

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 7 月 16 日 (16.07.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/142865 A1

(51) 国际专利分类号:

C07C 327/48 (2006.01) A61K 31/165 (2006.01)
C07C 233/65 (2006.01) A61K 31/426 (2006.01)
C07D 277/14 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
C07D 213/16 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/070573

(22) 国际申请日: 2019 年 1 月 7 日 (07.01.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人: 江苏凯迪恩医药科技有限公司 (JIANGSU KDN PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO.LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号生物医药产业园A4楼413单元, Jiangsu 215123 (CN)。

(72) 发明人: 蒋青(JIANG, Qing); 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号生物医药产业园A4楼413单元, Jiangsu 215123 (CN)。 乐小勇(LE, Xiaoyong); 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号生物医药产业园A4楼413单元, Jiangsu 215123 (CN)。 陈新(CHEN, Xin); 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号生物医药产业园A4楼413单元, Jiangsu 215123 (CN)。 胡代强(HU, Daiqiang); 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号生物医药产业园A4楼413单元, Jiangsu 215123 (CN)。 朱健(ZHU, Jian); 中国江

苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号生物医药产业园A4楼413单元, Jiangsu 215123 (CN)。

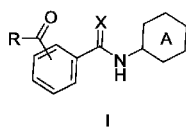
(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(54) Title: BENZAMIDE COMPOUND, INTERMEDIATES, PREPARATION METHOD, AND APPLICATION

(54) 发明名称: 一种苯甲酰胺类化合物、中间体、制备方法及应用



(57) Abstract: Disclosed in the present invention are a Benzamide compound, intermediates, a preparation method, and an application. The present invention provides a Benzamide compound as represented by formula I, and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates, polymorphs, metabolites, stereoisomers, tautomers, or prodrugs thereof. The Benzamide compound has an application of inducing and stimulating mesenchymal stem cells (MSCs) to differentiate into chondrocytes to repair the cartilage. Also provided are a composition and method for treating, preventing or ameliorating arthritis or joint injury by applying the compound or composition of the present invention to a joint, cartilage tissue, or proximal cartilage tissue or the whole body. The present invention also provides a composition and method for inducing MSCs to differentiate into chondrocytes.

(57) 摘要: 本发明公开了一种苯甲酰胺类化合物、中间体、制备方法及应用。本发明提供了一种如式I所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药。该苯甲酰胺类化合物具有诱导刺激间充质干细胞(MSC)分化成软骨细胞, 修复软骨的应用。还提供了治疗、预防或改善关节炎或关节损伤的组合物和方法, 通过本发明的化合物或组合物施用于关节、软骨组织或软骨近端组织或全身来进行。本发明还提供用于诱导间充质干细胞(MSC)分化成软骨细胞的组合物和方法。

根据细则4.17的声明：

- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一种苯甲酰胺类化合物、中间体、制备方法及应用

技术领域

本发明涉及一种苯甲酰胺类化合物、中间体、制备方法及应用。

背景技术

近年来，随着全球人口老龄化加重，越来越多的人为软骨损失困扰，其中尤其以骨性关节炎（Osteoarthritis, OA）患者为重，骨关节炎（OA）是一种多因素引起的退行性病变，最常见的肌骨病症。通常以关节软骨退化、关节边缘和软骨下骨反应性增生为特征，临床表现为缓慢发展为关节疼痛、压痛、关节肿胀、活动受限和关节畸形等症状。目前全世界约有 2.37 亿人患有症状和活动限制性 OA，这是全球范围内与残疾有关的第三大疾病。预计到 2030 年，OA 将成为导致残疾的第一大疾病。在疾病的最后阶段，通常需要进行全膝置换。

骨关节炎（OA）特征在于关节软骨的进行性分解，并最终导致滑膜关节的功能性障碍（Reginster, J.Y.和 N.G.Khaltsev, 2002, Supp1:p.1-2），OA 由数种发病机理介导，包括胞外基质的酶降解、缺陷的新基质的形成、细胞死亡以及软骨的异常活化和肥大性分化 [Goldring, M.B.和 S.R. Goldring Sci, 2010. 1192 (1): p. 230-7]，目前对于 OA 基本上以疼痛干预和手术处置进行治疗。

存在于骨髓和大多数成体组织中的间充质干细胞（MSC）能够自我更新并分化成为多种细胞谱系，包括软骨细胞、成骨细胞和脂肪细胞（Pittenger, M.F.等人，Science, 1999. 284 (5411): p. 143-7），其中间充质干细胞包括滑膜间充质干细胞、骨髓间充质干细胞等，研究发现，成体关节软骨含有能够多谱系分化的 MSC（细胞的大约 3%）。在 OA 软骨中，这些细胞成倍数增加。这些存在的间充质干细胞（MSC）具备分化软骨细胞的能力，因此保留了修复受损的软骨的能力（Grogan, S.P.等人，Arthritis Res Ther, 2009. 11 (3): p.R85；Koelling, S.等人，Cell Stem Cell, 2009. 4 (4): p. 324-35）。

但是，目前仍缺乏通过诱导间充质干细胞用于治疗 and/或改善相关的疾病和病症的化合物。

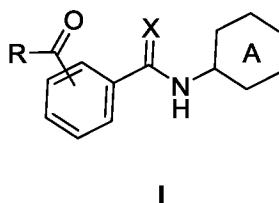
发明内容

本发明所要解决的问题是现有的间充质干细胞诱导类化合物不足的缺陷，而提供了一种苯甲酰胺类化合物、中间体、制备方法及应用。该苯甲酰胺类化合物具有诱导刺激

间充质干细胞（MSC）分化成软骨细胞，修复软骨的应用；还提供了治疗、预防或改善关节炎或关节损伤的组合物和方法，通过本发明的化合物或组合物施用于关节、软骨组织或软骨近端组织或全身来进行；本发明还提供用于诱导间充质干细胞（MSC）分化成软骨细胞的组合物和方法。

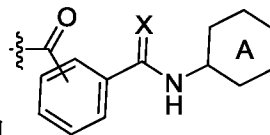
本发明是通过下述技术方案来解决上述技术问题的。

本发明提供了一种如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药：



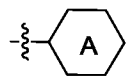
其中，X 为 O 或 S；

R 为 -OH、 $\begin{smallmatrix} R^{1-1} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ R^{1-2} \end{smallmatrix}$ 、或、未取代或被一个或多个 R^a 取代的 $C_3\sim C_5$ 杂环烷基；所述的 $C_3\sim C_5$ 杂环烷基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个，其中至少含有一个 N 原子，且其通过 N 原子与所述的

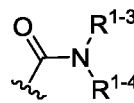


相连；当取代基 R^a 为多个时，所述的取代基相同或不同；

R^a 独立地为卤素、-OH、-CN、-NH₂、-COOH 或=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）；



为未取代或被一个或多个 R^1 取代的 $C_6\sim C_{10}$ 芳基、或、未取代或被一个或多个 R^2 取代的 5~6 元的杂芳基；所述的 5~6 元的杂芳基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；当取代基 R^1 或 R^2 为多个时，所述的取代基相同或不同；



R^1 和 R^2 独立地为卤素、-OH、-CN、-NH₂、-COOH、 $\begin{smallmatrix} R^{1-3} \\ | \\ \text{O} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ R^{1-4} \end{smallmatrix}$ 、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 $C_3\sim C_6$ 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 $C_6\sim C_{10}$ 芳基、未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 5~6 元的杂芳基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基-O-、未取代或被一个或多个 R^{1-12}

取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基-C(=O)-、未取代或被一个或多个 R^{1-13} 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基-C(=O)O-、未取代或被一个或多个 R^{1-14} 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基-O-C(=O)-、或、未取代或被一个或多个 R^{1-15} 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基-C(=O)NH-；所述的 5~6 元的杂芳基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；当取代基 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{1-10} 、 R^{1-11} 、 R^{1-12} 、 R^{1-13} 、 R^{1-14} 或 R^{1-15} 为多个时，所述的取代基相同或不同；

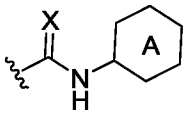
或者，当取代基 R^1 或 R^2 为多个时，相邻的两个 R^1 与 $C_6\sim C_{10}$ 芳基上直接连接的两个 C、或、相邻的两个 R^2 与 5~6 元的杂芳基上直接连接的两个 C，一起形成未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 $C_4\sim C_6$ 环烷基、或、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 $C_3\sim C_5$ 杂环烷基；（即，与所述的 $C_6\sim C_{10}$ 芳基或 5~6 元的杂芳基形成并环）；所述的 $C_3\sim C_5$ 杂环烷基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；当取代基 R^{1-5} 或 R^{1-6} 为多个时，所述的取代基相同或不同；

R^{1-1} 、 R^{1-2} 、 R^{1-3} 和 R^{1-4} 独立地为 H 或 $C_1\sim C_6$ 烷基；

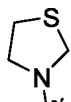
R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{1-10} 、 R^{1-11} 、 R^{1-12} 、 R^{1-13} 、 R^{1-14} 和 R^{1-15} 独立地为卤素、-OH、-CN、-NH₂、-COOH、-CONH₂、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷基-O-、 $C_1\sim C_6$ 烷基-C(=O)-、 $C_1\sim C_6$ 烷基-C(=O)O-、或 $C_1\sim C_6$ 烷基-O-C(=O)-；

且，当 X 为 -O- 时，R 为未取代或被一个或多个 R^a 取代的 $C_3\sim C_6$ 杂环烷基。

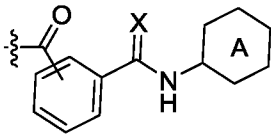
本发明中，所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物中某些取代基的定义可如下所述，未提及的取代基的定义均如上任一方案所述。

在本发明一优选实施方案中，所述的  位于所述的  的邻位、间位或对位；例如邻位。

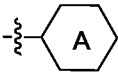
在本发明一优选实施方案中，R 为未取代或被一个或多个 R^a 取代的 5 元杂环烷基，所述的 5 元杂环烷基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 2 个，所

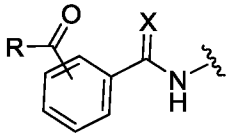
述的 5 元杂环烷基优选噻唑烷基（例如 ）。

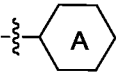
在本发明一优选实施方案中，所述的 R^a 的个数为 1 或 2。

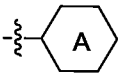
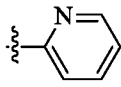
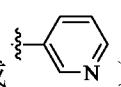
在本发明一优选实施方案中，所述的 R^a 位于  的邻位、间位或对位，较佳地为邻位。

在本发明一优选实施方案中,所述的 R^a 为氟、氯、溴或碘。

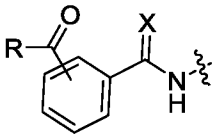
在本发明一优选实施方案中,所述的  中,所述的 5~6 元的杂芳基通过碳原

子与所述的  相连接。

在本发明一优选实施方案中,所述的  为未取代或被一个或多个 R^1 取代的苯基。

在本发明一优选实施方案中,所述的  为未取代或被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基,所述的 6 元杂芳基中,杂原子选自 N,杂原子数为 1~2 个,所述的 6 元杂芳基优选吡啶基(例如  或 )。

在本发明一优选实施方案中,所述的 R^1 和 R^2 的个数独立地为 1、2、3 或 4。

在本发明一优选实施方案中,所述 R^1 或 R^2 独立地位于  的邻位、间位或对位,较佳地为间位或对位。

在本发明一优选实施方案中,所述的 R^1 或 R^2 为氟、氯、溴或碘,又例如氟或氯。

在本发明一优选实施方案中,所述的 R^1 或 R^2 为未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基-O-、未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基-C(=O)-、未取代或被一个或多个 R^{1-13} 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基-C(=O)O-、未取代或被一个或多个 R^{1-14} 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基-O-C(=O)-、或、未取代或被一个或多个 R^{1-15} 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基-C(=O)NH-,其中,所述的 $C_1\sim C_6$ 烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)独立地为 $C_1\sim C_4$ 的烷基,又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,再例如甲基。

在本发明一优选实施方案中,所述的 R^1 或 R^2 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的苯基。

在本发明一优选实施方案中,相邻的两个 R^1 与 $C_6\sim C_{10}$ 芳基上直接连接的两个 C、或、相邻的两个 R^2 与 5~6 元的杂芳基上直接连接的两个 C,一起形成未取代或被一个或多个

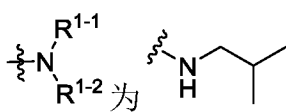
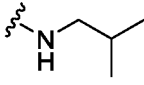
R^{1-6} 取代的 1,3-二氧戊环(例如 ,其中  的碳碳键与所述的 $C_6\sim C_{10}$ 芳基或 5~6 元

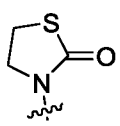
的杂芳基共用形成并环)。

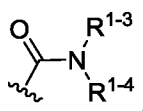
在本发明一优选实施方案中,所述的 R^{1-1} 、 R^{1-2} 、 R^{1-3} 或 R^{1-4} 中,所述的 C_1-C_6 的烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)独立地为 C_1-C_4 的烷基,又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,再例如异丁基。

在本发明一优选实施方案中,所述的 R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{1-10} 、 R^{1-11} 、 R^{1-12} 、 R^{1-13} 、 R^{1-14} 或 R^{1-15} 为氟、氯、溴或碘,又例如氟。

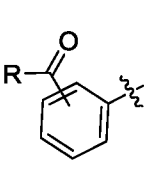
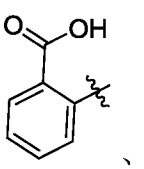
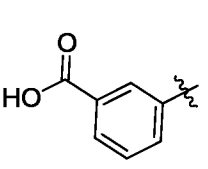
在本发明一优选实施方案中,所述的 R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{1-10} 、 R^{1-11} 、 R^{1-12} 、 R^{1-13} 、 R^{1-14} 或 R^{1-15} 为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基-O-、 C_1-C_6 烷基-C(=O)-、 C_1-C_6 烷基-C(=O)O-、或 C_1-C_6 烷基-O-C(=O)-, 其中,所述的 C_1-C_6 烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)独立地为 C_1-C_4 的烷基,又例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

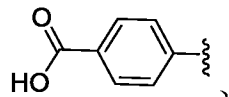
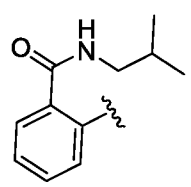
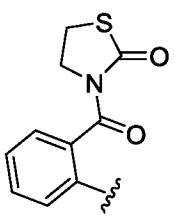
在本发明一优选实施方案中,所述的  为 。

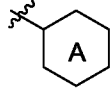
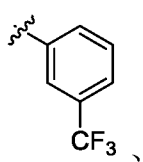
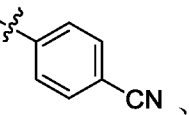
在本发明一优选实施方案中,所述的 R 为 。

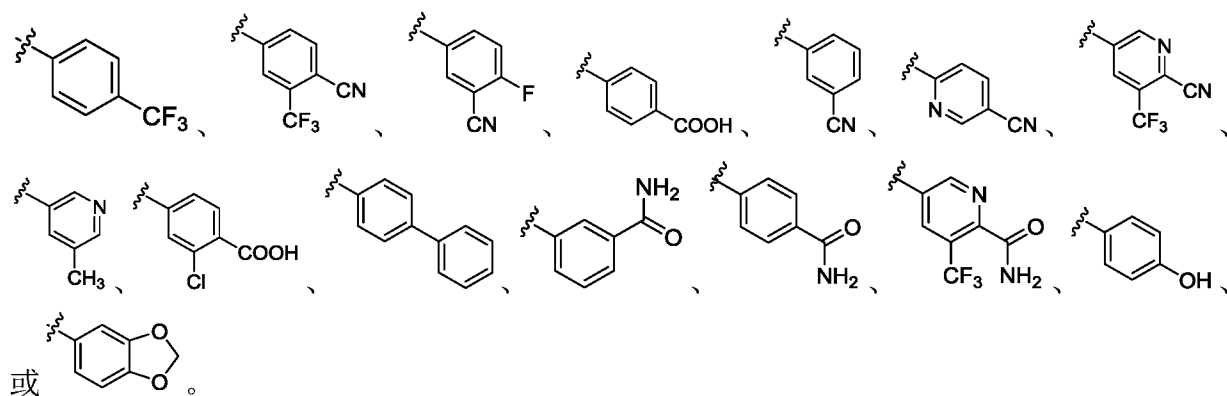
在本发明一优选实施方案中,所述的  为-CONH₂。

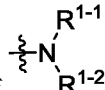
在本发明一优选实施方案中,所述的 R^1 或 R^2 为三氟甲基。

在本发明一优选实施方案中,所述的  为 、、

、、或 。

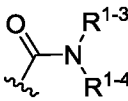
在本发明一优选实施方案中,所述的  为 、、

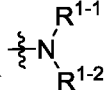


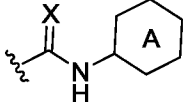
在本发明一优选实施方案中, X 为 S, R 为 -OH 或 .

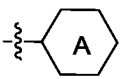
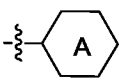
在本发明一优选实施方案中, X 为 -O-, R 为未取代或被一个或多个 R^a 取代的 $C_3\sim C_6$ 杂环烷基。

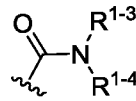
在本发明一优选实施方案中, R^1 和 R^2 独立地为卤素、-OH、-CN、-NH₂、-COOH、

、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 $C_6\sim C_{10}$ 芳基; 或者, 当取代基 R^1 或 R^2 为多个时, 相邻的两个 R^1 与 $C_6\sim C_{10}$ 芳基上直接连接的两个 C、或、相邻的两个 R^2 与 5~6 元的杂芳基上直接连接的两个 C, 一起形成未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 $C_4\sim C_6$ 环烷基、或、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 $C_3\sim C_5$ 杂环烷基。

在本发明一优选实施方案中, X 为 S; R 为 -OH 或 ; 较佳地, R 为 -OH, .

