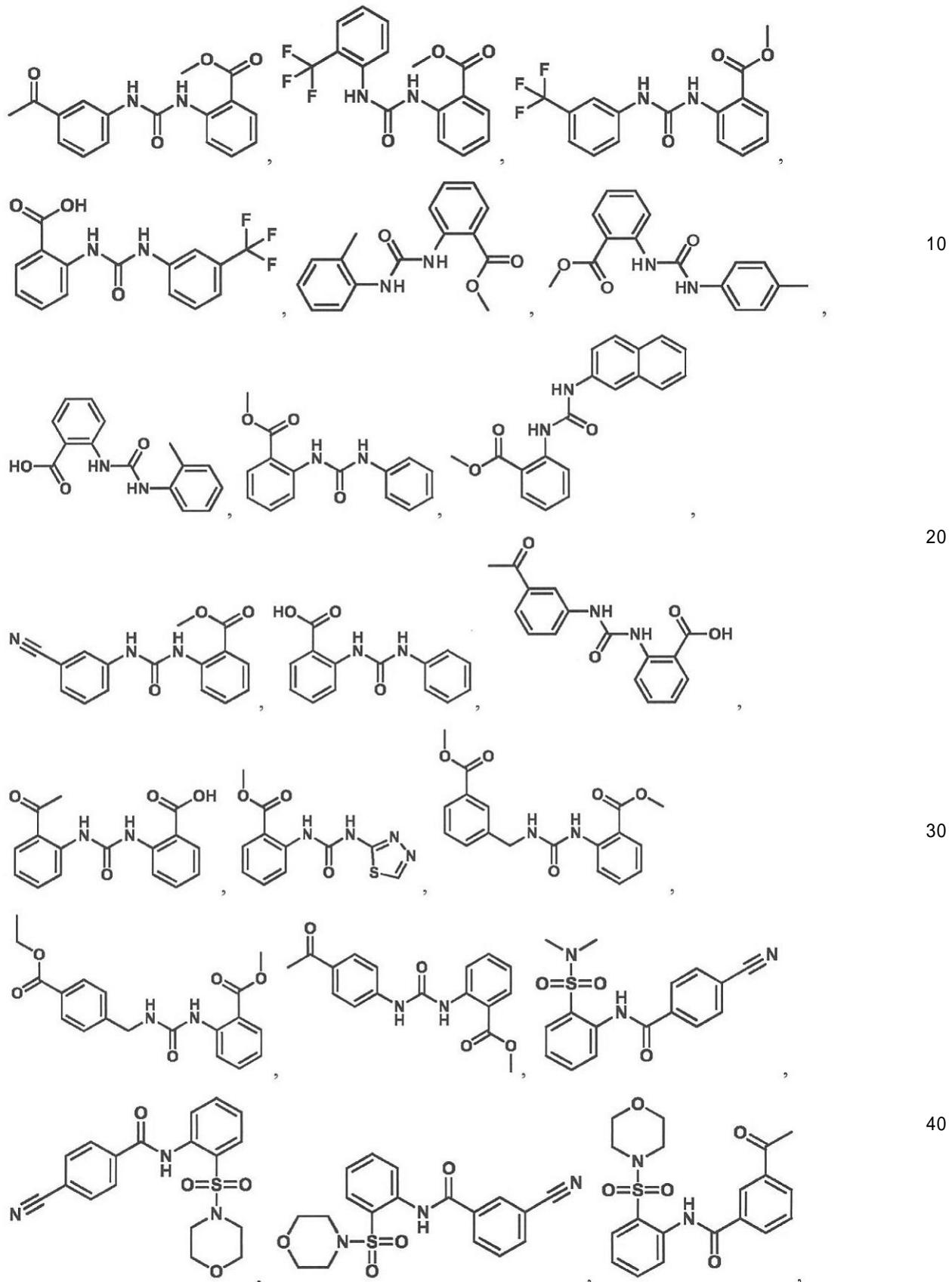


【0138】

別の態様において、本明細書には、次のものから選択される、式IIの化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体が提供される：

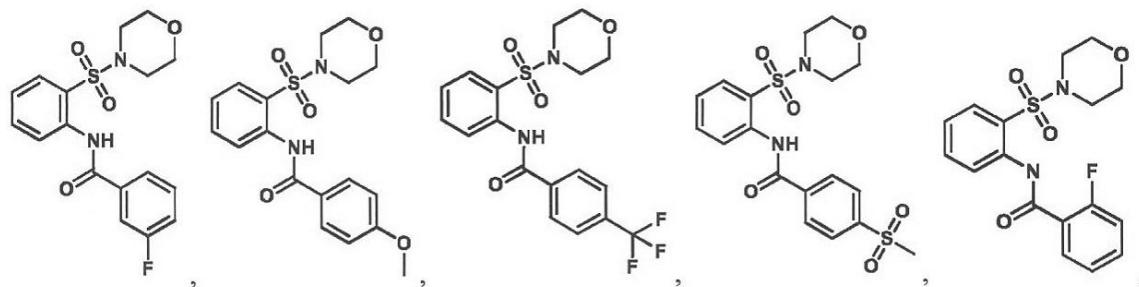
【0139】

【化 6 0】

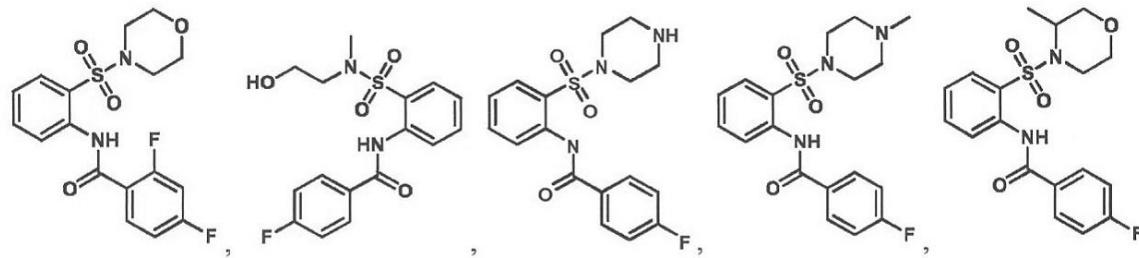


【0140】

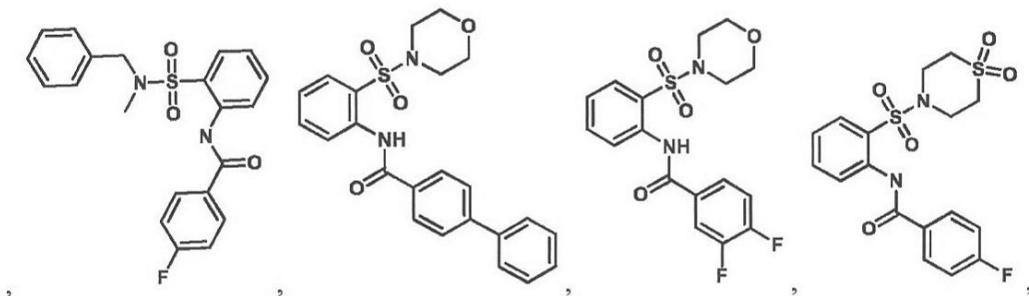
【化 6 1】



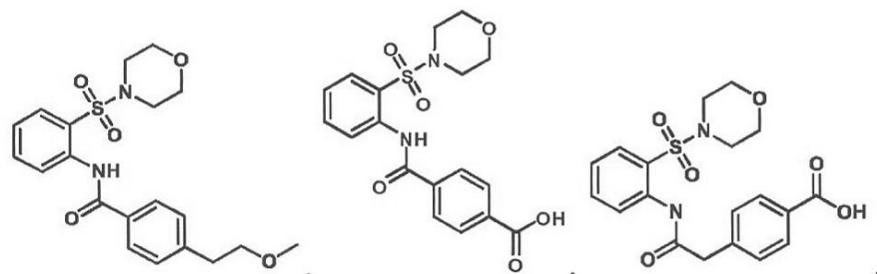
10



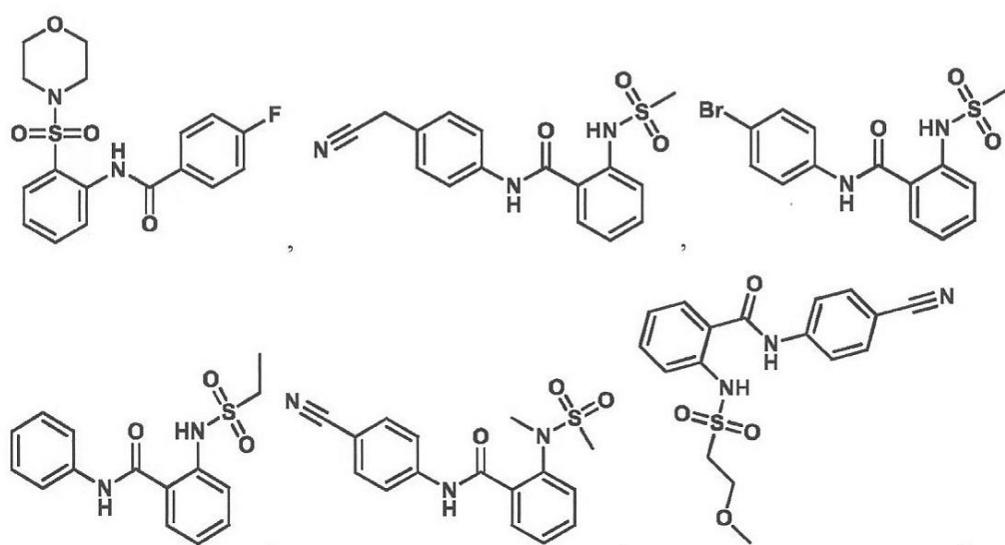
20



30

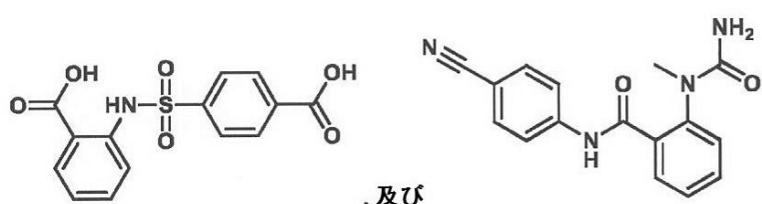
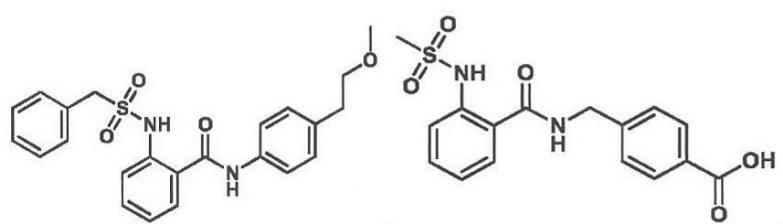
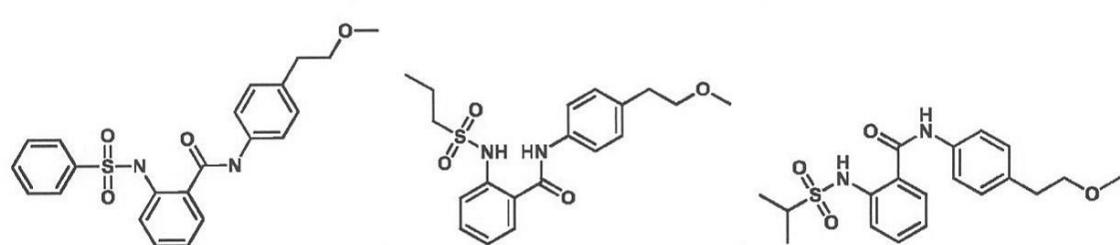
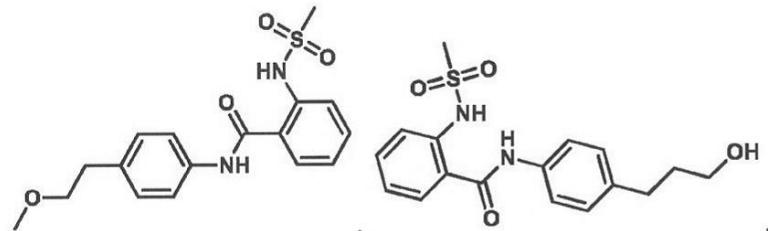
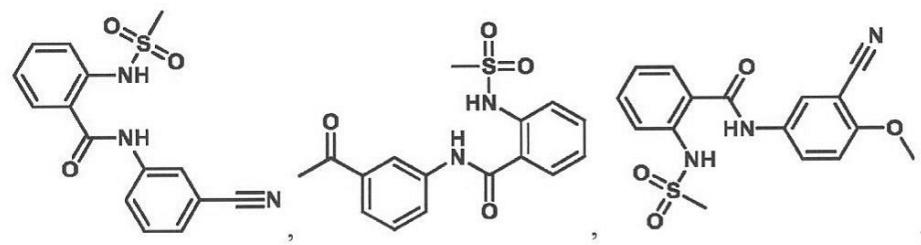


40



【 0 1 4 1 】

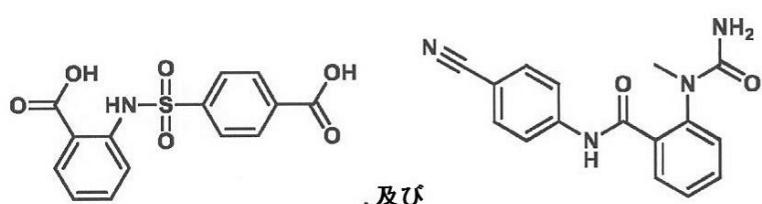
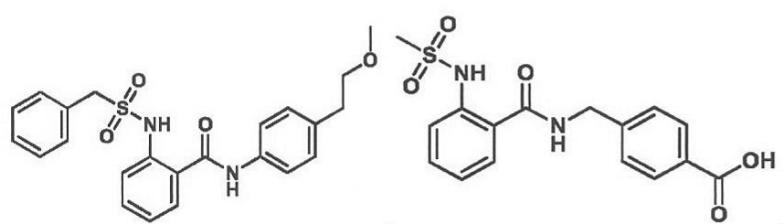
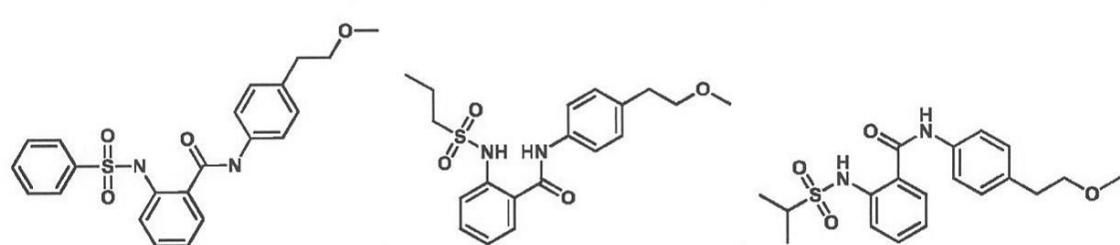
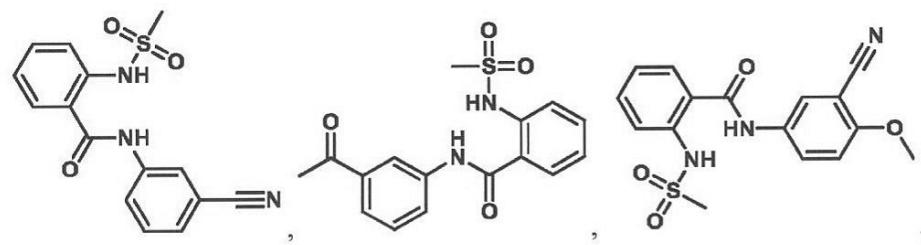
【化 6 2】



【0142】

別の態様において、本明細書には、次のものから選択される、式 I I a の化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N - オキシド、立体異性体、又は異性体が提供される：

【0143】



【0142】

別の態様において、本明細書には、次のものから選択される、式 I I a の化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N - オキシド、立体異性体、又は異性体が提供される：

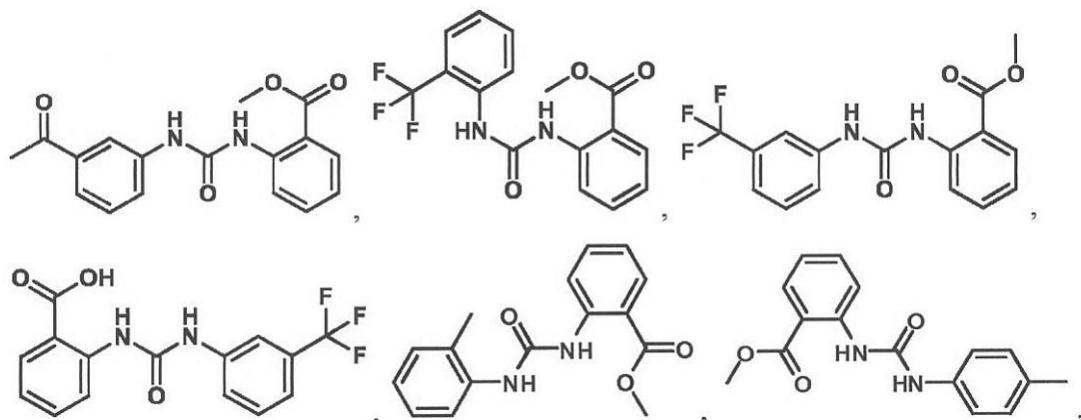
【0143】

10

20

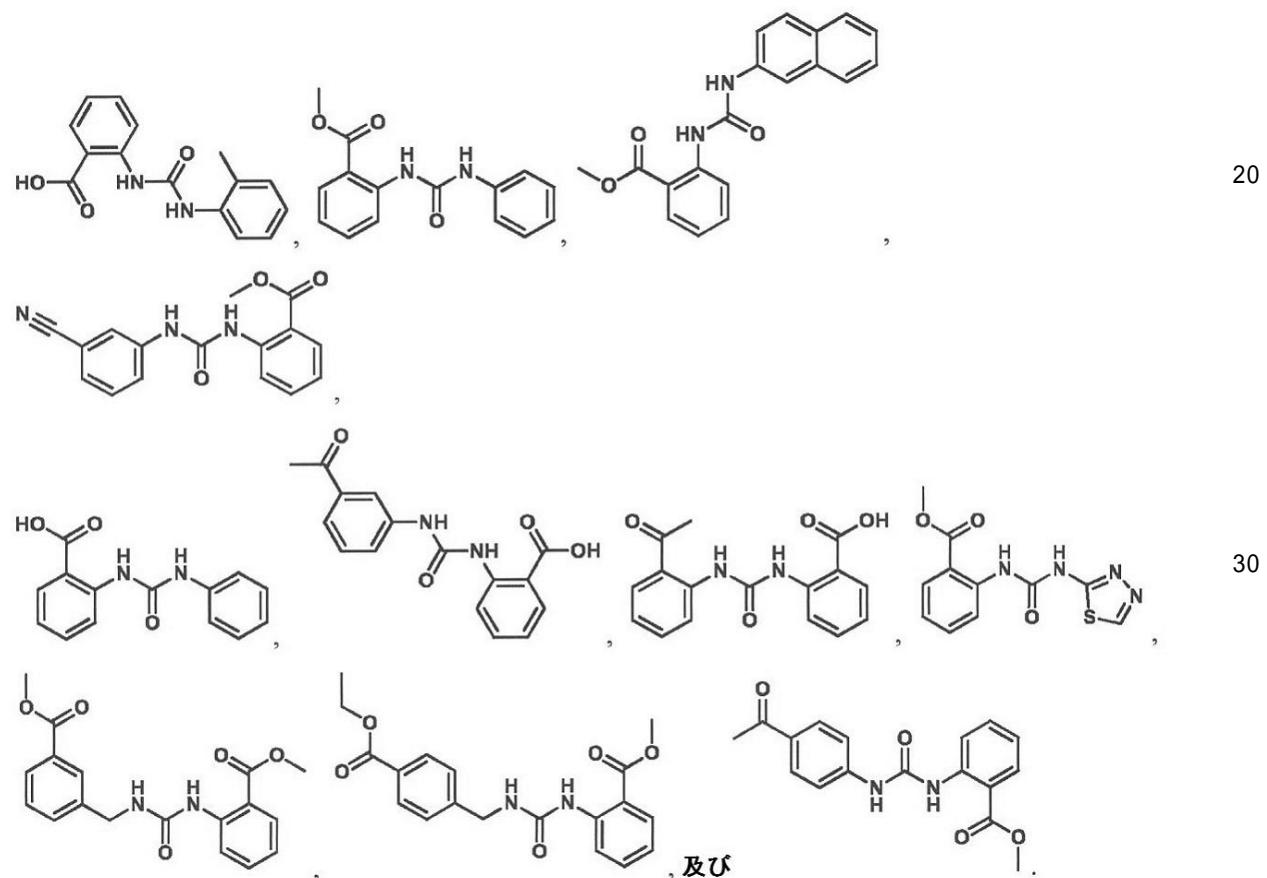
30

【化63】



【0144】

【化64】



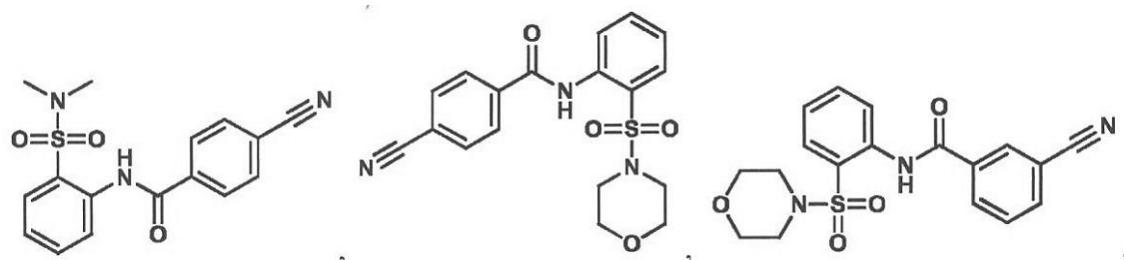
【0145】

別の態様において、本明細書には、次のものから選択される、式IIbの化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体が提供される：

【0146】

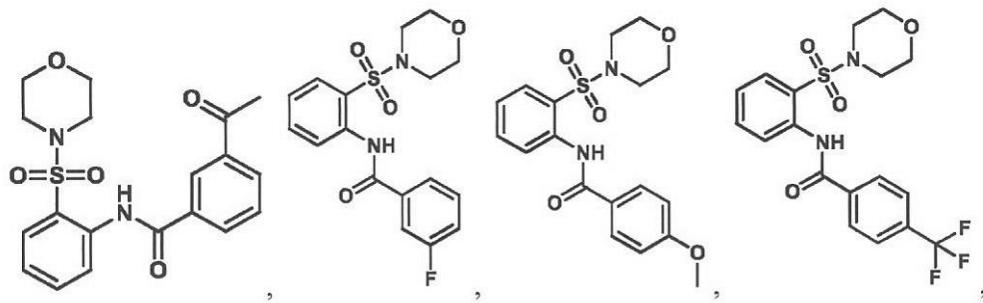
40

【化 6 5】

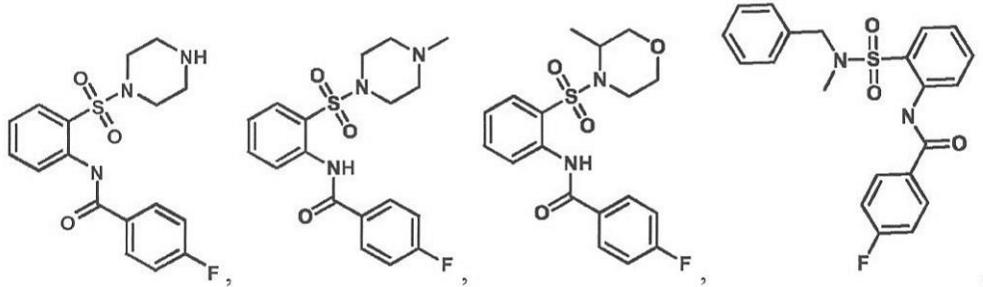
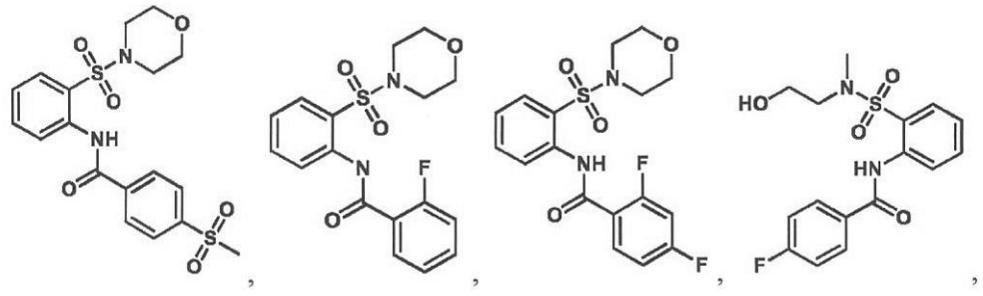


【 0 1 4 7 】

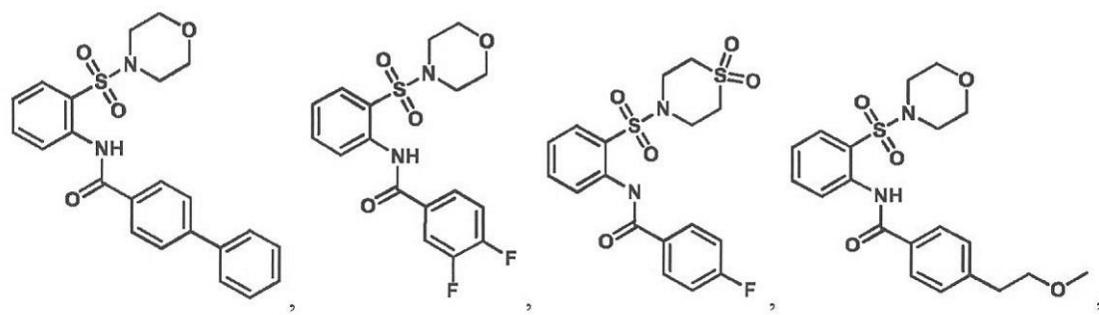
【化 6 6】



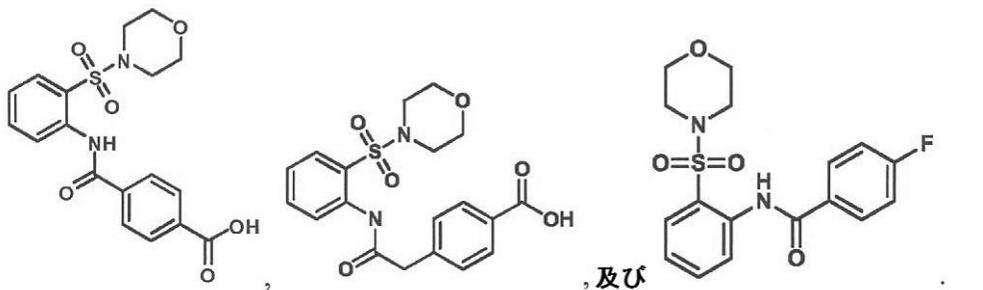
10



20



30



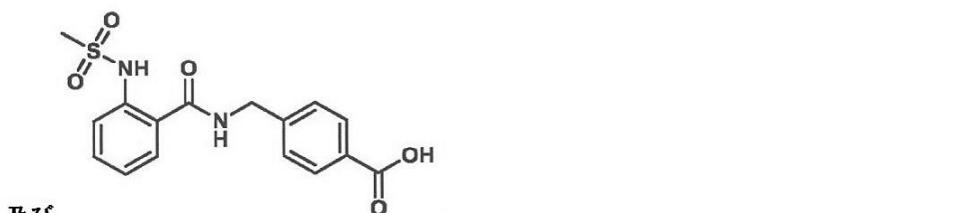
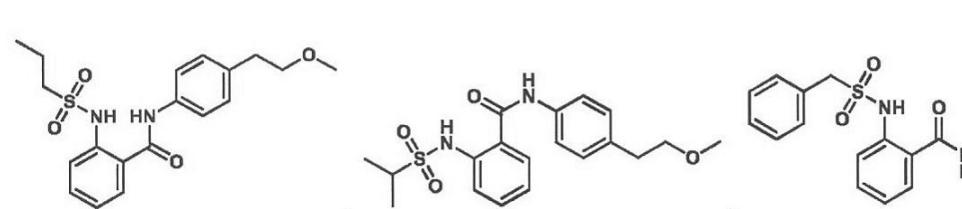
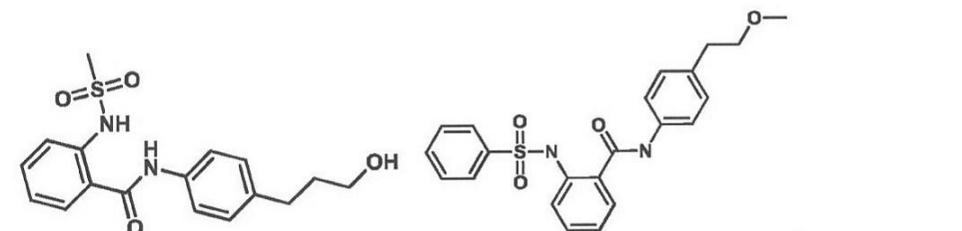
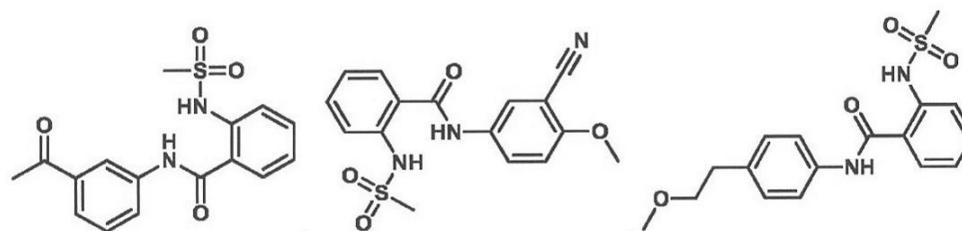
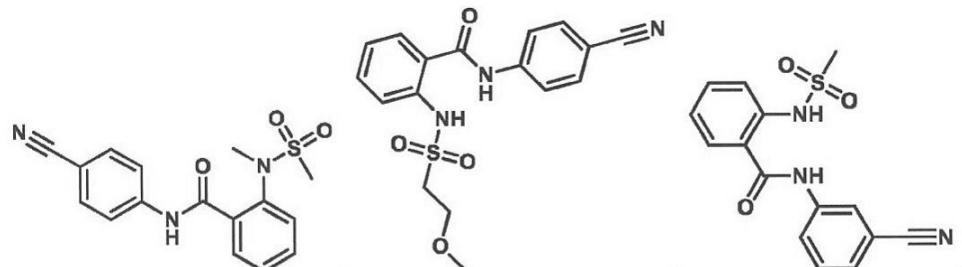
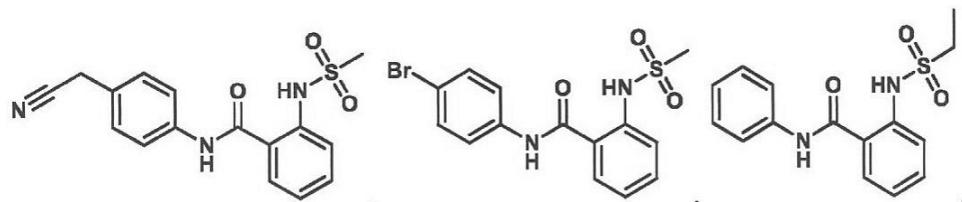
40

【0148】

別の態様において、本明細書には、次のものから選択される、式IIcの化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体が提供される：

【0149】

【化 6 7】



【 0 1 5 0 】

別の態様において、本明細書には、次のものから選択される、式 I II I の化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N - オキシド、立体異性体、又は異性体が提供される：

【 0 1 5 1 】

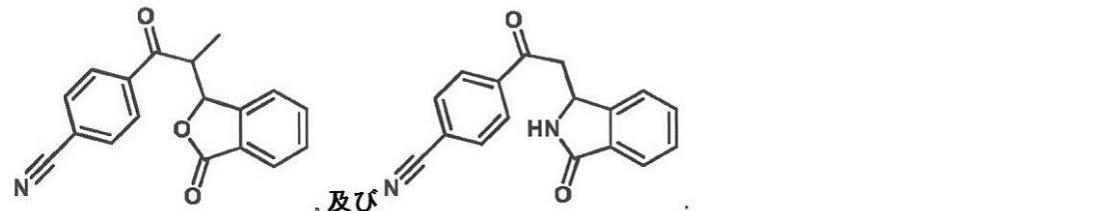
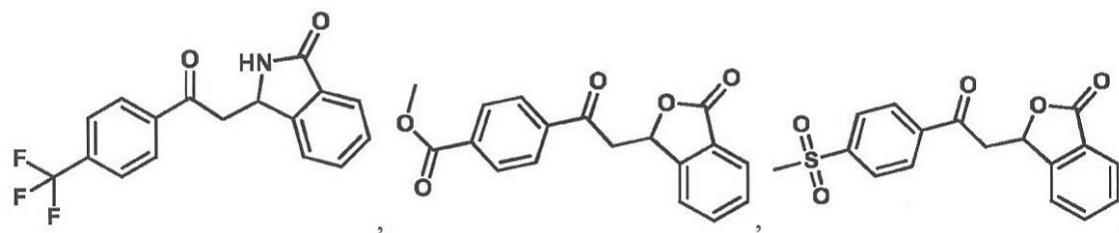
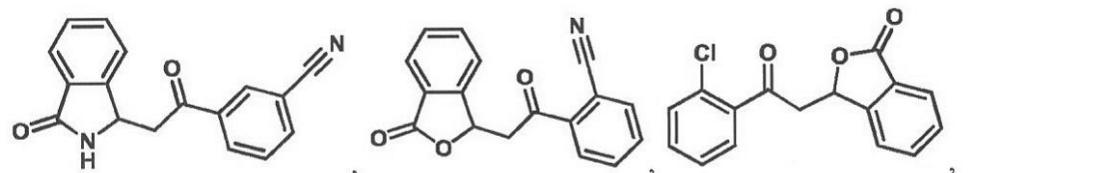
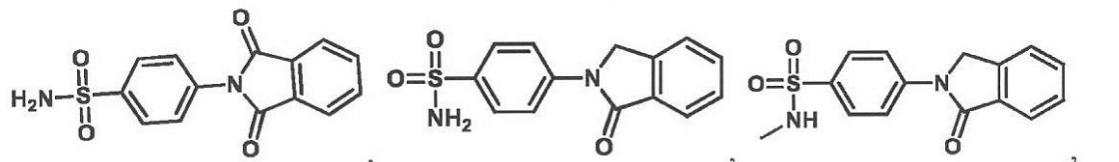
10

20

30

40

【化 6 8】

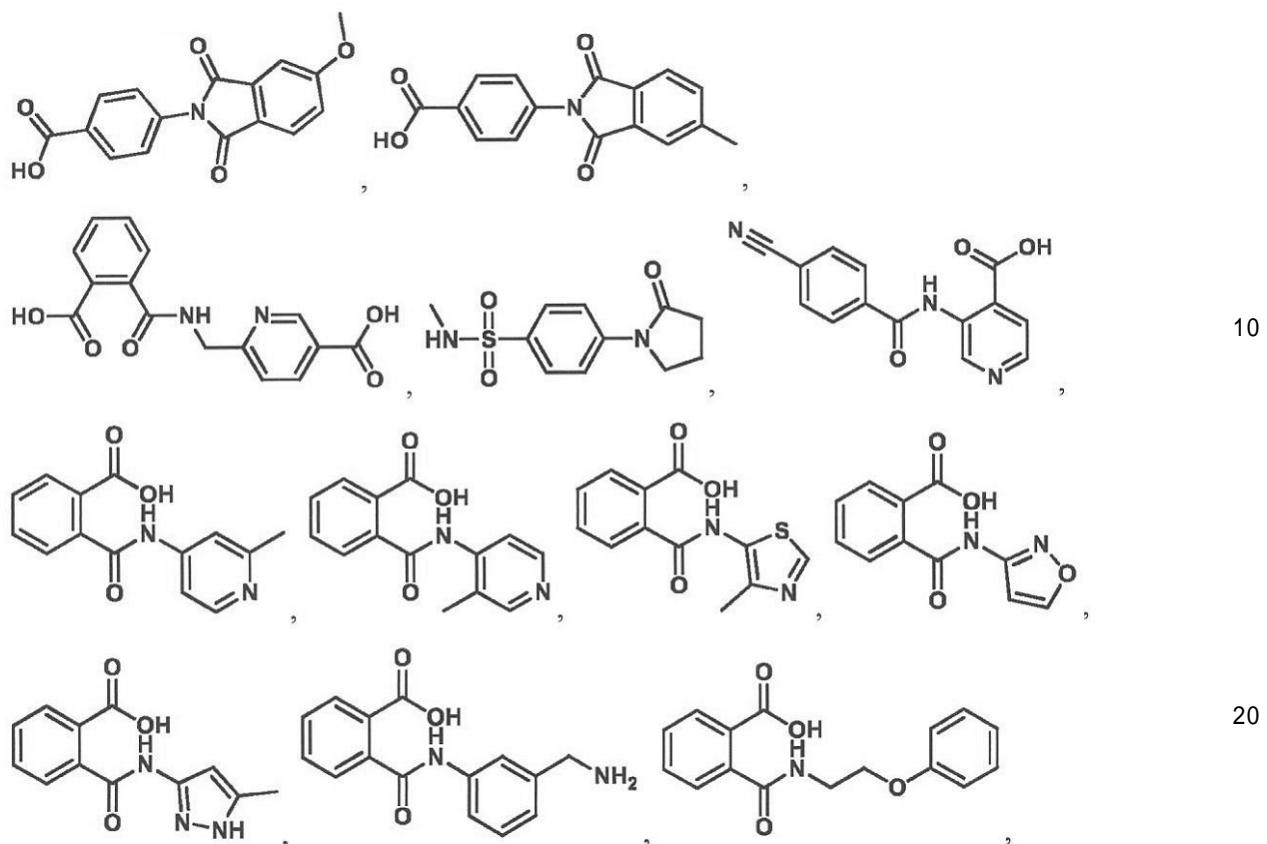


【0152】

別の態様において、本明細書には、次のものから選択される、化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体が提供される：

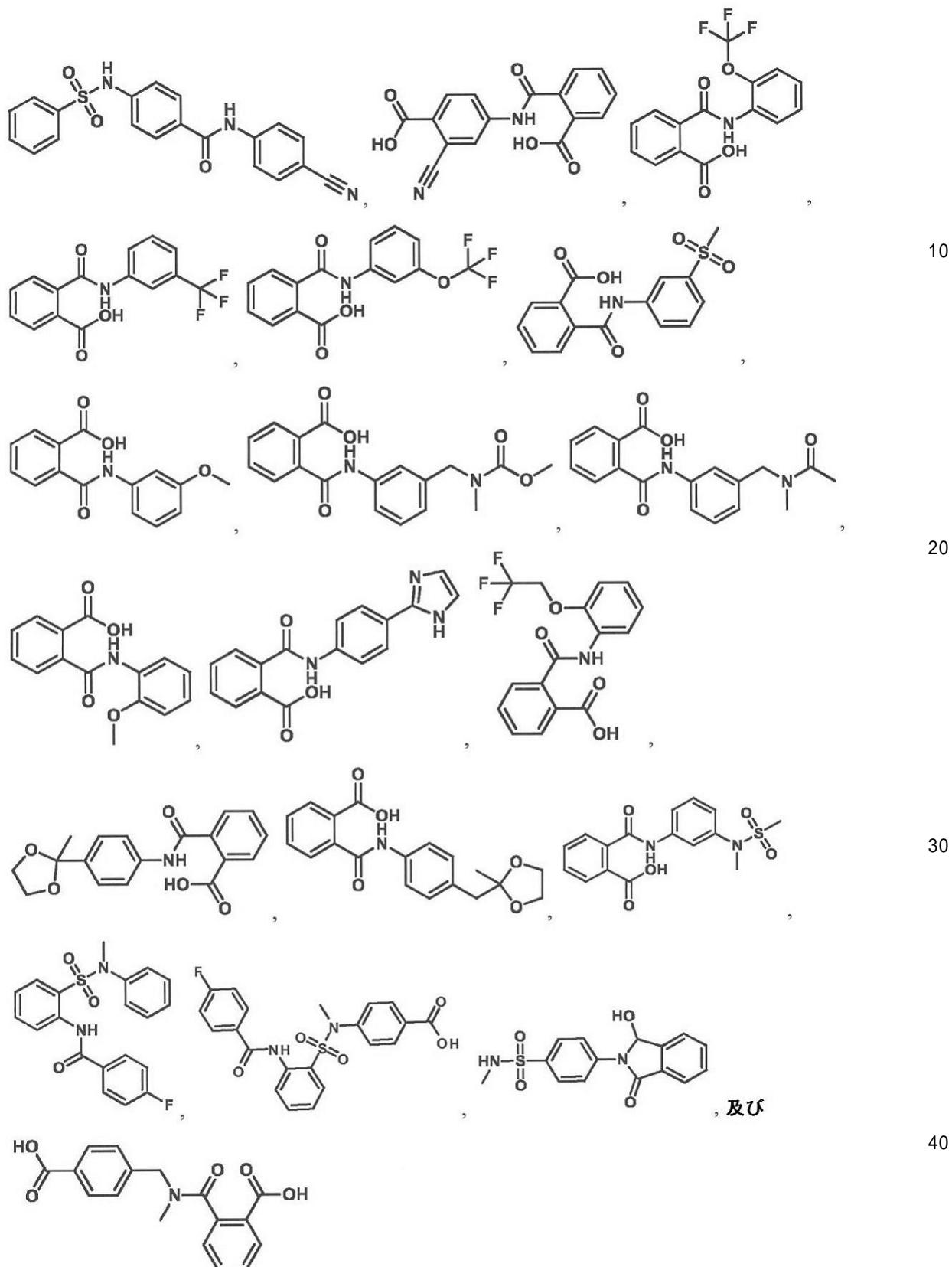
【0153】

【化 6 9】



【 0 1 5 4 】

【化 7 0】



【0155】

1つの態様において、本明細書には、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、n-オキシド、立体異性体、又は異性体、並びに薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物が提供される。特定の実施形態において、医薬組成物は、哺乳動物の関節炎又は関節損傷の処理、

及び／又は、関節炎又は関節損傷に関連する症状に治療上効果的な、追加の化合物を更に含む。特定の実施形態において、追加の化合物は、NSAID、鎮痛薬、アンジオポエチン様タンパク質(ANGPTL3)、又はその軟骨形成変異体、経口サケカルシトニン、SD-6010(iNOS阻害剤)、ビタミンD3(コレカルシフェロール)、アボトーシス／カスパーゼ阻害剤(emricasan)、コラーゲン加水分解物、FGF18、BMP7、アボカド大豆不ケン化物(ASU)、及びヒアルロン酸から選択される。幾つかの実施形態において、哺乳動物はヒトである。幾つかの実施形態において、哺乳動物はコンパニオンアニマル又は家畜類である。特定の実施形態において、コンパニオンアニマル又は家畜類は、イヌ、ネコ、又はウマである。

【0156】

10

<参照による組み込み>

あたかも個々の刊行物、特許、又は特許出願がそれぞれ参考によって組み込まれるために具体的かつ個々に示されるかのように、本明細書中で言及される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、同じ程度の参考によって本明細書に組み込まれる。

【発明を実施するための形態】

【0157】

変形性関節症(OA)は、関節軟骨の進行性の破壊を特徴とし、最終的には滑膜性関節の機能不全へと通じる[Reginster, J.Y. and N.G. Khatuaev, Introduction and WHO perspective on the global burden of musculoskeletal conditions. *Rheumatology* (Oxford), 2002.

20

41 Supp 1: p. 1-2]。OAは、細胞外マトリックスの酵素分解、不十分な新たなマトリックス形成、細胞死、及び異常活性化、並びに軟骨細胞の肥厚性の分化を含む、様々な病原メカニズムによって媒介される[Golding, M.B. and S.R. Goldring, Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Ann NY Acad Sci*, 2010. 1192(1): p. 230-7]。OAの唯一の現在の治療上の選択肢は、疼痛管理と外科的介入である[Hunter, D.J., Pharmacologic therapy for osteoarthritis - the era of disease modification. *Nat Rev Rheumatol*, 2011. 7(1): p. 13-22]。

30

【0158】

骨髓と大半の成体組織に存在する間葉系幹細胞(MSC)は、自己再生と、軟骨細胞、骨芽細胞、及び脂肪細胞を含む様々な細胞系統への分化が可能である[Pittenger, M.F., et al., Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 1999. 284(5411): p. 143-7]。最近の研究では、成人の関節軟骨が多重系列の分化が可能であるMSC(細胞の約3%)を含むことが分かった。OA軟骨において、これらの細胞の数は約2倍になる。これらの存在する幹細胞は、軟骨細胞に分化する能力、故に、損傷を受けた軟骨を修復する容量を未だに保持する[Grogan, S.P., et al., Mesenchymal progenitor cell markers in human articular cartilage: normal distribution and changes in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*, 2009. 11(3): p. R85; Koellling, S., et al., Migratory chondrogenic progenitor cells from repair tissue during the later stages of human osteoarthritis. *Cell Stem Cell*, 2009. 4(4): p. 324-35]。

40

50

【0159】

本発明は、本発明の化合物が間葉系幹細胞における軟骨細胞分化を刺激するという発見に、部分的に基づく。従って、本発明は、軟骨細胞への間葉系幹細胞の分化の誘発の方法を提供する。更に、本発明は、関節、脊椎骨、椎骨の円板、又は全身に本発明の化合物又は組成物を投与することによって関節炎又は関節損傷を妨げるか又は改善させるために、本発明の化合物と組成物の投与を提供する。

【0160】

<定義>

以下の記載において、特定の具体的な詳細が、様々な実施形態の徹底的な理解を提供するため説明される。しかし、当業者は、本発明がこれら詳細を必要とすることなく実行され得ることを理解する。他の例において、周知の構造は、実施形態の記載を不必要に不明瞭にするのを回避するために、詳しく示されておらず、且つ記載されていない。文脈が他に要求しない限り、後述の明細書及び請求項の全体にわたって、用語「含む（comprise）」と、「含む（comprises）」及び「含んでいる（comprising）」などのその変形は、広い包括的な意味（即ち、「含むが、これらに限定されない（including, but not limited to）」）で解釈されねばならない。更に、本明細書で提供される見出しは、利便性のためだけのものであり、請求された本発明の範囲又は意味を解釈するものではない。

10

【0161】

「1つの実施形態（one embodiment）」又は「一実施形態（an embodiment）」に対する、本明細書全体にわたる言及は、実施形態に関連して記載される特定の特徴、構造、又は特性が少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。故に、本明細書全体にわたる様々な場所における句「1つの実施形態において」又は「一実施形態において」の出現は、必ずしも全てが同じ実施形態を指すというわけではない。更に、特定の特徴、構造、又は特性は、1つ以上の実施形態において任意の適切な方法で組み合わせられてもよい。また、本明細書と添付の請求項で使用されるように、単数形「a」、「an」、及び「the」は、他に文脈が明確に指示しない限り、複数の指示対象を含む。用語「又は」は一般的に、文脈が他のものを明確に指定しない限り、「及び/又は」を含む意味において利用されることにも、留意されたい。

20

【0162】

下記の用語は、本明細書で使用されるように、他に示されない限り、以下の意味を持つ：

30

【0163】

「アミノ」は -NH₂ ラジカルを指す。

【0164】

「シアノ」又は「ニトリル」は -CN ラジカルを指す。

【0165】

「ヒドロキシ」又は「ヒドロキシリ」は -OH ラジカルを指す。

【0166】

「ニトロ」は -NO₂ ラジカルを指す。

40

【0167】

「オキソ」は =O 置換基を指す。

【0168】

「オキシム」は =N-OH 置換基を指す。

【0169】

「チオキソ」は =S 置換基を指す。

【0170】

「アルキル」は、直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルを指し、これは、完全に飽和されるか又は不飽和を含み、1乃至30の炭素原子を有しており、及び、単結合によって分子の残りに付けられる。1乃至30の炭素原子の任意の数を含むアルキルが含まれる。

3

50

0までの炭素原子を含むアルキルはC₁ - C₃₀アルキルと称され、同様に、例えば、12までの炭素原子を含むアルキルはC₁ - C₁₂アルキルである。炭素原子の他の数を含むアルキル（及び、本明細書に定義される他の部分）は、同様に表わされる。アルキル基は、限定されないが、C₁ - C₃₀アルキル、C₁ - C₂₀アルキル、C₁ - C₁₅アルキル、C₁ - C₁₀アルキル、C₁ - C₈アルキル、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₄アルキル、C₁ - C₃アルキル、C₁ - C₂アルキル、C₂ - C₈アルキル、C₃ - C₈アルキル、及びC₄ - C₈アルキルを含む。代表的なアルキル基は、限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル（イソ-プロピル）、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、n-ペンチル、1,1-ジメチルエチル（t-ブチル）、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、ビニル、アリル、プロピニルなどを含む。不飽和を含むアルキルはアルケニルとアルキニル基を含む。本明細書に別段の定めが無い限り、アルキル基は、以下に記載されるように隨意に置換されてもよい。

【0171】

「アルキレン」又は「アルキレン鎖」は、上記のアルキルについて記載されるように、直鎖又は分枝鎖の二価の炭化水素鎖を指す。本明細書に別段の定めが無い限り、アルキレン基は、以下に記載されるように隨意に置換されてもよい。

【0172】

「アルコキシ」は、R_aが定義されるようなアルキルラジカルである式-O R_aのラジカルを指す。本明細書に別段の定めが無い限り、アルコキシ基は、以下に記載されるように隨意に置換されてもよい。

【0173】

「アリール」は、水素、6乃至30の炭素原子、及び少なくとも1つの芳香環を含む、炭化水素環系に由来するラジカルを指す。アリールラジカルは、縮合した又は架橋した環系を含み得る、単環式、二環式、三環式、又は四環式の環系でもよい。アリールラジカルは、限定されないが、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、a s - インダセン、s - インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレニアデン、ピレン、及びトリフェニレンの炭化水素環系に由来するアリールラジカルを含む。本明細書に別段の定めがない限り、用語「アリール」又は接頭語「a r」（「アラルキル」などにおける）は、隨意に置換したアリールラジカルを含むことを意味する。

【0174】

「シクロアルキル」又は「炭素環」は、飽和又は不飽和である、縮合又は架橋した環系を含み得る、安定した、非芳香族の、単環式又は多環式の炭素環を指す。代表的なシクロアルキル又は炭素環は、限定されないが、3乃至15の炭素原子、3乃至10の炭素原子、3乃至8の炭素原子、3乃至6の炭素原子、3乃至5の炭素原子、又は3乃至4の炭素原子を持つシクロアルキルを含む。単環式シクロアルキル又は炭素環は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルを含む。多環式シクロアルキル又は炭素環は、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル（d e c a l i n y l）、ビシクロ[3.3.0]オクタン、ビシクロ[4.3.0]ノナン、シス-デカリン、トランス-デカリン、ビシクロ[2.1.1]ヘキサン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[3.2.2]ノナン、及びビシクロ[3.3.2]デカン、及び7,7-ジメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニルを含む。本明細書に別段の定めがない限り、シクロアルキル又は炭素環の基は、隨意に置換されてもよい。シクロアルキル基の説明的な例は、以下の部分を含むがこれらに限定されない：

【0175】

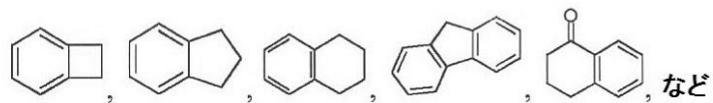
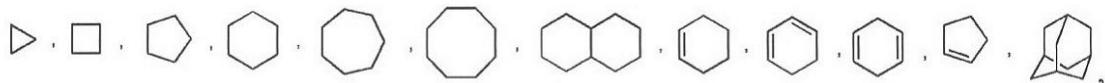
10

20

30

40

【化71】



【0176】

「縮合した」は、既存の環構造に縮合される、本明細書に記載の任意の環構造を指す。縮合環がヘテロシクリル環又はヘテロアリール環である場合、縮合ヘテロシクリル環又は縮合ヘテロアリール環の一部となる既存の環構造上の任意の炭素原子は、窒素原子と置き換えられる場合がある。

