



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107007587 A

(43)申请公布日 2017. 08. 04

(21)申请号 201710295821.6

(22)申请日 2014.03.13

(30)优先权数据

61/794,094 2013.03.15 US

(62)分案原申请数据

201480028421.3 2014.03.13

(71)申请人 加州生物医学研究所

地址 美国加利福尼亚州

申请人 斯克利普斯研究所

(72)发明人 彼得·G·舒尔茨

阿纳布·K·查特吉 守天·朱

乔舒亚·帕耶特 洪哲·尹

百元·杨

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 郑霞

(51)Int.Cl.

A61K 31/277(2006.01)

A61K 31/18(2006.01)

C07C 311/08(2006.01)

C07C 311/13(2006.01)

C07C 311/21(2006.01)

A61P 19/02(2006.01)

权利要求书5页 说明书212页

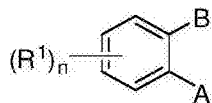
(54)发明名称

用于诱导软骨形成的化合物和方法

(57)摘要

本文描述了用于通过诱导间充质干细胞成为软骨细胞而改善关节炎或关节损伤的化合物和组合物。

1. 式IIc化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体在制备用于改善哺乳动物的关节炎或关节损伤或诱导间充质干细胞分化为软骨细胞的药物中的用途：



(式 IIc)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴；

n为0、1、2、3或4；

B为NHSO₂R³、NR³SO₂R³、NHSO₂R⁴、或NR³SO₂R⁴；

R²为单取代或双取代的苯基，所述取代基独立地选自任选取代的烷基、卤代和C(O)烷基；

R⁴为任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基或任选取代的烷基；

各R³独立地为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基；

R⁵为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴；且

A为C(O)NHR²或C(O)NR²R⁴。

2. 如权利要求1所述的用途，其中B为NHSO₂R³或NR³SO₂R³。

3. 如权利要求2所述的用途，其中R³为任选取代的烷基。

4. 如权利要求3所述的用途，其中R³为CH₃。

5. 如权利要求1所述的用途，其中B为NHSO₂R⁴或NR³SO₂R⁴。

6. 如权利要求5所述的用途，其中R⁴为任选取代的苯基。

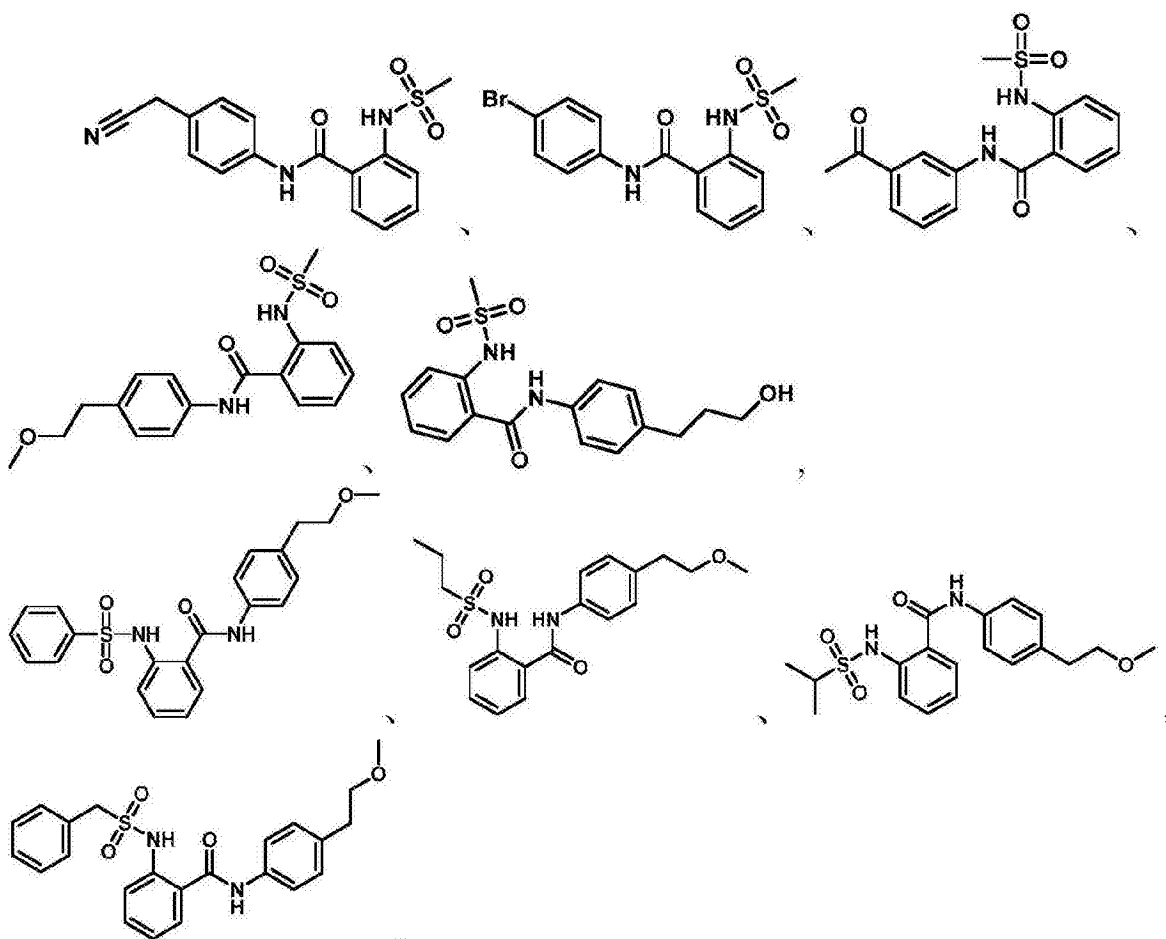
7. 如权利要求1所述的方法，其中A为C(O)NHR²。

8. 如权利要求1所述的用途，其中n为0。

9. 如权利要求1所述的用途，其中n为1。

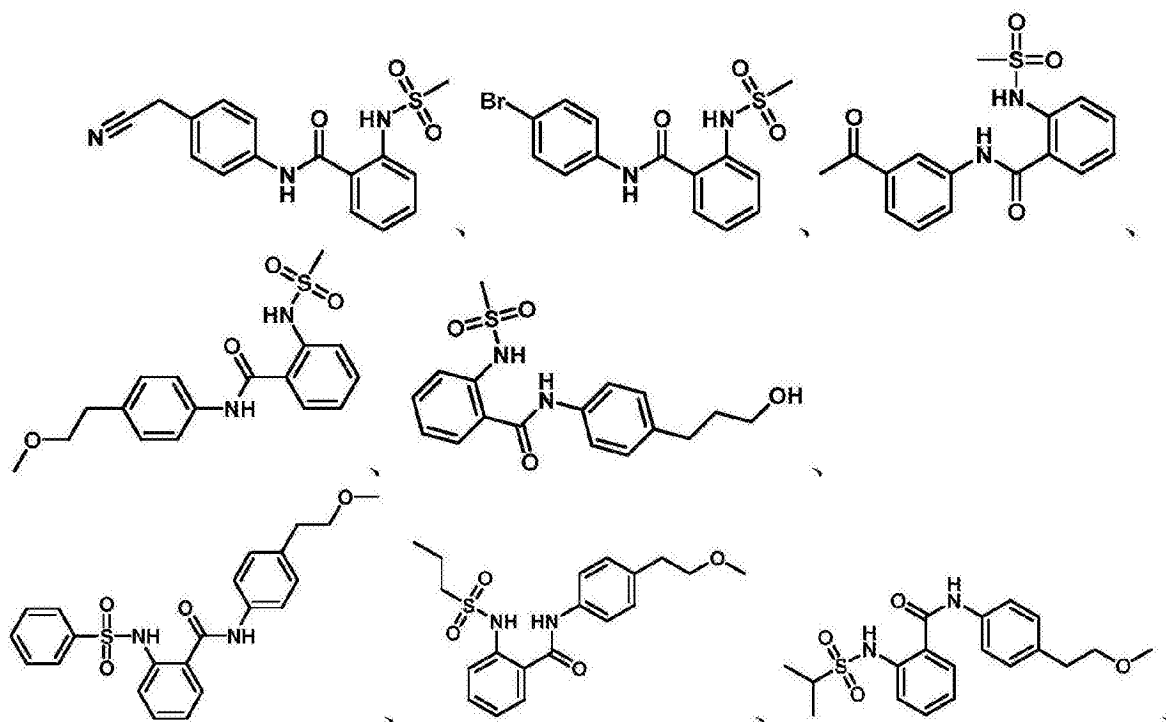
10. 如权利要求1所述的用途，其中R¹独立地选自Cl、F、CH₂OH、CH₂NH₂、OCH₃、OCF₃、OCHF₂、CN、NO₂、CO₂H和CO₂CH₃。

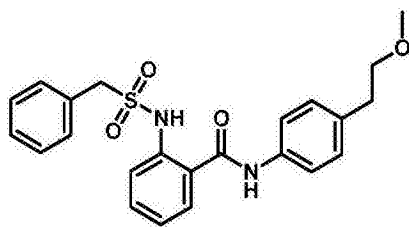
11. 如权利要求1所述的用途，其中所述化合物选自



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

12. 一种化合物,其选自





或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代

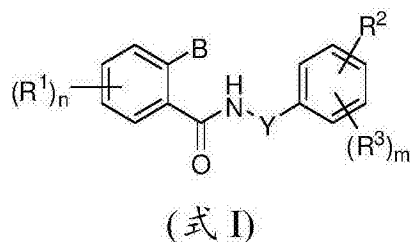
谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

13. 一种药物组合物,其包含如权利要求112所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体以及药学上可接受的赋形剂。

14. 如权利要求13所述的药物组合物,其进一步包含额外的化合物,该额外的化合物对于治疗哺乳动物的关节炎或关节损伤和/或与关节炎或关节损伤相关的症状是治疗上有效的。

15. 如权利要求14所述的药物组合物,其中所述额外的化合物选自NSAIDS、镇痛药、血管生成素样3蛋白 (ANGPTL3) 或其软骨形成变体、口服鲑降钙素、iNOS抑制剂、维生素D3、胱天蛋白酶抑制剂、胶原水解物、FGF18、BMP7、鳄梨大豆皂化物 (ASU) 和透明质酸。

16. 式I化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物在制备用于改善哺乳动物的关节炎或关节损伤的药物中的应用:



其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹¹、CO₂H或CO₂R⁴;

n 为0、1、2、3或4;

m 为1、2、3或4;

B为CO₂R⁴、CH₂CO₂H、CH₂CO₂R⁴或任选取代的苯基;

Y为键、-(CR⁵R⁶)-、-(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)-或-(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)X-;

X为O或CR⁵R⁶;

R²为卤代、C(O)R⁴、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、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、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或C(=NOR⁴)R⁴;

各 R^3 独立地选自H、CN、卤代、C(O)R⁴、CO₂H、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、烷基、任选取代的烷氧基、SO₂R⁴、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)

NR^4R^{11} 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$ 和 $\text{C}(=\text{NOR}^4)\text{R}^4$;

各 R^4 独立地选自H和任选取代的烷基;

各 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自H、卤代、任选取代的烷基、OH、 CO_2R^4 、 NR^4R^{11} 和任选取代的烷氧基;且

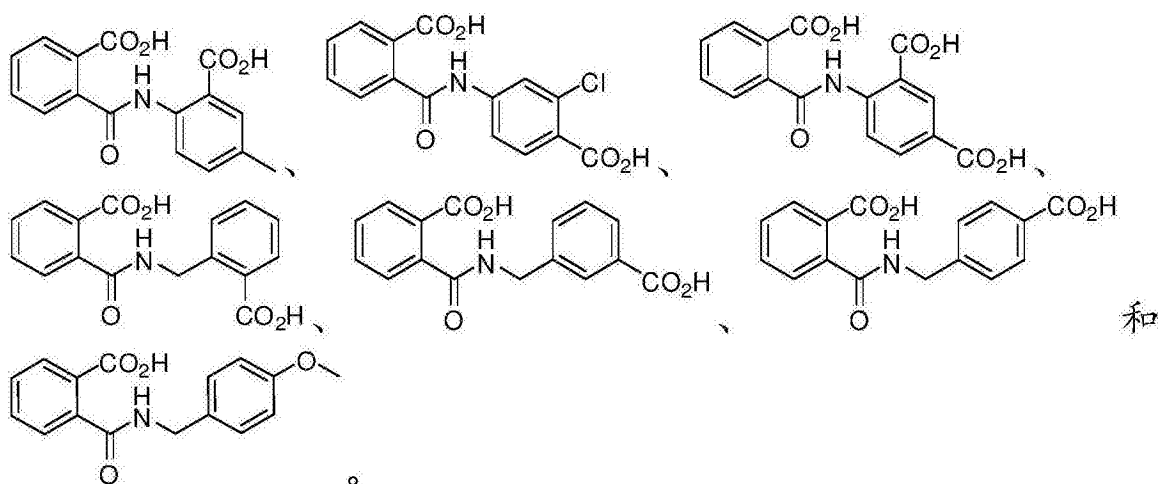
R^{11} 为H、任选取代的烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 或 SO_2R^4 ;

条件是

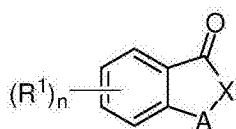
a) 如果Y为键且m为0,则 R^2 选自 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$ 和 $\text{C}(=\text{NOR}^4)\text{R}^4$;且

R^2 不是 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $p\text{-CH}_2\text{OR}^4$ 、 $p\text{-CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $p\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $p\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;且

b) 该化合物不选自



17. 式III化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物在制备用于改善哺乳动物的关节炎或关节损伤的药物中的应用:



(式 III)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、 NO_2 、 SR^4 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^4$ 、 SO_2R^4 、 NHR^5 、 NR^4R^5 、 CO_2H 或 CO_2R^4 ;

n为0、1、2、3或4;

X为O、NH或 NR^6 ;

A为 $\text{C}(\text{O})$ 、 CH_2 或 $\text{CH}-\text{CR}^3\text{R}^4-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$;

R^2 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

各 R^3 和 R^4 独立地为H或任选取代的烷基；

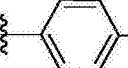
R^5 为H、任选取代的烷基、C(O) R^4 、C(O)OR 4 、C(O)NR 4 R 4 或SO $_2$ R 4 ；且

R^6 为任选取代的苯基；

条件是

a) 如果A为CH-CR 3 R 4 -C(O)R 2 ，则X为O或NH；

b) 如果n为0，A为CHCH $_2$ C(O)R 2 且X为O，则R 2 不是  或 ；且

c) 如果A为C(O)或CH $_2$ ，则X为NR 6 且R 6 不是  或 。

用于诱导软骨形成的化合物和方法

本申请是2014年03月13日提交的发明名称为“用于诱导软骨形成的化合物和方法”的第201480028421.3号(国际申请号PCT/US2014/026722)中国专利申请的分案申请。

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2014年3月15日提交的美国申请号61/794,094的权益,该申请通过引用整体并入本文。

技术领域

[0002] 本发明涉及化合物、组合物、制品及其用于诱导软骨形成以及用于治疗关节炎或关节损伤的用途。

背景技术

[0003] 骨关节炎(OA)是最常见的肌骨病症。大约4千万美国人目前患该病,并且由于人口老化和预期寿命延长,这一数字预计将在下一个二十年内增加至6千万,使其成为失能的第四大原因。OA的特征在于关节的缓慢退化性分解,该关节包括关节软骨(含有为关节产生润滑和缓冲的细胞和基质)和处于关节软骨下方的软骨下骨。目前的OA疗法包括通过口服NSAID或选择性环加氧酶2(COX-2)抑制剂、关节内(IA)注射诸如皮质类固醇和透明质酸等药剂以及手术方法缓解疼痛。

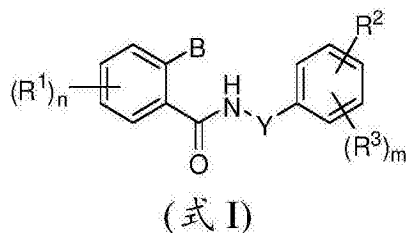
[0004] 间充质干细胞(MSC)存在于成年关节软骨中,并且在分离后可以在体外程序化,以分化为软骨细胞和其他间充质细胞谱系。部分地,它通过生长因子(TGF、BMP)、血清条件和细胞-细胞接触来调节。

发明内容

[0005] 本文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具有治疗有效量的本文公开的化合物的组合物。

[0006] 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量的本文公开的化合物,从而诱导干细胞分化为软骨细胞。

[0007] 在一方面,本文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包含治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物:



其中:

各R¹独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、

SR^4 、 $S(O)R^4$ 、 SO_2R^4 、 NR^4R^{11} 、 CO_2H 或 CO_2R^4 ;

n为0、1、2、3或4;

m为1、2、3或4;

B为 CO_2R^4 、 CH_2CO_2H 、 $CH_2CO_2R^4$ 或任选取代的苯基;

Y为键、 $-(CR^5R^6)-$ 、 $-(CR^7R^8)(CR^9R^{10})-$ 或 $-(CR^7R^8)(CR^9R^{10})X-$;

X为O或 CR^5R^6 ;

R^2 为卤代、 $C(O)R^4$ 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、 SO_2R^4 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 或 $C(=NOR^4)R^4$;

各 R^3 独立地选自H、CN、卤代、 $C(O)R^4$ 、 CO_2H 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、烷基、任选取代的烷氧基、 SO_2R^4 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 和 $C(=NOR^4)R^4$;

各 R^4 独立地选自H和任选取代的烷基;

各 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自H、卤代、任选取代的烷基、OH、 CO_2R^4 、 NR^4R^{11} 和任选取代的烷氧基;且

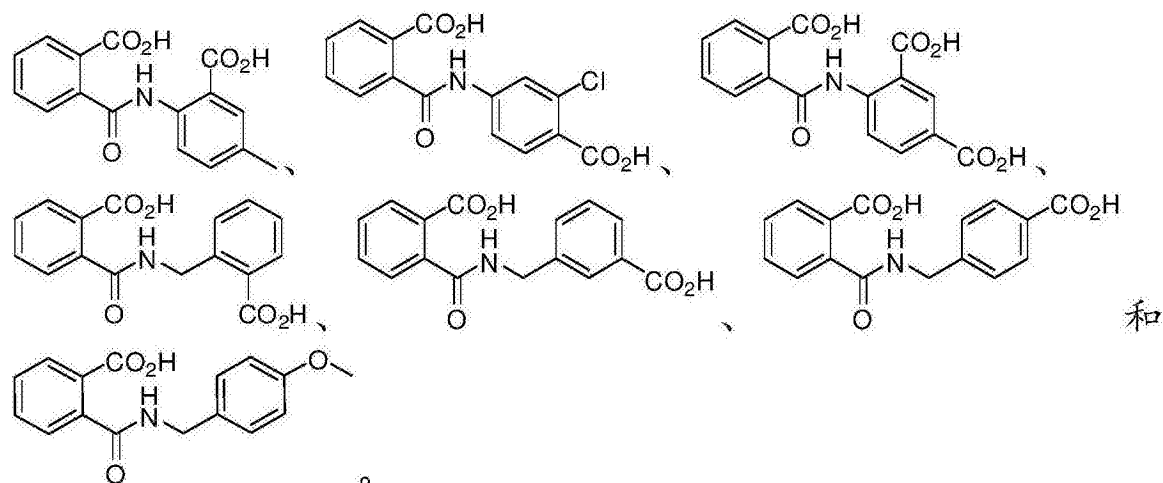
R^{11} 为H、任选取代的烷基、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4R^4$ 或 SO_2R^4 ;

条件是

a) 如果Y为键且m为0,则 R^2 选自 $C(O)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 和 $C(=NOR^4)R^4$;且

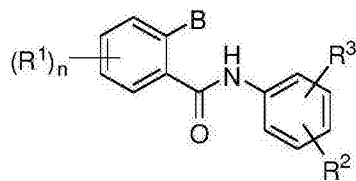
R^2 不是 $C(O)NH_2$ 、p- CH_2OR^4 、p- $CH(OH)CH_2OH$ 、p- CH_2CH_2OH 或p- $CH_2CH_2CH_2OH$;且

b) 该化合物不选自



[0008] 在另一方面,本文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包含治疗有效量的式Ia化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化

物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物：



(式 Ia)

其中

各R¹独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹¹、CO₂H或CO₂R⁴；

n为0、1、2、3或4；

B为CO₂R⁴；

R²为卤代、C(O)R⁴、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、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、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或C(=NOR⁴)R⁴；

各R³独立地选自CN、卤代、C(O)R⁴、CO₂H、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、烷基、任选取代的烷氧基、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、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和C(=NOR⁴)R⁴；

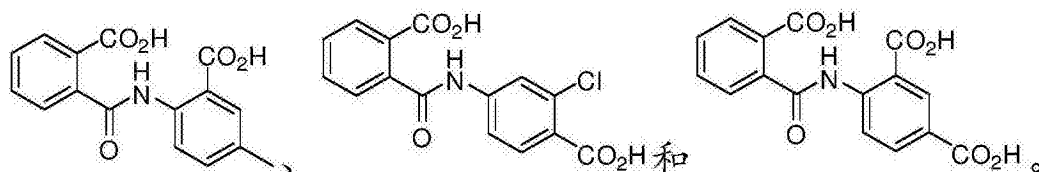
X为O或CR⁵R⁶；

各R⁴独立地选自H和任选取代的烷基；

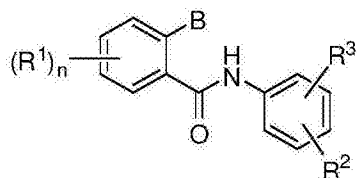
各R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹和R¹⁰独立地选自H、卤代、任选取代的烷基、OH、NR⁴R¹¹和任选取代的烷氧基；且

R¹¹为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴；

条件是该化合物不选自



[0009] 在另一方面，本文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包含治疗有效量的式Ib化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物：



(式 Ib)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹¹、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

B为CO₂R⁴;

R^2 为C(O)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)OR⁴、(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)C(O)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴或C(=NOR⁴)R⁴;

R^3 为H;

X为O或CR⁵R⁶;

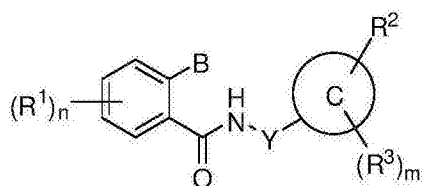
各 R^4 独立地选自H和任选取代的烷基;

各 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自H、卤代、任选取代的烷基、OH、NR⁴R¹¹和任选取代的烷氧基;且

R^{11} 为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴;

条件是如果n为0,则 R^2 不是C(O)NH₂、p-CH₂OR⁴、p-CH(OH)CH₂OH、p-CH₂CH₂OH或p-CH₂CH₂CH₂OH。

[0010] 在另一方面,本文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包含治疗有效量的式Ic化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物:



(式 Ic)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹¹、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

m为1、2、3或4;

B为CO₂R⁴;

Y为-(CR⁵R⁶)-;

C为芳基或杂芳基;

X为O或CR⁵R⁶;

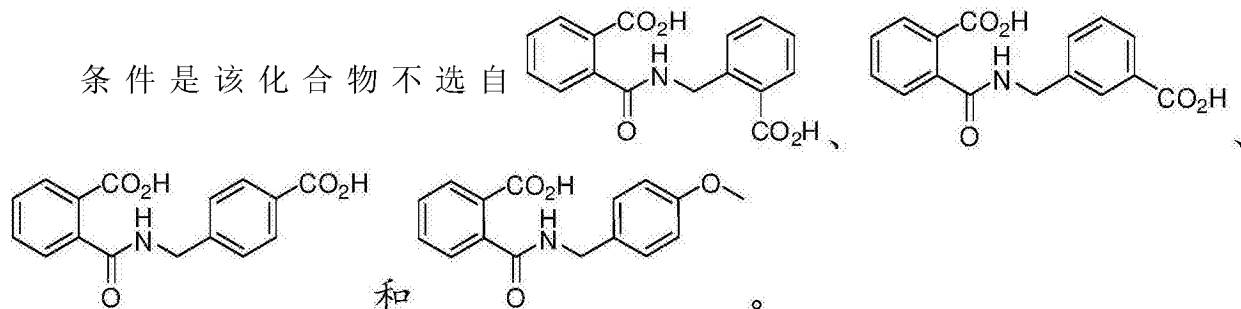
R²为卤代、C(O)R⁴、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、SO₂R⁴、SO₂NH₂、SO₃H、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹¹、X(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹¹、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(O)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴或C(=NOR⁴)R⁴;

各R³独立地选自H、CN、卤代、C(O)R⁴、CO₂H、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、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、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和C(=NOR⁴)R⁴;