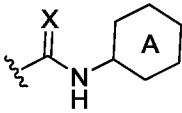
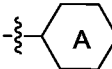
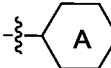
位于所述的  的间位或对位;

 为未取代或被一个或多个 R^1 取代的 $C_6\sim C_{10}$ 芳基、或、未取代或被一个或多个 R^2 取代的 5~6 元的杂芳基; 较佳地,  为未取代或被一个或多个 R^2 取代的 5~6 元的杂芳基;

R^1 和 R^2 独立地为卤素、-OH、-CN、-NH₂、-COOH、、未取代或被一个或

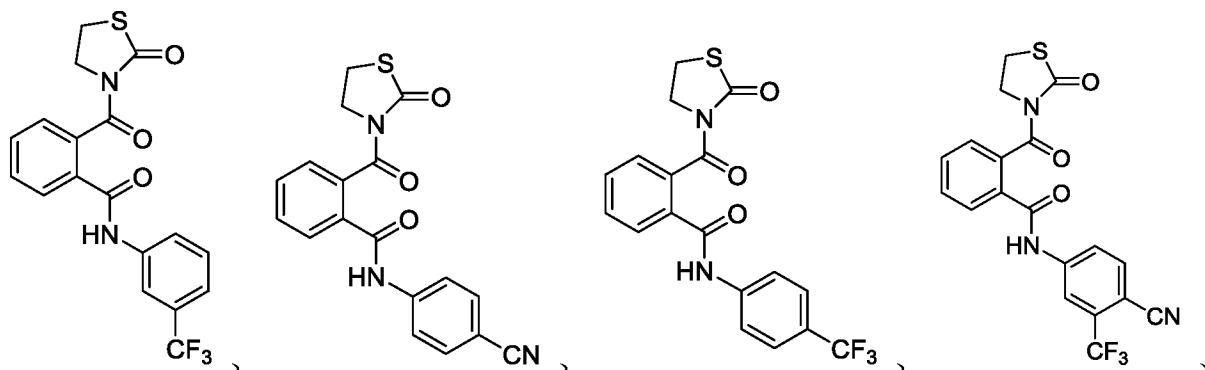
多个 R^{1-7} 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 $C_6\sim C_{10}$ 芳基；或者，当取代基 R^1 或 R^2 为多个时，相邻的两个 R^1 与 $C_6\sim C_{10}$ 芳基上直接连接的两个 C、或、相邻的两个 R^2 与 5~6 元的杂芳基上直接连接的两个 C，一起形成未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 $C_4\sim C_6$ 环烷基、或、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 $C_3\sim C_5$ 杂环烷基。

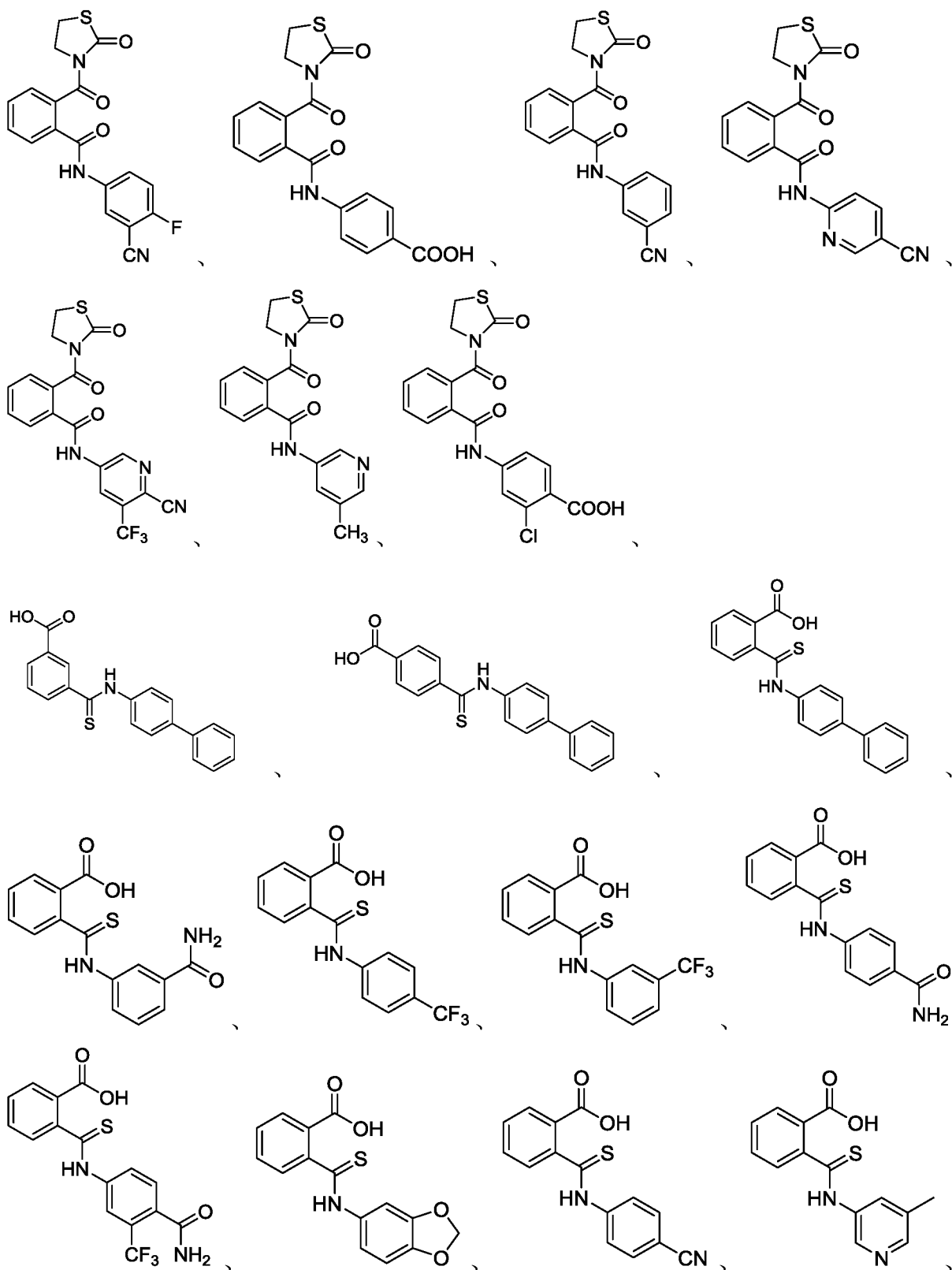
在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物中某些取代基的定义可如下所述，未提及的取代基的定义均如上任一方案所述：

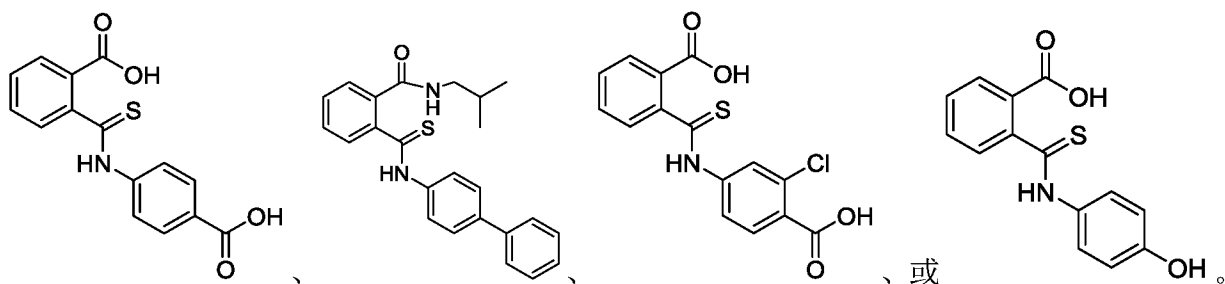
X 为 O；R 为未取代或被一个或多个 R^a 取代的 $C_3\sim C_5$ 杂环烷基；较佳地  位于所述的  的邻位；
 为未取代或被一个或多个 R^1 取代的 $C_6\sim C_{10}$ 芳基、或、未取代或被一个或多个 R^2 取代的 5~6 元的杂芳基；较佳地， 为未取代或被一个或多个 R^2 取代的 5~6 元的杂芳基；

R^1 和 R^2 独立地为卤素、-CN、-COOH、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 $C_6\sim C_{10}$ 芳基；或者，当取代基 R^1 或 R^2 为多个时，相邻的两个 R^1 与 $C_6\sim C_{10}$ 芳基上直接连接的两个 C、或、相邻的两个 R^2 与 5~6 元的杂芳基上直接连接的两个 C，一起形成未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 $C_4\sim C_6$ 环烷基、或、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 $C_3\sim C_5$ 杂环烷基；较佳地， R^1 和 R^2 独立地为卤素、-CN、-COOH、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基。

在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物优选下列任一化合物：







由此，在本说明书通篇中，本领域技术人员可对所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药中所述基团及其取代基进行选择，以提供稳定的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐，包括但不限于本发明的实施例中所述的化合物。

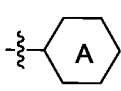
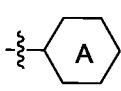
本发明还包括同位素标记的本发明所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药，其中一个或多个原子被一个或多个具有特定原子质量或质量数的原子取代。可以掺入本发明化合物中的同位素的实例包括但不限于氢，碳，氮，氧，氟，硫和氯的同位素（例如 ^2H ， ^3H ， ^{13}C ， ^{14}C ， ^{15}N ， ^{18}O ， ^{17}O ， ^{18}F ， ^{35}S 和 ^{36}Cl ）。同位素标记的本发明化合物可用于化合物及其前药和代谢物的组织分布的测定；用于此类测定的优选同位素包括 ^3H 和 ^{14}C 。此外，在某些情况下，用较重的同位素（例如氘（ 2H 或 D ））取代可以提供增加的代谢稳定性，这提供了治疗优势，例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求。

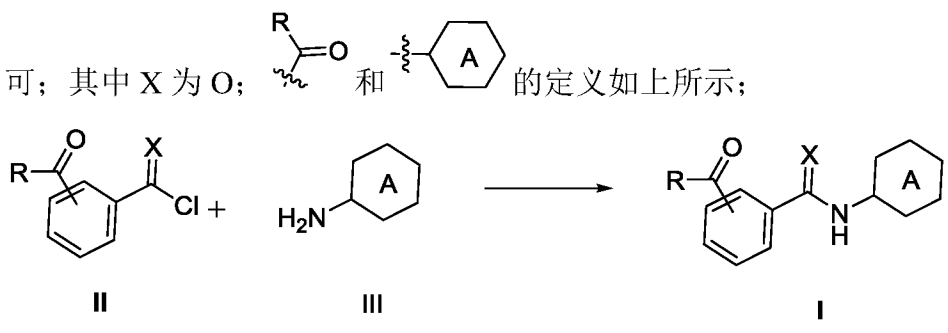
本发明的同位素标记的化合物通常可以根据本文所述的方法通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。

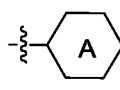
本发明所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药可通过包括与化学领域公知方法相似的方法合成，其步骤和条件可参考本领域类似反应的步骤和条件，特别是根据本文说明进行合成。起始原料通常是来自商业来源，例如 Aldrich 或可使用本领域技术人员公知的方法（通过 SciFinder、Reaxys 联机数据库得到）容易地制备。

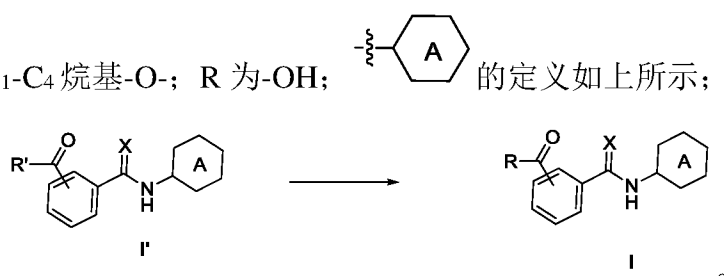
本发明中，所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物，也可以通过已制备得到的所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物，采用本领域常规方法，经外周修饰进而得到其他所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物。

本发明提供了一种所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物的制备方法，其为方案一或方案二；其中，方案一包括如下步骤：在有机溶剂中，将如式 II 所示的化合物与如式

III 所示的化合物进行如下所示的酰胺化反应, 得到所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物即可; 其中 X 为 O;  和  的定义如上所示;



方案二包括如下步骤, 在水和有机溶剂中, 在碱存在下, 将如式 I' 所示的化合物进行如下所示的水解反应, 得到所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物即可; 其中 X=S; R' 为 C₁-C₄ 烷基-O-; R 为 -OH;  的定义如上所示;



方案一中, 所述的有机溶剂可为本领域该类反应中常规的有机溶剂, 本发明中较佳地为环醚类溶剂 (例如四氢呋喃)。

方案一中, 所述的有机溶剂的用量可不做具体限定, 以不影响反应即可; 本发明中, 所述的式 II 所示的化合物与所述的有机溶剂的质量体积比较佳地为 0.01 g/mL ~0.2g/mL (例如 0.04 g/mL ~0.05g/mL)。

方案一中, 所述的如式 II 所示的化合物与所述的如式 III 所示的化合物的摩尔比可为本领域该类反应中常规的摩尔比, 本发明中所述的如式 II 所示的化合物与所述的如式 III 所示的化合物的摩尔比较佳地为 2:1~1:1。

方案一中, 所述的酰胺化反应的温度可为本领域该类反应中常规的温度, 本发明中较佳地为室温 (10°C~30°C)。

方案一中, 所述酰胺化反应的进程可以采用本领域中的常规监测方法 (例如 TLC 或 NMR) 进行监测, 一般以所述的如式 II 所示的化合物消失或不再反应时为反应终点。

方案二中, R' 中的 C₁-C₄ 的烷基可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 又例如甲基。

方案二中, 所述的有机溶剂可为本领域该类反应中常规的有机溶剂, 本发明中较佳地为环醚类溶剂 (例如四氢呋喃)。

方案二中, 所述的碱可为本领域该类反应中常规的碱, 本发明中较佳地为碱金属氢

氧化物（例如氢氧化锂）。

方案二中，所述的有机溶剂的用量可不做具体限定，以不影响反应即可；本发明中，所述的式 I' 所示的化合物与所述的有机溶剂的质量体积比较佳地为 0.01 g/mL ~0.2g/mL（例如 0.1 g/mL ~0.2g/mL）。

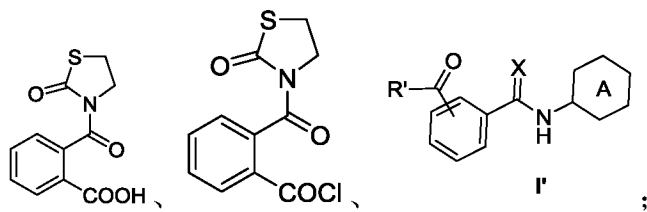
方案二中，所述的碱与所述的水的质量体积比较佳地为 0.01 g/mL ~0.2g/mL（例如 0.1 g/mL ~0.2g/mL）。

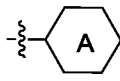
方案二中，所述的碱与所述的如式 I' 所示的化合物的摩尔比可为本领域该类反应中常规的摩尔比，本发明中所述的碱与所述的如式 I' 所示的化合物的摩尔比较佳地为 4:1~1:1。

方案二中，所述的水解反应的温度可为本领域该类反应中常规的温度，本发明中较佳地为室温（10℃~30℃）。

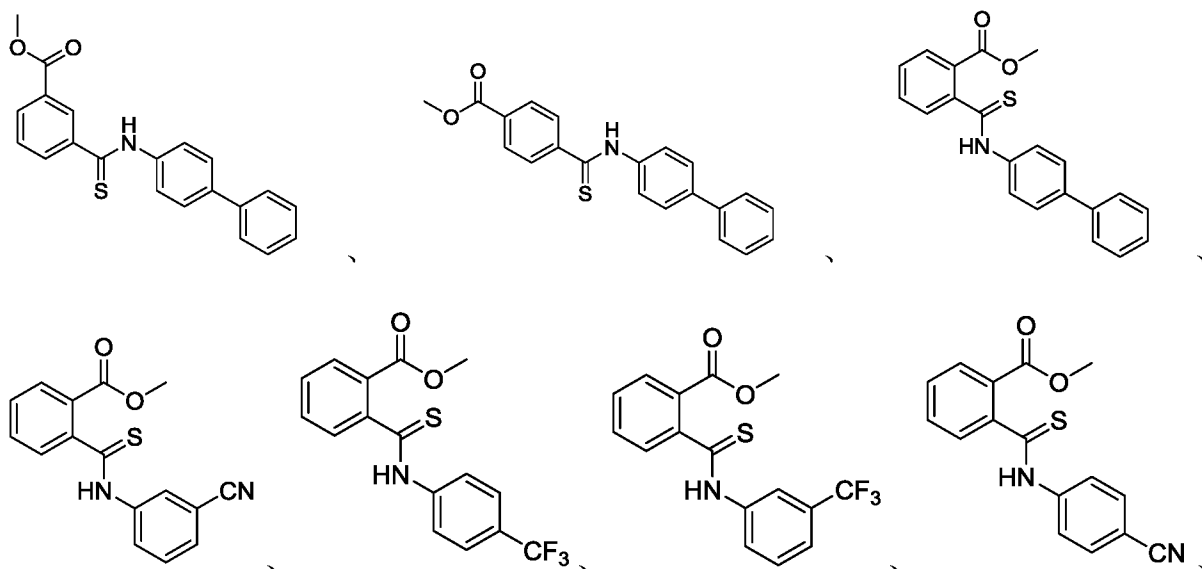
方案二中，所述水解反应的进程可以采用本领域中的常规监测方法（例如 TLC 或 NMR）进行监测，一般以所述的如式 I' 所示的化合物消失或不再反应时为反应终点。

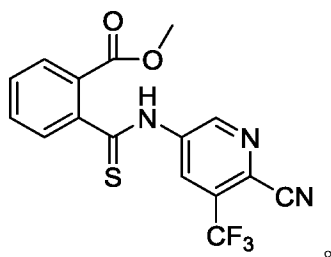
本发明还提供了如下所示的化合物：



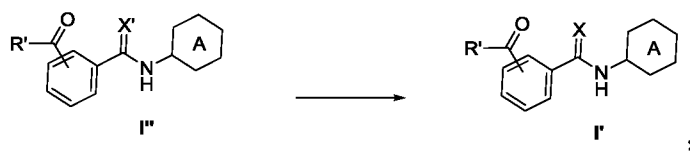
其中，X 为 S，R' 和  的定义如上所示。

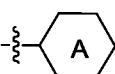
所述的如式 I' 所示的化合物可为如下任一结构：





本发明提供了一种所述的如式 I' 所示的化合物的制备方法，其包括如下步骤：在有机溶剂中，将如式 I'' 所示的化合物与硫化试剂进行如下所示的硫化反应，得到所述的如式 I' 所示的化合物即可；



其中，X' 为 O；X、R' 和  的定义如上所示。

所述的硫化反应中，所述的有机溶剂可为本领域该类反应中常规的有机溶剂，本发明中较佳地为芳烃类溶剂（例如甲苯）。

所述的硫化反应中，所述的硫化试剂可为本领域该类反应中常规的硫化试剂，本发明中较佳地为劳森试剂。

所述的硫化反应中，所述的有机溶剂的用量可不做具体限定，以不影响反应即可；本发明中，所述的如式 I'' 所示的化合物与所述的有机溶剂的质量体积比较佳地为 0.01 g/mL ~ 0.2 g/mL（例如 0.1 g/mL）。

所述的硫化反应中，所述的如式 I'' 所示的化合物与所述的硫化试剂的摩尔比可为本领域中常规的摩尔比，本发明中所述的如式 I'' 所示的化合物与所述的硫化试剂的摩尔比较佳地为 1:1~1:3（例如 1:2）。

所述的硫化反应中，所述的硫化反应的温度可为本领域该类反应中常规的温度，本发明中较佳地为 100°C ~ 120°C。

所述的硫化反应中，所述硫化反应的进程可以采用本领域中的常规监测方法（例如 TLC 或 NMR）进行监测，一般以所述的如式 I'' 所示的化合物消失或不再反应时为反应终点。

本发明还提供了一种药物组合物，其包含所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药，和至少一种药用辅料。所述药物组合物还可以包含一种或多种

另外的活性成分。举例来说，这种药物组合物可以包含一种或多种另外的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药。作为另外一种选择或除此之外，所述药物组合物还可以例如包含除如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药以外的一种或多种活性成分。

在本发明一优选实施方案中，所述的药物组合物还包括胶原、壳聚糖及透明质酸中的一种或多种形成的复合支架；应用于诱导间充质干细胞分化软骨细胞。

在本发明一优选实施方案中，所述的药物组合物还可包括适于配制用于关节内递送的组分；所述的用于关节内递送的组分包括但不限于：血管生成素样 3 蛋白 (ANGPTL3) 或其软骨形成变体，口服鲑降钙素，SD-6010 (iNOS 抑制剂)，维生素 D3 (胆碱钙化醇)，胶原蛋白水解物，FGF18，BMP7，鳄梨大豆未皂化物 (ASU) 和透明质酸中的一种或多种。ANGPTL3 在 WO/2011/008773 (以其整体并入本文) 中更详细地描述。

在所述的药物组合物中，所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药的剂量，可为治疗有效量。

本发明所述化合物、药物组合物或药物的有效量可通过常规实验容易的测定，最有效和方便的给药途径以及最适当的制剂也可通过常规实验测定。

所述的药用辅料可为药物生产领域中广泛采用的那些辅料。辅料主要用于提供一个安全、稳定和功能性的药物组合物，还可以提供方法，使受试者接受给药后活性成分以所期望速率溶出，或促进受试者接受组合物给药后活性成分得到有效吸收。所述的药用辅料可以是惰性填充剂，或者提供某种功能，例如稳定该组合物的整体 pH 值或防止组合物活性成分的降解。所述的药用辅料可以包括下列辅料中的一种或多种：粘合剂、助悬剂、乳化剂、稀释剂、填充剂、成粒剂、胶粘剂、崩解剂、润滑剂、抗粘着剂、助流剂、润湿剂、胶凝剂、吸收延迟剂、溶解抑制剂、增强剂、吸附剂、缓冲剂、螯合剂、防腐剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