10

【0177】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、プロモ、クロロ、フルオロ、又はヨードを指す。

【0178】

「ハロアルキル」は、上記に定義されるように、1以上のハロラジカルにより置換される、上記に定義されるようなアルキルラジカルを指し、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,2-ジフルオロエチル、3-プロモ-2-フルオロプロピル、1,2-ジプロモエチルなどである。本明細書に別段の定めが無い限り、ハロアルキルの基は、随意に置換されてもよい。

20

【0179】

「ハロアルコキシ」は同様に、R_aが定義されるようなハロアルキルラジカルである、式-O R_aのラジカルを指す。本明細書に別段の定めが無い限り、ハロアルコキシの基は、以下に記載されるように随意に置換されてもよい。

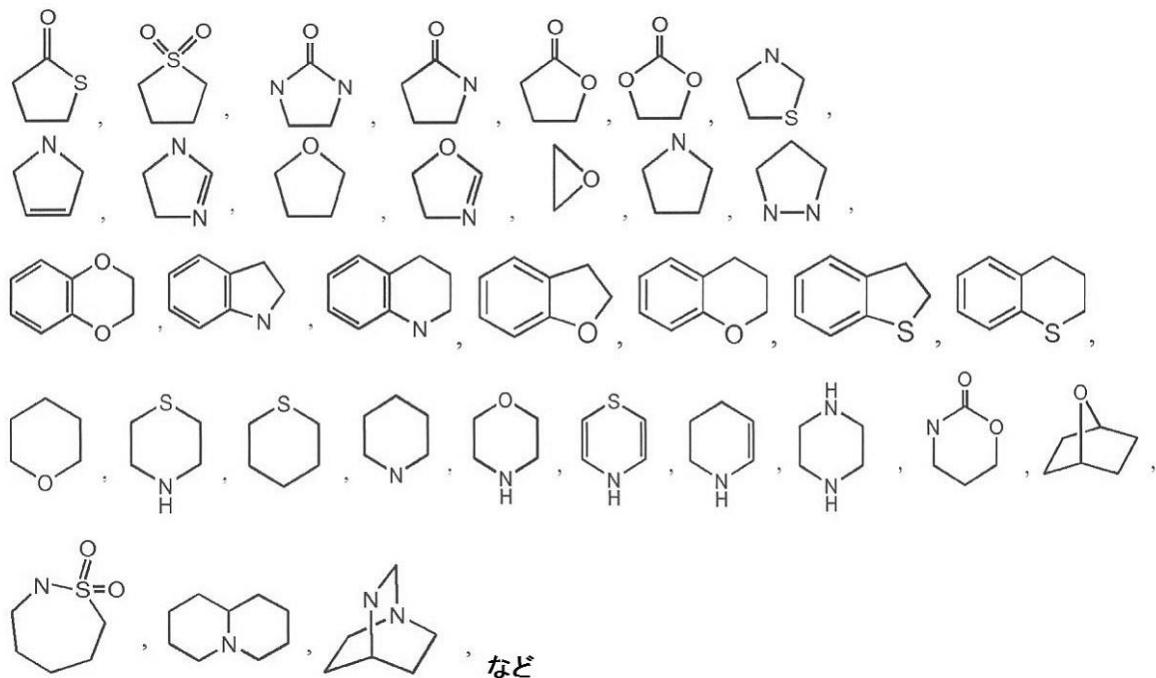
【0180】

「ヘテロシクロアルキル」又は「ヘテロシクリル」又は「複素環」又は「ヘテロ環」は、2乃至23の炭素原子と、窒素、酸素、亜リン酸、及び硫黄から成る群から選択される1乃至8のヘテロ原子とを含む、安定した3乃至24員環の非芳香環ラジカルを指す。本明細書において具体的に別段の定めの無い限り、ヘテロシクリルラジカルは、縮合又は架橋した環系を含み得る、単環式、二環式、三環式、又は四環式の環系でもよく；ヘテロシクリルラジカル中の窒素、炭素、又は硫黄の原子は、任意に酸化されてもよく；窒素原子は随意に四級化されてもよく；及び、ヘテロシクリルラジカルは、部分的又は完全に飽和されてもよい。そのようなヘテロシクリルラジカルの例は、限定されないが、アゼチジニル、ジオキソラニル、チエニル[1,3]ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリジニル(piperidonyl)、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、12-クラウン-4、15-クラウン-5、18-クラウン-6、21-クラウン-7、アザ-18-クラウン-6、ジアザ-18-クラウン-6、アザ-21-クラウン-7、及びジアザ-21-クラウン-7を含む。本明細書に別段の定めが無い限り、ヘテロシクリル基は、随意に置換されてもよい。非芳香族ヘテロ環としても表される、ヘテロシクロアルキル基の説明的な例は、以下のものを含む。

30

【0181】

【化72】



10

【0182】

20

用語「ヘテロシクロアルキル」はまた、限定されないが、単糖類、二糖類、及びオリゴ糖を含む、炭水化物の環状形態を全て含む。他に明記されない限り、ヘテロシクロアルキルは環中に2乃至10の炭素を持つ。ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数に言及する場合、ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキルを構築する、(ヘテロ原子を含む)原子(即ち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子)の総数と同じでないことが理解される。本明細書に別段の定めが無い限り、ヘテロシクロアルキル基は、隨意に置換されてもよい。

【0183】

30

「ヘテロアリール」は、水素原子と、1乃至13の炭素原子と、窒素、酸素、亜リン酸、及び硫黄から成る群から選択される1乃至6のヘテロ原子と、少なくとも1つの芳香環とを含む、5乃至14員環の環系のラジカルを指す。本発明の目的のために、ヘテロアリールラジカルは、縮合又は架橋した環系を含み得る、单環式、二環式、三環式、又は四環式の環系でもよく；ヘテロアリールラジカル中の窒素、炭素、又は硫黄の原子は、隨意に酸化されてもよく；窒素原子は隨意に四級化されてもよい。例は、限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル(dioxepinyl)、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4,6]イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ブテリジニル、ブリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリ

40

50

アゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、及びチオフェニル(即ちチエニル)を含む。本明細書に別段の定めが無い限り、ヘテロアリール基は、随意に置換されてもよい。

【0184】

上記の基は全て、置換又は非置換であってもよい。本明細書で使用される用語「置換した(substituted)」は、上述の基の何れか(例えば、アルキル、アルキレン、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、及び/又はヘテロアリール)が、更に官能化されてもよく、ここで、少なくとも1つの水素原子が非水素原子置換基に対する単結合と置き換えられることを意味する。本明細書に別段の定めがない限り、置換基は、次のものから選択された1以上の置換基を含んでもよい：オキソ、アミノ、-CO₂H、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、チオオキシ、アルキル、アルキレン、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ジアルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン、ジアリールアミン、トリアルキルアンモニウム(-N+R₃)、N-オキシド、イミド、及びエナミン；トリアルキルシリル基、ジアルキルアリールシリル基、アルキルジアリールシリル基、トリアリールシリル基、ペルフルオロアルキル又はペルフルオロアルコキシ、例えば、トリフルオロメチル又はトリフルオロメトキシなどの基におけるシリコン原子。「置換した」はまた、オキソ、カルボニル、カルボキシ、及びエステルの基における酸素、及び、イミン、オキシム、ヒドラゾン、及びニトリルなどの群における窒素などのヘテロ原子に対する高位結合(例えば、二重結合又は三重結合)によって、1以上の水素原子が置き換えられる、上述の基の何れかを意味する。例えば、「置換した」は、1以上の水素原子が、-NH₂、-NR_gC(=O)NR_gR_h、-NR_gC(=O)OR_h、-NR_gSO₂R_h、-OC(=O)NR_gR_h、-OR_g、-SR_g、-SOR_g、-SO₂R_g、-OSO₂R_g、-SO₂OR_g、=NSO₂R_g、及び-SO₂NR_gR_hで置き換えられる、上述の基の何れかを含む。前述において、R_gとR_hは同じもの又は異なるものであり、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、N-ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、N-ヘテロアリール、及び/又はヘテロアリールアルキルである。加えて、前述の置換基の各々はまた、上記の置換基の1以上と随意に置き換えられてもよい。更に、上記の基の何れかは、1以上の内部の酸素、硫黄、又は窒素の原子を含むように、置換されてもよい。例えば、アルキル基は、エーテル又はポリエーテルの基を形成するために、1以上の内部酸素原子で置換されてもよい。同様に、アルキル基は、チオエーテル、ジスルフィド等を形成するために、1以上の内部硫黄原子で置換されてもよい。

【0185】

用語「随意の(optional)」又は「随意に(optionally)」は、後に記載される事象又は状況が生じる又は生じない場合があること、及び、この記載が、前記事象又は状況が生じる場合の例及び生じない場合の例を含むこと、を意図する。例えば、「随意に置換したアルキル」は、上記に定義されるように「アルキル」又は「置換したアルキル」を意味する。更に、随意に置換した基は、未置換(例えば-CH₂CH₃)、完全に置換(例えば-CF₂CF₃)、一置換(例えば-CH₂CH₂F)、或いは、完全な置換と一置換の間のあらゆるレベルで置換(例えば-CH₂CH₂F₂、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃、-CFHCH₂F₂など)され得る。そのような基が、立体的に非実用的であり及び/又は合成的に非実現可能である任意の置換又は置換パターン(例えば、置換したアルキルは、随意に置換したアルキル基を含むと次々に定義される、随意に置換したシクロアルキル基を、潜在的に無制限に含む)を導入するようには意図されることは、1以上の置換基を含む任意の基に関して、当業者によって認識されるであろう。故に、記載された任意の置換基は、約1,000ダルトン、及びより典型的には、約500ダルトンまでの最大分子量を備えていると、一般的に理解されねばならない。

【0186】

「効果的な量」又は「治療上効果的な量」は、所望の治療効果を作り出すのに効果的な

10

20

30

40

50

、一回量又は一連の用量の一部の何れかとして、哺乳動物被験体に投与される化合物の量を指す。

【0187】

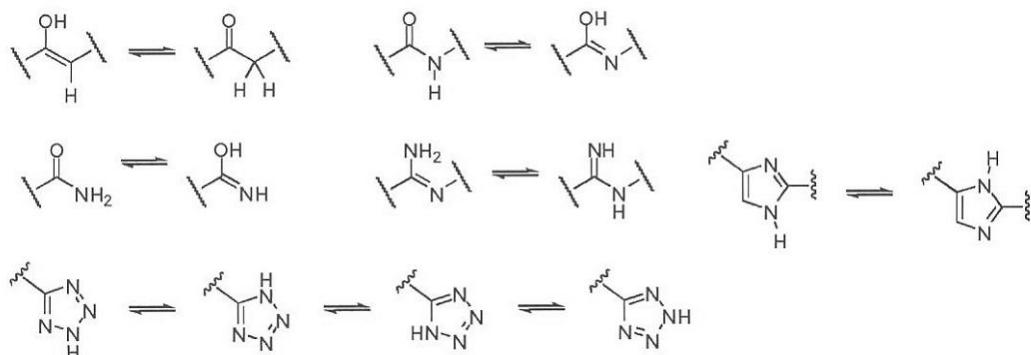
個体（例えばヒトなどの哺乳動物）又は細胞の「処置」は、個体又は細胞の自然経過を変更しようとする試みにおいて使用される、任意のタイプの介入である。幾つかの実施形態において、処置は、病的な事象の開始又は病因薬剤との接触後の、医薬組成物の投与、及び、疾病的安定（例えば、疾病が悪化しない）又は疾病的緩和を含む。他の実施形態において、処置はまた、予防的処置（例えば、個体が細菌感染に苦しんでいると疑われる場合の、本明細書に記載の組成物の投与）を含む。

【0188】

「互変異性体」は、分子の1つの原子から同じ分子の別の原子へのプロトン移動を指す。本明細書に提示された化合物は、互変異性体として存在してもよい。互変異性体は、単結合及び隣接した二重結合の切り換え（switch）を伴う水素原子の移動によって相互転換可能な化合物である。互変異性化が可能である配列を結合する際に、互変異性体の化学平衡が存在する。本明細書に開示される化合物の全ての互変異性体が考慮される。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒、及びpHを含む様々な因子に依存する。互変体の相互転換の幾つかの例は次のものを含む：

【0189】

【化73】



【0190】

本明細書に開示される化合物の「代謝物」は、化合物の代謝時に形成される、化合物の誘導体である。用語「活性代謝物」は、化合物の代謝時に形成される、化合物の生物学的に活性な誘導体を表す。本明細書に使用されるように、用語「代謝した」は、有機体によって特定の物質が変化するプロセス（加水分解反応、及び、酸化反応等の酵素によって触媒される反応を含むが、これらに限定されない）の全体を指す。従って、酵素は化合物に対して具体的な構造上の変化を生成してもよい。例えば、チトクロームP450は、様々な酸化反応及び還元反応を触媒する一方で、ウリジン2'リン酸グルクロニルトランスクレオチドは、芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン、及び遊離スルフヒドリル基への、活性化グルクロン酸分子の転移を触媒する。代謝に関する更なる情報は、「The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996)」から得られる。本明細書に開示される化合物の代謝物は、宿主への化合物の投与及び宿主から採取した組織サンプルの解析により、又は、肝細胞を用いた化合物のインビトロでのインキュベーション及びその結果生じる化合物の解析の何れかによって、同定され得る。両方の方法は、当該技術分野で周知である。幾つかの実施形態において、化合物の代謝物は、酸化プロセスによって形成され、対応するヒドロキシ含有化合物に相当する。幾つかの実施形態において、化合物は薬理学的に活性な代謝物に代謝される。

【0191】

<方法>

本明細書には、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善させる方法が提供され、該方法は

10

20

30

40

50

、本明細書に開示される治療上効果的な量の化合物を有する組成物を哺乳動物の関節に投与する工程を含む。

【0192】

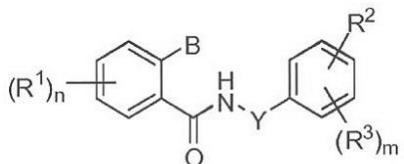
本明細書には、軟骨細胞に間葉系幹細胞の分化を誘導する方法が提供され、該方法は、間葉系幹細胞を本明細書に開示される十分な量の化合物と接触させてそれにより軟骨細胞に幹細胞の分化を誘導する工程を含む。

【0193】

1つの態様において、本明細書には、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善する方法が提供され、該方法は、治療上効果的な量の式Iの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体を含む組成物を、哺乳動物の関節に投与する工程を含み：

【0194】

【化74】



(式I)

10

【0195】

式中

R¹はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹¹、CO₂H、又はCO₂R⁴であり；

nは0、1、2、3、又は4であり；

mは1、2、3、又は4であり；

BはCO₂R⁴、CH₂CO₂H、CH₂CO₂R⁴、又は随意に置換したフェニルであり；

Yは単結合、-(CR⁵R⁶)-、-(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)-、又は-(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)X-であり；

XはO又はCR⁵R⁶であり；

R²はハロ、C(O)R⁴、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、アルキル、随意に置換したアルコキシ、ハロアルキル、SO₂R⁴、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹¹、X(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)N⁺R¹¹、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴、又はC(=NOR⁴)R⁴であり；

R³はそれぞれ独立して、H、CN、ハロ、C(O)R⁴、CO₂H、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、アルキル、随意に置換したアルコキシ、SO₂R⁴、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、(CR⁷R⁸)C(O)N⁺R¹¹、X(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)N⁺R¹¹、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴、及びC(=NOR⁴)R⁴

20

40

50

から選択され；

又は、R³は、隣接するR³又はR²と共に、環を形成し；

R⁴はそれぞれ独立して、H及び随意に置換したアルキルから選択され；

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、及びR¹⁰はそれぞれ独立して、H、ハロ、随意に置換したアルキル、OH、CO₂R⁴、NR⁴R¹¹、及び随意に置換したアルコキシから選択され；及び

R¹¹は、H、随意に置換したアルキル、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(=O)NR⁴R⁴、又はSO₂R⁴であり；

但し、

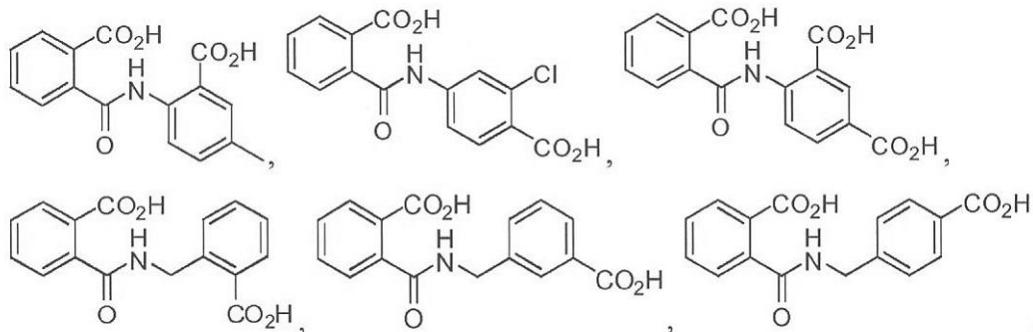
a) Yが単結合でありmが0である場合、R²は、C(=O)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)C(=O)R⁴、(CR⁷R⁸)C(=O)OR⁴、(CR⁷R⁸)C(=O)NR⁴R¹¹、X(CR⁷R⁸)C(=O)R⁴、X(CR⁷R⁸)C(=O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)C(=O)NR⁴R¹¹、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(=O)R⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(=O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(=O)NR⁴R¹¹、及びC(=NOR⁴)R⁴から選択され；及び

R²は、C(=O)NH₂、p-CH₂OR⁴、p-CH(OH)CH₂OH、p-CH₂CH₂OH、又はp-CH₂CH₂CH₂OHではなく；及び

b) 化合物が

【0196】

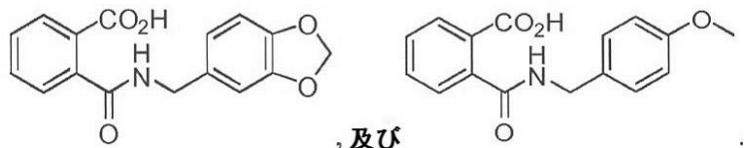
【化75】



20

【0197】

【化76】



30

から選択されないことを前提とする。

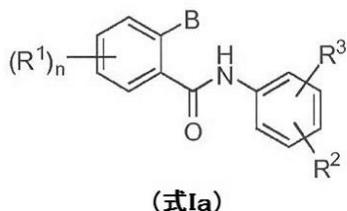
40

【0198】

別の態様において、本明細書には、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善する方法が提供され、該方法は、治療上効果的な量の式Iaの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体を含む組成物を、哺乳動物の関節に投与する工程を含み：

【0199】

【化77】



【0200】

式中

10

R^1 はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、 CN 、 NO_2 、 SR^4 、 $S(O)R^4$ 、 SO_2R^4 、 $NR^4R^{1\sim 1}$ 、 CO_2H 、又は CO_2R^4 であり；

n は 0、1、2、3、又は 4 であり；

B は CO_2R^4 であり；

R^2 はハロ、 $C(O)R^4$ 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{1\sim 1}$ 、アルキル、随意に置換したアルコキシ、ハロアルキル、 SO_2R^4 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{1\sim 1}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{1\sim 0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1\sim 0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)NR^4R^{1\sim 1}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{1\sim 1}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{1\sim 1}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{1\sim 1}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 、又は $C(=NOR^4)R^4$ であり；

R^3 はそれぞれ独立して、 CN 、ハロ、 $C(O)R^4$ 、 CO_2H 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{1\sim 1}$ 、アルキル、随意に置換したアルコキシ、 SO_2R^4 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{1\sim 1}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{1\sim 0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1\sim 0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)NR^4R^{1\sim 1}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{1\sim 1}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{1\sim 1}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1\sim 0})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1\sim 0})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1\sim 0})C(O)NR^4R^{1\sim 1}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 、及び $C(=NOR^4)R^4$ から選択され；

又は、 R^3 は、隣接する R^3 又は R^2 と共に、環を形成し；

X は O 又は CR^5R^6 であり；

R^4 はそれぞれ独立して、 H 及び随意に置換したアルキルから選択され；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び $R^{1\sim 0}$ はそれぞれ独立して、 H 、ハロ、随意に置換したアルキル、 OH 、 $NR^4R^{1\sim 1}$ 、及び随意に置換したアルコキシから選択され；及び

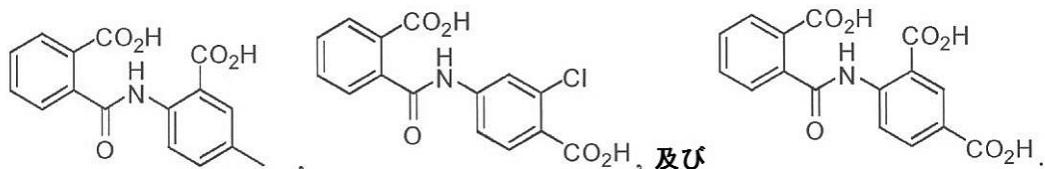
40

$R^{1\sim 1}$ は、 H 、随意に置換したアルキル、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4R^4$ 、又は SO_2R^4 であり；

但し、化合物は

【0201】

【化78】



50

から選択されないことを前提とする。

【0202】

別の態様において、本明細書には、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善する方法が提供され、該方法は、治療上効果的な量の式Ibの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体を含む組成物を、哺乳動物の関節に投与する工程を含み：

【0203】

【化79】



10

【0204】

式中

R¹はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹、CO₂H、又はCO₂R⁴であり；

nは0、1、2、3、又は4であり；

20

BはCO₂R⁴であり；

R²は、C(O)NR⁴R¹、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹NR⁴R¹、(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹、X(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹NR⁴R¹、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹OR⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴、又はC(=NOR⁴)R⁴であり；

R³はHであり；

30

XはO又はCR⁵R⁶であり；

R⁴はそれぞれ独立して、H及び随意に置換したアルキルから選択され；

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、及びR¹はそれぞれ独立して、H、ハロ、随意に置換したアルキル、OH、NR⁴R¹、及び随意に置換したアルコキシから選択され；及び

R¹は、H、随意に置換したアルキル、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴、又はSO₂R⁴であり；

但し、nが0である場合、R²は、C(O)NH₂、p-CH₂OR⁴、p-CH(OH)CH₂OH、p-CH₂CH₂OH、又はp-CH₂CH₂CH₂OHではないことを前提とする。

40

【0205】

別の態様において、本明細書には、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善する方法が提供され、該方法は、治療上効果的な量の式Icの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体を含む組成物を、哺乳動物の関節に投与する工程を含み：

【0206】

【化 8 0】



【0207】

式中

10

R^1 はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、CN、 NO_2 、 SR^4 、 $S(O)R^4$ 、 SO_2R^4 、 NR^4R^{1-1} 、 CO_2H 、又は CO_2R^4 であり；

n は 0、1、2、3、又は 4 であり；

m は 1、2、3、又は 4 であり；

B は CO_2R^4 であり；

Y は $- (CR^5R^6) -$ であり；

C はアリール又はヘテロアリールであり；

X は O 又は CR^5R^6 であり；

R^2 はハロ、 $C(O)R^4$ 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{1-1}$ 、アルキル、随意に置換したアルコキシ、ハロアルキル、 SO_2R^4 、 SO_2NH_2 、 SO_3H 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{1-1}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{1-1}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})C(O)NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 、又は $C(=NOR^4)R^4$ であり；

R^3 はそれぞれ独立して、H、CN、ハロ、 $C(O)R^4$ 、 CO_2H 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{1-1}$ 、アルキル、随意に置換したアルコキシ、ハロアルキル、 SO_2R^4 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{1-1}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{1-1}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})C(O)NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 、及び $C(=NOR^4)R^4$ から選択され；

又は、 R^3 は、隣接する R^3 又は R^2 と共に、環を形成し；

30

R^4 はそれぞれ独立して、H 及び随意に置換したアルキルから選択され；

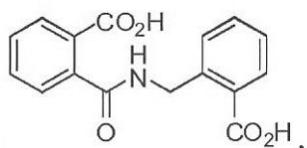
R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{1-0} はそれぞれ独立して、H、ハロ、随意に置換したアルキル、 OH 、 CO_2R^4 、 NR^4R^{1-1} 、及び随意に置換したアルコキシから選択され；及び

R^{1-1} は、H、随意に置換したアルキル、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4R^4$ 、又は SO_2R^4 であり；

但し、化合物は

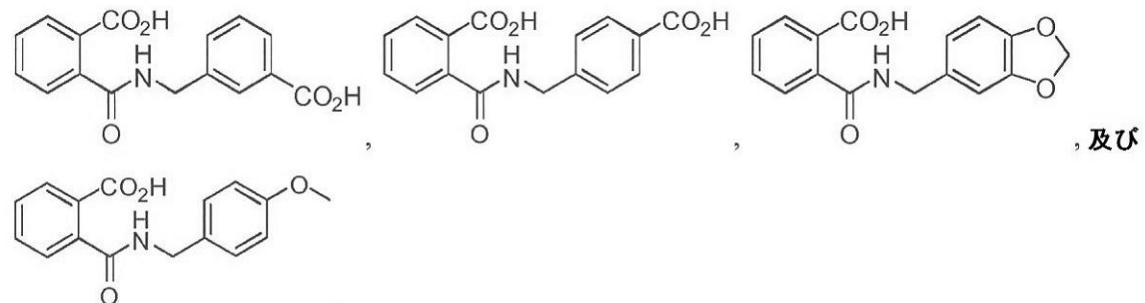
【0208】

【化81】



【0209】

【化82】



10

から選択されないことを前提とする。

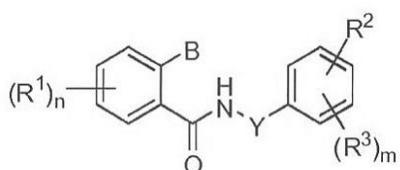
【0210】

別の態様において、本明細書には、軟骨細胞に間葉系幹細胞の分化を誘導する方法が提供され、該方法は、間葉系幹細胞を、十分な量の式Iの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体と接触させる工程を含み：

20

【0211】

【化83】



30

(式I)

【0212】

式中

R^1 はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、 CN 、 NO_2 、 SR^4 、 $S(O)R^4$ 、 SO_2R^4 、 NR^4R^{1-1} 、 CO_2H 、又は CO_2R^4 であり；

n は 0、1、2、3、又は 4 であり；

m は 1、2、3、又は 4 であり；

B は CO_2R^4 、 CH_2CO_2H 、 $CH_2CO_2R^3$ 、又は随意に置換したフェニルであり；

40

Y は単結合、 $- (CR^5R^6) -$ 、 $- (CR^7R^8) (CR^9R^{1-0}) -$ 、又は $- (CR^7R^8) (CR^9R^{1-0}) X -$ であり；

X は O 又は CR^5R^6 であり；

R^2 はハロ、 $C(O)R^4$ 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{1-1}$ 、アルキル、随意に置換したアルコキシ、ハロアルキル、 SO_2R^4 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{1-1}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)N$

50

$R^4 R^{11}$ 、 $X(CR^7 R^8)(CR^9 R^{10})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7 R^8)(CR^9 R^{10})C(O)NR^4 R^{11}$ 、 $(CR^7 R^8)NR^4 SO_2 R^4$ 、又は $C(=NOR^4)R^4$ であり；

R^3 はそれぞれ独立して、H、CN、ハロ、 $C(O)R^4$ 、 CO_2H 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4 R^{11}$ 、アルキル、随意に置換したアルコキシ、 SO_2R^4 、 $(CR^7 R^8)OR^4$ 、 $(CR^7 R^8)NR^4 R^{11}$ 、 $(CR^7 R^8)(CR^9 R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7 R^8)(CR^9 R^{10})NR^4 R^{11}$ 、 $(CR^7 R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7 R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7 R^8)C(O)NR^4 R^{11}$ 、 $X(CR^7 R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7 R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7 R^8)C(O)NR^4 R^{11}$ 、 $X(CR^7 R^8)(CR^9 R^{10})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7 R^8)(CR^9 R^{10})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7 R^8)(CR^9 R^{10})NR^4 R^{11}$ から選択され；

又は、 R^3 は、隣接する R^3 又は R^2 と共に、環を形成し；

R^4 はそれぞれ独立して、H及び随意に置換したアルキルから選択され；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} はそれぞれ独立して、H、ハロ、随意に置換したアルキル、 OH 、 CO_2R^4 、 $NR^4 R^{11}$ 、及び随意に置換したアルコキシから選択され；及び

R^{11} は、H、随意に置換したアルキル、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4 R^4$ 、又は SO_2R^4 であり；

但し、

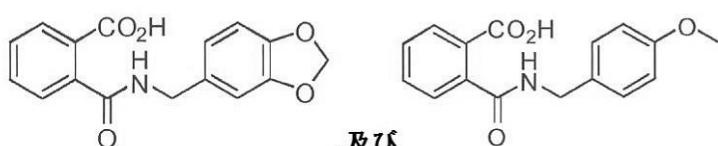
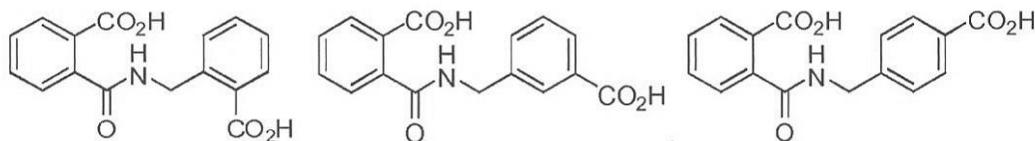
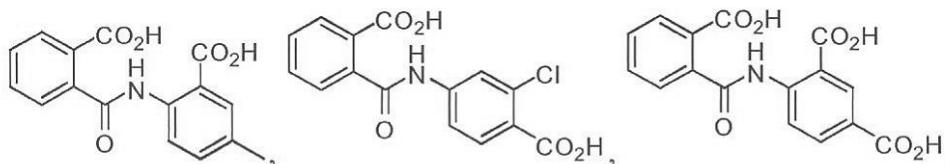
a) Y が単結合であり m が0である場合、 R^2 は、 $C(O)NR^4 R^{11}$ 、 $(CR^7 R^8)OR^4$ 、 $(CR^7 R^8)(CR^9 R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7 R^8)(CR^9 R^{10})OR^4$ 、 $(CR^7 R^8)(CR^9 R^{10})NR^4 R^{11}$ 、 $(CR^7 R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7 R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7 R^8)C(O)NR^4 R^{11}$ 、 $X(CR^7 R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7 R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7 R^8)C(O)NR^4 R^{11}$ 、 $X(CR^7 R^8)(CR^9 R^{10})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7 R^8)(CR^9 R^{10})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7 R^8)(CR^9 R^{10})NR^4 R^{11}$ 、 $(CR^7 R^8)NR^4 SO_2 R^4$ 、及び $C(=NOR^4)R^4$ から選択され；及び

R^2 は、 $C(O)NH_2$ 、 $p-CH_2OR^4$ 、 $p-CH(OH)CH_2OH$ 、 $p-CH_2OH$ 、又は $p-CH_2CH_2CH_2OH$ ではなく；及び

b) 化合物が

【0213】

【化84】



から選択されないことを前提とする。

【0214】

10

20

30

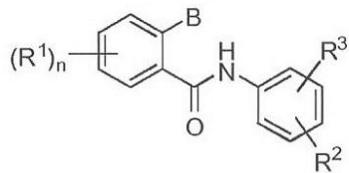
40

50

別の態様において、本明細書には、軟骨細胞に間葉系幹細胞の分化を誘導する方法が提供され、該方法は、間葉系幹細胞を、十分な量の式Iaの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体と接触させる工程を含み：

【0215】

【化85】



(式Ia)

10

【0216】

式中

R¹はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹、CO₂H、又はCO₂R⁴であり；

nは0、1、2、3、又は4であり；

BはCO₂R⁴であり；

R²はハロ、C(O)R⁴、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹、アルキル、随意に置換したアルコキシ、ハロアルキル、SO₂R⁴、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)NR⁴R¹、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)OR⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹、X(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹、X(CR⁹R¹0)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)C(O)NR⁴R¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴、又はC(=NOR⁴)R⁴であり；

R³はそれぞれ独立して、CN、ハロ、C(O)R⁴、CO₂H、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹、アルキル、随意に置換したアルコキシ、SO₂R⁴、(CR⁷R⁸)O R⁴、(CR⁷R⁸)NR⁴R¹、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)OR⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹、X(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹、X(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)C(O)NR⁴R¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴、及びC(=NOR⁴)R⁴から選択され；

又は、R³は、隣接するR³又はR²と共に、環を形成し；

XはO又はCR⁵R⁶であり；

30

R⁴はそれぞれ独立して、H及び随意に置換したアルキルから選択され；

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、及びR¹0はそれぞれ独立して、H、ハロ、随意に置換したアルキル、OH、NR⁴R¹、及び随意に置換したアルコキシから選択され；及び

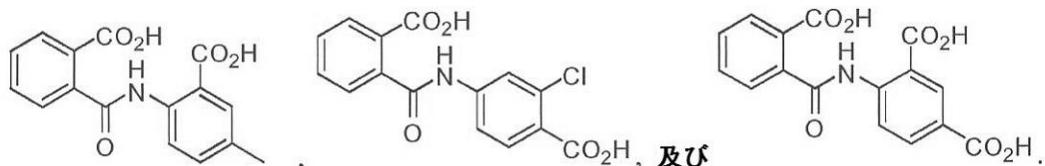
R¹1は、H、随意に置換したアルキル、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴、又はSO₂R⁴であり；

但し、化合物は

【0217】

40

【化 8 6】



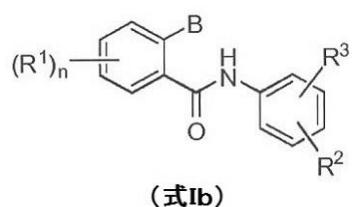
から選択されないことを前提とする。

【0218】

別の態様において、本明細書には、軟骨細胞に間葉系幹細胞の分化を誘導する方法が提供され、該方法は、間葉系幹細胞を、十分な量の式Ibの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体と接触させる工程を含み：

【0219】

【化 8 7】



【0220】

式中

R¹はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹、CO₂H、又はCO₂R⁴であり；

nは0、1、2、3、又は4であり；

BはCO₂R⁴であり；

R²は、C(O)NR⁴R¹、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹NR⁴R¹、(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹、X(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹OR⁴)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹NR⁴)C(O)NR⁴R¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴、又はC(=NOR⁴)R⁴であり；

R³はHであり；

XはO又はCR⁵R⁶であり；

R⁴はそれぞれ独立して、H及び随意に置換したアルキルから選択され；

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、及びR¹はそれぞれ独立して、H、ハロ、随意に置換したアルキル、OH、NR⁴R¹、及び随意に置換したアルコキシから選択され；及び

R¹は、H、随意に置換したアルキル、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴、又はSO₂R⁴であり；

但し、nが4でありR¹がHである場合、R²は、C(O)NH₂、p-CH₂OR⁴、p-CH(OH)CH₂OH、p-CH₂CH₂OH、又はp-CH₂CH₂CH₂OHではないことを前提とする。

【0221】

別の態様において、本明細書には、軟骨細胞に間葉系幹細胞の分化を誘導する方法が提供され、該方法は、間葉系幹細胞を、十分な量の式Icの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体と接触させる工程を含み：

10

20

30

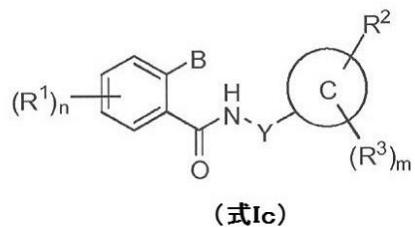
40

50

異性体、又は異性体と接触させる工程を含み：

【0222】

【化88】



10

【0223】

式中

R^1 はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、CN、 NO_2 、 SR^4 、 $S(O)R^4$ 、 SO_2R^4 、 NR^4R^{1-1} 、 CO_2H 、又は CO_2R^4 であり；

n は 0、1、2、3、又は 4 であり；

m は 1、2、3、又は 4 であり；

B は CO_2R^4 であり；

Y は $- (CR^5R^6) -$ であり；

C はアリール又はヘテロアリールであり；

X は O 又は CR^5R^6 であり；

R^2 はハロ、 $C(O)R^4$ 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{1-1}$ 、アルキル、随意に置換したアルコキシ、ハロアルキル、 SO_2R^4 、 SO_2NH_2 、 SO_3H 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{1-1}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{1-1}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 、又は $C(=NOR^4)R^4$ であり；

R^3 はそれぞれ独立して、H、CN、ハロ、 $C(O)R^4$ 、 CO_2H 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{1-1}$ 、アルキル、随意に置換したアルコキシ、ハロアルキル、 SO_2R^4 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{1-1}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{1-1}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{1-0})NR^4R^{1-1}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 、及び $C(=NOR^4)R^4$ から選択され；

又は、 R^3 は、隣接する R^3 又は R^2 と共に、環を形成し；

R^4 はそれぞれ独立して、H 及び随意に置換したアルキルから選択され；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{1-0} はそれぞれ独立して、H、ハロ、随意に置換したアルキル、OH、 CO_2R^4 、 NR^4R^{1-1} 、及び随意に置換したアルコキシから選択され；及び

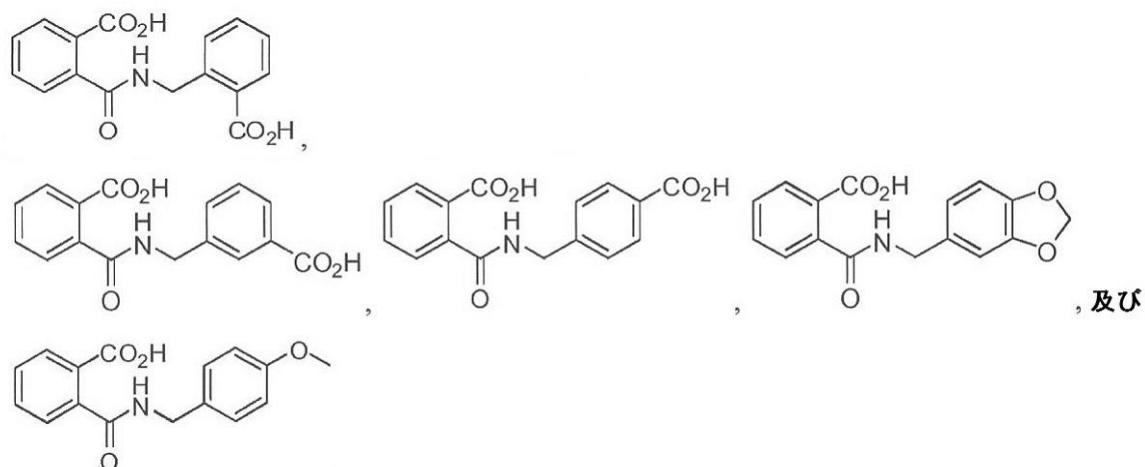
R^{1-1} は、H、随意に置換したアルキル、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4R^4$ 、又は SO_2R^4 であり；

但し、化合物は

【0224】

50

【化 8 9】



から選択されないことを前提とする。

【0225】

式 I 又は I a の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において：

R² はハロ、C(O)R⁴、アルキル、随意に置換したアルコキシ、ハロアルキル、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、又はX(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹¹ 20 であり；及び

R³ はそれぞれ独立して、CN、ハロ、C(O)R⁴、CO₂H、C(O)NR⁴R¹¹、アルキル、又は随意に置換したアルコキシから選択され；又は、R³ は、隣接するR² 又はR² と共に、環を形成する。

【0226】

式 I 又は I a の化合物の上記又は下記に記載される特定の実施形態において：

R² はF、Cl、C(O)CH₃、CH₃、CF₃、OCH₃、OEt、OPr、OCF₃、OCHF₂、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、又はX(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹¹ 30 であり；及び

R³ はそれぞれ独立して、CN、F、Cl、C(O)CH₃、CO₂H、C(O)NH₂、CH₃、OCF₃、又はOCH₃ から選択され；又は、R³ は、隣接するR² 又はR² と共に、環を形成する。

特定の実施形態において、R³ は独立して、CN、F、Cl、C(O)CH₃、又はCO₂H から選択される。特定の実施形態において、R³ はCN又はCO₂H である。特定の実施形態において、R² は、F、Cl、C(O)CH₃、CH₃、CF₃、OCH₃、OEt、OPr、OCF₃、又はCH₂CH₂CH₂OH である。特定の実施形態において、R² はCH₂CH₂CH₂OH である。特定の実施形態において、R³ は、隣接するR² 又はR² と共に、環を形成する。

【0227】

特定の実施形態において、R² は、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、又はX(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹¹ 40 であり；及び、R³ はそれぞれ独立して、CN、F、Cl、C(O)CH₃、CO₂H、C(O)NH₂、CH₃、OCF₃、又はOCH₃ から選択される。特定の実施形態において、R² は、F、Cl、C(O)CH₃、CH₃、CF₃、OCH₃、OEt、OPr、OCF₃、又はCH₂CH₂CH₂OH であり；及び、R³ は独立して、CN、F、Cl、C(O)CH₃、又はCO₂H から選択される。特定の実施形態において、R² は、F、Cl、C(O)CH₃、CH₃、CF₃、OCH₃、OEt、OPr、OCF₃、又是CH₂CH₂CH₂OH であり；及び、R³ は独立して、CN又はCO₂H から選択される。特定の実施形態において、R²

は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ であり、 R^3 は独立して、CN、F、Cl、C(O)CH₃、又はCO₂Hから選択される。

【0228】

式Iの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において：

R^2 はハロ、C(O)R⁴、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹、アルキル、随意に置換したアルコキシ、ハロアルキル、SO₂R⁴、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)NR⁴R¹、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)NR⁴R¹、(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹、X(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹、X(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)C(O)NR⁴R¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴、又はC(=NOR⁴)R⁴であり；及び

R^3 はそれぞれ独立して、CN、ハロ、C(O)R⁴、C(O)NR⁴R¹、アルキル、随意に置換したアルコキシ、SO₂R⁴、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)NR⁴R¹、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)NR⁴R¹、(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹、X(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)C(O)NR⁴R¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴、及びC(=NOR⁴)R⁴から選択される。

【0229】

式Iaの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において：

R^2 はハロ、C(O)R⁴、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹、アルキル、随意に置換したアルコキシ、ハロアルキル、SO₂R⁴、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)NR⁴R¹、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)NR⁴R¹、(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹、X(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)C(O)NR⁴R¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴、又はC(=NOR⁴)R⁴であり；及び

R^3 はそれぞれ独立して、CN、ハロ、C(O)R⁴、C(O)NR⁴R¹、アルキル、随意に置換したアルコキシ、SO₂R⁴、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)NR⁴R¹、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)NR⁴R¹、(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹、X(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)C(O)NR⁴R¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴、及びC(=NOR⁴)R⁴から選択される。

【0230】

式Ibの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において：

R^2 は、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹0)NR⁴R¹、(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹、X(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴、又はC(=NOR⁴)R⁴であり；及び

R^3 はHである。

特定の実施形態において、 R^2 は、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})NR^4R^{11}$ 、又は $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ である。特定の実施形態において、 R^2 は、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_3OH$ 、 $CH_2CH_2OCH_3CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $C(CH_3)_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、又は $OCH_2CH_2NH_2$ である。特定の実施形態において、 R^2 は、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、又は $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ である。特定の実施形態において、 R^2 は、 $CH_2C(O)CH_3$ 、 $CH_2C(O)NH_2$ 、 $CH_2CH_2C(O)CH_3$ 、 $CH_2CH_2C(O)NH_2$ である。
10

【0231】

式Icの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Cはアリールである。特定の実施形態において、Cはフェニルである。特定の実施形態において、Cはナフチルである。

【0232】

式Icの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Cはヘテロアリールである。特定の実施形態において、Cは、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、又はピラジニルである。特定の実施形態において、Cはピリジニルである。特定の実施形態において、Cはピリミジニルである。特定の実施形態において、Cはピリダジニルである。特定の実施形態において、Cは5員環ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、Cは、チオフェン、ベンゾフラン、ピロール、チアゾール、イミダゾール、オキサゾール、ピラゾール、又はトリアゾールである。
20

【0233】

式Icの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において：

R^2 はハロ、 $C(O)R^4$ 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、アルキル、隨意に置換したアルコキシ、ハロアルキル、 SO_2R^4 、 SO_2NH_2 、 SO_3H 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 、又は $C(=NOR^4)R^4$ であり；及び
30

R^3 はそれぞれ独立して、H、CN、ハロ、 $C(O)R^4$ 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、アルキル、隨意に置換したアルコキシ、ハロアルキル、 SO_2R^4 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 、及び $C(=NOR^4)R^4$ から選択され；
40

但し、 $n = 0$ であり C がフェニルである場合、 R^2 は CO_2H 又は $p-OCH_3$ ではないことを前提とする。

【0234】

式Icの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において：

R^2 はハロ、 $C(O)R^4$ 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、アルキル、隨意に置
50

換したアルコキシ、ハロアルキル、 SO_2NH_2 、 SO_3H 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、又は $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ であり；及び
 R^3 はそれぞれ独立して、 H 、 CN 、ハロ、 CO_2H 、又はハロアルキルから選択される。

【0235】

式Icの化合物の上記又は下記に記載される特定の実施形態において：

R^2 は Cl 、 F 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 CO_2H 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 CH_3 、隨意に置換したアルコキシ、 CF_3 、 SO_2NH_2 、 SO_3H 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、又は $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ であり；及び
 R^3 はそれぞれ独立して、 H 、 CN 、 Cl 、 F 、 CO_2H 、又は CF_3 から選択される。

特定の実施形態において、 R^2 は Cl 、 F 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 CO_2H 、 CH_3 、 OCH_3 、 CF_3 であり；及び、 R^3 はそれぞれ独立して、 H 、 CN 、又は CO_2H から選択される。特定の実施形態において、 R^2 は、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、又は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ である。特定の実施形態において、 R^2 は CO_2H である。特定の実施形態において、 R^2 は CO_2H であり、 R^3 はそれぞれ独立して、 H 、 CN 、 Cl 、 F 、又は CF_3 から選択される。

【0236】

式Icの化合物の上記又は下記に記載される特定の実施形態において：

R^2 は Cl 、 F 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 CO_2H 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 CH_3 、隨意に置換したアルコキシ、 CF_3 、 SO_2NH_2 、 SO_3H 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、又は $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ であり；及び

R^3 はそれぞれ独立して、 H 、 CN 、又は CO_2H から選択される。

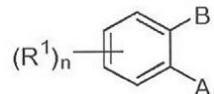
特定の実施形態において、 R^2 は、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、又は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ であり；及び、 R^3 はそれぞれ独立して、 H 、 CN 、又は CO_2H から選択される。

【0237】

1つの態様において、本明細書には、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善する方法が提供され、該方法は、治療上効果的な量の式IIの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体を含む組成物を、哺乳動物の関節に投与する工程を含み：

【0238】

【化90】



(式II)

【0239】

式中

R^1 はそれぞれ独立して、ハロ、隨意に置換したアルキル、隨意に置換したアルコキシ、隨意に置換したアリールオキシ、 CN 、 NO_2 、 SR^4 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^4$ 、 SO_2R^4 、 NHR^5 、 NR^4R^5 、 CO_2H 、又は CO_2R^4 であり；

n は0、1、2、3、又は4であり；

B は、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^4$ 、 $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NHR}^2$ 、 N

10

20

30

40

50

$R^3 C(O)NR^2R^4$ 、 $NHC(O)OR^2$ 、 $NR^3C(O)OR^2$ 、 $NHSO_2R^3$ 、 $NR^3SO_2R^3$ 、 $NHSO_2R^4$ 、 $NR^3SO_2R^4$ 、 $NHSO_2NH_2$ 、 $NHSO_2NHR^2$ 、 $NHSO_2NR^2R^4$ 、 $NHSO_2NR^2R^4$ 、 $NR^3SO_2NH_2$ 、 $NR^3SO_2NHR^2$ 、又は $NR^3SO_2NR^2R^4$ であり；

R^2 と R^4 はそれぞれ独立して、随意に置換したフェニル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロシクリル、随意に置換したアラルキル、又は随意に置換したアルキルであり；

R^3 は、随意に置換したアルキル又は随意に置換したアラルキルであり；

R^5 は、H、随意に置換したアルキル、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4$ 、又は SO_2R^4 であり；

Aは、 CO_2H 、 CO_2R^3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^2$ 、 $C(O)NR^2R^4$ 、又は $SO_2NR^aR^b$ であり；及び

R^a と R^b はそれぞれ独立して随意に置換したアルキルであり、又はそれらが付けられるNと共に、環を作り；

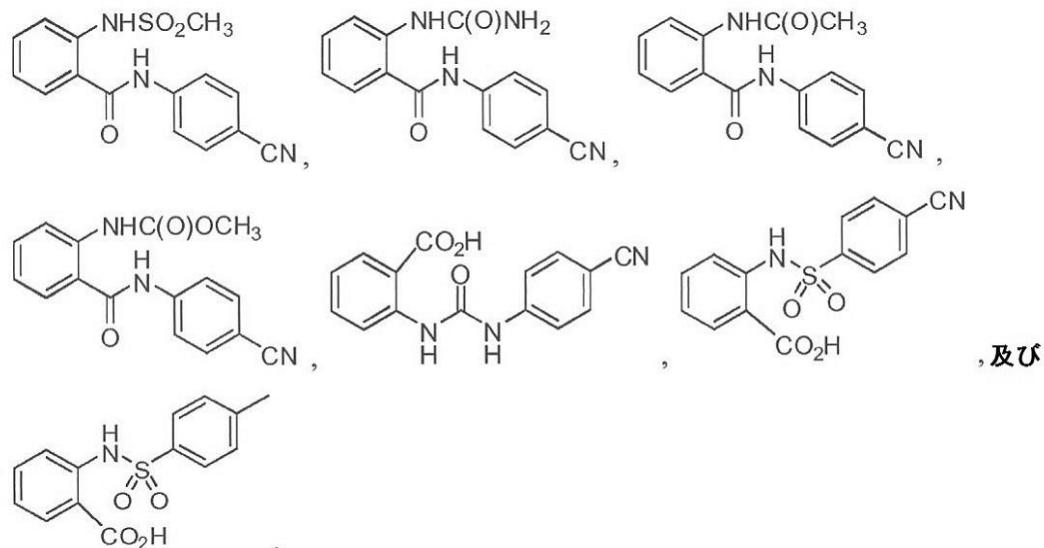
但し、

a) Bが $NHC(O)R^2$ 又は $NR^3C(O)R^2$ である場合、Aは CO_2H ではなく；及び

b) 化合物が

【0240】

【化91】



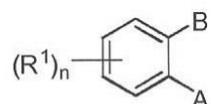
から選択されないことを前提とする。

【0241】

別の態様において、本明細書には、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善する方法が提供され、該方法は、治療上効果的な量の式IIaの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体を含む組成物を、哺乳動物の関節に投与する工程を含み：

【0242】

【化92】



(式IIa)

【0243】

式中

10

20

30

40

50

R^1 はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H、又はCO₂R⁴であり；

n は 0、1、2、3、又は 4 であり；

B は、NHCO(NH)₂、NHCO(NH)NHR²、NHCO(NH)NR²R⁴、NR³C(O)NH₂、NR³C(O)NHR²、又はNR³C(O)NR²R⁴であり；

R² と R⁴ はそれぞれ独立して、随意に置換したフェニル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロシクリル、随意に置換したアラルキル、又は随意に置換したアルキルであり；

R^3 は、随意に置換したアルキル又は随意に置換したアラルキルであり；

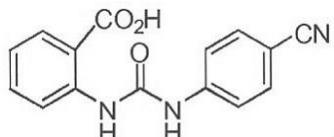
R^5 は、H、随意に置換したアルキル、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴、又はSO₂R⁴であり；及び

A は CO₂H 又は CO₂R³ であり；

但し、化合物が

【0244】

【化93】



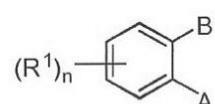
ではないことを前提とする。

【0245】

別の態様において、本明細書には、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善する方法が提供され、該方法は、治療上効果的な量の式IIbの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体を含む組成物を、哺乳動物の関節に投与する工程を含み：

【0246】

【化94】



(式IIb)

【0247】

式中

R^1 はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H、又はCO₂R⁴であり；

n は 0、1、2、3、又は 4 であり；

B は NHCO(R²) 又は NR³C(O)R² であり；

R² は、随意に置換したフェニル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロシクリル、随意に置換したアラルキル、又は随意に置換したアルキルであり；