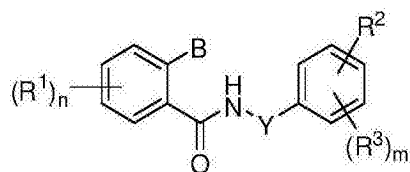
各R⁴独立地选自H和任选取代的烷基;

各R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹和R¹⁰独立地选自H、卤代、任选取代的烷基、OH、CO₂R⁴、NR⁴R¹¹和任选取代的烷氧基;且

R¹¹为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴;



[0011] 在另一方面,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量的式I化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体:



(式 I)

其中

各R¹独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹¹、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

m为1、2、3或4;

B为CO₂R⁴、CH₂CO₂H、CH₂CO₂R³或任选取代的苯基;

Y为键、-(CR⁵R⁶)-、-(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)-或-(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)X-;

X为O或CR⁵R⁶;

R²为卤代、C(O)R⁴、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、SO₂R⁴、

$(\text{CR}^7\text{R}^8) \text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8) \text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8) (\text{CR}^9\text{R}^{10}) \text{OR}^4$ 、 $\text{X} (\text{CR}^7\text{R}^8) (\text{CR}^9\text{R}^{10}) \text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8) \text{C} (\text{O}) \text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8) \text{C} (\text{O}) \text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8) \text{C} (\text{O}) \text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X} (\text{CR}^7\text{R}^8) \text{C} (\text{O}) \text{R}^4$ 、 $\text{X} (\text{CR}^7\text{R}^8) \text{C} (\text{O}) \text{OR}^4$ 、 $\text{X} (\text{CR}^7\text{R}^8) \text{C} (\text{O}) \text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X} (\text{CR}^7\text{R}^8) (\text{CR}^9\text{R}^{10}) \text{C} (\text{O}) \text{R}^4$ 、 $\text{X} (\text{CR}^7\text{R}^8) (\text{CR}^9\text{R}^{10}) \text{C} (\text{O}) \text{OR}^4$ 、 $\text{X} (\text{CR}^7\text{R}^8) (\text{CR}^9\text{R}^{10}) \text{C} (\text{O}) \text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8) \text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$ 或 $\text{C} (= \text{NOR}^4) \text{R}^4$;

各 R^3 独立地选自 H 、 CN 、卤代、 $\text{C} (\text{O}) \text{R}^4$ 、 CO_2H 、 CO_2R^4 、 $\text{C} (\text{O}) \text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、烷基、任选取代的烷氧基、 SO_2R^4 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8) \text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8) \text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8) (\text{CR}^9\text{R}^{10}) \text{OR}^4$ 、 $\text{X} (\text{CR}^7\text{R}^8) (\text{CR}^9\text{R}^{10}) \text{OR}^4$ 、 $\text{X} (\text{CR}^7\text{R}^8) (\text{CR}^9\text{R}^{10}) \text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8) \text{C} (\text{O}) \text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8) \text{C} (\text{O}) \text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8) \text{C} (\text{O}) \text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X} (\text{CR}^7\text{R}^8) \text{C} (\text{O}) \text{R}^4$ 、 $\text{X} (\text{CR}^7\text{R}^8) \text{C} (\text{O}) \text{OR}^4$ 、 $\text{X} (\text{CR}^7\text{R}^8) \text{C} (\text{O}) \text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X} (\text{CR}^7\text{R}^8) (\text{CR}^9\text{R}^{10}) \text{C} (\text{O}) \text{R}^4$ 、 $\text{X} (\text{CR}^7\text{R}^8) (\text{CR}^9\text{R}^{10}) \text{C} (\text{O}) \text{OR}^4$ 、 $\text{X} (\text{CR}^7\text{R}^8) (\text{CR}^9\text{R}^{10}) \text{C} (\text{O}) \text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8) \text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$ 和 $\text{C} (= \text{NOR}^4) \text{R}^4$;

各 R^4 独立地选自 H 和任选取代的烷基;

各 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自 H 、卤代、任选取代的烷基、 OH 、 CO_2R^4 、 NR^4R^{11} 和任选取代的烷氧基;且

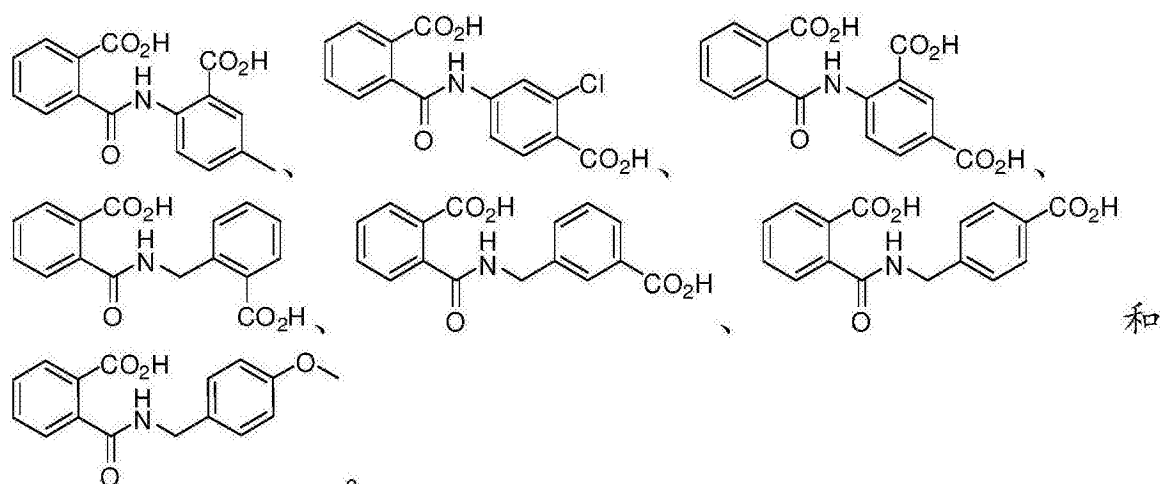
R^{11} 为 H 、任选取代的烷基、 $\text{C} (\text{O}) \text{R}^4$ 、 $\text{C} (\text{O}) \text{OR}^4$ 、 $\text{C} (\text{O}) \text{NR}^4\text{R}^{11}$ 或 SO_2R^4 ;

条件是

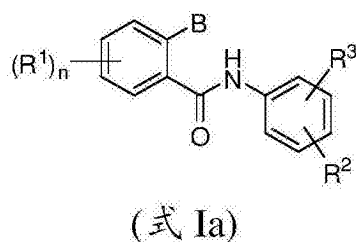
a) 如果 Y 为键且 m 为0,则 R^2 选自 $\text{C} (\text{O}) \text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8) \text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8) (\text{CR}^9\text{R}^{10}) \text{OR}^4$ 、 $\text{X} (\text{CR}^7\text{R}^8) (\text{CR}^9\text{R}^{10}) \text{OR}^4$ 、 $\text{X} (\text{CR}^7\text{R}^8) (\text{CR}^9\text{R}^{10}) \text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8) \text{C} (\text{O}) \text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8) \text{C} (\text{O}) \text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8) \text{C} (\text{O}) \text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X} (\text{CR}^7\text{R}^8) \text{C} (\text{O}) \text{R}^4$ 、 $\text{X} (\text{CR}^7\text{R}^8) \text{C} (\text{O}) \text{OR}^4$ 、 $\text{X} (\text{CR}^7\text{R}^8) \text{C} (\text{O}) \text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X} (\text{CR}^7\text{R}^8) (\text{CR}^9\text{R}^{10}) \text{C} (\text{O}) \text{R}^4$ 、 $\text{X} (\text{CR}^7\text{R}^8) (\text{CR}^9\text{R}^{10}) \text{C} (\text{O}) \text{OR}^4$ 、 $\text{X} (\text{CR}^7\text{R}^8) (\text{CR}^9\text{R}^{10}) \text{C} (\text{O}) \text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8) \text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$ 和 $\text{C} (= \text{NOR}^4) \text{R}^4$;且

R^2 不是 $\text{C} (\text{O}) \text{NH}_2$ 、 $p\text{-CH}_2\text{OR}^4$ 、 $p\text{-CH} (\text{OH}) \text{CH}_2\text{OH}$ 、 $p\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $p\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;且

b) 该化合物不选自



[0012] 在另一方面,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量的式Ia化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体:



其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹¹、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

B为CO₂R⁴;

R^2 为卤代、C(O)R⁴、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、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、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或C(=NOR⁴)R⁴;

各 R^3 独立地选自CN、卤代、C(O)R⁴、CO₂H、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、烷基、任选取代的烷氧基、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、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和C(=NOR⁴)R⁴;

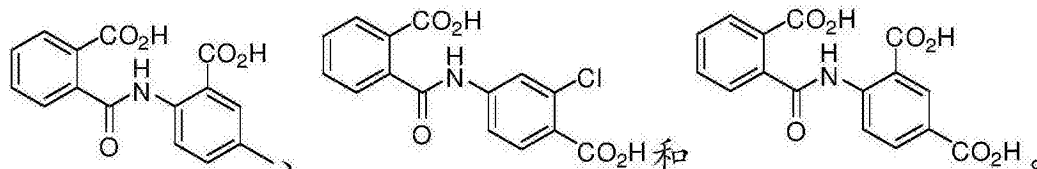
X为O或CR⁵R⁶;

各 R^4 独立地选自H和任选取代的烷基;

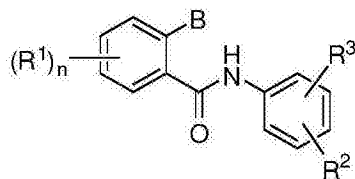
各 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自H、卤代、任选取代的烷基、OH、NR⁴R¹¹和任选取代的烷氧基;且

R^{11} 为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴;

条件是该化合物不选自



[0013] 在另一方面,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量的式Ib化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体:



(式 Ib)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹¹、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

B为CO₂R⁴;

R^2 为C(O)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)

NR^4R^{11} 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$ 或 $\text{C}(=\text{NOR}^4)\text{R}^4$;

R^3 为H;

X 为O或 CR^5R^6 ;

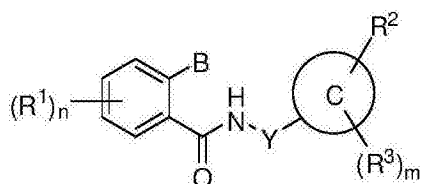
各 R^4 独立地选自H和任选取代的烷基;

各 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自H、卤代、任选取代的烷基、OH、 NR^4R^{11} 和任选取代的烷氧基;且

R^{11} 为H、任选取代的烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 或 SO_2R^4 ;

条件是如果 n 为4且 R^1 为H,则 R^2 不是 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $p\text{-CH}_2\text{OR}^4$ 、 $p\text{-CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $p\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $p\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。

[0014] 在另一方面,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量的式Ic化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体:



(式 Ic)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、 NO_2 、 SR^4 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^4$ 、 SO_2R^4 、 NR^4R^{11} 、 CO_2H 或 CO_2R^4 ;

n 为0、1、2、3或4;

m 为1、2、3或4;

B 为 CO_2R^4 ;

Y 为 $-(\text{CR}^5\text{R}^6)-$;

C 为芳基或杂芳基;

X 为O或 CR^5R^6 ;

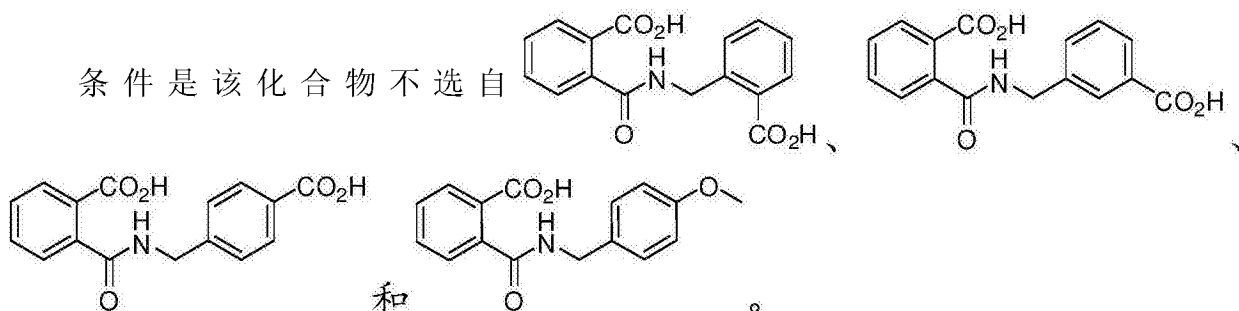
R^2 为卤代、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 CO_2R^4 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、 SO_2R^4 、 SO_2NH_2 、 SO_3H 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$ 或 $\text{C}(=\text{NOR}^4)\text{R}^4$;

各 R^3 独立地选自H、CN、卤代、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 CO_2H 、 CO_2R^4 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、 SO_2R^4 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$ 和 $\text{C}(=\text{NOR}^4)\text{R}^4$

各 R^4 独立地选自H和任选取代的烷基；

各 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自H、卤代、任选取代的烷基、OH、 CO_2R^4 、 NR^4R^{11} 和任选取代的烷氧基；且

R^{11} 为H、任选取代的烷基、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4R^4$ 或 SO_2R^4 ；



[0015] 在式I或Ia化合物的上文或下文描述的一些实施方案中：

R^2 为卤代、 $C(O)R^4$ 、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 或 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ ；且

各 R^3 独立地选自CN、卤代、 $C(O)R^4$ 、 CO_2H 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、烷基或任选取代的烷氧基；

或者 R^3 与相邻的 R^3 或与 R^2 一起形成环。

[0016] 在式I或Ia化合物的上文或下文描述的某些实施方案中：

R^2 为F、Cl、 $C(O)CH_3$ 、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、 OEt 、 OPr 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 或 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ ；且

各 R^3 独立地选自CN、F、Cl、 $C(O)CH_3$ 、 CO_2H 、 $C(O)NH_2$ 、 CH_3 、 OCF_3 或 OCH_3 ；

或者 R^3 与相邻的 R^3 或与 R^2 一起形成环。

在某些实施方案中， R^3 独立地选自CN、F、Cl、 $C(O)CH_3$ 或 CO_2H 。在某些实施方案中， R^2 为F、Cl、 $C(O)CH_3$ 、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、 OEt 、 OPr 、 OCF_3 或 $CH_2CH_2CH_2OH$ 。

[0017] 在式Ib化合物的上文或下文描述的一些实施方案中：

R^2 为 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 或 $C(=NOR^4)R^4$ ；且

R^3 为H。

在某些实施方案中， R^2 为 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})NR^4R^{11}$ 或 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 。在某些实施方案中， R^2 为 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2CHCH_3OH 、 $CHCH_3CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2CHCH_3OH$ 、 $C(CH_3)_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 或 $OCH_2CH_2NH_2$ 。在某些实施方案中， R^2 为 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 或 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 。在某些实施方案中， R^2 为 $CH_2C(O)CH_3$ 、 $CH_2C(O)NH_2$ 、 $CH_2CH_2C(O)CH_3$ 或 $CH_2CH_2C(O)NH_2$ 。

[0018] 在式Ic化合物的上文或下文描述的一些实施方案中，C为芳基。在某些实施方案中，C为苯基。

[0019] 在式Ic化合物的上文或下文描述的一些实施方案中，C为杂芳基。在某些实施方案中，C为吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基。

[0020] 在式Ic化合物的上文或下文描述的一些实施方案中：

R^2 为卤代、 $C(O)R^4$ 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、 SO_2NH_2 、 SO_3H 、

$(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 或 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ ；
且

各 R^3 独立地选自H、CN、卤代、 CO_2H 或卤代烷基。

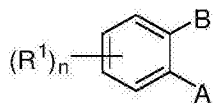
[0021] 在式Ic化合物的上文或下文描述的某些实施方案中：

R^2 为Cl、F、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 CO_2H 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 CH_3 、任选取代的烷氧基、 CF_3 、 SO_2NH_2 、 SO_3H 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 或 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ ；且

各 R^3 独立地选自H、CN、Cl、F、 CO_2H 或 CF_3 。

在某些实施方案中， R^2 为Cl、F、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 CO_2H 、 CH_3 、 OCH_3 、 CF_3 ；且各 R^3 独立地选自H、CN或 CO_2H 。在某些实施方案中， R^2 为 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。

[0022] 在一方面，本文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包含治疗有效量的式II化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物：



(式 II)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、 NO_2 、 SR^4 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^4$ 、 SO_2R^4 、 NHR^5 、 NR^4R^5 、 CO_2H 或 CO_2R^4 ；

n 为0、1、2、3或4；

B为 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^4$ 、 $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NHR}^2$ 、 $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^4$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 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 、 $\text{NHSO}_2\text{NHR}^2$ 、 $\text{NHSO}_2\text{NR}^2\text{R}^4$ 、 $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NHR}^2$ 或 $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^4$ ；

各 R^2 和 R^4 独立地为任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基或任选取代的烷基；

R^3 为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基；

R^5 为H、任选取代的烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 或 SO_2R^4 ；

A为 CO_2H 、 CO_2R^3 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^4$ 或 $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ；且

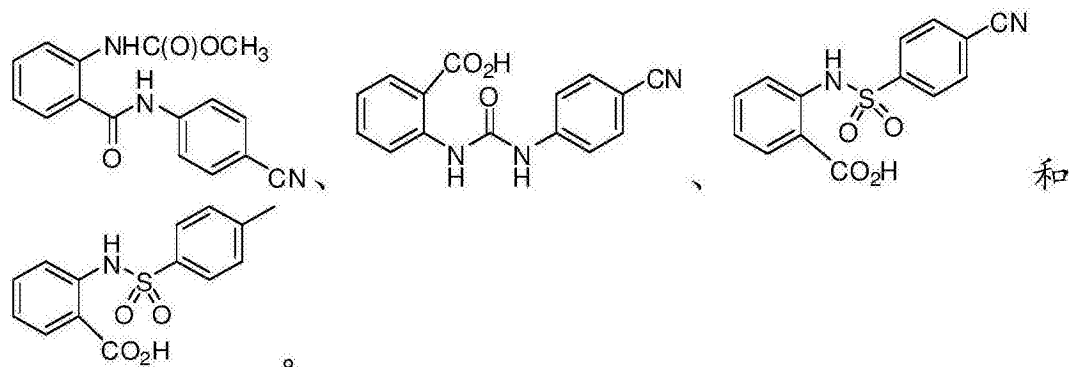
各 R^a 和 R^b 独立地为任选取代的烷基或者与它们所连接的N一起形成环；

条件是

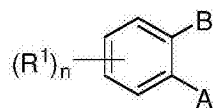
a) 如果B为 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^2$ 或 $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ ，则A不是 CO_2H ；且

b) 该化合物不选自





[0023] 在另一方面,本文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包含治疗有效量的式IIa化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物:



(式 IIa)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

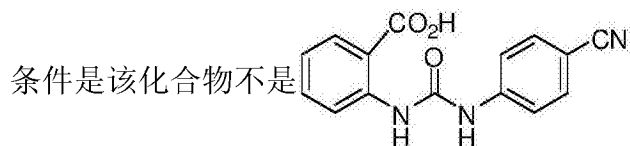
B为NHC(O)NH₂、NHC(O)NHR²、NHC(O)NR²R⁴、NR³C(O)NH₂、NR³C(O)NHR²或NR³C(O)NR²R⁴;

各 R^2 和 R^4 独立地为任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基或任选取代的烷基;

R^3 为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基;

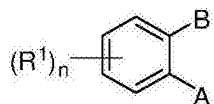
R^5 为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴;且

A为CO₂H或CO₂R³;



条件是该化合物不是

[0024] 在另一方面,本文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包含治疗有效量的式IIb化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物:



(式 IIb)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

B为NHC(O)R²或NR³C(O)R²;

R²为任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基或任选取代的烷基;

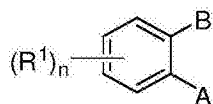
R³为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基;

R⁵为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴;

A为SO₂NR^aR^b;且

各R^a和R^b独立地为任选取代的烷基或者与它们所连接的N一起形成环。

[0025] 在另一方面,本文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包含治疗有效量的式IIc化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物:



(式 IIc)

其中

各R¹独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

B为NHSO₂R³、NR³SO₂R³、NHSO₂R⁴、NR³SO₂R⁴、NHSO₂NH₂、NHSO₂NHR²、NHSO₂NR²R⁴、NR³SO₂NH₂、NR³SO₂NHR²或NR³SO₂NR²R⁴;

各R²和R⁴独立地为任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基或任选取代的烷基;

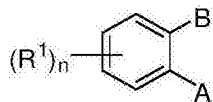
各R³独立地为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基;

R⁵为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴;且

A为C(O)NHR²或C(O)NR²R⁴;



[0026] 在另一方面,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量的式II化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体:



(式 II)

其中

各R¹独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4；

B为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、NHSO₂R³、NR³SO₂R³、NHSO₂R⁴、NR³SO₂R⁴、NHSO₂NH₂、NHSO₂NHR²、NHSO₂NR²R⁴、NR³SO₂NH₂、NR³SO₂NHR²或NR³SO₂NR²R⁴；

各R²和R⁴独立地为任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基或任选取代的烷基；

R³为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基；

R⁵为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴；

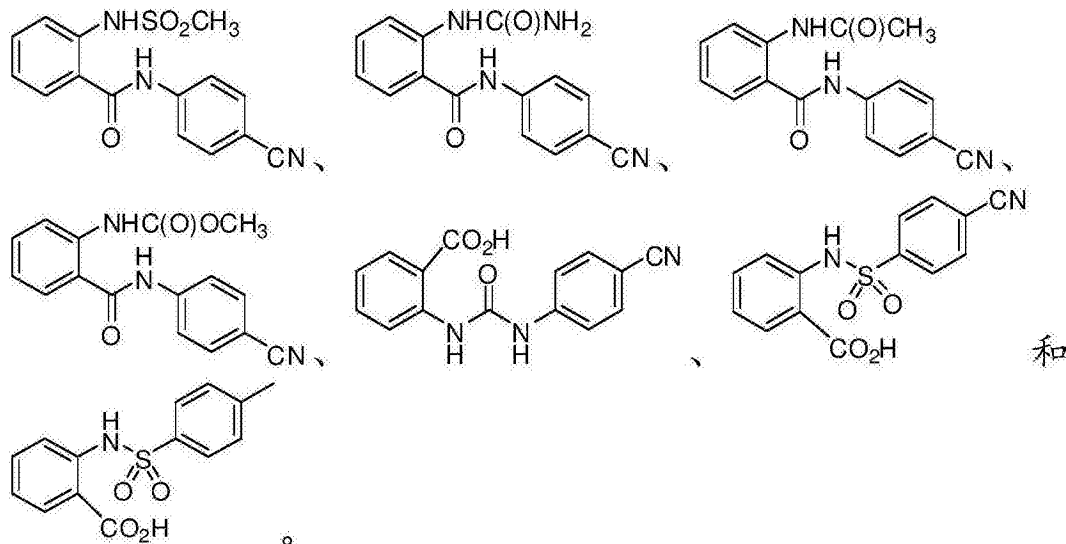
A为CO₂H、CO₂R³、C(O)NH₂、C(O)NHR²、C(O)NR²R⁴或SO₂NR^aR^b；且

各R^a和R^b独立地为任选取代的烷基或者与它们所连接的N一起形成环；

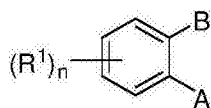
条件是

a) 如果B为NHC(O)R²或NR³C(O)R²，则A不是CO₂H；且

b) 该化合物不选自



[0027] 在另一方面，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量的式IIa化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体：



(式 IIa)

其中

各R¹独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴；

n为0、1、2、3或4；

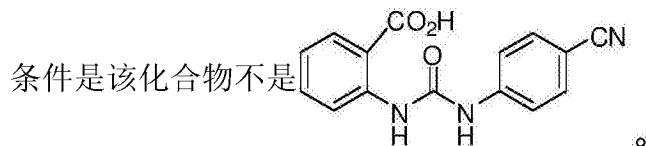
B为NHC(O)NH₂、NHC(O)NHR²、NHC(O)NR²R⁴、NR³C(O)NH₂、NR³C(O)NHR²或NR³C(O)NR²R⁴；

各R²和R⁴独立地为任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基或任选取代的烷基；

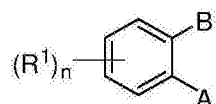
R^3 为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基；

R^5 为H、任选取代的烷基、C(O) R^4 、C(O)OR 4 、C(O)NR $^4R^4$ 或SO $_2R^4$ ；且

A为CO $_2H$ 或CO $_2R^3$ ；



[0028] 在另一方面，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量的式IIb化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体：



(式 IIb)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO $_2$ 、SR 4 、S(O) R^4 、SO $_2R^4$ 、NHR 5 、NR $^4R^5$ 、CO $_2H$ 或CO $_2R^4$ ；

n为0、1、2、3或4；

B为NHC(O) R^2 或NR 3 C(O) R^2 ；

R^2 为任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基或任选取代的烷基；

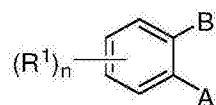
R^3 为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基；