可作为药学上可接受辅料的物质包括，但并不限于，离子交换剂，铝，硬脂酸铝，卵磷脂，血清蛋白，如人血清蛋白，缓冲物质如磷酸盐，甘氨酸，山梨酸，山梨酸钾，饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物，水，盐或电解质，如硫酸鱼精蛋白，磷酸氢二钠，磷酸氢钾，氯化钠，锌盐，胶体硅，三硅酸镁，聚乙烯吡咯烷酮，聚丙烯酸酯，蜡，聚乙烯-聚氧丙烯-阻断聚合体，羊毛脂，糖，如乳糖，葡萄糖和蔗糖；淀粉如玉米淀粉和土

豆淀粉；纤维素和它的衍生物如羧甲基纤维素钠，乙基纤维素和乙酸纤维素；树胶粉；麦芽；明胶；滑石粉；辅料如可可豆脂和栓剂蜡状物；油如花生油，棉子油，红花油，麻油，橄榄油，玉米油和豆油；二醇类化合物，如丙二醇和聚乙二醇；酯类如乙基油酸酯和乙基月桂酸酯；琼脂；缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝；海藻酸；无热原的水；等渗盐；林格(氏)溶液；乙醇，磷酸缓冲溶液，和其他无毒的合适的润滑剂如月桂硫酸钠和硬脂酸镁，着色剂，释放剂，包衣衣料，甜味剂，调味剂和香料，防腐剂和抗氧化剂。

本发明的药物组合物可根据公开的内容使用本领域技术人员已知的任何方法来制备。例如，常规混合、溶解、造粒、乳化、磨细、包封、包埋或冻干工艺。

本发明的化合物的医药剂型可以以速释、控释、缓释或靶药物释放系统形式提供。例如，常用剂型包括溶液和悬浮液、(微)乳液、软膏、凝胶和贴片、脂质体、片剂、糖衣药丸、软壳或硬壳胶囊、栓剂、胚珠、植入物、非晶形或结晶粉末、气溶胶和冻干制剂。视所用的给药途径而定，可能需要特殊装置来施用或给予药物，例如注射器和针、吸入器、泵、注射笔、涂药器或专用瓶(Specialflask)。药物剂型常常由药物、赋形剂和容器/密封系统组成。可将一种或多种赋形剂(又称为非活性成分)添加到本发明的化合物中来改善或促进药物的制造、稳定性、给药和安全性，并且可提供获得所需药物释放曲线的方法。因此，添加到药物中的赋形剂类型可视各种因素而定，例如药物的物理和化学特性、给药途径和制备步骤。在该领域中存在药用赋形剂并且包括各种药典中所列的那些。(参见美国药典(U.S. Pharmacopeia, USP)、日本药典(Japanese Pharmacopoeia, JP)、欧洲药典(European Pharmacopoeia, EP)和 英国药典(British pharmacopoeia, BP)；美国食品与药品管理局(the U.S. Food and Drug Administration, www.fda.gov)药物评价与研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CEDR)出版物，例如《非活性组分指南》(Inactive Ingredient Guide, 1996)；Ash 和 Ash 编写的《药物添加剂手册》(Hand book of Pharmaceutical Additives, 2002, 联合信息资源公司(Synapse Information Resources, Inc., Endicott NY; etc.)。

本发明化合物的药物剂型可通过本领域中熟知的任一种方法来制造，例如通过常规混合、筛分、溶解、熔化、造粒、制造糖衣药丸、压片、悬浮、挤压、喷雾干燥、研磨、乳化、(纳米/微米级)囊封、包埋或冻干工艺。如上文所述，本发明的组合物可包括一种或一种以上生理学上可接受的非活性成分，这些非活性成分会促进活性分子被加工成用于医药用途的制剂。

本发明所述的药物组合物可以任何形式给药，包括注射（关节腔）、粘膜、局部或胃肠外（输注、注射、植入、皮下、肌肉）给药。本发明的药物组合物还可以是控释或延迟释放剂型（例如脂质体或微球）。局部用制剂的实例包括但不限于乳剂、凝胶剂、软膏

剂、乳膏剂、贴剂、糊剂、泡沫剂、洗剂、滴剂或血清制剂。胃肠外给药的制剂实例包括但不限于注射用溶液、可以溶解或悬浮在药学上可接受载体中的干制剂、注射用悬浮液和注射用乳剂。所述的药物组合物的其它合适制剂的实例包括但不限于适于胃肠外给药的液体剂型。

液体形式制剂包括溶液，悬浮液和乳液，例如水或水/丙二醇溶液。对于注射，液体制剂可以在聚乙二醇水溶液中配制成溶液。

适合使用的水溶液可以通过将活性组分溶解在水中并根据需要加入合适的着色剂，稳定剂和增稠剂来制备。适合使用的水性悬浮液可以通过将细碎的活性组分用粘性材料分散在水中来制备，所述粘性材料例如天然或合成树胶，树脂，甲基纤维素，羧甲基纤维素钠，羟丙基甲基纤维素，海藻酸钠，聚乙烯吡咯烷酮，黄耆胶和阿拉伯树胶，以及分散剂或润湿剂，例如天然存在的磷脂（例如，卵磷脂），环氧乙烷与脂肪酸的缩合产物（例如，聚氧乙烯硬脂酸酯），环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物（例如，十七烷基氧基乙醇），环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯（例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯）的缩合产物，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物（例如，聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯）。

含水悬浮液还可含有一种或多种防腐剂，例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯，一种或多种着色剂，一种或多种调味剂和一种或多种甜味剂，例如蔗糖，阿斯巴甜或糖精。可以调整制剂的渗透压。

本发明还提供了所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或如上所述的药物组合物在制备蛋白多糖(AggreCAN)、II 型胶原(Collagen II)和 Sox9 中的一种或多种诱导剂中的应用。所述的“蛋白多糖(AggreCAN)、II 型胶原(Collagen II)和 Sox9 中的一种或多种诱导剂”可通过蛋白多糖(AggreCAN)、II 型胶原(Collagen II)和 Sox9 中的一种或多种诱导间充质干细胞向软骨细胞分化。

在本发明一优选实施方案中，所述的诱导剂为药物。

本发明还提供了所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或如上所述的药物组合物在制备药物中的应用。

在本发明一优选实施方案中，所述的药物是指可用于治疗或预防与诱导间充质干细胞向软骨细胞分化作用有关的疾病的药物；所述的疾病优选：关节炎或关节损伤，例如类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、强直性脊柱炎、多关节型幼年特发性关节炎、骨质疏

松症、或骨关节炎等；所述的诱导间充干细胞向软骨细胞分化是指通过蛋白多糖 (Aggrecan)、II 型胶原(Collagen II)和 Sox9 中的一种或多种诱导间充干细胞向软骨细胞分化。

在本发明一优选实施方案中，所述的诱导剂用于在体外扩增培养物中的软骨细胞群；可以进行自体或同种异体软骨细胞移植。移植可任选地与治疗一起同时施用，所述治疗包括施用本发明所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或如上所述的药物组合物。在这些方法中，例如，软骨细胞可以从受损关节的未受损的小承重区域通过关节镜进行收获，并且可以在本发明所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或如上所述的药物组合物存在下培养，以在移植前增加细胞数量。然后将膨胀的培养物与本发明所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或如上所述的药物组合物混合，并置于关节空间中或直接放入缺损中。

本发明还提供了一种改善哺乳动物的关节炎或关节损伤的方法，该方法包括向哺乳动物的关节施用有效剂量的所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药或如上所述的药物组合物。所述的疾病优选：关节炎或关节损伤，例如类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、强直性脊柱炎、多关节型幼年特发性关节炎、骨质疏松症、或骨关节炎等。

本文提供了一种诱导间充质干细胞分化为软骨细胞的方法，该方法包括使间充质干细胞接触足够量的所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药或如上所述的药物组合物。

所述的软骨细胞产生并维持由胶原蛋白和蛋白多糖组成的软骨基质。软骨细胞来源于间充质干细胞 (MSC) 的分化。MSC 是多能干细胞，其可以分化成几种不同类型的细胞，包括但不限于成骨细胞，软骨细胞和脂肪细胞。分化是由较不特化的细胞类型形成的特化细胞类型的过程，例如来自 MSC 的软骨细胞。

本发明所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或如上

所述的药物组合物可以通过直接注射到关节的滑液中，全身给药（口服或静脉内）或直接注射到软骨缺损中，单独使用或与合适的载体复合以延长蛋白质的释放。

本发明所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或如上所述的药物组合物可以与骨膜或软骨膜移植物组合使用，所述骨膜或软骨膜移植物含有可以形成软骨和/或有助于将移植的软骨细胞或其前体细胞保持在适当位置的细胞。本发明的所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或如上所述的药物组合物可用于与关节的灌洗，骨髓的刺激，磨损关节成形术，软骨下钻孔或软骨下骨的微骨折一起修复软骨损伤。另外，在由于施用本发明的所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或如上所述的药物组合物而导致软骨生长之后，可能需要额外的手术治疗以使新形成的软骨表面适当地轮廓化。在一些实施方案中，药物组合物可以配制用于关节内递送。

定义和一般术语

除非另外说明，本发明所使用的所有科技术语具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。

除非另外说明，应当应用本文所使用的下列定义。出于本发明的目的，化学元素与元素周期表 CAS 版，和《化学和物理手册》，第 75 版，1994 一致。此外，有机化学一般原理可参考"Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:1999, 和"March's Advanced Organic Chemistry" by Michael B.Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, New York: 2007 中的描述，其全部内容通过引用并入本文。

术语“包括”为开放式表达，即包括本发明所指明的内容，但并不排除其他方面的内容。

一般而言，术语“取代的”表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。进一步地，当该基团被 1 个以上所述取代基取代时，所述取代基之间是相互独立，即，所述的 1 个以上的取代基可以是互不相同的，也可以是相同的。除非其他方面表明，一个取代基团可以在被取代基团的各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不只一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代，那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。

在本发明的各部分，描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时，针对该

基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如，如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”，则应该理解，该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

本发明中，“卤”、“卤素”或“卤代”各自独立地为氟、氯、溴或碘（例如氟或氯）。

术语“烷基”意指包括具有指定碳原子数目的支链和直链的饱和脂族烃基。例如， C_1 - C_6 ，如在“ C_1 - C_6 烷基”中定义为包括在直链或者支链结构中具有 1、2、3、4、5、或者 6 个碳原子的基团。例如，“ C_1 - C_6 烷基”具体包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、戊基、和己基等等。

在一些具体的结构中，当烷基基团清楚地表示为连接基团时，则该烷基基团代表连接的亚烷基基团，例如，基团“卤代- (C_1 - C_6 烷基)”中的 C_1 - C_6 烷基应当理解为 C_1 - C_6 亚烷基。

术语“亚烷基”表示从饱和的直链或支链烃基中去掉两个氢原子所得到的饱和的二价烃基基团。亚烷基基团的实例包括亚甲基(- CH_2 -)，亚乙基(包括- CH_2CH_2 -或- $CH(CH_3)$ -)，亚异丙基(包括- $CH(CH_3)CH_2$ -或- $C(CH_3)_2$ -)等等。

术语“环烷基”是指饱和单环、多环或者桥接碳环取代基。环烷基基团的实例包括，但并不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基，等等；其中，所述的 C_3 - C_6 环烷基，具有 3-6 个碳原子的环，包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

术语“杂环烷基”表示含有 1-4 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-10 元饱和杂环系统的基团。在包含一个或多个氮原子的杂环烷基基团中，连接点可以是碳或氮原子，只要化合价许可。杂环烷基基团或者可以是单环的（“单环的杂环烷基”）或者是融合的、桥联的或螺的环系统（例如二环系统（“二环的杂环烷基”））并且是饱和的。杂环烷基二环的环系统可以在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。环中- CH_2 -基团可以任选地被- $C(=O)$ -替代。环的硫原子可以任选地被氧化成 S-氧化物。环的氮原子可以任选地被氧化成 N-氧化物。在此定义范围内的杂环烷基包括但不限于：氮杂环丁基、环氧丙烷基、硫杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、二氧戊环基、哌啶基、四氢吡喃基、硫化环戊烷基、哌嗪基、吗啉基、氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、以及硫杂环庚烷基。杂环基中- CH_2 -基团被- $C(=O)$ -取代的实例包括，但不限于，2-氧代吡咯烷基、2-哌啶酮基、3-吗啉酮基、3-硫代吗啉酮基和氧代四氢嘧啶基等。

术语“芳基”是指具有 6-14 个环原子以及提供在芳香族环系统中的零个杂原子单环的或多环的（例如，二环的或三环的） $4n+2$ 芳香族环系统（例如，在循环阵列中具有 6，10，或 14 个共享的 p 电子）的基团（“ C_6 - C_{14} 芳基”）。上述芳基单元的实例包括苯基、

萘基、菲基、或者蒽基。

术语“杂芳基”是指具有环碳原子以及提供在该芳香族环系统中的 1-4 个环杂原子（其中每个杂原子独立地选自氮、氧以及硫）的 5-10 元单环的或二环的 $4n+2$ 芳香族环系统（例如，在循环阵列中具有 6 或 10 个共享的 p 电子）的基团（“5-10 元杂芳基”）。在此定义范围内的杂芳基包括但不限于：吡啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡咯基、苯并三唑基、呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、噻吩基、异噻吩基、噻吩基、异噻吩基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四氢噻吩。

术语“卤代烷基”表示卤素任意位置取代的烷基。由此，“卤代烷基”包含以上卤素和烷基的定义。

本领域技术人员可以理解，根据本领域中使用的惯例，本申请描述基团的结构式中所使用的“”是指，相应的基团通过该位点与化合物中的其它片段、基团进行连接。

另外，需要说明的是，除非以其他方式明确指出，在本发明中所采用的描述方式“…独立地为”应做广义理解，是指所描述的各个个体之间是相互独立的，可以独立地为相同或不同的具体基团。更详细地，描述方式“…独立地为”既可以是指在不同基团中，相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响；也可以表示在相同的基团中，相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

在此描述的化合物可以包含一个或多个非对称中心，并且从而能以多种异构体形式存在，例如，对映体和/或非对映体。例如，在此描述的化合物可以处于单一的对映体、非对映体或几何异构体的形式，或可以处于立体异构体的混合物形式，包括外消旋混合物以及包含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可以通过本领域的技术人员已知的方法从混合物中分离出来，包括手性高压液相色谱法（HPLC）以及手性盐的形成和结晶；或优选的异构体可以通过不对称合成来制备。参见，例如，Jacques 等人，对映体、外消旋体和解决方案（Enantiomers, Racemates and Resolutions）（Wiley Interscience，纽约，1981）；Wilen 等人，四面体（Tetrahedron）33：2725(1977)；Eliel，碳化合物的立体化学（Stereochemistry of Carbon Compounds）（McGraw-Hill，NY，1962）；以及 Wilen，拆分剂和光学分辨率表（Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions）p.268（E. L. Eliel 编辑，巴黎圣母院大学出版社（Univ. of Notre Dame Press）），巴黎圣母院（Notre Dame），在 1972）。另外，本发明涵盖如在此描述的呈单一的异构体（基本上不含其他异构体）的化合物，并且可替代地，呈多种异构体的混合物。

“立体异构体”是指具有相同化学构造，但原子或基团在空间上排列方式不同的化

合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体(旋转异构体)、几何异构体(顺/反)异构体、阻转异构体,等等。

“对映异构体”是指一个化合物的两个不能重叠但互成镜像关系的异构体。

“非对映异构体”是指有两个或多个手性中心并且其分子不互为镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质,如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体混合物可通过高分辨分析操作如电泳和色谱,例如 HPLC 来分离。

本发明所使用的立体化学定义和规则一般遵循 S.P.Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., “Stereo chemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。

本发明公开化合物的任何不对称原子(例如,碳等)都可以以外消旋或对映体富集的形式存在,例如(R)-、(S)-或(R,S)-构型形式存在。在某些实施方案中,各不对称原子在(R)-或(S)-构型方面具有至少 0%对映体过量,至少 60%对映体过量,至少 70%对映体过量,至少 80%对映体过量,至少 90%对映体过量,至少 95%对映体过量,或至少 99%对映体过量。

所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体,对映异构体,非对映异构体,例如,通过色谱法和/或分步结晶法。

术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的可通过低能垒(low energy barrier)互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的(如在溶液中),则可以达到互变异构体的化学平衡。例如,质子互变异构体(proton tautomer)(也称为质子转移互变异构体(prototropic tautomer))包括通过质子迁移来 进行的互相转化,如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体(valence tautomer)包括通过一些成键电子的重组来进行的互相转化。酮-烯醇互变异构的具体实例是戊烷-2,4-二酮和 4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的互变。互变异构的另一个实例是酚-酮互变异构。酚-酮互变异构的一个具体实例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的互变。除非另外指出,本发明化合物的所有互变异构体形式都在本发明的范围之内。

在本发明中所使用的术语“药学上可接受的”,是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言,它们在可靠的医学判断的范围之内,适用于与人类和动物的组织接触使用,而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”表示由适宜的非毒性有机酸、无机酸、有机碱或无机碱与化合物 I 形成的盐，其保留化合物 I 的生物活性。所述的有机酸可为本领域常规的能成盐的各种有机酸，优选甲磺酸、对甲苯磺酸、马来酸、富马酸、柠檬酸、酒石酸、苹果酸、乳酸、甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、草酸、丁二酸、苯甲酸、羟乙基磺酸、萘磺酸和水杨酸中的一种或多种。所述的无机酸可为本领域常规的能成盐的各种无机酸，优选盐酸、硫酸和磷酸中的一种或多种。所述的有机碱可为本领域常规的能成盐的各种有机碱，优选吡啶类、咪唑类、吡嗪类、吡咯类、嘌呤类、叔胺类和苯胺类中的一种或多种。所述的叔胺类有机碱优选三乙胺和/或 N,N-二异丙基乙胺。所述的苯胺类有机碱优选 N,N-二甲基苯胺。所述的吡啶类有机碱优选吡啶、甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶和 2-甲基-5-乙基吡啶中的一种或多种。所述的无机碱可为本领域常规的能成盐的各种无机碱，优选碱金属氢化物、碱金属的氢氧化物、碱金属的烷氧化物、碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸铯、碳酸氢钾和碳酸氢钠中的一种或多种。所述的碱金属氢化物优选氢化钠和/或氢化钾。所述的碱金属的氢氧化物优选氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化锂中的一种或多种。所述的碱金属的烷氧化物优选甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾和叔丁醇钠中的一种或多种。

本发明的“药学上可接受的盐”可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。一般地，优选醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水介质。

除了盐的形式，本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转成本发明的化合物。可在体内转化以提供生物活性物质（即式 I 所示苯甲酰胺类化合物）的任何化合物是在本发明的范围和主旨内的前药。例如，含有羧基的化合物可形成生理上可水解的酯，其通过在体内水解以得到式 I 所示化合物本身而充当前药。所述前药优选口服给药，这是因为水解在许多情况下主要在消化酶的影响下发生。当酯本身具有活性或水解发生在血液中时，可使用肠胃外给药。此外，前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚 (^3H)，碘-125 (^{125}I) 或 C-14 (^{14}C)。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

本发明所使用的术语“代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所

得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定，其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化，还原，水解，酰氨化，脱酰氨作用，酯化，脱脂作用，酶裂解等等方法得到。相应地，本发明包括化合物的代谢产物，包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

本发明的如式 I 所示的化合物和其盐意图包括所有固态形式的如式 I 化合物和其盐。如式 I 化合物和其盐还意图涵盖所有溶剂化（例如水合）和非溶剂化形式的式 I 化合物和其盐。