R³ は、随意に置換したアルキル又は随意に置換したアラルキルであり；

R⁵ は、H、随意に置換したアルキル、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴、又はSO₂R⁴であり；

A は SO₂NR^aR^b であり；及び

R^a と R^b はそれぞれ独立して、随意に置換したアルキルであり、又はそれらが付けられるNと共に、環を作る。

【0248】

別の態様において、本明細書には、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善する方法が提

10

20

30

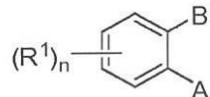
40

50

供され、該方法は、治療上効果的な量の式IIcの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体を含む組成物を、哺乳動物の関節に投与する工程を含み：

【0249】

【化95】



(式IIc)

10

【0250】

式中

R¹はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H、又はCO₂R⁴であり；

nは0、1、2、3、又は4であり；

Bは、NHSO₂R³、NR³SO₂R³、NHSO₂R⁴、NR³SO₂R⁴、NH₂SO₂NH₂、NHSO₂NHR²、NHSO₂NR²R⁴、NR³SO₂NH₂、NR³SO₂NHR²、又はNR³SO₂NR²R⁴であり；

R²とR⁴はそれぞれ独立して、随意に置換したフェニル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロシクリル、随意に置換したアラルキル、又は随意に置換したアルキルであり；

R³はそれぞれ独立して、随意に置換したアルキル又は随意に置換したアラルキルであり；

R⁵は、H、随意に置換したアルキル、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴、又はSO₂R⁴であり；及び

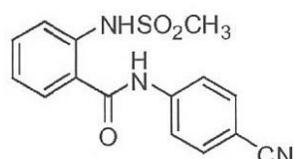
AはC(O)NHR²又はC(O)NR²R⁴であり；

但し、化合物が

【0251】

【化96】

30



ではないことを前提とする。

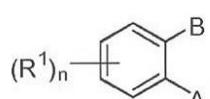
【0252】

別の態様において、本明細書には、軟骨細胞に間葉系幹細胞の分化を誘導する方法が提供され、該方法は、間葉系幹細胞を、十分な量の式IIの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体と接触させる工程を含み：

40

【0253】

【化97】



(式II)

【0254】

式中

50

R^1 はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H、又はCO₂R⁴であり；

nは0、1、2、3、又は4であり；

Bは、NHC(O)R²、NR³C(O)R²、NHC(O)NH₂、NHC(O)NHR²、NHC(O)NR²R⁴、NR³C(O)NH₂、NR³C(O)NHR²、NR³C(O)NR²R⁴、NHC(O)OR²、NR³C(O)OR²、NH₂SO₂R³、NR³SO₂R³、NHSO₂R⁴、NR³SO₂R⁴、NHSO₂NH₂、NHSO₂NHR²、NHSO₂NR²R⁴、NR³SO₂NH₂、NR³SO₂NHR²、又はNR³SO₂NR²R⁴であり；

10 R²とR⁴はそれぞれ独立して、随意に置換したフェニル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロシクリル、随意に置換したアラルキル、又は随意に置換したアルキルであり；

R³は、随意に置換したアルキル又は随意に置換したアラルキルであり；

R⁵は、H、随意に置換したアルキル、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NRR⁴、又はSO₂R⁴であり；

Aは、CO₂H、CO₂R³、C(O)NH₂、C(O)NHR²、C(O)NRR²、又はSO₂NR^aR^bであり；及び

R^aとR^bはそれぞれ独立して随意に置換したアルキルであり、又はそれらが付けられるNと共に、環を作り；

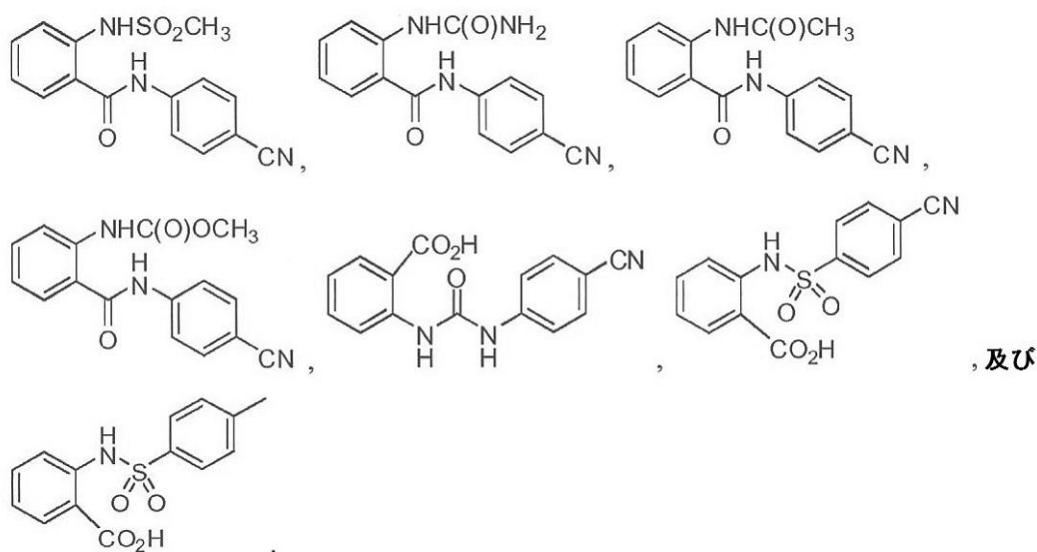
但し、

a) BがNHC(O)R²又はNR³C(O)R²である場合、AはCO₂Hではなく；及び

b) 化合物が

【0255】

【化98】



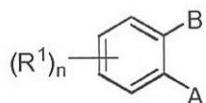
から選択されないことを前提とする。

【0256】

別の態様において、本明細書には、軟骨細胞に間葉系幹細胞の分化を誘導する方法が提供され、該方法は、間葉系幹細胞を、十分な量の式IIaの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体と接触させる工程を含み：

【0257】

【化99】



(式IIa)

【0258】

式中

R¹はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H、又はCO₂R⁴であり； 10

nは0、1、2、3、又は4であり；

Bは、NHCO(NH)₂、NHCO(NH)NHR²、NHCO(NH)NR²R⁴、NR³C(O)NH₂、NR³C(O)NHR²、又はNR³C(O)NR²R⁴であり；

R²とR⁴はそれぞれ独立して、随意に置換したフェニル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロシクリル、随意に置換したアラルキル、又は随意に置換したアルキルであり；

R³は、随意に置換したアルキル又は随意に置換したアラルキルであり；

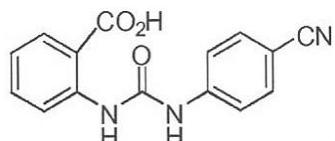
R⁵は、H、随意に置換したアルキル、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴、又はSO₂R⁴であり；及び 20

AはCO₂H又はCO₂R³であり；

但し、化合物が

【0259】

【化100】



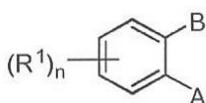
ではないことを前提とする。 30

【0260】

別の態様において、本明細書には、軟骨細胞に間葉系幹細胞の分化を誘導する方法が提供され、該方法は、間葉系幹細胞を、十分な量の式IIbの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体と接触させる工程を含み：

【0261】

【化101】



(式IIb)

【0262】

式中

R¹はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H、又はCO₂R⁴であり；

nは0、1、2、3、又は4であり；

BはNHCO(R²)²又はNR³C(O)R²であり；

R²は、随意に置換したフェニル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘ 50

テロシクリル、随意に置換したアラルキル、又は随意に置換したアルキルであり；

R³は、随意に置換したアルキル又は随意に置換したアラルキルであり；

R⁵は、H、随意に置換したアルキル、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴ R⁴、又はSO₂R⁴であり；

AはSO₂NR^aR^bであり；及び

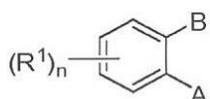
R^aとR^bはそれぞれ独立して、随意に置換したアルキルであり、又はそれらが付けられるNと共に、環を作る。

【0263】

別の態様において、本明細書には、軟骨細胞に間葉系幹細胞の分化を誘導する方法が提供され、該方法は、間葉系幹細胞を、十分な量の式IIcの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体と接触させる工程を含み：

【0264】

【化102】



(式IIc)

【0265】

式中

R¹はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H、又はCO₂R⁴であり；

nは0、1、2、3、又は4であり；

Bは、NHSO₂R³、NR³SO₂R³、NHSO₂R⁴、NR³SO₂R⁴、NH
SO₂NH₂、NHSO₂NHR²、NHSO₂NR²R⁴、NR³SO₂NH₂、NR
³SO₂NHR²、又はNR³SO₂NR²R⁴であり；

R²とR⁴はそれぞれ独立して、随意に置換したフェニル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロシクリル、随意に置換したアラルキル、又は随意に置換したアルキルであり；

R³はそれぞれ独立して、随意に置換したアルキル又は随意に置換したアラルキルであり；

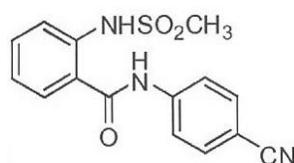
R⁵は、H、随意に置換したアルキル、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴ R⁴、又はSO₂R⁴であり；及び

AはC(O)NHR²又はC(O)NR²R⁴であり；

但し、化合物が

【0266】

【化103】



ではないことを前提とする。

【0267】

式IIaの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Bは、NH C(O)NHR²、NHC(O)NR²R⁴、NR³C(O)NHR²、又はNR³C(O)NR²R⁴である。特定の実施形態において、BはNHC(O)NHR²又はNR³C(O)NHR²である。特定の実施形態において、BはNHC(O)NR²R⁴又はN

10

20

30

40

50

$R^3C(O)NR^2R^4$ である。特定の実施形態において、Bは $NHC(O)NHR^2$ である。

【0268】

式IIaの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Bは、 $NHC(O)NHR^2$ 、 $NHC(O)NR^2R^4$ 、 $NR^3C(O)NHR^2$ 、又は $NR^3C(O)NR^2R^4$ であり；及び、Aは CO_2H である。特定の実施形態において、Bは $NHC(O)NHR^2$ 又は $NR^3C(O)NHR^2$ であり；及び、Aは CO_2H である。特定の実施形態において、Bは $NHC(O)NHR^2$ である、Aは CO_2H である。特定の実施形態において、Bは $NHC(O)NHR^2$ であり、Aは CO_2H であり、ここで、 R^2 は随意に置換したフェニルである。

10

【0269】

式IIaの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Bは、 $NHC(O)NHR^2$ 、 $NHC(O)NR^2R^4$ 、 $NR^3C(O)NHR^2$ 、又は $NR^3C(O)NR^2R^4$ であり；及び、Aは CO_2R^3 である。特定の実施形態において、Bは $NHC(O)NHR^2$ 又は $NR^3C(O)NHR^2$ であり；及び、Aは CO_2R^3 である。特定の実施形態において、Bは $NHC(O)NHR^2$ であり、Aは CO_2R^3 である。特定の実施形態において、Bは $NHC(O)NHR^2$ であり、Aは CO_2R^3 であり、ここで、 R^2 は随意に置換したフェニルである。

【0270】

式IIaの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、 R^2 は随意に置換したフェニルである。特定の実施形態において、 R^2 のフェニルは二置換される。特定の実施形態において、 R^2 のフェニルは一置換される。特定の実施形態において、 R^2 のフェニル上の置換は独立して、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、ハロ、CN、 CO_2H 、アミノ、モノアルキルアミン、ジアルキルアミン、モノアリールアミン、アルキルアリールアミン、シクロアルキル、ヒドロキシ、C(0)-、C(随意に置換したアルキル)、C(O)NH₂、C(O)NH-（随意に置換したアルキル）、アルキルチオエーテル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホン、C(O)-（随意に置換したアリール）、C(O)NH-（随意に置換したアリール）、アリールチオエーテル、アリールスルホキシド、又はアリールスルホンから選択される。特定の実施形態において、 R^2 のフェニル上の置換は、独立して、F、Cl、 CO_2H 、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、及びCH₂CH₂CH₂OHから選択される。特定の実施形態において、 R^2 のフェニル上の二置換は、CNと、F、Cl、 CO_2H 、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、及びCH₂CH₂CH₂OHから選択される群とから成る。特定の実施形態において、 R^2 のフェニル上の二置換は、 CO_2H と、F、Cl、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、及びCH₂CH₂CH₂OHから選択される群とから成る。特定の実施形態において、 R^2 のフェニル上の二置換は、CH₂CH₂CH₂OHと、F、Cl、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、及びCO₂Hから選択される群とから成る。

20

【0271】

式IIaの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、 R^2 は随意に置換したナチフルである。

30

【0272】

式IIaの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、 R^2 は随意に置換したヘテロアリールである。特定の実施形態において、 R^2 は、随意に置換したピリジニル、随意に置換したピリミジニル、随意に置換したピリダジニル、又は随意に置換したピラジニルである。特定の実施形態において、 R^2 は随意に置換した5員環ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、5-員環ヘテロアリール環は、チオフェン、ベンゾフラン、ピロール、チアゾール、イミダゾール、オキサゾール、ピラゾール、又は

40

50

トリアゾールである。特定の実施形態において、R²は随意に置換した二環式ヘテロアリールである。特定の実施形態において、二環式ヘテロアリールは、ベンズイミダゾール、ベンズチアゾール、ベンズオキサゾール、インダゾール、キノリン、又はナフチリジンである。

【0273】

式I I bの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、BはNHC(O)R²である。特定の実施形態において、BはNHC(O)R²であり、R²は随意に置換したフェニルである。特定の実施形態において、BはNHC(O)R²であり、R²は随意に置換したヘテロアリールである。

【0274】

式I I bの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、BはNR³C(O)R²である。特定の実施形態において、R³は随意に置換したアルキルである。

【0275】

式I I bの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、R^aとR^bはそれぞれ独立して、随意に置換したアルキルである。特定の実施形態において、R^aとR^bはそれぞれ独立してアルキルである。式I I bの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、R^aとR^bは、それらが付けられるNと共に、環を作る。特定の実施形態では、環は、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、アジリジニル、アゼパニル、ホモピペラジニル、又はピペラジニルである。

【0276】

式I I bの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、R²は随意に置換したフェニルである。特定の実施形態において、R²のフェニルは二置換される。特定の実施形態において、R²のフェニルは一置換される。特定の実施形態において、R²のフェニル上の置換は独立して、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、ハロ、CN、CO₂H、アミノ、モノアルキルアミン、ジアルキルアミン、モノアリールアミン、アルキルアリールアミン、シクロアルキル、ヒドロキシ、C(O)-、C(随意に置換したアルキル)、C(O)NH₂、C(O)NH-(随意に置換したアルキル)、アルキルチオエーテル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホン、C(O)-(随意に置換したアリール)、C(O)NH-(随意に置換したアリール)、アリールチオエーテル、アリールスルホキシド、又はアリールスルホンから選択される。特定の実施形態において、R²のフェニル上の置換は、独立して、F、Cl、CO₂H、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、及びCH₂CH₂CH₂OHから選択される。特定の実施形態において、R²のフェニル上の二置換は、CNと、F、Cl、CO₂H、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、及びCH₂CH₂CH₂OHから選択される群とから成る。特定の実施形態において、R²のフェニル上の二置換は、CO₂Hと、F、Cl、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、及びCH₂CH₂CH₂OHから選択される群とから成る。特定の実施形態において、R²のフェニル上の二置換は、CH₂CH₂CH₂OHと、F、Cl、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、及びCO₂Hから選択される群とから成る。

【0277】

式I I bの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、R²は随意に置換したナフチルである。

【0278】

式I I bの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、R²は随意に置換したヘテロアリールである。特定の実施形態において、R²は、随意に置換したピリジニル、随意に置換したピリミジニル、随意に置換したピリダジニル、又は随意に置換したピラジニルである。特定の実施形態において、R²は随意に置換した5員環ヘテロア

10

20

30

40

50

リール環である。特定の実施形態において、5-員環ヘテロアリール環は、チオフェン、ベンゾフラン、ピロール、チアゾール、イミダゾール、オキサゾール、ピラゾール、又はトリアゾールである。特定の実施形態において、R²は随意に置換した二環式ヘテロアリールである。特定の実施形態において、二環式ヘテロアリールは、ベンズイミダゾール、ベンズチアゾール、ベンズオキサゾール、インダゾール、キノリン、又はナフチリジンである。

【0279】

式I I cの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Bは、NH₂R³、NR³SO₂R³、NHSO₂R⁴、又はNR³SO₂R⁴である。特定の実施形態において、BはNHSO₂R³又はNR³SO₂R³である。10 特定の実施形態において、BはNHSO₂R³である。特定の実施形態において、R³は随意に置換したアルキルである。特定の実施形態において、R³はアルキルである。特定の実施形態において、R³はCH₃である。特定の実施形態において、BはNHSO₂R⁴又はNR³SO₂R⁴である。特定の実施形態において、R⁴は随意に置換したフェニルである。特定の実施形態において、R⁴は随意に置換したナチフルである。特定の実施形態において、R⁴は随意に置換したヘテロアリールである。特定の実施形態において、R⁴は随意に置換したヘテロシクリルである。

【0280】

式I I cの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Bは、NH₂R³、NR³SO₂R³、NHSO₂R⁴、又はNR³SO₂R⁴であり、AはC(O)NHR²である。20 特定の実施形態において、BはNHSO₂R³又はNR³SO₂R³であり、AはC(O)NHR²である。特定の実施形態において、BはNHSO₂R³又はNR³SO₂R³であり、AはC(O)NHR²である。特定の実施形態において、BはNHSO₂R³又はNR³SO₂R³であり、AはC(O)NHR²であり、ここでR³は、随意に置換したアルキルである。特定の実施形態において、BはNHSO₂R³又はNR³SO₂R³であり、AはC(O)NHR²であり、ここでR³は随意に置換したアルキルであり、R²は随意に置換したフェニルである。特定の実施形態において、BはNHSO₂R³又はNR³SO₂R³であり、AはC(O)NHR²であり、ここでR³は随意に置換したアルキルであり、R²は随意に置換したヘテロアリールである。

【0281】

式I I cの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Bは、NH₂R³、NR³SO₂R³、NHSO₂R⁴、又はNR³SO₂R⁴であり、AはC(O)NR²R⁴である。30 特定の実施形態において、BはNHSO₂R³又はNR³SO₂R³であり、AはC(O)NR²R⁴である。特定の実施形態において、BはNHSO₂R³又はNR³SO₂R³であり、AはC(O)NR²R⁴である。特定の実施形態において、BはNHSO₂R³又はNR³SO₂R³であり、AはC(O)NR²R⁴であり、ここでR³は、随意に置換したアルキルである。特定の実施形態において、BはNHSO₂R³又はNR³SO₂R³であり、AはC(O)NR²R⁴であり、ここでR³は随意に置換したアルキルであり、R²は随意に置換したフェニルである。特定の実施形態において、BはNHSO₂R³又はNR³SO₂R³であり、AはC(O)NR²R⁴であり、ここでR³は随意に置換したアルキルであり、R²は随意に置換したヘテロアリールである。40

【0282】

式I I cの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、BはNHSO₂NH₂、NHSO₂NHR²、NHSO₂NR²R⁴、NR³SO₂NH₂、NR³SO₂NHR²、又はNR³SO₂NR²R⁴である。50 特定の実施形態において、Bは、NHSO₂NH₂、NHSO₂NHR²、NHSO₂NR²R⁴、NR³SO₂NH₂、NR³SO₂NHR²、又はNR³SO₂NR²R⁴であり、AはC(O)NHR²である。特定の実施形態において、Bは、NHSO₂NH₂、NHSO₂NHR²、NHSO₂NR²R⁴、NR³SO₂NH₂、NR³SO₂NHR²、又はNR³SO₂NR²R⁴であり、AはC(O)NR²R⁴である。

【0283】

式 I I c の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、A は C (O) N H R² である。

【 0 2 8 4 】

式 I I c の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、A は C (O) N R² R⁴ である。特定の実施形態において、R² は隨意に置換したフェニルである。特定の実施形態において、R² のフェニルは二置換される。特定の実施形態において、R² のフェニルは一置換される。特定の実施形態において、R² のフェニル上の置換は独立して、隨意に置換したアルキル、隨意に置換したアルコキシ、隨意に置換したアリールオキシ、ハロ、CN、CO₂H、アミノ、モノアルキルアミン、ジアルキルアミン、モノアリールアミン、アルキルアリールアミン、シクロアルキル、ヒドロキシ、C(O)-、C(隨意に置換したアルキル)、C(O)NH₂、C(O)NH- (隨意に置換したアルキル)、アルキルチオエーテル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホン、C(O)- (隨意に置換したアリール)、C(O)NH- (隨意に置換したアリール)、アリールチオエーテル、アリールスルホキシド、又はアリールスルホンから選択される。¹⁰ 特定の実施形態において、R² のフェニル上の置換は、独立して、F、Cl、CO₂H、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、及びCH₂CH₂OHから選択される。特定の実施形態において、R² のフェニル上の二置換は、CNと、F、Cl、CO₂H、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、及びCH₂CH₂CH₂OHから選択される群とから成る。²⁰ 特定の実施形態において、R² のフェニル上の二置換は、CO₂Hと、F、Cl、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、及びCH₂CH₂OHから選択される群とから成る。特定の実施形態において、R² のフェニル上の二置換は、CH₂CH₂CH₂OHと、F、Cl、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、及びCO₂Hから選択される群とから成る。特定の実施形態において、R² は隨意に置換したナチフルである。

【 0 2 8 5 】

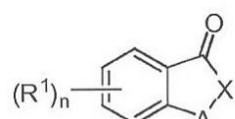
式 I I c の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、R² は隨意に置換したヘテロアリールである。特定の実施形態において、R² は、隨意に置換したピリジニル、隨意に置換したピリミジニル、隨意に置換したピリダジニル、又は隨意に置換したピラジニルである。特定の実施形態において、R² は隨意に置換した5員環ヘテロアリール環である。³⁰ 特定の実施形態において、5-員環ヘテロアリール環は、チオフェン、ベンゾフラン、ピロール、チアゾール、イミダゾール、オキサゾール、ピラゾール、又はトリアゾールである。特定の実施形態において、R² は隨意に置換した二環式ヘテロアリールである。特定の実施形態において、二環式ヘテロアリールは、ベンズイミダゾール、ベンズチアゾール、ベンズオキサゾール、インダゾール、キノリン、又はナフチリジンである。

【 0 2 8 6 】

別の態様において、本明細書には、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善する方法が提供され、該方法は、治療上効果的な量の式 I I I の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体を含む組成物を、哺乳動物の関節に投与する工程を含み：⁴⁰

【 0 2 8 7 】

【 化 1 0 4 】



(式III)

【 0 2 8 8 】

式中

R^1 はそれぞれ独立して、八口、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、 CN 、 NO_2 、 SR^4 、 $S(O)R^4$ 、 SO_2R^4 、 NHR^5 、 NR^4R^5 、 CO_2H 、又は CO_2R^4 であり；

n は 0、1、2、3、又は 4 であり；

X は、 O 、 NH 、又は NR^6 であり；

A は $C(O)$ 、 CH_2 、又は $CH - CR^3R^4 - C(O)R^2$ であり；

R^2 は、随意に置換したアリール又は随意に置換したヘテロアリールであり；

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、 H 又は随意に置換したアルキルであり；

R^5 は、 H 、随意に置換したアルキル、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4R^4$ 、 SO_2R^4 、又は CO_2R^4 であり；及び

R^6 は随意に置換したフェニルであり；

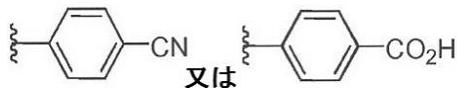
但し、

a) A が $CH - CR^3R^4 - C(O)R^2$ である場合、 X は O 又は NH であり；

b) n が 0 であり、 A が $CHCH_2C(O)R^2$ であり、 X が O である場合、 R^2 は

【0289】

【化105】



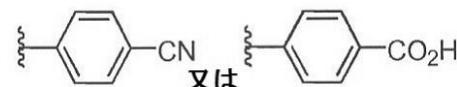
20

ではなく；及び

c) A が $C(O)$ 又は CH_2 である場合、 X は NR^6 であり、 R^6 は

【0290】

【化106】



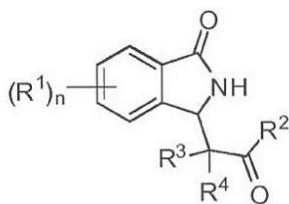
ではないことを前提とする。

【0291】

別の態様において、本明細書には、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善する方法が提供され、該方法は、治療上効果的な量の式IIIaの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、 N -オキシド、立体異性体、又は異性体を含む組成物を、哺乳動物の関節に投与する工程を含み：

【0292】

【化107】



30

40

(式IIIa)

【0293】

式中

R^1 はそれぞれ独立して、八口、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、 CN 、 NO_2 、 SR^4 、 $S(O)R^4$ 、 SO_2R^4 、 NHR^5 、 NR^4R^5 、 CO_2H 、又は CO_2R^4 であり；

n は 0、1、2、3、又は 4 であり；

R^2 は、随意に置換したアリール又は随意に置換したヘテロアリールであり；

50

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、H 又は随意に置換したアルキルであり；及び
 R^5 は、H、随意に置換したアルキル、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴、又はSO₂R⁴である。

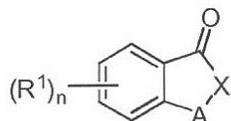
【0294】

別の態様において、本明細書には、軟骨細胞に間葉系幹細胞の分化を誘導する方法が提供され、該方法は、間葉系幹細胞を、十分な量の式IIIの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体と接触させる工程を含み：

【0295】

【化108】

10



(式III)

【0296】

式中

R^1 はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NH R⁵、NR⁴R⁵、CO₂H、又はCO₂R⁴であり；

n は 0、1、2、3、又は 4 であり；

X は、O、NH、又はNR⁶ であり；

A は C(O)、CH₂、又は CH - CR³R⁴ - C(O)R² であり；

R² は、随意に置換したアリール又は随意に置換したヘテロアリールであり；

R³ と R⁴ はそれぞれ独立して、H 又は随意に置換したアルキルであり；

R⁵ は、H、随意に置換したアルキル、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴、又はSO₂R⁴であり；及び

R⁶ は随意に置換したフェニルであり；

但し、

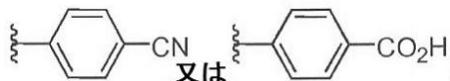
30

d) A が CH - CR³R⁴ - C(O)R² である場合、X は O 又は NH であり；

e) n が 0 であり、A が CHCH₂C(O)R² であり、X が O である場合、R² は

【0297】

【化109】



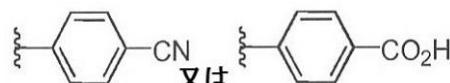
ではなく；及び

A が C(O) 又は CH₂ である場合、X は NR⁶ であり、R⁶ は

【0298】

【化110】

40



ではないことを前提とする。

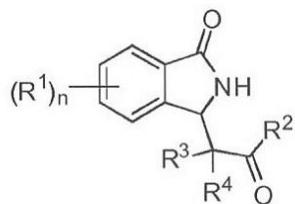
【0299】

別の態様において、本明細書には、軟骨細胞に間葉系幹細胞の分化を誘導する方法が提供され、該方法は、間葉系幹細胞を、十分な量の式IIIaの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体と接触させる工程を含み：

50

【0300】

【化111】



【0301】

式中

R^1 はそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、CN、 NO_2 、 SR^4 、 $S(O)R^4$ 、 SO_2R^4 、 NHR^5 、 NR^4R^5 、 CO_2H 、又は CO_2R^4 であり；

n は 0、1、2、3、又は 4 であり；

R^2 は、随意に置換したアリール又は随意に置換したヘテロアリールであり；

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、H 又は随意に置換したアルキルであり；及び

R^5 は、H、随意に置換したアルキル、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4R^4$ 、又は SO_2R^4 である。

【0302】

式 I II I の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、X は NR^6 であり、A は $C(O)$ である。式 I II I の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、X は NR^6 であり、A は CH_2 である。式 I II I の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、X は O であり、A は $CH - CR^3R^4 - C(O)R^2$ である。式 I II I の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、X は NH であり、A は $CH - CR^3R^4 - C(O)R^2$ である。

【0303】

式 I II I 又は I II I a の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、 R^3 と R^4 は共に水素である。式 I II I 又は I II I a の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、 R^3 は随意に置換したアルキルであり、 R^4 は水素である。式 I II I 又は I II I a の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、 R^3 と R^4 は独立して、随意に置換したアルキルである。

【0304】

式 I II I 又は I II I a の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、 R^2 はヘテロアリールである。特定の実施形態において、 R^2 は、随意に置換したピリジニル、随意に置換したピリミジニル、随意に置換したピリダジニル、又は随意に置換したピラジニルである。特定の実施形態において、 R^2 は 5 員環ヘテロアリールである。特定の実施形態において、5 員環ヘテロアリールは、チオフェン、ベンゾフラン、ピロール、チアゾール、イミダゾール、オキサゾール、ピラゾール、又はトリアゾールである。特定の実施形態において、 R^2 は二環式ヘテロアリールである。特定の実施形態において、二環式ヘテロアリールは、ベンズイミダゾール、ベンズチアゾール、ベンズオキサゾール、インダゾール、キノリン、又はナフチリジンである。

【0305】

式 I II I 又は I II I a の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、 R^2 はフェニルである。特定の実施形態において、 R^2 のフェニルは二置換される。特定の実施形態において、 R^2 のフェニルは一置換される。特定の実施形態において、 R^2 のフェニル上の置換は独立して、随意に置換したアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したアリールオキシ、ハロ、CN、 CO_2H 、アミノ、モノアルキルアミン、ジアルキルアミン、モノアリールアミン、アルキルアリールアミン、シクロアルキル、ヒ

ドロキシ、C(O)-、C(随意に置換したアルキル)、C(O)NH₂、C(O)NH- (随意に置換したアルキル)、アルキルチオエーテル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホン、C(O)- (随意に置換したアリール)、C(O)NH- (随意に置換したアリール)、アリールチオエーテル、アリールスルホキシド、又はアリールスルホンから選択される。特定の実施形態において、フェニル上の置換は、独立して、F、Cl、CO₂H、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、及びCH₂CH₂CH₂OHから選択される。特定の実施形態において、R²のフェニル上の二置換は、CNと、F、Cl、CO₂H、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、及びCH₂CH₂CH₂OHから選択される群とから成る。特定の実施形態において、R²のフェニル上の二置換は、CO₂Hと、F、Cl、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、及びCH₂CH₂CH₂OHから選択される群とから成る。特定の実施形態において、R²のフェニル上の二置換は、CH₂CH₂CH₂OHと、F、Cl、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、及びCO₂Hから選択される群とから成る。
10

【0306】

式I I I又はI I I aの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、R²はナチフルである。

【0307】

本明細書に開示される化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、BはCO₂R⁴であり、R⁴は随意に置換したアルキルである。本明細書に開示される化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、BはCO₂R⁴であり、R⁴は水素である。
20

【0308】

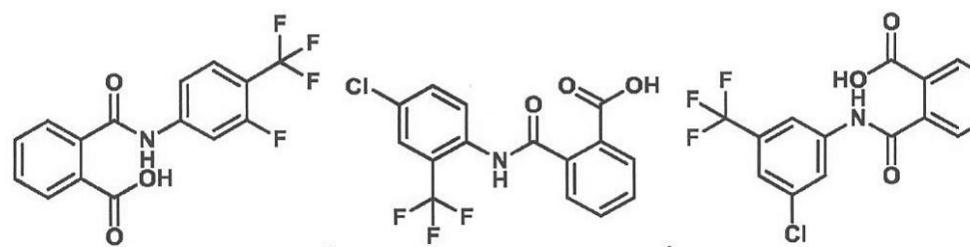
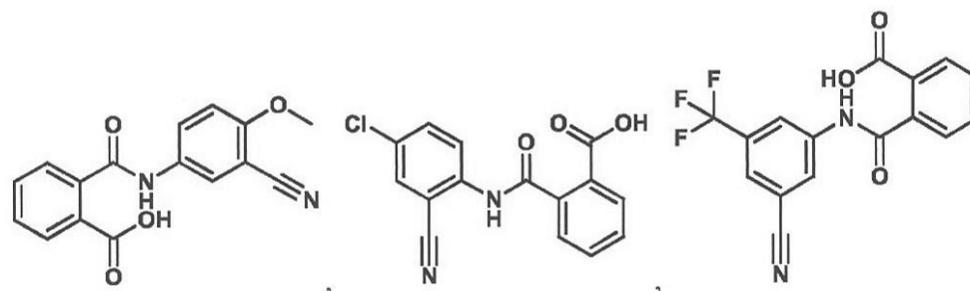
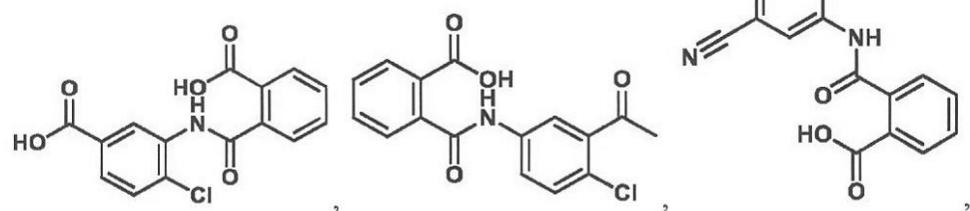
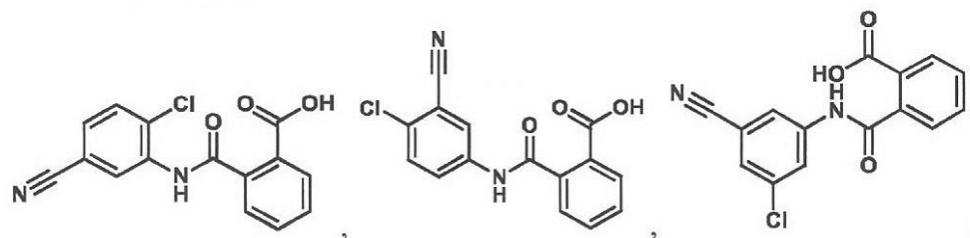
本明細書に開示される化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、nは、0、1、又は2である。特定の実施形態において、nは0である。特定の実施形態において、nは1である。特定の実施形態において、R¹は独立して、Cl、F、CH₂OH、CH₂NH₂、OCH₃、OCF₃、OCHF₂、CN、NO₂、CO₂H、及びCO₂CH₃から選択される。

【0309】

式Iの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、化合物、又は、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体は、以下の式から選択される。
30

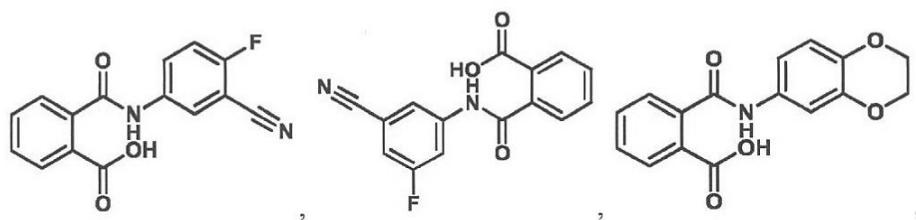
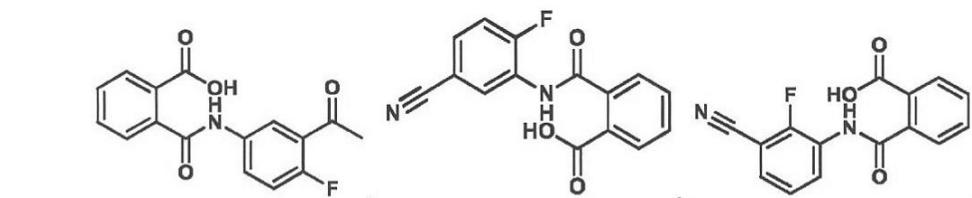
【0310】

【化112】

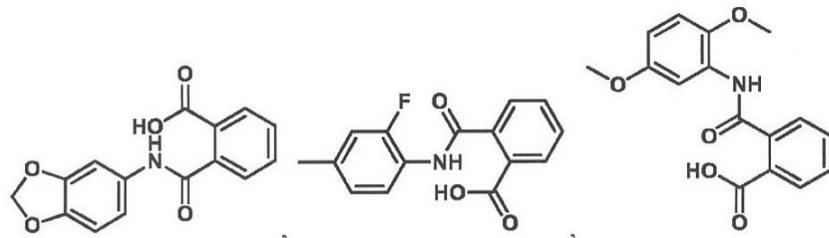


【0311】

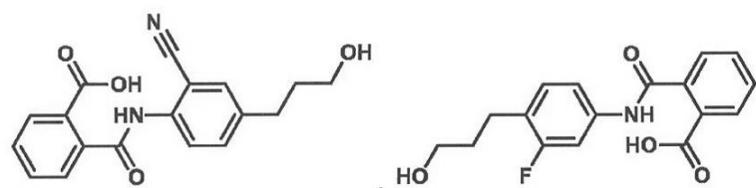
【化 1 1 3】



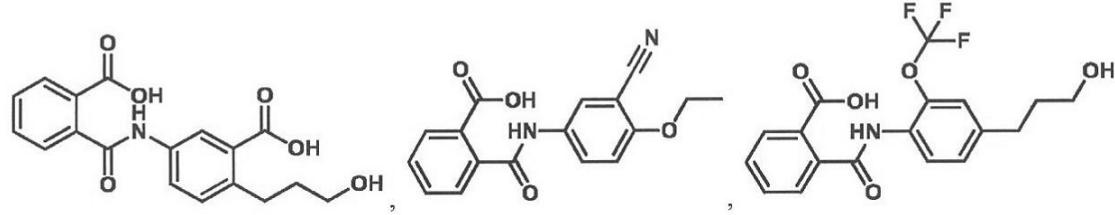
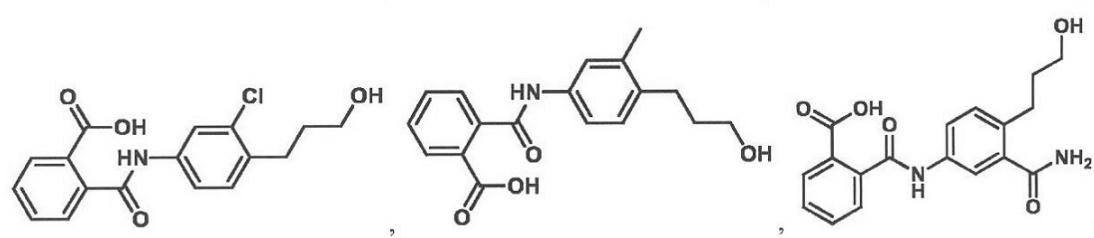
10



20



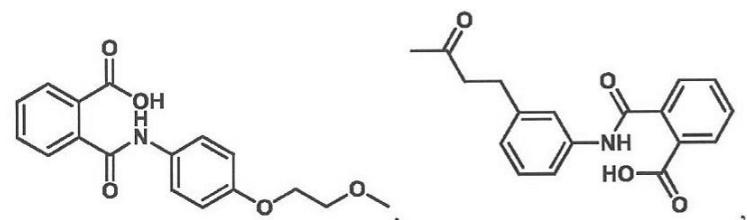
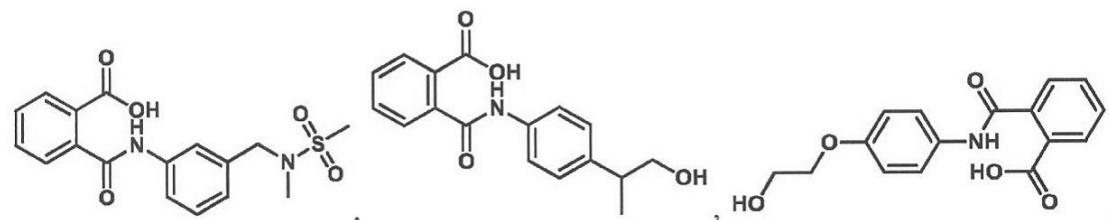
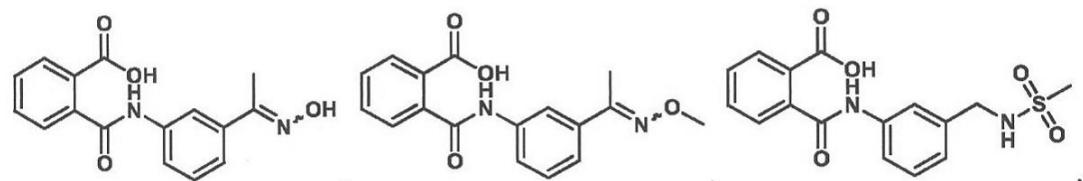
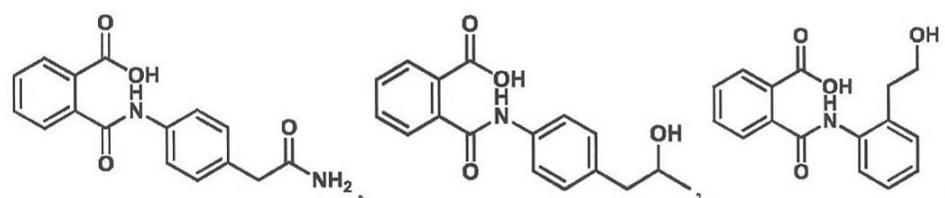
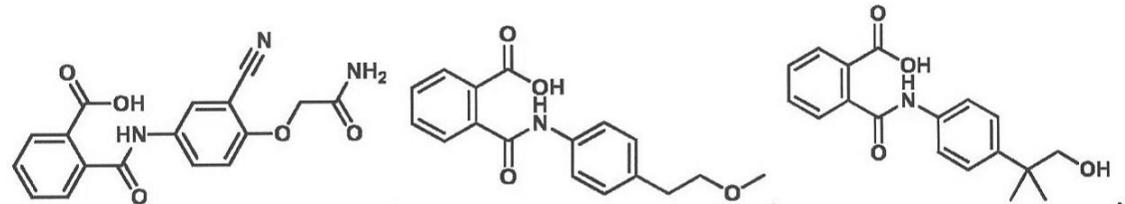
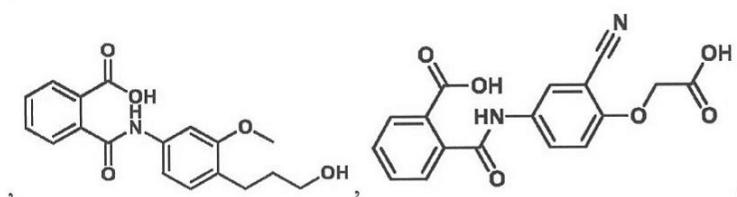
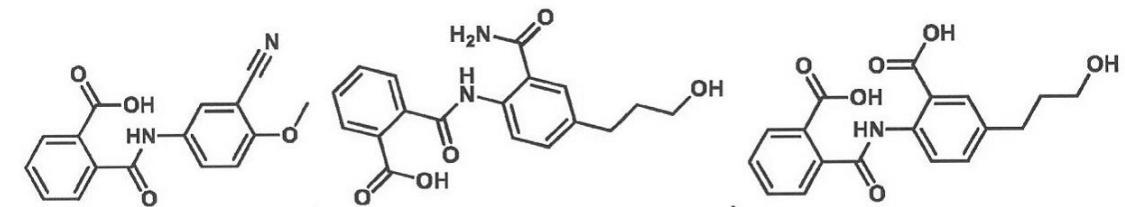
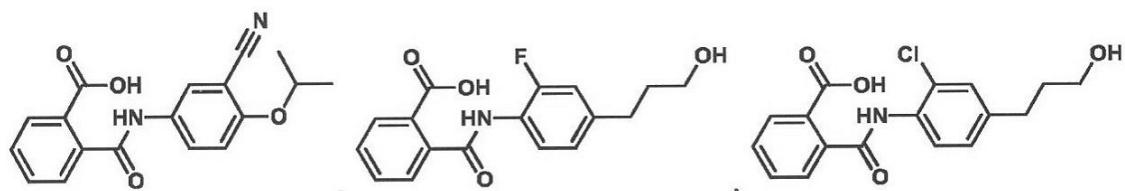
30



40

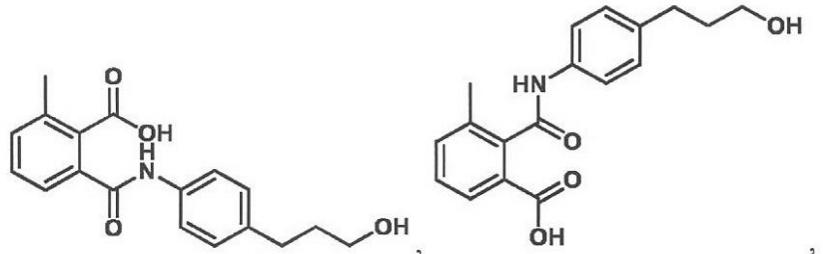
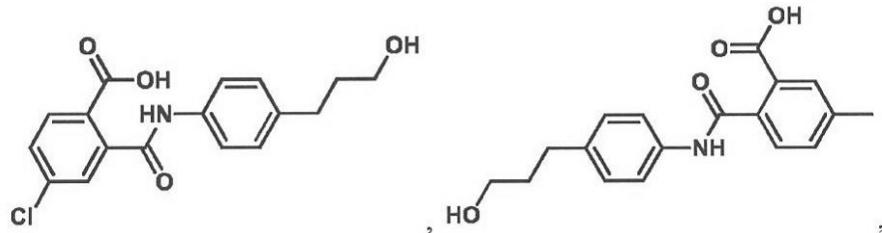
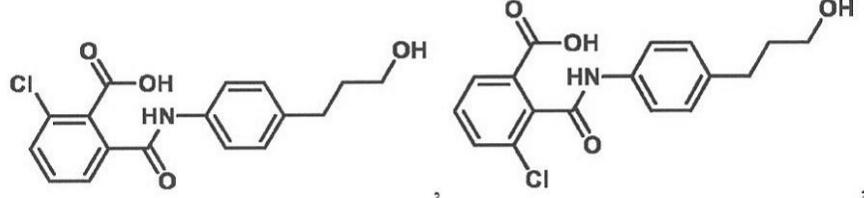
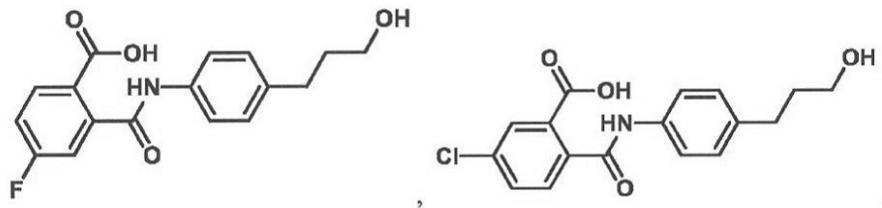
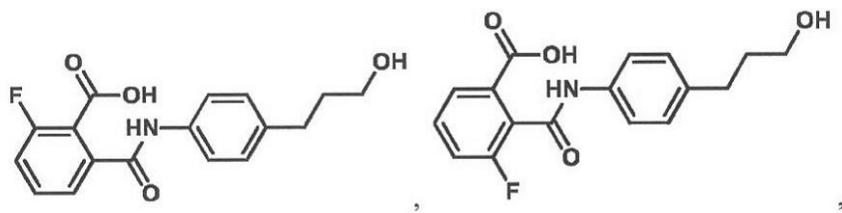
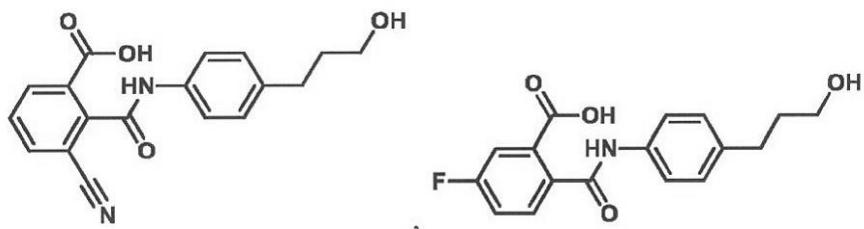
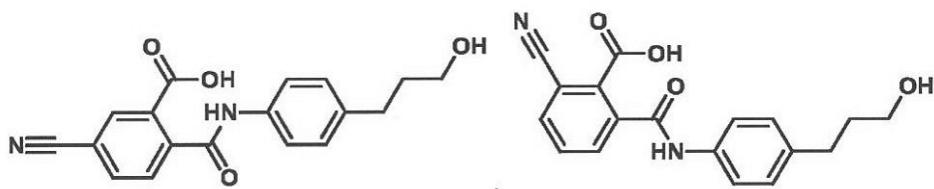
【 0 3 1 2 】