R^5 为H、任选取代的烷基、C(O) R^4 、C(O)OR 4 、C(O)NR $^4R^4$ 或SO $_2R^4$ ；

A为SO $_2NR^aR^b$ ；且

各 R^a 和 R^b 独立地为任选取代的烷基或者与它们所连接的N一起形成环。

[0029] 在另一方面，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量的式IIc化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体：



(式 IIc)

其中

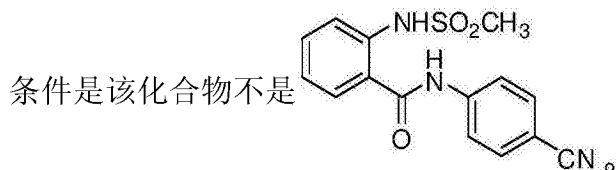
各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO $_2$ 、SR 4 、S(O) R^4 、SO $_2R^4$ 、NHR 5 、NR $^4R^5$ 、CO $_2H$ 或CO $_2R^4$ ；

n为0、1、2、3或4；

B为NHSO $_2R^3$ 、NR 3 SO $_2R^3$ 、NHSO $_2R^4$ 、NR 3 SO $_2R^4$ 、NHSO $_2NH_2$ 、NHSO $_2NHR^2$ 、NHSO $_2NR^2R^4$ 、NR 3 SO $_2NH_2$ 、NR 3 SO $_2NHR^2$ 或NR 3 SO $_2NR^2R^4$ ；

各 R^2 和 R^4 独立地为任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基或任选取代的烷基；

各 R^3 独立地为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基；
 R^5 为H、任选取代的烷基、C(O) R^4 、C(O)OR 4 、C(O)NR $^4R^4$ 或SO $_2R^4$ ；且
 A为C(O)NHR 2 或C(O)NR $^2R^4$ ；



[0030] 在式IIa化合物的上文或下文描述的一些实施方案中，B为NHC(O)NHR 2 、NHC(O)NR $^2R^4$ 、NR 3 C(O)NHR 2 或NR 3 C(O)NR $^2R^4$ 。在某些实施方案中，B为NHC(O)NHR 2 或NR 3 C(O)NHR 2 。在某些实施方案中，B为NHC(O)NR $^2R^4$ 或NR 3 C(O)NR $^2R^4$ 。在某些实施方案中，B为NHC(O)NHR 2 。

[0031] 在式IIa化合物的上文或下文描述的一些实施方案中， R^2 为任选取代的苯基。在某些实施方案中， R^2 的苯基为双取代的。在某些实施方案中， R^2 的苯基为单取代的。在某些实施方案中， R^2 的苯基独立地选自F、Cl、CO $_2$ H、CN、OCH $_3$ 、C(O)CH $_3$ 、CF $_3$ 、CH $_3$ 、CH $_2$ OH、CH $_2$ CH $_2$ OH和CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ OH。

[0032] 在式IIb化合物的上文或下文描述的一些实施方案中，B为NHC(O) R^2 。

[0033] 在式IIb化合物的上文或下文描述的一些实施方案中，B为NR 3 C(O) R^2 。在某些实施方案中， R^3 为任选取代的烷基。

[0034] 在式IIb化合物的上文或下文描述的一些实施方案中，各 R^a 和 R^b 独立地为任选取代的烷基。在式IIb化合物的上文或下文描述的一些实施方案中， R^a 和 R^b 与它们所连接的N一起形成环。

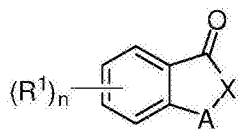
[0035] 在式IIb化合物的上文或下文描述的一些实施方案中， R^2 为任选取代的苯基。在某些实施方案中， R^2 的苯基为双取代的。在某些实施方案中， R^2 的苯基为单取代的。在某些实施方案中， R^2 的苯基上的取代独立地选自F、Cl、CO $_2$ H、CN、OCH $_3$ 、C(O)CH $_3$ 、CF $_3$ 、CH $_3$ 、CH $_2$ OH、CH $_2$ CH $_2$ OH和CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ OH。

[0036] 在式IIc化合物的上文或下文描述的一些实施方案中，B为NHSO $_2R^3$ 、NR 3 SO $_2R^3$ 、NHSO $_2R^4$ 或NR 3 SO $_2R^4$ 。在某些实施方案中，B为NHSO $_2R^3$ 或NR 3 SO $_2R^3$ 。在某些实施方案中，B为NHSO $_2R^3$ 。在某些实施方案中， R^3 为任选取代的烷基。在某些实施方案中， R^3 为CH $_3$ 。在某些实施方案中，B为NHSO $_2R^4$ 或NR 3 SO $_2R^4$ 。在某些实施方案中， R^4 为任选取代的苯基。

[0037] 在式IIc化合物的上文或下文描述的一些实施方案中，B为NHSO $_2$ NH $_2$ 、NHSO $_2$ NHR 2 、NHSO $_2$ NR $^2R^4$ 、NR 3 SO $_2$ NH $_2$ 、NR 3 SO $_2$ NHR 2 或NR 3 SO $_2$ NR $^2R^4$ 。

[0038] 在式IIc化合物的上文或下文描述的一些实施方案中，A为C(O)NHR 2 。在式IIc化合物的上文或下文描述的一些实施方案中，A为C(O)NR $^2R^4$ 。在某些实施方案中， R^2 为任选取代的苯基。在某些实施方案中， R^2 的苯基为双取代的。在某些实施方案中， R^2 的苯基为单取代的。在某些实施方案中， R^2 的苯基上的取代独立地选自F、Cl、CO $_2$ H、CN、OCH $_3$ 、C(O)CH $_3$ 、CF $_3$ 、CH $_3$ 、CH $_2$ OH、CH $_2$ CH $_2$ OH和CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ OH。

[0039] 在另一方面，本文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包含治疗有效量的式III化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物：



(式 III)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴；

n为0、1、2、3或4；

X为O、NH或NR⁶；

A为C(O)、CH₂或CH-CR³R⁴-C(O)R²；

R²为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

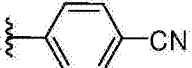
各R³和R⁴独立地为H或任选取代的烷基；

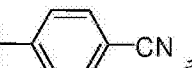
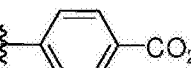
R⁵为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴；且

R⁶为任选取代的苯基；

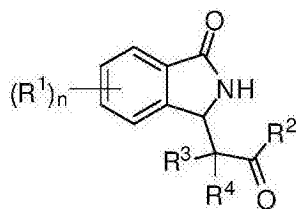
条件是

a) 如果A为CH-CR³R⁴-C(O)R²，则X为O或NH；

b) 如果n为0，A为CHCH₂C(O)R²且X为O，则R²不是  或 ；且

c) 如果A为C(O)或CH₂，则X为NR⁶且R⁶不是  或 。

[0040] 在另一方面，本文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包含治疗有效量的式IIIa化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物：



(式 IIIa)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴；

n为0、1、2、3或4；

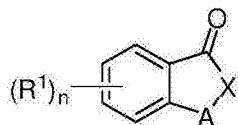
R²为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

各R³和R⁴独立地为H或任选取代的烷基；且

R⁵为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴。

[0041] 在另一方面，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量的式III化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型

物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体：



(式 III)

其中

各R¹独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴；

n为0、1、2、3或4；

X为O、NH或NR⁶；

A为C(O)、CH₂或CH-CR³R⁴-C(O)R²；

R²为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

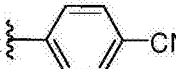
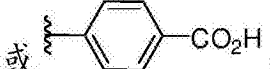
各R³和R⁴独立地为H或任选取代的烷基；

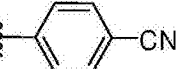
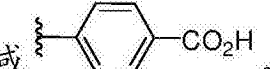
R⁵为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴；且

R⁶为任选取代的苯基；

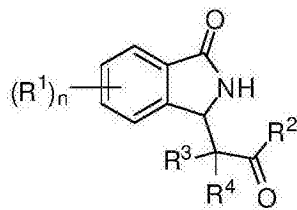
条件是

a) 如果A为CH-CR³R⁴-C(O)R²，则X为O或NH；

b) 如果n为0，A为CHCH₂C(O)R²且X为O，则R²不是  或 ；且

c) 如果A为C(O)或CH₂，则X为NR⁶且R⁶不是  或 。

[0042] 在另一方面，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量的式IIIa化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体：



(式 IIIa)

其中

各R¹独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴；

n为0、1、2、3或4；

R²为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

各R³和R⁴独立地为H或任选取代的烷基；且

R⁵为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴。

[0043] 在式III化合物的上文或下文描述的一些实施方案中，X为NR⁶且A为C(O)。在式III

化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, X 为 NR^6 且 A 为 CH_2 。在式 III 化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, X 为 O 且 A 为 $CH-CR^3R^4-C(O)R^2$ 。在式 III 化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, X 为 NH 且 A 为 $CH-CR^3R^4-C(O)R^2$ 。

[0044] 在式 III 或 IIIa 化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, R^3 和 R^4 均为氢。在式 III 或 IIIa 化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, R^3 为任选取代的烷基且 R^4 为氢。在式 III 或 IIIa 化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, R^3 和 R^4 独立地为任选取代的烷基。

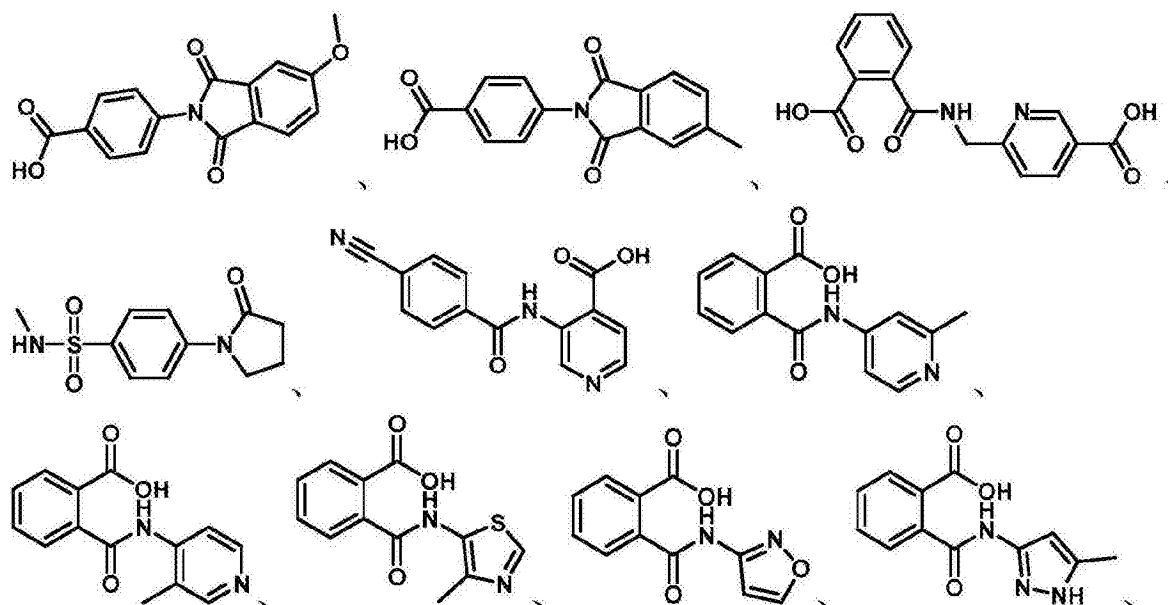
[0045] 在式 III 或 IIIa 化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, R^2 为任选取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^2 为任选取代的吡啶基、任选取代的嘧啶基、任选取代的哒嗪基或任选取代的吡嗪基。

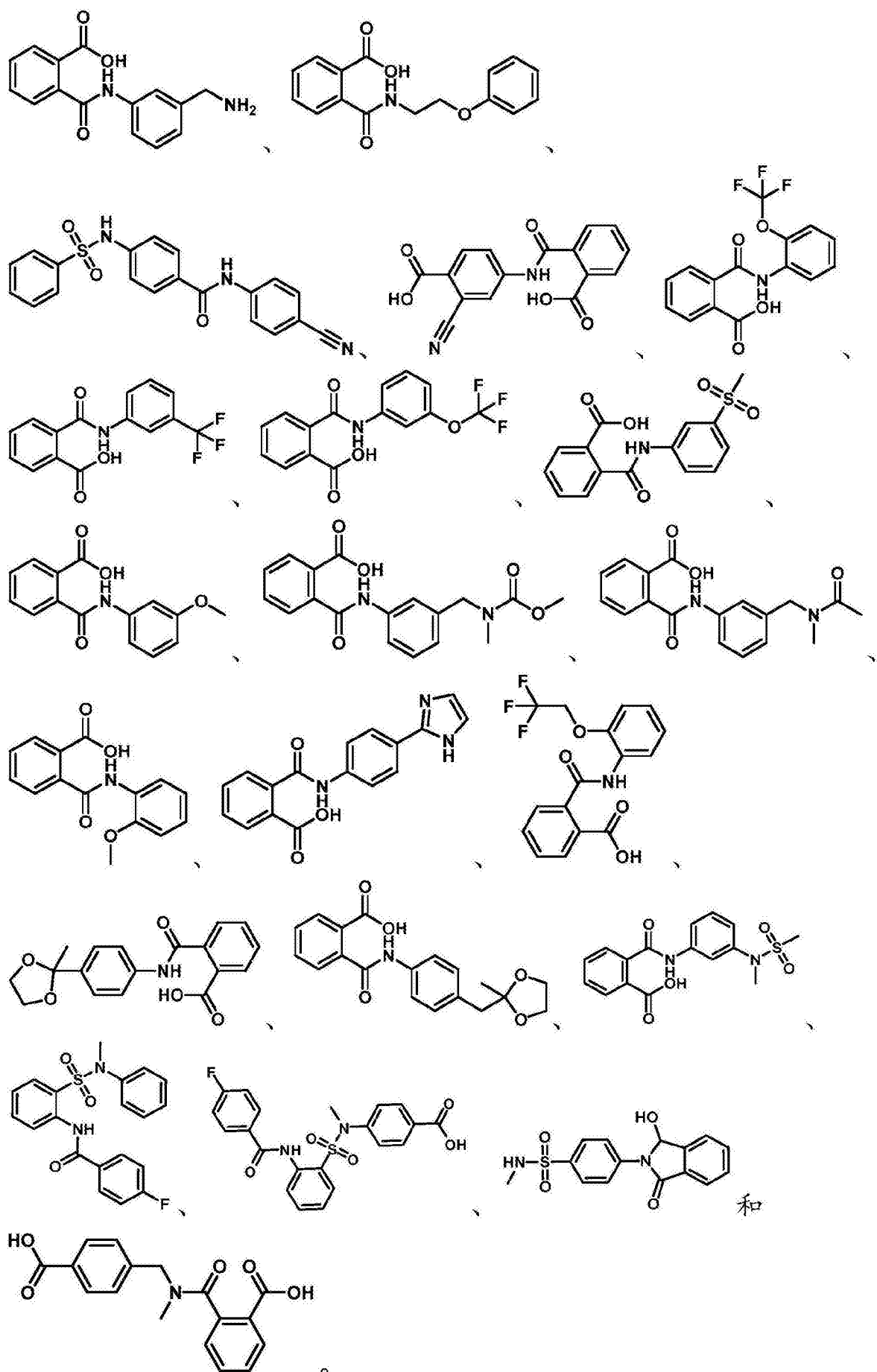
[0046] 在式 III 或 IIIa 化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, R^2 为苯基。在某些实施方案中, R^2 的苯基为双取代的。在某些实施方案中, R^2 的苯基为单取代的。在某些实施方案中, 苯基上的取代独立地选自 F 、 Cl 、 CO_2H 、 CN 、 OCH_3 、 $C(O)CH_3$ 、 CF_3 、 CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 和 $CH_2CH_2CH_2OH$ 。

[0047] 在本文公开的化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, B 为 CO_2R^4 且 R^4 为任选取代的烷基。在本文公开的化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, B 为 CO_2R^4 且 R^4 为氢。

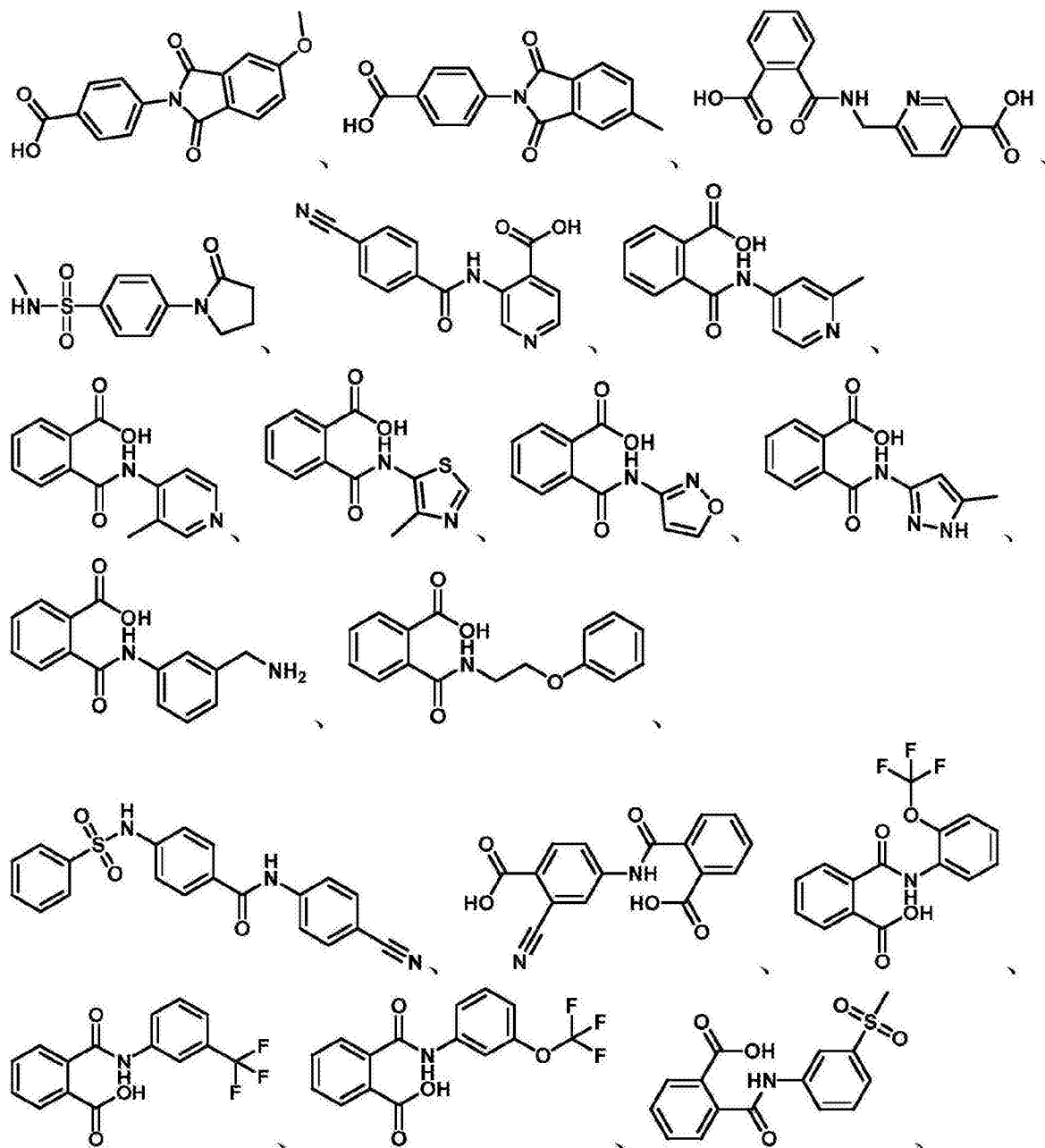
[0048] 在本文公开的化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, n 为 0、1 或 2。在某些实施方案中, n 为 0。在某些实施方案中, n 为 1。在某些实施方案中, R^1 独立地选自 Cl 、 F 、 CH_2OH 、 CH_2NH_2 、 OCH_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、 NO_2 、 CO_2H 和 CO_2CH_3 。

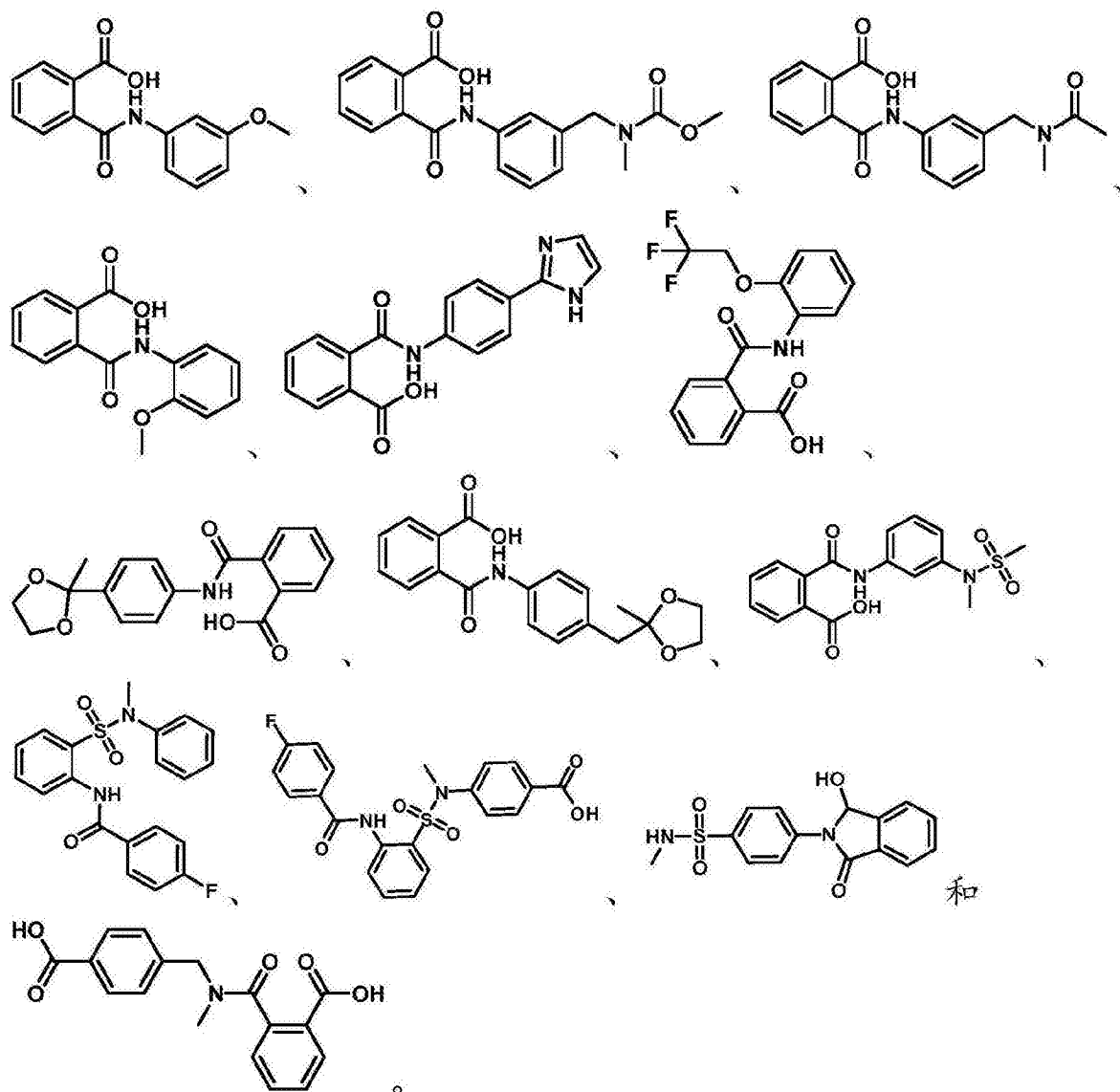
[0049] 在一方面, 本文提供了一种改善哺乳动物的关节炎或关节损伤的方法, 该方法包括向哺乳动物的关节施用包含治疗有效量的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、 N -氧化物、立体异构体或异构体的组合物, 该化合物选自:





[0050] 在另一方面,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量的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体,该化合物选自:

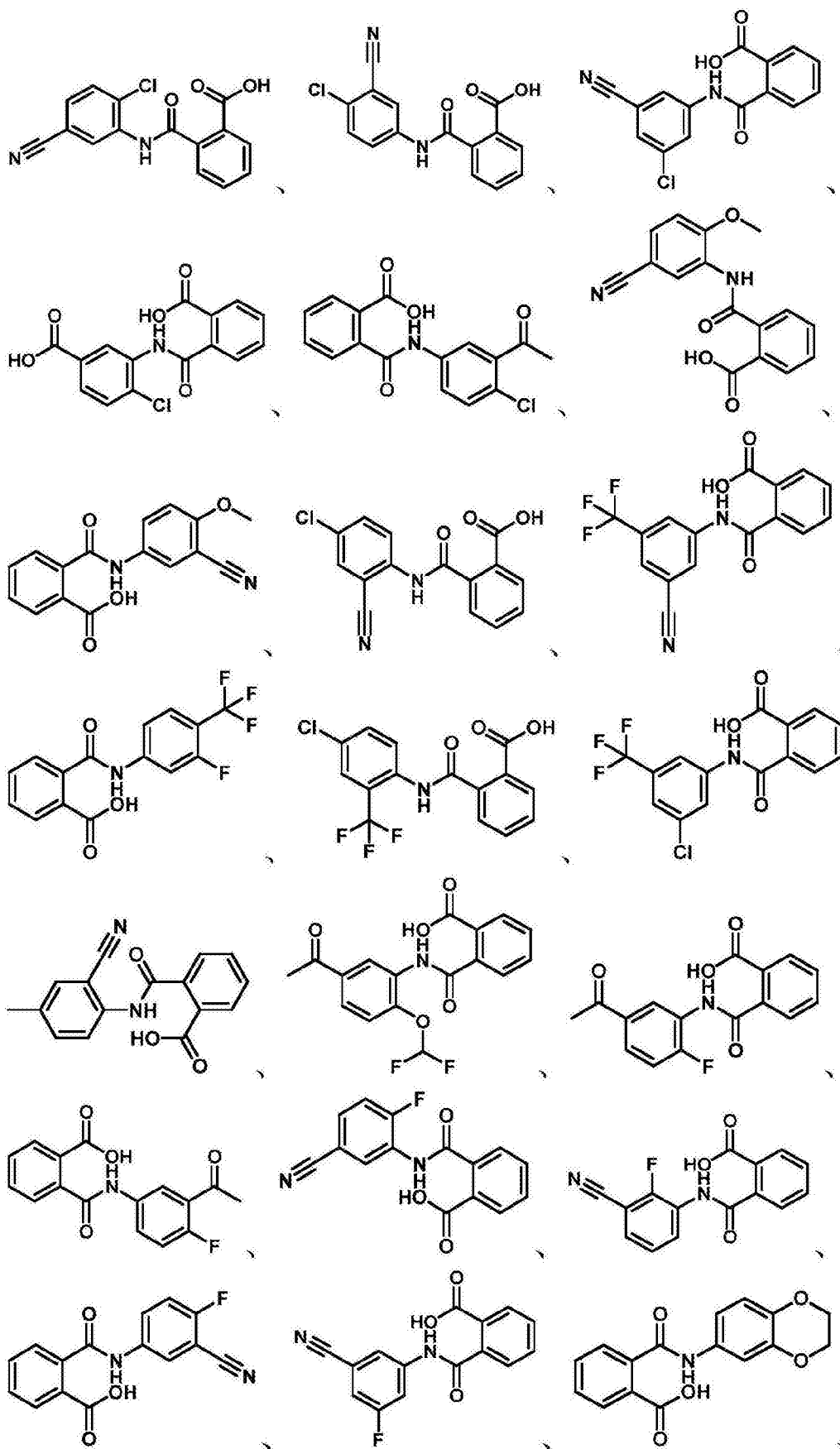


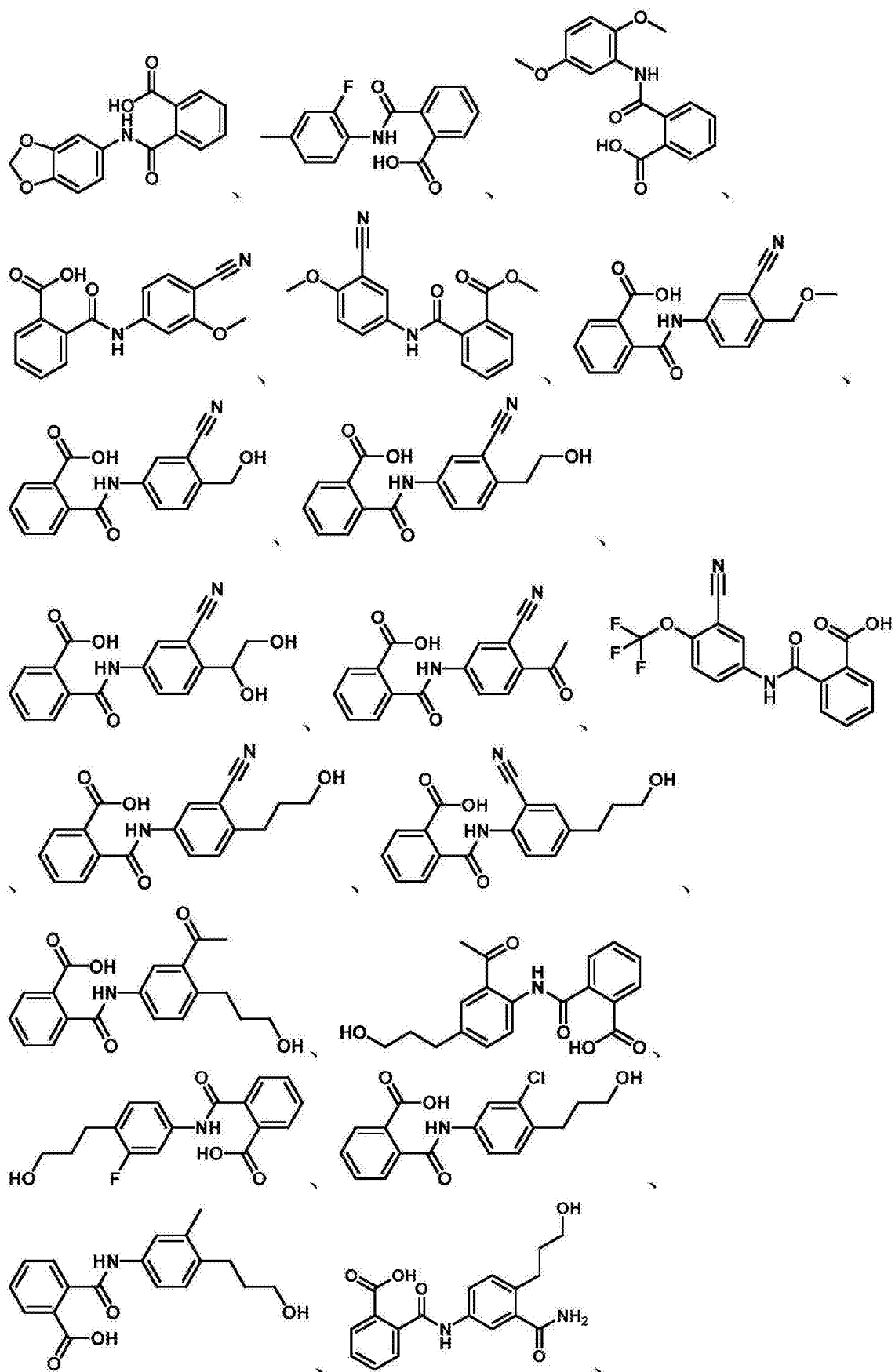


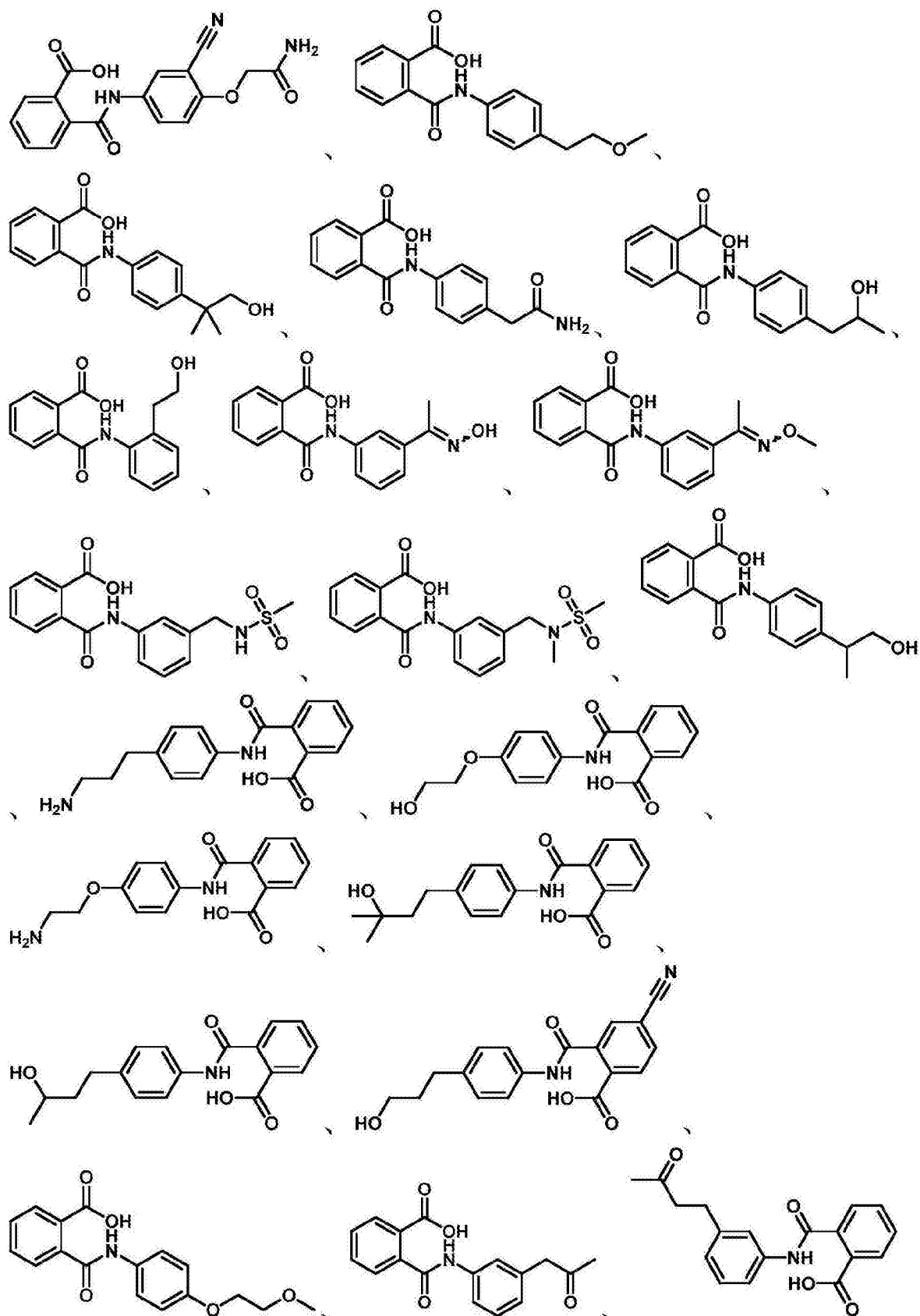
[0051] 在以上描述的一些实施方案中,所述方法在体外进行。

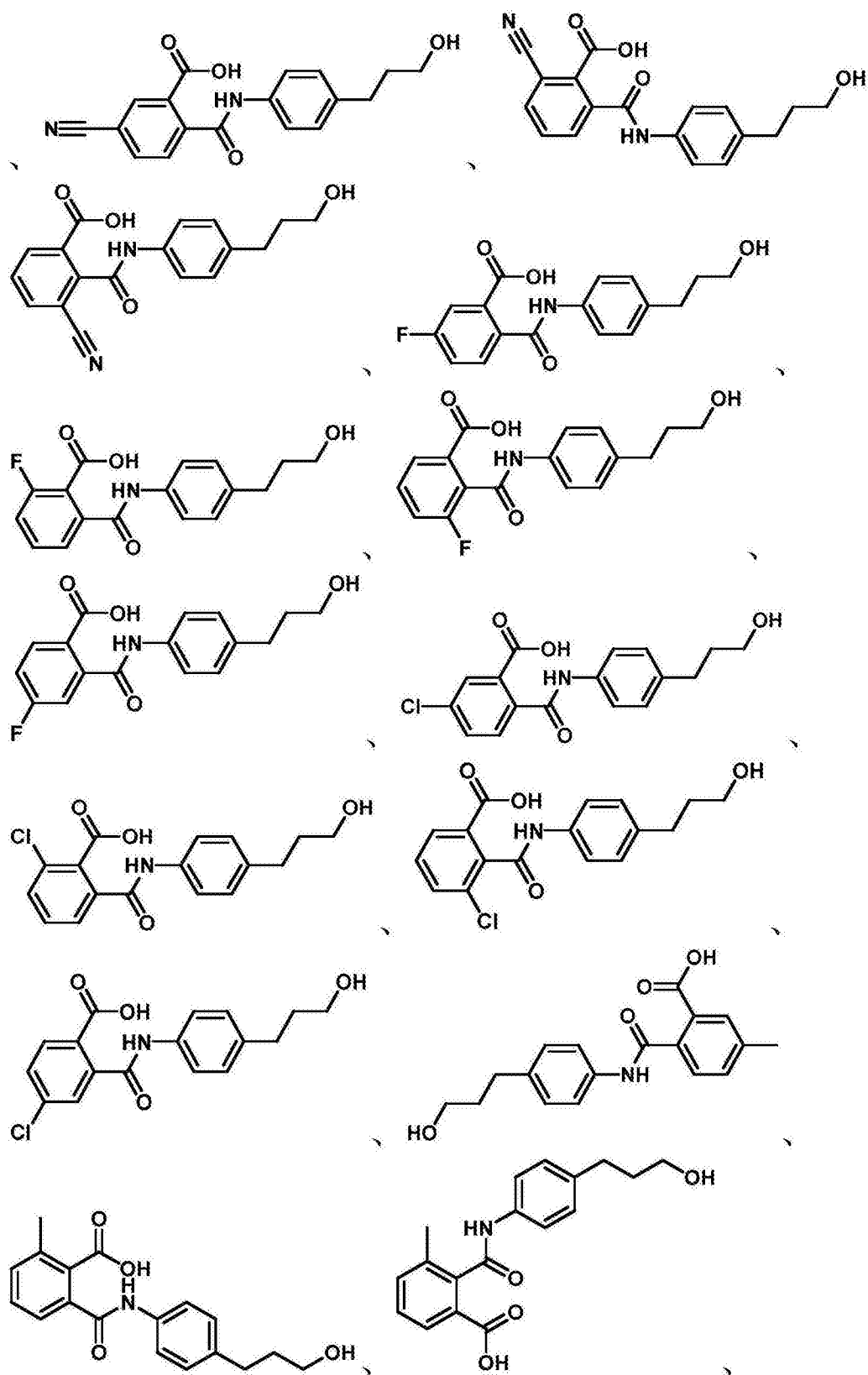
[0052] 在以上描述的一些实施方案中,所述方法在哺乳动物体内进行,并且所述干细胞存在于哺乳动物中。在一些实施方案中,该哺乳动物是驯养动物或家畜。在某些实施方案中,该哺乳动物是人、狗、猫或马。

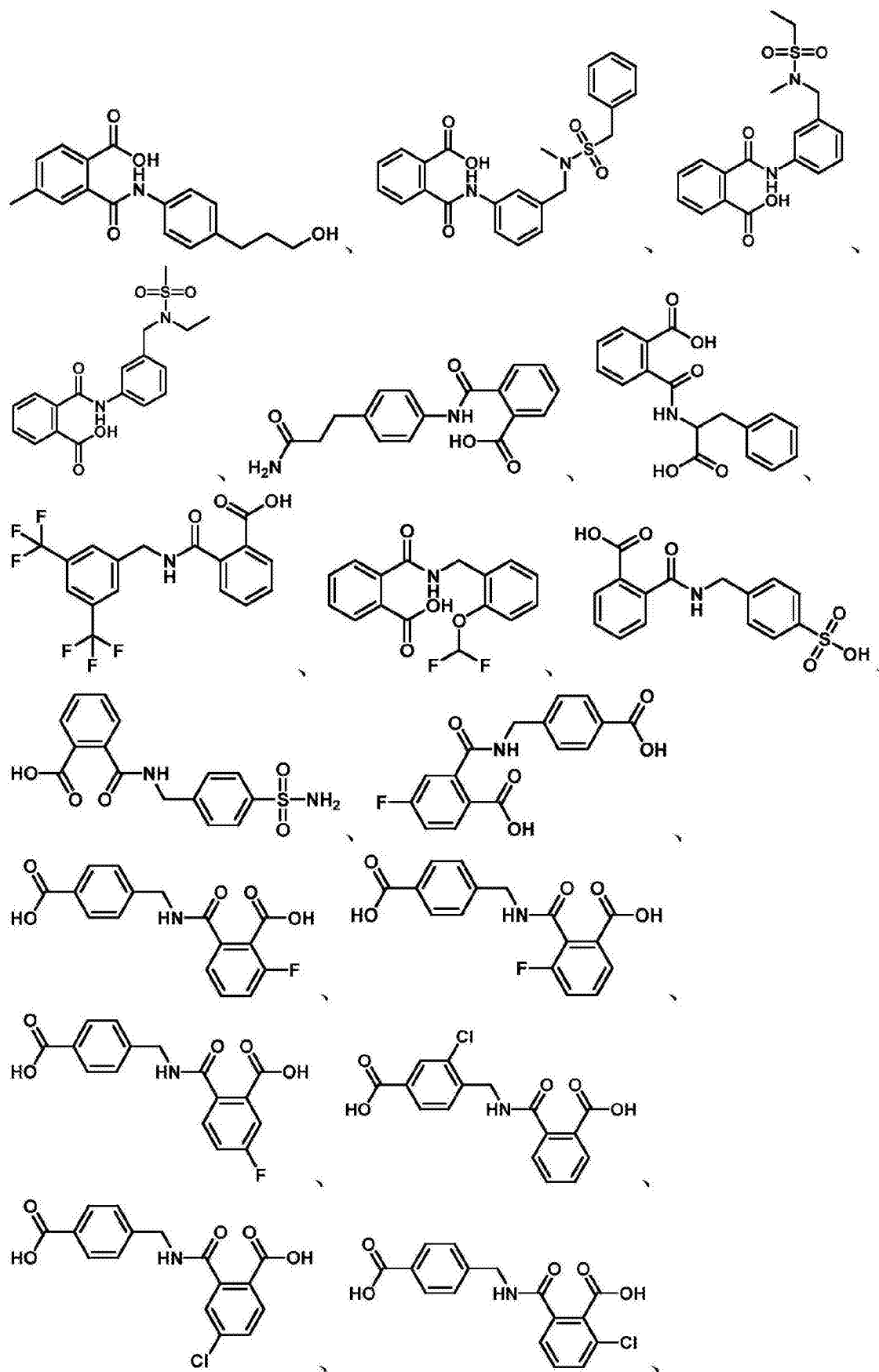
[0053] 在一方面,本文提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体,该化合物选自:

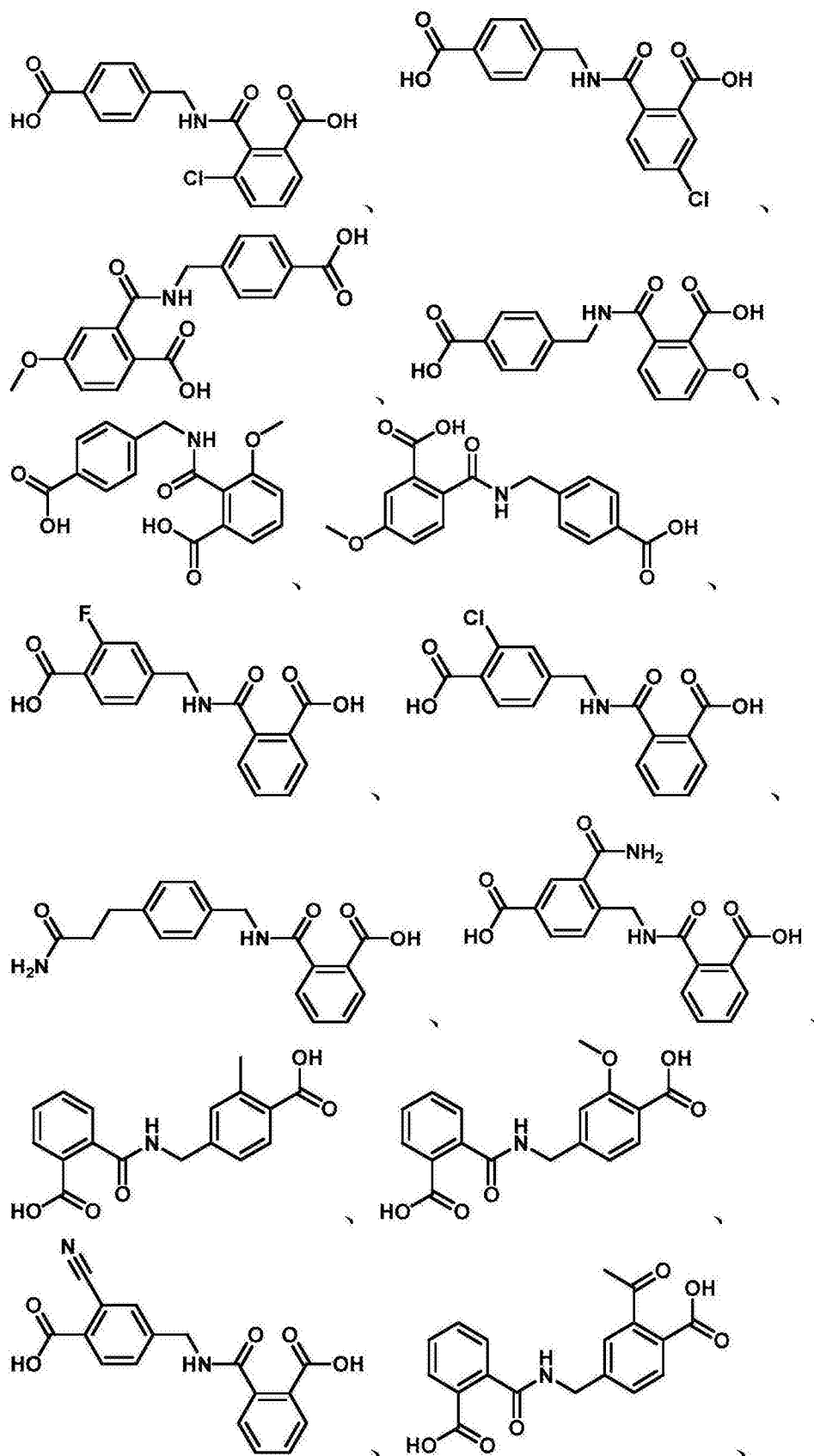


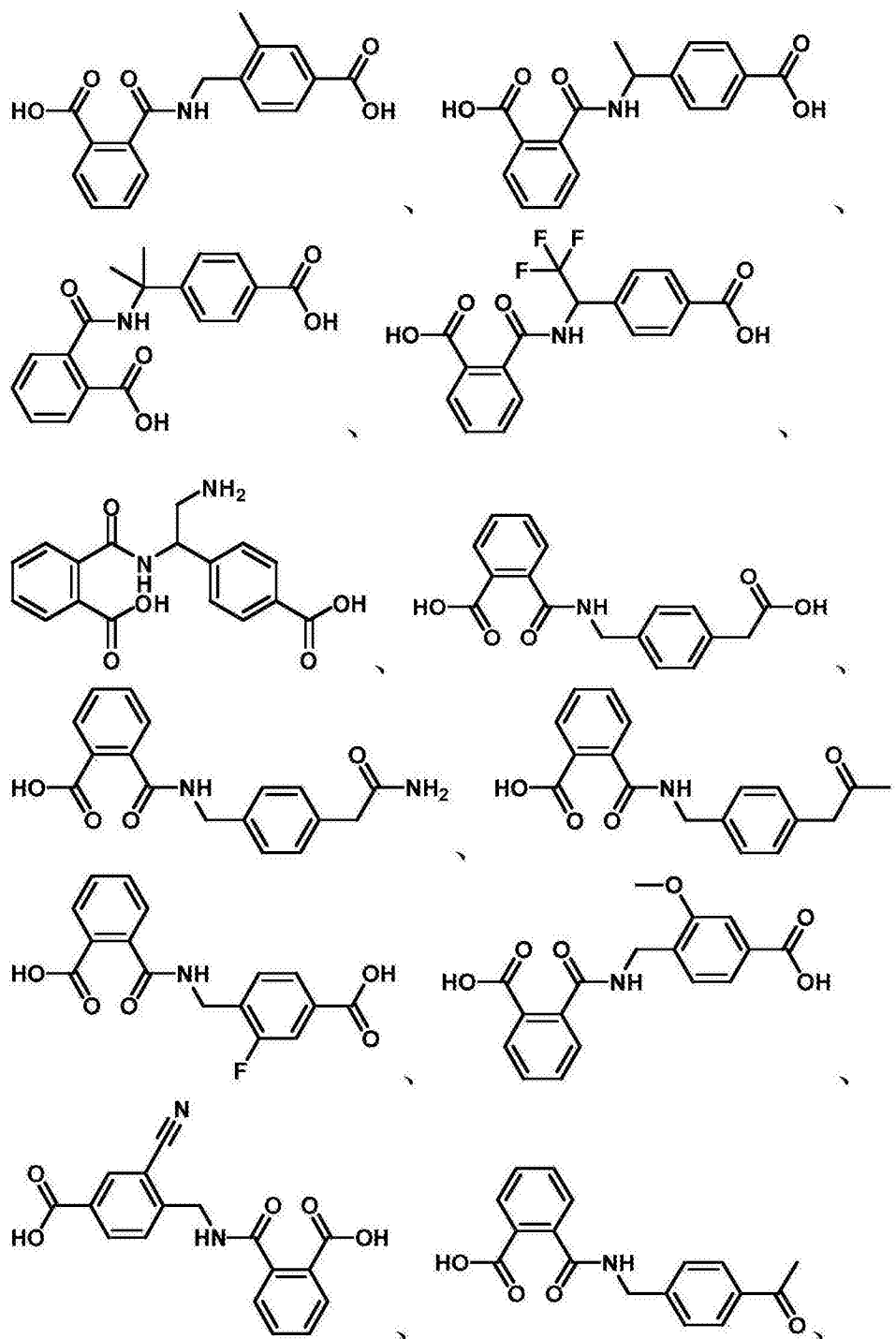


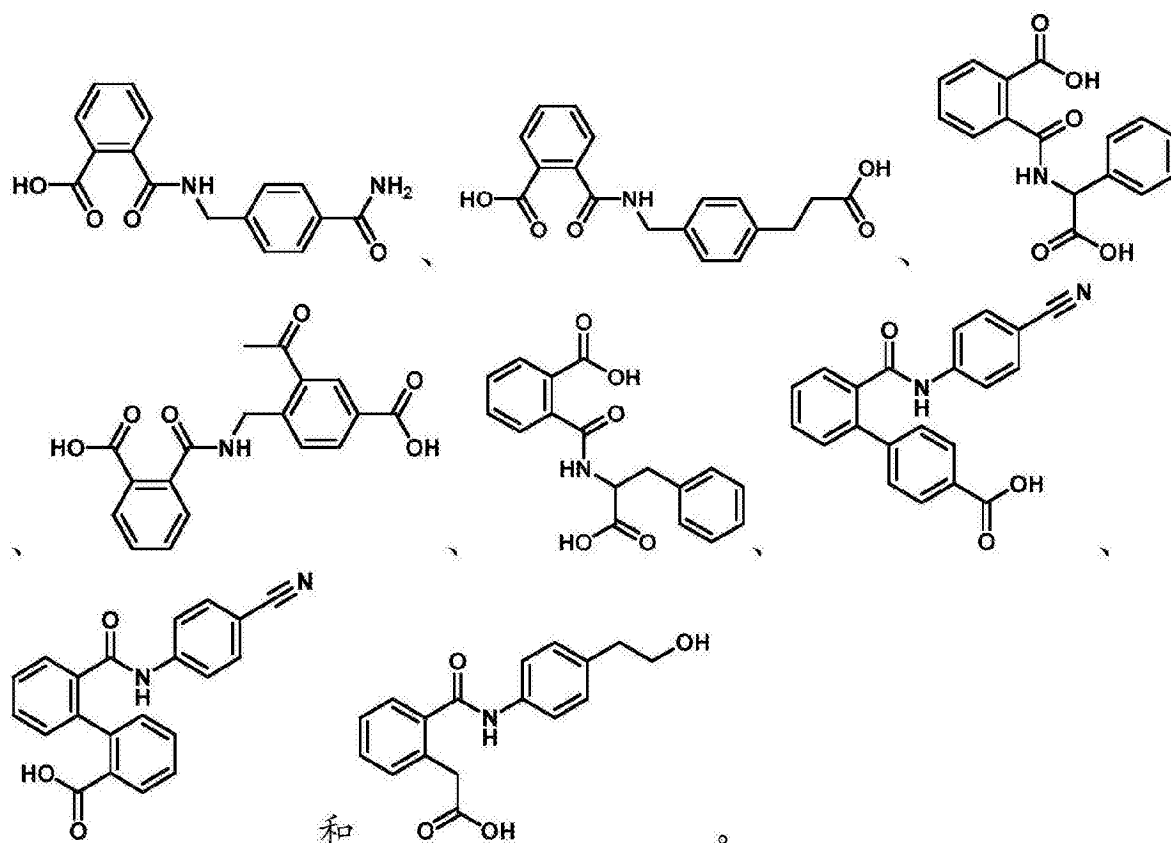




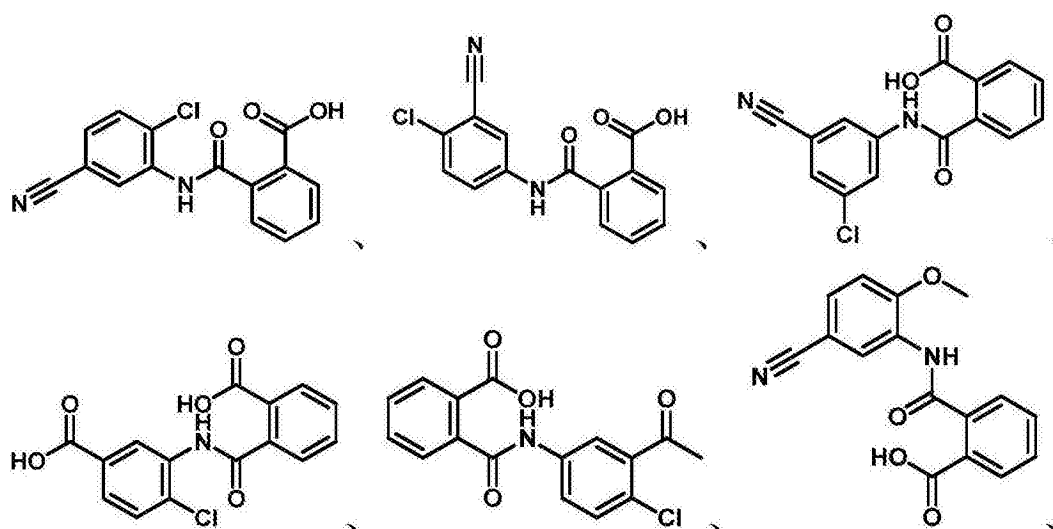


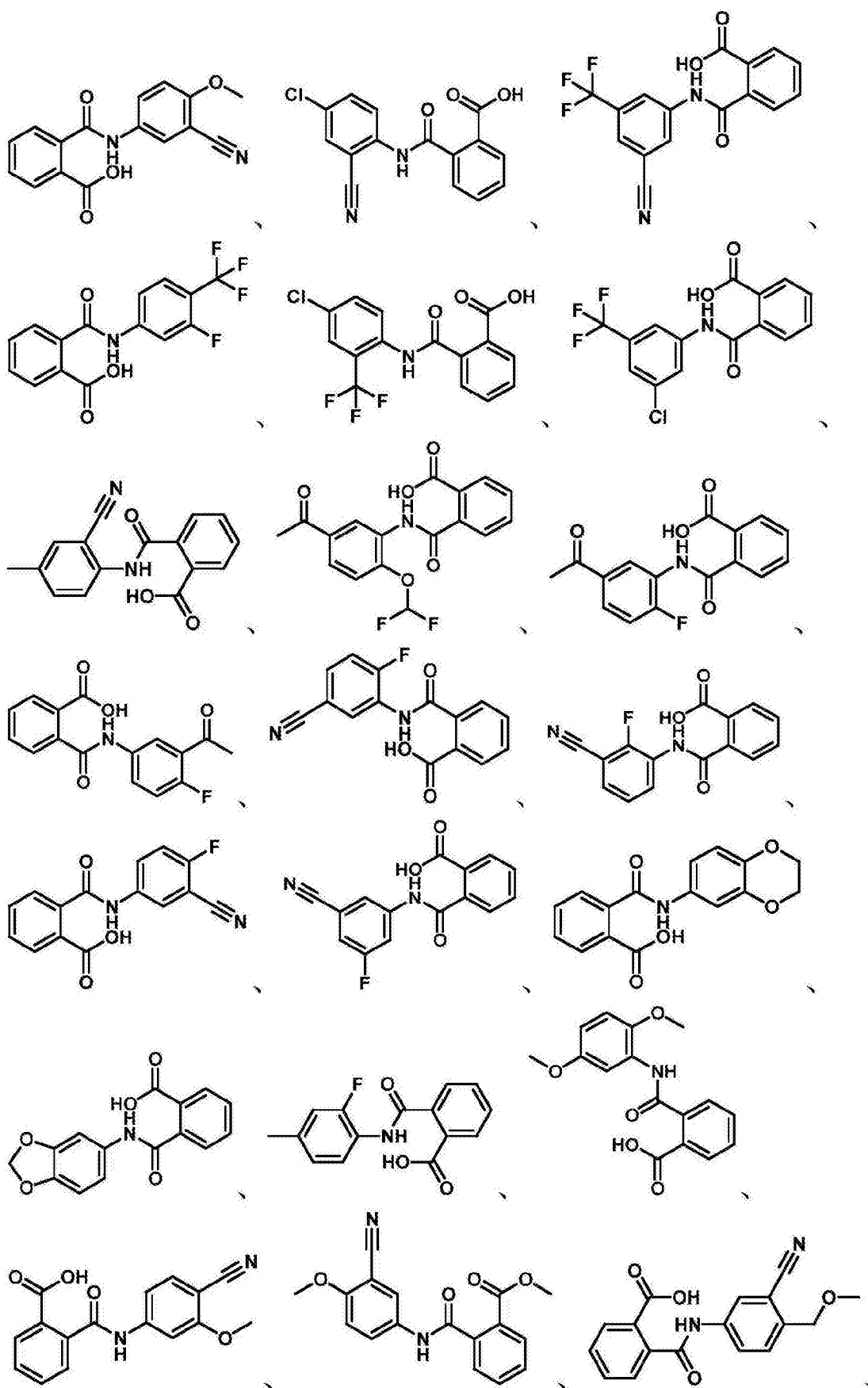


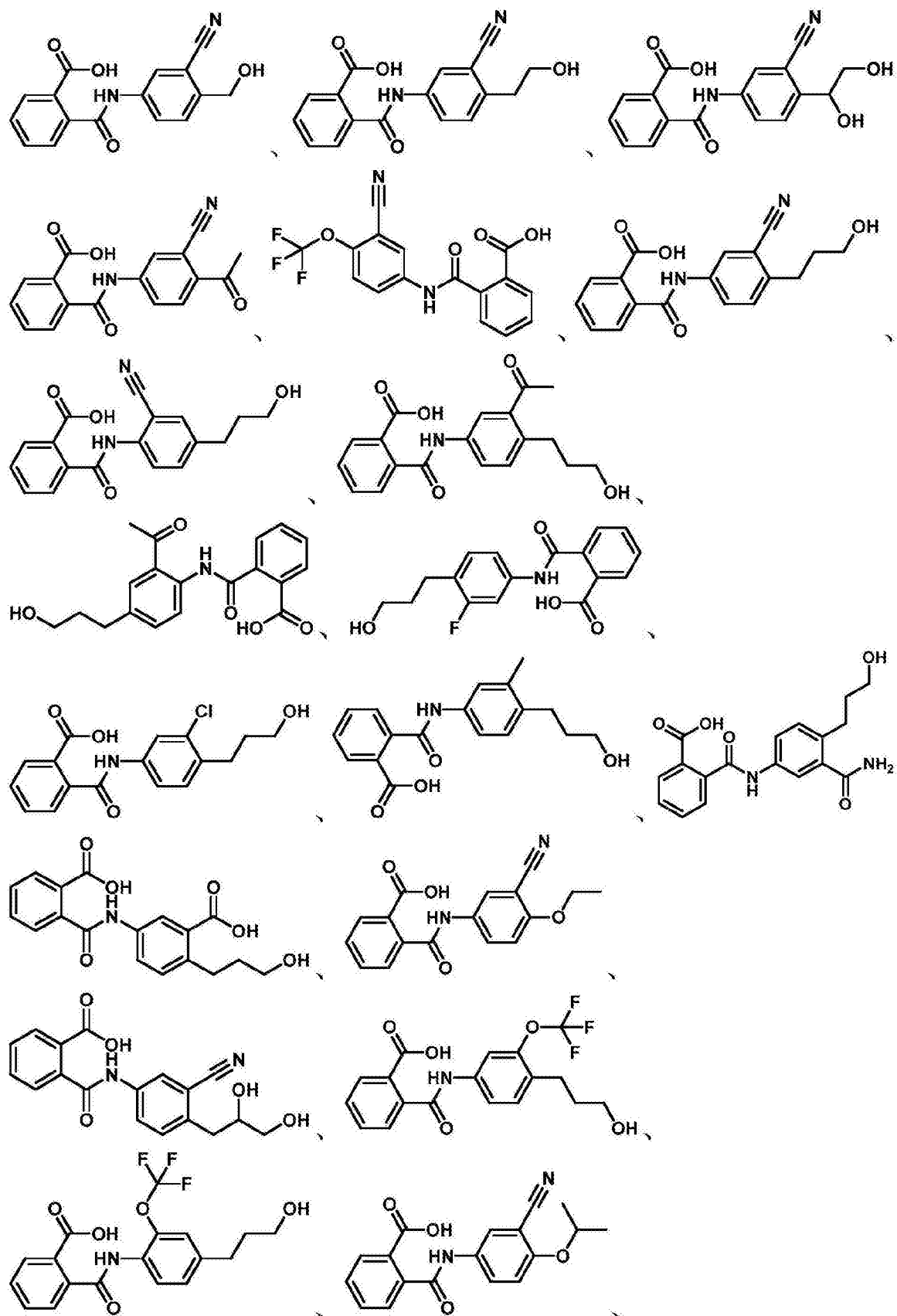


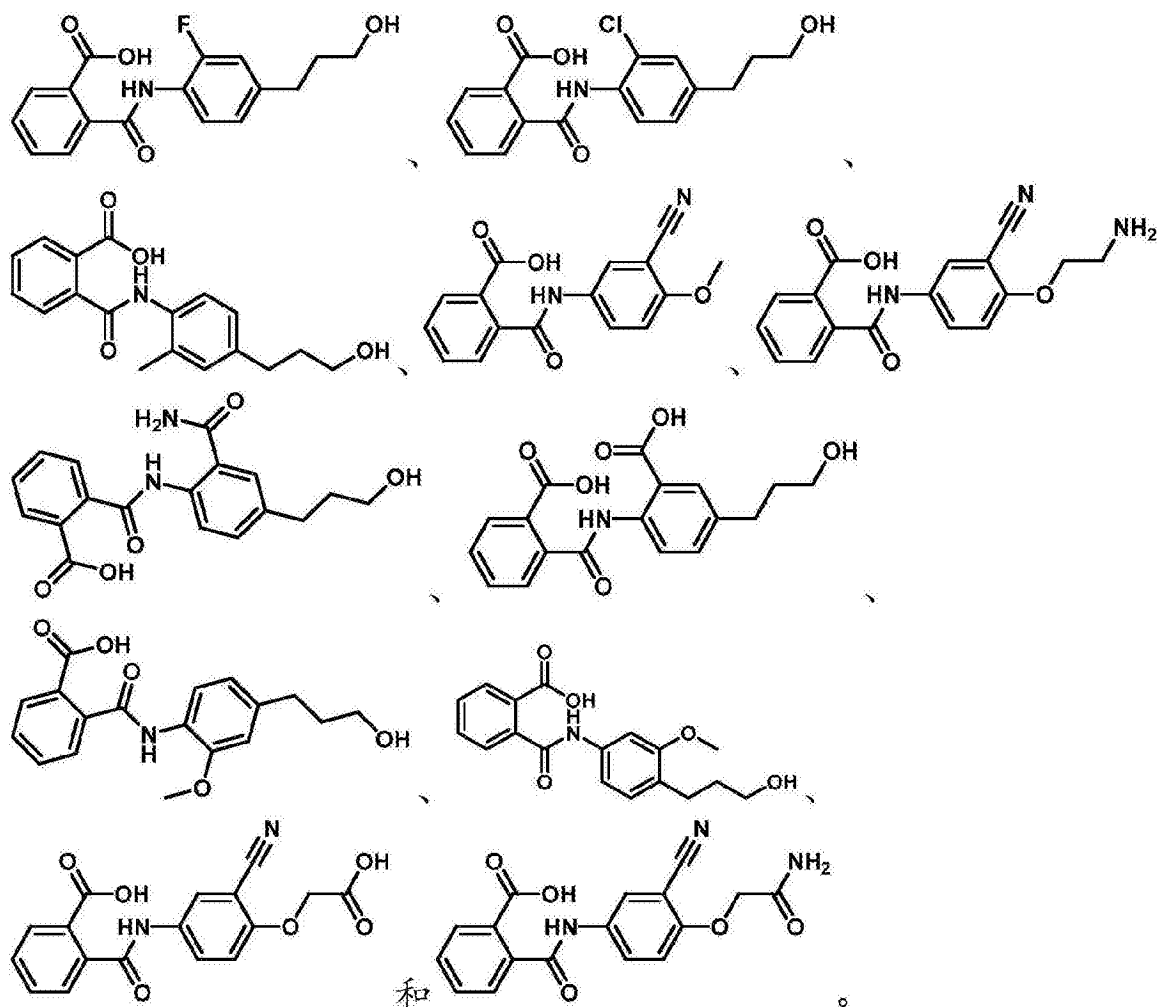


[0054] 在另一方面,本文提供了式Ia的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体,该化合物选自:

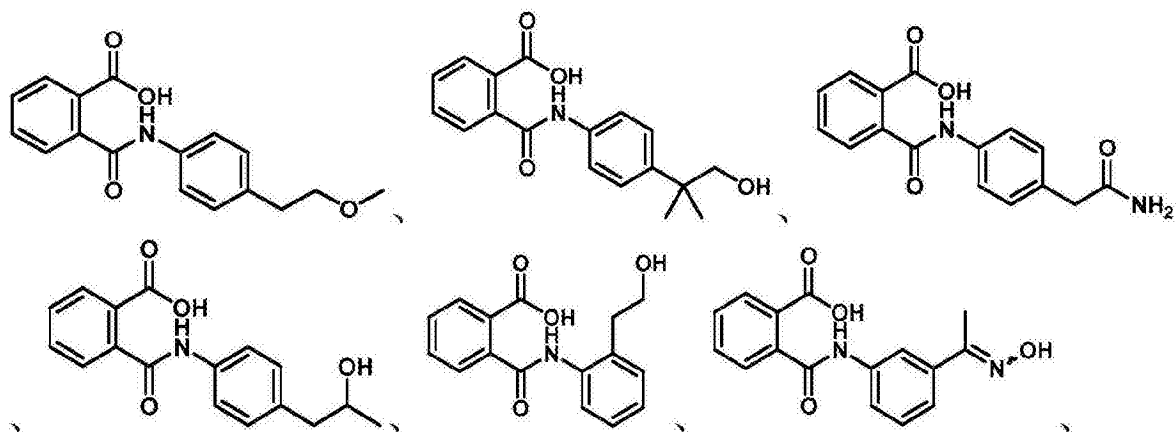


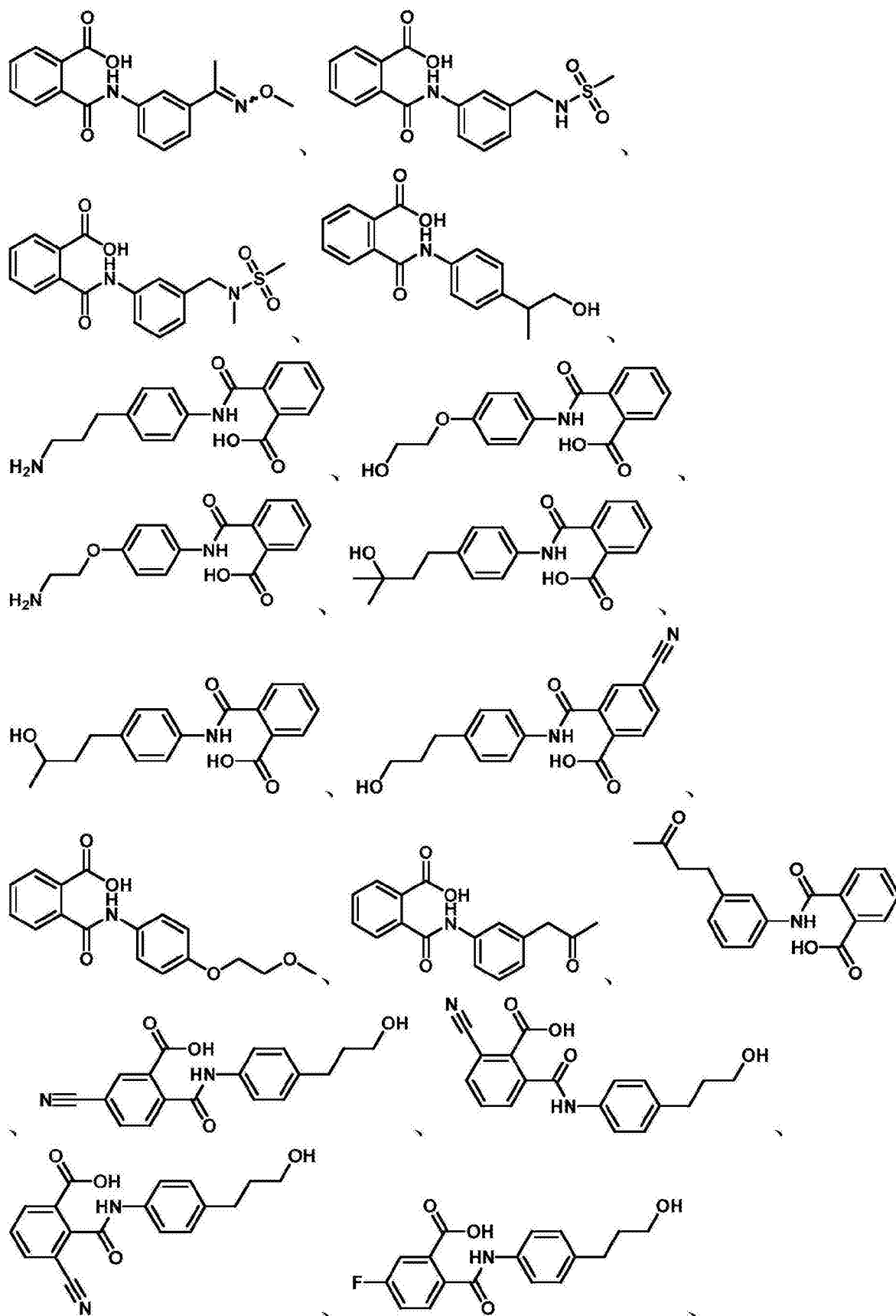


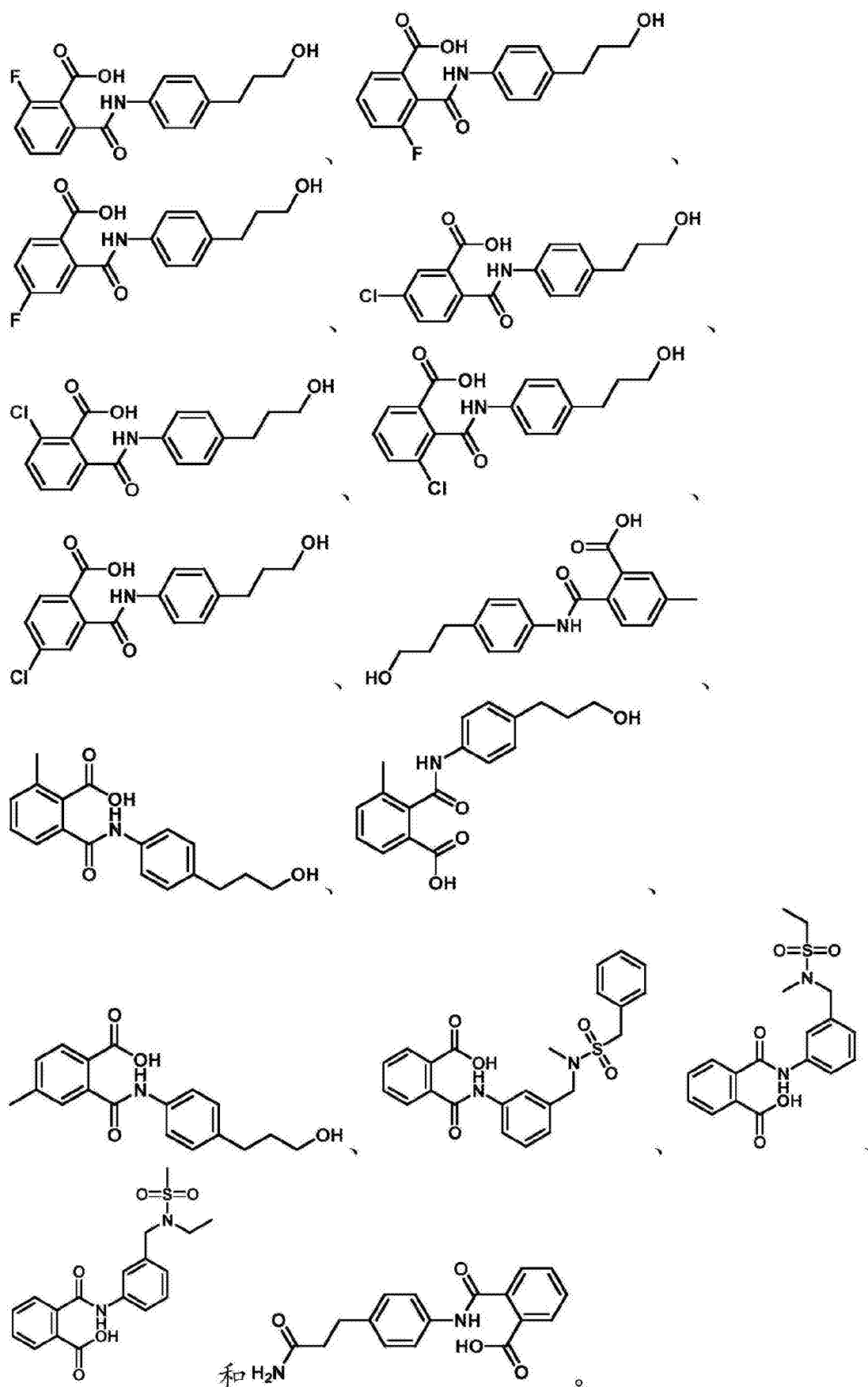




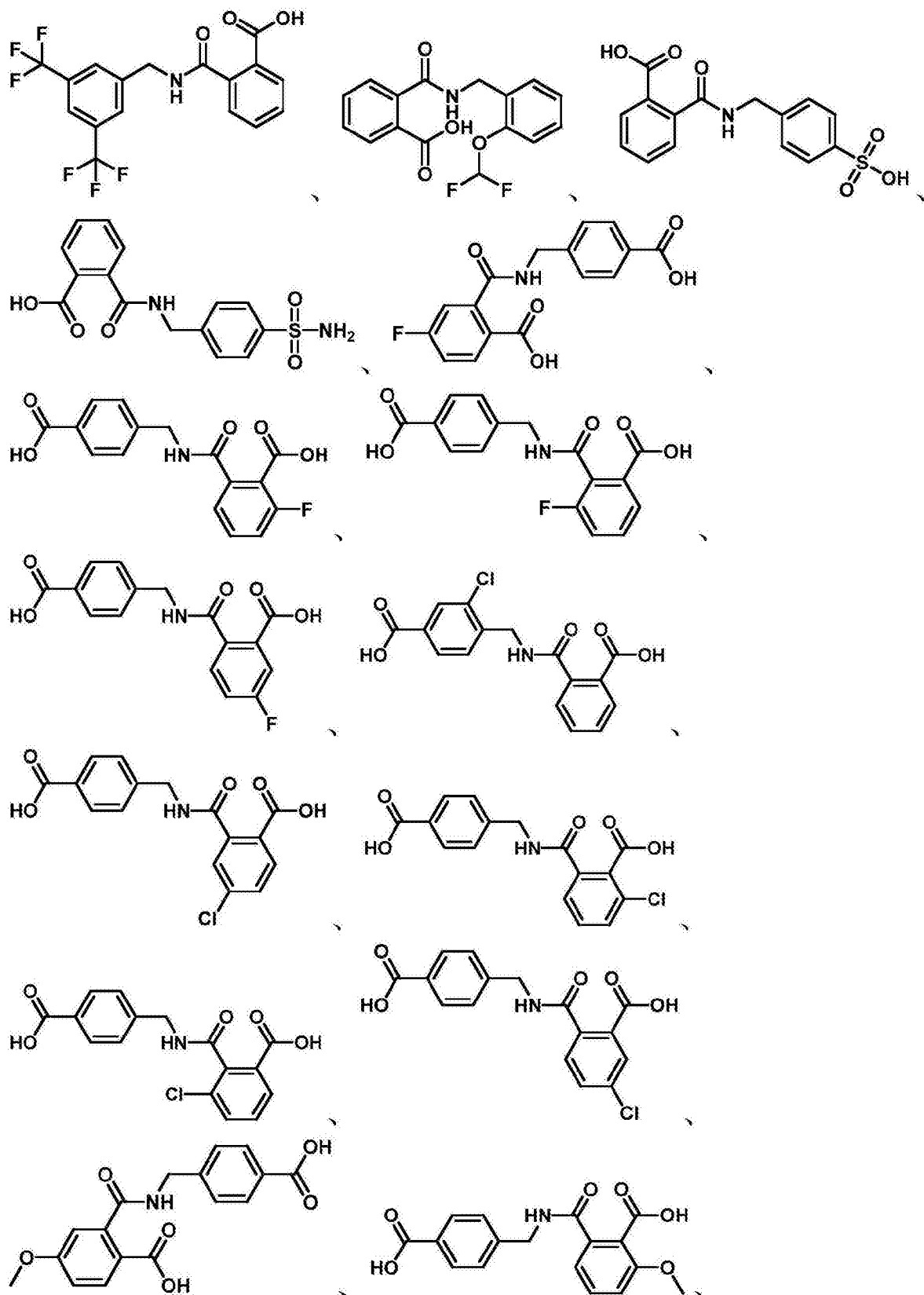
[0055] 在另一方面,本文提供了式Ib的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体,该化合物选自:

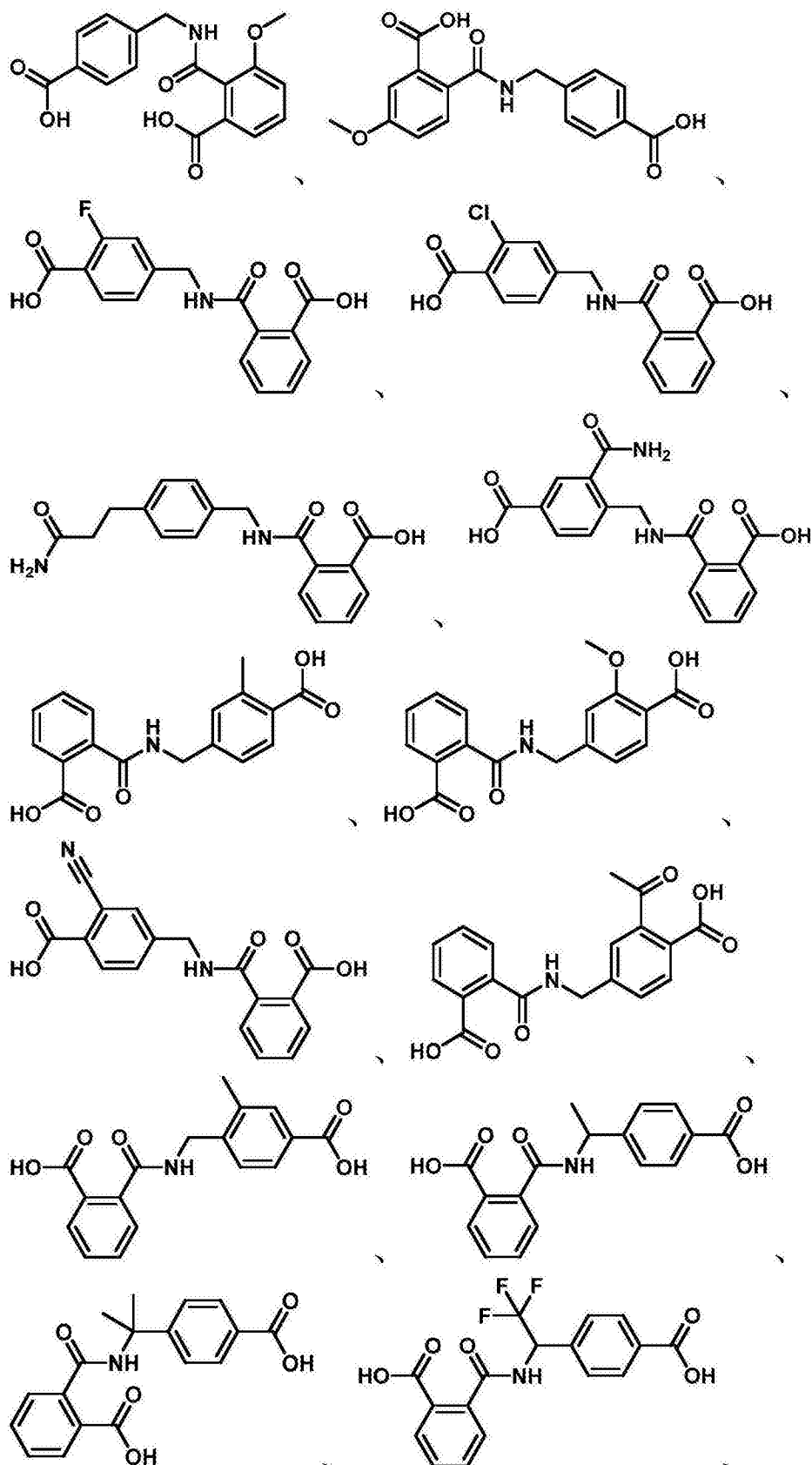


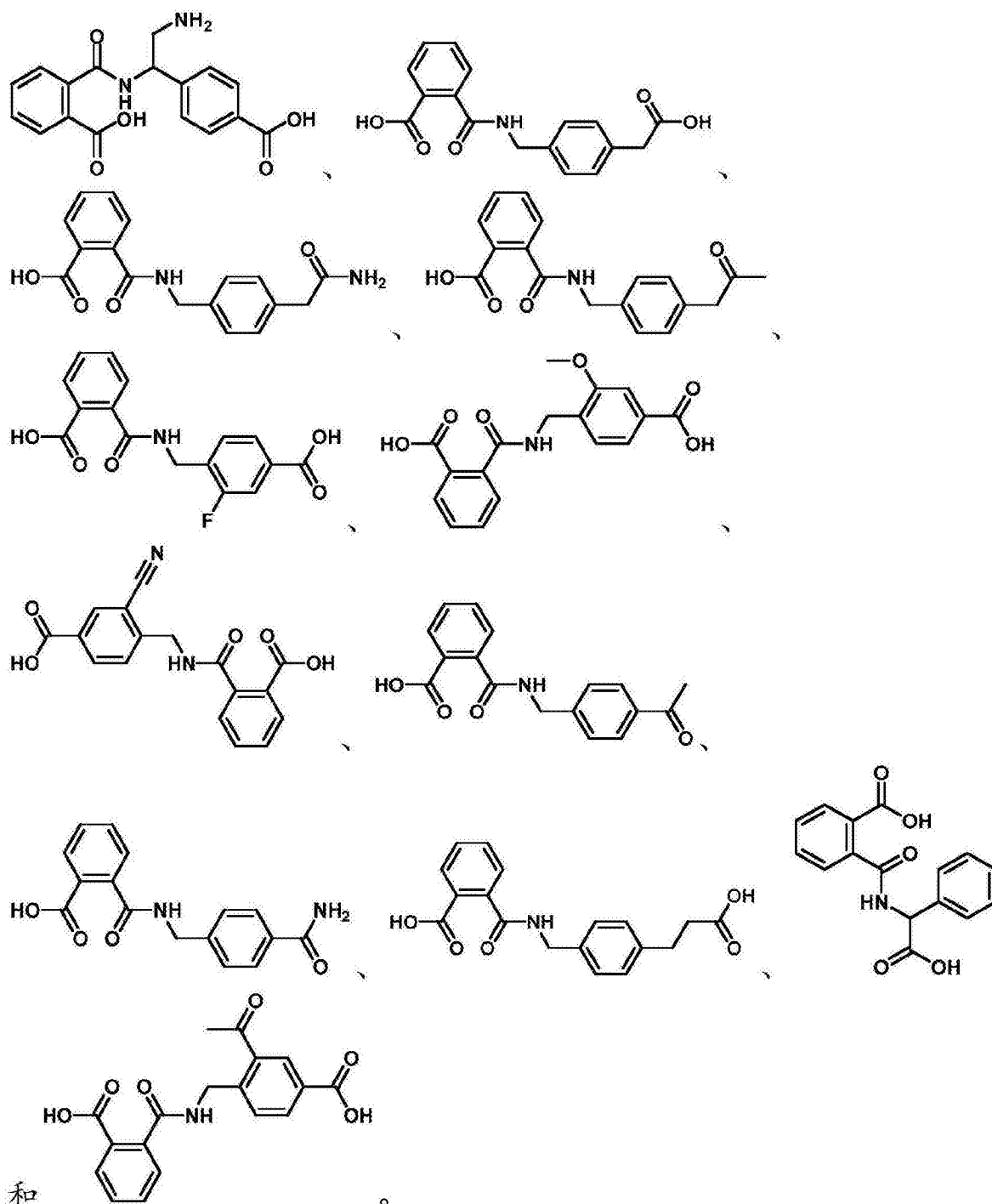




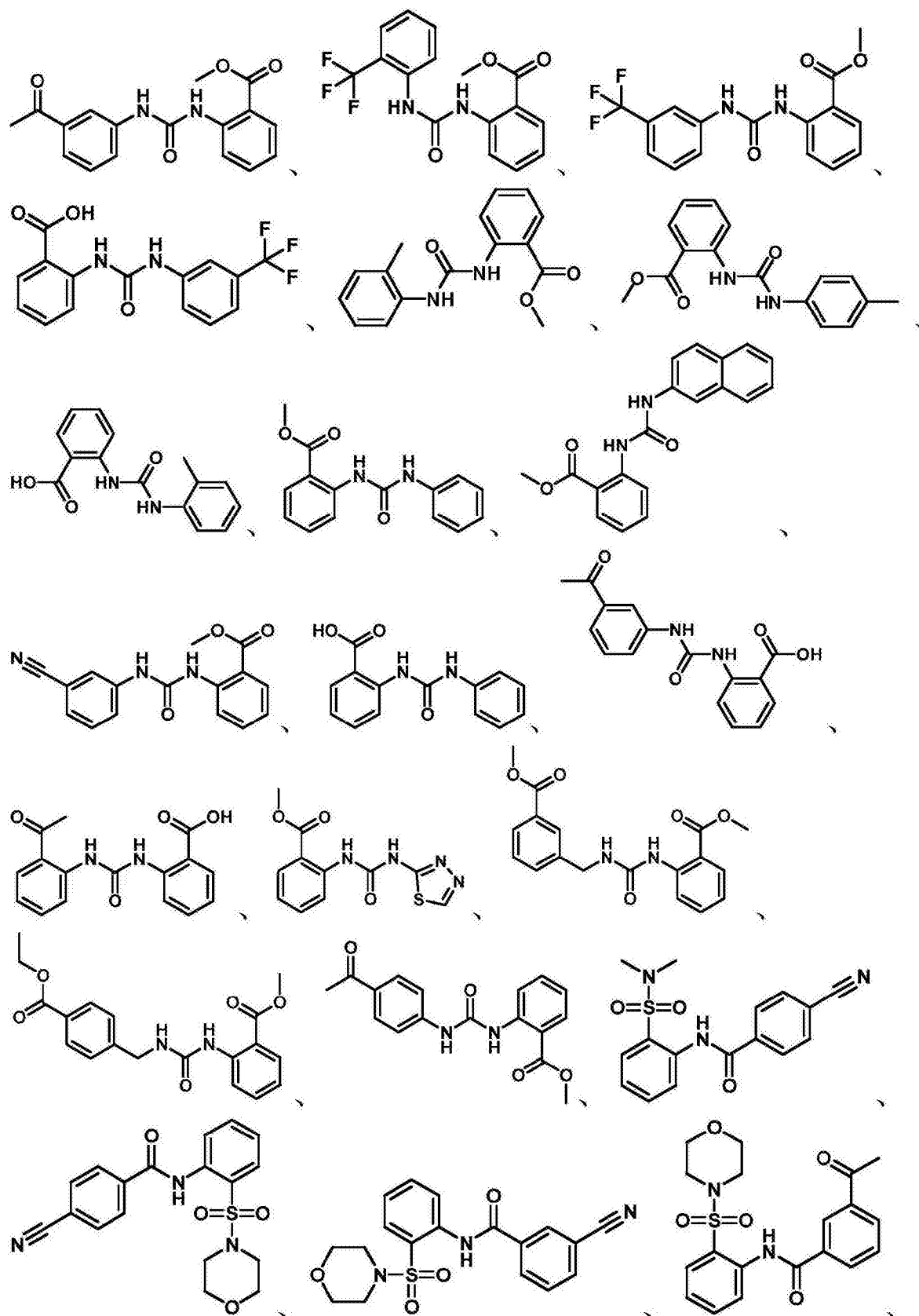
[0056] 在另一方面,本文提供了式Ic的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体,该化合物选自:

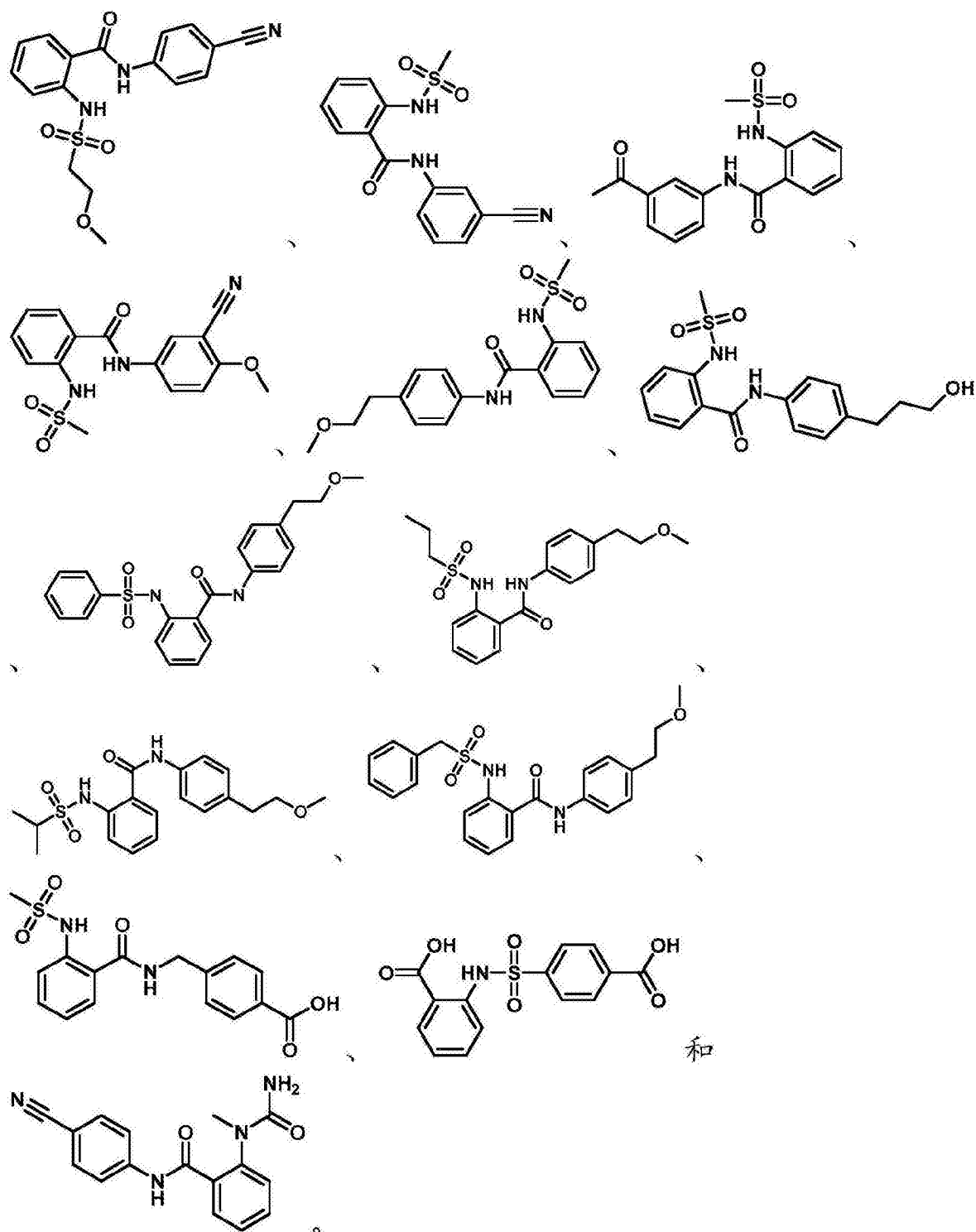




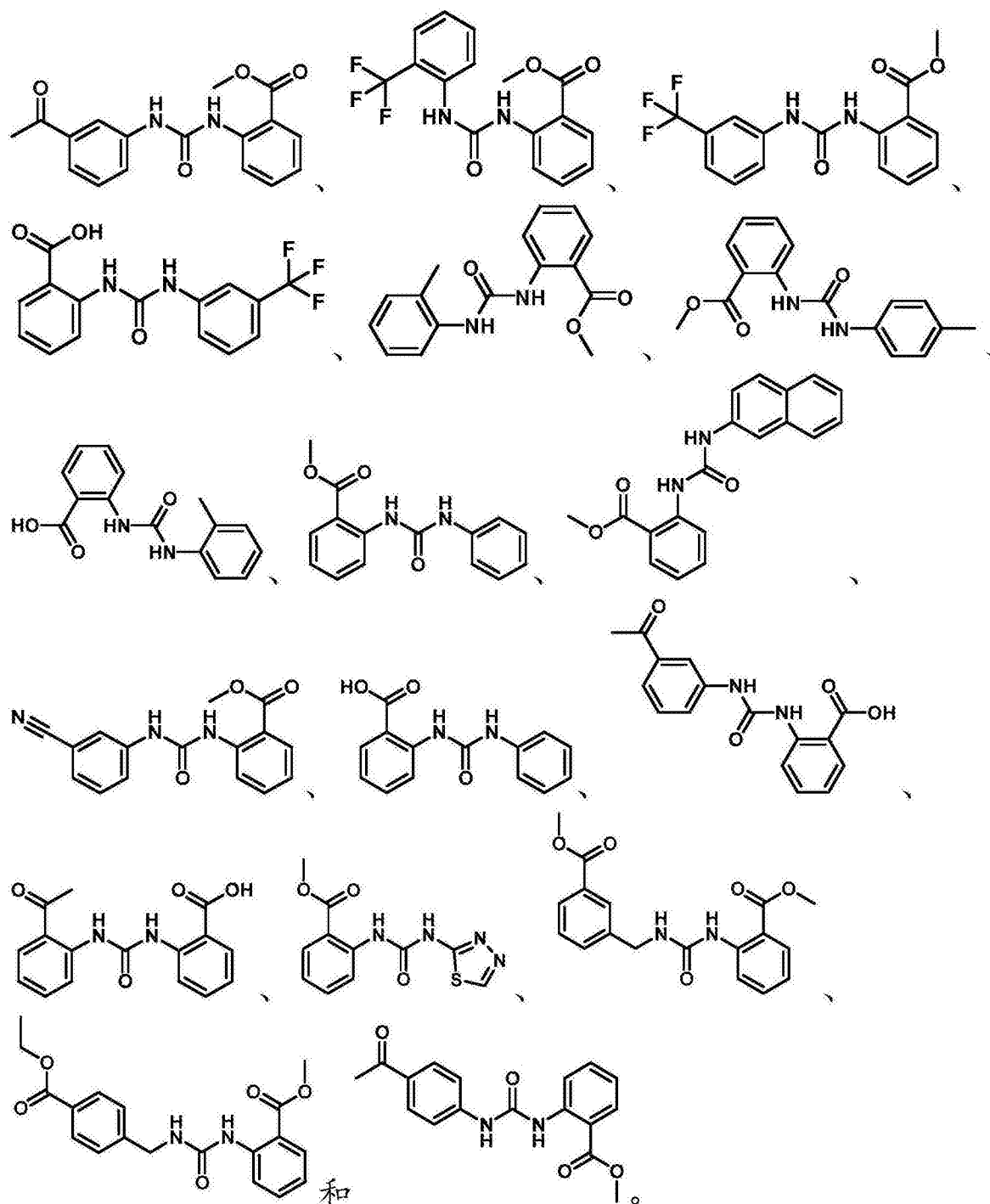


[0057] 在另一方面,本文提供了式II的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体,该化合物选自:

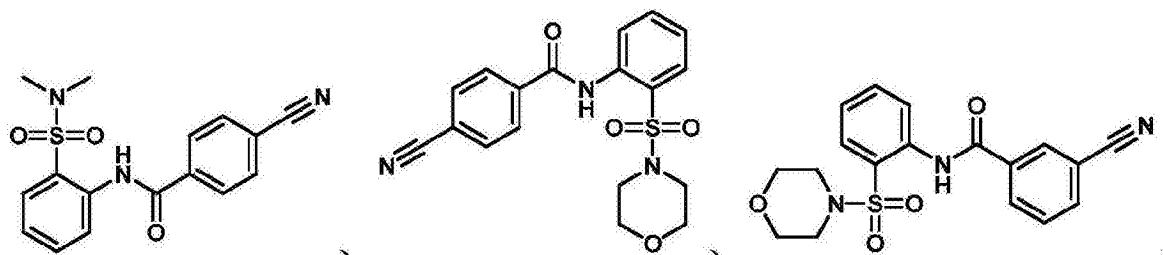


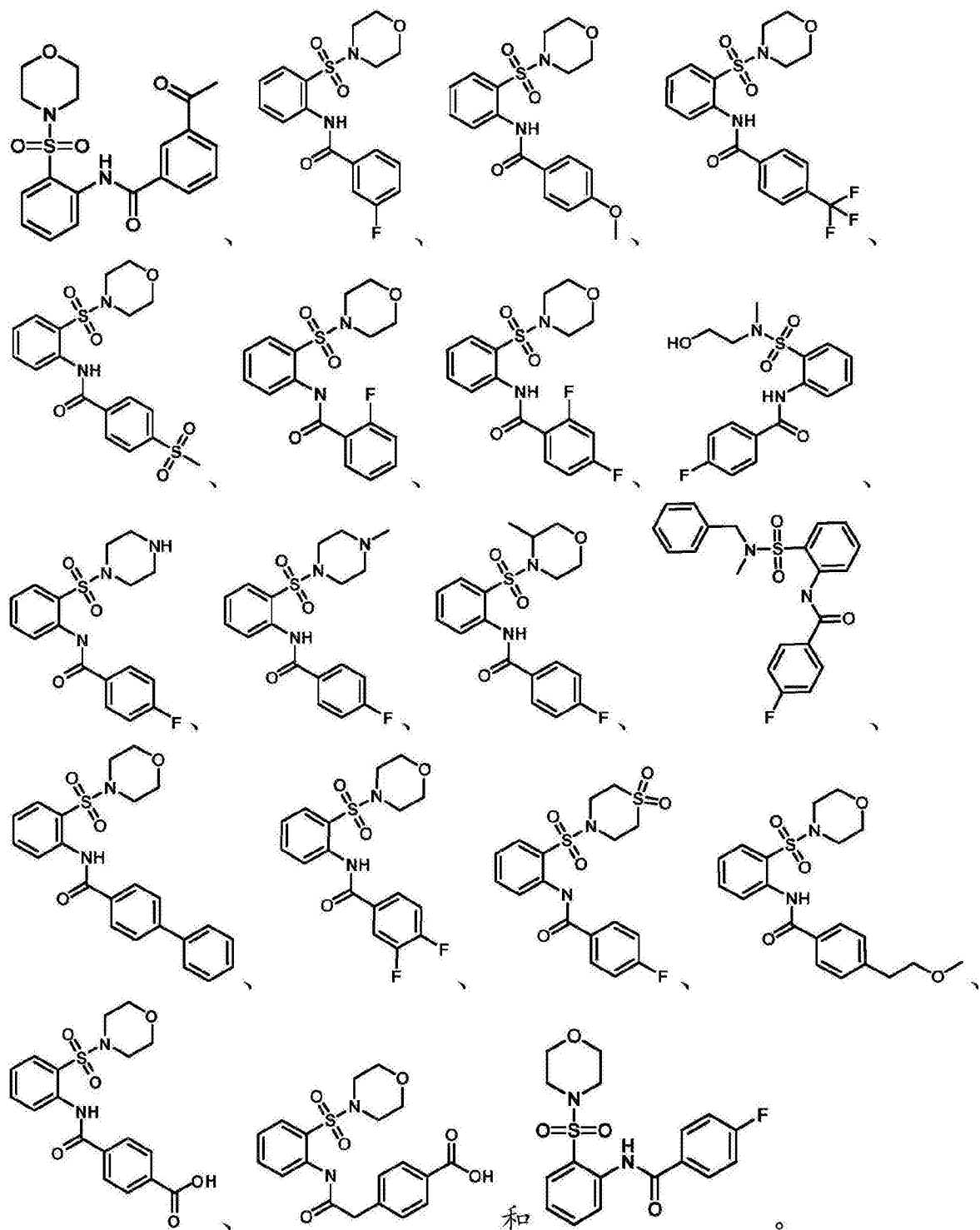


[0058] 在另一方面,本文提供了式IIa的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体,该化合物选自:

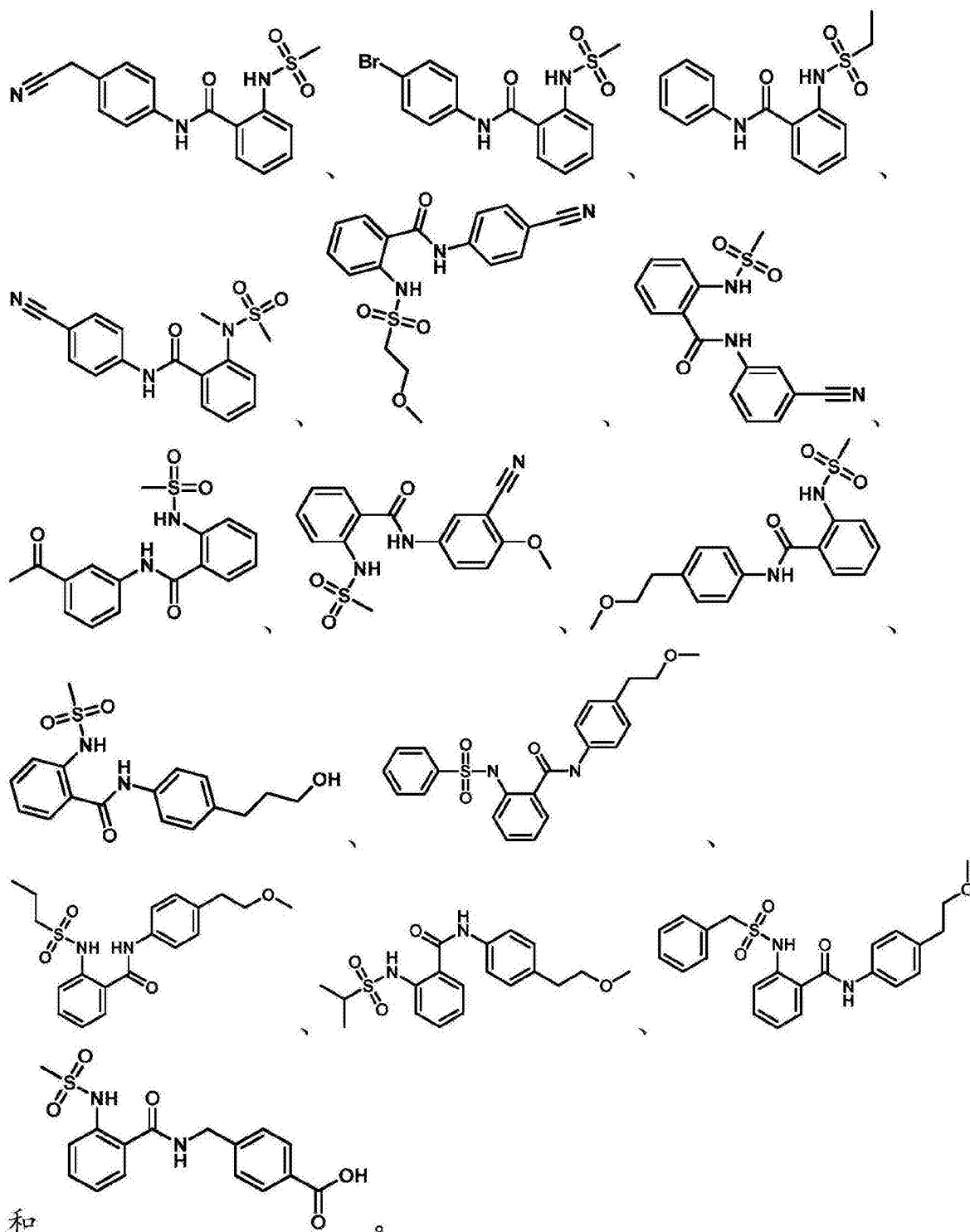


[0059] 在另一方面,本文提供了式IIb的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体,该化合物选自:

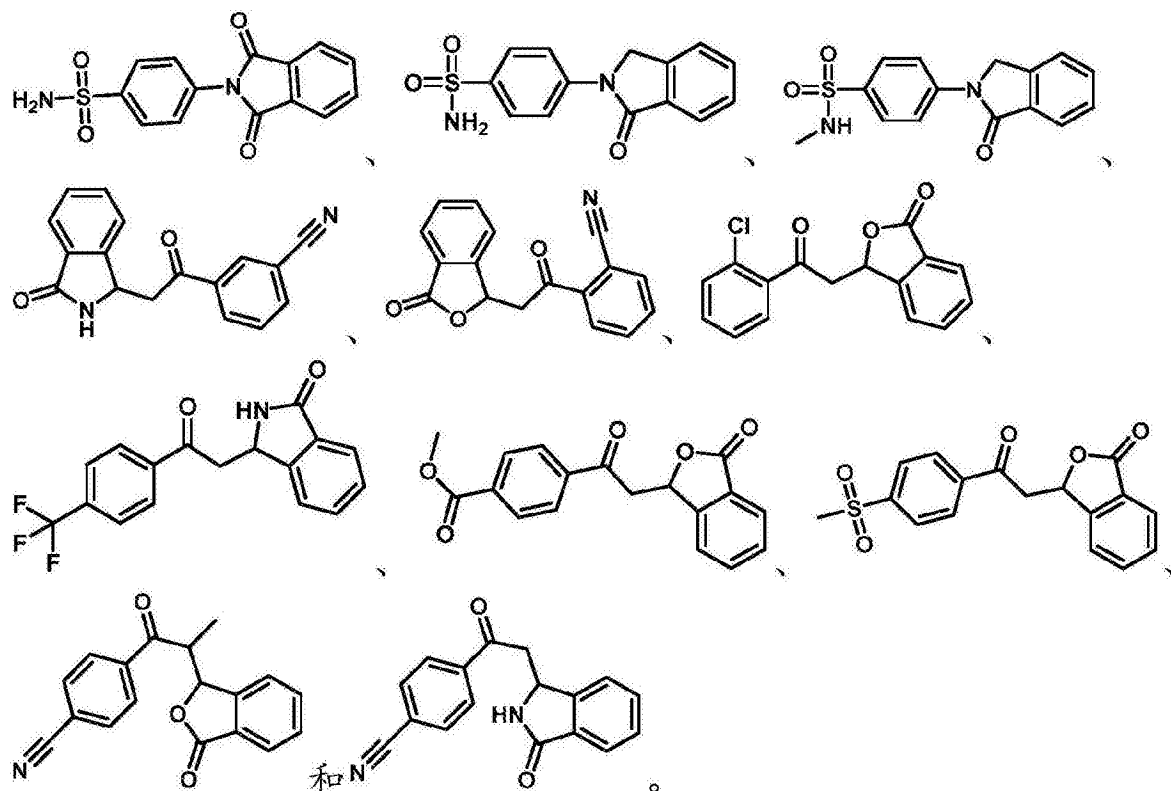




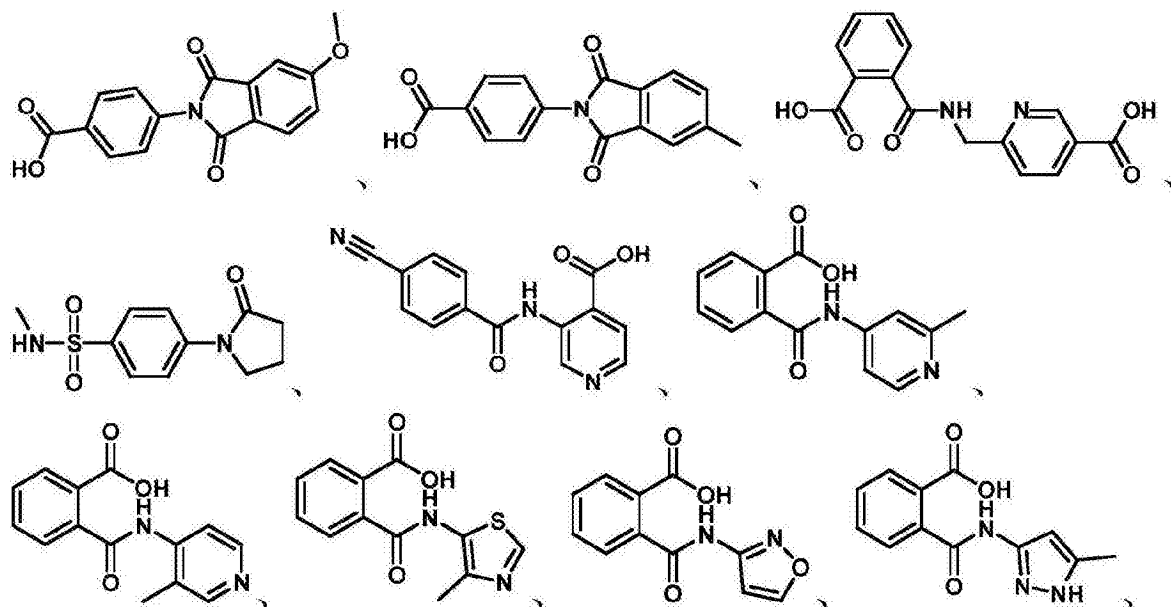
[0060] 在另一方面,本文提供了式IIc的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体,该化合物选自:

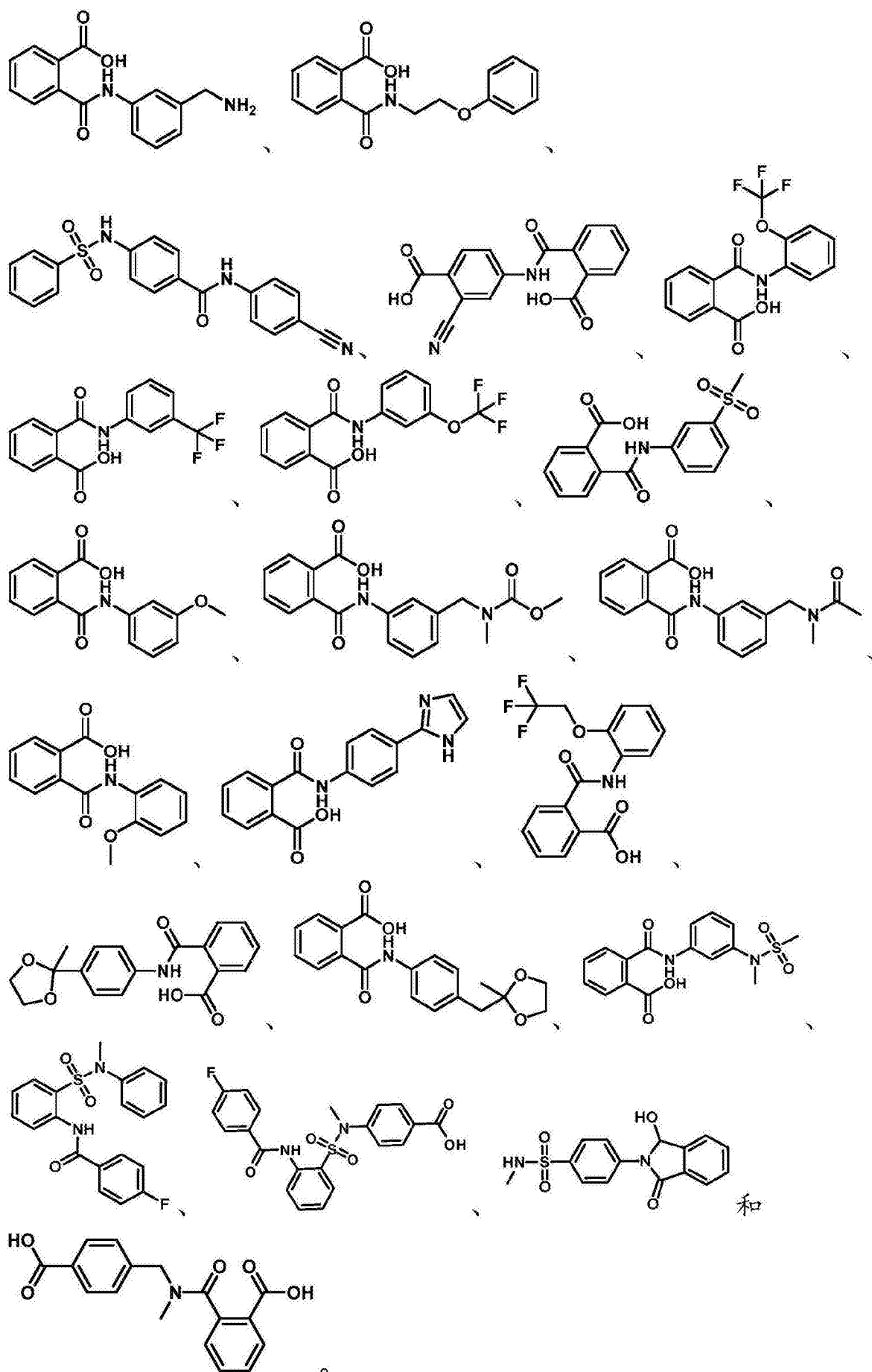


[0061] 在另一方面,本文提供了式III的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体,该化合物选自:



[0062] 在另一方面,本文提供了化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体,该化合物选自:

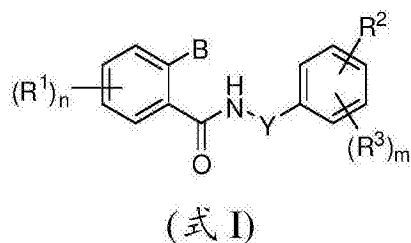




[0063] 在一方面,本文提供了一种药物组合物,其包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体以及药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,该药物组合物进一步包含额外的化合物,该额外的化合物对于治疗哺乳动物的关节炎或关节损伤和/或与关节炎或关节损伤相关的症状是治疗上有效的。在某些实施方案中,该额外的化合物选自NSAIDS、镇痛药、血管生成素样3蛋白(ANGPTL3)或其软骨形成变体、口服蛙降钙素、SD-6010(iNOS抑制剂)、维生素D3(胆骨化醇)、凋亡/胱天蛋白酶抑制剂(恩利卡生)、胶原水解物、FGF18、BMP7、鳄梨大豆不皂化物(avocado soy unsaponifiables)(ASU)和透明质酸。在一些实施方案中,该哺乳动物是人。在其他实施方案中,该哺乳动物是陪伴动物或家畜。在进一步的实施方案中,该陪伴动物或家畜是狗、猫或马。

具体而言,本发明涉及:

1.一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包含治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物:



其中

各R¹独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹¹、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

m为1、2、3或4;

B为CO₂R⁴、CH₂CO₂H、CH₂CO₂R⁴或任选取代的苯基;

Y为键、-(CR⁵R⁶)-、-(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)-或-(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)X-;

X为O或CR⁵R⁶;

R²为卤代、C(O)R⁴、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、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、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或C(=NOR⁴)R⁴;

各R³独立地选自H、CN、卤代、C(O)R⁴、CO₂H、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、烷基、任选取代的烷氧基、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、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和C(=NOR⁴)R⁴;

各R⁴独立地选自H和任选取代的烷基;

各R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹和R¹⁰独立地选自H、卤代、任选取代的烷基、OH、CO₂R⁴、NR⁴R¹¹和任选取

代的烷氧基;且

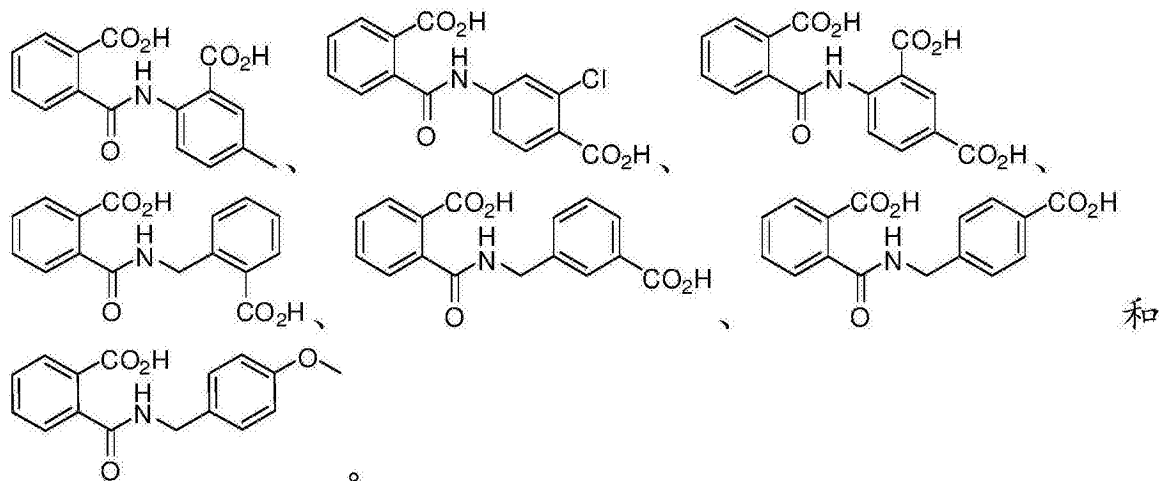
R^{11} 为H、任选取代的烷基、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4R^4$ 或 SO_2R^4 ;

条件是

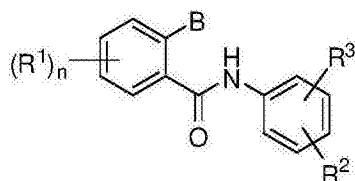
c) 如果Y为键且m为0,则 R^2 选自 $C(O)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 和 $C(=NOR^4)R^4$;且

R^2 不是 $C(O)NH_2$ 、 $p-CH_2OR^4$ 、 $p-CH(OH)CH_2OH$ 、 $p-CH_2CH_2OH$ 或 $p-CH_2CH_2CH_2OH$;且

d) 该化合物不选自



2. 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包含治疗有效量的式Ia化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物:



(式 Ia)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、 CN 、 NO_2 、 SR^4 、 $S(O)R^4$ 、 SO_2R^4 、 NR^4R^{11} 、 CO_2H 或 CO_2R^4 ;

n为0、1、2、3或4;

B为 CO_2R^4 ;

R^2 为卤代、 $C(O)R^4$ 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、 SO_2R^4 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 或 $C(=NOR^4)R^4$;

各 R^3 独立地选自 CN 、卤代、 $C(O)R^4$ 、 CO_2H 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、烷基、任选取代的烷氧基、

SO_2R^4 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$ 和 $\text{C}(=\text{NOR}^4)\text{R}^4$;

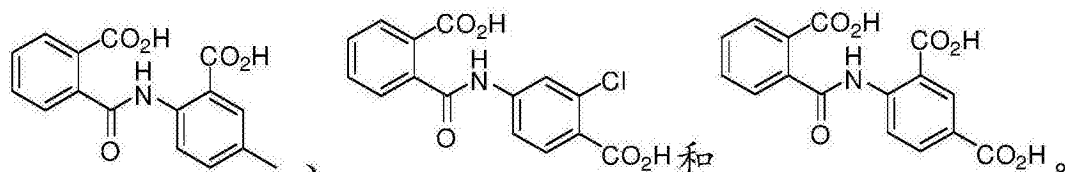
X为O或 CR^5R^6 ;

各 R^4 独立地选自H和任选取代的烷基;

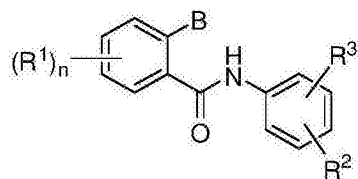
各 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自H、卤代、任选取代的烷基、OH、 NR^4R^{11} 和任选取代的烷氧基;且

R^{11} 为H、任选取代的烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 或 SO_2R^4 ;

条件是化合物不选自



3. 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包含治疗有效量的式Ib化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物:



(式 Ib)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、 NO_2 、 SR^4 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^4$ 、 SO_2R^4 、 NR^4R^{11} 、 CO_2H 或 CO_2R^4 ;

n为0、1、2、3或4;

B为 CO_2R^4 ;