本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括，但并不限于，水，异丙醇，乙醇，甲醇，二甲亚砜，乙酸乙酯，乙酸和氨基乙醇。术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

本发明的“酯”是指含有羟基或羧基的化合物形成的体内可水解的酯。这样的酯是，例如在人或动物体内水解产生母体醇或酸的药学上可接受的酯。本发明式 I 化合物含有羧基，可以与适当的基团形成体内可水解的酯，这样的基团包括，但不限于，烷基、芳基烷基等。

如本文所用的，“哺乳动物”是指被分类为哺乳动物的任何哺乳动物，包括人，驯养动物和农畜，以及动物园、竞技或宠物动物，如牛(例如母牛)、马、狗、绵羊、猪、兔、山羊、猫等。

“治疗有效量或剂量”或“治疗上足够量或剂量”或“有效或足够量或剂量”是指产生治疗效果的剂量。确切的剂量将取决于治疗的目的，并且本领域技术人员可以使用已知技术确定（参见，例如，Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3,1992); Lloyd, *The Pharmaceutical, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); 和 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins)。

“治疗”，“治疗”加“改善”和“改善”是指在治疗或改善损伤，病理，病症或症状（例如疼痛）方面的任何成功标志，包括任何目标或主观参数，如缓解；减轻症状；减少症状或病症的频率或持续时间；或者，在某些情况下，预防症状或病症的发作。症状的治疗或改善可以基于任何客观或主观参数；包括例如身体检查的结果。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：该苯甲酰胺类化合物对于蛋白多糖(AggreCan)、II型胶原(Collagen II)和 Sox9 中的一种或多种具有较好的诱导表达活性；具有诱导刺激间充质干细胞(MSC)分化成软骨细胞，修复软骨的作用。

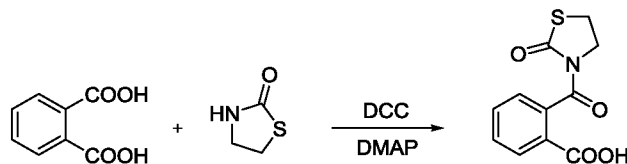
具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

下述实例中，室温是指 10-30℃；过夜是指 8-15 小时，例如 12 小时；eq 是指当量；溶剂比例如 PE:EA 是指体积比；Lawessons reagent 是指劳森试剂。

实施例 1

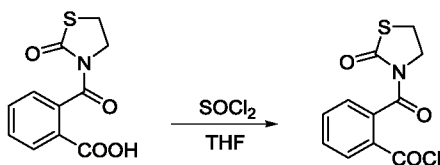
2-(2-氧代噻唑烷-3-羧基)苯甲酸的合成：



取 10.0 g(60.0 mmol)邻苯二甲酸于 250 ml 单颈瓶中，加 150 ml 二氯甲烷，搅拌使其溶解，加入二环己基碳二亚胺(13.6 g, 66.0 mmol)，4-二甲氨基吡啶(8 g, 66.0 mmol)，室温搅拌 30 min。加入 1,3-四氢噻唑-2-酮(5.4 g, 54.0 mmol)，室温搅拌 24 h。抽滤，弃去滤饼，减压浓缩除去滤液中的溶剂。得浅黄色固体，加入约 80 mL 5% NaOH 水溶液使其溶解，将水相转移至分液漏斗中，加 80 ml 二氯甲烷萃取，弃去有机相。重复六至七次，洗掉反应中的杂质和未反应的原料。水相用 1 N HCl 调 pH 至 2-3，析出白色固体，抽滤，干燥得白色固体 4.5 g，产率 33.3%。

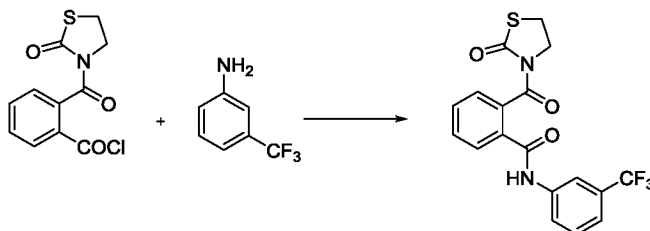
MS-:250.03；¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ:13.23(s, 1H, -COOH), 7.91 (dd, 1H, Ar-H), 7.63 (td, 1H, Ar-H), 7.52 (td, 1H, Ar-H), 7.35(dd, 1H, Ar-H), 4.23-4.06 (m, 2H, -SCH₂), 3.47-3.43(m, 2H, -NCH₂)ppm。

2-(2-氧代噻唑烷-3-羧基)苯甲酰氯的合成：



取 4.5 g(17.91 mmol)上一步产物于 250 ml 单口瓶, 加 100 ml 四氢呋喃(分子筛干燥), 缓慢滴加 4.26g (35.82 mmol) 氯化亚砷, 加两滴 DMF 催化反应。加热至回流, 搅拌 6 h。减压浓缩除去溶剂和未反应完的氯化亚砷, 得棕褐色油状物 4.7 g, 产率 97.9%。(反应中注意避免水分进入反应体系, 反应完马上投下一步反应。)

2-(2-氧代噻唑烷-3-羰基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺的合成:

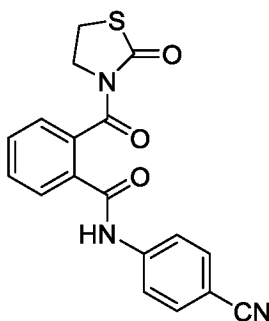


将上一步产物(4.7 g, 17.54 mmol)溶于 100 ml 四氢呋喃中, 加入 2.8 g 间三氟甲基苯胺, 室温搅拌 1 h, 抽滤, 滤饼为未反应完的间三氟甲基苯胺, 滤液旋干, DCM:MeOH=50:1 柱层析得黄色油状物 0.5 g, 此时产物中含有较多 1,3-四氢噻唑-2-酮, PE:EA=5:1 继续柱层析得白色固体(0.21 g, 0.53 mmol), 产率 3.0%。

MS (m/z): (M+H)⁺ = 395.0666; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.18 (s, 1H, -NH-), 7.78 (d, J = 7.41 Hz, 1H, Ar-H), 7.41 (t, J = 7.05 Hz, 1H, Ar-H), 7.33-7.25 (dd, J₁=15.78 Hz, J₂=7.05 Hz, 2H, Ar-H), 7.11-7.18 (dd, J₁=12.51 Hz, J₂=7.50 Hz 2H, Ar-H), 6.86 (d, J = 6.02 Hz, 2H, Ar-H), 4.56-4.48 (m, 1H, -SCH₂), 4.31-4.22 (m, 1H, -SCH₂), 3.44-3.53(m, 1H, -NCH₂)ppm。

实施例 2

N-(4-氰基苯基)-2-(2-氧代噻唑烷-3-羰基)苯甲酰胺的合成:

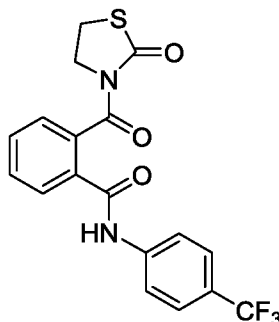


将 2-(2-氧代噻唑烷-3-羰基)苯甲酰氯(4.7 g, 17.54 mmol)溶于 100 ml 四氢呋喃中, 加入(2.1 g, 17.54 mmol)对氨基苯腈, 室温搅拌 1 h, 抽滤, 滤饼为未反应完的间对氨基苯腈, 滤液旋干, DCM:MeOH=50:1 柱层析得黄色油状物 0.2g, 此时产物中含有较多 1,3-四氢噻唑-2-酮, PE:EA=5:1 继续柱层析得黄色固体(0.078 g, 0.22 mmol), 产率 1.3%。

HRMS (m/z): (M+H)⁺ =352; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ:7.81-6.78 (M, 8H, Ar-H), 4.45 (s, -SCH₂), 4.26 (s, 1H, -SCH₂), 3.45(s, 2H, -NCH₂)ppm。

实施例 3

2-(2-氧噻唑烷-3-羰基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺的合成:

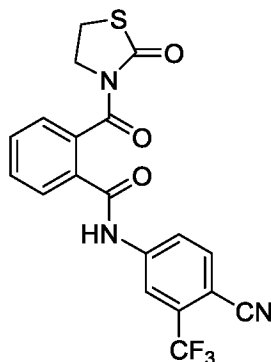


将 2-(2-氧代噻唑烷-3-羰基)苯甲酰氯(4.7 g, 17.54 mmol)溶于 100ml 四氢呋喃中, 加入(2.8 g, 17.54 mmol)对三氟甲基苯胺, 室温搅拌 1 h, 抽滤, 滤饼为未反应完的对三氟甲基苯胺, 滤液旋干, DCM:MeOH=50:1 柱层析得黄色油状物 0.23 g, 此时产物中含有较多 1,3-四氢噻唑-2-酮, PE:EA=5:1 继续柱层析得黄色固体(0.052 g, 0.13 mmol), 产率 0.7%。

HRMS (m/z): (M+H)⁺ =395.0666; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 7.80 (d, J = 7.62 Hz, 3H, Ar-H), 7.41 (t, J = 7.80 Hz, 3H, Ar-H), 7.32 (t, J=7.47 Hz, 1H, Ar-H), 7.17 (d, J=7.29 Hz, 1H, Ar-H), 6.76 (d, J = 7.98 Hz, 2H, Ar-H), 4.51-4.49 (m, 1H, -SCH₂), 4.27-4.25 (m, 1H, -SCH₂), 3.48-3.46(m, 2H, -NCH₂)ppm。

实施例 4

N-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-2-(2-氧代噻唑烷-3-羰基)苯甲酰胺的合成:

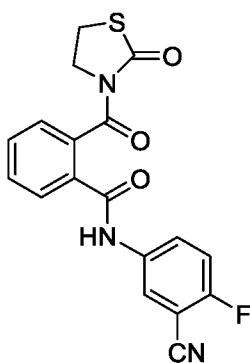


将 2-(2-氧代噻唑烷-3-羰基)苯甲酰氯(4.7 g, 17.54 mmol)溶于 100 ml 四氢呋喃中, 加入(3.26g, 17.54 mmol)4-氨基-2-三氟甲基苯甲腈, 室温搅拌 1 h, 抽滤, 滤饼为未反应完的

4-氨基-2-三氟甲基苯甲腈，滤液旋干，DCM:MeOH=50:1 柱层析得黄色油状物 0.30 g，此时产物中含有较多 1,3-四氢噻唑-2-酮，PE:EA=5:1 继续柱层析得白色固体(0.10 g, 0.24 mmol)，产率 1.4%。

HRMS (m/z): (M+H)⁺= 420.0595; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 13.32(s, 1H, -NH), 7.86-7.79 (dd, J₁=10.50 Hz, J₂=8.43 Hz 2H, Ar-H), 7.45 (t, J=7.20 Hz, 1H, Ar-H), 7.35 (t, J=7.20 Hz, 1H, Ar-H), 7.24 (d, J=7.47 Hz, 1H, Ar-H), 7.12 (s, 1H, Ar-H), 7.02(d, J=8.28Hz, 1H, Ar-H), 4.50(s, 1H, -SCH₂), 4.28(s, 1H, -SCH₂), 3.51-3.46(m, 2H, -NCH₂)ppm。

实施例 5



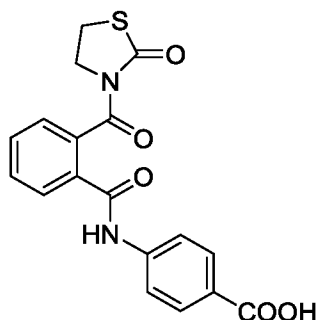
N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(2-氧代噻唑烷-3-羰基)苯甲酰胺的合成:

将 2-(2-氧代噻唑烷-3-羰基)苯甲酰氯(4.7 g, 17.54 mmol)溶于 100 ml 四氢呋喃中，加入(2.39 g, 17.54 mmol)5-氨基-2-氟苯腈，室温搅拌 1 h，抽滤，滤饼为未反应完的 5-氨基-2-氟苯腈，滤液旋干，DCM:MeOH=50:1 柱层析得黄色油状物 0.1 g，此时产物中含有较多 1,3-四氢噻唑-2-酮，PE:EA=5:1 继续柱层析得黄色固体(0.02 g, 0.054 mmol)，产率 0.3%。

HRMS (m/z): (M+H)⁺=370.0665; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.81 (d, J=7.35 Hz 1H, Ar-H), 7.42-7.30 (m, 2H, Ar-H), 7.24-7.04 (m, 3H, Ar-H), 6.96 (s, 1H, Ar-H), 4.50-4.43 (m, 1H, -SCH₂), 4.30-4.21(m, 1H, -SCH₂), 3.50-3.44(m, 2H, -NCH₂)ppm。

实施例 6

4-(2-(2-氧噻唑烷-3-羰基)苯甲酰胺基)苯甲酸的合成:

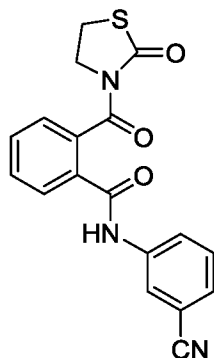


将 **2-(2-氧代噻唑烷-3-羰基)苯甲酰氯**(4.7 g, 17.54 mmol)溶于 100 ml 四氢呋喃中, 加入(2.4 g, 17.54 mmol)对氨基苯甲酸, 室温搅拌 1 h, 抽滤, 滤饼为未反应完的间对氨基苯甲酸, 滤液旋干, DCM:MeOH=50:1 柱层析得黄色油状物 0.2 g, 此时产物中含有较多 1,3-四氢噻唑-2-酮, PE:EA=5:1 继续柱层析得黄色固体(0.065 g, 0.17 mmol), 产率 0.9%。

HRMS (m/z): (M+H)⁺= 371.0678; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 7.78 (d, J=7.05 Hz, 1H, Ar-H), 7.62 (d, J=8.43 Hz, 2H, Ar-H), 7.40 (t, J=7.44 Hz, 1H, Ar-H), 7.30 (t, J=7.47 Hz, 1H, Ar-H), 7.15 (d, J=7.44 Hz, 1H, Ar-H), 6.65 (d, J=8.37 Hz, 2H, Ar-H), 4.54-4.46 (m, 1H, -SCH₂), 4.28-4.19 (m, 1H, -SCH₂), 3.52-3.43 (m, 2H, -NCH₂) ppm。

实施例 7

N-(3-氰基苯基)-2-(2-氧代噻唑烷-3-羰基)苯甲酰胺的合成:



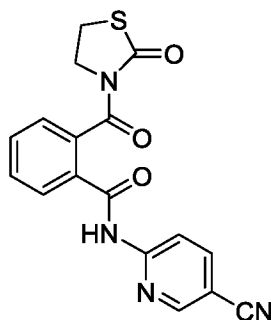
将 **2-(2-氧代噻唑烷-3-羰基)苯甲酰氯**(4.7 g, 17.54 mmol)溶于 100 ml 四氢呋喃中, 加入(2.1 g, 17.54 mmol)3-氨基苯甲腈, 室温搅拌 1 h, 抽滤, 滤饼为未反应完的 3-氨基苯甲腈, 滤液旋干, DCM:MeOH=50:1 柱层析得黄色油状物 0.2 g, 此时产物中含有较多 1,3-四氢噻唑-2-酮, PE:EA=5:1 继续柱层析得白色固体(0.047 g, 0.13 mmol), 产率 0.7%。

HRMS (m/z): (M+H)⁺ =352.0731; ¹H-NMR (300 MHz, (DMSO-*d*₆), δ: 13.21 (s, 1H, Ar-H), 7.80 (d, J=7.47 Hz, 1H, Ar-H), 7.43 (t, J=7.20 Hz, 1H, Ar-H), 7.33 (t, J=7.59 Hz, 1H, Ar-H), 7.25-7.18 (m, 3H, Ar-H), 6.96 (s, 1H, Ar-H), 6.87 (s, 1H, Ar-H), 4.49-4.47 (m, 1H,

-SCH₂), 4.26-4.24(m, 1H, -SCH₂), 3.52-3.44(m, 2H, -NCH₂)ppm。

实施例 8

N-(5-氰基吡啶-2-基)-2-(2-氧代噻唑烷-3-羰基)苯甲酰胺:

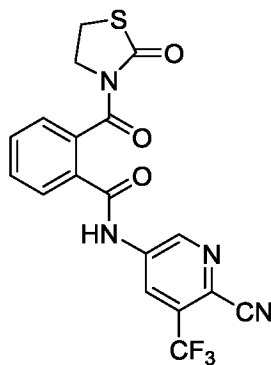


将 **2-(2-氧代噻唑烷-3-羰基)苯甲酰氯**(4.7 g, 17.54 mmol)溶于 100 ml 四氢呋喃中, 加入(2.1 g, 17.54 mmol)2-氨基-5-腈基吡啶, 室温搅拌 1 h, 抽滤, 滤饼为未反应完的间 2-氨基-5-腈基吡啶, 滤液旋干, DCM:MeOH=50:1 柱层析得黄色油状物 0.1 g, 此时产物中含有较多 1,3-四氢噻唑-2-酮, PE:EA=5:1 继续柱层析得白色固体(0.02 g, 0.05 mmol), 产率 0.3%。

HRMS (m/z): (M+H)⁺=353.0710; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.56 (s, 1H, Ar-H), 7.93 (d, J=8.43 Hz, 2H, Ar-H), 7.79 (d, J=7.35 Hz, 1H, Ar-H), 7.43-7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.11 (d, J=7.26 Hz, 1H, Ar-H), 6.68 (d, J=8.43 Hz, 1H, Ar-H), 4.48 (s, 1H, -SCH₂), 4.26 (s, 1H, -SCH₂), 3.50 (s, 2H, -NCH₂)ppm。

实施例 9

N-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-(2-氧代噻唑烷-3-羰基)苯甲酰胺的合成:



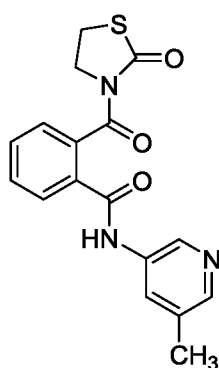
将 **2-(2-氧代噻唑烷-3-羰基)苯甲酰氯**(4.7 g, 17.54 mmol)溶于 100 ml 四氢呋喃中, 加入(3.28 g, 17.54)2-腈基-3-三氟甲基-5-氨基吡啶, 室温搅拌 1 h, 抽滤, 滤饼为未反应完的

2-脞基-3-三氟甲基-5-氨基吡啶, 滤液旋干, DCM:MeOH=50:1 柱层析得黄色油状物 1.0 g, 此时产物中含有较多 1,3-四氢噻唑-2-酮, PE:EA=5:1 继续柱层析得白色固体 0.49 g(1.16 mmol), 产率 6.6%。

HRMS (m/z): 420.0504, (M+H)⁺= 421.0538; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 13.51 (s, 1H, -NH), 8.23 (s, 1H, Ar-H), 7.82 (d, J=7.62 Hz, 1H, Ar-H), 7.50 (d, J=8.94Hz, 2H, Ar-H), 7.42-7.32 (m, 2H, Ar-H), 4.51 (s, 1H, -SCH₂), 4.29 (s, 1H, -SCH₂), 3.50 (m, 2H, -NCH₂)ppm。

实施例 10

N-(5-甲基吡啶-3-基)-2-(2-氧代噻唑烷-3-羰基)苯甲酰胺的合成:

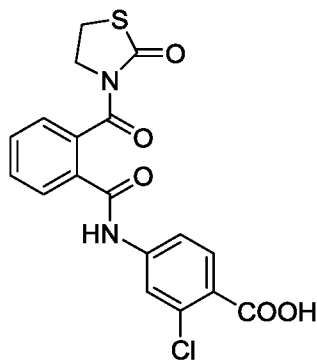


将 2-(2-氧代噻唑烷-3-羰基)苯甲酰氯(4.7 g, 17.54 mmol)溶于 100 ml 四氢呋喃中, 加入(1.89 g, 17.54 mmol)3-氨基-5-甲基吡啶, 室温搅拌 1 h, 抽滤, 滤饼为未反应完的 3-氨基-5-甲基吡啶, 滤液旋干, DCM:MeOH=50:1 柱层析得黄色油状物 0.19 g, 此时产物中含有较多 1,3-四氢噻唑-2-酮, PE:EA=5:1 继续柱层析得白色固体(0.053 g, 0.15 mmol), 产率 0.9%。