【化 1 1 4】



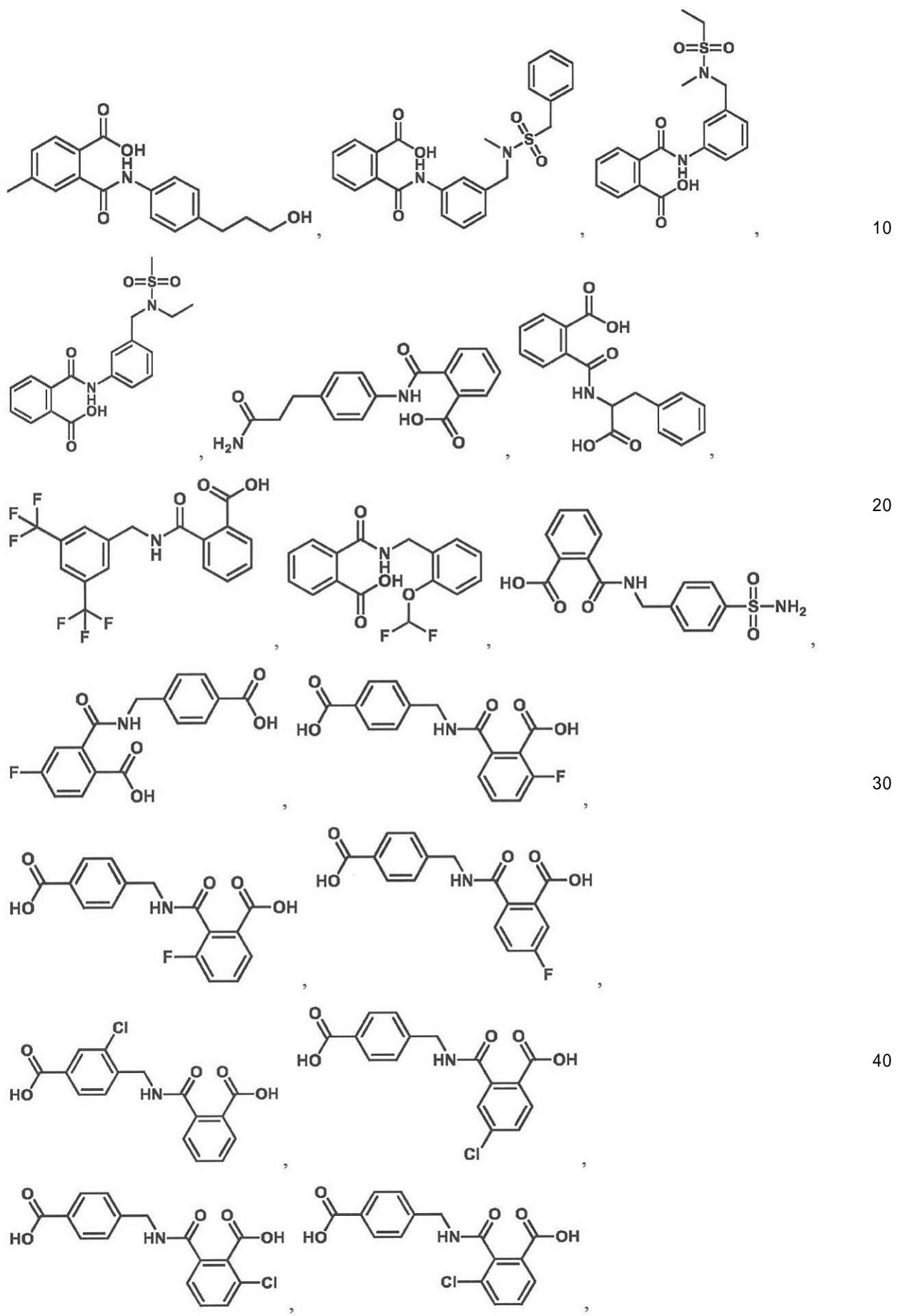
【 0 3 1 3 】

【化 115】



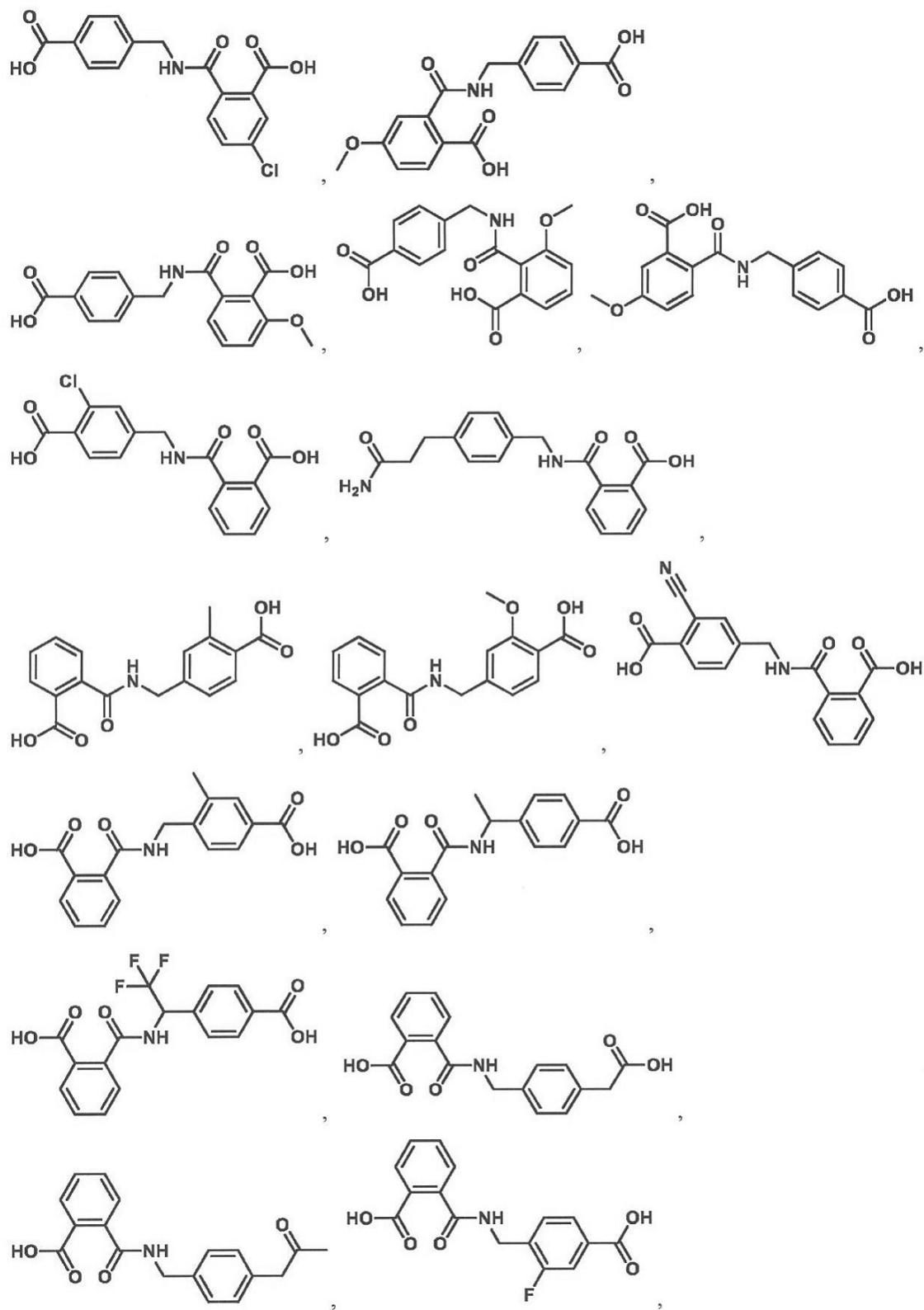
【0314】

【化 116】



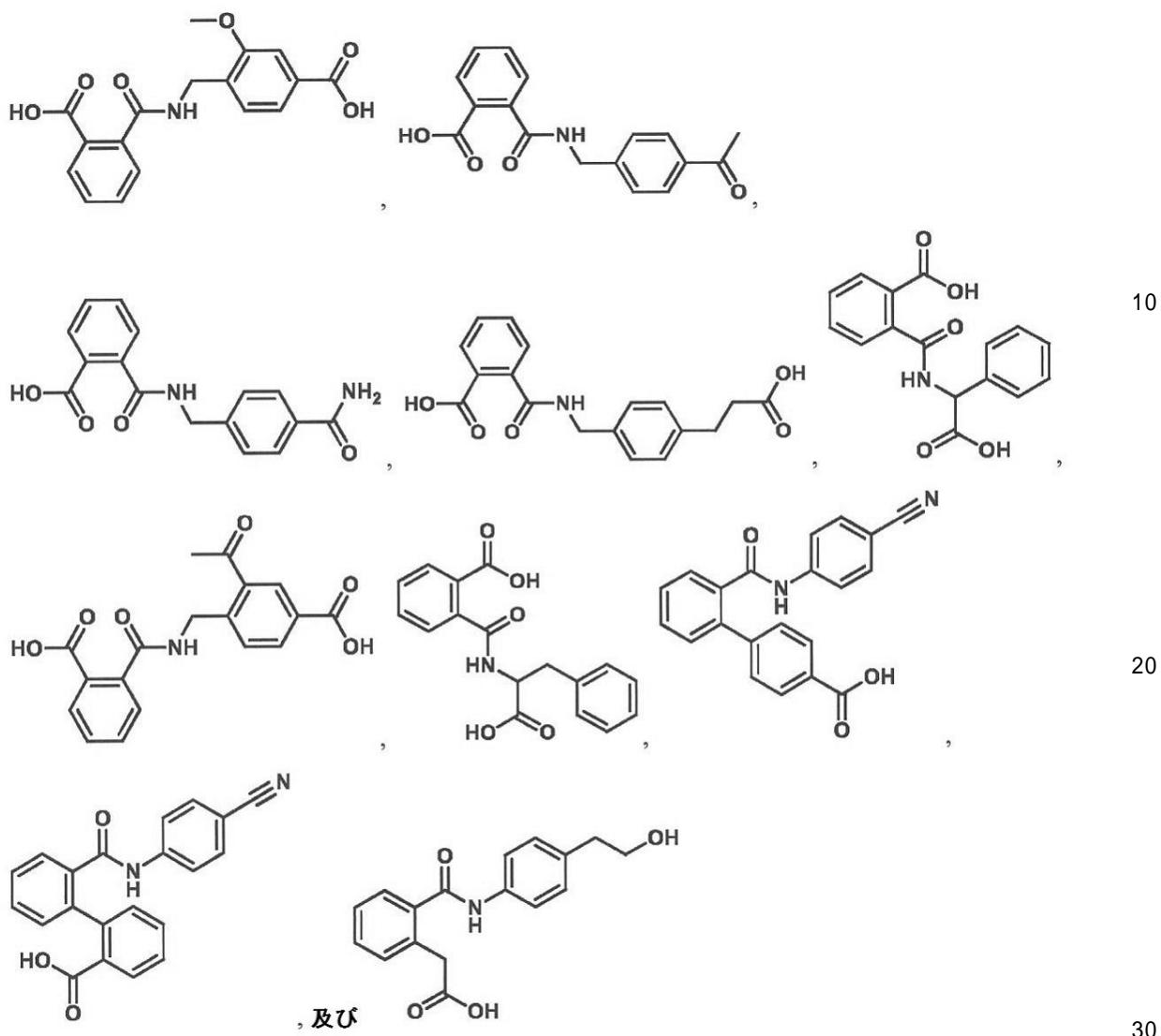
【0315】

【化117】



【0316】

【化118】

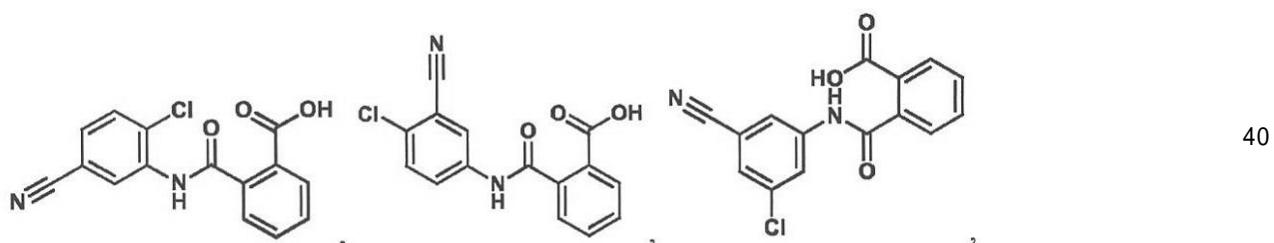


【0317】

式Iaの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、化合物、又は、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体は、以下の式から選択される。

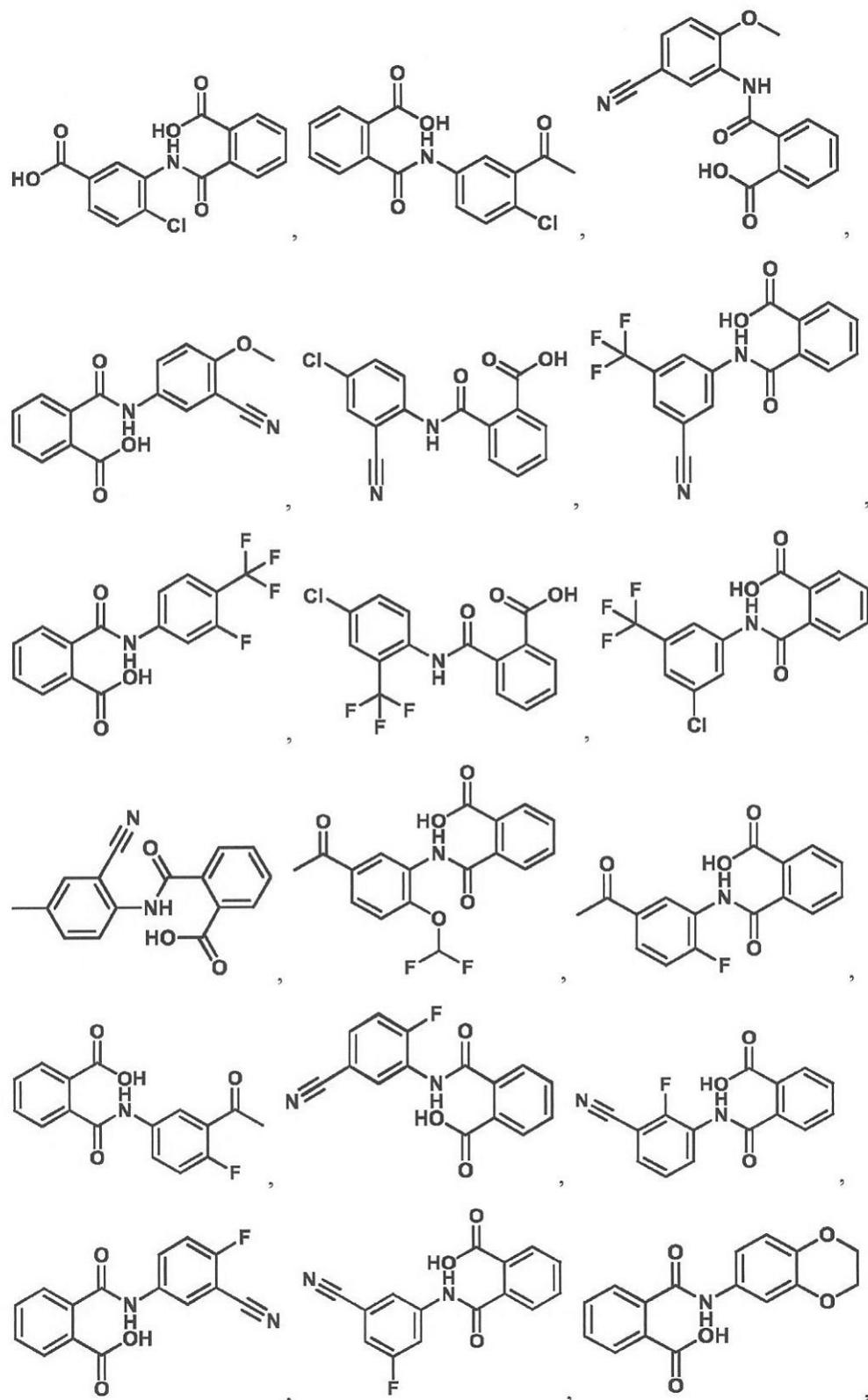
【0318】

【化119】



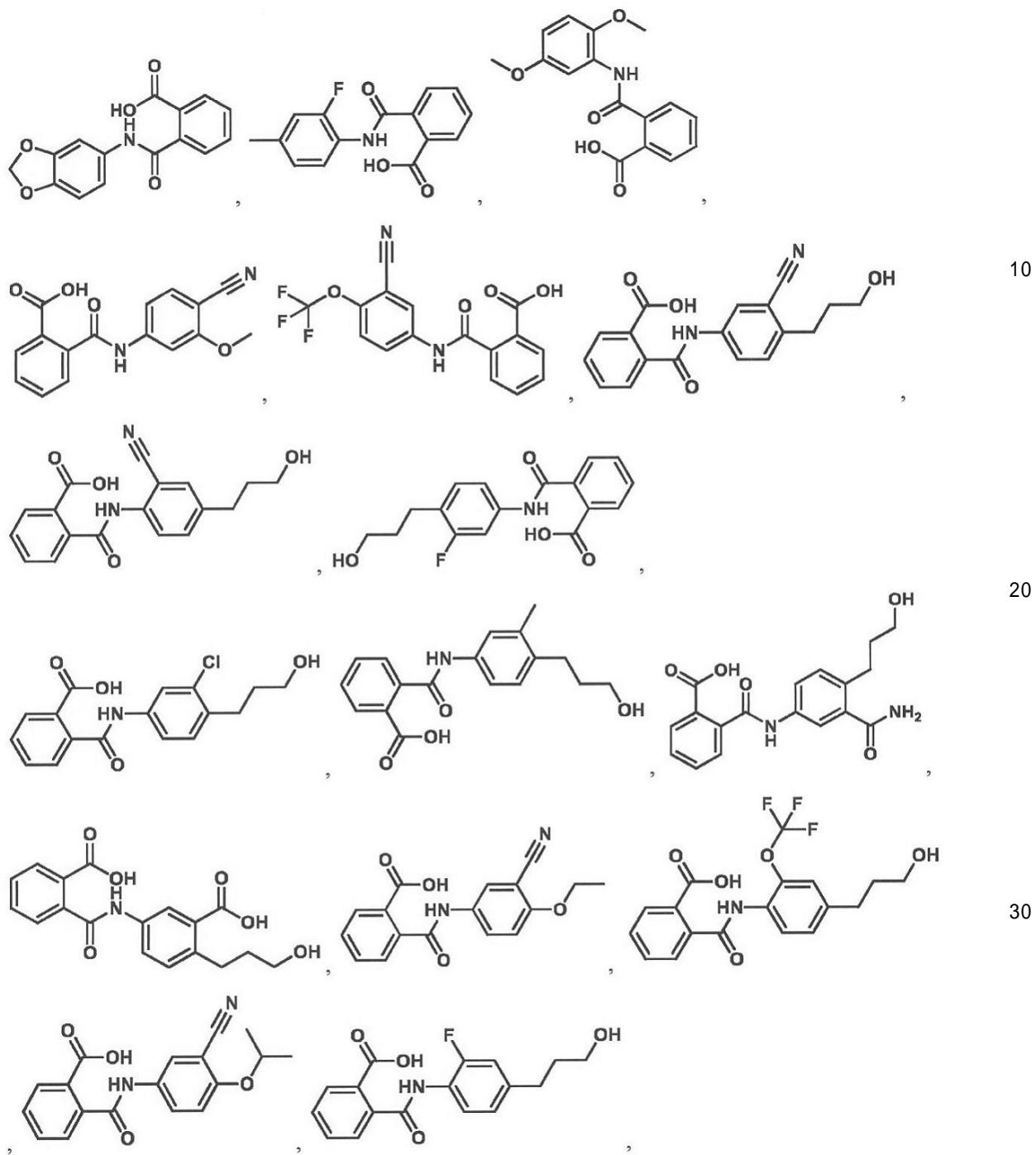
【0319】

【化120】



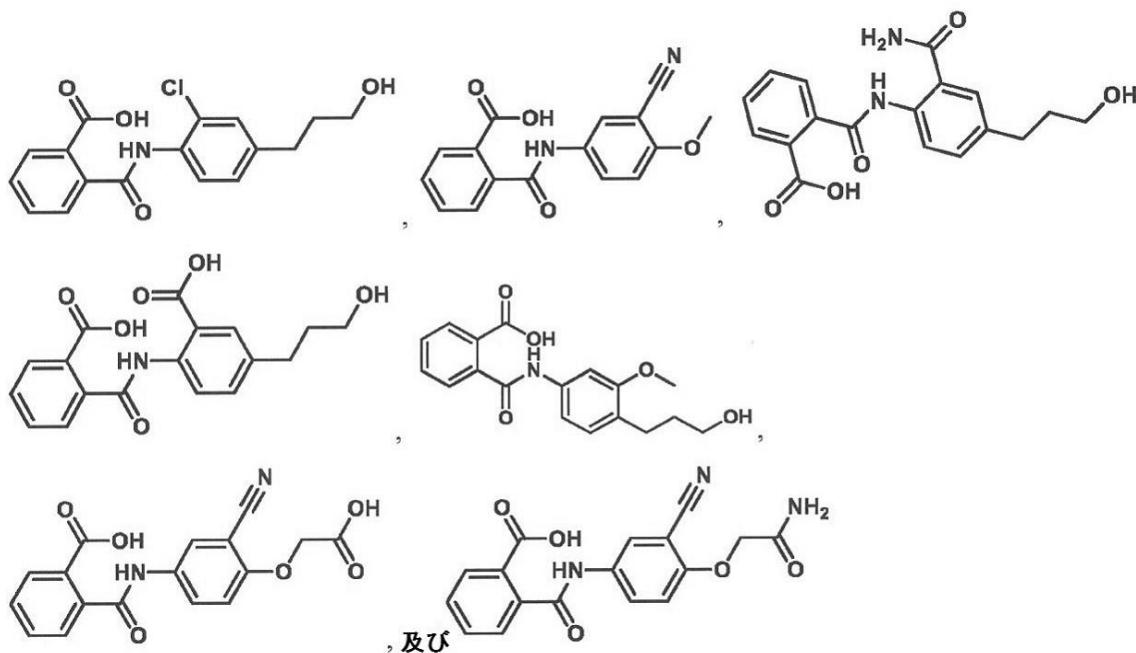
【0320】

【化 1 2 1】



【0 3 2 1】

【化122】



【0322】

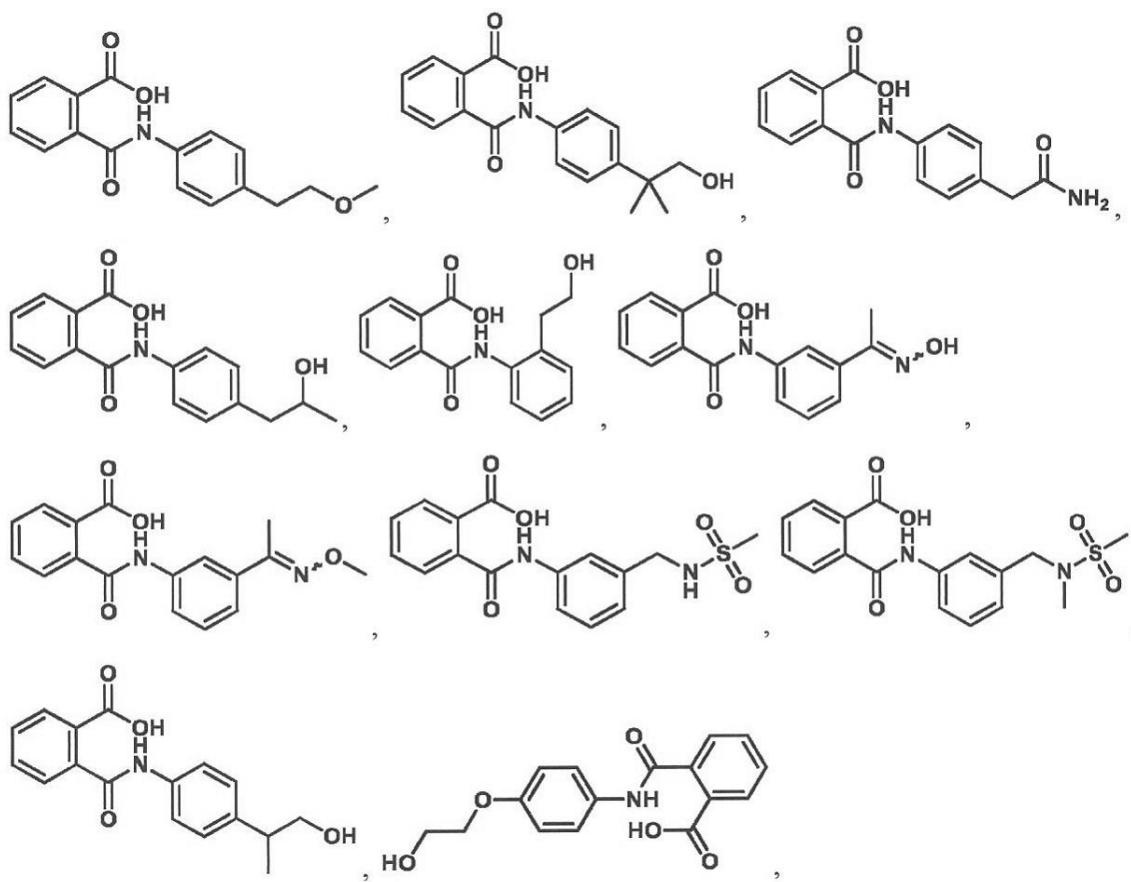
10

式Ibの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体は、以下の式から選択される。

【0323】

20

【化123】



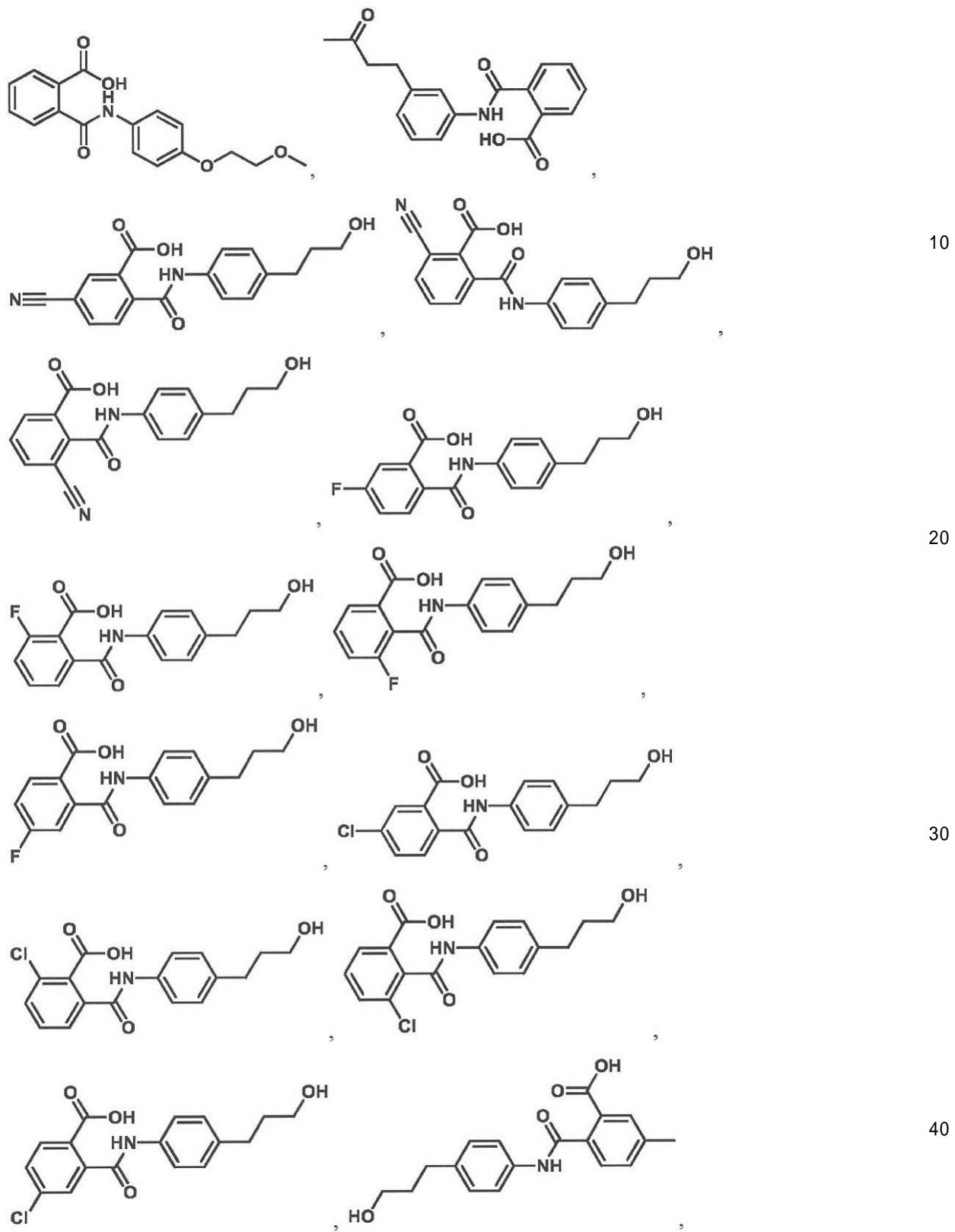
【0324】

30

40

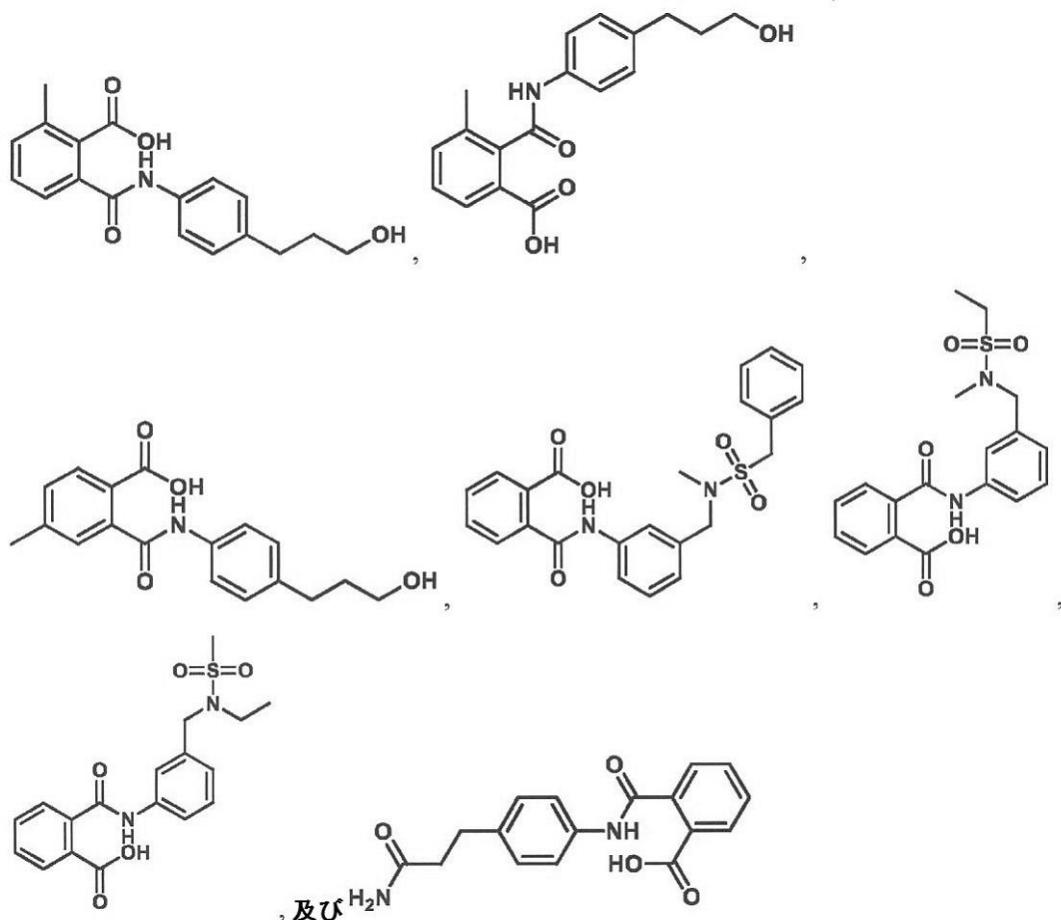
50

【化 1 2 4】



【 0 3 2 5 】

【化 1 2 5】



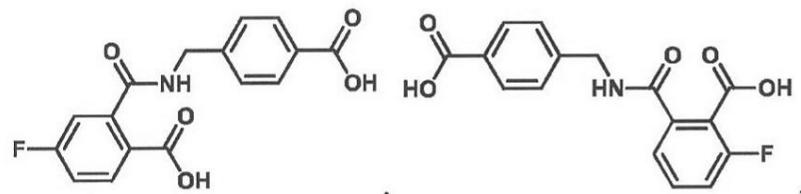
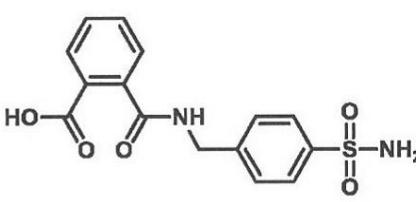
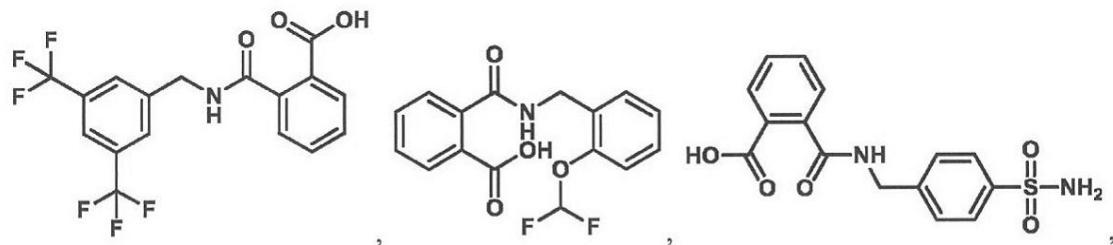
【0 3 2 6】

式 I c の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、化合物、又は、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N - オキシド、立体異性体、又は異性体は、以下の式から選択される。

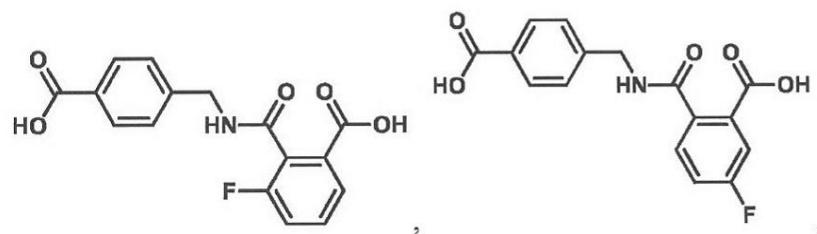
【0 3 2 7】

30

【化 1 2 6】



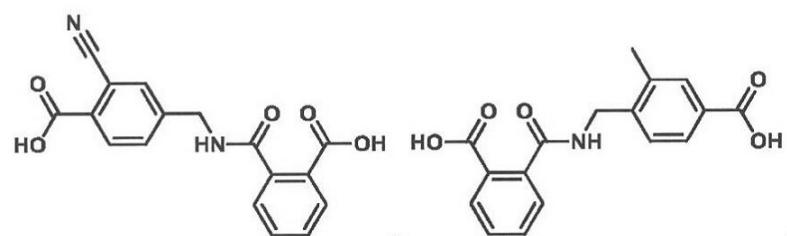
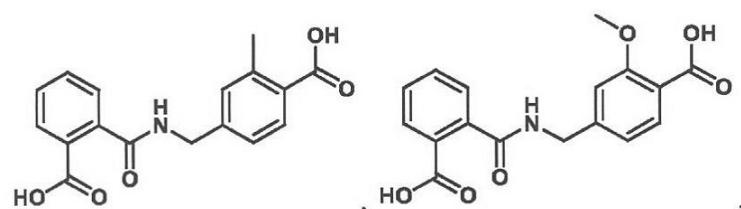
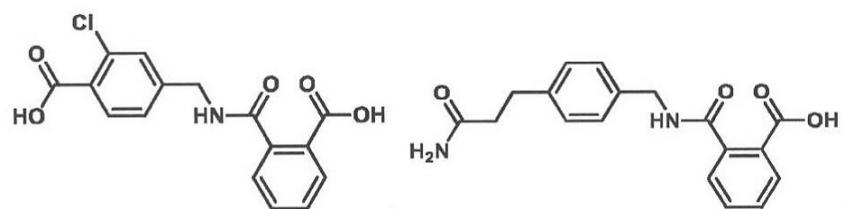
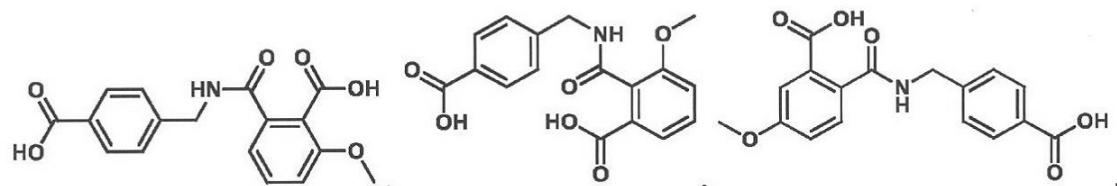
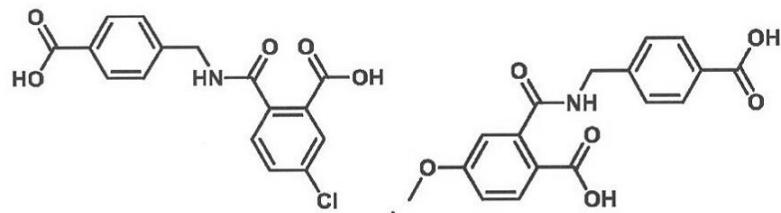
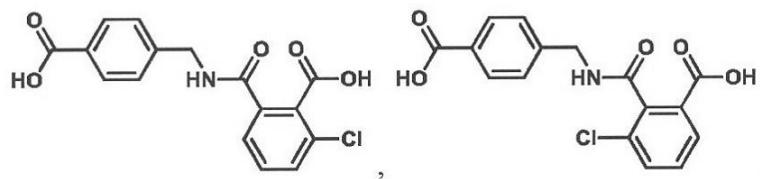
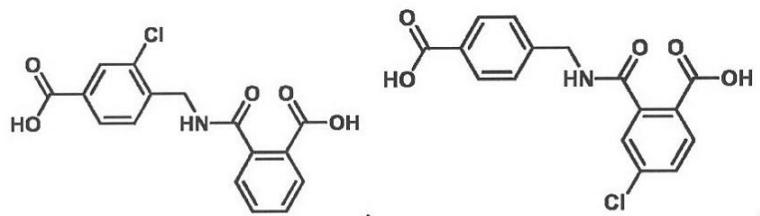
10



20

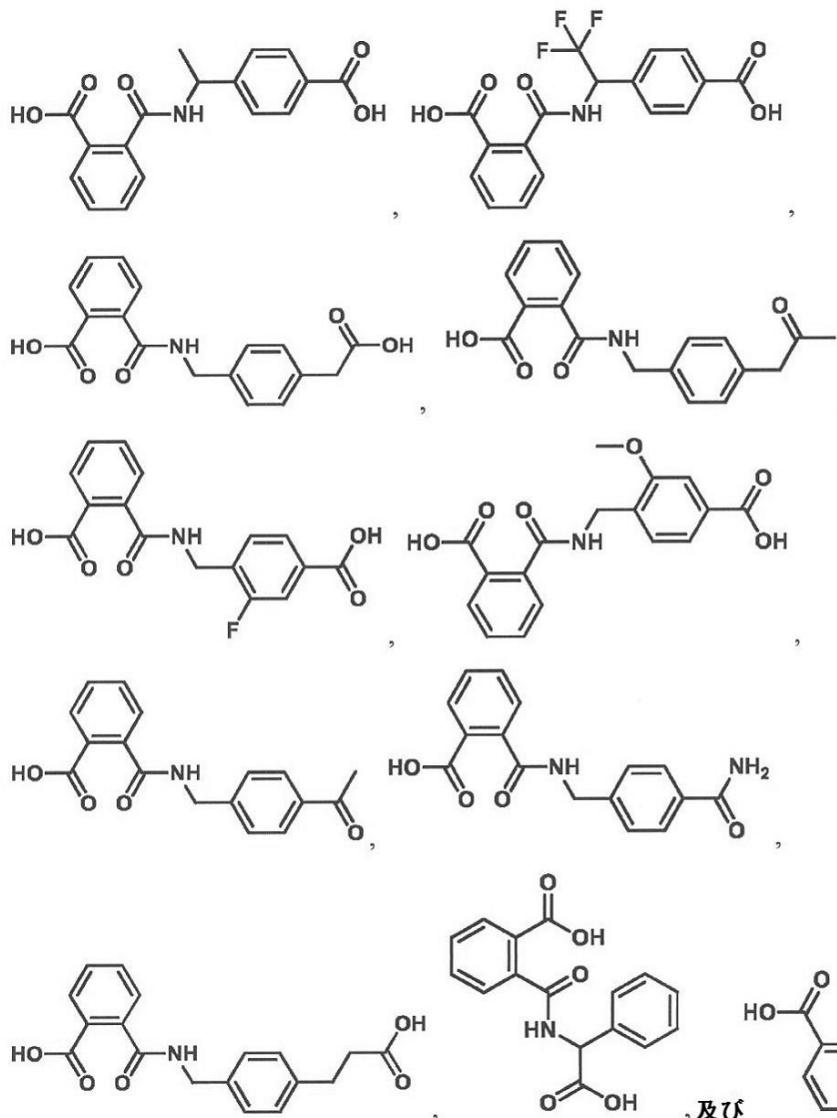
【0 3 2 8】

【化 1 2 7】



【0 3 2 9】

【化128】

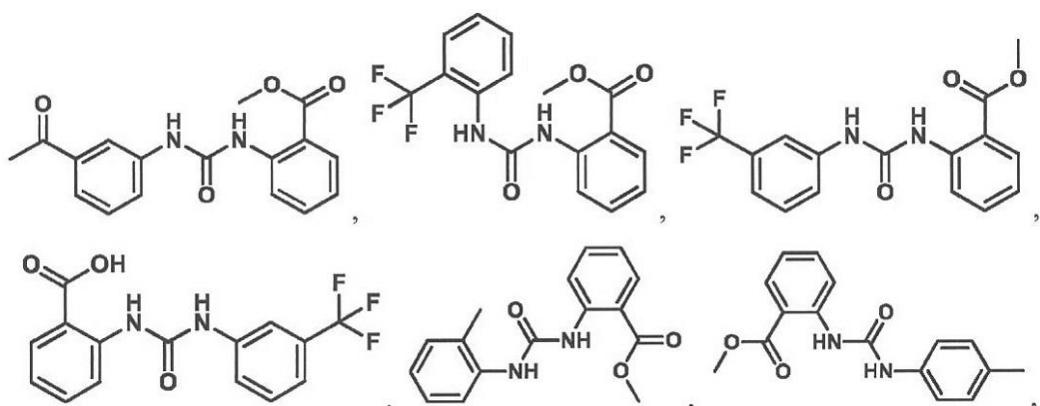


【0330】

式Iの化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、化合物、又は、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体は、以下の式から選択される。

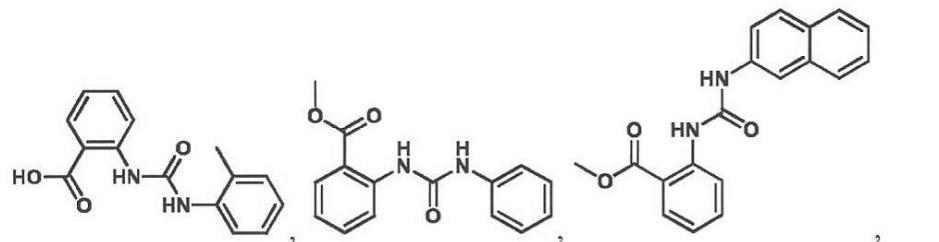
【0331】

【化129】

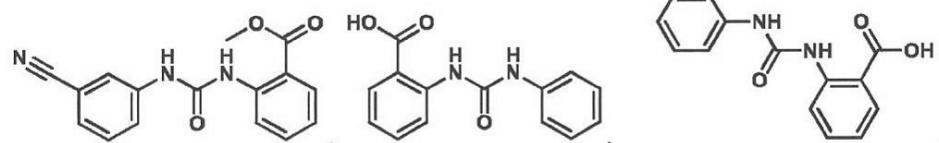


【0332】

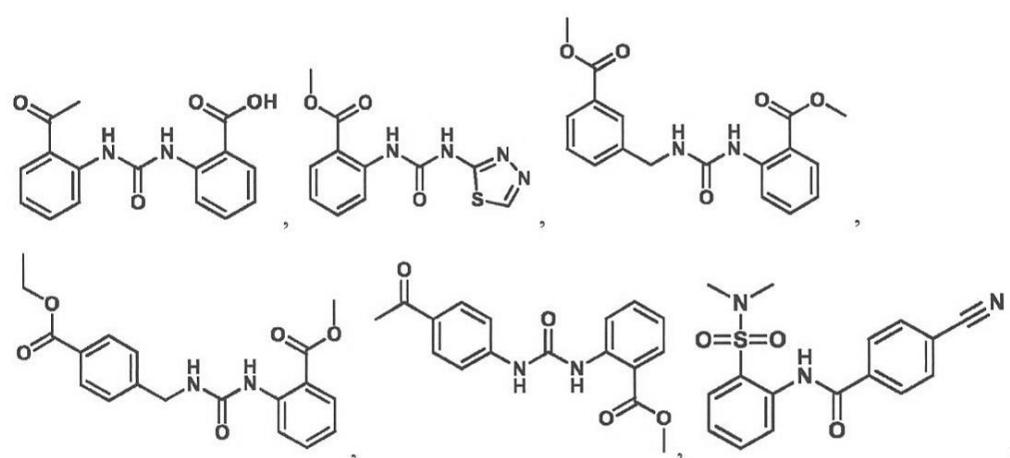
【化 1 3 0】



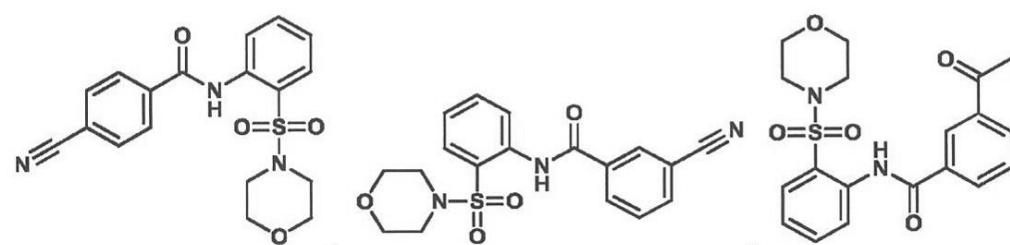
10



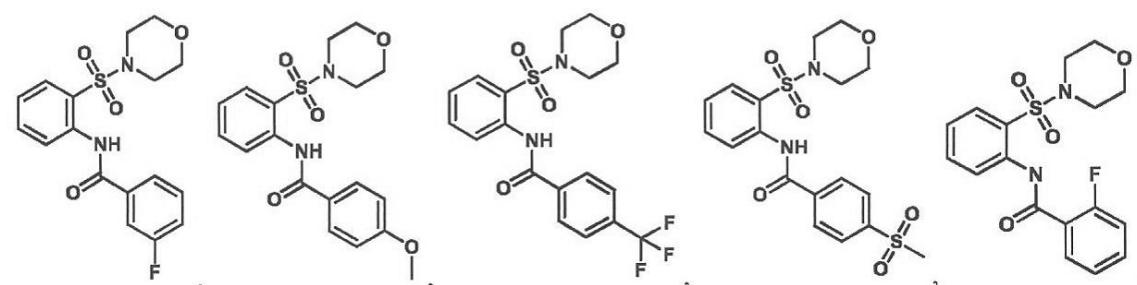
20



30

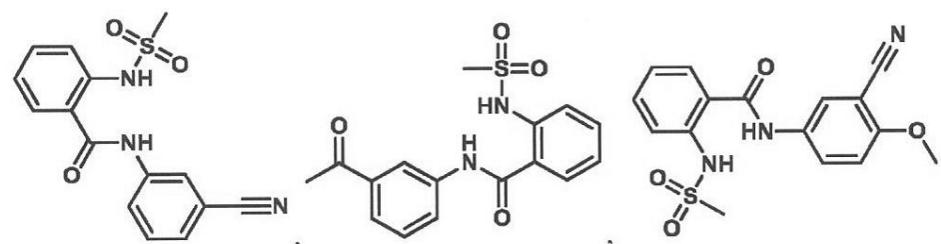
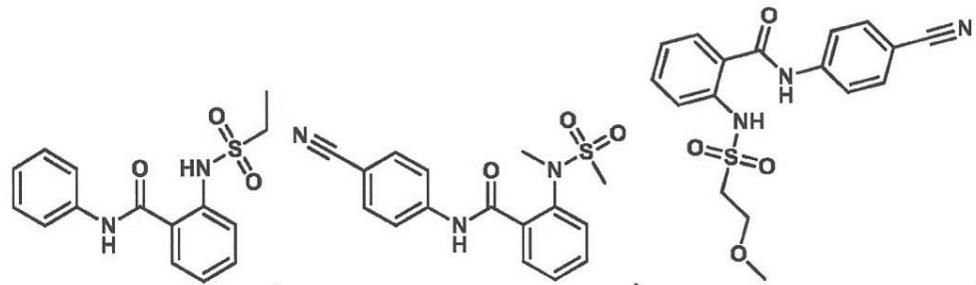
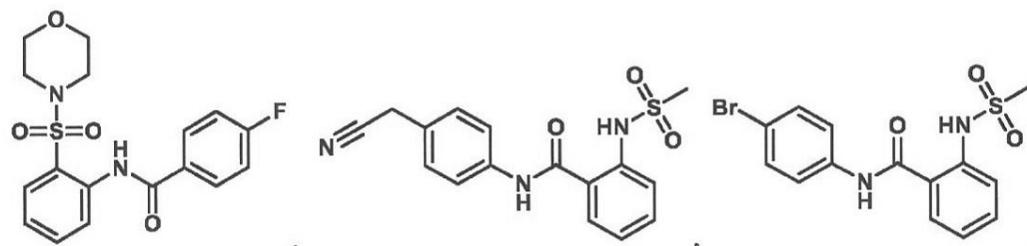
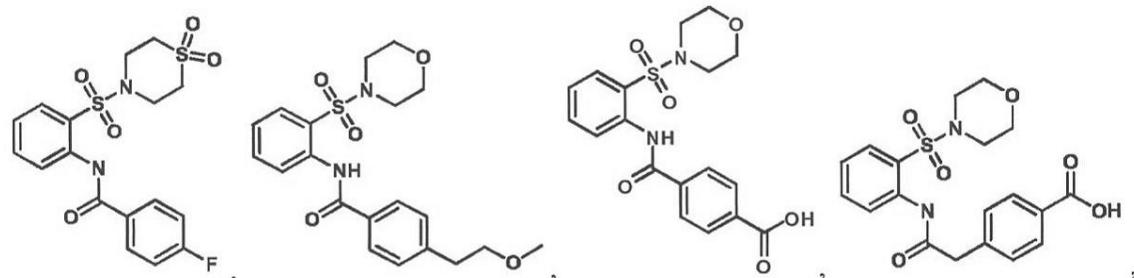
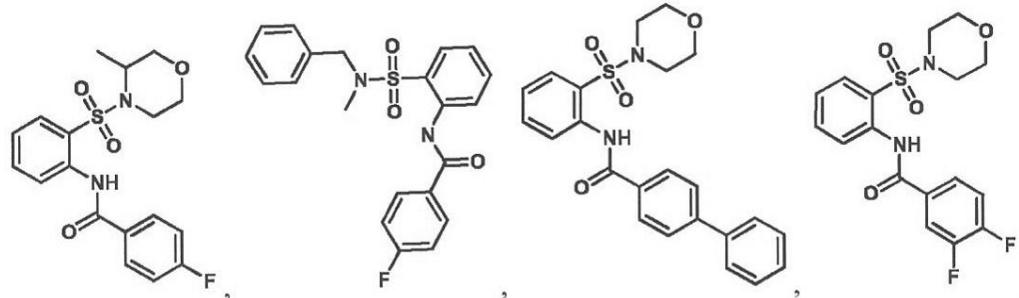
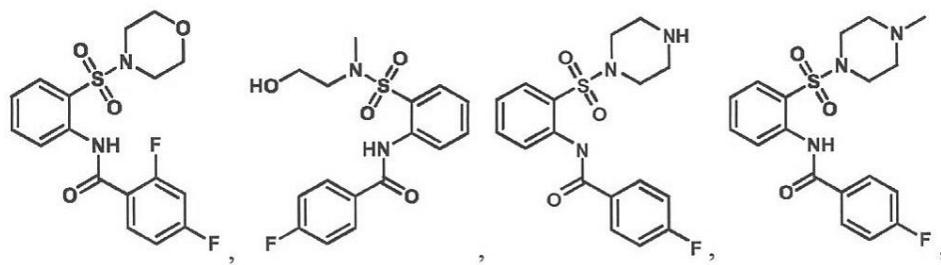


40



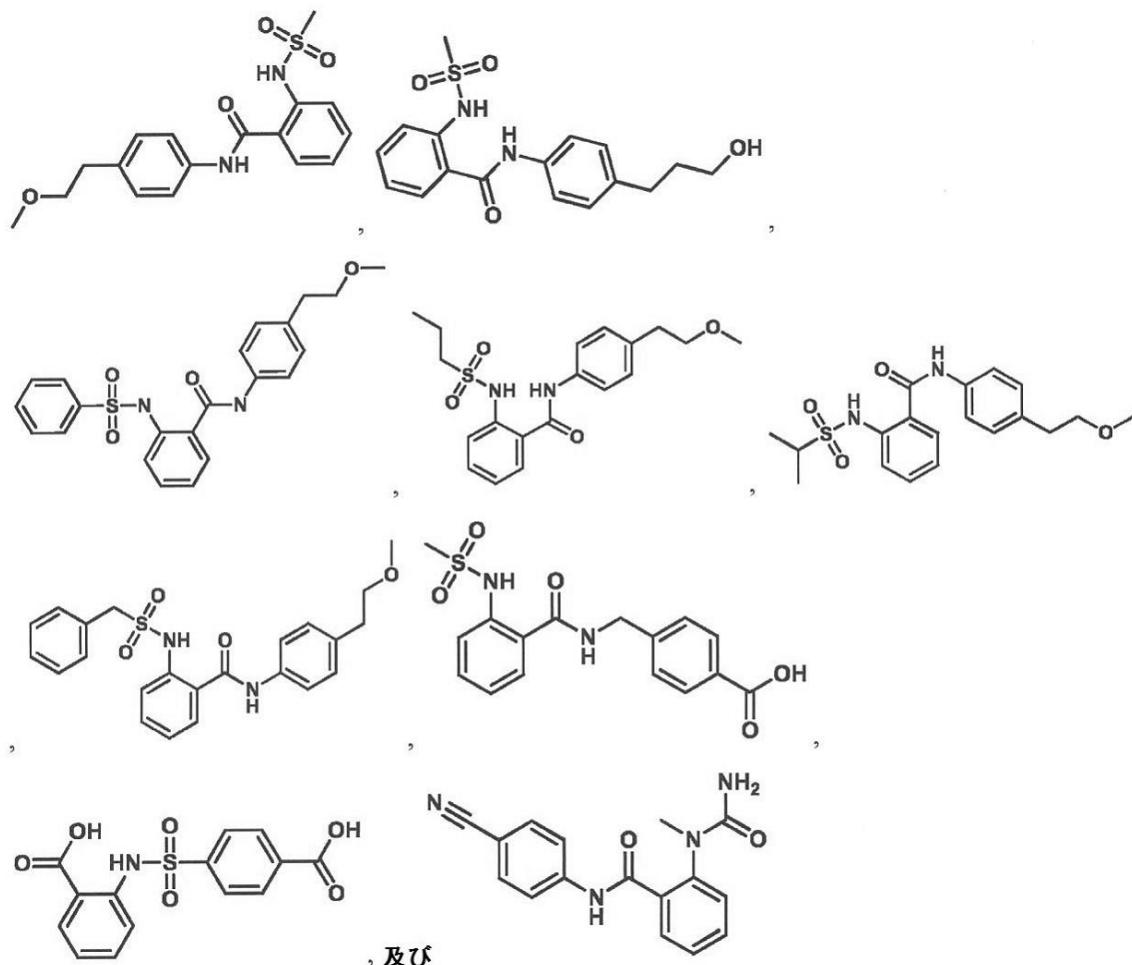
【 0 3 3 3 】

【化 1 3 1】



【 0 3 3 4 】

【化 1 3 2】

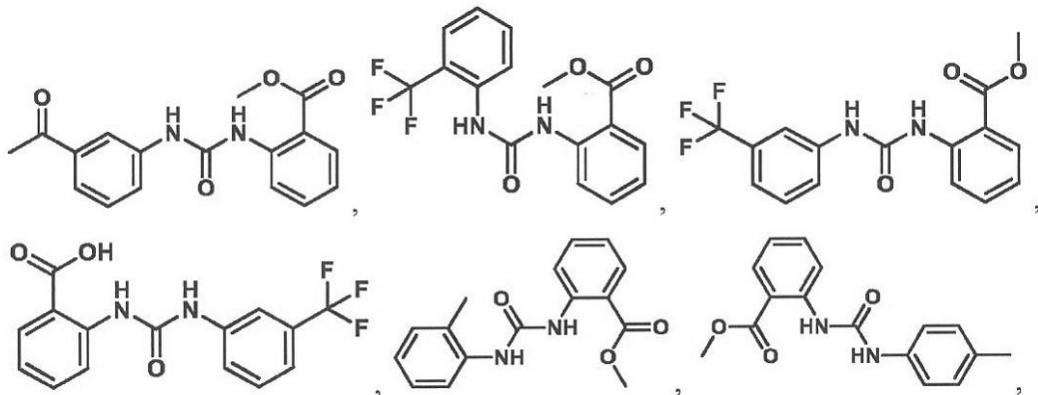


【 0 3 3 5 】

式 I I a の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、化合物、又は、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N - オキシド、立体異性体、又は異性体は、以下の式から選択される。