HRMS (m/z): 341.0834, (M+H)⁺= 342.0913; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 10.50 (s, 1H, -NH), 8.33 (s, 1H, Ar-H), 8.08 (s, 1H, Ar-H), 7.82 (m, 4H, Ar-H), 7.58 (s, 1H, Ar-H), 3.87 (t, J=6.15Hz, 2H, -SCH₂), 3.50 (m, J=6.21Hz, 2H, -NCH₂)ppm。

实施例 11

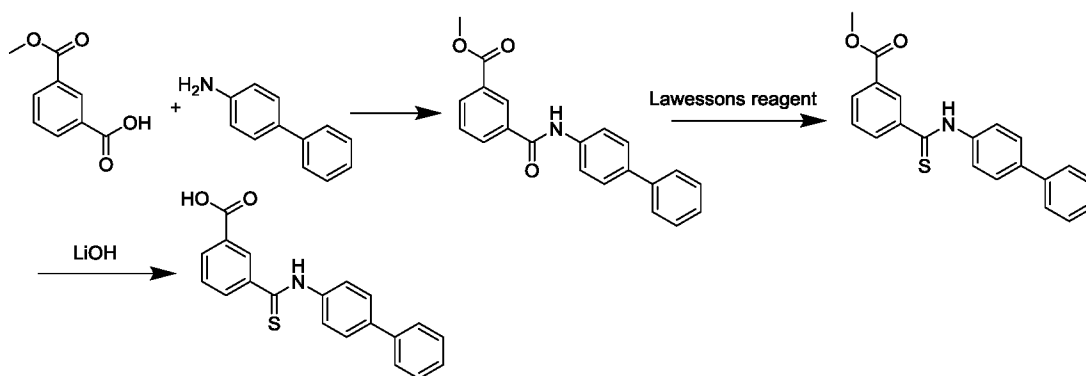
2-氯-4-(2-(2-氧代噻唑烷-3-羰基)苯甲酰胺基)苯甲酸的合成:



将 2-(2-氧代噻唑烷-3-羰基)苯甲酰氯(4.7 g, 17.54 mmol)溶于 100 ml 四氢呋喃中, 加入(2.9 g, 17.54 mmol)2-氯-4-氨基-苯甲酸, 室温搅拌 1 h, 抽滤, 滤饼为未反应完的 2-氯-4-氨基-苯甲酸, 滤液旋干, DCM:MeOH=50:1 柱层析得黄色油状物 0.19 g, 此时产物中含有较多 1,3-四氢噻唑-2-酮, PE:EA=5:1 继续柱层析得白色固体(0.11 g, 0.27 mmol), 产率 1.5%。

HRMS (m/z): 404.0234, $(M+H)^+=405.0309$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 13.17 (s, 2H, -NH, -COOH), 7.80 (d, $J=7.53$ Hz, 1H, Ar-H), 7.55 (d, $J=8.22$ Hz 1H, Ar-H), 7.46 (t, $J=8.22$ Hz, 1H, Ar-H), 7.35 (t, $J=7.47$ Hz, 1H, Ar-H), 7.21 (d, $J=7.35$ Hz, 1H, Ar-H), 6.70 (s, 1H, Ar-H), 6.60 (d, $J=8.43$ Hz, 1H, Ar-H), 4.53-4.44 (m, 1H, -SCH₂), 4.27-4.18 (m, 1H, -SCH₂), 3.52-3.43 (m, 2H, -NCH₂)ppm。

实施例 12



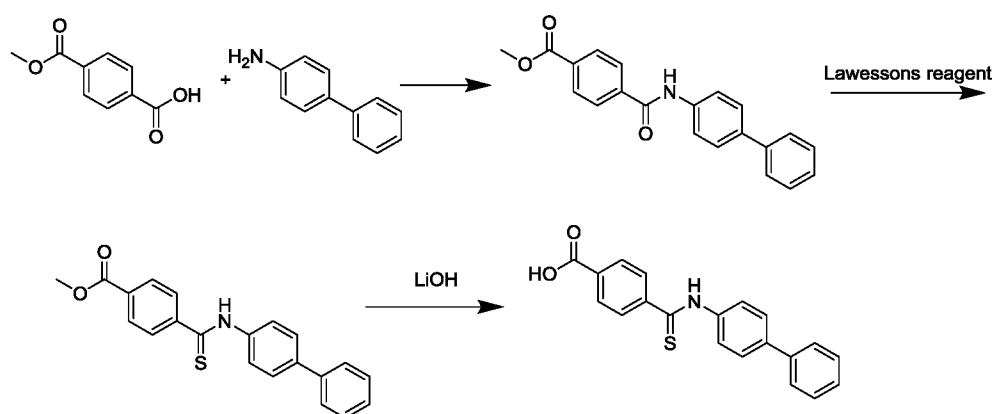
将1克2-甲氧基苯甲酸 (5.6 mmol, 1当量) 加入50毫升单口瓶, 依次加入10毫升DMF, DIPEA(2.86 g, 23 mmol, 4当量), 室温搅拌5分钟; 加入HATU (4.26 g, 11.2 mmol) 搅拌十分钟, 加入4-氨基联苯 (1.05 g, 6.2 mmol), 室温磁力搅拌过夜。次日, 浓缩除去溶剂, 加入10毫升1 mol/L盐酸和20毫升乙酸乙酯萃取, 浓缩有机相, 柱色谱分离, 得到类白色化合物约0.9 g。

将0.9克(分子量331.08, 2.72 mmol)上步产物溶解于9毫升甲苯, 加入劳森试剂(2.2 g, 4.43mmol, 2 eq), 回流2小时。冷却到室温, 加入30毫升水, 20毫升乙酸乙酯萃取3次, 合并有机相, 20毫升水洗, 弃去水相; 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩乙酸乙酯相得到黄色固体0.5克。

将上述0.5克化合物溶于4毫升四氢呋喃和1毫升水, 加入氢氧化锂(0.16克, 23.95, 4当量), 室温搅拌约2小时, 至原料基本反应完全, 制备液相分离纯化得到目标化合物, 淡黄色固体90毫克。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.04-7.03 (8H); MS ES^+ : 334.0; ES^- : 332.1。

实施例 13



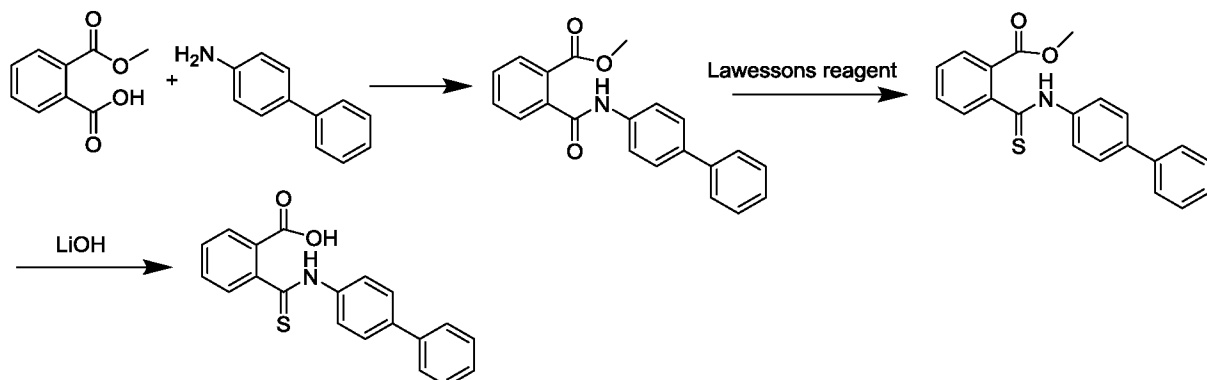
将1克2-甲氧基苯甲酸(5.6 mmol, 1当量)加入50毫升单口瓶, 依次加入10毫升DMF, DIPEA(2.86 g, 23 mmol, 4当量), 室温搅拌5分钟; 加入HATU(4.26 g, 11.2 mmol)搅拌十分钟, 加入4-胺基联苯(1.05 g, 6.2 mmol), 室温磁力搅拌过夜。次日, 浓缩除去溶剂, 加入10毫升1 mol/L盐酸和20毫升乙酸乙酯萃取, 浓缩有机相, 柱色谱分离, 得到类白色化合物约0.9 g。

将0.9克(分子量331.08, 2.72 mmol)上步产物溶解于9毫升甲苯, 加入劳森试剂(2.2 g, 4.43 mmol, 2 eq), 回流2小时。冷却到室温, 加入40毫升水, 30毫升乙酸乙酯萃取3次, 合并有机相, 20毫升水洗, 弃去水相; 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩乙酸乙酯相得到黄色固体0.6克。

将上述0.6克化合物溶于4毫升四氢呋喃和1毫升水, 加入氢氧化锂(0.17克, 23.95, 4当量), 室温搅拌约2小时, 至原料基本反应完全, 制备液相分离纯化得到目标化合物, 淡黄色固体100毫克。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.04-7.03 (8H); MS ES^+ : 334.0; ES^- : 332.1。

实施例 14



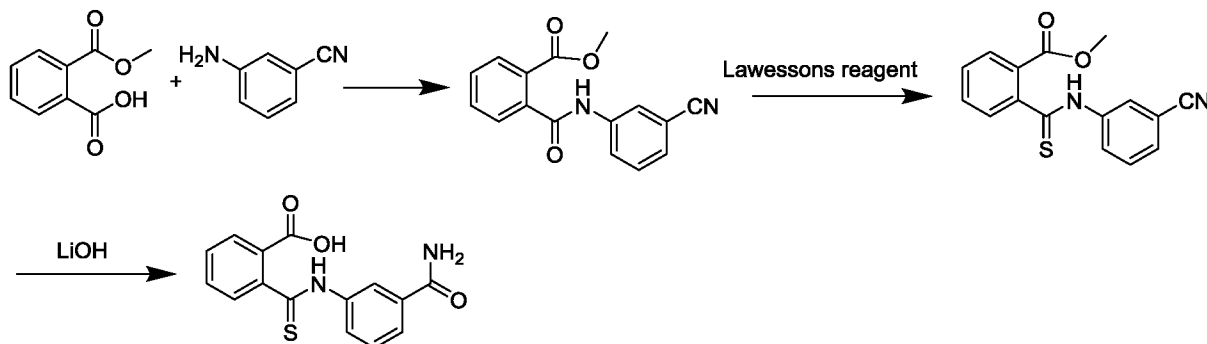
将1克2-甲氧基苯甲酸(5.6 mmol, 1当量)加入50毫升单口瓶, 依次加入10毫升DMF, DIPEA(2.86 g, 23 mmol, 4当量), 室温搅拌5分钟; 加入HATU(4.26 g, 11.2 mmol)搅拌十分钟, 加入4-氨基联苯(1.05 g, 6.2 mmol), 室温磁力搅拌过夜。次日, 浓缩除去溶剂, 加入10毫升1 mol/L盐酸和20毫升乙酸乙酯萃取, 浓缩有机相, 柱色谱分离, 得到类白色化合物约0.9g。

将0.9克(分子量331.08, 2.72 mmol)上步产物溶解于9毫升甲苯, 加入劳森试剂(2.2 g, 4.43 mmol, 2 eq), 回流2小时。冷却到室温, 加入30毫升水, 20毫升乙酸乙酯萃取3次, 合并有机相, 20毫升水洗, 弃去水相; 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩乙酸乙酯相得到黄色固体0.6克。

将上述0.6克化合物溶于4毫升四氢呋喃和1毫升水, 加入氢氧化锂(0.17克, 23.95, 4当量), 室温搅拌约2小时, 至原料基本反应完全, 制备液相分离纯化得到目标化合物, 淡黄色固体110毫克。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.04-7.03 (8H); MS ES^+ : 334.0; ES^- : 332.1。

实施例 15



1克2-甲氧基苯甲酸(分子量180.04, 5.6 mmol, 1当量)加入50毫升单口瓶, 依次加入10

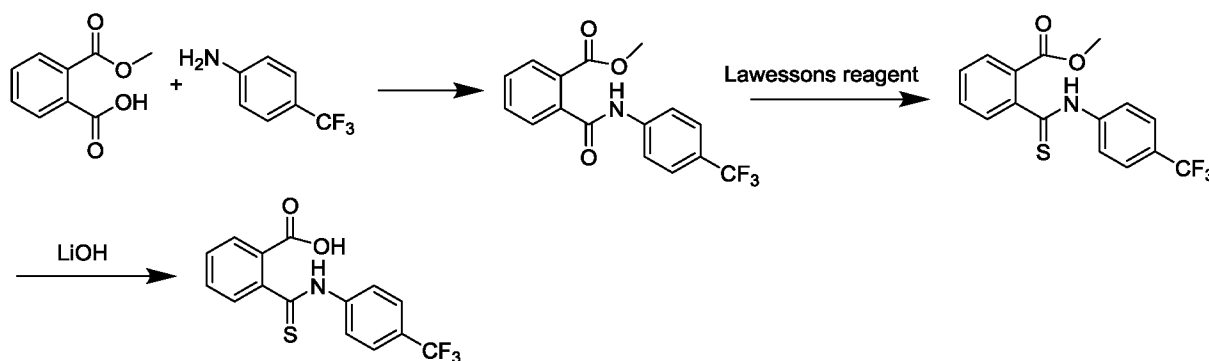
毫升DMF, DIPEA(2.86 g, 23 mmol, 4当量), 室温搅拌5分钟; 加入HATU(4.26 g, 11.2 mmol, 2当量)搅拌十分钟, 加入3-氰基苯胺(7.31 g, 6.2 mmol), 室温磁力搅拌过夜。次日, 浓缩除去溶剂, 加入10毫升1 mol/L盐酸和20毫升乙酸乙酯萃取, 浓缩有机相, 柱色谱分离, 得到类白色化合物约0.7 g。

将0.7克(分子量298.06, 2.35 mmol)上步产物溶解于9毫升甲苯, 加入劳森试剂(2.2 g, 4.43 mmol, 1.9当量), 回流2小时。冷却到室温, 加入30毫升水, 20毫升乙酸乙酯萃取3次, 合并有机相, 20毫升水洗, 弃去水相; 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩乙酸乙酯相得到黄色固体0.5克。

将上述0.5克化合物溶于4毫升四氢呋喃和1毫升水, 加入氢氧化锂(0.16克, 4当量), 室温搅拌约2小时, 至原料基本反应完全, 制备液相分离纯化得到目标化合物, 淡黄色固体70毫克。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04-7.03 (8H); MS ES $^+$: 301.1; ES $^-$: 299.2。

实施例 16



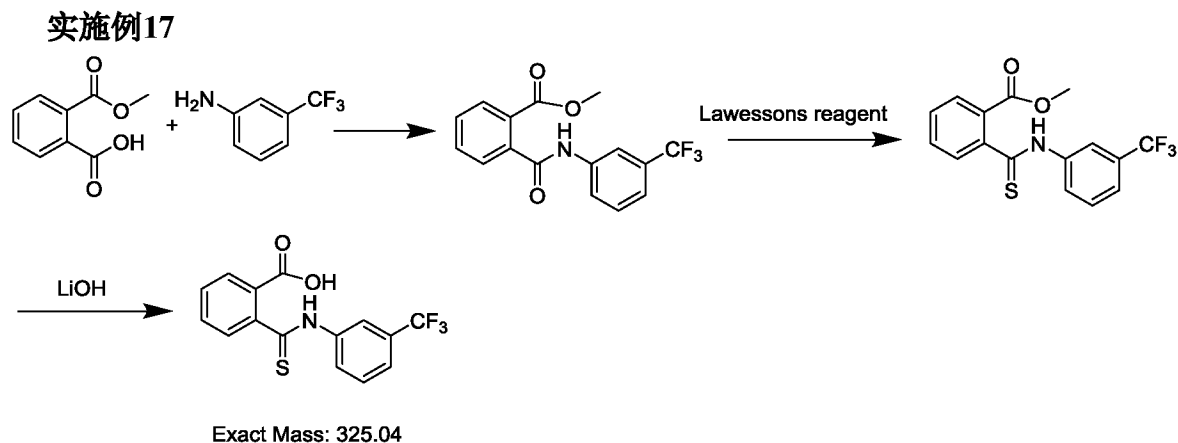
1克2-甲氧基苯甲酸(分子量180.04, 5.6 mmol, 1当量)加入50毫升单口瓶, 依次加入10毫升DMF, DIPEA(2.86 g, 23 mmol, 4当量), 室温搅拌5分钟; 加入HATU(4.26 g, 11.2 mmol, 2当量)搅拌十分钟, 加入4-三氟甲基苯胺(1.05 g, 6.2 mmol), 室温磁力搅拌过夜。次日, 浓缩除去溶剂, 加入10毫升1 mol/L盐酸和20毫升乙酸乙酯萃取, 浓缩有机相, 柱色谱分离, 得到类白色化合物约0.8 g。

将0.8克(分子量323.08, 2.47 mmol)上步产物溶解于9毫升甲苯, 加入劳森试剂(2.2 g, 4.43 mmol, 2 eq), 回流2小时。冷却到室温, 加入30毫升水, 20毫升乙酸乙酯萃取3次, 合并有机相, 20毫升水洗, 弃去水相; 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩乙酸乙酯相得到黄色固体0.5克。

将上述0.5克化合物溶于4毫升四氢呋喃和1毫升水, 加入氢氧化锂(0.16克, 4当量), 室

温搅拌约2小时，至原料基本反应完全，制备液相分离纯化得到目标化合物，淡黄色固体90毫克。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.04-7.03 (8H); MS ES^+ : 326.0; ES^- : 324.1。



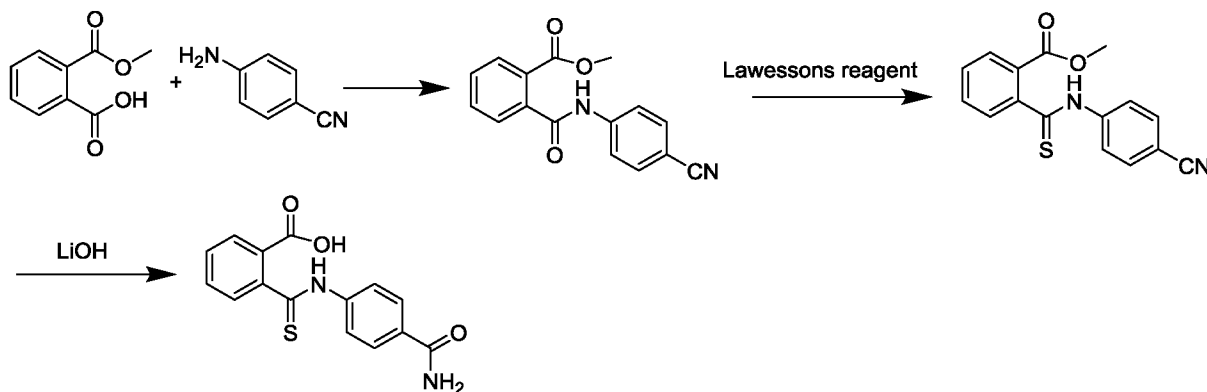
1克2-甲氧基苯甲酸(分子量180.04, 5.6 mmol, 1当量)加入50毫升单口瓶，依次加入10毫升DMF, DIPEA(2.86 g, 23 mmol, 4当量), 室温搅拌5分钟; 加入HATU(4.26 g, 11.2 mmol, 2当量)搅拌十分钟，加入3-三氟甲基苯胺(9.98 g, 6.2 mmol), 室温磁力搅拌过夜。次日，浓缩除去溶剂，加入10毫升1 mol/L盐酸和20毫升乙酸乙酯萃取，浓缩有机相，柱色谱分离，得到类白色化合物约0.8 g。

将0.8克(分子量323.04, 2.47 mmol)上步产物溶解于9毫升甲苯，加入劳森试剂(2.2 g, 4.43 mmol, 2当量)，回流2小时。冷却到室温，加入30毫升水，20毫升乙酸乙酯萃取3次，合并有机相，20毫升水洗，弃去水相; 加入无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩乙酸乙酯相得到黄色固体0.5克。

将上述0.5克化合物溶于4毫升四氢呋喃和1毫升水，加入氢氧化锂(0.16克, 4当量)，室温搅拌约2小时，至原料基本反应完全，制备液相分离纯化得到目标化合物，淡黄色固体85毫克。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.04-7.03 (8H); MS ES^+ : 326.0。

实施例 18



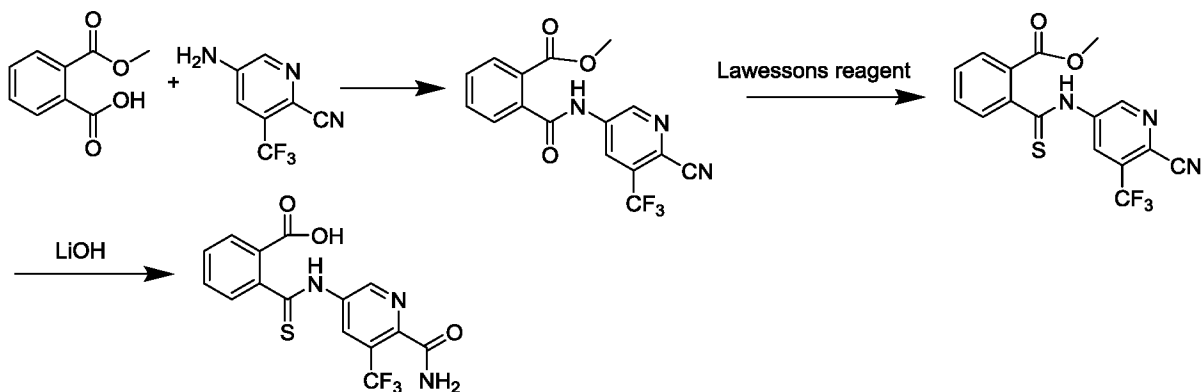
1克2-甲氧基苯甲酸(分子量180.04, 5.6 mmol, 1当量)加入50毫升单口瓶, 依次加入10毫升DMF, DIPEA(2.86 g, 23 mmol, 4当量), 室温搅拌5分钟; 加入HATU(4.26 g, 11.2 mmol, 2当量)搅拌十分钟, 加入4-氰基苯胺(7.31 g, 6.2 mmol), 室温磁力搅拌过夜。次日, 浓缩除去溶剂, 加入10毫升1 mol/L盐酸和20毫升乙酸乙酯萃取, 浓缩有机相, 柱色谱分离, 得到类白色化合物约0.7 g。

将0.7克(分子量298.06, 2.35 mmol)上步产物溶解于9毫升甲苯, 加入劳森试剂(2.2 g, 4.43 mmol, 1.9当量), 回流2小时。冷却到室温, 加入30毫升水, 20毫升乙酸乙酯萃取3次, 合并有机相, 20毫升水洗, 弃去水相; 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩乙酸乙酯相得到黄色固体0.5克。

将上述0.5克化合物溶于4毫升四氢呋喃和1毫升水, 加入氢氧化锂(0.16克, 4当量), 室温搅拌约2小时, 至原料基本反应完全, 制备液相分离纯化得到目标化合物, 淡黄色固体60毫克。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.04-7.03 (8H); MS ES^+ : 301.0; ES^- : 299.1。

实施例 19



1克2-甲氧基苯甲酸(分子量180.04, 5.6 mmol, 1当量)加入50毫升单口瓶, 依次加入10毫升DMF, DIPEA(2.86 g, 23 mmol, 4当量), 室温搅拌5分钟; 加入HATU(4.26 g, 11.2 mmol,

2当量)搅拌十分钟,加入2-氰基-3-三氟甲基-5-氨基吡啶(1.16 g, 6.2 mmol),室温磁力搅拌过夜。次日,浓缩除去溶剂,加入10毫升1 mol/L盐酸和20毫升乙酸乙酯萃取,浓缩有机相,柱色谱分离,得到类白色化合物约0.8 g。

将0.8克(分子量367.04, 2.18 mmol)上步产物溶解于9毫升甲苯,加入劳森试剂(2.2 g, 4.43 mmol, 2当量),回流2小时。冷却到室温,加入30毫升水,20毫升乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,20毫升水洗,弃去水相;加入无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩乙酸乙酯相得到黄色固体0.4克。

将上述0.4克化合物溶于4毫升四氢呋喃和1毫升水,加入氢氧化锂(0.15克,4当量),室温搅拌约2小时,至原料基本反应完全,制备液相分离纯化得到目标化合物,淡黄色固体50毫克。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.04-7.03 (6H); MS ES⁺: 370.0。

生物实施例 1: 人源性滑膜干细胞体外软骨诱导分化实验

1、实验材料

1.1 实验样本

人源性滑膜干细胞: 实验样本由南京市鼓楼医院提供。

1.2 实验试剂

DMEM/F-12 培养基, gibco 公司

FBS, Sciencell 公司

Penicillin-Streptomycin Liquid, gibco 公司

Collagenase Type I, gibco 公司

0.25%胰蛋白酶 EDTA, gibco 公司

逆转录试剂盒 (RR047A), Takara 公司

QPCR 试剂盒 (Q411-02), 南京诺唯赞生物科技有限公司

1.3 实验仪器

PCR 扩增仪, Biometra 公司

实时荧光定量 PCR 仪 (LC480 II), ROCHE 公司

1.4 主要工作液配制

1.4.1 PBS 溶液 (1L) 的配制

天平称取 NaCl 8 g, KCl 0.2 g, Na₂HPO₄•12H₂O 3.58 g, KH₂PO₄ 0.24 g, ddH₂O 定容至 800 ml, 加入适量 NaOH 调 pH 至 7.2 后 ddH₂O 定容至 1 L, 高压消毒后使用。

1.4.2 0.4% I 型胶原降解酶的配制

称取 0.08 g I 型胶原降解酶，加入 20 ml DMEM/F-12 培养基，混匀，0.22 μ m 滤器过滤灭菌，现配现用。

1.4.3 药物的配制

$n(\text{mmol}) = (\text{Wt}(\text{mg}) / \text{Mol} \cdot \text{Wt}) \times \text{HPLC}(\%)$ ，药物加入 DMSO 溶解。

2. 实验方法

2.1 人滑膜间充干细胞分离培养

第一天：提取样本。在超净工作台将滑膜组织取出，PBS 冲洗，并且去除脂肪部分。将滑膜组织剪碎，吸去 PBS，加入含 I 型胶原降解酶的 DMEM/F-12 培养基，加入 1% 双抗，37℃、5%CO₂ 细胞培养箱消化过夜。

第二天：滤器过滤后液体 1500 rpm，5 min，20℃ 离心。离心后吸去上清，加入 2 ml 含 10% FBS DMEM/F-12 培养基将细胞吹打均匀。10 cm 培养皿中加入 8 ml 含 10% FBS 的 DMEM/F-12 培养基，再加入 2 ml 细胞悬液，轻轻晃匀，加入 1% 青霉素链霉素（双抗），37℃、5%CO₂ 细胞培养箱中培养。

待细胞贴壁后，每 2-3 天换一次液，细胞融合度约 90% 时胰蛋白酶 EDTA 消化离心传代种板。

2.2 QPCR 检测及结果分析

将人源性滑膜间充质干细胞（SMSC）接种到六孔板的每个孔，5% CO₂，37℃ 培养至每孔细胞密度达到 95%。以 10 μ M 的终浓度像细胞中加入化合物（在 DMSO 溶液中），并在 5% CO₂，37℃ 下培养细胞 21 天。Trizol 法提取 RNA，逆转录成 cDNA。检测蛋白多糖(Aggrecan)、II 型胶原(Collagen II)，Sox9 在细胞内的相对表达量。相对表达量使用 LightCycler 480 II 系统检测(Roche)。使用载体(DMSO)作为对照来确定软骨细胞分化的基础水平。本实验中待测的目的基因为 Aggrecan, Collagen II, sox9，内参基因为 GAPDH。其中 Aggrecan, Collagen II, sox9 三个基因为成软骨基因。QPCR 结果分析，若 Aggrecan, Collagen II, sox9 基因的表达量升高，则证明在药物的诱导下滑膜间充干细胞有向软骨细胞分化的趋势。选择蛋白多糖(Aggrecan)、II 型胶原(Collagen II)，Sox9 表达量较载体对照高的化合物进行下一步诱导实验。

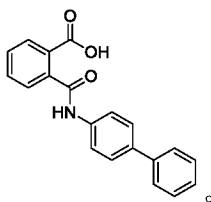
EXCEL 统计结果。计算 $\Delta\text{Ct} = \text{Ct}(\text{目的基因}) - \text{Ct}(\text{内参基因})$ ，得出每组每一个目的基因的 ΔCt 。再计算 $\Delta\Delta\text{Ct} = \Delta\text{Ct}(\text{给药组}) - \Delta\text{Ct}(\text{对照组})$ ，对所得结果取相反数，得到 $-\Delta\Delta\text{Ct}$ 。最后，对 $-\Delta\Delta\text{Ct}$ 进行 2 的幂运算，即 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ ，得出目的基因表达的相对变化。具体结果如表：

表：不同化合物在体外对人源性滑膜干细胞体外软骨诱导分化

化合物编号	Bioactivity		
	mAGGRECAN	mCOL2A1	SOX9
Kartogenin	B	C	B
实施例 1	A	D	C
实施例 2	C	C	B
实施例 3	C	B	A
实施例 4	B	C	B
实施例 5	C	C	D
实施例 6	C	B	D
实施例 7	D	B	D
实施例 8	A	D	C
实施例 9	D	D	C
实施例 10	C	C	D
实施例 11	C	C	B
实施例 12	C	C	A
实施例 13	B	B	D
实施例 14	A	B	B
实施例 15	A	B	B
实施例 16	B	B	B
实施例 17	B	B	B
实施例 18	A	B	B
实施例 19	C	B	B

备注：A~D 分别代表不同活性级别，具体见下表：

活性级别	mAGGRECAN	mCOL2A1	SOX9
A	0-0.5	0-1.0	0-1.0
B	0.5-1.0	1.0-5.0	1.0-10.0
C	1.0-5.0	5.0-20.0	10.0-100.0
D	>5.0	>20.0	>100

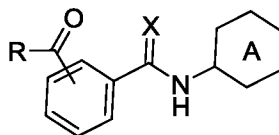


Kartogenin 具体结构为：

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

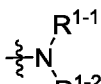
权利要求

1. 一种如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药：

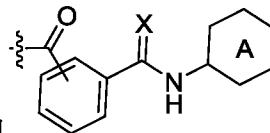


I

其中，X 为 O 或 S；

R 为 -OH、、或、未取代或被一个或多个 R^a 取代的 C₃~C₅ 杂环烷基；所述的

C₃~C₅ 杂环烷基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个，其中至

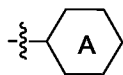


少含有一个 N 原子，且其通过 N 原子与所述的

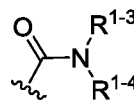
相连；当取代基 R^a 为

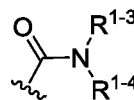
多个时，所述的取代基相同或不同；

R^a 独立地为卤素、-OH、-CN、-NH₂、-COOH 或=O；



为未取代或被一个或多个 R¹ 取代的 C₆~C₁₀ 芳基、或、未取代或被一个或多个 R² 取代的 5~6 元的杂芳基；所述的 5~6 元的杂芳基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；当取代基 R¹ 或 R² 为多个时，所述的取代基相同或不同；



R¹ 和 R² 独立地为卤素、-OH、-CN、-NH₂、-COOH、、未取代或被一个或多个 R¹⁻⁷ 取代的 C₁~C₆ 烷基、未取代或被一个或多个 R¹⁻⁸ 取代的 C₃~C₆ 环烷基、未取代或被一个或多个 R¹⁻⁹ 取代的 C₆~C₁₀ 芳基、未取代或被一个或多个 R¹⁻¹⁰ 取代的 5~6 元的杂芳基、未取代或被一个或多个 R¹⁻¹¹ 取代的 C₁~C₆ 烷基-O-、未取代或被一个或多个 R¹⁻¹² 取代的 C₁~C₆ 烷基-C(=O)-、未取代或被一个或多个 R¹⁻¹³ 取代的 C₁~C₆ 烷基-C(=O)O-、未取代或被一个或多个 R¹⁻¹⁴ 取代的 C₁~C₆ 烷基-O-C(=O)-、或、未取代或被一个或多个 R¹⁻¹⁵ 取代的 C₁~C₆ 烷基-C(=O)NH-；所述的 5~6 元的杂芳基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；当取代基 R¹⁻⁷、R¹⁻⁸、R¹⁻⁹、R¹⁻¹⁰、R¹⁻¹¹、R¹⁻¹²、R¹⁻¹³、R¹⁻¹⁴

或 R^{1-15} 为多个时, 所述的取代基相同或不同;

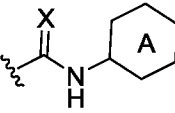
或者, 当取代基 R^1 或 R^2 为多个时, 相邻的两个 R^1 与 $C_6 \sim C_{10}$ 芳基上直接连接的两个 C、或、相邻的两个 R^2 与 5~6 元的杂芳基上直接连接的两个 C, 一起形成未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 $C_4 \sim C_6$ 环烷基、或、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 $C_3 \sim C_5$ 杂环烷基; 所述的 $C_3 \sim C_5$ 杂环烷基中, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1~3 个; 当取代基 R^{1-5} 或 R^{1-6} 为多个时, 所述的取代基相同或不同;

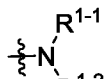
R^{1-1} 、 R^{1-2} 、 R^{1-3} 和 R^{1-4} 独立地为 H 或 $C_1 \sim C_6$ 烷基;

R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{1-10} 、 R^{1-11} 、 R^{1-12} 、 R^{1-13} 、 R^{1-14} 和 R^{1-15} 独立地为卤素、-OH、-CN、-NH₂、-COOH、-CONH₂、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基-O-、 $C_1 \sim C_6$ 烷基-C(=O)-、 $C_1 \sim C_6$ 烷基-C(=O)O-、或 $C_1 \sim C_6$ 烷基-O-C(=O)-;

且, 当 X 为 -O- 时, R 为未取代或被一个或多个 R^a 取代的 $C_3 \sim C_6$ 杂环烷基。

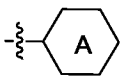
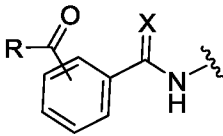
2. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药,

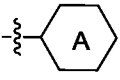
其特征在于, 所述的  位于所述的  的邻位、间位或对位;

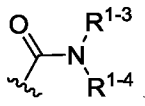
和/或, R 为 -OH、、或、未取代或被一个或多个 R^a 取代的 5 元杂环烷基, 所述的 5 元杂环烷基中, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 2 个; 所述的 5 元杂环烷基优选噻唑烷基;

和/或, 所述的 R^{1-1} 或 R^{1-2} 为 H 或 $C_1 \sim C_4$ 的烷基;

和/或, 所述的 R^a 为氟、氯、溴、碘、或 =O;

和/或, 所述的  中, 所述的 5~6 元的杂芳基通过碳原子与所述的  相连接;

和/或, 所述的  为未取代或被一个或多个 R^1 取代的苯基、或、未取代或被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基, 所述的 6 元杂芳基中, 杂原子选自 N, 杂原子数为 1~2 个; 所述的 6 元杂芳基较佳地为吡啶基;

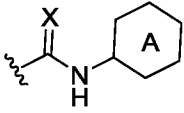
和/或, 所述的 R^1 或 R^2 为氟、氯、溴、碘、-OH、-CN、-NH₂、-COOH、、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C₁~C₆ 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 C₃~C₆ 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的苯基、未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 5~6 元的杂芳基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C₁~C₆ 烷基-O-、未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 C₁~C₆ 烷基-C(=O)-、未取代或被一个或多个 R^{1-13} 取代的 C₁~C₆ 烷基-C(=O)O-、未取代或被一个或多个 R^{1-14} 取代的 C₁~C₆ 烷基-O-C(=O)-、或、未取代或被一个或多个 R^{1-15} 取代的 C₁~C₆ 烷基-C(=O)NH-, 其中, 所述的 C₁~C₆ 烷基独立地为 C₁~C₄ 烷基, 较佳地独立地甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

或者, 相邻的两个 R^1 与 C₆~C₁₀ 芳基上直接连接的两个 C、或、相邻的两个 R^2 与 5~6 元的杂芳基上直接连接的两个 C, 一起形成未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 1,3-二氧戊环;

和/或, 所述的 R^{1-3} 或 R^{1-4} 为 H 或 C₁~C₄ 烷基;

和/或, 所述的 R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{1-10} 、 R^{1-11} 、 R^{1-12} 、 R^{1-13} 、 R^{1-14} 或 R^{1-15} 为氟、氯、溴、碘、-OH、-CN、-NH₂、-COOH、-CONH₂、C₁~C₆ 烷基、C₁~C₆ 烷基-O-、C₁~C₆ 烷基-C(=O)-、C₁~C₆ 烷基-C(=O)O-、或 C₁~C₆ 烷基-O-C(=O)-; 其中, 所述的 C₁~C₆ 烷基独立地为 C₁~C₄ 烷基。

3. 如权利要求 2 所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药,

其特征在于: 所述的  位于所述的  的邻位;

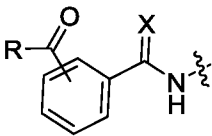
和/或, 所述的 R^{1-1} 或 R^{1-2} 为 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

和/或, 所述的 R^a 的个数为 1 或 2;

和/或, 所述的 R^a 位于  的邻位、间位或对位;

和/或, 所述的 R^a 为=O;

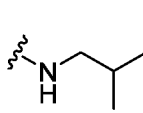
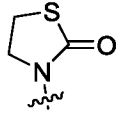
和/或, 所述的 R^1 和 R^2 的个数独立地为 1、2、3 或 4;

和/或, 所述 R^1 或 R^2 独立地位于  的邻位、间位或对位;

和/或, 所述的 R^{1-3} 或 R^{1-4} 为 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

和/或, 所述的 R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{1-10} 、 R^{1-11} 、 R^{1-12} 、 R^{1-13} 、 R^{1-14} 或 R^{1-15} 为氟、氯、溴、碘、-OH、-CN、-NH₂、-COOH、-CONH₂、C₁~C₆ 烷基、C₁~C₆ 烷基-O-、C₁~C₆ 烷基-C(=O)-、C₁~C₆ 烷基-C(=O)O-、或 C₁~C₆ 烷基-O-C(=O)-; 其中, 所述的 C₁~C₆ 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

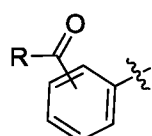
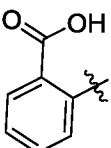
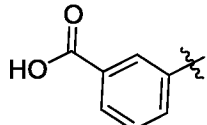
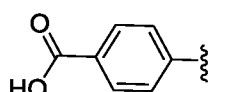
4. 如权利要求 3 所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药,

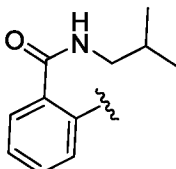
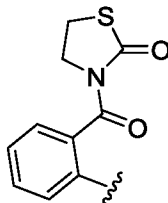
其特征在于: 所述的 R 为 -OH、、或、 ;