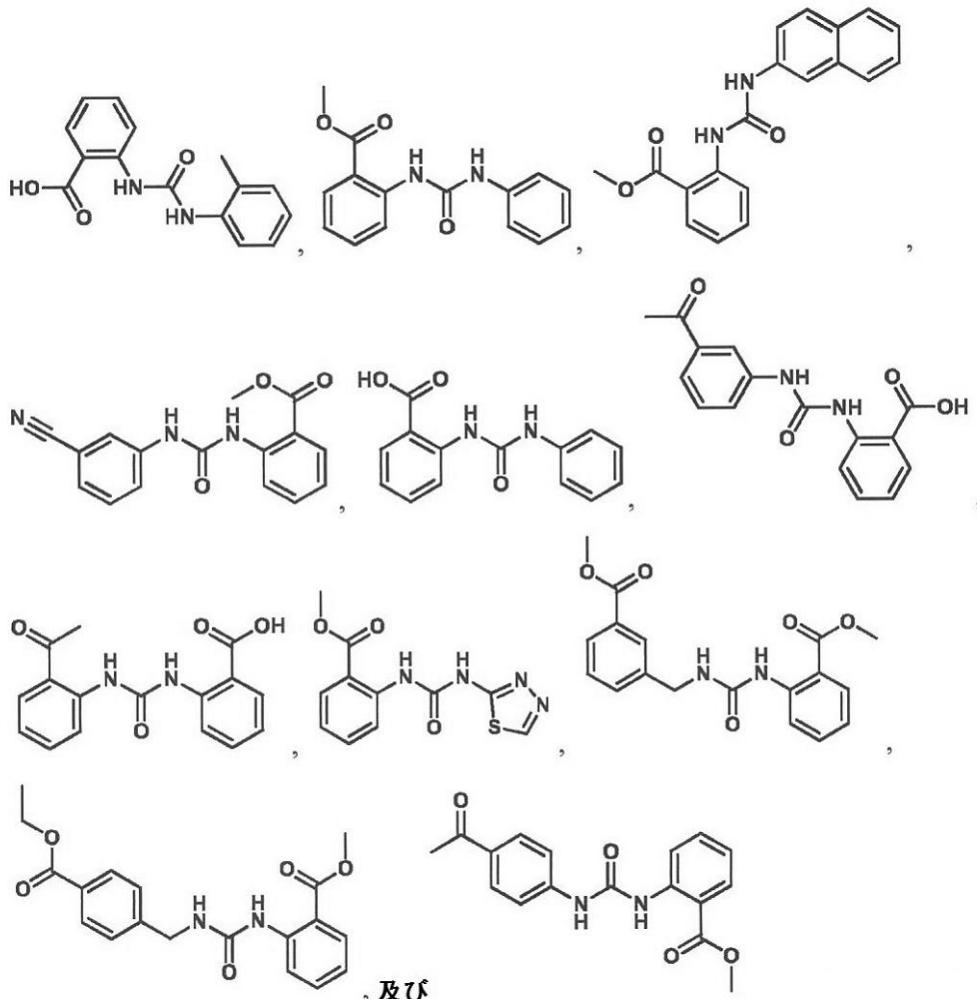
【 0 3 3 6 】

【化 1 3 3】



【 0 3 3 7 】

【化 1 3 4】

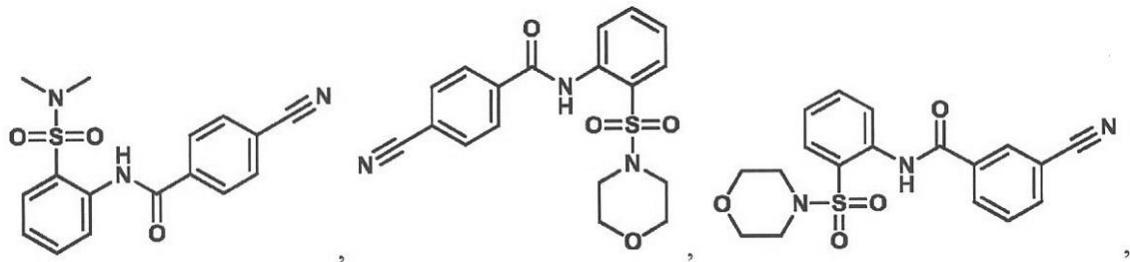


【 0 3 3 8 】

式 I I b の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、化合物、又は、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体は、以下の式から選択される。

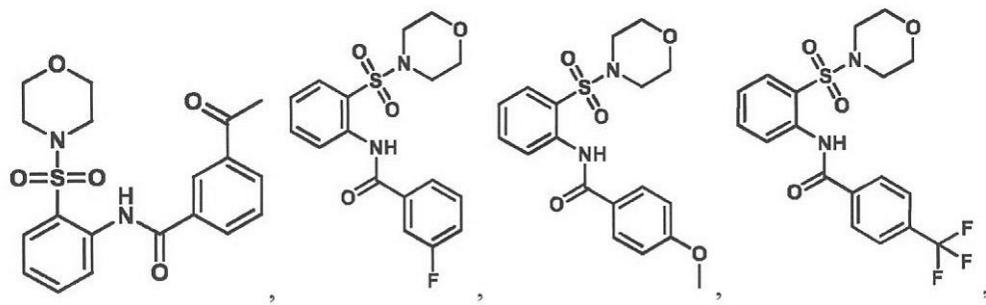
【 0 3 3 9 】

【化 1 3 5】

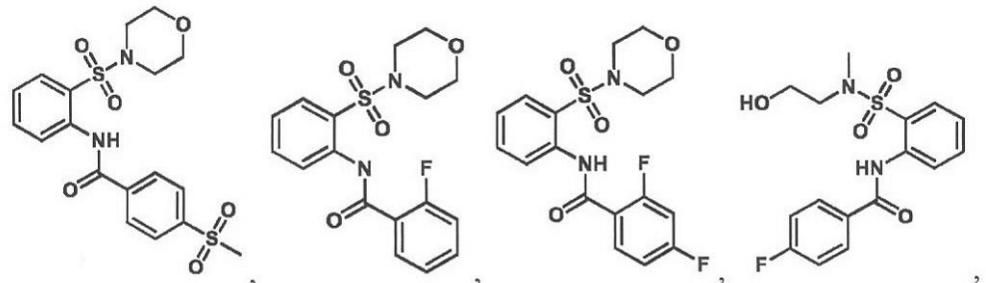


【 0 3 4 0 】

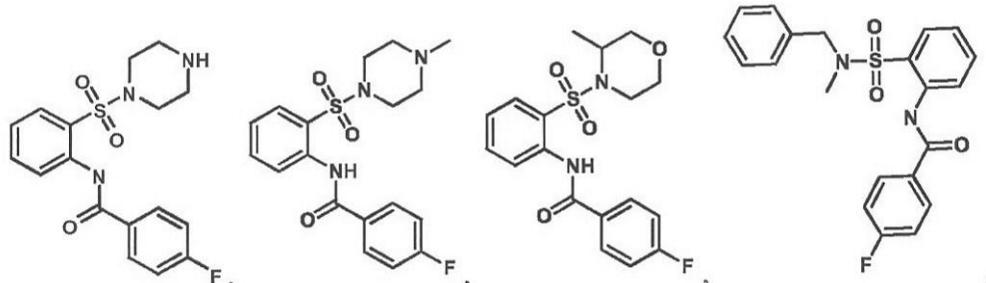
【化 1 3 6】



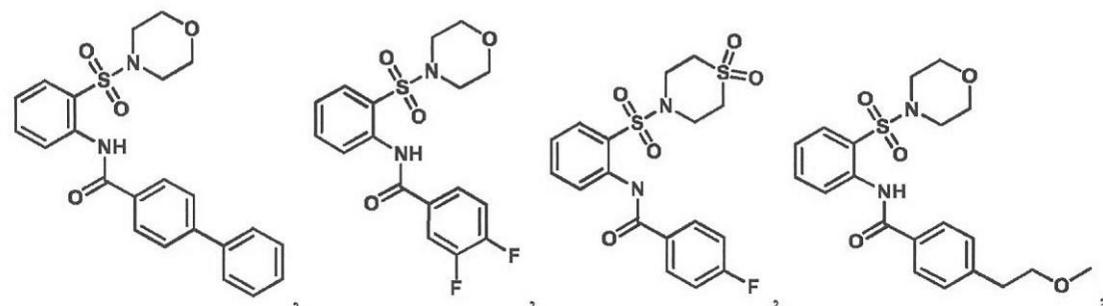
10



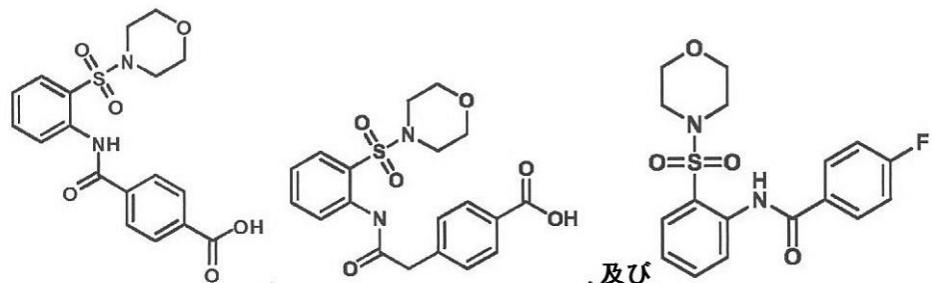
20



30



40

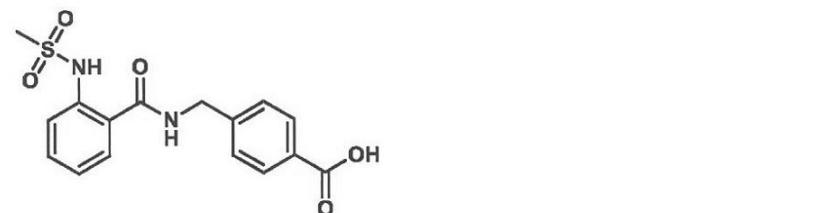
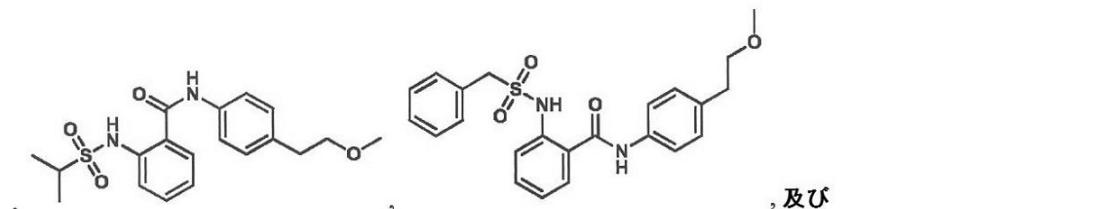
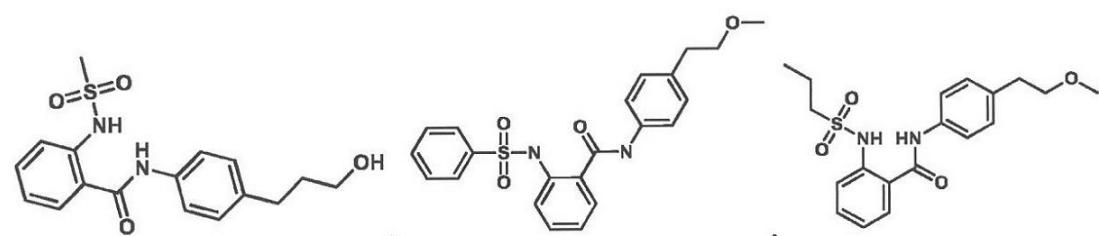
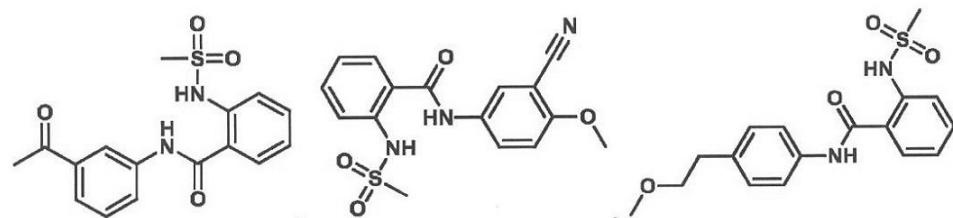
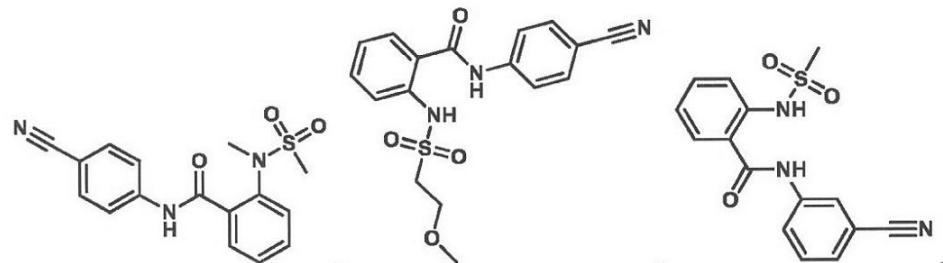
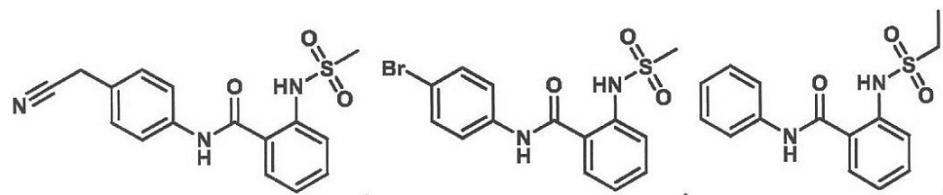


【0 3 4 1】

式 I I c の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、化合物、又は、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体は、以下の式から選択される。

【0 3 4 2】

【化 1 3 7】



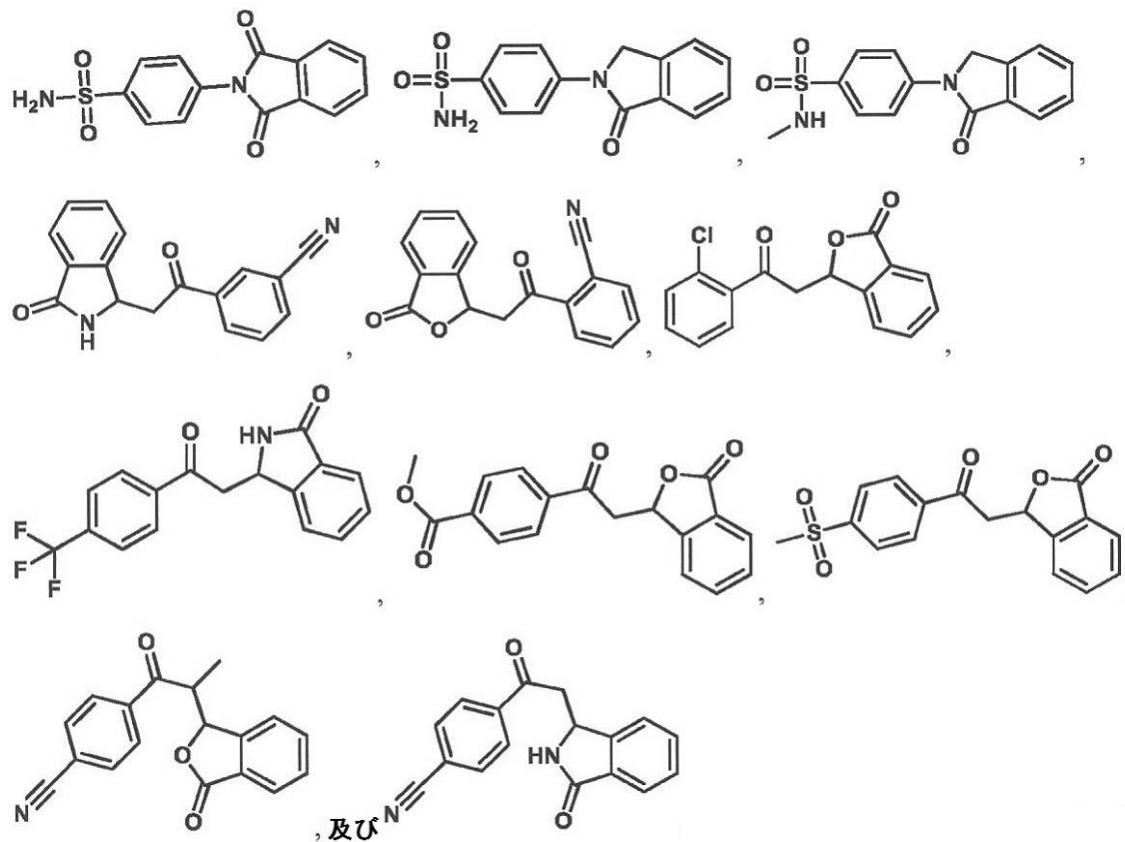
【0 3 4 3】

40

式 I I I の化合物の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、化合物、又は、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N - オキシド、立体異性体、又は異性体は、以下の式から選択される。

【0 3 4 4】

【化138】



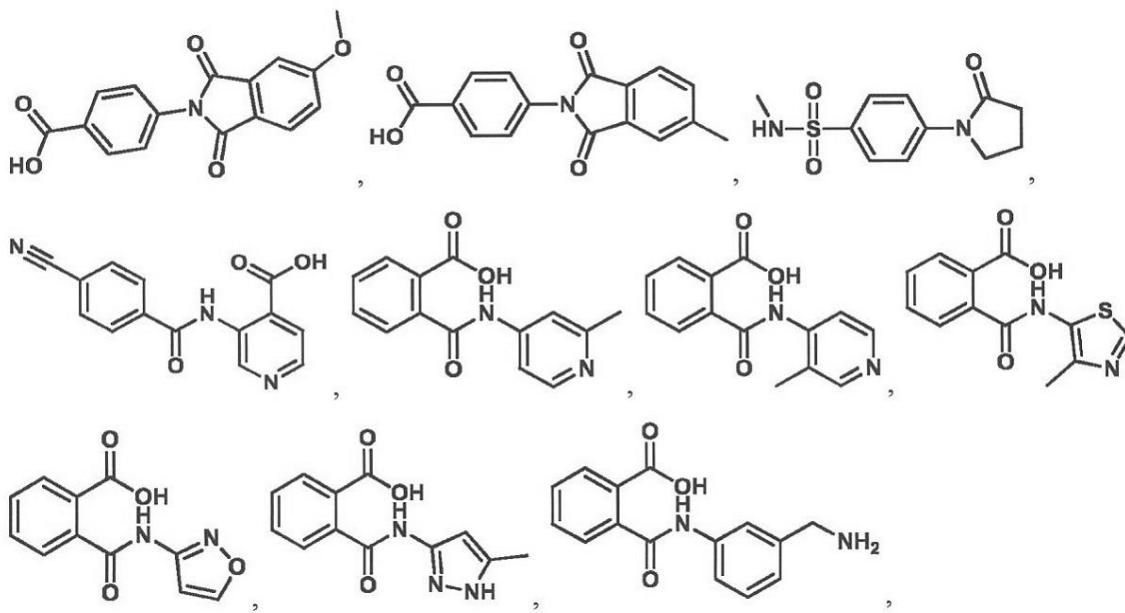
【0345】

1つの態様において、本明細書には、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善する方法が提供され、該方法は、次のものから選択される、治療上効果的な量の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体を含む組成物を、哺乳動物の関節に投与する工程を含む：

【0346】

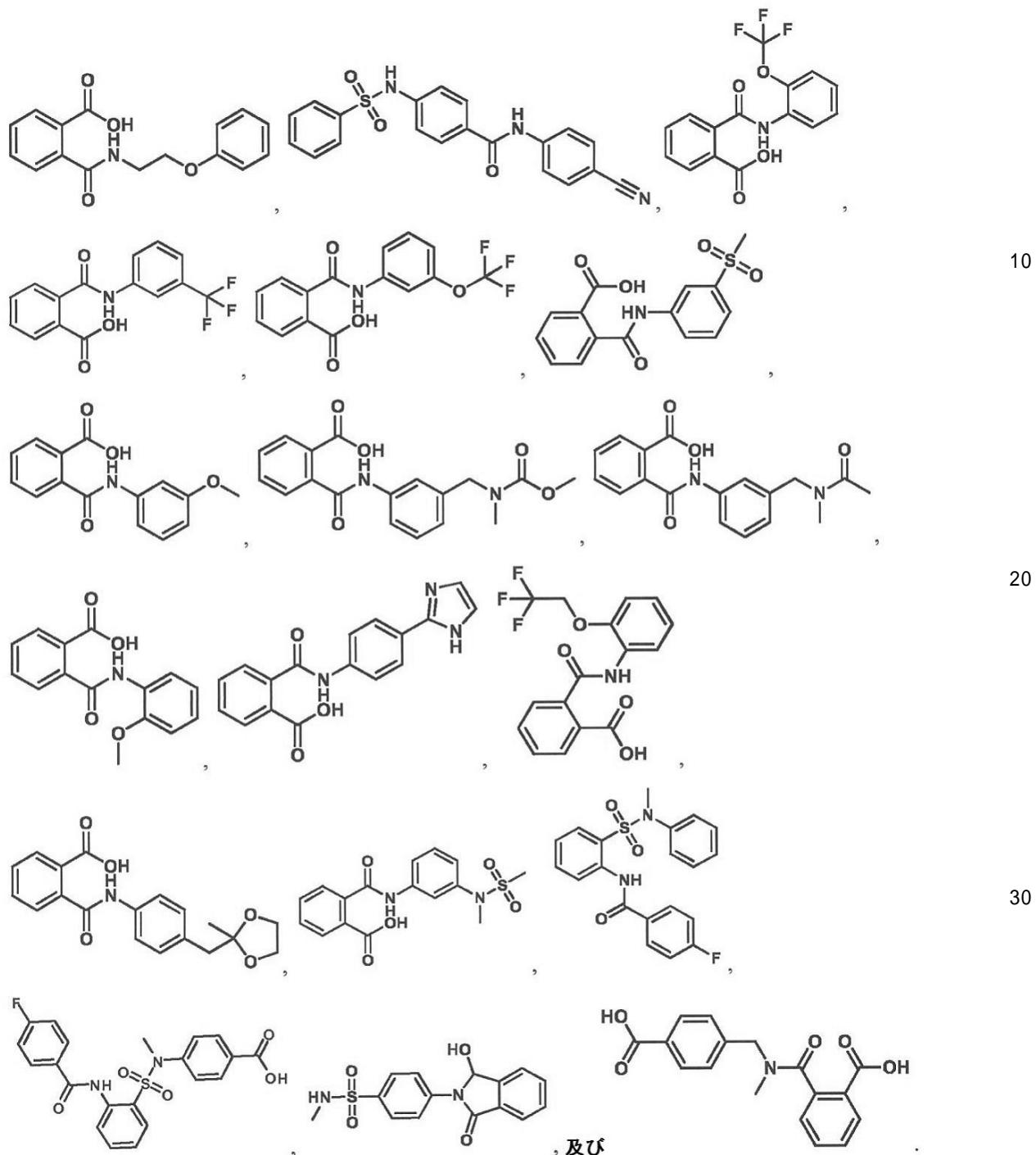
【化139】

30



【0347】

【化140】



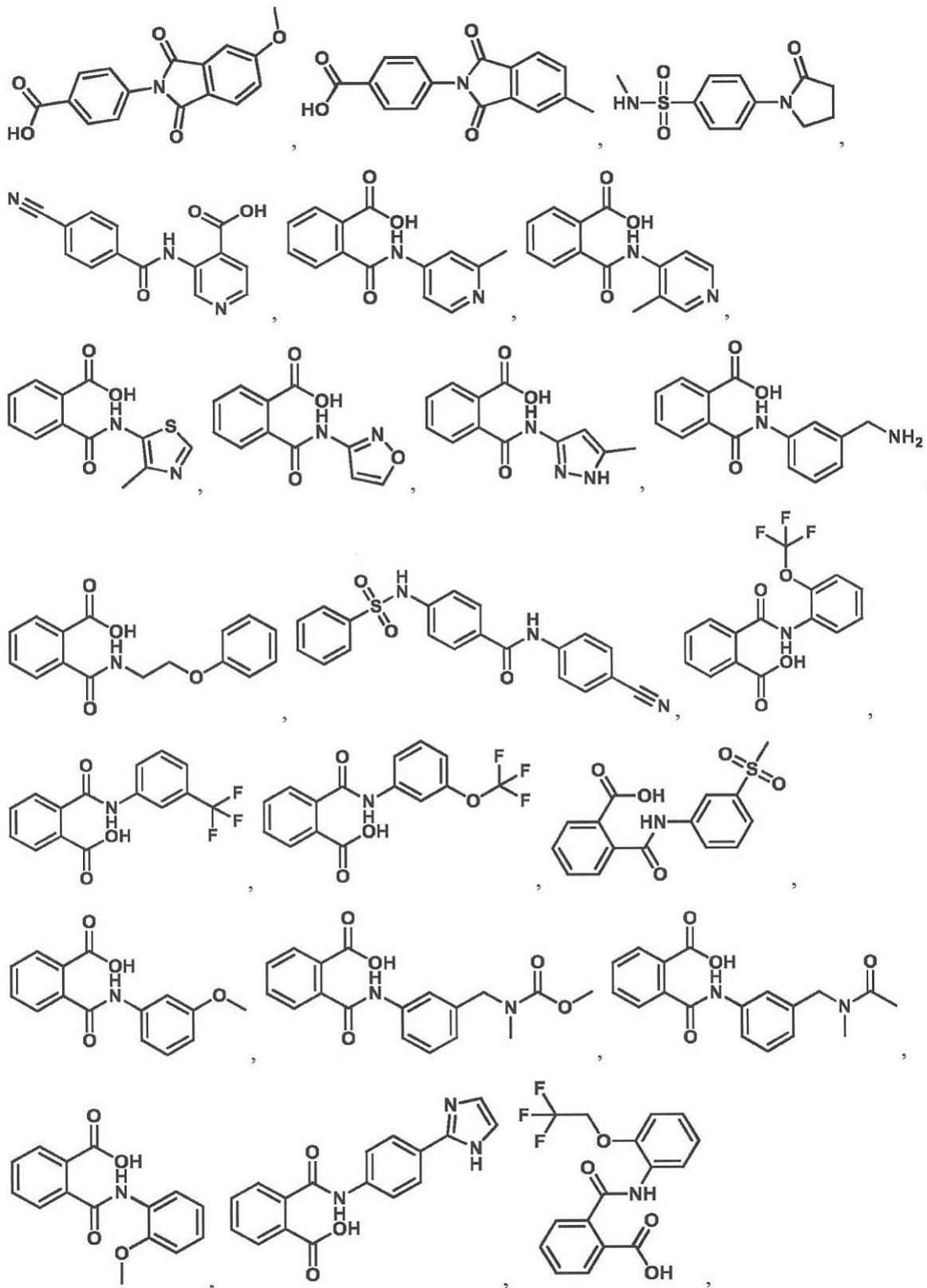
【0348】

別の態様において、本明細書には、軟骨細胞に間葉系幹細胞の分化を誘導する方法が提供され、該方法は、間葉系幹細胞を、次のものから選択される、十分な量の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体と接触させる工程を含む：

【0349】

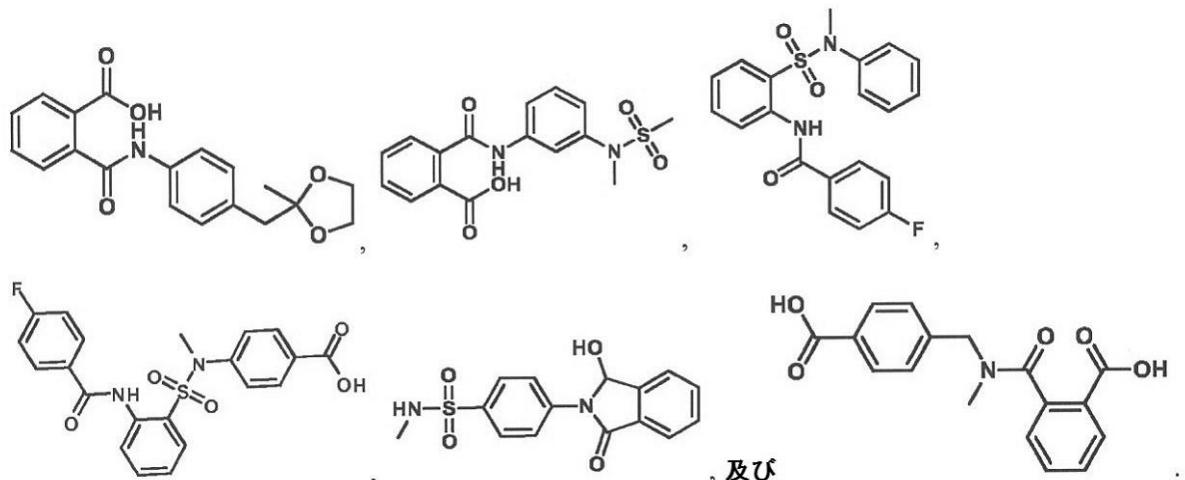
40

【化141】



【0350】

【化142】



10

【0351】

幾つかの実施形態において、哺乳動物は、関節炎又は関節損傷を患っていないが、その危険性が高い状態にある。

【0352】

本発明の化合物、組成物、及び方法は、任意のタイプの関節炎又は関節損傷を改善させるために使用され得ると考慮される。更に、本発明の化合物、組成物、及び方法は、様々な多様な軟骨障害を改善させるために使用され得ると考慮される。幾つかの実施形態において、本発明の化合物と組成物は、関節手術、或いは関節炎又は関節損傷の危険性が高まっている他の状況の前又はその間に、例えば、関節炎又は関節障害の遺伝歴又は家族歴がある関節炎又は関節損傷を妨げるために投与される。本発明の化合物、組成物、及び方法により処置又は妨げられる、典型的な疾病又は障害は、限定されないが、全身性関節リウマチ、若年性慢性関節炎、変形性関節炎、退行性の椎間板疾患 (disc disease)、脊椎関節症、及び全身性硬化症 (強皮症) を含む。本発明の幾つかの実施形態において、本発明の化合物、組成物、及び方法は、変形性関節炎を処置するために使用され得る。幾つかの実施形態において、関節炎は、変形性関節炎、外傷関節炎、退行性の椎間板疾患、デュピュイトラン疾患 (dupuytren disease)、又は腱疾患であり得る。

20

【0353】

幾つかの実施形態において、本発明の化合物、組成物、及び方法は、外傷又は軟骨疾患により尊奏した軟骨組織において軟骨細胞増殖と軟骨産生を刺激する方法を提供する。外傷は、限定されないが、関節への鈍的外傷、又は、前十字靱帯、内側側副靱帯、或いは半月板披裂を裂くような靱帯への損傷を含む。関節型表面 (articulated surfaces) を示し、故に処置に対して特に敏感な組織の例は、限定されないが、脊椎、肩、肘、手首、指の関節、殿部、膝、足首、及び足の関節を含む。処置から利益を得る疾患の例は、変形性関節炎、関節リウマチ、他の自己免疫疾患、又は利弾性骨軟骨炎を含む。追加において、軟骨奇形は、化合物、組成物、及び方法がこれらの患者に有用であることを示唆する、ヒトにおける小発育症の形態において頻繁に見られる。

30

【0354】

本発明の化合物、組成物、及び方法は、哺乳動物を処置するために使用され得ると考慮される。本明細書に使用されるように、「哺乳動物」は、ヒト、家畜 (domestic and farm animals)、及び動物園動物、スポーツ動物、又はペットを含む、哺乳動物と分類される任意の哺乳動物を指し、ウマ、イヌ、ヒツジ、ブタ、ウサギ、ヤギ、ネコなどである。幾つかの実施形態において、哺乳動物は、ヒト、イヌ、ネコ、又はウマである。本発明の幾つかの実施形態において、哺乳動物は、ヒトである。幾つかの実施形態において、哺乳動物は、イヌ、ネコ、又はウマである。幾つかの実施形態において、哺乳動物は、畜牛、ヒツジ、ブタ、ヤギ、又はウサギである。幾つかの実施形態に

40

50

おいて、哺乳動物は飼育動物又は家畜類である。更なる実施形態において、飼育動物又は家畜類は、イヌ、ネコ、又はウマである。幾つかの実施形態において、哺乳動物は、コンパニオンアニマルである。本明細書で使用されるように「コンパニオンアニマル」は、イヌ、ネコ、げっ歯類、及びウサギを指す。幾つかの実施形態において、哺乳動物はコンパニオンアニマル又は家畜類である。幾つかの実施形態において、哺乳動物は家畜類である。

【0355】

本発明の化合物はまた、軟骨細胞への間葉系幹細胞（M S C）の分化を誘導するのに役立つ。幾つかの実施形態において、本発明は、軟骨細胞に間葉系幹細胞の分化を誘導する方法を提供し、該方法は、間葉系幹細胞を十分な量の本発明の化合物と接触させてそれにより軟骨細胞に幹細胞の分化を誘導する工程を含む。

【0356】

M S Cは、骨芽細胞、軟骨細胞、及び脂肪細胞を含むがこれらに限定されない様々な異なるタイプの細胞に分化することができる、多能性幹細胞である。分化は、あまり特殊でない細胞型から特殊な細胞型が形成される（例えば、M S Cから軟骨細胞）プロセスである。幾つかの実施形態において、方法はインビトロで行われる。幾つかの実施形態において、方法は、哺乳動物においてインビボで実行され、幹細胞は哺乳動物中にある。特定の実施形態において、哺乳動物は、ヒト、イヌ、ネコ、又はウマである。特定の実施形態において、哺乳動物は、ヒトである。特定の実施形態において、哺乳動物は、イヌ、ネコ、又はウマである。

【0357】

軟骨細胞へのM S Cの分化の誘導は、任意の適切な量の本発明の化合物を使用して達成することができる。幾つかの実施形態において、本発明の化合物は、特定の用途と活性成分の効力に従って、約0.1mg乃至約10000mg、例えば、1.0mg乃至1000mg、例えば、10mg乃至500mgの量で存在し得る。幾つかの実施形態において、本発明の化合物は、膝への関節内の注射において、0.1μM - 100μMの濃度で存在し得る。

【0358】

<化合物を同定するためのアッセイ>

本発明の化合物は様々なアッセイを使用して同定された。初期のスクリーニングは、軟骨の小結節に進展させるためにヒト間葉系幹細胞（h M S C）を刺激した化合物を同定した。付加的なアッセイは、軟骨細胞分化の毒性と特異性を定めるために実行された。

【0359】

<化合物>

本明細書には、軟骨細胞への間葉系幹細胞の分化を誘導する化合物が記載される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善する。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を処置する。

【0360】

1つの態様において、本明細書には、式Iの化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体が提供される。

【0361】

別の態様において、本明細書には、式Iaの化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体が提供される。

【0362】

別の態様において、本明細書には、式Ibの化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、又は異性体が提供される。

10

20

30

40

50

【 0 3 6 3 】

別の態様において、本明細書には、式 I c の化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N - オキシド、立体異性体、又は異性体が提供される。

【 0 3 6 4 】

別の態様において、本明細書には、式 I I の化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N - オキシド、立体異性体、又は異性体が提供される。

【 0 3 6 5 】

別の態様において、本明細書には、式 I I a の化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N - オキシド、立体異性体、又は異性体が提供される。 10

【 0 3 6 6 】

別の態様において、本明細書には、式 I I b の化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N - オキシド、立体異性体、又は異性体が提供される。

【 0 3 6 7 】

別の態様において、本明細書には、式 I I c の化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N - オキシド、立体異性体、又は異性体が提供される。 20

【 0 3 6 8 】

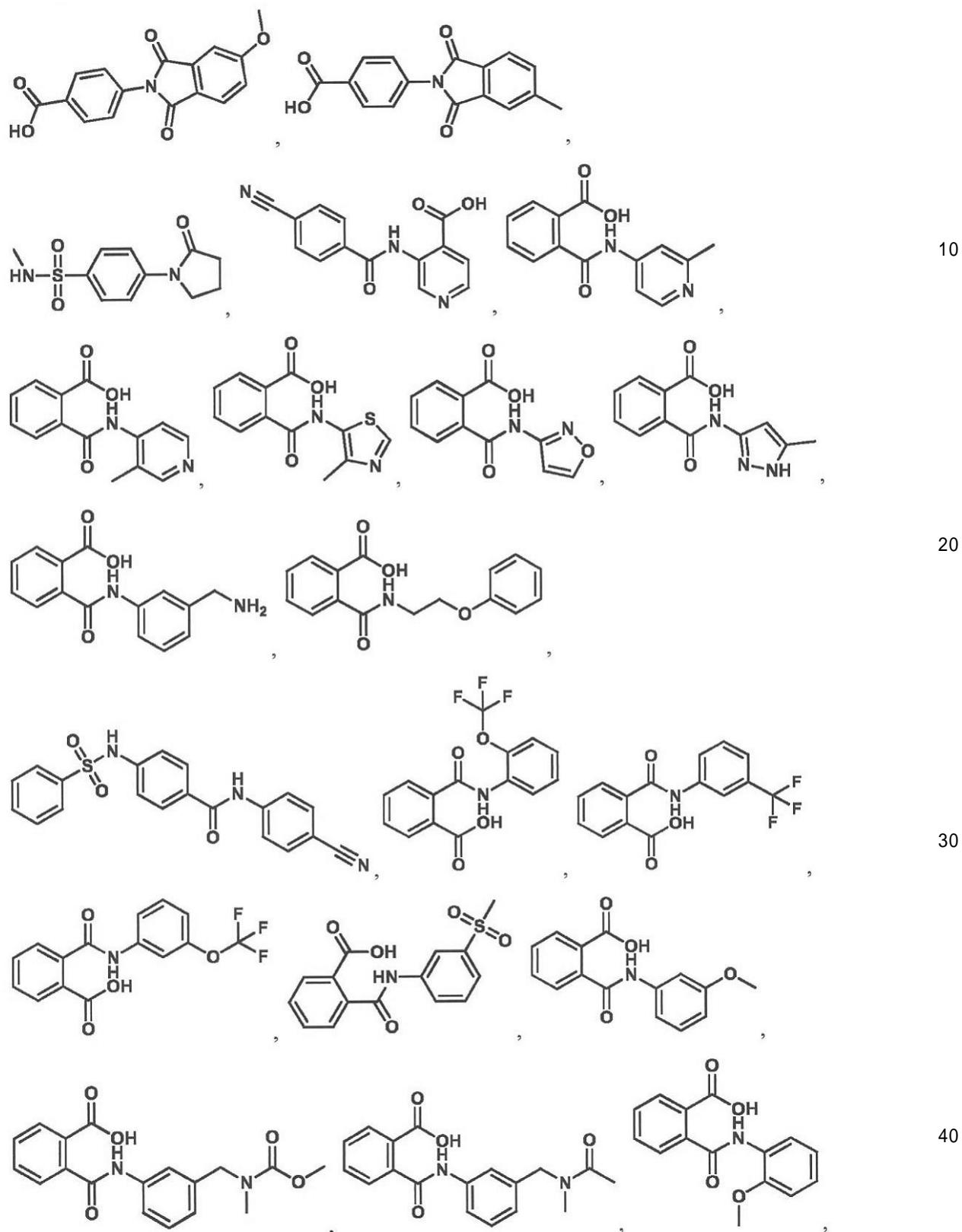
別の態様において、本明細書には、式 I I I の化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N - オキシド、立体異性体、又は異性体が提供される。

【 0 3 6 9 】

別の態様において、本明細書には、次のものから選択される、化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、エステル、代謝物質、N - オキシド、立体異性体、又は異性体が提供される：

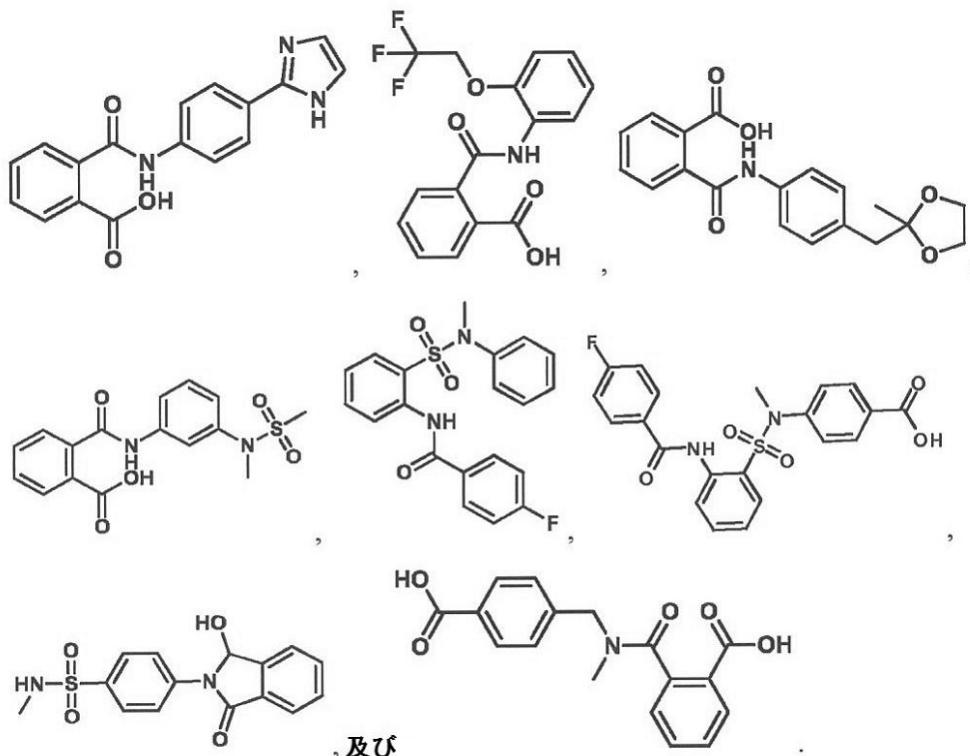
【 0 3 7 0 】

【化 1 4 3】



【 0 3 7 1 】

【化144】



【0372】

<化合物の調製>

本明細書には、軟骨細胞への間葉系幹細胞の分化を誘導するための、及び、哺乳動物の関節炎又は関節損傷を改善するための化合物と、これら化合物の調製のプロセスが記載される。また、本明細書には、前記化合物の、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に活性な代謝物質、及び薬学的に許容可能なプロドラッグも記載される。少なくとも1つのそのような化合物、又はそのような化合物の薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に活性な代謝物質、又は薬学的に許容可能なプロドラッグ、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物も、提供される。

【0373】

本明細書に記載される化合物は、当業者に既知の標準の合成反応を使用して、又は、当該技術分野で既知の方法を使用して、合成してもよい。この反応は、直線配列に用いることで化合物を提供することが可能であり、又は、それらを使用することで、後に当該技術分野で既知の方法により結合されるフラグメントを合成してもよい。

【0374】

本明細書に記載される化合物の合成に用いられる出発物質は、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin)、Bachem (Torrance, California)、又はSigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.)などであるが、これらに限定されない市販の供給源から合成してもよく、又はそれらから入手可能である。本明細書に記載される化合物と、異なる置換基を持つ他の関連化合物は、例えば、March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed. SYNTHESIS, Vols. A and B (Plenum 2000, 2001); Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999); Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1 - 40

10

20

30

40

50

17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplements (Elsevier Science Publishers, 1989); OR_ganic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); 及び Larock's Comprehensive OR_ganic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)に記載されるものなど、当業者に既知の技術及び材料を使用して、合成することが可能である。これら文献全ては、その全体において参照により組み込まれる。本明細書に記載される化合物の合成のための他の方法は、国際特許公開WO 01/01982901、Arnold et al. BioOR_ganic & Medicinal Chemistry Letters 10 (2000) 2167-2170; Burchat et al. BioOR_ganic & Medicinal Chemistry Letters 12 (2002) 1687-1690に見出され得る。本明細書に開示されるような化合物の調製のための一般的な方法は、当該技術分野における既知の反応に由来し、該反応は、当業者に認識されるように、本明細書で提供される式に見出される様々な部分の導入のための、適切な試薬及び条件の使用によって修飾され得る。
10

【0375】

反応の生成物は、所望される場合、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどを含むが、これらに限定されない従来の技術を使用して分離及び精製されてもよい。そのような材料は、物理定数とスペクトルデータを含む従来の手段を使用して、特徴化されてもよい。
20

【0376】

本明細書に記載される化合物は、単一の異性体又は異性体の混合物として調製されてもよい。

【0377】

<本明細書に開示される化合物の更なる形態>

<異性体>

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は幾何異性体として存在する。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、1以上の二重結合を含む。本明細書で提供される化合物は、シス、トランス、シン、アンチ、エントゲーゲン(E)、及びツザメン(Z)異性体、同様にそれらの対応する混合物を全て含む。幾つかの状況において、化合物は互変異性体として存在する。本明細書に記載される化合物は、本明細書に記載される式内に、全ての可能な互変異性体を含む。幾つかの状況において、本明細書に記載される化合物は、1以上のキラル中心を備えており、各中心は、R配置又はS配置に存在する。本明細書に記載される化合物は、ジアステレオマー、エナンチオマー、及びエピマーの形態、同様にそれらの対応する混合物全てを含む。本明細書で提供される化合物及び方法の更なる実施形態において、単一の調製工程、組み合わせ、又は相互変換から結果として得られるエナンチオマー及び/又はジアステレオ異性体の混合物は、本明細書に記載される用途に有用である。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、化合物のラセミ混合物を光学的に活性な分解剤と反応させて一対のジアステレオ異性体の化合物を形成し、ジアステレオマーを分離し、及び、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することにより、化合物の個々の立体異性体として調製される。幾つかの実施形態において、解離性錯体が調製される(例えば、結晶性ジアステレオマー塩)。幾つかの実施形態において、ジアステレオマーは、明白な物理的特性(例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など)を備えており、これら相違点を利用することにより分離される。幾つかの実施形態において、ジアステレオマーは、キラルクロマトグラフィーによって、又は好ましくは、溶解度の相違に基づく分離/分解技術によって分離される。幾つかの実施形態において、光学的に純粋なエナンチオマーはその後、ラセミ化を生じない任意の実用的な手段により、分解剤と共に回収される。
30
40
50

【0378】

<標識化した化合物>

【0379】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、それらの同位体的に標識化した形態で存在する。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、そのような同位体的に標識化した化合物の投与による疾患の処置方法を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、医薬組成物として前記同位体的に標識化した化合物を投与することによる疾患の処置方法を含む。故に、幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、同位体的に標識化した化合物を含み、該化合物は、1以上の原子が、通常自然に見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子により置換されるという事実を除けば、本明細書で挙げられるものと同一である。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、亜リン酸、硫酸、フッソ、及び塩化物の同位体を含み、それぞれ、²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、及び³⁶Clなどである。10
 本明細書に記載される化合物、及び、前述の同位体及び/又は他の原子の他の同位体を含むそれらの代謝物、薬学的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、又は誘導体は、本発明の範囲内にある。特定の同位体的に標識化した化合物、例えば、³H及び¹⁴Cなどの放射性同位体が組み込まれるものは、薬物及び/又は基質組織分布アッセイにおいて役立つ。トリチウム化した（即ち³H）及び炭素-14（即ち¹⁴C）の同位体は、調製と検出能の容易さのために特に好ましい。更に、重水素、即ち²Hなどの重同位体による置換は、例えば、インビボの半減期の増加又は必要用量の減少などの、より大きな代謝安定性から生じる特定の治療上の利点をもたらす。幾つかの実施形態において、同位体的に標識化した化合物、その薬学的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、又は誘導体は、任意の適切な方法によって調製される。20

【0380】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、発色団又は蛍光部分、生物発光ラベル、又は化学発光ラベルの使用を含む、他の手段により標識化される。

【0381】

<薬学的に許容可能な塩>30

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、その薬学的に許容可能な塩として存在する。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、前記薬学的に許容可能な塩の投与による疾患の処置方法を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、医薬組成物として前記薬学的に許容可能な塩を投与することによる疾患の処置方法を含む。

【0382】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、酸性又は塩基性の基を備え、それ故、薬学的に許容可能な塩を形成するために、多くの無機塩基又は有機塩基、及び無機酸並びに有機酸の何れかと反応する。幾つかの実施形態において、これらの塩は、本発明の化合物の最終的な分離及び精製中に、又は、遊離形態にある精製した化合物を適切な酸或いは塩基と反応させ、それにより形成される塩を分離することにより、インサイツで調製される。40

【0383】

薬学的に許容可能な塩の例は、本明細書に記載される化合物の、無機質、有機酸又は無機塩基との反応によって調製される塩を含み、そのような塩は、アセタート、アクリラート、アジパート、アルギナート、アスパルテート、ベンゾアート、ベンゼンスルホナート、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物、ブチラート、ブチン-1,4-ジオアート、樟脳酸塩、カンファースルホナート、カプロン酸塩、カブリル酸塩、クロロベンゾエート、塩化物、シトラート、シクロペンタンプロピオナート、デカノアート、ジグルコナート、リン酸二水素、ジニトロベンゾアート、硫酸ドデシル、エタンスルホナート、ギ酸塩、フマル酸50

塩、グルコヘプタノエート、グリセロリン酸塩、グリコラート、ヘミ硫酸、ヘプタノアート、ヘキサノアート、ヘキシン-1, 6-ジオアート、ヒドロキシベンゾアート、-ヒドロキシブチレート、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヒドロヨージド、2-ヒドロキシエタンスルホナート、ヨウ化物、イソブチラート、ラクタート、マレアート、マロナート、メタンスルホナート、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホナート、メトキシベンゾアート、メチルベンゾアート、リン酸一水素、1-ナフタレンスルホナート、2-ナフタレンスルホナート、ニコチネート、硝酸塩、パモ酸塩(palmoate)、ペクチネート(pectinate)、過硫酸塩、3-プロピオン酸フェニル、リン酸塩、ピクラート、ピバレート、プロピオナート、ピロ硫酸塩、ピロリン酸塩、プロピオレート(propionate)、フタラート、フェニルアセテート、フェニルブチレート、プロパンスルホナート、サリチル酸塩、スクシナート、スルファート、亜硫酸塩、スクシナート、スペリン酸塩、セバケート、スルホナート、酒石酸塩、チオシアネート、トシラート、ウンデカノアート、及びキシレンスルホナートを含む。