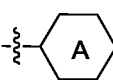
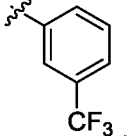
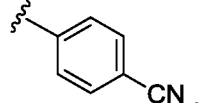
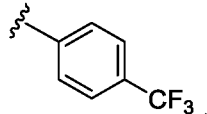
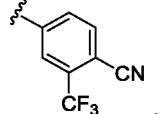
和/或, 所述的 R^1 或 R^2 为氟、氯、-OH、-CN、-COOH、三氟甲基、苯基或 -CONH₂, 或者, 相邻的两个 R^1 与 C₆~C₁₀ 芳基上直接连接的两个 C、或、相邻的两个 R^2 与 5~6 元

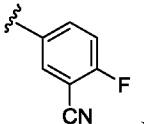
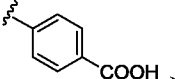
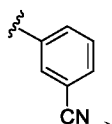
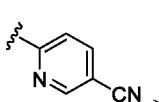
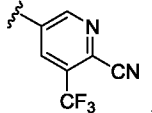
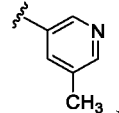
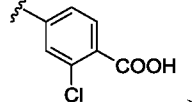
的杂芳基上直接连接的两个 C, 一起形成 。

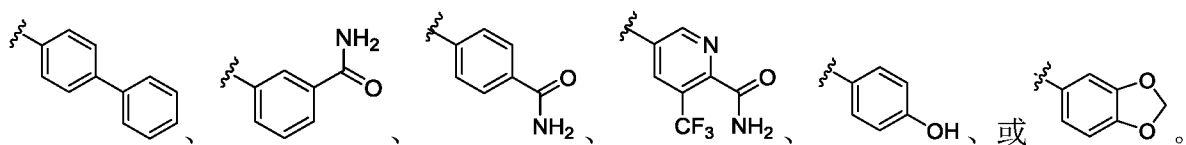
5. 如权利要求 4 所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药,

其特征在于: 所述的  为 、、、

、或  ;

和/或, 所述的  为 、、、、

、、、、、、、

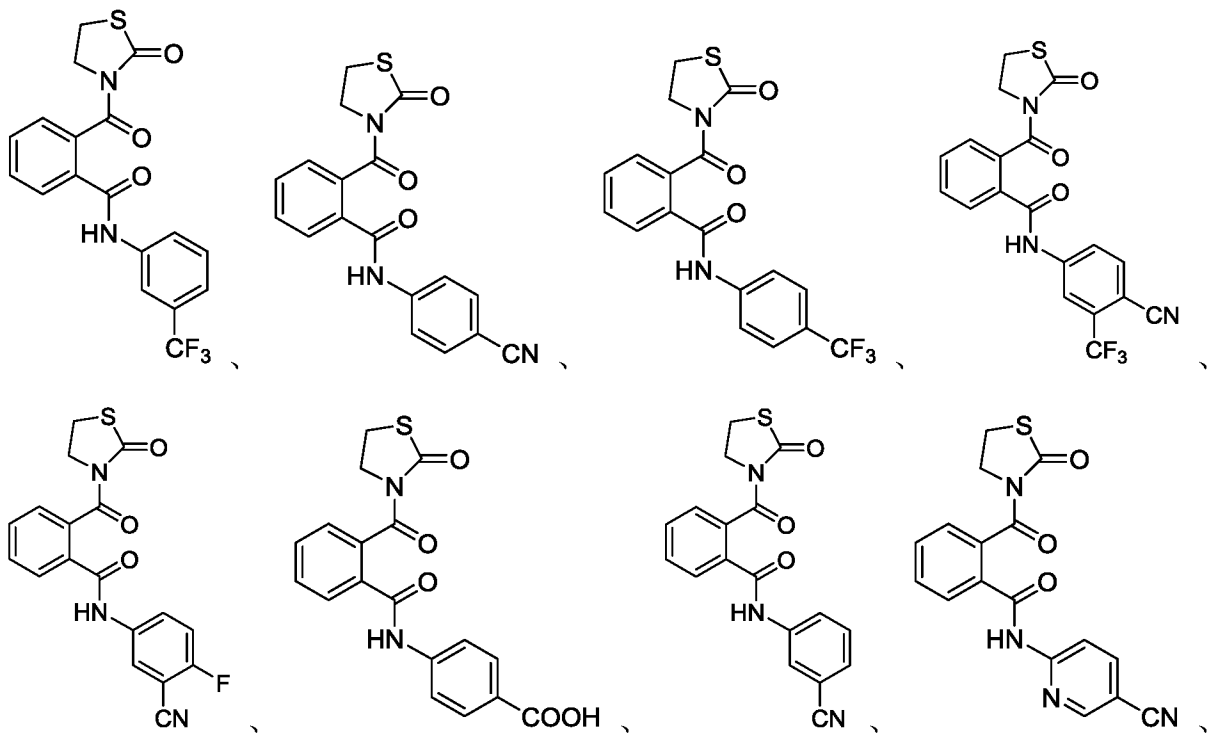


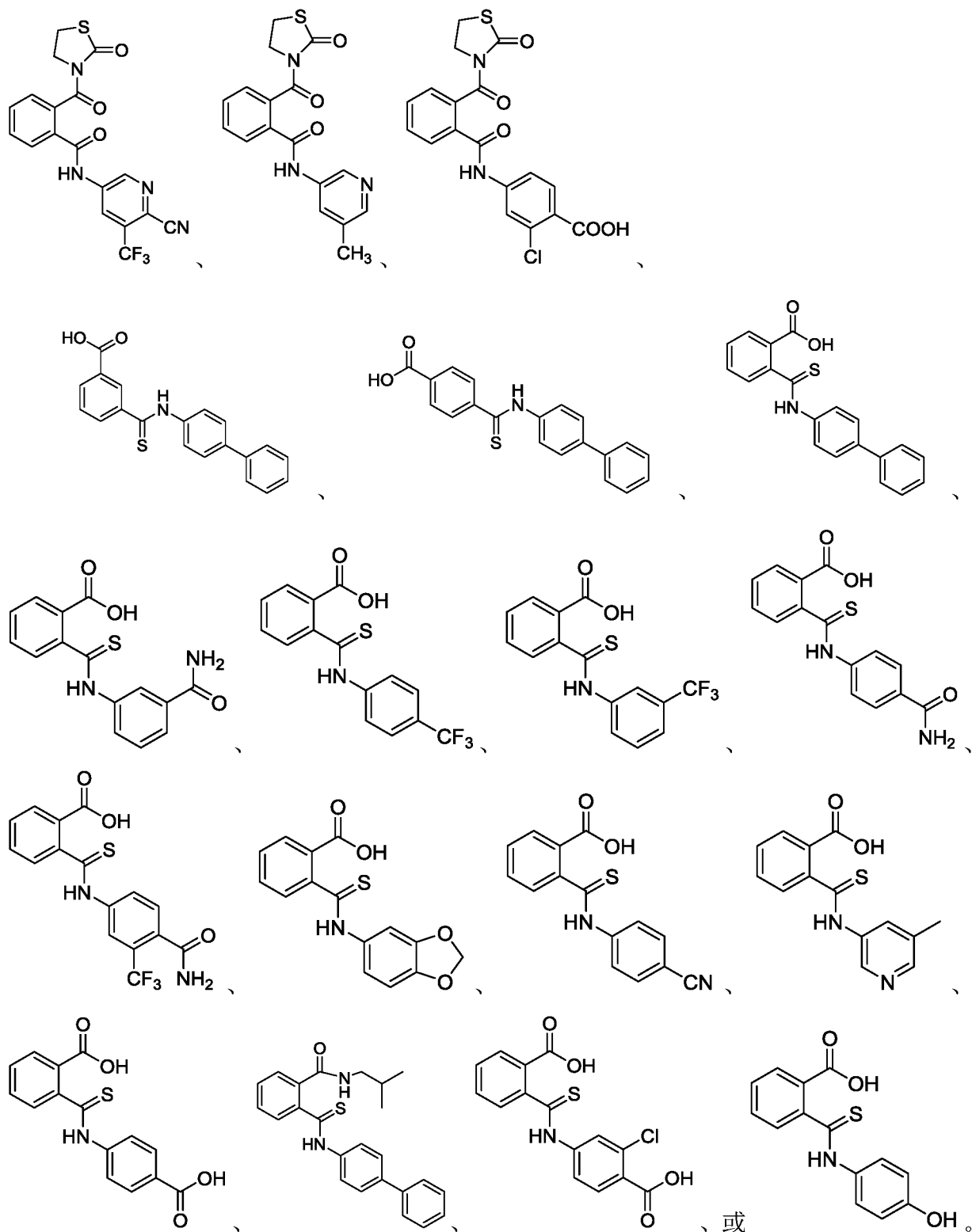
6. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药,

其特征在于: 所述的 X 为 S, R 为 OH 或 $\begin{array}{c} R^{1-1} \\ | \\ N \\ | \\ R^{1-2} \end{array}$, 或者, X 为 -O-, R 为未取代或被一个或多个 R^a 取代的 $C_3 \sim C_6$ 杂环烷基;

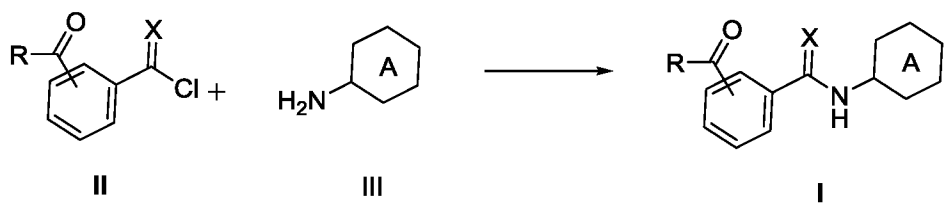
和/或, R^1 和 R^2 独立地为卤素、OH、CN、 NH_2 、COOH、 $\begin{array}{c} R^{1-3} \\ | \\ C=O \\ | \\ R^{1-4} \end{array}$ 、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 $C_6 \sim C_{10}$ 芳基; 或者, 当取代基 R^1 或 R^2 为多个时, 相邻的两个 R^1 与 $C_6 \sim C_{10}$ 芳基上直接连接的两个 C、或、相邻的两个 R^2 与 5~6 元的杂芳基上直接连接的两个 C, 一起形成未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 $C_4 \sim C_6$ 环烷基、或、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 $C_3 \sim C_5$ 杂环烷基。

7. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药, 其特征在于: 所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物为下列任一化合物:

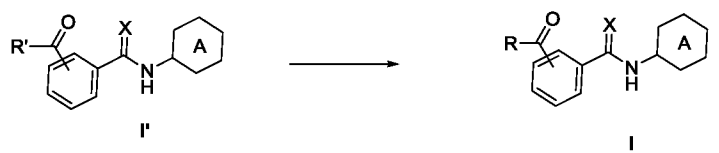




8. 一种如权利要求 1~7 任一项所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物的制备方法, 其特征在于, 其为方案一或方案二; 其中, 方案一包括如下步骤: 在有机溶剂中, 将如式 II 所示的化合物与如式 III 所示的化合物进行如下所示的酰胺化反应, 得到所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物即可; 其中 X 为 O;



方案二包括如下步骤，在水和有机溶剂中，在碱存在下，将如式 I' 所示的化合物进行如下所示的水解反应，得到所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物即可；其中 X 为 S；R' 为 C₁-C₄ 烷基-O-；R 为 -OH；



9. 如权利要求 8 所述的制备方法，其特征在于，方案一中，所述的有机溶剂为环醚类溶剂；

和/或，方案一中，所述的式 II 所示的化合物与所述的有机溶剂的质量体积比为 0.01 g/mL ~ 0.2 g/mL；

和/或，方案一中，所述的如式 II 所示的化合物与所述的如式 III 所示的化合物的摩尔比为 2:1~1:1；

和/或，方案一中，所述的酰胺化反应的温度为 10℃~30℃；

和/或，方案二中，R' 中的 C₁-C₄ 的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；

和/或，方案二中，所述的有机溶剂为环醚类溶剂；

和/或，方案二中，所述的碱为碱金属氢氧化物；

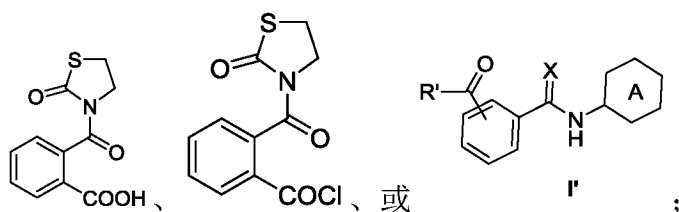
和/或，方案二中，所述的式 I' 所示的化合物与所述的有机溶剂的质量体积比为 0.01 g/mL ~ 0.2 g/mL；

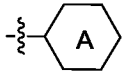
和/或，方案二中，所述的碱与所述的的水的质量体积比为 0.01 g/mL ~ 0.2 g/mL；

和/或，方案二中，所述的碱与所述的如式 I' 所示的化合物的摩尔比为 4:1~1:1；

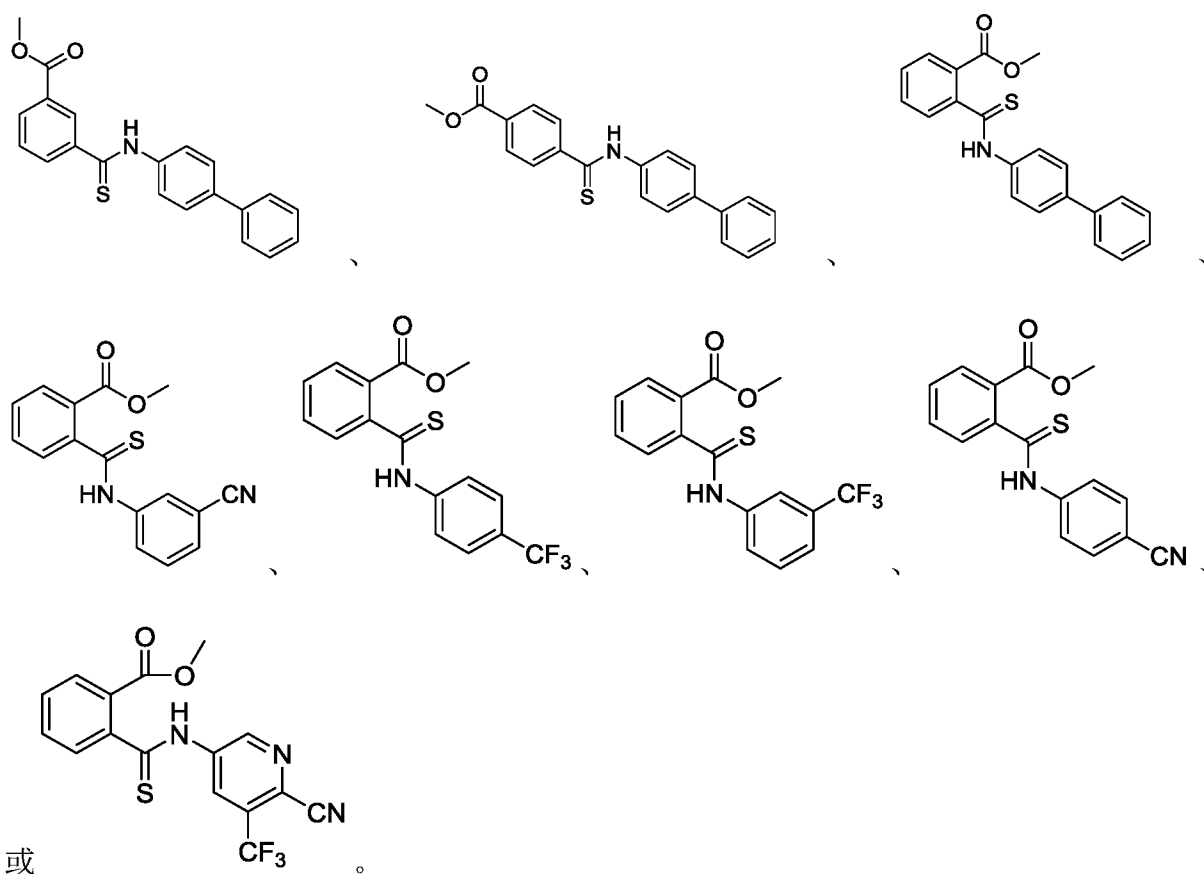
和/或，方案二中，所述的水解反应的温度为 10℃~30℃。

10. 如下所示的化合物：

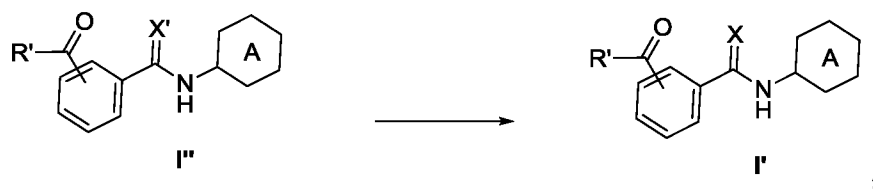


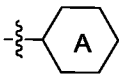
式 I' 所示的化合物中, X 为 S, R' 的定义如权利要求 8 或 9 所述,  的定义如权利要求 1~7 任一项所述。

11. 如权利要求 10 所示的化合物, 其特征在于, 如式 I' 所示的化合物为如下任一结构:



12. 一种如权利要求 10 或 11 所述的式 I' 所示的化合物的制备方法, 其特征在于, 其包括如下步骤: 在有机溶剂中, 将如式 I'' 所示的化合物与硫化试剂进行如下所示的硫化反应, 得到所述的如式 I' 所示的化合物即可;



其中, X'为 O; X、R'和  的定义如权利要求 10 或 11 所述。

13. 如权利要求 12 所述的制备方法, 其特征在于, 所述的有机溶剂为芳烃类溶剂;
和/或, 所述的硫化试剂为劳森试剂;

和/或, 所述的如式 I' 所示的化合物与所述的有机溶剂的质量体积比为 0.01 g/mL ~0.2 g/mL;

和/或, 所述的如式 I' 所示的化合物与所述的硫化试剂的摩尔比为 1:1~1:3;

和/或, 所述的硫化反应的温度为 100°C~120°C。

14. 一种药物组合物, 其包含如权利要求 1~7 任一项所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药, 和至少一种药用辅料。

15. 如权利要求 14 所述的药物组合物, 还包括胶原、壳聚糖及透明质酸中的一种或多种形成的复合支架;

和/或, 还包括用于关节内递送的组分; 所述的用于关节内递送的组分较佳地包括: 血管生成素样 3 蛋白或其软骨形成变体, 口服鲑降钙素, SD-6010, 维生素 D3, 胶原蛋白水解物, FGF18, BMP7, 鳄梨大豆皂化物和透明质酸中的一种或多种。

16. 一种如权利要求 1~7 任一项所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或如权利要求 14 或 15 所述的药物组合物在制备蛋白多糖、II 型胶原和 Sox9 中的一种或多种诱导剂中的应用。

17. 如权利要求 16 所述的应用, 所述的诱导剂为药物;

或者, 所述的诱导剂用于在体外扩增培养物中的软骨细胞群。

18. 如权利要求 17 所述的应用, 所述的药物是指用于治疗或预防与诱导间充质干细胞向软骨细胞分化作用有关的疾病的药物; 所述的与诱导间充质干细胞向软骨细胞分化作用有关的疾病较佳地包括: 关节炎或关节损伤, 例如类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、强直性脊柱炎、多关节型幼年特发性关节炎、骨质疏松症、或骨关节炎。

19. 一种改善哺乳动物的关节炎或关节损伤的方法, 该方法包括向哺乳动物的关节施用有效剂量的如权利要求 1~7 任一项所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或如权利要求 14 或 15 所述的药物组合物。

20. 一种诱导间充质干细胞分化为软骨细胞的方法, 该方法包括使间充质干细胞接

触足够量的如权利要求 1~7 任一项所述的如式 I 所示的苯甲酰胺类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其多晶型、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或如权利要求 14 或 15 所述的药物组合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/070573

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 327/48(2006.01)i; C07C 233/65(2006.01)i; C07D 277/14(2006.01)i; C07D 213/16(2006.01)i; A61K 31/165(2006.01)i; A61K 31/426(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61P 19/10(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C327 C07C233 C07D277 C07D213 A61K31 A61P19