【0384】

更に、本明細書に記載される化合物は、化合物の遊離塩基形態を、薬学的に許容可能な無機酸又は有機酸と反応させることにより形成される、薬学的に許容可能な塩として調製され得、前記無機酸は、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタリン酸などを含み；及び、前記有機酸は、限定されないが、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、アリールスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタングジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-メチルビシクロ-[2.2.2]オクタ-2-ene-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-ene-1-カルボン酸)、3-フェニルブルピオン酸、トリメチル酢酸、ターシャリブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフト工酸、サリチル酸、ステアリン酸、及びムコン酸などを含む。幾つかの実施形態において、シュウ酸などであるが、一方でそれ自体が薬学的に許容可能でない他の酸は、本発明の化合物及びその薬学的に許容可能な酸付加塩を得る際の中間体として有用な塩の調製において、利用される。

【0385】

幾つかの実施形態において、遊離酸基を含む、本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な金属カチオンの、ヒドロキシド、カルボナート、重炭酸塩、硫酸塩などの適切な塩基と、アンモニアと、又は、薬学的に許容可能な有機の第一級、第二級、第三級、又は第四級アミンと、反応する。代表的な塩は、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、及びアルミニウムの塩などの、アルカリ又はアルカリ土類の塩を含む。塩基の典型的な例は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナトリウム、N⁺(C₁₋₄アルキル)₄などを含む。

【0386】

塩基付加塩の形成に役立つ、代表的な有機アミンは、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどを含む。本明細書に記載される化合物はまた、それらが含む任意の塩基性窒素含有基の四級化を含むことを、理解されたい。幾つかの実施形態において、水溶性又は油溶性、或いは分散可能な生成物が、そのような四級化によって得られる。

【0387】

<溶媒和物>

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は溶媒和物として存在する。本発明は、そのような溶媒和物の投与により疾患を処置する方法を提供する。本発明は、医薬組成物として前記溶媒和物を投与することにより疾患を処置する方法を更に提供する。

10

20

30

40

50

【0388】

溶媒和物は、化学量論量又は非化学量論量のいずれかの溶媒を含み、幾つかの実施形態においては、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒による結晶化のプロセス中に形成される。水和物は溶媒が水である時に形成され、又は、アルコラートは溶媒がアルコールである時に形成される。本明細書に記載の化合物の溶媒和物は、本明細書に記載のプロセス中に、都合よく調製又は形成される。ほんの一例ではあるが、本明細書に記載される化合物の水和物は、ジオキサン、テトラヒドロフラン又はメタノールを含むがこれらに限定されない有機溶媒を用いる、水性／有機溶媒混合物からの再結晶により都合よく調製され得る。加えて、本明細書で提供される化合物は、溶媒和形態と同様に、非溶媒和形態で存在し得る。一般的に溶媒和形態は、本明細書で提供される化合物及び方法の目的ため、非溶媒和形態と同等であると考慮される。

10

【0389】

<多形体>

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は多形体として存在する。本発明は、そのような多形体の投与により疾患を処置する方法を提供する。本発明は、医薬組成物として前記多形体を投与することにより疾患を処置する方法を更に提供する。

【0390】

故に、本明細書に記載される化合物は、多形体として知られるそれらの結晶形態を全て含む。多形体は、化合物の同じ元素組成の配置を充填する異なる結晶を含む。特定の例において、多形体は、様々なX線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形、光学及び電気学上の特性、安定性、並びに溶解度を備える。特定の例において、再結晶溶媒、結晶化の速度、及び保管温度等の様々な要因が、支配的な単結晶形態を引き起こす。

20

【0391】

<プロドラッグ>

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物はプロドラッグ形態で存在する。本発明は、そのようなプロドラッグの投与により疾患を処置する方法を提供する。本発明は、医薬組成物として前記プロドラッグを投与することにより疾患を処置する方法を更に提供する。

【0392】

30

プロドラッグは、一般的に薬物前駆体であり、この薬物前駆体は、個体への投与及び後の吸収について、代謝経路による変換などの、幾つかのプロセスを介して、活性な、又はより活性な種へと変換される。プロドラッグの中には、活性を和らげ、及び／又は薬物に溶解度又は幾つかの他の特性を与える、プロドラッグ上に存在する化学基を有するものもある。一旦、化学基がプロドラッグから開裂及び／又は修飾されると、活性薬物が生成される。幾つかの状況において、プロドラッグは、親薬物よりも容易に投与することが可能であるため、しばしば有用である。それらは、例えば、経口投与によって生物学的に利用可能であるが、親薬物はそうではない。幾つかの例において、プロドラッグはまた、親薬物以上に改善された医薬組成物の溶解度を有する。プロドラッグの一例は、限定されないが、本明細書に記載されるような化合物であり、該化合物は、水溶性が可動性に対して有害である細胞膜をわたる転送を促進するために、エステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、一旦水溶性が有益である細胞内に入ると、カルボン酸、活性体へと代謝的に加水分解される。プロドラッグの更なる例は、ペプチドが代謝されることで活性部分を明らかにする、酸基に結合された短鎖ペプチド（ポリアミノ酸）でもよい。（例えば、引用により本明細書に組み込まれる、Bundgaard, "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, 113 - 191を参照）。

40

【0393】

50

幾つかの実施形態において、プロドラッグは、部位特異的な組織への薬物送達を増強するための修飾剤として使用するために、可逆的な薬物誘導体として設計される。今日までのプロドラッグの設計は、水が主な溶媒である領域を標的とするために、治療用化合物の有効な水溶性を高めることであった。

【0394】

幾つかの実施形態において、プロドラッグは、本明細書に開示された化合物の C₁ - C₆ アルキルエステルである。

【0395】

加えて、本明細書に記載される化合物のプロドラッグ誘導体は、本明細書に記載される方法、又は当該技術分野で既知の他ものによって調製され得る（更なる詳細については、 Saulnier et al., BioOrganic and Medicinal Chemistry Letters, 1994, 4, 1985 を参照）。ほんの一例として、適切なプロドラッグは、非誘導体化化合物を適切なカルバミル化剤と反応させることにより調製され得、該カルバミル化剤は、1,1-アシルオキシアルキルカルバノクロリダート（acyloxyalkyl carbamochloride）、炭酸パラニトロフェニルなどであるが、これらに限定されない。プロドラッグがインビボで代謝されると本明細書に明記されるような誘導体を生成する、本明細書に記載の化合物のプロドラッグの形態は、請求の範囲内に含まれる。実際、本明細書に記載の化合物の幾つかは、別の誘導体又は活性化合物のプロドラッグである。

【0396】

幾つかの実施形態において、プロドラッグは、アミノ酸残基、又は2つ以上（例えば、2、3、又は4）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が、本発明の化合物の遊離アミノ酸、ヒドロキシ、又はカルボン酸の基に対する、アミド又はエステルの結合を通じて共有結合される化合物を含む。アミノ酸残基は、限定されないが、20の自然発生のアミノ酸を含み、また、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デスマシン（demosine）、イソデスマシン（isodemosine）、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、ベータ-アラニン、ガンマ-アミノ酪酸、シトルリン（cirtulline）、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン、及びメチオニンスルボンを含む。他の実施形態において、プロドラッグは、核酸残基、又は2つ以上（例えば、2、3、又は4）の核酸残基のオリゴヌクレオチドが、本発明の化合物に共有結合される化合物を含む。

【0397】

本明細書に記載される化合物の薬学的に許容可能なプロドラッグは、限定されないが、エステル、炭酸塩、チオ炭酸塩、N-アシル誘導体、N-アシルオキシアルキル誘導体、第三級アミンの四級誘導体、N-マンニッヒ塩基、シップ塩基、アミノ酸接合体、リン酸エステル、金属塩、及びスルホン酸エステルを含む。遊離アミノ、アミド、ヒドロキシ、又はカルボン酸の基を有する化合物は、プロドラッグに変換され得る。例えば、遊離カルボキシル基は、アミド又はアルキルエステルとして誘導され得る。特定の例において、これらプロドラッグ部分の全ては、限定されないがエーテル、アミン、及びカルボン酸の官能性を含む基を組み込む。

【0398】

ヒドロキシプロドラッグは、「Advanced Drug Delivery Reviews 1996, 19, 115」に概説されるように、限定されないが、アシルオキシアルキル（例えば、アシルオキシメチル、アシルオキシエチル）エステル、アルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、アルキルエステル、アリールエステル、リン酸エステル、スルホン酸エステル、硫酸エステル、及びエステルを含むジスルフィドなどのエステル；エーテル、アミド、カルバマート、ヘミスクシナート、ジメチルアミノアセタート、及びホスホリルオキシメチルオキシカルボニルを含む。

【0399】

アミン由来のプロドラッグは、限定されないが、以下の基及び基の組み合わせ：

【0400】

10

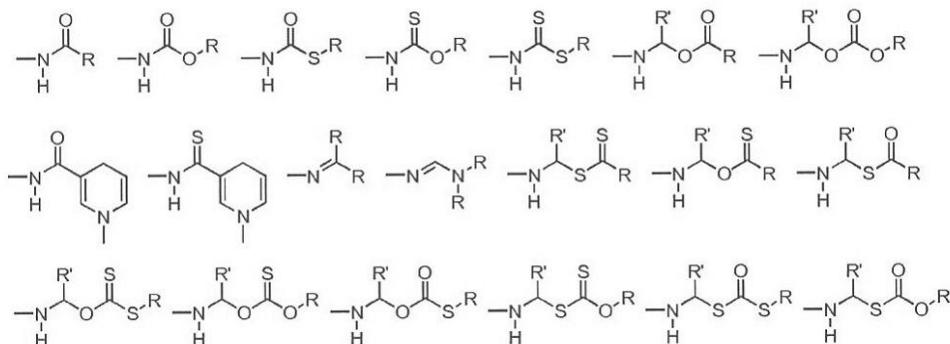
20

30

40

50

【化145】



10

同様に、スルホンアミド及びホスホンアミドを含む。

【0401】

特定の実施形態において、任意の芳香環部分上の部位は、様々な代謝反応に敏感である。それ故、芳香環構造上の適切な置換基の組み込みは、この代謝経路を縮小し、最小化し、又は除去し得る。

【0402】

<代謝物質>

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、様々な代謝反応に対して感受性がある。それ故、幾つかの実施形態において、構造への適切な置換基の組み込みは、代謝経路を縮小し、最小化し、又は除去することになる。具体的な実施形態において、代謝反応に対する芳香環の感受性を減らす又は除去するのに適切な置換基は、ほんの一例として、ハロゲン、又はアルキルの基である。

20

【0403】

追加の又は更なる実施形態において、本明細書に記載の化合物は、所望の治療効果を含む所望所要の効力をもたらすために後に使用される代謝物質を生成する必要がある生物体への投与後に、代謝される。

【0404】

<医薬組成物 / 製剤>

別の態様において、本明細書には、本明細書に記載されるような化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、多形体、溶媒和物、プロドラッグ、N-オキシド、又は異性体、及び、薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物が提供される。

30

【0405】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、医薬組成物へと処方される。医薬組成物は、活性化合物の、薬学的に使用され得る製剤への処理を促進する、1以上の薬学的に許容可能な不活性成分を使用する従来の方法で、処方される。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。本明細書に記載される医薬組成物の概要は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 及び、Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)において見出され得、それらは開示のために、参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0406】

50

本明細書には、本明細書に記載されるような化合物と、少なくとも1つの薬学的に許容可能な不活性成分とを含む医薬組成物が提供される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、本明細書に記載される化合物が併用療法におけるように他の活性成分と混合される、医薬組成物として投与される。他の実施形態において、医薬組成物は、他の医療薬剤又は医薬品、担体、アジュバント、防腐剤、安定化剤、湿潤剤又は乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調節するための塩、及び／又は緩衝剤を含む。また他の実施形態において、医薬組成物は、他の治療上有益な物質を含む。

【0407】

医薬組成物は、本明細書で使用されるように、本明細書に記載される化合物と、担体、賦形剤、結合剤、充填剤、懸濁化剤、香味料、甘味料、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、潤滑剤、着色料、希釈剤、可溶化剤、湿潤剤 (moistening agents)、可塑剤、安定剤、浸透促進剤、湿潤剤 (wetting agents)、消泡剤、抗酸化剤、防腐剤、又はそれらの1以上の組み合わせなどの他の化学成分（即ち、薬学的に許容可能な不活性成分）との混合物を指す。医薬組成物は、生体への化合物の投与を促進する。本明細書に提供される処置又は使用の方法の実施において、治療上効果的な量の本明細書に記載される化合物は、処置される疾患、障害、又は疾病を有する哺乳動物へと、医薬組成物中で投与される。幾つかの実施形態において、哺乳動物は、ヒト、イヌ、ネコ、又はウマである。幾つかの実施形態において、哺乳動物は、ヒトである。幾つかの実施形態において、哺乳動物は、イヌ、ネコ、又はウマである。治療上効果的な量は、疾患の重症度、被験体の年齢及び相対的な健康状態、使用される化合物の效能、及び他の要因に依存して広く変わり得る。化合物は、単一で、又は混合物の成分としての1以上の治療薬剤と組み合わせて、使用され得る。

【0408】

本明細書に記載される医薬製剤は、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、関節内）、鼻腔内、頸側、局所、直腸、又は経皮の投与経路を含むが、これらに限定されない適切な投与経路によって、被験体に投与される。本明細書に記載される医薬製剤は、水性液体分散液、液体、ゲル、シロップ、エリキシル、スラリー、懸濁液、自己乳化分散液、固溶体、リポソーム分散液、エアロゾル、固体経口剤形、粉末剤、即時放出製剤、制御放出製剤、速溶製剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、粉末剤、糖衣錠、発泡製剤、凍結乾燥製剤、遅延放出製剤、拡張放出製剤、パルス放出製剤、多重微粒子製剤、及び、即時混合且つ制御放出製剤を含むが、これらに限定されない。

【0409】

本明細書に記載される化合物を含む医薬組成物は、ほんの一例ではあるが、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、粉碎、乳化、封入、包括、又は圧縮のプロセスの手段などの、従来の方法で製造され得る。

【0410】

医薬組成物は、遊離酸形態又は遊離塩基形態で、又は、薬学的に許容可能な塩の形態で、活性成分として少なくとも1つの本明細書に記載される化合物を含むことになる。加えて、本明細書に記載される方法及び医薬組成物は、N-オキシド（適切な場合）、結晶形態、非晶質相、同様に同じタイプの活性を有するこれら化合物の活性代謝物の使用を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、水やエタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒と共に、非溶媒和形態で、又は溶媒和形態で存在する。本明細書に提示される化合物の溶媒和形態はまた、本明細書で開示されるものと考慮される。

【0411】

経口使用のための医薬調製物は、所望される場合、錠剤又は糖衣錠コアを得るために、適切な助剤を添加した後、1以上の固体賦形剤を、本明細書に記載の1以上の化合物と混合し、結果として生じる混合物を随意に粉碎し、及び顆粒の混合物を処理することによって得られる。適切な賦形剤は、例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール、又はソルビトールを含む糖などの充填材；例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、微結晶

10

20

30

40

50

性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース調製物；又は、ポリビニルピロリドン（PVP又はポビドン）或いはリン酸カルシウムなどの他のものを含む。所望されると、架橋結合クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天、又はアルギン酸、或いはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの、崩壊剤が添加される。幾つかの実施形態において、染料又は色素が、活性化合物の用量の異なる組み合わせの識別又は特徴化のために、錠剤又は糖衣錠のコーティングに添加される。

【0412】

経口投与される医薬調製物は、ゼラチン製の押し出し型カプセル、同様に、ゼラチン製のソフト密封カプセル、及び、グリセロール又はソルビトールなどの可塑剤を含む。押し出し型カプセルは、ラクトースなどの充填材、デンプンなどの結合剤、及び／又はタルク或いはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、及び随意に安定剤を備えた混合剤中に、活性成分を含み得る。ソフトカプセルにおいて、活性化合物は、脂肪油、液体パラフィン、又は液体ポリエチレングリコールなどの適切な液体中で溶解される又は懸濁される。幾つかの実施形態において、安定剤が添加される。

【0413】

特定の実施形態において、医薬化合物のための送達システムは、例えばリポソーム及びエマルジョンなどで利用されてもよい。特定の実施形態において、本明細書で提供される組成物はまた、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボマー（アクリル酸ポリマー）、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸／アクリル酸ブチルコポリマー、アルギン酸ナトリウム、及びデキストランから選択される、粘膜付着性ポリマーを含む。

【0414】

<併用処置>

本発明の化合物と組成物は、関節炎又は関節損傷を改善するのに適切な他の成分と組み合わせた使用され得る。幾つかの実施形態において、組成物は、哺乳動物の関節炎又は関節損傷の処置、及び／又は、関節炎又は関節損傷に関連する症状に治療上効果的な、追加の化合物を更に含む。幾つかの実施形態において、組成物はまた、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）、鎮痛薬、グルココルチコイド、アンギオポエチン様3タンパク質（ANGPTL3）又はその軟骨形成変異体、経口サケカルシトニン、SD-6010（iNOS阻害剤）、ビタミンD3（コレカルシフェロール）、コラーゲン加水分解物、FGF18、BMP7、アボカド大豆不ケン化物（ASU）、又はヒアルロン酸を含み得る。ANGPTL3は、WO2011/008773（その全体において本明細書に組み込まれる）においてより詳細に記載されている。幾つかの実施形態において、組成物は、抗炎症作用を持つ薬剤を含む。幾つかの実施形態において、組成物はアポトーシス修飾物質を含む。特定の実施形態において、アポトーシス修飾物質はカスパーぜ阻害剤である。アポトーシス／カスパーぜ阻害剤の制限しない1つの例はエムリカザン（emricasan）である。幾つかの実施形態において、組成物はiNOS阻害剤を含む。iNOS阻害剤の制限しない1つの例はSD-6010である。

【0415】

NSAIDは、限定されないが、アスピリン、ジフルニサル、サルサレート、イブプロフェン、デクスイブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、デクスケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジン、ロキソプロフェン、インドメタシン、トルメチソ、スリンダク、エトドラク、ケトロラク、ナブメトン、ジクロフェナク、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、イソキシカム、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、セレコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、及びフィロコキシブを含む。

【0416】

鎮痛剤は、限定されないがアセトアミノフェン及びオピオイド（麻酔剤）を含む。オピ

10

20

30

40

50

オイドは、限定されないが、デクストロプロポキシフェン、コデイン、トラマドール、タペントドール、アニレリジン、アルファプロジン、ペチジン、ヒドロコドン (hydrocodone)、モルヒネ、オキシコドン、メタドン、ジアモルフィン、ヒドロモルホン、オキシモルホン、レボルファノール、7-ヒドロキシミトラギニン (hydroxymitragynine)、ブプレノルフィン、フェンタニル、サフェンタニル、プロマドール (bromadol)、エトルフィン、ジヒドロエトルフィン、及びカーフェンタニルを含む。

【0417】

グルココルチコイドは、限定されないが、ヒドロコルチゾン、コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、又はフルドロコルチゾンを含む

10

【0418】

本明細書に記載される化合物は、関節炎又は関節損傷の処置、及び／又は、関節炎又は関節損傷に関連する症状に治療上効果的な、1以上の化合物と組み合わせて使用されてもよい。そのような追加の化合物は、故に、一般的に使用される経路及び量で、本明細書に記載される化合物と同時に又は連続して投与されてもよい。本明細書に開示される化合物が1以上のそのような追加の化合物と同時に使用されると、そのような他の薬物及び本発明の化合物を含む、単位投与形態の医薬組成物が、好ましい。しかし、併用療法はまた、本明細書に開示される化合物と1以上の追加の化合物が、異なる重複するスケジュールで投与される治療を含む場合がある。1以上の追加の化合物と組み合わせて使用されると、化合物は、各々が単独に使用される場合の用量よりも少ない用量で使用され得ることも、考慮する。

20

【0419】

上記の組み合わせは、本明細書に開示される化合物と、関節炎又は関節損傷の処置、及び／又は、関節炎又は関節損傷に関連する症状に治療上効果的な1つの化合物だけでなく、2つ以上のそのような化合物との組み合わせを含む。同様に、本明細書に開示される化合物は、関節炎又は関節損傷の処置、及び／又は、関節炎又は関節損傷に関連する症状に治療上効果的な化合物と組み合わせて、又はそれ自体によって、変形性関節炎又は関節損傷、或いは変形性関節炎又は関節損傷に関連する疾病的予防、処置、制御、又は改善において使用され得る。そのような他の薬物は、故に、一般的に使用される経路及び量で、本明細書に記載される化合物と同時に又は連続して投与されてもよい。本明細書に開示される化合物が1以上の他の薬物と同時に使用されると、本発明の化合物に加えてそのような他の薬物を含む医薬組成物が、好ましい。従って、本発明の医薬組成物はまた、本明細書に開示される化合物に加えて、1以上の他の活性成分も備えるものを含む。第2の活性成分に対する、本明細書に開示される化合物の重量比は、異なるものであってもよく、各成分の有効量に依存することになる。一般的に、各々の有効量が使用されることとなる。

30

【0420】

<医薬組成物の投与>

適切な投与経路は、経口投与、静脈内投与、関節内投与、直腸投与、エアロゾル投与、非経口投与、経眼投与、経肺投与、経粘膜投与、経皮投与、膣内投与、経耳投与、経鼻投与、及び局所投与を含むが、これらに限定されない。加えて、ほんの一例ではあるが、非経口送達は、くも膜下腔内、直接脳室内、腹腔内、リンパ内、関節内、及び鼻腔内の注入だけでなく、筋肉内、皮下、静脈内、髄内の注入も含む。

40

【0421】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物、及びその組成物は、任意の適切な様式で投与される。投与の様式は、例えば、局所又は全身の処置が所望されるかどうか、及び処置される領域に基づいて、選択され得る。例えば、組成物は、経口で、非経口で（例えば、静脈内、皮下、腹腔内、関節内、又は筋肉内の注入）、吸入、体外、局所（経皮、経眼、膣内、直腸、鼻腔内を含む）などによって、投与され得る。幾つかの実施形態において、組成物は微細針により投与され得る。幾つかの実施形態において、組成物

50

は、皮内の薬物送達を実行することができるパッチの形をしている微細針アレイによって、投与され得る。幾つかの実施形態において、経皮の微細針パッチ送達によって組成物は投与され得る。

【0422】

組成物の非経口投与は一般的に、使用される場合、注入により特徴化される。注射剤は、液体溶液又は懸濁液、注入前の液体における懸濁液の溶液に適切な固体形態、又はエマルジョンの何れかとして、従来の形態で調製され得る。非経口投与のために最近改訂された方法は、一定の投与量が維持されるように、遅延放出又は徐放性のシステムの使用を含む。

【実施例】

10

【0423】

<略語の一覧>

上記で使用されるように、及び本発明の記載の全体にわたって、以下の略語が、他に明記されない限り、以下の意味を持つものであると理解される：

A C N アセトニトリル

B n ベンジル

B O C 又は B o c t e r t - ブチルカルバマート

B O P ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム

t - B u t e r t - ブチル

20

C b z ベンジルカルバマート

C y シクロヘキシリ

D B U 1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - オン

D C C ジシクロヘキシリカルボジイミド

D C M ジクロロメタン(C H₂ C I₂)

D I C 1, 3 - ジイソプロピルカルボジイミド

D E A D アゾジカルボン酸ジエチル

D I A D アゾジカルボン酸ジイソプロピル

D I P E A ジイソプロピルエチルアミン

D M A P 4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジン

30

D M P 試薬 デズ - マーティン・ペルヨージナン試薬

D M F ジメチルホルムアミド

D M A N, N - ジメチルアセトアミド

D M E 1, 2 - ジメトキシ - エタン

D M S O ジメチルスルホキシド

D p p f 1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

E D C I 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド H C l

e q 同等物

E t エチル

E t 2 O ジエチルエーテル

40

E t O H エタノール

E t O A c 酢酸エチル

H O A t 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール

H O B T 1 - ヒドロキシベンズトリアゾール

H O S u N - ヒドロキシスクシンアミド

H P L C 高速液体クロマトグラフィー

L A H リチウムアルミニウム無水物

M e メチル

M e I ヨウ化メチル

M e O H メタノール

50

M O M C 1 メトキシメチルクロリド

M O M メトキシメチル

M S 質量分光法

N M P N - メチル - ピロリジン - 2 - オン

N M R 核磁気共鳴法

P y B O P ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリス - ピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロホスファート

S P H O S 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - デミトキシビフェニル

T B D 1 , 5 , 7 - トリアザビシクロ [4 . 4 . 0] - d e c - 5 - e n e

R P - H P L C 逆相高圧液体クロマトグラフィー

10

T B S t e r t - ブチルジメチルシリル

T B S C 1 t e r t - ブチルジメチルシリル塩化物

T B T U O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム

T E O C 2 - トリメチルシリルエチルカルバマート

T F A トリフルオロ酢酸

T f 2 O トリフラート無水物

T M G 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルグアニジン

T H F テトラヒドロフラン

T H P テトラヒドロピラン

20

T L C 薄層クロマトグラフィー

X P H O S 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピルビフェニル

<本発明の化合物の調製の一般的な例>

【 0 4 2 4 】

本発明の化合物のための出発物質と中間体は、以下に記載される方法の適用又は順応、それらの明白な化学当量によって、又は、例えば、「The Science of Synthesis, Volumes 1 - 8. Editors E. M. Carrirra et al. Thieme publishers (2001 - 2008)」などの文献に記載されるように、調製されてもよい。試薬と反応物の選択の詳細はまた、SciFinder (www.cas.org) 又はReaxys (www.reaxys.com) など商用のコンピュータ調査エンジンを使用する、構造及び反応の検索によって、利用可能である。

30

【 0 4 2 5 】

<合成例>

以下における、本明細書に開示される化合物と中間体の調製は、当業者が本発明をより明確に理解し且つ実施することが可能となるように提供される。それらは、本発明の範囲を制限するものではないが、単にその実例且つ典型であると、考慮されねばならない。

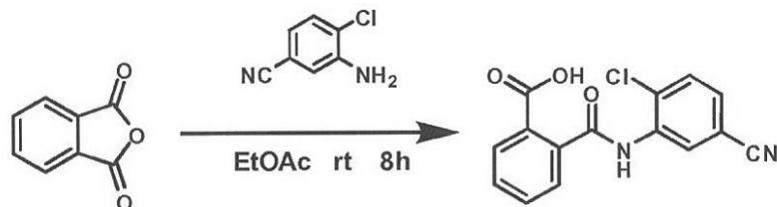
【 0 4 2 6 】

合成模式図 A : 化合物 # 1 のサンプル実験

40

【 0 4 2 7 】

【 化 1 4 6 】



【0428】

E t O A c 中の無水フタル酸 (1.0 eq) の溶液に 3 - アミノ - 4 - クロロベンゾニトリル (1 eq) を加え、その後、20 - 30 で 1 - 8 時間攪拌した。TLC は、出発物質が消滅したことを示した。反応混合物を濾過し、固体物を E t O A c 中の再結晶によって精製して、化合物 1 (12 mg)を得た。最終生成物 1 を ¹H NMR と LCMS によって確認した。LCMS: Found 301.0 [M + H]。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.35 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H)。

【0429】

上記で得た反応模式図としてアナログ条件 (analogous condition) を使用し、適切なアニリン又はアミンで 3 - アミノ - 4 - クロロベンゾニトリルを置換することで、表 1 中の選択化合物を得た。分離した生成物に基づく反応収率は、20%から 80%まで変動した。

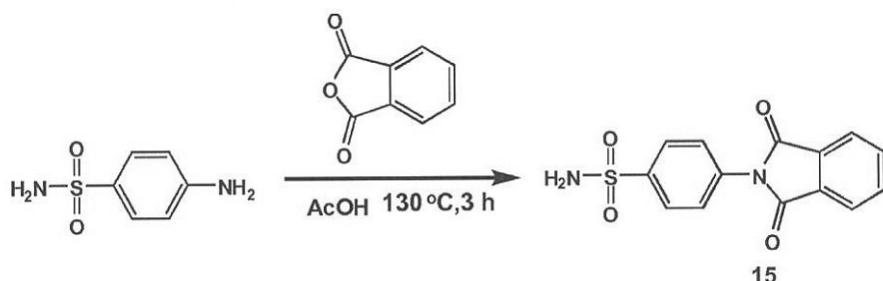
【0430】

合成模式図 B - 1 : 化合物 # 15 のサンプル実験

【0431】

【化147】

20



【0432】

A c O H (20 mL) 中の 4 - アミノベンゼンスルホンアミド (100 mg, 0.58 mmol) の溶液に、無水フタル酸 (82 mg, 0.55 mmol) を加えた。混合物を 3 時間、130 で攪拌した。混合物を H₂O (30 mL) で希釈し、2 時間攪拌した。濾過後、白色固体物として化合物 15 (44 mg、収率：26%)を得た。最終生成物 15 を ¹H NMR と LCMS によって確認した。LCMS: Found 303.0 [M + H]。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.10 - 7.36 (m, 6H), 6.56 - 6.70 (m, 2H), 6.62 (br s, 2H)。

30

【0433】

上記で得た反応模式図としてアナログ条件を使用し、適切なアニリンで 4 - アミノベンゼンスルホンアミドを置換することで、表 1 中の選択化合物を得た。化合物 33 の場合、反応時間は 3 時間であり、反応混合物を H₂O で希釈し、結晶化のために 12 時間攪拌した。

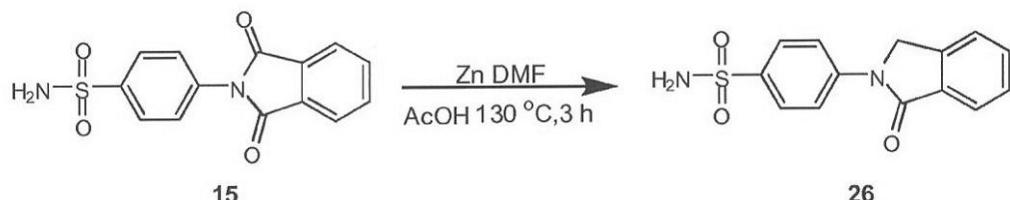
40

【0434】

合成模式図 B - 2 : 化合物 # 26 のサンプル実験

【0435】

【化 1 4 8】



【 0 4 3 6 】

A c O H (5 mL) 中の化合物 15 (276 mg、0.913 mmol) に、*Zn* (596.91 mg、9.13 mmol) 及び *D M F* (0.1 mL) を加えた。混合物を 3 時間 130 °C で攪拌し、そして室温に冷却して、濃縮し、無色の油として未精製の生成物を得た。残留物を分取 *H P L C* (添加剤としての 0.1% の *T F A*) によって精製し、大抵の *C H₃C N* を減圧下の蒸発によって取り除き、残りの溶媒を凍結乾燥によって取り除いて、白色固体として化合物 26 (80 mg、収率：30%) を得た。*L C M S*：*F* *o u n d* 289.1 [M + H]⁺。

(0 4 3 7)

上記で得た反応模式図としてアノログ条件を使用して、化合物 27（表 1）を得た。化合物 27 の調製において、DMF は使用されなかった。

[0 4 3 8]

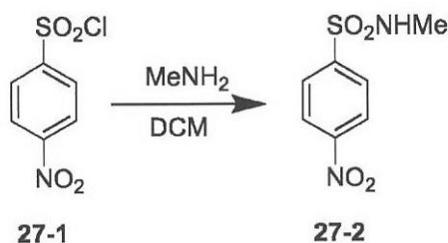
生成物 27 の出発物質を下記手順によって作った。

[0 4 3 9]

化合物 27-2 の調製

[0 4 4 0]

【化 1 4 9】



(0 4 4 1)

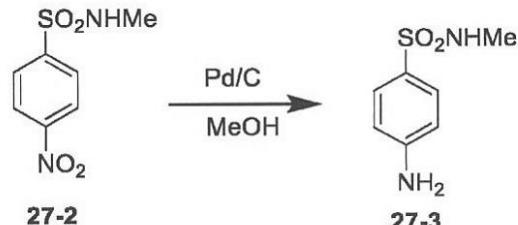
D C M (5 0 m L) 中の化合物 2 7 - 1 (3 . 8 g、 1 7 m m o l) の溶液に、アルコール中の M e N H ₂ (5 . 3 g、 5 1 m m o l) を加えた。混合物を 2 時間、暗所の中で室温で攪拌した。混合物を D C M (3 0 m L) で希釈し、 H ₂ O (3 0 m l) で洗浄した。有機質層を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、化合物 2 7 - 2 (3 . 3 g 、收率 : 9 0 %) を得た。

【 0 4 4 2 】

化合物 27 - 3 の調製

[0 4 4 3]

【化 1 5 0】



[0 4 4 4]

C₆H₅O₂H (5.0 mL) 中の化合物 2-7-2 の溶液 (3.3 g, 1.53 mol) に、

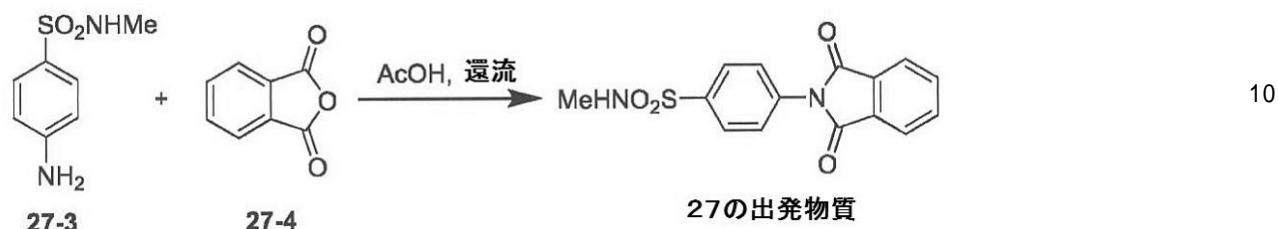
室温で Pd / C (0.16 g) を加えた。混合物を 12 時間、室温で、H₂ (30 psi) の下で攪拌した。混合物を濾過し、溶媒を取り除いて、灰色の固体として化合物 27-3 (2.3 g、収率：80%)を得た。

【0445】

化合物 27 の出発物質の調製

【0446】

【化151】



【0447】

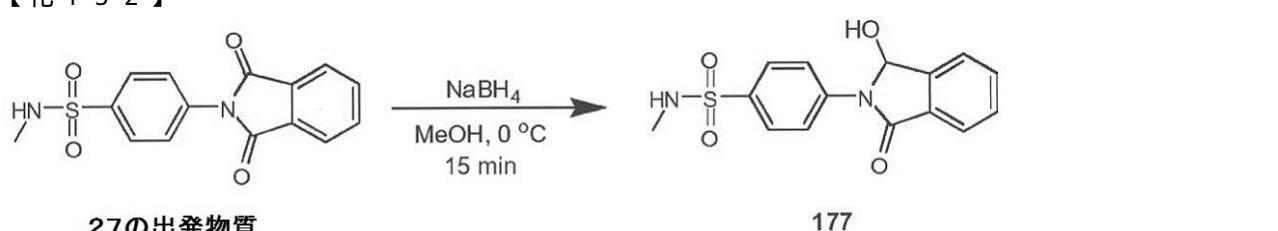
AcOH (40 mL) 中の 27-3 (0.5 g、2.68 mmol) の溶液に、27-4 (0.433 g、2.92 mmol) を加えた。反応混合物を 3 時間、130 °C で攪拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を取り除いて、未精製の生成物を得て、それを次の工程に直接使用した。

【0448】

合成模式図 B - 3 : 化合物 # 177 のサンプル実験

【0449】

【化152】



【0450】

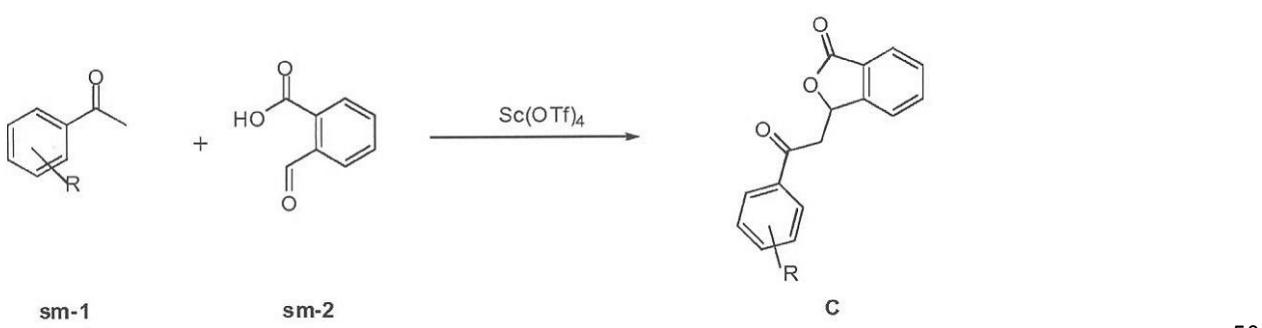
0 °C で CH₃OH (20 mL) 中の化合物 27 (1.0 g、3.16 mmol) の出発物質の溶液に、NaBH₄ (239 mg、6.32 mmol) を加えた。混合物を 15 時間、0 °C で攪拌し、溶媒を減圧下で取り除いた。水 (20 mL) と飽和水性 (sat'd. aq.) NH₄Cl (20 mL) を未精製の残留物に加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌した。濾過により、オフホワイトの固体として化合物 177 (840 mg、収率：83%)を得た。

【0451】

合成模式図 C : 化合物 (C) の基本手順

【0452】

【化153】



【0453】

ジオキサン ($V/m = 10 : 1$) 中のケトン sm-1 (1.0 eq) の溶液に、カルボキシベンズアルデヒド sm-2 (1.2 eq)、その後 Sc(OTf)₄ を加えた混合物を 12 時間、還流にまで加熱した。室温に冷却後、混合物を濃縮して分取 HPLC によって精製して、化合物 Cを得た。

【0454】

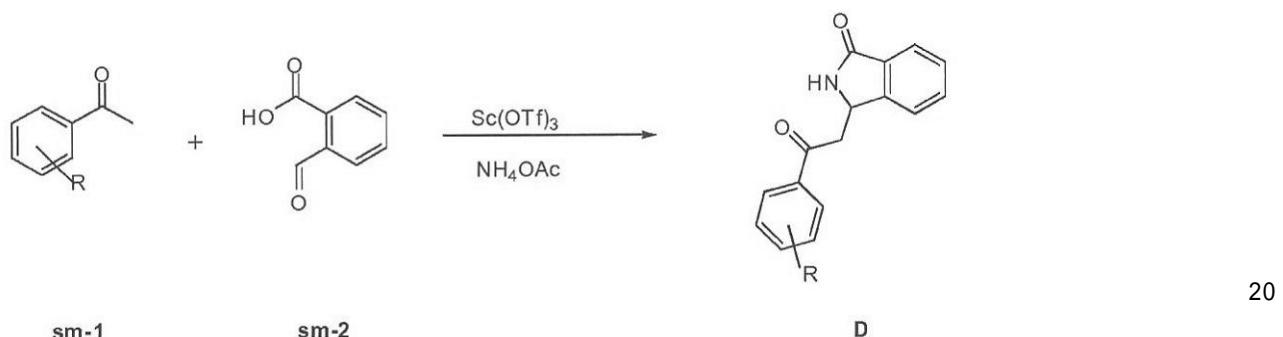
表 1 の選択化合物を、合成模式図 C を使用して得た。分離した生成物に基づく反応収率は、5 % から 50 % まで変動した。

【0455】

合成模式図 D：化合物 (D) の基本手順

【0456】

【化154】



【0457】

ジオキサン ($V/m = 15 : 1$) 中のケトン sm-1 (1.0 eq) の溶液に、カルボキシベンズアルデヒド sm-2 (1.2 eq)、その後 Sc(OTf)₄ (2 eq) を加えた。混合物を 12 時間、還流にまで加熱した。NH₄OAc (5 eq) を加え、反応混合物を更に 12 時間、還流に加熱した。室温に冷却後、混合物を濃縮して分取 HPLC によって精製して、化合物 Dを得た。

【0458】

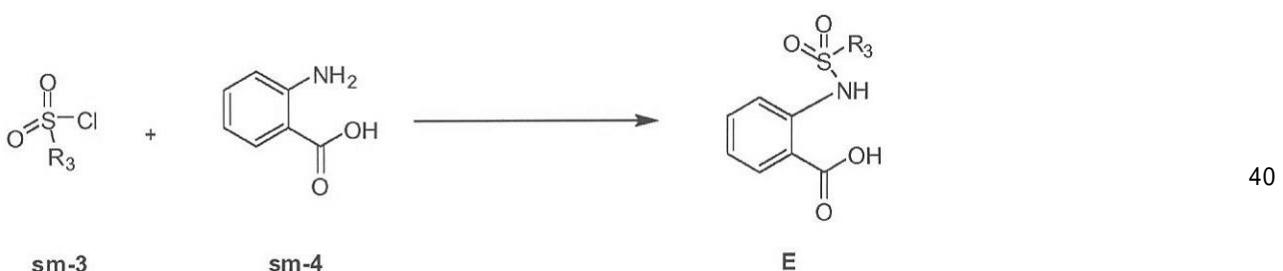
表 1 の選択化合物を、合成模式図 D を使用して得た。分離した生成物に基づく反応収率は、3 % から 20 % まで変動した。

【0459】

合成模式図 E：化合物 E の基本手順

【0460】

【化155】



【0461】

2 M NaHCO₃ ($V = 10 \text{ eq}$) 中の 2-アミノ安息香酸 sm-4 (1 eq) の溶液に、塩化スルホニルニル sm-3 (1.0 eq) を加え、混合物を 2 時間室温で攪拌した。TLC は、出発物質が消滅したことを示した。混合物を EtOAc で抽出した。有機質層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、分取 HPLC によって精製して、純生成物 Eを得た。

【0462】

50

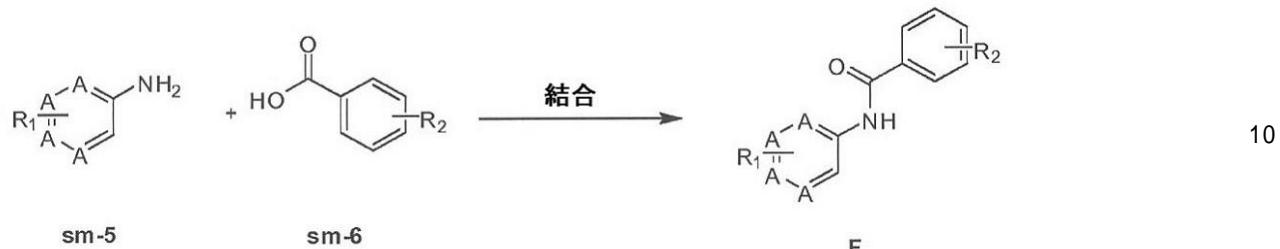
化合物 5-3 (表 1) を、合成模式図 E を使用して得た。分離した生成物に基づく反応収率は、60%から80%まで変動した。

【 0 4 6 3 】

合成模式図 F : 化合物 F の基本手順

[0 4 6 4]

【化 1 5 6】



[0 4 6 5]

D M F (1 0 e q) 中の安息香酸 s m - 6 (1 e q) の溶液に、室温で 2 時間攪拌する前に、0 °C で E D C I (1 . 5 e q) と H O B T (1 . 5 e q) を加えた。アミン s m - 5 (1 . 5 e q) を反応混合物に加え、それを更に 12 時間室温で攪拌した。水を加え、混合物を E t O A c で抽出し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥して、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 Fを得た。

[0 4 6 6]

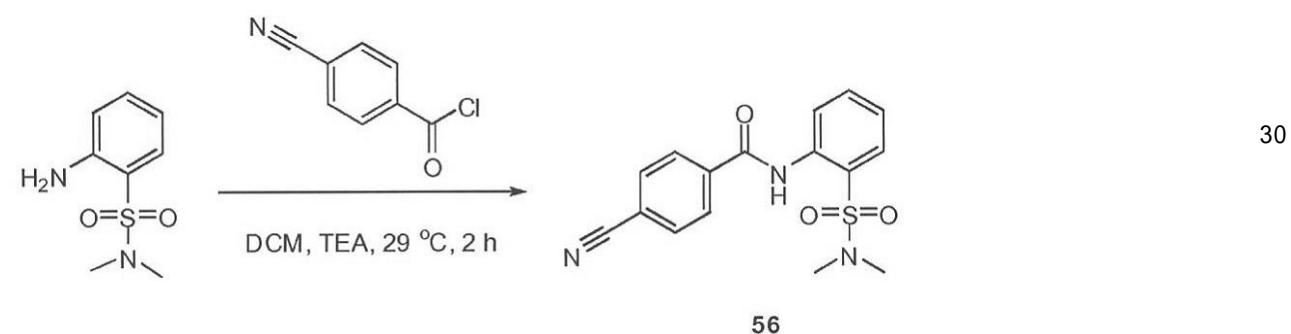
表 1 の選択化合物を、合成模式図 F を使用して得た。分離した生成物に基づく反応収率は、20 % から 40 % まで変動した。

[0 4 6 7]

合成模式図 G : 化合物 # 5, 6 のサンプル実験

[0 4 6 8]

【化 1 5 7】



【 0 4 6 9 】

4 - シアノベンゾイル塩化物 (1.0 eq) を、DCM中の2-アミノ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド (1.0 eq) とTEA (1.5 eq) の溶液に加えた。反応混合物を2時間、29°Cで攪拌した。TLCは、出発物質が消滅したことを示した。反応混合物を飽和水性NaHCO₃でクエンチし、DCMで抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残留物を分取HPLCによって精製し、化合物56(収率: 70%)を得た。LCMS: Found 330.1 [M+H]⁺。

[0 4 7 0]

上記で得た反応模式図としてアナログ条件を使用して、化合物 6-2 (表 1)を得た。分離した生成物に基づく反応収率は、70 % から 80 % まで変動した。

【 0 4 7 1 】

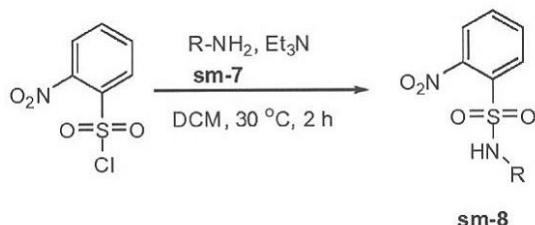
化合物 5-6 と 6-2 の必須のアニリン出発物質 I を下記手順によって作った。

【 0 4 7 2 】

中間体 s m - 8 の調製

[0 4 7 3]

【化 1 5 8】



〔 0 4 7 4 〕

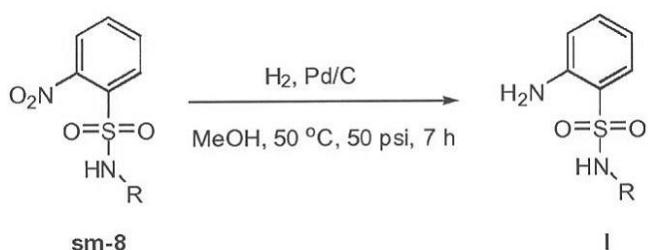
D C M 中の 2 - ニトロベンゼン - 1 - スルホニル塩化物 (1 . 0 e q) とアミン s m - 7 (1 . 0 e q) の溶液を、約 2 時間、 30 °C で攪拌した。T L C は、出発物質が消滅したことを示した。反応混合物をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、中間体 s m - 8 (収率 : 72 - 91 %) を得た。

[0 4 7 5]

アニリン出発物質 I の調製

[0 4 7 6]

【化 1 5 9】



【 0 4 7 7 】

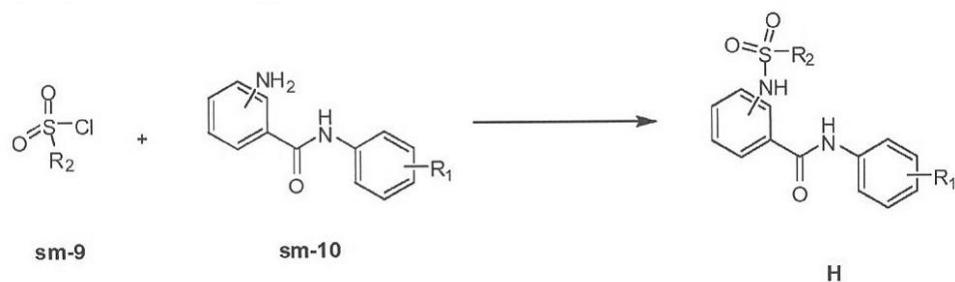
M e O H 中の中間体 s m - 8 (1 . 0 e q) の溶液に、 P d / C を加えた。反応混合物を 7 時間、 5 0 p s i の H₂ の下で、 5 0 ° で攪拌した。 T L C は、出発物質が消滅したことを示した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、化合物 I (収率 : 8 9 ~ 9 1 %) を得た。

[0 4 7 8]

合成模式図 H : 化合物 H の基本手順

[0 4 7 9]

【化 1 6 0】



【 0 4 8 0 】

T H F (V = 1 0 e q) 中のアミド s m - 1 0 (1 e q) の溶液に、 0 ℃ で、 滴下で L i H M D S (1 e q) を加えた。 3 0 分後、 塩化スルホニル s m - 9 (1 . 0 e q) を加えて、 混合物を 2 時間室温で攪拌した。 T L C は、 出発物質が消滅したことを示した。 混合物を E t O A c で抽出した。 有機質層を 無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、 濃縮し、 分取 H P L C によって精製して、 化合物 H を得た。

[0 4 8 1]

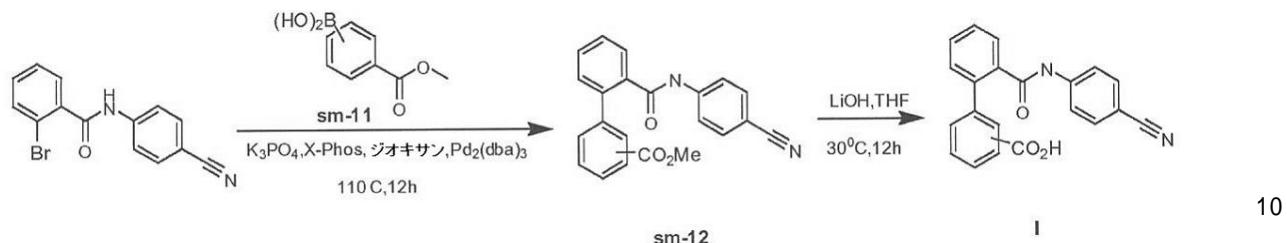
表 1 の選択化合物を、合成模式図 H を使用して得た。分離した生成物に基づく反応収率は、50 % から 80 % まで変動した。

【 0 4 8 2 】

合成模式図 I : 化合物 I の基本手順

【 0 4 8 3 】

【化 1 6 1】



[0 4 8 4]

ジオキサン(10mL)中の2-ブロモ-N-(4-シアノフェニル)ベンズアミド(1.66mmol)とボロン酸sm-11(3.32mmol)の搅拌溶液に、K₃PO₄(1.06g、4.98mmol)を加えた。Pd2(dba)₃(45.61mg、49.81umol)とX-Phos(39.58mg、83.02umol)を、N₂の下で加えた。最終的に混合物を110℃に加熱し、12時間搅拌した。濾過後、混合物を濃縮して、茶色の油として中間体sm-12を得た。THF(30mL)中のsm-12(770mg、2.16mmol)の溶液に、滴下でLiOH(4.32mL、4.32mmol)を加え、12時間搅拌した。溶液を10℃でpH4に酸性化し、EtOAc(30mL)で抽出し、H₂O(50mL)とブライン(50mL)で洗浄し、濃縮して、分取HPLC(添加剤としての0.1%のTFA)によって精製した。溶媒を減圧下での蒸発及び凍結乾燥により取り除き、白色固体として化合物Iを得た。

[0 4 8 5]