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS; CNTXT; CJFD; DWPI; SIPOABS; WOTXT; USTXT; EPTXT; CNKI; PATENTICS; 万方; WANFAN; 超星读秀; CHAOXING DUXIU; ISI-Web of Science; STN-registry; STN-caplus; 江苏凯迪恩医药科技, 蒋青, 乐小勇, 陈新, 胡代强, 朱健, 苯甲酰胺, 硫代酰胺, 硫代苯甲酰胺, 噻唑, 关节炎, 骨关节炎, 类风湿性关节炎, 关节损伤, 强直性脊柱炎, 骨质疏松, +benzamide+, Benzenecarbothioamide, +thiazole+, Osteoarthritis, Arthritis, Rheumatoid Arthritis, Joint Injury, Ankylosing Spondylitis, Osteoporosis

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003055263 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 20 March 2003 (2003-03-20) embodiment, compound 41, and claim 7	1-6, 14
X	US 2003055287 A1 (NIHON NOHYAKU CO., LTD.) 20 March 2003 (2003-03-20) description, p. 32, compound 881, and p. 54, paragraph [0160]	1-3, 6, 14
X	CN 102477001 A (JIANGSU SIMCERE PHARMACEUTICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT CO., LTD.) 30 May 2012 (2012-05-30) description, paragraphs [0058] and [0075], compound	1, 2, 6, 14
X	US 2010305124 A1 (BAYER CROPSOURCE AG) 02 December 2010 (2010-12-02) description, p. 28, compound 42, and p. 8, paragraph [0060]	1, 2, 6, 14
X	CN 1826339 A (SANOFI, A.) 30 August 2006 (2006-08-30) description, p. 66, compounds 22, 27, and 31, and claim 14	1, 2, 6, 14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 “&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 March 2019

Date of mailing of the international search report

27 September 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

**China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)
 No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
 100088
 China**

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/070573

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZHOU, W. Q. et al. "Theoretical Studies on Nonlinear Polarizability of Substitution Thiourea" <i>Journal of Molecular Structure(Theochem)</i> , Vol. 624, No. 1-3, 25 April 2003 (2003-04-25), ISSN: 0166-1280, p. 125, compounds 20-25	1-6
X	KOBAYASHI, K. et al. "Synthesis of 3-iminobenzo[c]thiophen-1(3H)-one Derivatives Based on the Reaction of 2-lithio-N, N-dimethylbenzamides with Isothiocyanates" <i>Heterocycles</i> , Vol. 94, No. 6, 18 April 2017 (2017-04-18), ISSN: 1881-0942, p. 1153, compounds 3a-g	1-3, 6
X	PERRY, R. J. et al. "Polyimide Formation through the Palladium-Mediated Carbonylation and Coupling of Bis(o-iodo amides) and Diamines" <i>Macromolecules</i> , Vol. 29, No. 3, 29 January 1996 (1996-01-29), ISSN: 1520-5835, p. 1016, and compound 7e	1-3, 6
X	ZHANG, Qiang et al. "Efficient New Approach for the Synthesis of N, N-dialkylamino-1, 2, 4-triazoles" <i>Heterocycles</i> , Vol. 68, No. 12, 02 November 2006 (2006-11-02), ISSN: 1881-0942, p. 2636, compounds 2a and 2b	1, 2, 6
X	US 4910211 A (KANEBO LTD.) 20 March 1990 (1990-03-20) description, column 8, lines 10-19, compound	10, 12, 13
Y	US 4910211 A (KANEBO LTD.) 20 March 1990 (1990-03-20) description, column 8, lines 10-19, compound	12, 13
X	WANG, Pan et al. "Electrochemical Intramolecular Dehydrogenative C-S Bond Formation for the Synthesis of Benzothiazoles" <i>Green Chemistry</i> , Vol. 19, No. 9, 21 March 2017 (2017-03-21), ISSN: 1463-9270, p. 2049, compound 5i	10
X	CN 105228626 A (CALIFORNIA INST BIOMEDICAL RESEARCH et al.) 06 January 2016 (2016-01-06) description, p. 119, compound 3, paragraph [0254], and claim 1	1-11, 14-18
Y	CN 105228626 A (CALIFORNIA INST BIOMEDICAL RESEARCH et al.) 06 January 2016 (2016-01-06) description, p. 119, compound 3, paragraph [0254], and claim 1	12, 13
A	CN 1144217 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO) 05 March 1997 (1997-03-05) entire document	1-18
A	JPH 02207078 A (KANEBO LTD.) 16 August 1990 (1990-08-16) entire document	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/070573

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **19、 20**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claim 19 sets forth a method for improving arthritis or joint damage in a mammal; and claim 20 sets forth a method for inducing mesenchymal stem cells to differentiate into chondrocytes. These are treatment methods for a living human or animal body, are the subject matter for which an international search is not required, and do not comply with PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/070573

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2003055263	A1	20 March 2003	WO	03006443	A2	23 January 2003
				WO	03006443	A3	01 May 2003
				AU	2002328323	A1	29 January 2003
				DE	10133665	A1	30 January 2003
US	2003055287	A1	20 March 2003	CN	1228413	A	15 September 1999
				JPH	11302233	A	02 November 1999
				JP	4123397	B2	23 July 2008
				US	6362369	B2	26 March 2002
				US	6559341	B2	06 May 2003
				DE	69916512	D1	27 May 2004
				EP	0936212	A1	18 August 1999
				EP	0936212	B1	21 April 2004
				US	2001041814	A1	15 November 2001
				CN	1195729	C	06 April 2005
CN	102477001	A	30 May 2012	CN	102477001	B	15 July 2015
US	2010305124	A1	02 December 2010	WO	2010112177	A1	07 October 2010
				EP	2236505	A1	06 October 2010
CN	1826339	A	30 August 2006	WO	2004096798	A2	11 November 2004
				BRPI	0409716	A	02 May 2006
				MX	2005011522	A1	01 January 2006
				ZA	200508608	A	31 January 2007
				NO	20054905	A	25 January 2006
				JP	2011126891	A	30 June 2011
				JP	4839208	B2	21 December 2011
				SG	116837	B	31 July 2008
				RU	2348630	C2	10 March 2009
				US	7504511	B2	17 March 2009
				US	2009156574	A1	18 June 2009
				TW	200510325	A	16 March 2005
				US	7777041	B2	17 August 2010
				WO	2004096798	A3	26 January 2006
				KR	20060006935	A	20 January 2006
				IN	200801407	P2	26 December 2008
				EP	1656373	B1	18 January 2012
				FR	2854158	A1	29 October 2004
				AU	2004234101	A1	11 November 2004
				JP	2006524669	A	02 November 2006
				EP	1656373	A2	17 May 2006
				IN	200501974	P2	20 July 2007
				US	2006135575	A1	22 June 2006
US	4910211	A	20 March 1990	EP	0306708	A1	15 March 1989
				KR	930009790	B1	11 October 1993
				ES	2039522	T3	01 October 1993
				JPS	6442476	A	14 February 1989
				EP	0306708	B1	08 January 1992
				DE	3867572	D1	20 February 1992
				JPH	0670025	B2	07 September 1994
CN	105228626	A	06 January 2016	CN	107007587	A	04 August 2017
				US	2014271955	A1	18 September 2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/070573

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)			
				AU	2014236719	A1	10 September 2015				
				AU	2014236719	B2	21 June 2018				
				US	9452170	B2	27 September 2016				
				EP	2968330	A1	20 January 2016				
				CA	2904160	A1	25 September 2014				
				US	2016045514	A1	18 February 2016				
				HK	1241267	A0	08 June 2018				
				EP	2968330	A4	25 January 2017				
				WO	2014151953	A1	25 September 2014				
				KR	20150139844	A	14 December 2015				
				JP	2016519659	A	07 July 2016				
				HK	1224172	A0	18 August 2017				
				CN	1144217	A	05 March 1997	CZ	9601609	A3	12 February 1997
				KR	970000224	A	21 January 1997				
				HU	9601518	A2	28 May 1997				
				ZA	9604264	A	25 February 1998				
				US	5648385	A	15 July 1997				
				HU	218963	B	31 January 2001				
				SG	42412	A1	15 August 1997				
				MX	9602034	A	01 August 1997				
				MX	193225	B	02 September 1999				
				IL	118528	A	30 April 2001				
				US	5618839	A	08 April 1997				
				TW	418186	B	11 January 2001				
				NO	305946	B1	23 August 1999				
				NO	962168	A	06 December 1996				
				RU	2163590	C2	27 February 2001				
				JPH	02207078	A	16 August 1990	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/070573

A. 主题的分类 C07C 327/48(2006.01)i; C07C 233/65(2006.01)i; C07D 277/14(2006.01)i; C07D 213/16(2006.01)i; A61K 31/165(2006.01)i; A61K 31/426(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61P 19/10(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																				
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07C327 C07C233 C07D277 C07D213 A61K31 A61P19 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS;CNTXT;CJFD;DWPI;SIPOABS;WOTXT;USTXT;EPTXT;CNKI;PATENTICS;万方;超星读秀;ISI-Web of Science;STN-registry;STN-caplus: 江苏凯迪恩医药科技, 蒋青, 乐小勇, 陈新, 胡代强, 朱健, 苯甲酰胺, 硫代酰胺, 硫代苯甲酰胺, 噻唑, 关节炎, 骨关节炎, 类风湿性关节炎, 关节损伤, 强直性脊柱炎, 骨质疏松, +benzamide+, Benzenecarbothioamide, +thiazole+, Osteoarthritis, Arthritis, Rheumatoid Arthritis, Joint Injury, Ankylosing Spondylitis, Osteoporosis																				
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 2003055263 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 2003年 3月 20日 (2003 - 03 - 20) 实施例41化合物, 权利要求7</td> <td>1-6、14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 2003055287 A1 (NIHON NOHYAKU CO LTD) 2003年 3月 20日 (2003 - 03 - 20) 说明书第32页化合物881, 第54页第[0160]段</td> <td>1-3、6、14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 102477001 A (江苏先声药物研究有限公司) 2012年 5月 30日 (2012 - 05 - 30) 说明书第[0058]段、第[0075]段化合物</td> <td>1、2、6、14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 2010305124 A1 (BAYER CROPS SCIENCE AG) 2010年 12月 2日 (2010 - 12 - 02) 说明书第28页化合物42, 第8页第[0060]段</td> <td>1、2、6、14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1826339 A (赛诺菲 安万特) 2006年 8月 30日 (2006 - 08 - 30) 说明书第66页化合物22、27、31, 权利要求14</td> <td>1、2、6、14</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	US 2003055263 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 2003年 3月 20日 (2003 - 03 - 20) 实施例41化合物, 权利要求7	1-6、14	X	US 2003055287 A1 (NIHON NOHYAKU CO LTD) 2003年 3月 20日 (2003 - 03 - 20) 说明书第32页化合物881, 第54页第[0160]段	1-3、6、14	X	CN 102477001 A (江苏先声药物研究有限公司) 2012年 5月 30日 (2012 - 05 - 30) 说明书第[0058]段、第[0075]段化合物	1、2、6、14	X	US 2010305124 A1 (BAYER CROPS SCIENCE AG) 2010年 12月 2日 (2010 - 12 - 02) 说明书第28页化合物42, 第8页第[0060]段	1、2、6、14	X	CN 1826339 A (赛诺菲 安万特) 2006年 8月 30日 (2006 - 08 - 30) 说明书第66页化合物22、27、31, 权利要求14	1、2、6、14
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	US 2003055263 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 2003年 3月 20日 (2003 - 03 - 20) 实施例41化合物, 权利要求7	1-6、14																		
X	US 2003055287 A1 (NIHON NOHYAKU CO LTD) 2003年 3月 20日 (2003 - 03 - 20) 说明书第32页化合物881, 第54页第[0160]段	1-3、6、14																		
X	CN 102477001 A (江苏先声药物研究有限公司) 2012年 5月 30日 (2012 - 05 - 30) 说明书第[0058]段、第[0075]段化合物	1、2、6、14																		
X	US 2010305124 A1 (BAYER CROPS SCIENCE AG) 2010年 12月 2日 (2010 - 12 - 02) 说明书第28页化合物42, 第8页第[0060]段	1、2、6、14																		
X	CN 1826339 A (赛诺菲 安万特) 2006年 8月 30日 (2006 - 08 - 30) 说明书第66页化合物22、27、31, 权利要求14	1、2、6、14																		
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																				
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件																				
国际检索实际完成的日期 2019年 3月 29日		国际检索报告邮寄日期 2019年 9月 27日																		
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 蒋薇薇 电话号码 (86-512)88996871																		

C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	ZHOU, W. Q. 等. "Theoretical Studies on Nonlinear Polarizability of Substitution Thiourea" Journal of Molecular Structure(Theochem), 第624卷, 第1-3期, 2003年 4月 25日 (2003 - 04 - 25), ISSN: 0166-1280, 第125页化合物20-25	1-6
X	KOBAYASHI, Kazuhiro 等. "Synthesis of 3-iminobenzo[c]thiophen-1(3H)-one Derivatives Based on the Reaction of 2-lithio-N, N-dimethylbenzamides with Isothiocyanates" Heterocycles, 第94卷, 第6期, 2017年 4月 18日 (2017 - 04 - 18), ISSN: 1881-0942, 第1153页化合物3a-g	1-3、6
X	PERRY, Robert J. 等. "Polyimide Formation through the Palladium-Mediated Carbonylation and Coupling of Bis(o-iodo amides) and Diamines" Macromolecules, 第29卷, 第3期, 1996年 1月 29日 (1996 - 01 - 29), ISSN: 1520-5835, 第1016页化合物7e	1-3、6
X	ZHANG, Qiang 等. "Efficient New Approach for the Synthesis of N, N-dialkylamino-1, 2, 4-triazoles" Heterocycles, 第68卷, 第12期, 2006年 11月 2日 (2006 - 11 - 02), ISSN: 1881-0942, 第2636页化合物2a、2b	1、2、6
X	US 4910211 A (KANEBO LTD) 1990年 3月 20日 (1990 - 03 - 20) 说明书第8栏第10-19行化合物	10、12、13
Y	US 4910211 A (KANEBO LTD) 1990年 3月 20日 (1990 - 03 - 20) 说明书第8栏第10-19行化合物	12、13
X	WANG, Pan 等. "Electrochemical Intramolecular Dehydrogenative C-S Bond Formation for the Synthesis of Benzothiazoles" Green Chemistry, 第19卷, 第9期, 2017年 3月 21日 (2017 - 03 - 21), ISSN: 1463-9270, 第2094页化合物5i	10
X	CN 105228626 A (加州生物医学研究所 等) 2016年 1月 6日 (2016 - 01 - 06) 说明书第119页化合物3、第[0254]段, 权利要求1	1-11、14-18
Y	CN 105228626 A (加州生物医学研究所 等) 2016年 1月 6日 (2016 - 01 - 06) 说明书第119页化合物3, 第[0254]段, 权利要求1	12、13
A	CN 1144217 A (布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司) 1997年 3月 5日 (1997 - 03 - 05) 全文	1-18
A	JPH 02207078 A (KANEBO LTD) 1990年 8月 16日 (1990 - 08 - 16) 全文	1-18

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 19、20
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求19请求保护一种改善哺乳动物的关节炎或关节损伤的方法；权利要求20请求保护一种诱导间充质干细胞分化为软骨细胞的方法。上述方法属于对有生命的人体或动物体的治疗方法，属于国际检索排除的主题，不符合PCT细则39.1(iv)的规定。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/070573

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利		公布日 (年/月/日)
US	2003055263	A1	2003年 3月 20日	WO	03006443	A2 2003年 1月 23日
				WO	03006443	A3 2003年 5月 1日
				AU	2002328323	A1 2003年 1月 29日
				DE	10133665	A1 2003年 1月 30日
US	2003055287	A1	2003年 3月 20日	CN	1228413	A 1999年 9月 15日
				JPH	11302233	A 1999年 11月 2日
				JP	4123397	B2 2008年 7月 23日
				US	6362369	B2 2002年 3月 26日
				US	6559341	B2 2003年 5月 6日
				DE	69916512	D1 2004年 5月 27日
				EP	0936212	A1 1999年 8月 18日
				EP	0936212	B1 2004年 4月 21日
				US	2001041814	A1 2001年 11月 15日
				CN	1195729	C 2005年 4月 6日
CN	102477001	A	2012年 5月 30日	CN	102477001	B 2015年 7月 15日
US	2010305124	A1	2010年 12月 2日	WO	2010112177	A1 2010年 10月 7日
				EP	2236505	A1 2010年 10月 6日
CN	1826339	A	2006年 8月 30日	WO	2004096798	A2 2004年 11月 11日
				BR- PI	0409716	A 2006年 5月 2日
				MX	2005011522	A1 2006年 1月 1日
				ZA	200508608	A 2007年 1月 31日
				NO	20054905	A 2006年 1月 25日
				JP	2011126891	A 2011年 6月 30日
				JP	4839208	B2 2011年 12月 21日
				SG	116837	B 2008年 7月 31日
				RU	2348630	C2 2009年 3月 10日
				US	7504511	B2 2009年 3月 17日
				US	2009156574	A1 2009年 6月 18日
				TW	200510325	A 2005年 3月 16日
				US	7777041	B2 2010年 8月 17日
				WO	2004096798	A3 2006年 1月 26日
				KR	20060006935	A 2006年 1月 20日
				IN	200801407	P2 2008年 12月 26日
				EP	1656373	B1 2012年 1月 18日
				FR	2854158	A1 2004年 10月 29日
				AU	2004234101	A1 2004年 11月 11日
				JP	2006524669	A 2006年 11月 2日
				EP	1656373	A2 2006年 5月 17日
				IN	200501974	P2 2007年 7月 20日
				US	2006135575	A1 2006年 6月 22日
US	4910211	A	1990年 3月 20日	EP	0306708	A1 1989年 3月 15日
				KR	930009790	B1 1993年 10月 11日
				ES	2039522	T3 1993年 10月 1日
				JPS	6442476	A 1989年 2月 14日
				EP	0306708	B1 1992年 1月 8日
				DE	3867572	D1 1992年 2月 20日
CN	105228626	A	2016年 1月 6日	JPH	0670025	B2 1994年 9月 7日
				CN	107007587	A 2017年 8月 4日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/070573

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利			公布日 (年/月/日)		
					US	2014271955	A1	2014年 9月 18日			
					AU	2014236719	A1	2015年 9月 10日			
					AU	2014236719	B2	2018年 6月 21日			
					US	9452170	B2	2016年 9月 27日			
					EP	2968330	A1	2016年 1月 20日			
					CA	2904160	A1	2014年 9月 25日			
					US	2016045514	A1	2016年 2月 18日			
					HK	1241267	A0	2018年 6月 8日			
					EP	2968330	A4	2017年 1月 25日			
					WO	2014151953	A1	2014年 9月 25日			
					KR	20150139844	A	2015年 12月 14日			
					JP	2016519659	A	2016年 7月 7日			
					HK	1224172	A0	2017年 8月 18日			
CN	1144217	A	1997年 3月 5日	CZ	9601609	A3	1997年 2月 12日				
					KR	970000224	A	1997年 1月 21日			
					HU	9601518	A2	1997年 5月 28日			
					ZA	9604264	A	1998年 2月 25日			
					US	5648385	A	1997年 7月 15日			
					HU	218963	B	2001年 1月 31日			
					SG	42412	A1	1997年 8月 15日			
					MX	9602034	A	1997年 8月 1日			
					MX	193225	B	1999年 9月 2日			
					IL	118528	A	2001年 4月 30日			
					US	5618839	A	1997年 4月 8日			
					TW	418186	B	2001年 1月 11日			
					NO	305946	B1	1999年 8月 23日			
					NO	962168	A	1996年 12月 6日			
					RU	2163590	C2	2001年 2月 27日			
JPH	02207078	A	1990年 8月 16日	无							

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)