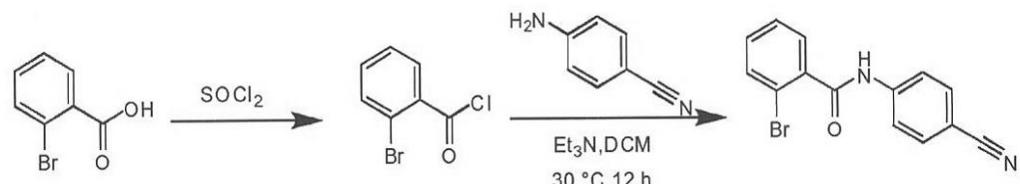
表 1 の選択化合物を、合成模式図 I を使用して得た。分離した生成物に基づく反応収率は、15 % から 30 % まで変動した。

[0 4 8 6]

2-プロモ-N-(4-シアノフェニル)ベンズアミドを下記手順によって調製した。

[0 4 8 7]

【化 1 6 2】



[0 4 8 8]

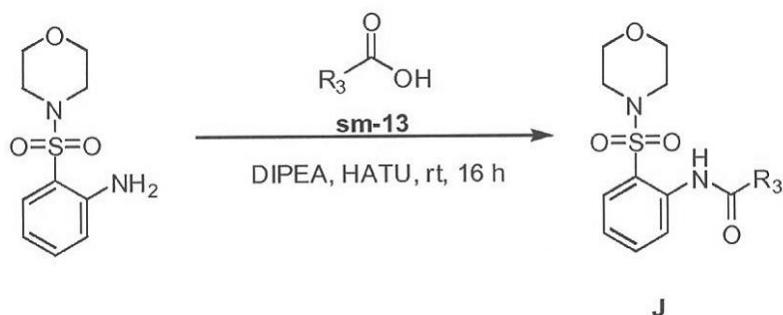
S O C l₂ (4 5 m L) 中の 2 - プロモ安息香酸 (4 . 4 g, 2 1 . 8 9 m m o l) の溶液を 2 時間、 7 0 °C に加熱した。それを蒸発させ、黄色の油として 2 - 塩化プロモベンゾイルを得て、それを D C M (9 0 m L) で希釈した。結果として生ずる混合物を、 1 0 °C で、 D C M (1 0 m L) 中の 4 - アミノベンゾニトリル (2 . 5 9 g, 2 1 . 9 2 m m o l) と E t₃N (4 . 4 3 g, 4 3 . 7 8 m m o l) に滴下で加えた。最終的に混合物を 3 0 °C に暖め、 1 2 時間攪拌した。混合物を D C M (1 0 0 m L) で希釈し、 H C l (1 0 0 m L) 、 N a H C O₃ (5 0 m L) 、 H₂O (5 0 m L) 、及びブライン (5 0 m L) で洗浄した。有機質層を N a₂S O₄ で乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (P E : E t O A c = 5 : 1) によって精製して、白色固体として 2 - プロモ - N - (4 - シアノフェニル) ベンズアミド (4 . 7 g, 収率: 7 2 %) を得た。

[0 4 8 9]

合成模式図 J：化合物 J の基本手順

[0 4 9 0]

【化163】



10

【0491】

DMF中の2-(モルホリノスルホニル)アニリン(1.0eq)の溶液に、カルボン酸sm-13(1.0eq)、DIPEA(1.5eq)及びHATU(1.3eq)を加えた。結果として生じる混合物を16-24時間、10-15で攪拌した。TLCは、出発物質が消滅したことを示した。反応混合物を濃縮し、固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物Jを得た。

【0492】

表1の選択化合物を、合成模式図Jを使用して得た。

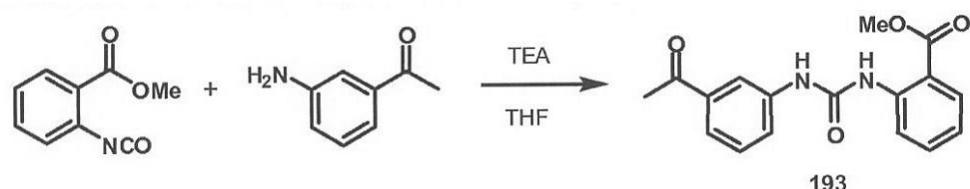
【0493】

合成模式図K-1：化合物#193のサンプル実験

20

【0494】

【化164】



【0495】

メチル2-イソシアナトベンゾアート(200mg、1.13mmol)と1-(3-アミノフェニル)エタノン(167mg、1.24mmol)を、THF(2.5ml)中で溶解し、15分間100で、マイクロ波加熱を使用して加熱した。反応混合物を飽和水性NaHCO₃で洗浄し、カラムクロマトグラフィー(EtOAc:ヘキサン)を介して精製して、最終生成物193(262mg、収率：75%)を得て、これを¹H NMRとLCMSにより確認した。

30

【0496】

上記で得た反応模式図としてアナログ条件を使用して、表1の選択化合物を得た。これらの反応において、DIPEAをTEAの代わりに使用し、温度を120に上げた。分離した生成物に基づく反応収率は、47-90%まで変動した。

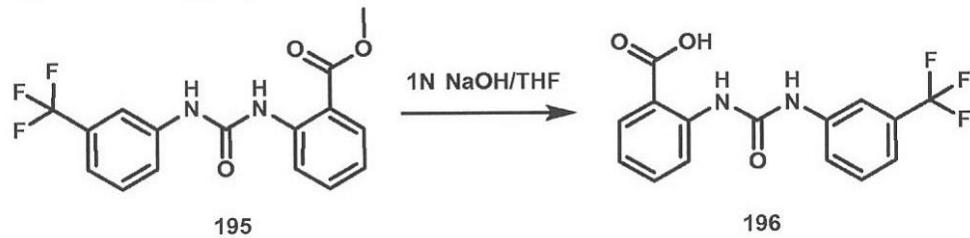
【0497】

合成模式図K-2：化合物#196のサンプル実験

40

【0498】

【化165】



50

【0499】

化合物195を、THF(2mL)と1N NaOH(1mL)の中で溶解した。反応混合物を15時間、室温で攪拌した。一定の攪拌により1N HCl(3mL)を滴下で類化する前に、混合物をEtOAc(20mL)で希釈した。有機質層を抽出し、乾燥し、濃縮した。未精製の生成物をEtOAcから再結晶化し、化合物196(25mg)を得た。

【0500】

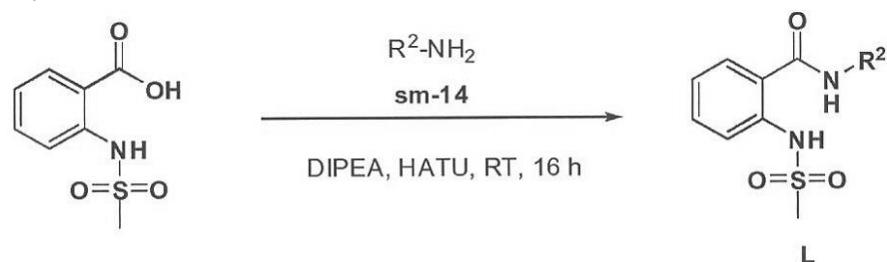
上記で得た反応模式図としてアナログ条件を使用して、表1の選択化合物を得た。分離した生成物に基づく反応収率は、80-90%まで変動した。

【0501】

合成模式図L：化合物Lの基本手順

【0502】

【化166】



【0503】

DMF中の2-(メチルスルホニアミド)安息香酸(1.0eq)の溶液に、sm-14(1.0eq)、DIPEA(1.5eq)、及びHATU(1.3eq)を加えた。混合物を16-24時間、10-15で攪拌した。TLCにより示されるような反応の完了後、反応混合物を濃縮して、固体物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物Lを得た。

【0504】

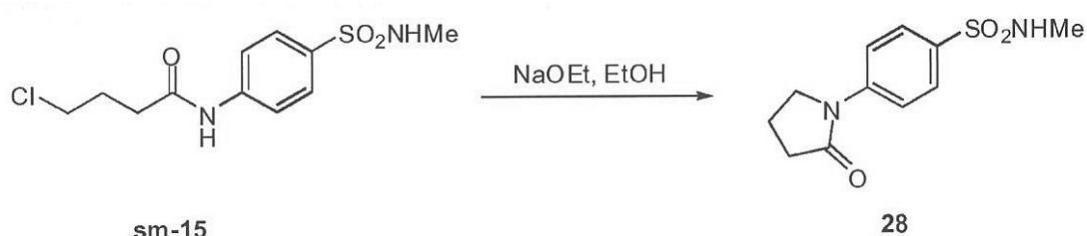
表1の選択化合物を、合成模式図Lを使用して得た。

【0505】

化合物28の合成模式図：

【0506】

【化167】



【0507】

EtOH(10mL)中の化合物I(320g、1.1mmol)の溶液を、3時間0で、NaOEt(571.6mg、8.4mmol)に滴下で加えた。反応物を1N HClで酸性化し、溶媒を取り除いて、未精製の生成物を得た。残留物を分取HPLC(添加剤としての0.1%のTFA)によって精製し、大抵のCH₃CNを減圧下の蒸発によって取り除き、残った溶媒を凍結乾燥(hyophilization)によって取り除いて、白色固体として化合物28(17mg、6%の収率)を得た。LCMS: Found 255.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.50-7.72 (m, 4H), 4.85 (br s, 1H), 3.90 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.53-2.72 (m, 5H), 2.14-2.28 (m, 2H)。

10

20

30

40

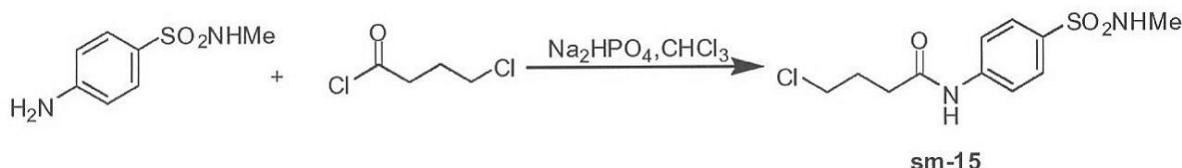
50

【0508】

中間体 sm - 15 を下記手順によって作った。

【0509】

【化168】



【0510】

10

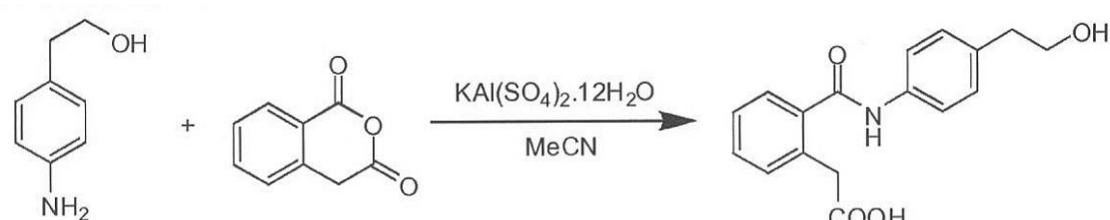
CHCl_3 (10 mL) 中の 4 - アミノ - N - メチルベンゼンスルホンアミド (200 mg、1.1 mmol) と Na_2HPO_4 (300 mg、2.2 mmol) の溶液に、0 で、4 - 塩化クロロブタノイル (151 mg、1.1 mol) を滴下で加えた。試薬の追加後、混合物を室温で攪拌した。混合物を濃縮し、未精製の sm - 15 を得て、それを更に精製することなく次の工程に直接使用した。

【0511】

化合物 47 の合成模式図 :

【0512】

【化169】



20

47

【0513】

MeCN (10 mL) 中の 2 - (4 - アミノフェニル) エタノール (300 mg、2.2 mmol)、イソクロマン - 1 , 3 - ジオン (355 mg、2.2 mmol)、及び $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (522 mg、1.1 mmol) の溶液を、1 - 1 . 5 時間、室温で攪拌した。溶媒を取り除き、未精製の生成物を得た。残留物を分取 HPLC (添加剤としての 0 . 1 % の TFA) によって精製した。溶媒を減圧下での蒸発及び凍結乾燥により取り除き、白色固体として化合物 47 (25 mg、5.5 % の収率) を得た。LCMS : Found 300 . 1 [M + H]。

30

【0514】

<生物学的実施例>

<実施例 1 : ヒト軟骨細胞分化アッセイ>

ヒト MSC (50,000) を、96 ウエルプレートの各ウェルに蒔き、一晩培養した。化合物 (DMSO 溶液中) を、 $1 \mu\text{M}$ の終末濃度で細胞に加えて、細胞を 5 % の CO_2 、37 度、7 日間培養した。細胞を 10 分間、室温で 10 % のホルマリン溶液により固定し、II型コラーゲン (Abcam)、S ox 9 (Santa Cruz)、及び軟骨オリゴマー基質タンパク質 (COMP、Santa Cruz)、及び蛍光標識化した二次抗体 (Li - Cor) を使用して免疫染色した。Oddyssey CLx 画像システム (Li - Cor) を使用して、染色の全強度を測定した。軟骨細胞分化の基礎レベルを定めるために、ビヒクル (DMSO) を対照として使用した。ビヒクル対照と比較して、染色度において 30 % 以上の増加を示す化合物を、活性のヒット (hits) として選択した。代表的なデータを表 1 に示す [A : ビヒクル対照と比較して、染色度において > 50 % の増加 ; B : ビヒクル対照と比較して、染色度において 30 - 50 % の増加]。

40

【0515】

50

【表 1 - 1】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化テータ (NMR 及び LCMS)	生物活性
1		A	LCMS: Found 301.0 [M+H]	B
2		A	LCMS: Found 301.0 [M+H] LCMS: Found 323.0 [M+Na]	B
3		A	LCMS: Found 301.0 [M+H]	A
4		A	LCMS: Found 318.0 [M+H] LCMS: Found 340.0 [M+Na]	A
5		A	LCMS: Found 318.0 [M+H] LCMS: Found 340.0 [M+Na]	B

【0516】

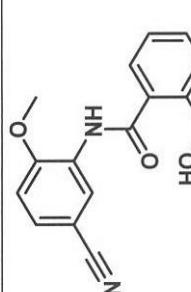
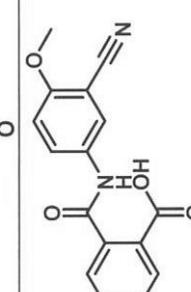
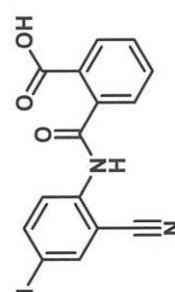
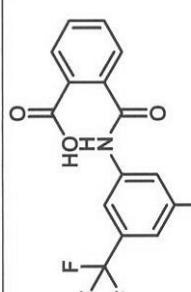
10

20

30

40

【表 1 - 2】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化データ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
6		A	LCMS: Found 297.0 [M+H] LCMS: Found 615.2 [2M+Na]	A
7		A	LCMS: Found 297.0 [M+H] LCMS: Found 615.2 [2M+Na]	A
8		A	LCMS: Found 301.1 [M+H] LCMS: Found 322.9 [M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.19 (S, 1H), 10.72 (S, 1H), 8.05 (D, J=2.5Hz, 1H), 7.94 (DD, J=7.7, 1.3Hz, 1H), 7.84 (DD, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.72-7.55 (M, 4H)	B
9		A	LCMS: Found 335.0 [M+H] LCMS: Found 691.0 [2M+Na] LCMS: Found 357.0 [M+Na]	A

【0517】

10

20

30

40

【表 1 - 3】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化データ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
10		A	LCMS: Found 328 [M+H] LCMS: Found 350 [M+Na] LCMS: Found 677 [2M+Na]	B
11		A	LCMS: Found 344 [M+H] LCMS: Found 366 [M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.19 (S, 1H), 10.19 (S, 1H), 7.93-7.86 (M, 3H), 7.71-7.58 (M, 4H)	B
12		A	LCMS: Found 344 [M+H]	B
13		A	LCMS: Found 281.0 [M+H]	B
14		A	LCMS: Found 350 [M+H] LCMS: Found 372 [M+Na]	B

【0518】

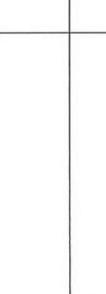
10

20

30

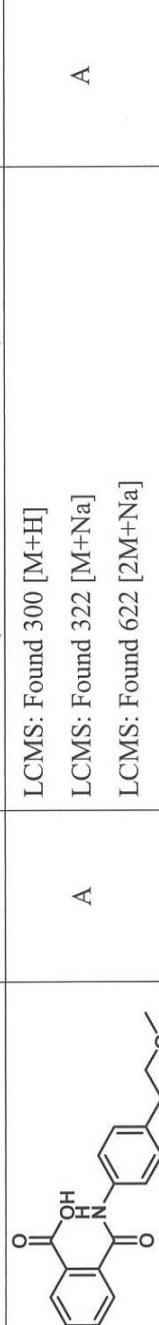
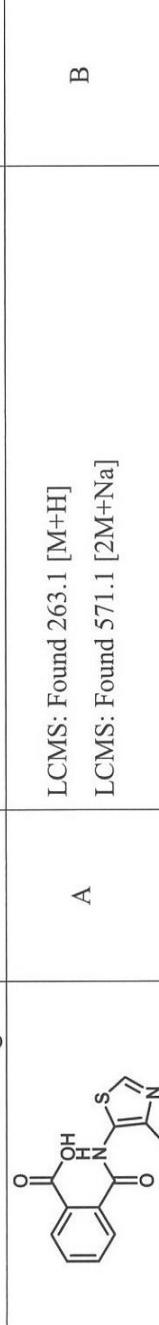
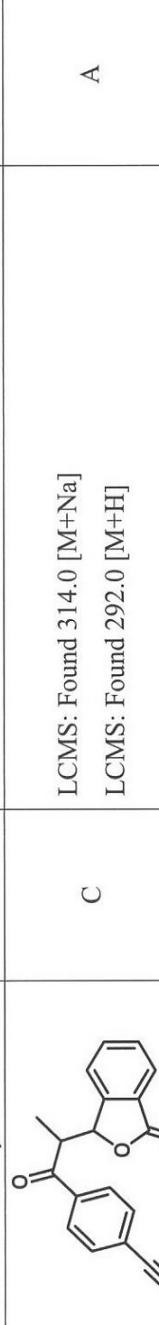
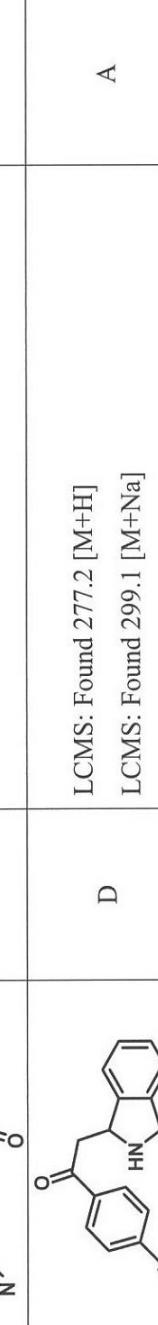
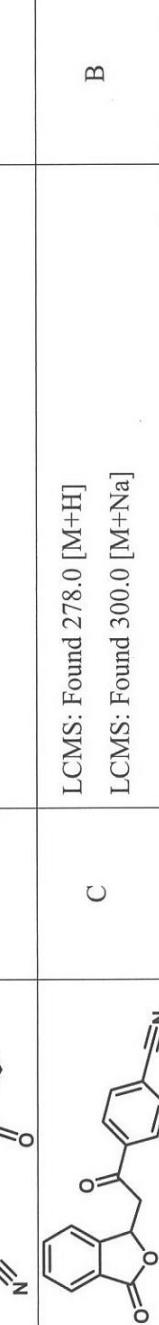
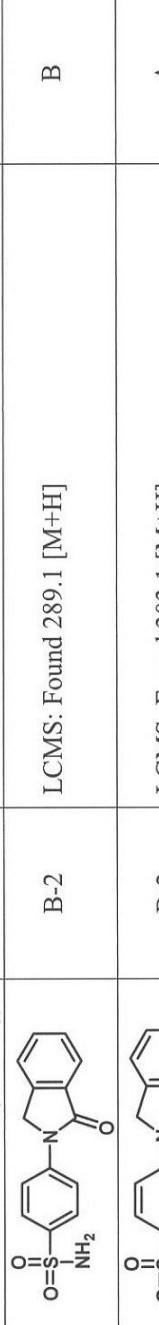
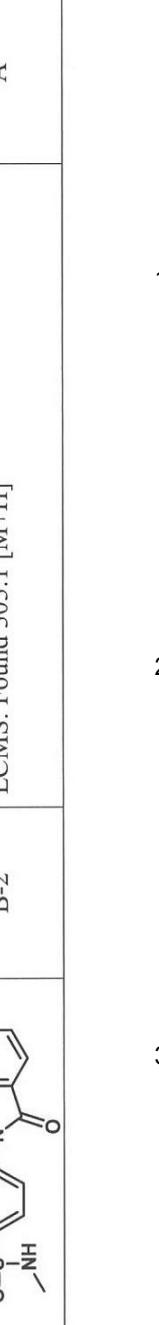
40

【表 1 - 4】

化合物 #	構造	合成 又ヰ一ㄥ	特徴化テー夕 (NMR 及 3J/又ヰ LCMS)	生物活性
15		B-1	LCMS: Found 303.0 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 7.10-7.36 (M, 6H), 6.56-6.70 (M, 2H), 6.62 (br s, 2H)	B
16		B-1	LCMS: Found 298.0 [M+H]	A
17		A	LCMS: Found 326 [M+H] LCMS: Found 348 [M+Na]	B
18		A	LCMS: Found 308.0 [M-H] NEG ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.12 (S, 1H), 10.69 (S, 1H), 8.21 (S, 1H), 7.93-7.85 (M, 2H), 7.71-7.67 (M, 1H), 7.63-7.61 (M 3H), 7.46-7.44 (M, 1H)	A
19		A	LCMS: Found 326 [M+H] LCMS: Found 348 [M+Na] LCMS: Found 673 [2M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.05 (S, 1H), 10.65 (S, 1H), 7.92-7.87 (M, 2H), 7.69-7.45 (M, 5H), 7.09-7.07 (D, J=8 Hz, 1H)	A

【 0 5 1 9 】

【表1 - 5】

化合物#	構造	合成 及び 反応	特徴化元 (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
21		A	LCMS: Found 300 [M+H] LCMS: Found 322 [M+Na] LCMS: Found 622 [2M+Na]	A
22		A	LCMS: Found 263.1 [M+H] LCMS: Found 571.1 [2M+Na]	B
23		C	LCMS: Found 314.0 [M+Na] LCMS: Found 292.0 [M+H]	A
24		D	LCMS: Found 277.2 [M+H] LCMS: Found 299.1 [M+Na]	A
25		C	LCMS: Found 278.0 [M+H] LCMS: Found 300.0 [M+Na]	B
26		B-2	LCMS: Found 289.1 [M+H]	B
27		B-2	LCMS: Found 303.1 [M+H]	A

【0520】

10

20

30

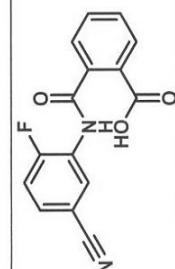
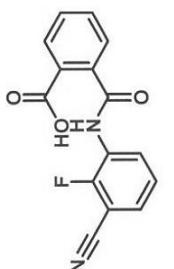
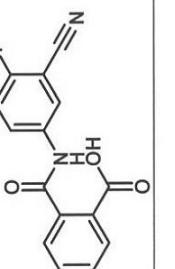
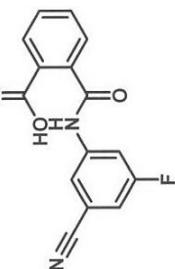
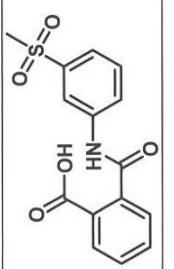
40

【表1-6】

化合物 #	構造	合成 スキー△	特徴化元△ (NMR 及び LCMS)	生物活性
28		28	LCMS: Found 255.0 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 7.50-7.72 (M, 4H), 4.85 (br s, 1H), 3.90 (T, 2H, J = 7.2 Hz), 2.53-2.72 (M, 5H), 2.14-2.28 (M, 2H)	B
29		A	LCMS: Found 249 [M+H] LCMS: Found 271 [M+Na]	B
30		A	LCMS: Found 302 [M+H] LCMS: Found 324 [M+Na] LCMS: Found 625 [2M+Na]	B
31		A	LCMS: Found 302 [M+H] LCMS: Found 324 [M+Na] LCMS: Found 625 [2M+Na]	B
32		A	LCMS: Found 314 [M+H]	B
33		B-1	LCMS: Found 282.2 [M+H]	B

【 0 5 2 1 】

【表 1 - 7】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化元一々 (NMR 及び又は LCMS)	生物活性
34		A	LCMS: Found 307 [M+Na] LCMS: Found 591 [2M+Na]	B
35		A	LCMS: Found 307 [M+Na] LCMS: Found 591 [2M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.15 (S, 1H), 10.54 (S, 1H), 8.21-8.19 (D, J=7.6 Hz, 1H), 7.92-7.90 (D, J=7.6 Hz, 1H), 7.72-7.44 (M, 5H)	B
36		A	LCMS: Found 284 [M+H] LCMS: Found 307 [M+Na] LCMS: Found 591 [2M+Na]	B
37		A	LCMS: Found 284 [M+H] LCMS: Found 307 [M+Na] LCMS: Found 591 [2M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.23 (S, 1H), 10.91 (S, 1H), 7.95-7.88 (S, 3H), 7.71-7.69 (M, 1H), 7.65-7.58 (M, 3H)	A
38		A	LCMS: Found 320.0 [M+H] LCMS: Found 342.0 [M+Na] LCMS: Found 661.0 [2M+Na]	B

【0 5 2 2】

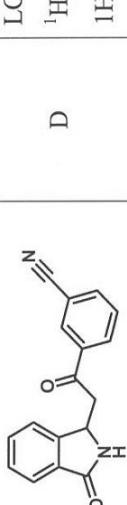
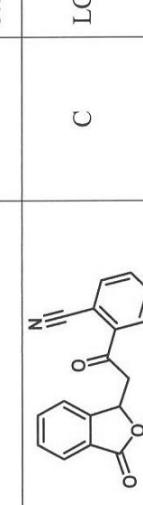
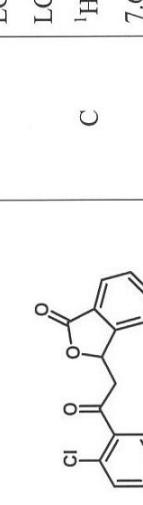
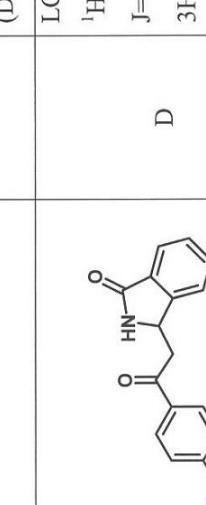
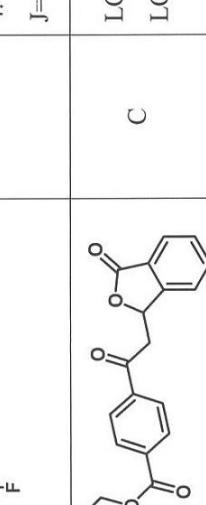
10

20

30

40

【表 1 - 8】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴/化データ (NMR 及び ¹³ C NMR) 又は LCMS)	生物活性
39		D	LCMS: Found 277.1 [M+H] LCMS: Found 299.1 [M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.60 (S, 1H), 8.47 (S, 1H), 8.29 (D, 1H), 8.13 (D, 1H), 7.78-7.49 (M, 5H), 5.13-5.10 (M, 1H), 3.80 (DD, 1H), 3.41 (DD, 1H)	B
40		C	LCMS: Found 278.1 [M+H]	B
41		C	LCMS: Found 287.1 [M+H] LCMS: Found 309.0 [M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 7.87-7.75 (M, 4H), 7.64-7.45 (M, 4H), 6.09 (M, 1H), 3.86 (DD, 1 H), 3.62 (DD, 1H)	A
42		D	LCMS: Found 320.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.61 (S, 1H), 8.20 (D, J=8.1Hz, 2H), 7.92 (D, J=8.2Hz, 2H), 7.69-7.59 (M, 3H), 7.50 (TD, J=7.3, 1.3Hz, 1H), 5.13(DD, J=8.0, 4.4Hz, 1H), 3.80(DD, J=18.1, 4.4Hz, 1H), 3.43(DD, J=18.1, 8.1Hz, 1H)	B
43		C	LCMS: Found 311.0 [M+H] LCMS: Found 333.0 [M+Na]	B

【 0 5 2 3 】

10

20

30

40

【表 1 - 9】

化合物 #	構造	合成スキーム	特徴化データ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
44		C	LCMS: Found 331.0 [M+H] LCMS: Found 353.0 [M+Na]	B
45		H	LCMS: Found 330.0 [M+H] LCMS: Found 352.0 [M+Na]	B
46		H	LCMS: Found 369.0 [M+H] LCMS: Found 391.0 [M+Na]	B
47		47	LCMS: Found 300.1 [M+H]	B
48		A	LCMS: Found 272.0 [M+H] LCMS: Found 294.0 [M+Na] LCMS: Found 565.1 [2M+Na]	B
49		A	LCMS: Found 365.0 [M+Na] LCMS: Found 707.2 [2M+Na]	B

【0524】

10

20

30

40

【表 1 - 10】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化データ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
50		A	LCMS: Found 349.1 [M+Na] LCMS: Found 299.1 [M+H] LCMS: Found 321.0 [M+Na]	B
51		A	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.03 (S, 1H), 10.29 (S, 1H), 7.88 (T, 1H), 7.62 (M, 5 H), 7.43 (S, 1H), 7.22 (D, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (S, 1H), 3.17 (S, 2H)	B
52		A	LCMS: Found 300.1 [M+H] LCMS: Found 322.0 [M+Na] LCMS: Found 299.1 [M+H] LCMS: Found 321.0 [M+Na]	B
53		E	LCMS: Found 322.0 [M+H] LCMS: Found 344.0 [M+Na] LCMS: Found 299.1 [M+H] LCMS: Found 321.0 [M+Na]	B
54		F	LCMS: Found 268.1 [M+H] LCMS: Found 289.0 [M+H] LCMS: Found 308.0 [M+Na] LCMS: Found 593.0 [2M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, MeOD): 8.71 (D, J = 8 Hz, 1H),	B
55		A	 A	A

【0525】

10

20

30

40

【表 1 - 11】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化データ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
56		G	8.13 (M, 1H), 8.01 (D, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (M, 4H), 7.20 (M, 1H)	
57		A	LCMS: Found 330.1 [M+H] LCMS: Found 286.2 [M+H] LCMS: Found 308.1 [M+Na] LCMS: Found 593.3 [2M+Na]	A
58		A	LCMS: Found 299.2 [M+H] LCMS: Found 321.2 [M+Na] LCMS: Found 619.1 [2M+Na]	B
59		A	LCMS: Found 313.1 [M+H] LCMS: Found 335.0 [M+Na] LCMS: Found 647.1 [2M+Na]	B
60		I	LCMS: Found 343.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.00 (br s, 1H), 10.72 (br s, 1H), 8.03 (S, 1H), 7.82-7.91 (M, 1H), 7.58-7.80 (M, 7H), 7.42-7.58 (M, 3H)	A

【0526】

10

20

30

40

【表 1 - 12】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化データ (NMR 及び LCMS)	生物活性
61		I	LCMS: Found 343.1 [M+H]	A
62		G	LCMS: Found 372.2 [M+H] LCMS: Found 394.1 [M+Na]	A
63		A	LCMS: Found 249 [M+H] LCMS: Found 271 [M+Na]	A

【0527】

10

20

30

40

【表 1 - 13】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化データ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
64		A	LCMS: Found 300.2 [M+H] LCMS: Found 621.2 [2M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.99 (S, 1H), 10.13 (S, 1H), 7.86 (M, 1H), 7.63 (M, 1H), 7.51 (M, 2H), 7.31 (S, 1H), 7.07 (M, 1H), 6.80 (D, J = 8.4 Hz, 1H), 4.23 (M, 4H)	B
65		A	LCMS: Found 286.2 [M+H] LCMS: Found 593.2 [2M+Na]	A
66		A	LCMS: Found 257.0 [M+H]	B
67		A	LCMS: Found 257.0 [M+H]	A
68		A	LCMS: Found 272.0 [M+H] LCMS: Found 294.0 [M+Na] LCMS: Found 565.1 [2M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.37 (S, 1H), 7.98 (D, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (D, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (M, 1H), 7.58 (M, 2H), 7.15 (M, 1H), 7.07 (M, 1H), 6.98 (M, 1H)	A

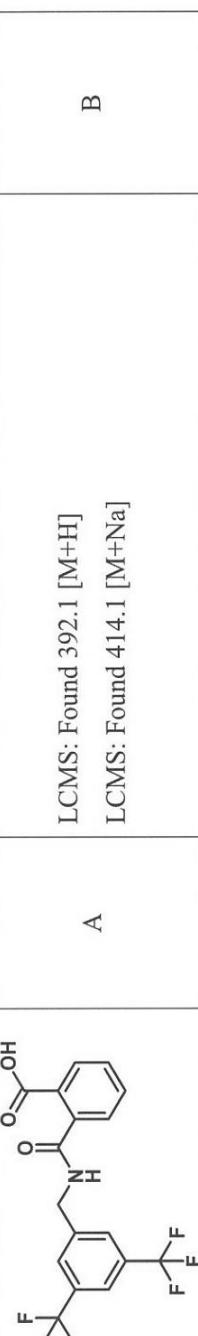
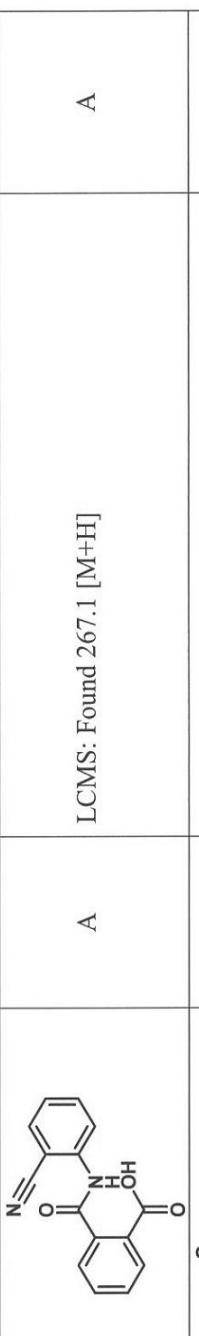
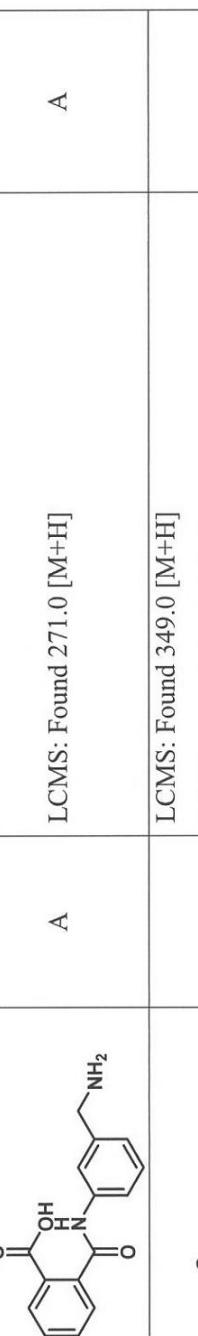
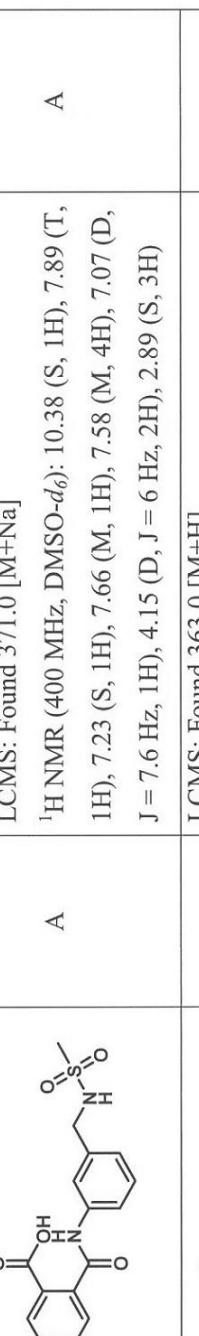
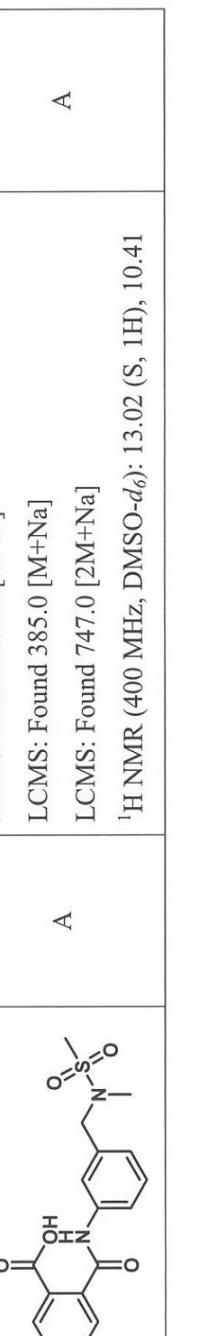
10

20

30

40

【表 1 - 14】

化合物 #	構造	合成 又キ一△ 1H)	特徴化データ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
69		A	LCMS: Found 392.1 [M+H] LCMS: Found 414.1 [M+Na]	B
70		A	LCMS: Found 267.1 [M+H]	A
71		A	LCMS: Found 271.0 [M+H]	A
72		A	LCMS: Found 349.0 [M+H] LCMS: Found 371.0 [M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.38 (S, 1H), 7.89 (T, 1H), 7.23 (S, 1H), 7.66 (M, 1H), 7.58 (M, 4H), 7.07 (D, J = 7.6 Hz, 1H), 4.15 (D, J = 6 Hz, 2H), 2.89 (S, 3H)	A
73		A	LCMS: Found 363.0 [M+H] LCMS: Found 385.0 [M+Na] LCMS: Found 747.0 [2M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.02 (S, 1H), 10.41	A

【0529】

10

20

30

40

【表 1 - 15】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化データ (NMR 及び LCMS)	生物活性
74		A	(S, 1H), 7.87 (D, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (M, 3H), 7.35 (T, 1H), 7.04 (D, J = 7.6 Hz, 1H), 4.21 (S, 1H), 2.96 (S, 1H), 2.67 (S, 1H) LCMS: Found 308.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.53 (S, 1H), 7.88 (D, J = 8.4 Hz, 3H), 7.56 (D, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (M, 1H), 7.59 (M, 2H), 7.10 (S, 1H)	B
75		F	LCMS: Found 295.1 [M+H] LCMS: Found 317.1 [M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 9.47 (br s, 1 H), 7.86 (D, 1H), 7.79 (D, 2H), 7.57 - 7.66 (M, 3H), 7.48 - 7.54 (M, 1H), 7.31 (D, 1H), 4.74 (br s, 2H), 3.25 (S, 3H)	B
76		H	LCMS: Found 330.1 [M+H]	B
77		H	LCMS: Found 378.1 [M+H]	A

【0530】

10

20

30

40

【表 1 - 16】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化テータ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
78		H	LCMS: Found 330.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 10.70 (S, 1H), 7.90 (D, 2H), 7.82 (D, 2H), 7.64-7.49 (M, 4H), 3.26 (S, 3H), 3.00 (S, 3H)	B
79		H	LCMS: Found 360.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 10.85 (S, 1H), 9.97 (S, 1H), 7.94 (D, 2H), 7.84 (D, 2H), 7.59 - 7.63 (M, 2H), 7.30 - 7.32 (M, 1H), 3.61 - 3.64 (M, 2H), 3.44 - 3.47 (M, 2H), 3.06 (S, 3H)	B
80		A	LCMS: Found 233.1 [M+H] LCMS: Found 255.1 [M+Na] LCMS: Found 487.0 [2M+Na]	B
81		A	LCMS: Found 286.0 [M+H] LCMS: Found 308.0 [M+Na]	B
82		A	LCMS: Found 246.2 [M+H] LCMS: Found 513.2 [2M+Na]	A

【0531】

10

20

30

40

【表 1 - 17】

化合物#	構造	合成 又キーラ	特徴化テータ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
83		A	LCMS: Found 340.0 [M+H] LCMS: Found 362.0 [M+Na] LCMS: Found 701.1 [2M+Na]	A
84		A	LCMS: Found 300.2 [M+H] LCMS: Found 322.1 [M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 10.24 (S, 1H), 7.84 (D, J = 6.8 Hz, 1H), 7.56 (M, 4H), 7.15 (D, J = 8.8 Hz, 1H), 4.61 (T, 1H), 3.47 (M, 1H), 2.75 (M, 1H), 1.14 (D, J = 6.8 Hz, 3H)	A
85		A	LCMS: Found 274.2 [M+H] LCMS: Found 296.1 [M+Na]	B
86		A	LCMS: Found 322.1 [M+H] LCMS: Found 344.0 [M+Na]	B
87		A	LCMS: Found 302.0 [M+H] LCMS: Found 625.1 [2M+Na]	B

10

20

30

40

【0532】

【表 1 - 18】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化テータ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
88		A	LCMS: Found 297.1 [M+H] LCMS: Found 316.0 [M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 8.06-8.04 (D, 1H), 7.75-7.65 (M, 2H), 7.61-7.53 (M, 3H), 7.24-7.24 (D, 2H), 3.95 (S, 3H)	-
89		A	LCMS: Found 461.0 [M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 8.05 (D, 1H), 7.69-7.57 (M, 5H), 7.46-7.35 (M, 6H), 7.20 (D, 1H), 4.45 (S, 2H), 4.16 (S, 2H), 2.69 (S, 3H).	-
90		A	LCMS: Found 377.0 [M+H], LCMS: Found 399.0 [M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 8.05 (D, 1H), 7.72-7.57 (M, 5H), 7.37 (T, 1H), 7.18 (D, 1H), 4.39 (S, 2H), 3.15 (Q, 2H), 2.81 (S, 3H), 1.38 (T, 3H).	-
91		A	LCMS: Found 335.1 [M+H]	-

【0533】

10

20

30

40

【表 1 - 19】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化データ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
92		A	LCMS: Found 318.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.05 (br s, 2H), 9.04-8.98 (M, 1H), 7.92-7.88 (D, 2H), 7.58-7.45 (M, 3H), 7.37-7.33 (M, 1H), 4.50 (D, 2H)	-
93		A	LCMS: Found 318.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.20 (br s, 2H), 9.03 (S, 1H), 7.90 (D, 2H), 7.74 (D, 1H), 7.55-7.50 (M, 4H), 4.52 (D, 2H)	B
94		A	LCMS: Found 318.1 [M+H]	B
95		A	LCMS: Found 318.1 [M+H]	-
96		A	LCMS: Found 334.0 [M+H]	B

【0534】

10

20

30

40

【表 1 - 20】

化合物 #	構造	合成スキーム	特徴化データ (NMR 及び LCMS)	生物活性
97		A	LCMS: Found 334.0 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.74 (br s, 1H), 9.39 (br s, 1H), 7.90 (D, 2H), 7.59-7.56 (M, 3H), 7.51-7.47 (M, 2H), 4.50 (D, 2H)	-
98		A	LCMS: Found 377.0 [M+H], LCMS: Found 399.0 [M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 8.05 (D, 1H), 7.76-7.57 (M, 5H), 7.37 (T, 1H), 7.20 (D, 1H), 4.43 (S, 2H), 3.32-3.27 (M, 2H), 2.96 (S, 3H), 1.15 (T, 3H).	-
99		A	LCMS: Found 334.0 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.10 (br s, 2H), 8.93-8.90 (M, 1H), 7.90 (D, 2H), 7.74 (D, 1H), 7.56-7.51 (M, 3H), 4.51 (D, 2H)	B
100		A	LCMS: Found 334.0 [M+H]	B
101		A	LCMS: Found 334.1 [M+H]	-

【0535】

10

20

30

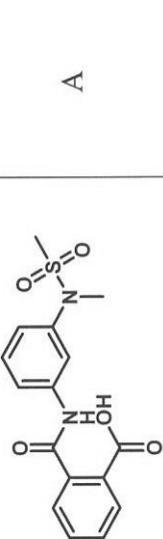
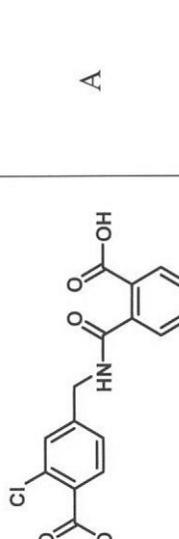
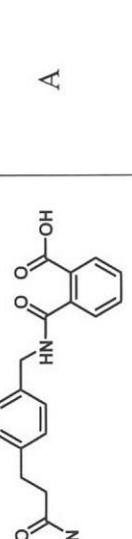
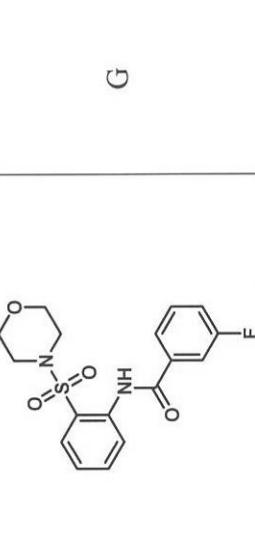
40

【表 1 - 21】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化テータ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
102		A	LCMS: Found 330.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.96 (br s, 2H), 7.90 (D, 2H), 7.51-7.47 (M, 3H), 7.19 (D, 1H), 7.10 (DD, 1H), 4.49 (D, 2H), 3.82 (S, 3H)	-
103		A	LCMS: Found 330.0 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.90 (br s, 2H), 8.65 (T, 1H), 7.91 (D, 2H), 7.54 (D, 2H), 7.45 (D, 2H), 7.32 (DD, 1H), 4.48 (D, 1H), 3.83 (S, 3H)	A
104		A	LCMS: Found 330.0 [M+H]	A
105		A	LCMS: Found 302.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.98 (br s, 1H), 10.19 (S, 1H), 7.86 (D, 1H), 7.67-7.52 (M, 5H), 6.91 (D, 2H), 4.87 (br s, 1H), 3.96 (T, 2H), 3.71 (Q, 2H)	B
106		A	LCMS: Found 330.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.80 (br s, 2H), 7.90 (D, 2H), 7.81 (D, 1H), 7.52 (D, 2H), 7.05 (DD, 1H), 6.95 (D, 1H), 4.49 (D, 2H), 3.85 (S, 3H)	B

【0536】

【表 1 - 2 2】

化合物 #	構造	合成スキーム	特徴化テータ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
107		A	LCMS: Found 349.0 [M+H], LCMS: Found 371.0 [M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 8.06 (D, 1H), 7.83 (S, 1H), 7.69-7.56 (M, 4H), 7.39 (T, 1H), 7.23 (D, 1H), 3.32 (S, 3H), 2.95 (S, 3H).	B
108		A	LCMS: Found 334.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.18 (br s, 2H), 9.01 (S, 1H), 7.92 (D, 1H), 7.88 (DD, 1H), 7.80 (DD, 1H), 7.71 (D, 1H), 7.63-7.53 (M, 3H), 4.53 (D, 2H)	-
109		A	LCMS: Found 327.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.98 (br s, 1H), 8.81 (S, 1H), 7.76 (D, 2H), 7.58-7.44 (M, 3H), 7.28 (D, 2H), 7.15 (D, 2H), 4.40 (D, 2H), 2.77 (Q, 2H), 2.34 (Q, 2H)	-
110		G	LCMS: Found 365.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.50 (S, 1H), 8.76 (D, 1H), 7.82-7.70 (M, 4H), 7.54-7.53 (M, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 3.71 - 3.69 (m, 4H), 3.05-3.03 (m, 4H).	B

【0537】

【表 1 - 2 3】

化合物 #	構造	合成 又キ一△	特徴化テータ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
111		G	LCMS: Found 377.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.38 (S, 1H), 8.74 (D, 1H), 7.94-8.07 (M, 2H), 7.80 (D, 1H), 7.68 (D, 1H), 7.25 - 7.31 (M, 1H), 6.95-7.14 (M, 2H), 3.91 (S, 3H), 3.62 - 3.72 (M, 4H), 2.96-3.11 (M, 4H).	-
112		G	LCMS: Found 415.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.62 (S, 1H), 8.78 (D, 1H), 8.14 (D, 2H), 7.84-7.82 (M, 3H), 7.51-7.46 (M, 1H), 7.36-7.32 (M, 1H), 3.72 - 3.69 (M, 4H), 3.05-3.03 (M, 4H).	A
113		G	LCMS: Found 425.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.68 (S, 1H), 8.78 (D, 1H), 8.22 (D, 2H), 8.14 (D, 2H), 7.81 (D, 1H), 7.76-7.68 (M, 1H), 7.37-7.33 (M, 1H), 3.73 - 3.70 (M, 4H), 3.05-3.03 (M, 4H).	-
114		L	LCMS: Found 316.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 10.76 (S, 1H), 9.98 (S, 1H), 8.21 (S, 1H), 7.98 (T, 1H), 7.83 (D, 1H), 7.62-7.57 (M, 4H), 7.32(T, 1H), 3.12(S, 3H)	-

【0 5 3 8】

【表 1 - 24】

化合物#	構造	合成 スキーム	特徴化データ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
115		L	LCMS: Found 333.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.70 (br s, 1H), 10.18 (br s, 1H), 8.33 (S, 1H), 7.99 (D, 1H), 7.89 (D, 1H), 7.76 (D, 1H), 7.58-7.52 (M, 3H), 7.30(T, 1H), 3.13(S, 3H), 2.60(S, 3H)	-
116		L	LCMS: Found 346.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.60 (S, 1H), 10.16 (S, 1H), 8.07 (S, 1H), 7.90 (DD, 2H), 7.59-7.57 (M, 2H), 7.31-7.29 (M, 2H), 3.92(S, 3H), 3.12(S, 3H)	-
117		L	LCMS: Found 349.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.44 (S, 1H), 10.29 (S, 1H), 7.88 (D, 1H), 7.64-7.55 (M, 4H), 7.31-7.22 (M, 3H), 3.52 (Q, 2H), 3.25 (S, 3H), 3.13 (S, 3H), 2.79 (Q, 2H)	A
118		G	LCMS: Found 365.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.40 (D, 1H), 8.67 (D, 1H), 8.14-8.10 (M, 2H), 7.87 (D, 1H), 7.72-7.68 (M, 1H), 7.61-7.55 (M, 1H), 7.36-7.30 (M, 4H), 3.71 - 3.68 (M, 4H), 3.10-3.07 (M, 4H).	-
119		L	LCMS: Found 349.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.31 (br s, 2H), 7.90 (D, 1H), 7.62 (D, 2H), 7.53 (S, 2H), 7.20-7.18 (M, 3H),	-

【0539】

10

20

30

40

【表 1 - 25】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化データ (NMR 及びUV又は LCMS)	生物活性
120		L	4.49-4.46 (M, 1H), 3.43-3.39 (M, 2H), 3.08 (S, 3H), 2.65-2.55 (M, 2H), 1.74-1.67 (M, 2H) LCMS: Found 349.1 [M+H]	-
121		J	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.91 (br s, 1H), 11.13 (br s, 1H), 9.51 (T, 1H), 7.94-7.91 (M, 3H), 7.57 (S, 2H), 7.46 (D, 2H), 7.24-7.21 (M, 1H), 4.56 (D, 2H), 3.12 (S, 3H) LCMS: Found 372.1 [M+H]	B
122		J	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 10.37 (S, 1H), 8.37 (S, 1H), 8.26 (M, 1H), 8.14-8.12 (M, 2H), 7.86-7.79 (M, 3H), 7.52 (M, 1H), 3.56-3.54 (T, 4H), 2.83-2.86 (T, 4H) LCMS: Found 389.1 [M+H]	-
123		J	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 10.42 (S, 1H), 8.51 (S, 1H), 8.30 (D, 1H), 8.23-8.19 (M, 2H), 7.87-7.74 (M, 3H), 7.50 (T, 1H), 3.57-3.55 (M, 4H), 2.92-2.89 (M, 4H), 2.67 (S, 3H) LCMS: Found 365.1 [M+H]	A

【0540】

【表 1 - 26】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化データ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
124		G	LCMS: Found 383.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.36 (D, 1H), 8.64 (D, 1H), 8.20-8.14 (M, 1H), 7.85 (D, 1H), 7.69 (T, 1H), 7.35-7.29 (M, 2H), 7.10-6.95 (M, 2H), 3.71 - 3.69 (M, 4H), 3.09-3.06 (M, 4H).	-
125		G	LCMS: Found 353.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.40 (S, 1H), 8.66 (D, 1H), 8.07-8.04 (M, 2H), 7.85 (D, 1H), 7.60 (T, 1H), 7.32-7.20 (M, 3H), 3.73 - 3.71 (M, 2H), 3.25-3.23 (M, 2H), 2.86 (S, 3H).	B
126		G	LCMS: Found 364.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ +CD ₃ OD): 8.60 (D, 1H), 7.97-7.94 (M, 2H), 7.80 (D, 1H), 7.70 (T, 1H), 7.32-7.16 (M, 3H), 3.37 - 3.33 (M, 4H), 3.18-3.15 (M, 4H).	-
127		G	LCMS: Found 378.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.17 (S,1H), 8.73 (D, 1H), 8.03-8.00 (M, 2H), 7.80 (D, 1H), 7.74 (T, 1H), 7.35-7.22 (M, 3H), 3.81 (br s, 2H), 3.56 (br s, 2H), 3.29 (br s, 2H), 2.90 (br s, 2H), 2.81 (S, 3H).	-

10

20

30

40

【0541】

【表 1 - 27】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化元一々 (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
128		G	LCMS: Found 379.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.28 (S, 1H), 8.64 (D, 1H), 8.06-8.03 (M, 2H), 7.89 (D, 1H), 7.65 (T, 1H), 7.30-7.21 (M, 3H), 3.87-3.85 (M, 1H), 3.75 (D, 1H), 3.55-3.26 (M, 5H), 1.19 (D, 3H).	A
129		G	LCMS: Found 399.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.55 (S, 1H), 8.76 (D, 1H), 8.05-8.02 (M, 2H), 7.90 (D, 1H), 7.69 (T, 1H), 7.33-7.17 (M, 8H), 4.19 (S, 2H), 2.63 (S, 3H).	-
130		A	LCMS: Found 325.1 [M+H]	-
131		A	LCMS: Found 325.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.15 (br s, 1H), 10.58 (S, 1H), 7.92 (D, 1H), 7.72-7.53 (M, 6H), 4.54 (T, 1H), 4.42-4.39 (M, 2H), 2.68-2.65 (M, 2H), 1.76-1.69 (M, 2H)	-
132		G	LCMS: Found 385.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 9.84 (S, 1H), 8.63 (D, 1H), 7.89 (D, 1H), 7.67-7.59 (M, 3H), 7.30-7.28 (M, 1H), 7.11-7.05 (M, 6H), 6.95-6.93 (M, 1H), 3.19 (S, 1H).	-

10

20

30

40

【表 1 - 28】

化合物#	構造	合成 スキーム	特徴化データ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
133		G	LCMS: Found 423.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.54 (S, 1H), 8.79 (D, 1H), 8.10 (D, 2H), 7.83-7.66 (M, 6H), 7.54-7.42 (M, 3H), 7.33-7.29 (M, 1H), 3.71-3.69 (M, 4H), 3.07-3.05 (M, 4H).	B
134		A	LCMS: Found 318.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.10 (br s, 1H), 10.49 (S, 1H), 7.89 (D, 1H), 7.63-7.53 (M, 4H), 7.31 (D, 2H), 7.23 (T, 1H), 4.51 (T, 1H), 3.45-3.42 (M, 2H), 2.62-2.58 (M, 2H), 1.71-1.65 (M, 2H)	-
135		A	LCMS: Found 334.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.09 (br s, 1H), 10.44 (S, 1H), 7.90-7.84 (M, 2H), 7.67-7.49 (M, 4H), 7.28 (D, 2H), 4.53 (T, 1H), 3.46-3.42 (M, 2H), 2.70-2.66 (M, 2H), 1.73-1.66 (M, 2H)	-
136		A	LCMS: Found 314.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.17 (S, 1H), 7.86-7.84 (D, 1H), 7.63-7.62 (D, 1H), 7.55-7.47 (M, 3H), 7.40-7.35 (D, 1H), 7.06-7.04 (D, 1H), 4.49-4.47 (T, 1H), 3.45-3.41 (M, 2H), 2.57-2.53 (M, 2H), 2.24 (S, 3H), 1.67-1.60 (M, 2H)	-

10

20

30

40

【表 1 - 29】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化データ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
137		A	LCMS: Found 343.0 [M+H]	-
138		A	LCMS: Found 344.1 [M+H]	-
139		G	LCMS: Found 383.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.50 (S, 1H), 8.73 (D, 1H), 7.92 (T, 1H), 7.82-7.70 (M, 3H), 7.40-7.29 (M, 2H), 3.72-3.70 (M, 4H), 3.05-3.02 (M, 4H).	-
140		A	LCMS: Found 311.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.10 (br s, 1H), 10.51 (S, 1H), 8.02 (S, 1H), 7.90-7.82 (M, 2H), 7.67-7.55 (M, 3H), 7.26 (D, 1H), 4.18 (Q, 2H), 1.37 (T, 3H)	-
141		G	LCMS: Found 412.9 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 8.33 (D, 1H), 8.11-8.08 (M, 2H), 7.98 (D, 1H), 7.79 (T, 1H), 7.49 (T, 1H), 7.36-7.31 (M, 2H), 3.68-3.66 (M, 4H), 3.28-3.16 (M, 4H).	B

【0544】

10

20

30

40

【表 1 - 30】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化データ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
142		A	LCMS: Found 299.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.99 (br s, 1H), 10.27 (S, 1H), 9.89 (S, 1H), 7.87 (D, 1H), 7.67-7.50 (M, 7H), 2.03 (S, 3H)	B
143		A	LCMS: Found 316.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 8.03-8.01 (T, 1H), 7.66-7.63 (T, 1H), 7.58-7.52 (M, 4H), 6.94-6.92 (M, 2H), 4.12-4.10 (M, 2H), 3.75-3.73 (M, 2H), 3.42 (S, 3H)	-
144		G	LCMS: Found 429.0 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 8.40 (D, 1H), 7.99 (D, 1H), 7.74 (T, 1H), 7.65-7.57 (M, 4H), 7.42 (T, 1H), 7.20-7.11 (M, 4H), 3.19 (S, 3H).	-
145		A	LCMS: Found 312.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.18 (br s, 1H), 7.80 (D, 1H), 7.62-7.50 (M, 5H), 7.22 (T, 1H), 6.91 (D, 1H), 2.75 (S, 3H), 2.12-2.09 (M, 2H)	B
146		G	LCMS: Found 405.0 [M+H], LCMS: Found 427.0 [M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 8.53 (D, 1H), 7.93 (D, 2H), 7.88 (D, 1H), 7.76 (T, 1H), 7.47 (D, 2H), 7.42 (D, 1H), 3.68 (T, 2H), 3.64-3.62 (M, 4H), 3.36 (S, 3H),	-

10

20

30

40

【表 1 - 31】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化データ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
147		G	LCMS: Found 391.0 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 8.53 (D, 1H), 8.22 (D, 2H), 8.12 (D, 2H), 7.92 (D, 1H), 7.80 (T, 1H), 7.44 (T, 1H), 3.65-3.63 (M, 4H), 3.02-3.00 (M, 4H).	B
148		A	LCMS: 384.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.18 (br s, 1H), 7.80 (D, 1H), 7.62-7.50 (M, 5H), 7.22(T, 1H), 6.91 (D, 1H), 2.75 (S, 3H), 2.12-2.09 (M, 2H)	
149		A	LCMS: Found 325.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.09 (S, 1H), 10.48 (S, 1H), 8.01-8.01 (D, 1H), 7.90-7.88 (D, 1H), 7.81-7.80 (D, 1H), 7.67 (S, 1H), 7.59-7.56 (D, 2H), 7.31-7.28 (D, 2H), 4.77-4.72 (M, 1H), 1.32-1.31 (D, 6H)	
150		A	LCMS: Found 318.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.03 (S, 1H), 10.05 (S, 1H), 7.88-7.86 (D, 2H), 7.07-7.65 (M, 2H), 7.57-5.52 (M, 2H), 7.11-7.03 (M, 2H), 4.50 (S, 1H), 3.42-3.41 (D, 2H), 2.64-2.60 (T, 2H), 1.76-1.69 (M, 2H)	

【0546】

10

20

30

40

【表 1 - 3 2】

化合物 #	構造	合成 又キーノ	特徴化データ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
151		A	LCMS: Found 334.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.13 (S, 1H), 9.93 (S, 1H), 7.88-7.86 (D, 1H), 7.66-7.65 (M, 1H), 7.59-7.54 (M, 3H), 7.35 (S, 1H), 7.22-7.20 (D, 1H), 4.50 (S, 1H), 3.43-3.39 (M, 2H), 2.64-2.60 (T, 2H), 1.74-1.68 (M, 2H).	-
152		G	LCMS: Found 405.0 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 8.36 (D, 1H), 8.05 (D, 2H), 7.76 (D, 1H), 7.67 (T, 1H), 7.53 (D, 2H), 7.35 (T, 1H), 3.88 (S, 2H), 3.51-3.48 (M, 4H), 2.64-2.62 (M, 4H).	-
153		A	LCMS: Found 314.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.91 (br s, 2H), 8.98 (S, 1H), 7.80-7.75 (M, 2H), 7.58-7.50 (M, 3H), 7.31-7.28 (M, 2H), 4.46-4.04 (M, 2H).	-
154		A	LCMS: Found 330.0 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.95 (br s, 1H), 12.55 (br s, 1H), 8.93 (S, 1H), 7.78 (D, 1H), 7.62-7.49 (M, 4H), 7.16 (D, 1H), 4.47 (D, 2H), 3.84 (S, 3H)	B

【0547】

10

20

30

40

【表 1 - 3 3】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化データ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
155		A	LCMS: Found 325.0 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.37 (br s, 1H), 8.99 (T, 1H), 8.07 (D, 1H), 7.97 (S, 1H), 7.83-7.80 (M, 2H), 7.62-7.51 (M, 3H), 4.54 (D, 2H)	A
156		H	LCMS: Found 455.1 [M+2Na-H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.36 (S, 1H), 7.82-7.75 (M, 3H), 7.51-7.43 (M, 5H), 7.37-7.33 (M, 2H), 7.29-7.27 (M, 2H), 7.16 (T, 1H), 4.38 (T, 2H), 3.81 (S, 3H), 3.02 (T, 2H).	A
157		A	LCMS: Found 314.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.92 (br s, 2H), 8.86 (T, 1H), 7.79-7.73 (M, 3H), 7.60-7.48 (M, 4H), 4.45 (D, 2H), 2.38 (S, 3H)	-
158		A	LCMS: 314.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.97 (br s, 2H), 8.83 (D, 1H), 8.02 (D, 1H), 7.91 (D, 1H), 7.79 (D, 1H), 7.61-7.55 (M, 3H), 7.44 (D, 1H), 5.18-5.11 (M, 1H), 1.44 (D, 3H)	-

【0548】

10

20

30

40

【表 1 - 3 4】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化データ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
159		H	LCMS: Found 421.2 [M+2Na-H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.36 (S, 1H), 7.96 (S, 1H), 7.79 (D, 1H), 7.67 (D, 1H), 7.56-7.51 (M, 3H), 7.29-7.27 (M, 1H), 7.19 (T, 1H), 4.36 (T, 2H), 3.80 (S, 3H), 3.14 (T, 2H), 3.01 (T, 2H), 1.91-1.85 (M, 2H), 1.02 (T, 3H).	B
160		A	LCMS: Found 297.1 [M+H] -	-
161		A	LCMS: Found 368.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 8.08-8.06 (D, 2H), 8.01-7.99 (D, 1H), 7.68-7.64 (M, 3H), 7.56-7.56 (D, 1H), 7.42-7.40 (D, 1H), 6.03-5.97 (M, 1H)	-
162		H	LCMS: Found 421.2 [M+2Na-H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.35 (S, 1H), 7.95 (S, 1H), 7.85 (D, 1H), 7.65 (D, 1H), 7.56-7.48 (M, 3H), 7.31-7.27 (M, 1H), 7.16 (T, 1H), 4.36 (T, 2H), 3.80 (S, 3H), 3.37-3.32 (M, 1H), 3.01 (T, 2H), 1.41 (S, 6H).	B
163		H	LCMS: Found 469.2 [M+2Na-H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.42 (S, 1H), 7.80 (S, 1H), 7.67 (D, 1H), 7.61 (D, 1H), 7.50-7.44 (M, 3H),	-

10

20

30

40

【表 1 - 35】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化データ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
164		A	7.29-7.24 (M, 6H), 7.16 (T, 1H), 4.42 (S, 2H), 4.37 (T, 2H), 3.80 (S, 3H), 3.01 (T, 2H). LCMS: Found 314.1 [M+H]	-
165		K-1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.70 (br s, 2H), 8.83 (T, 1H), 7.76 (D, 1H), 7.59-7.45 (M, 3H), 7.32 (D, 2H), 7.20 (D, 2H), 4.41 (D, 2H), 3.55 (S, 2H). LCMS: Found 279.0 [M+H]	A
166		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.98 (S, 1H), 8.80 (S, 1H), 8.46 (D, 1H), 8.03 (D, 1H), 7.61-7.56 (M, 1H), 7.28-7.11 (M, 1H), 3.92 (S, 3H). LCMS: Found 312.1 [M+H]	-
167		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.99 (br s, 1H), 8.84 (T, 1H), 7.76 (D, 1H), 7.59-7.47 (M, 3H), 7.33 (D, 2H), 7.14 (D, 2H), 4.41 (D, 2H), 3.74 (S, 2H), 2.12 (S, 3H). LCMS: Found 318.1 [M+H]	B
168		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.39 (br s, 2H), 7.71 (D, 1H), 7.59-7.47 (M, 6H), 4.43 (D, 2H), 3.55 (S, 2H). LCMS: Found 330.1 [M+H]	-

【0550】

【表 1 - 3 6】

化合物 #	構造	合成 反応	特徴化データ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
169		K-1	LCMS: Found 343.0 [M+H] ¹ H NMR (400MHz,CDCl ₃): 10.48 (S, 1H), 8.56 (D, 1H), 8.04-7.79 (M, 3H), 7.60 (D, 1H), 7.53 (T, 1H), 7.45 (T, 1H), 7.02-6.98 (M, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.56 (D, 2H), 3.94 (S, 3H), 3.91 (S, 3H)	-
170		A	LCMS: Found 298.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.03 (br s, 1H), 8.94 (T, 1H), 7.92 (D, 2H), 7.78 (D, 2H), 7.61-7.49 (M, 5H), 4.50 (D, 2H), 2.58 (S, 3H)	-
171		K-1	LCMS: Found 357.0 [M+H] ¹ H NMR (400MHz,CDCl ₃): 10.50 (S, 1H), 8.56 (D, 1H), 8.05-8.01 (M, 3H), 7.53 (T, 1H), 7.44 (D, 1H), 7.00 (T, 1H), 5.10 (br s, 1H), 4.57 (D, 2H), 4.38 (Q, 2H), 3.91 (S, 3H), 1.41 (T, 3H)	-
172		A	LCMS: Found 299.1 [M+H]	B
173		A	LCMS: Found 328.2 [M+H]	-

【0 5 5 1】

10

20

30

40

【表 1 - 37】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化データ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
174		A	LCMS: Found 300.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 7.98-7.97 (D, 1H), 7.63-7.51 (M, 5H), 7.39-7.36 (T, 3H), 5.68 (S, 1H)	-
175		A	LCMS: Found 365.1 [M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.09 (br s, 1H), 12.09 (S, 1H), 8.49 (D, 1H), 8.30 (S, 1H), 7.82 (D, 1H), 7.7-7.61 (M, 4H), 7.36 (D, 1H), 4.52 (T, 1H), 3.44-3.41 (M, 2H), 2.63-2.60 (M, 2H), 1.78-1.71 (M, 2H)	-
176		A	LCMS: Found 344.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.12 (S, 1H), 11.42 (S, 1H), 8.52-8.50 (D, 1H), 7.86-7.83 (M, 2H), 7.70-7.64 (M, 3H), 7.62 (D, 1H), 4.49 (S, 1H), 3.41 (M, 2H), 2.65-2.62 (T, 2H), 1.75-1.68 (M, 2H)	B
177		B-3	LCMS: Found 318.9 [M+H] LCMS: Found 301.0 [M-H ₂ O] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.07 (D, 2H), 7.84 (D, 2H), 7.83-7.71 (M, 3H), 7.64 (T, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.66 (S, 1H), 2.44 (S, 3H).	-

【0552】

【表 1 - 3 8】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化テータ (NMR 及び LCMS)	生物活性
178		A	LCMS: Found 330.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.03 (S, 1H), 10.26 (S, 1H), 7.88 (D, 1H), 7.64 (D, 1H), 7.59-7.52 (M, 2H), 7.41 (S, 1H), 7.17 (D, 1H), 7.06 (D, 1H), 4.43 (T, 1H), 3.75 (S, 3H), 3.43-3.38 (M, 2H), 2.51-2.50 (M, 2H), 1.67-1.65 (M, 2H)	B
179		A	LCMS: Found 341.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.21 (br s, 1H), 10.56 (S, 1H), 8.03 (D, 1H), 7.90 (D, 1H), 7.80 (D, 1H), 7.69-7.55 (M, 3H), 7.17 (D, 1H), 4.87 (S, 2H)	-
180		A	LCMS: Found 318.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.13 (br s, 1H), 10.31 (S, 1H), 7.96 (D, 1H), 7.63-7.39 (M, 5H), 7.15 (D, 2H), 4.47 (T, 1H), 3.42-3.40 (M, 2H), 2.59-2.53 (M, 2H), 1.73-1.66 (M, 2H)	B
181		A	LCMS: Found 318.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.25 (br s, 1H), 10.46 (S, 1H), 7.64-7.45 (M, 6H), 7.15 (D, 2H), 4.47 (T, 1H), 3.43-3.37 (M, 2H), 2.60-2.56 (M, 2H), 1.74-1.66 (M, 2H)	B

10

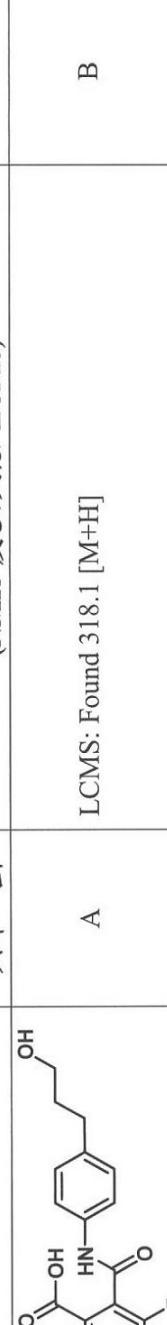
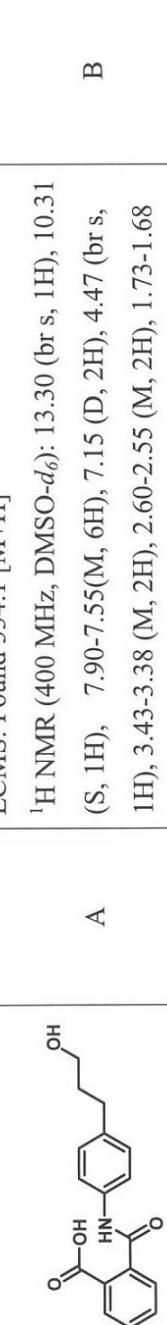
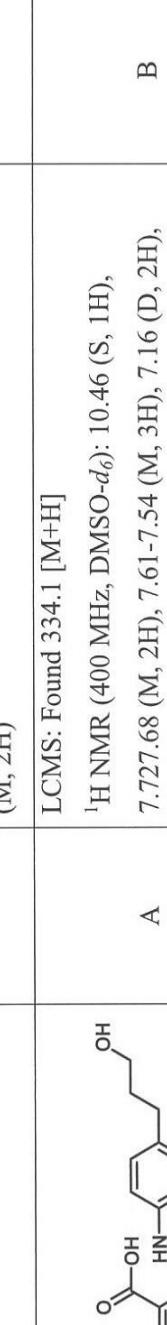
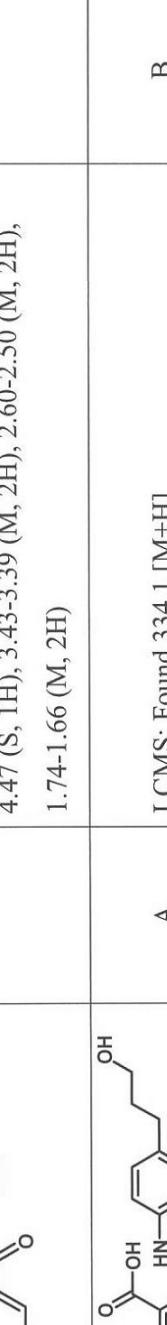
20

30

40

【0553】

【表 1 - 3 9】

化合物 #	構造	合成 及び マーカー	特徴化データ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
182		A	LCMS: Found 318.1 [M+H]	B
183		A	LCMS: Found 318.1 [M+H]	B
184		A	LCMS: Found 334.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.30 (br s, 1H), 10.31 (S, 1H), 7.90-7.55 (M, 6H), 7.15 (D, 2H), 4.47 (br s, 1H), 3.43-3.38 (M, 2H), 2.60-2.55 (M, 2H), 1.73-1.68 (M, 2H)	B
185		A	LCMS: Found 334.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 10.46 (S, 1H), 7.727.68 (M, 2H), 7.61-7.54 (M, 3H), 7.16 (D, 2H), 4.47 (S, 1H), 3.43-3.39 (M, 2H), 2.60-2.50 (M, 2H), 1.74-1.66 (M, 2H)	B
186		A	LCMS: Found 334.1 [M+H]	B

【0 5 5 4】

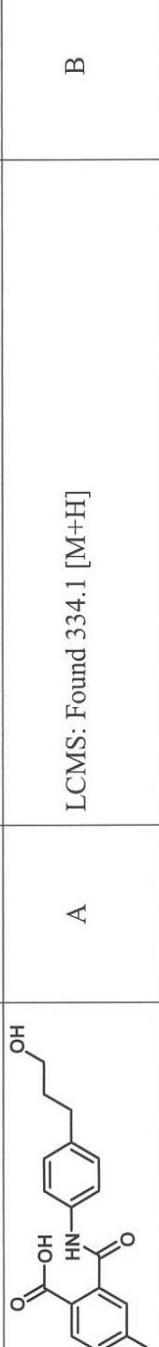
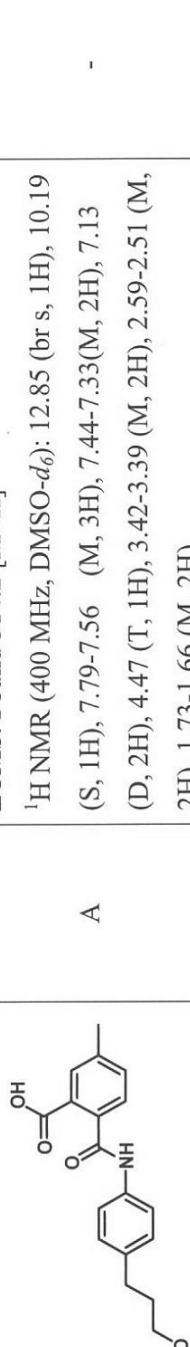
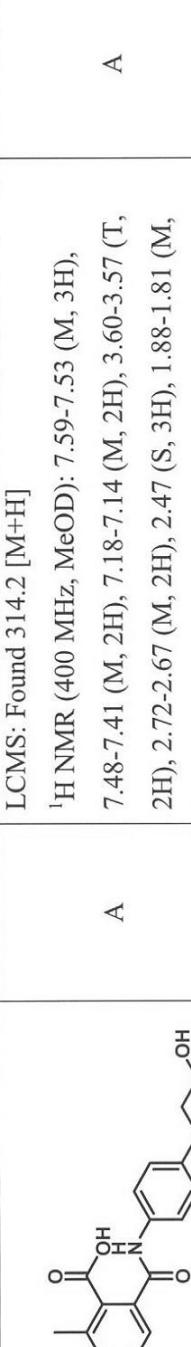
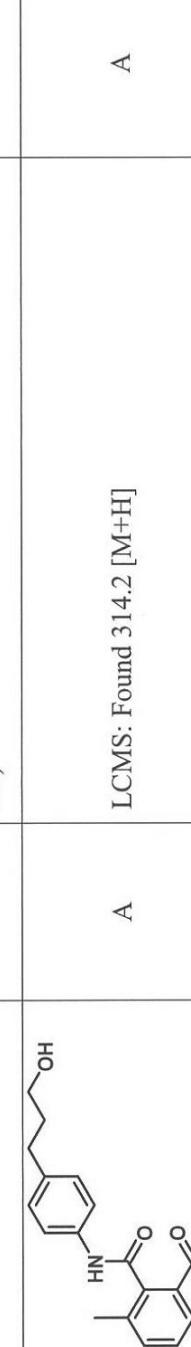
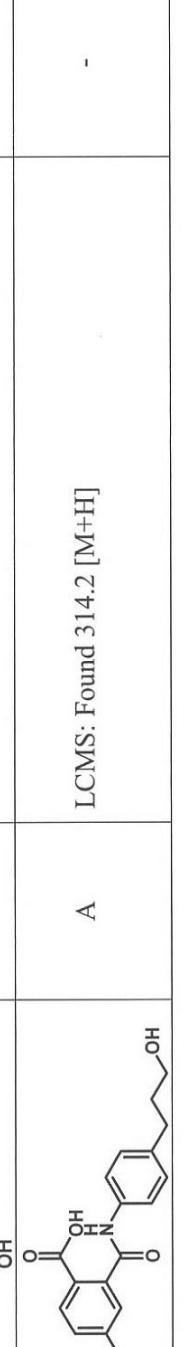
10

20

30

40

【表 1 - 40】

化合物 #	構造	合成 スキーΔ	特徴化テータ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
187		A	LCMS: Found 334.1 [M+H]	B
188		A	LCMS: Found 314.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.85 (br s, 1H), 10.19 (S, 1H), 7.79-7.56 (M, 3H), 7.44-7.33(M, 2H), 7.13 (D, 2H), 4.47 (T, 1H), 3.42-3.39 (M, 2H), 2.59-2.51 (M, 2H), 1.73-1.66 (M, 2H)	-
189		A	LCMS: Found 314.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, MeOD): 7.59-7.53 (M, 3H), 7.48-7.41 (M, 2H), 7.18-7.14 (M, 2H), 3.60-3.57 (T, 2H), 2.72-2.67 (M, 2H), 2.47 (S, 3H), 1.88-1.81 (M, 2H)	A
190		A	LCMS: Found 314.2 [M+H]	A
191		A	LCMS: Found 314.2 [M+H]	-

10

20

30

40

【0555】

【表 1 - 4 1】

化合物 #	構造	合成 又キ一△	特徴化テータ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
192		A	LCMS: Found 342.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.04 (br s, 1H), 10.28 (s, 1H), 7.86 (D, 1H), 7.65-7.53 (M, 5H), 7.19 (D, 2H), 3.86-3.77 (M, 4H), 2.81 (S, 2H), 1.19 (S, 3H)	-
193		K-1	LCMS: Found 313.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 10.63 (S, 1H), 8.53 (D, 1H), 8.03 (M, 2H), 7.75 (D, 1H), 7.68 (D, 1H), 7.53 (T, 1H), 7.42 (T, 1H), 7.04 (M, 1H), 3.90 (S, 3H), 2.30 (S, 3H)	B
194		K-1	LCMS: Found 339.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 10.70 (S, 1H), 8.50 (D, 1H), 8.00 (T, 2H), 7.65 (D, 1H), 7.55 (M, 2H), 7.26 (M, 1H), 6.67 (S, 1H), 3.88 (S, 3H)	B
195		K-1	LCMS: Found 339.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 10.65 (S, 1H), 8.55 (D, 1H), 8.02 (D, 1H), 7.81 (S, 1H), 7.62 (D, 1H), 7.55 (T, 1H), 7.45 (T, 1H), 7.26 (D, 1H), 7.05 (T, 1H), 6.95 (S, 1H), 3.91 (S, 3H)	B
196		K-2	LCMS: Found 307.1 [M-H ₂ O+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.63 (S, 1H), 7.95 (D, 1H), 7.82 (M, 1H), 7.81 (S, 1H), 7.73 (M, 2H), 7.68 (M, 1H), 7.24 (M, 2H)	B

10

20

30

40

【表 1 - 4 2】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化データ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
197		K-1	LCMS: Found 285.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9.96 (S, 1H), 9.01 (S, 1H), 8.29 (D, 1H), 7.92 (DD, 1H), 7.55 (T, 1H), 7.46 (DD, 1H), 7.22-7.16 (M, 2H), 7.07-7.04 (M, 2H), 3.87 (S, 3H), 2.25 (S, 3H)	B
198		K-1	LCMS: Found 285.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.47 (S, 1H), 8.55 (D, 1H), 7.99 (D, 1H), 7.51 (T, 1H), 7.30 (D, 2H), 7.16 (D, 2H), 7.0 (T, 1H), 6.68 (S, 1H), 3.87 (S, 3H), 2.33 (S, 3H)	B
199		K-2	LCMS: Found 253.2 [M-H ₂ O+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.60 (S, 1H), 7.96 (D, 1H), 7.72 (T, 1H), 7.35 (M, 2H), 7.30 (M, 1H), 7.22 (M, 3H), 3.32 (S, 3H)	B
200		K-1	LCMS: Found 271.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.50 (S, 1H), 8.55 (D, 1H, J=6Hz), 7.97 (D, 1H, J=7.8Hz), 7.52 (M, 1H), 7.44 (M, 1H), 7.34 (M, 2H), 7.11 (M, 1H), 7.00 (M, 1H), 6.84 (S, 1H), 3.88 (S, 3H)	B

【0 5 5 7】

10

20

30

40

【表 1 - 4 3】

化合物 #	構造	合成 スキーム	特徴化データ (NMR 及び LCMS)	生物活性
201		K-1	LCMS: Found 321.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.64 (S, 1H), 8.60 (DD, 1H), 8.08 – 7.98 (M, 2H), 7.83 – 7.74 (M, 3H), 7.55 (DD, 1H), 7.49 – 7.34 (M, 3H), 7.06 – 6.97 (M, 1H), 6.95 (S, 1H), 3.89 (S, 3H)	B
202		K-1	LCMS: Found 296.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.70 (S, 1H), 8.52 (DD, 1H), 8.02 (DD, 1H), 7.89 (T, 1H), 7.64 (DD, 1H), 7.56 (DD, 1H), 7.45 – 7.33 (M, 2H), 7.05 (DD, 1H), 6.92 (S, 1H), 3.93 (S, 3H)	A
203		K-2	LCMS: Found 238.07 [M-H ₂ O+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.56 (S, 2H), 7.94 (D, 1H, J=8Hz), 7.70 (T, 1H, J=6Hz), 7.48 (M, 2H), 7.42 (M, 1H), 7.32 (M, 2H), 7.22 (M, 2H)	B
204		K-2	LCMS: Found 280.08 [M-H ₂ O+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.60 (S, 2H), 8.03 (D, 2H, J=6Hz), 7.95 (M, 2H), 7.72 (T, 2H, J=6Hz), 7.25 (D, 2H, J=6.4Hz), 3.32 (S, 3H)	B
205		K-2	LCMS: Found 281.2 [M-H ₂ O+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.55 (S, 1H), 8.05 (D, 1H), 7.90 (D, 1H), 7.70 (M, 2H), 7.61 (M, 1H), 7.42	B

【0 5 5 8】

10

20

30

40

【表 1 - 4 4】

化合物 #	構造	合成 スキーク	特徴化データ (NMR 及び/又は LCMS)	生物活性
206		K-1	<p>(D, 1H), 7.23 (M, 2H), 2.46 (S, 3H)</p> <p>LCMS: Found 313.2 [M+H] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 10.67 (S, 2H), 8.52 (D, 1H, J=7.8Hz), 8.00 (D, 1H), 7.94 (D, 2H, J=8Hz), 7.55 (M, 3H), 7.03 (T, 1H, J=6Hz), 3.88 (S, 3H), 2.58 (S, 3H)</p>	B

10

20

30

40

【0559】

<実施例2：細胞生存率アッセイ>

ヒトMSC、軟骨細胞、骨芽細胞、及び滑膜細胞を、1つのウェル当たり10,000

50

の細胞で 384 ウェルプレートに蒔く。化合物を 100 μM の終末濃度で加える。細胞を 48 時間培養した。EnVision プレートリーダー (PerkinElmer) を使用した Cell Titer-Glo (Promega) アッセイによって、細胞の生存率を分析する。EnVision プレートリーダー (PerkinElmer) を使用した Caspase 3/7-Glo (Promega) アッセイによって、アポトーシス活性を分析する。

【0560】

<実施例 3：ラットにおける関節内の注射を介する PK 研究 >

30 μl の化合物溶液 (0.1% の DMSO を含む PBS 中で 100 μM) を、各ラットの右膝の関節窩に注入する。注射の 1、3、4、6、7、8、9、及び 10 時間後に、動物の血を取る。投薬の 2 又は 12 時間後に、動物を終結させる (terminated)。注入された膝の血漿と関節の洗浄 (lavage) を集める。LCMS を使用して注入された化合物の量を分析する。

10

【0561】

<実施例 4：ラットの内側半月板披裂 (M M T) 変形性関節炎 (OA) モデル >

OA を誘導するために、各動物の右膝の内側半月板を外科的に裂く。化合物溶液 (0.1% の DMSO を含む PBS 中の 100 μM の 30 μl) の投薬を、手術の 7 日後に、3 週間、1 週につき 1 回用量で開始する。体重と歩行の欠乏を、投薬前に毎週、右に観察する。手術の 28 日後に動物を終結させる。手術した膝の関節を処理し、軟骨について組織化学的に染色して、軟骨を評価する。

20

【0562】

5% のギ酸脱灰装置 (formic acid decalci fier) において 4 - 6 日後、手術した関節を、前頭面においてほぼ均等に 2 つに切断し、パラフィンに埋め込む。3 つのセクションを、約 200 μm の工程でそれぞれの手術した右膝 (g1 - 8) から切断し、トルイジンブルーで染色する。グループ 1 の左膝とグループ 9 の右膝は、調製され、且つトルイジンブルーで染色された単一セクションを持つ。

【0563】

それぞれの手術した膝の 3 つのセクションを全て、微視的に分析する。各スライド上の二つの切片 (two halves) に関する最悪のシナリオは、一般的な軟骨変性、プロテオグリカン損失、コラーゲン損傷、及び骨増殖体形成について定められる。その後、全体的な主観的なスコアを判定するために、各パラメーターの値を 3 つのセクションにわたって平均化する。

30

【0564】

加えて、幾つかのパラメーター（以下に言及される）について、脛骨プラトーにわたる領域の差を、各セクションを 3 つの領域 (1 - 外部、2 - 中間、3 - 内部) に分けることにより、考慮する。外科手術上の OA モデルにおいて、外部 (z1) 及び中間 (z2) の 3 つ目 (thirds) は最もひどく影響を受け、且つ、より穏やかな変化が 3 つ目 (z3) 内部に存在する。領域が個々にスコア付けされる場合、影響を受けた領域のパーセント領域に基づいたのでスコアを割り当てる。接眼マイクロメータを使用して領域エリアを描く。

40

【0565】

以下のパラメーターを測定し、及び / 又はスコア付けする：

【0566】

一般的な軟骨変性は、軟骨細胞死 / 損失、プロテオグリカン損失、及びコラーゲン損失又は纖維化の重要なパラメーターを含む。以下の基準を使用して、各領域について「無」から「重度」まで（数値 0 - 5）、脛骨の軟骨変性をスコア付けする：

- 0 = 変性がない。

- 1 = 最小の変性、マトリックスの領域 5 - 10 % 内で、有意な軟骨の損失（正常細胞密度の 50 % より大きい）の結果として生存不能 (non-viable) に見える。PG 損失は通常、細胞消失のこれらエリアに存在し、コラーゲンマトリックス損失が存在し得

50

る。

・ 2 = 軽度の変性、マトリックスの領域 11 - 25 % 内で、有意な軟骨の損失（正常細胞密度の 50 % より大きい）の結果として生存不能に見える。PG 損失は通常、細胞消失のこれらエリアに存在し、コラーゲンマトリックス損失が存在し得る。

・ 3 = 中程度の変性、マトリックスの領域 26 - 50 % 内で、有意な軟骨の損失（正常細胞密度の 50 % より大きい）の結果として生存不能に見える。PG 損失は通常、細胞消失のこれらエリアに存在し、コラーゲンマトリックス損失が存在し得る。

・ 4 = 著しい変性、マトリックスの領域 51 - 75 % 内で、有意な軟骨の損失（正常細胞密度の 50 % より大きい）の結果として生存不能に見える。PG 損失は通常、細胞消失のこれらエリアに存在し、コラーゲンマトリックス損失が存在し得る。

・ 5 = 重度の変性、マトリックスの領域 76 - 100 % 内で、有意な軟骨の損失（正常細胞密度の 50 % より大きい）の結果として生存不能に見える。PG 損失は通常、細胞消失のこれらエリアに存在し、コラーゲンマトリックス損失が存在し得る。

幾つかの場合において、各領域又は選択された領域におけるマトリックス生存率及び / 又は損失の正確な % を判定するために、画像分析を使用してもよく、それにより、スコア (0 - 5) ではなく絶対的な % を比較することができる

軟骨変性についての 3 つの領域の合計を、各領域に関するデータを示すことに加えて計算する。

【 0567 】

病変が帯状のパターンで表面上に全般的に分布させられないため、領域に基づいて病変が分析されないという例外を除いて、同じプロセスを大腿軟骨の評価に適用する。耐荷重面の全幅（大腿骨について約 2000 μm）を判定し、上記の基準を、最もひどく影響を受けた 1 / 3、2 / 3、又は 3 / 3 に適用する。例えば、（約 667 μm を覆うプラトーの中心に病変が存在し得る）合計面積の 1 / 3 に最小の変性がある（合計面積の 5 - 10 % に、軟骨細胞及び / 又はマトリックスの損失がある）場合、1 のスコアを割り当てる。その最小の変性が全面（3 / 3）に拡大する場合、スコアは 3 である。全体の大転子が重度のびまん性の変性の結果として存在しない場合、スコアは 15 である。

【 0568 】

この全体的な軟骨変性スコアに加えて、薬剤のより特異的な効果を同定するために、コラーゲンマトリックス損傷を別々にスコア付けする。内側の脛骨プラトーにわたるコラーゲンの損傷（二つの切片の最もひどく影響を受けたセクション）を、下記の全幅の測定により定量化する：

- ・ 任意の損傷（表面から完全な厚みの損失にまで及ぶ纖維化）。
- ・ 重度の損傷（最高到達点までのコラーゲンの合計の又はほぼ合計の損失、> 90 %）。
- ・ 著しい損傷（軟骨の厚みの 61 - 90 % を介して拡大する）。
- ・ 中程度の損傷（軟骨の厚みの 31 - 60 % を介して拡大する）。
- ・ 軽度の損傷（軟骨の厚みの 11 - 30 % を介して拡大する）。
- ・ 最小の損傷（非常に表面的であり、最大 10 % のみにしか影響しない）。

【 0569 】

上記の主観的な一般的な軟骨のスコアリングに加えて、2 つの軟骨変性の幅寸法を得る：

・ 合計の脛骨軟骨変性幅（μm）は、任意のタイプの変性（細胞喪失、プロテオグリカン損失、又はコラーゲン損傷）によって影響を受けた脛骨プラトーの範囲の合計のマイクロメートル測定値である。この測定値は、表面にわたって隣接する軟骨変性（外部の 1 / 3）を備える骨増殖体の初めから、接線の層と内在する軟骨が組織学的に正常に見える点にまで及ぶ。

・ 実質的な軟骨変性幅（μm）は、軟骨細胞とプロテオグリカンの損失の両方が軟骨の厚みの 50 % より多くを介して拡大する、脛骨軟骨変性のエリアを反映する。一般的に、コラーゲン損傷は軽度（25 % の深さ）であるか、又は、このパラメーターについてはより大きいが、軟骨細胞とプロテオグリカンの損失は軟骨深さの少なくとも 50 % 以上にまで

10

20

30

40

50

及ぶ。

【0570】

変化したエリアの深さ v s 最高到達点までの深さの比率として発現される、任意のタイプの病変（軟骨細胞とプロテオグリカンの損失の両方だが、コラーゲンマトリックスの優れた保持を有し、纖維化がない）のマイクロメートル深さを、領域の中間で脛骨の表面にわたって3つの領域の各々における最も大きな病変の重症度のエリアにおいて得る。この測定は、任意のタイプの顕微的变化が提示する最も重大な分析である。基準（d e n o m i n a t o r）は、測定が領域の中間で行われる場合の同化作用（a n a b o l i c s）の比較のために、3つの領域の各々における軟骨厚みの平均測定値として機能し得る。

【0571】

骨増殖体のスコアリング、及び、「小さい」、「中程度」、及び「大きい」へのカテゴリー化を、接眼マイクロメータにより行う。骨増殖体として測定され且つ指定されるために、辺縁帯の増殖性変化は $> 200 \mu\text{m}$ でなければならない。以下の基準に従い、（脛骨において典型的に見出される）各セクションにおける最大の骨増殖体に、スコアを割り当てる：

- ・ 1 = 小さい、 $299 \mu\text{m}$ まで。
- ・ 2 = 中程度、 $300 - 399 \mu\text{m}$ 。
- ・ 3 = 大きい、 $400 - 499 \mu\text{m}$ 。
- ・ 4 = 非常に大きい、 $500 - 599 \mu\text{m}$ 。
- ・ 5 = 非常に大きい、 $600 \mu\text{m}$ 。

実際の骨増殖体測定値（滑膜の方へ拡大する、最も遠い距離の点までの最高到達点）も記録する。

【0572】

大腿軟骨変性スコアと、脛骨軟骨変性スコアの3つの領域の合計（3つのレベルの平均）を、合計の軟骨変性スコアを作成するために合計する。各関節に関する平均の骨増殖体スコアを、合計の関節のスコアを作成するためにこの値に加える。

【0573】

<画像分析>

軟骨基質保全を定量化及び比較するために、軟骨エリア測定値を、各動物の最もひどく影響を受けたセクションから得る。顕微鏡写真をC o o l S N A P - P r o顕微鏡カメラによって得て、Image Pro Plusソフトウェアにロードする。以下の測定値を、レポート中に含まれる、1ページにつき4つの、これら顕微鏡写真的トレーシングから得る：

- ・骨増殖体の内部の縁から測定される、 9 cm の脛骨プラトー（顕微鏡写真）上にある、最高到達点から表面（又は変質領域における突き出た表面）までの合計面積。
- ・生存不能なマトリックスの領域（50%未満の軟骨細胞、プロテオグリカン、及び無傷のコラーゲンを持つ軟骨）、及び、合計面積内にマトリックスはない。
- ・合計面積内にマトリックスがない領域。

生存可能なマトリックスの領域を得るために、生存不能なマトリックスの領域を合計面積から控除し、及び、任意のマトリックスの領域（軟骨細胞とプロテオグリカンを備えた、又は備えないコラーゲンマトリックス）の領域を得るために、マトリックス領域を合計面積から控除しない。その後、グループ間で比較される、生存可能なマトリックス領域のパーセントと任意のマトリックスエリアのパーセントを導き出すために、これらの2つの値を合計面積と比較する。ビヒカルのグループの5つの左膝が、標準の対照としてこのプロセスに含まれる。全表面、又は、病変の重症度と明白な処置効果に依存して選択された領域を分析するために、このプロセスを使用してもよい。

【0574】

滑膜の反応は、異常な場合、炎症のタイプと程度に対して記載され（主に纖維症でなければならない）且つ特徴付けられるが、OAスコアに含まれない。

【0575】

10

20

30

40

50

石灰化軟骨層と軟骨下骨に対する損傷（全セクションに関する最悪のシナリオ）を、以下の基準を使用してスコア付けする：

- ・ 0 = 変化がない。
- ・ 1 = 最高到達点での好塩基球増加症の増加、最高到達点の断片化なし、骨髓変化なし、又は、最小の場合に病巣性（focal）である。
- ・ 2 = 最高到達点での好塩基球増加症の増加、最高到達点の石灰化軟骨の最小から軽度の病巣性の断片化、骨髓における間充織の変化は、合計面積の 1 / 4 を含む、一般的に病変下の軟骨下の領域に制限される。
- ・ 3 = 最高到達点での好塩基球増加症の増加、石灰化軟骨（多病巣性）の軽度から著しいものまでの病巣性又は多病巣性の断片化、骨髓における間充織の変化は、合計面積の 3 / 4 までであり、骨髓軟骨形成のエリアは明白であるが、骨端の骨への関節軟骨の主な虚脱（表面における明確な減圧）ではない。 10
- ・ 4 = 最高到達点での好塩基球増加症の増加、石灰化軟骨の軽度から重度の断片化、骨髓の間充織の変化は、エリアの 3 / 4 までを含み、関節軟骨は、最高到達点から 250 μm 以下 の深さにまで骨端へと虚脱した（表面の軟骨における明確な減圧を参照）。
- ・ 5 = 最高到達点での好塩基球増加症の増加、石灰化軟骨の軽度から重度の断片化、骨髓の間充織の変化は、エリアの 3 / 4 までを含み、関節軟骨は、最高到達点から 250 μm より大きな深さにまで骨端へと虚脱した。

加えて、測定値は、セクションの非接線のエリアにおける内側の滑膜／側副韌帯の修復の厚みにより作られる。 20

【0576】

増殖プレートの厚みを、内・外制動韌帯の骨端軟骨（セクションの非接線のエリアを仮定する）のほぼ中間で、内・外制動韌帯の側（2つの測定／関節）の全ての膝の上で測定する。

【0577】

<実施例5：ラットサンプルの関節と血漿における軟骨形成化合物の抽出と定量化>

軟骨形成化合物に関する LC - MS / MS の分析を、Agilent 1100 HP LC と Leap Technologies オートサンプラーを装備した API 3000 を使用して行った。HPLC Phenomenex 5ミクロン、30 の温度で 2 . 0 × 50 mm の寸法を持つ 100A Luna C18 (2) 分析カラム (Part No. 00B-4252-B0)、0 . 6 mL / min の流量、10 uL の注入量、及び 6 . 0 分のランタイムを使用した。移動相 A1 は水中において 0 . 1 % のギ酸であり、移動相 B1 はアセトニトリルにおいて 0 . 1 % のギ酸であった。勾配は、0 時間で 90 % A1 / 10 % B1 ; 1 . 0 分で 90 % A1 / 10 % B1 ; 2 . 0 分で 10 % A1 / 90 % B1 ; 4 . 0 分で 10 % A1 / 90 % B1 ; 4 . 1 0 分で 90 % A1 / 10 % B1 ; 6 . 0 分で 90 % A1 / 10 % B1 であった。分析物と内部標準の定量化を、多重反応モニタリング (MRM) の定量化方法を使用して行った。投薬するために、及び、血漿中の曝露と関節の抽出物において観察された濃度を測定するために使用される特定の方法を、以下に列挙する。 30

【0578】

ラット血漿サンプル：較正標準曲線を、対照のラットの血漿における化合物の、濃縮した急増する溶液の連続希釈によって調製した。較正標準とラット血漿サンプルを、標準とサンプルの各アリコートにアセトニトリルと内部標準のアリコートを加えることにより、タンパク質沈殿を介して調製した。渦混合 (vortex mixing) と遠心分離の後、各標準とサンプルからの上清のアリコートを、水中でギ酸により希釈し、混合し、注入した。IA 投薬 (t = 0, 0 . 5, 1, 2, 4 及び 6 h で開始する) の後に集められた血漿サンプルは全て、表 2 に列挙されるどの化合物についても全身暴露を示さなかった。

【0579】

ラット膝関節サンプル：較正標準曲線を、内部標準希釈剤中の化合物の、濃縮した急増 50

する溶液の連続希釈によって調製した。内部標準希釈液を、アセトニトリル中で特定の濃度で内部標準化合物を溶解することにより調製した。各時点でのラットの膝関節サンプルを個々に砕いて、各遠心分離管に移し、1.0-mLの内部標準希釈液を加えた。各遠心分離管を攪拌し、30分間遠心分離した。各管から、上清を取り除き、分析のためにカラム上に注入した。加えて、血漿サンプルを、ヘパリンでコーティングした管の中への眼窓後方の出血によって得て、-80で保存し、後に、ラット血漿サンプルについて上述したプロトコルと類似の方法によって処理した。

【0580】

化合物投与と組織の処理：100μMの化合物溶液（0.1%のDMSOを含むPBS）の30μLを、各動物の右後部の膝の関節内空間に注入した。動物を、示された時点（0時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、及び6時間）で安樂死させた。4匹の動物を各時点に使用された。注入された膝関節を採取し、液体窒素中で急速冷凍した。凍結中に全体の関節を粉末にし、1mLの内部標準を含有するアセトニトリルと混合し、4で一晩インキュベートし、攪拌して、30分間遠心分離した。各サンプルの上清を、LC-MS/MSを使用して分析した。表2に示されるデータは、膝抽出物において観察された濃度を示す。ND=判定されず。

【0581】

【表2】

化合物 #	抽出物において観察される濃度 (ng/mL)					
	T = 0 h	T = 0.5 h	T = 1 h	T = 2 h	T = 4 h	T = 6 h
21	433.5	9.1	4.9	0	ND	ND
27	592	35.4	6.3	2.5	ND	ND
62	411	108.75	52.6	15.7	ND	ND
73	587	28.5	9.41	2.6	ND	ND
113	565.5	25.3	4.2	0	ND	ND
117	925.5	50.6	4.4	0	ND	ND
123	4430	1102	741.25	337.5	38	0
128	7280	2942.5	1365	546	ND	ND
156	108.8	3.5	0	0	ND	ND

【0582】

<実施例6：本明細書に提示された化合物の非経口組成物>

注入による投与に適した非経口の医薬組成物を調製するために、100mgの本明細書に提示される化合物、又はそれらの水溶性の薬学的に許容可能な塩を、DMSOで溶解し、その後、10mLの0.9%生理食塩水溶液と混合する。混合物を、注入による投与に適した投与量単位で組み込む。

【0583】

<実施例7：本明細書に提示された化合物の経口組成物>

経口送達用の医薬組成物を調製するために、400mgの本明細書に提示される化合物と、以下の成分をよく混合し、单一の分割錠（single scored tablet）

10

20

30

40

50

t s) に圧縮した。

【 0 5 8 4 】

【表 3 】

錠剤製剤

成分	錠剤あたりの質量	
	mg	
化合物	400	10
澱粉	50	
クロスカルメロースナトリウム	25	
ラクトース	120	
<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>5</u>	
		20

【 0 5 8 5 】

以下の成分をよく混合し、ハードシェルのゼラチンカプセルに充填する。

【 0 5 8 6 】

【表 4 】

カプセル製剤

成分	カプセルあたりの質量	
	mg	
化合物	200	30
噴霧乾燥したラクトース	148	
<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>2</u>	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
C 0 7 C 311/10 (2006.01)	C 0 7 C 311/10
C 0 7 C 311/21 (2006.01)	C 0 7 C 311/21
C 0 7 C 311/22 (2006.01)	C 0 7 C 311/22

- (72)発明者 チャタジー , アルナブ , ケイ .
 アメリカ合衆国 92129 カリフォルニア州 サンディエゴ トリー・クレスト・コート 1
 3268
- (72)発明者 チュー , ショウシアン
 アメリカ合衆国 92061 カリフォルニア州 パウマ・パリー ハッピー・ホロウ・レーン
 15425
- (72)発明者 ペイエット , ジョシュア
 アメリカ合衆国 03049 ニューハンプシャー州 ホリス ブロード・ストリート 118
- (72)発明者 ユーン , ホンチャル
 アメリカ合衆国 92130 カリフォルニア州 サンディエゴ ナンバー 138 カルメル・カ
 ントリー・ロード 12638
- (72)発明者 ヤン , バイユアン
 アメリカ合衆国 92129 カリフォルニア州 サンディエゴ ライドアバウト・レーン 87
 05

審査官 金子 亜希

- (56)参考文献 国際公開第2012/129562 (WO , A1)
 国際公開第2006/062093 (WO , A1)
 特開平03-020253 (JP , A)
 特開2005-194191 (JP , A)
 特表2010-540581 (JP , A)
 Chem. Pharm. Bull. , 1993年 , 41(5) , 894-906
 最新 創薬化学 上巻 , 1998年 , 475-502

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 61 K 31 / 18
 A 61 K 45 / 00
 C 07 C 311 / 08
 C 07 C 311 / 10
 C 07 C 311 / 21
 C 07 C 311 / 22
 CAPLUS / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)