R^2 为 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$ 或 $\text{C}(=\text{NOR}^4)\text{R}^4$;

R^3 为H;

X为O或 CR^5R^6 ;

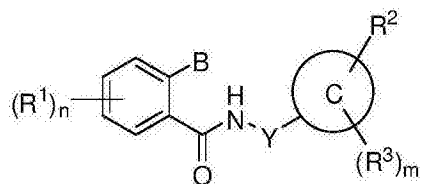
各 R^4 独立地选自H和任选取代的烷基;

各 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自H、卤代、任选取代的烷基、OH、 NR^4R^{11} 和任选取代的烷氧基;且

R^{11} 为H、任选取代的烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 或 SO_2R^4 ;

条件是如果n为0,则 R^2 不是 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $p\text{-CH}_2\text{OR}^4$ 、 $p\text{-CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $p\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $p\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。

4. 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包含治疗有效量的式Ic化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物:



(式 Ic)

其中

各R¹独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹¹、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

m为1、2、3或4;

B为CO₂R⁴;

Y为-(CR⁵R⁶)-;

C为芳基或杂芳基;

X为O或CR⁵R⁶;

R²为卤代、C(O)R⁴、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、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)C(O)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴或C(=NOR⁴)R⁴;

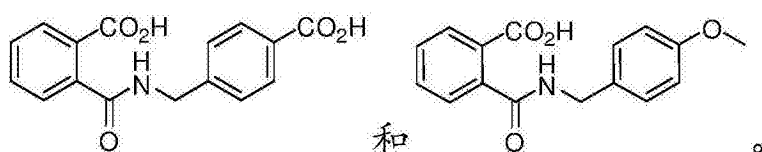
各R³独立地选自H、CN、卤代、C(O)R⁴、CO₂H、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、SO₂R⁴、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹¹、X(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹¹、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(O)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴和C(=NOR⁴)R⁴;

各R⁴独立地选自H和任选取代的烷基;

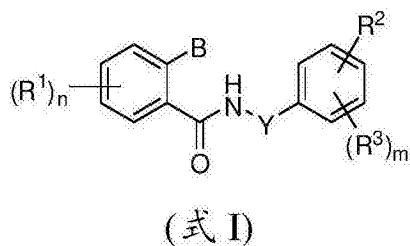
各R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹和R¹⁰独立地选自H、卤代、任选取代的烷基、OH、CO₂R⁴、NR⁴R¹¹和任选取代的烷氧基;且

R¹¹为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴;

条件是 该化合物不选自



5. 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量的式I化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体:



其中

各R¹独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹¹、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

m为1、2、3或4;

B为CO₂R⁴、CH₂CO₂H、CH₂CO₂R³或任选取代的苯基;

Y为键、-(CR⁵R⁶)-、-(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)-或-(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)X-;

X为O或CR⁵R⁶;

R²为卤代、C(O)R⁴、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、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、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或C(=NOR⁴)R⁴;

各R³独立地选自H、CN、卤代、C(O)R⁴、CO₂H、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、烷基、任选取代的烷氧基、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、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和C(=NOR⁴)R⁴;

各R⁴独立地选自H和任选取代的烷基;

各R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹和R¹⁰独立地选自H、卤代、任选取代的烷基、OH、CO₂R⁴、NR⁴R¹¹和任选取代的烷氧基;且

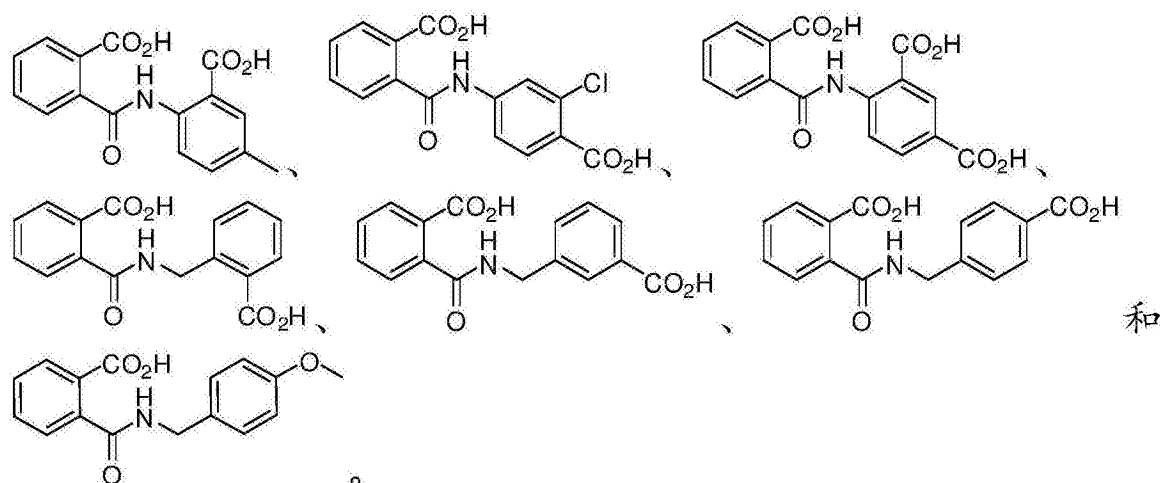
R¹¹为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴;

条件是

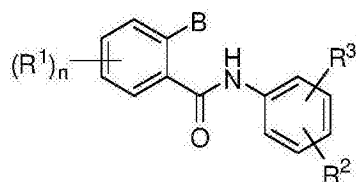
a) 如果Y为键且m为0, 则R²选自C(O)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹¹、X(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹¹、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(O)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴和C(=NOR⁴)R⁴;且

R²不是C(O)NH₂、p-CH₂OR⁴、p-CH(OH)CH₂OH、p-CH₂CH₂OH或p-CH₂CH₂CH₂OH;且

b) 该化合物不选自



6. 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量的式Ia化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体:



(式 Ia)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹¹、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

B为CO₂R⁴;

R^2 为卤代、C(O)R⁴、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、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、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或C(=NOR⁴)R⁴;

各 R^3 独立地选自CN、卤代、C(O)R⁴、CO₂H、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、烷基、任选取代的烷氧基、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、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和C(=NOR⁴)R⁴;

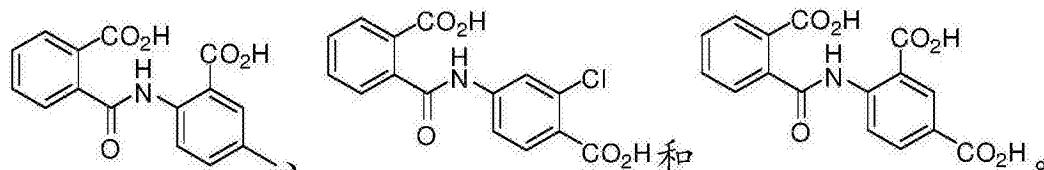
X为O或CR⁵R⁶;

各 R^4 独立地选自H和任选取代的烷基;

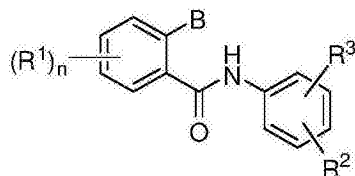
各 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自H、卤代、任选取代的烷基、OH、NR⁴R¹¹和任选取代的烷氧基;且

R^{11} 为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R¹¹或SO₂R⁴;

条件是该化合物不选自



7. 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量的式Ib化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体:



(式 Ib)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹¹、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

B为CO₂R⁴;

R^2 为C(O)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)OR⁴、(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)C(O)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴或C(=NOR⁴)R⁴;

R^3 为H;

X为O或CR⁵R⁶;

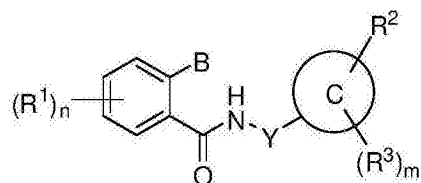
各 R^4 独立地选自H和任选取代的烷基;

各 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自H、卤代、任选取代的烷基、OH、NR⁴R¹¹和任选取代的烷氧基;且

R^{11} 为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴;

条件是如果n为4且 R^1 为H, 则 R^2 不是C(O)NH₂、p-CH₂OR⁴、p-CH(OH)CH₂OH、p-CH₂CH₂OH或p-CH₂CH₂CH₂OH。

8. 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量的式Ic化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体:



(式 Ic)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、 CN 、 NO_2 、 SR^4 、 $S(O)R^4$ 、 SO_2R^4 、 NR^4R^{11} 、 CO_2H 或 CO_2R^4 ;

n 为0、1、2、3或4;

m 为1、2、3或4;

B 为 CO_2R^4 ;

Y 为 $-(CR^5R^6)-$;

C 为芳基或杂芳基;

X 为0或 CR^5R^6 ;

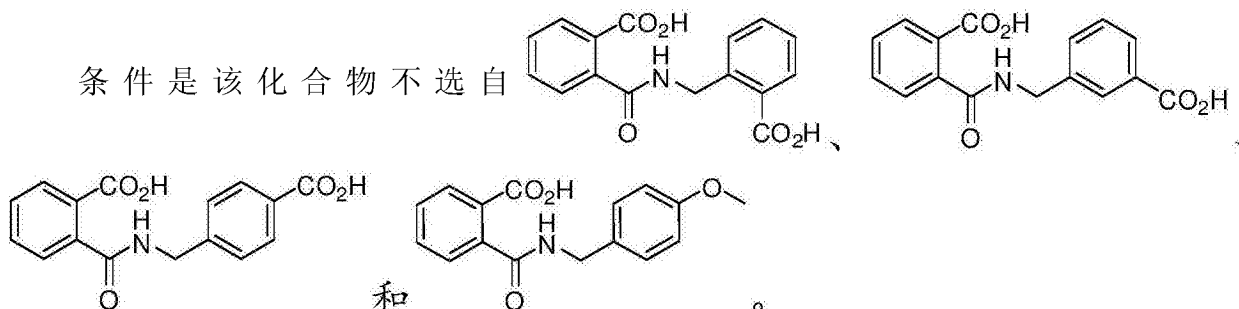
R^2 为卤代、 $C(O)R^4$ 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、 SO_2R^4 、 SO_2NH_2 、 SO_3H 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 或 $C(=NOR^4)R^4$;

各 R^3 独立地选自 H 、 CN 、卤代、 $C(O)R^4$ 、 CO_2H 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、 SO_2R^4 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 和 $C(=NOR^4)R^4$;

各 R^4 独立地选自 H 和任选取代的烷基;

各 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自 H 、卤代、任选取代的烷基、 OH 、 CO_2R^4 、 NR^4R^{11} 和任选取代的烷氧基;且

R^{11} 为 H 、任选取代的烷基、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 或 SO_2R^4 ;



9. 如段1、2、5或6中任一段所述的方法,其中:

R^2 为卤代、 $C(O)R^4$ 、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 或 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$;且

各 R^3 独立地选自 CN 、卤代、 $C(O)R^4$ 、 CO_2H 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、烷基或任选取代的烷氧基;

或者 R^3 与相邻的 R^3 或与 R^2 一起形成环。

10. 如段9所述的方法,其中:

R^2 为 F 、 Cl 、 $C(O)CH_3$ 、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、 OEt 、 OPr 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 或 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$;且

各 R^3 独立地选自 CN 、 F 、 Cl 、 $C(O)CH_3$ 、 CO_2H 、 $C(O)NH_2$ 、 CH_3 、 OCF_3 或 OCH_3 ;

或者 R^3 与相邻的 R^3 或与 R^2 一起形成环。

11. 如段10所述的方法, 其中 R^2 为F、Cl、C(O)CH₃、CH₃、CF₃、OCH₃、OEt、OPr、OCF₃、OCHF₂、CH₂OCH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、CHOHCH₂OH、CH₂CH₂CH₂OH、CH₂CHOHCH₂OH、OCH₂C(O)OH或OCH₂C(O)NH₂。

12. 如段11所述的方法, 其中各 R^3 独立地选自CN、F、Cl、C(O)CH₃或CO₂H。

13. 如段12所述的方法, 其中 R^2 为F、Cl、C(O)CH₃、CH₃、CF₃、OCH₃、OEt、OPr、OCF₃或CH₂CH₂CH₂OH。

14. 如段1、3、5或7中任一段所述的方法, 其中:

R^2 为(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)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴或C(=NOR⁴)R⁴; 且 R^3 为H。

15. 如段14所述的方法, 其中 R^2 为(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)NR⁴R¹¹或(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴。

16. 如段15所述的方法, 其中 R^2 为CH₂CH₂OH、CH₂CH₂OCH₃、CH₂CHCH₃OH、CHCH₃CH₂OH、CH₂CH₂CH₂OH、CH₂CH₂CH₂NH₂、CH₂CH₂CHCH₃OH、C(CH₃)₂CH₂CH₂OH、CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、OCH₂CH₂OH、OCH₂CH₂OCH₃或OCH₂CH₂NH₂。

17. 如段14所述的方法, 其中 R^2 为(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹¹、X(CR⁷R⁸)C(O)R⁴或X(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹¹。

18. 如段17所述的方法, 其中 R^2 为CH₂C(O)CH₃、CH₂C(O)NH₂、CH₂CH₂C(O)CH₃或CH₂CH₂C(O)NH₂。

19. 如段1、4、5或8中任一段所述的方法, 其中C为芳基。

20. 如段19所述的方法, 其中C为苯基。

21. 如段1、4、5或8中任一段所述的方法, 其中C为杂芳基。

22. 如段21所述的方法, 其中C为吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基。

23. 如段1、4、5、8或19-22中任一段所述的方法, 其中:

R^2 为卤代、C(O)R⁴、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、SO₂NH₂、SO₃H、(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹¹、X(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴或X(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹¹; 且

各 R^3 独立地选自H、CN、卤代、CO₂H或卤代烷基。

24. 如段23所述的方法, 其中:

R^2 为Cl、F、C(O)CH₃、CO₂H、C(O)NR⁴R¹¹、CH₃、任选取代的烷氧基、CF₃、SO₂NH₂、SO₃H、(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹¹、X(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴或X(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹¹; 且

各 R^3 独立地选自H、CN、Cl、F、CO₂H或CF₃。

25. 如段24所述的方法, 其中:

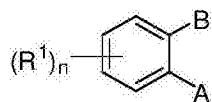
R^2 为Cl、F、C(O)CH₃、CO₂H、CH₃、OCH₃、CF₃; 且

各 R^3 独立地选自H、CN或CO₂H。

26. 如段24所述的方法, 其中 R^2 为CH₂C(O)NH₂、CH₂C(O)CH₃、CH₂C(O)OH、CH₂CH₂C(O)OH或CH₂CH₂C(O)NH₂。

27. 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包含治疗有效量的式II化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代

代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物：



(式 II)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴；

n为0、1、2、3或4；

B为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、NHSO₂R³、NR³SO₂R³、NHSO₂R⁴、NR³SO₂R⁴、NHSO₂NH₂、NHSO₂NHR²、NHSO₂NR²R⁴、NR³SO₂NH₂、NR³SO₂NHR²或NR³SO₂NR²R⁴；

各 R^2 和 R^4 独立地为任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基或任选取代的烷基；

R^3 为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基；

R^5 为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴；

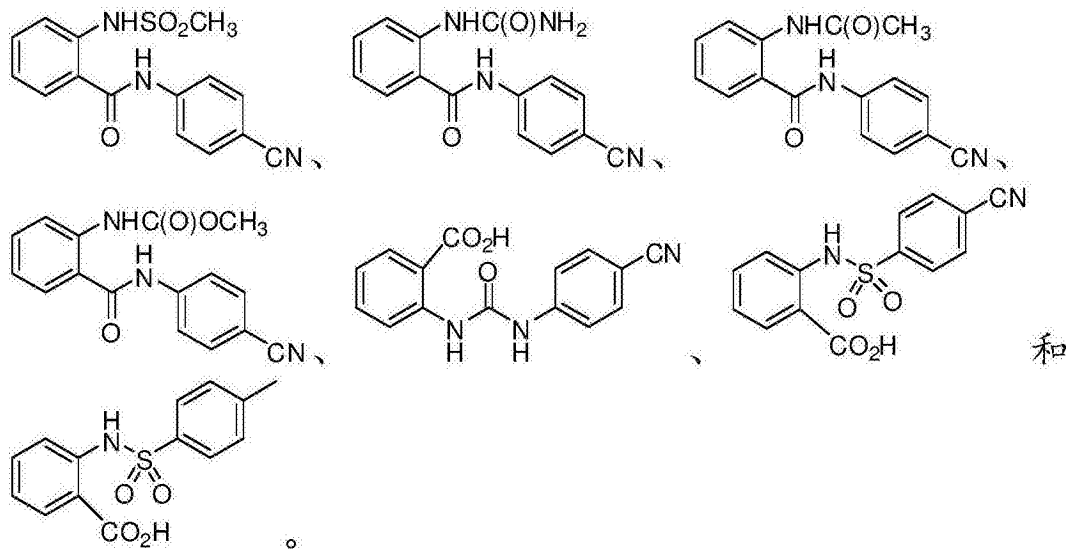
A为CO₂H、CO₂R³、C(O)NH₂、C(O)NHR²、C(O)NR²R⁴或SO₂NR^aR^b；且

各 R^a 和 R^b 独立地为任选取代的烷基或者与它们所连接的N一起形成环；

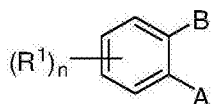
条件是

a) 如果B为NHC(O)R²或NR³C(O)R²，则A不是CO₂H；且

b) 该化合物不选自



28. 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包含治疗有效量的式IIa化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物：



(式 IIa)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

B为NHC(O)NH₂、NHC(O)NHR²、NHC(O)NR²R⁴、NR³C(O)NH₂、NR³C(O)NHR²或NR³C(O)NR²R⁴;

各 R^2 和 R^4 独立地为任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基或任选取代的烷基;

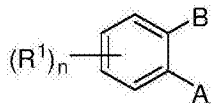
R^3 为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基;

R^5 为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴;且

A为CO₂H或CO₂R³;



29. 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包含治疗有效量的式IIb化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物:



(式 IIb)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

B为NHC(O)R²或NR³C(O)R²;

R^2 为任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基或任选取代的烷基;

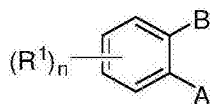
R^3 为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基;

R^5 为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴;

A为SO₂NR^aR^b;且

各 R^a 和 R^b 独立地为任选取代的烷基或者与它们所连接的N一起形成环。

30. 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包含治疗有效量的式IIc化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物:



(式 IIc)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

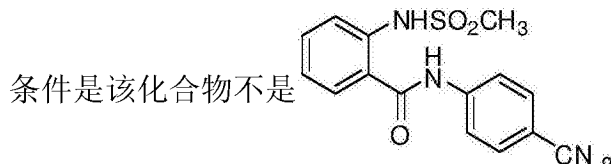
B为NHSO₂R³、NR³SO₂R³、NHSO₂R⁴、NR³SO₂R⁴、NHSO₂NH₂、NHSO₂NHR²、NHSO₂NR²R⁴、NR³SO₂NH₂、NR³SO₂NHR²或NR³SO₂NR²R⁴;

各 R^2 和 R^4 独立地为任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基或任选取代的烷基;

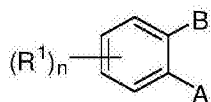
各 R^3 独立地为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基;

R^5 为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴;且

A为C(O)NHR²或C(O)NR²R⁴;



31. 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量的式II化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体:



(式 II)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

B为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、NHSO₂R³、NR³SO₂R³、NHSO₂R⁴、NR³SO₂R⁴、NHSO₂NH₂、NHSO₂NHR²、NHSO₂NR²R⁴、NR³SO₂NH₂、NR³SO₂NHR²或NR³SO₂NR²R⁴;

各 R^2 和 R^4 独立地为任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基或任选取代的烷基;

R^3 为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基;

R^5 为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴;

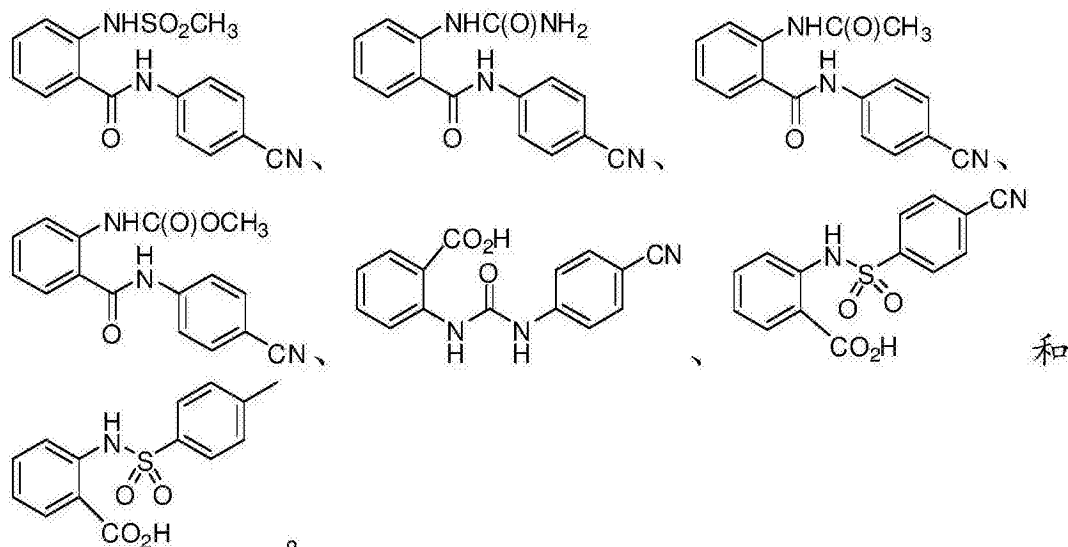
A为CO₂H、CO₂R³、C(O)NH₂、C(O)NHR²、C(O)NR²R⁴或SO₂NR^aR^b;且

各 R^a 和 R^b 独立地为任选取代的烷基或者与它们所连接的N一起形成环;

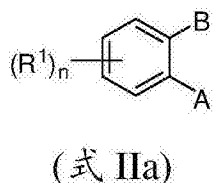
条件是

a) 如果B为NHC(O)R²或NR³C(O)R², 则A不是CO₂H; 且

b) 该化合物不选自



32. 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量的式IIa化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体:



其中

各R¹独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

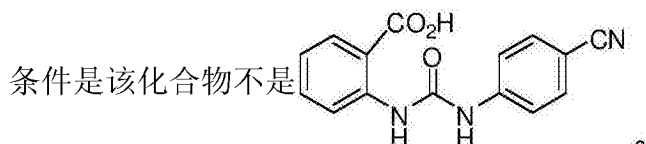
B为NHC(O)NH₂、NHC(O)NHR²、NHC(O)NR²R⁴、NR³C(O)NH₂、NR³C(O)NHR²或NR³C(O)NR²R⁴;

各R²和R⁴独立地为任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基或任选取代的烷基;

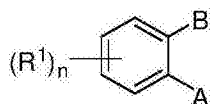
R³为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基;

R⁵为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴; 且

A为CO₂H或CO₂R³;



33. 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量的式IIb化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体:



(式 IIb)

其中

各R¹独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

B为NHC(O)R²或NR³C(O)R²;

R²为任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基或任选取代的烷基;

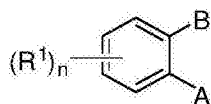
R³为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基;

R⁵为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴;

A为SO₂NR^aR^b;且

各R^a和R^b独立地为任选取代的烷基或者与它们所连接的N一起形成环。

34. 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量的式IIc化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体:



(式 IIc)

其中

各R¹独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

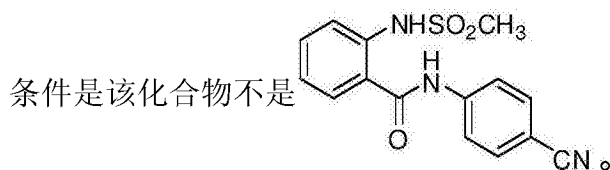
B为NHSO₂R³、NR³SO₂R³、NHSO₂R⁴、NR³SO₂R⁴、NHSO₂NH₂、NHSO₂NHR²、NHSO₂NR²R⁴、NR³SO₂NH₂、NR³SO₂NHR²或NR³SO₂NR²R⁴;

各R²和R⁴独立地为任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基或任选取代的烷基;

各R³独立地为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基;

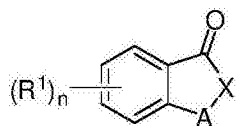
R⁵为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴;且

A为C(O)NHR²或C(O)NR²R⁴;



35. 如段27、28、31或32中任一段所述的方法,其中B为NHC(O)NHR²、NHC(O)NR²R⁴、NR³C(O)NHR²或NR³C(O)NR²R⁴。

36. 如段35所述的方法,其中B为NHC(O)NHR²或NR³C(O)NHR²。
37. 如段35所述的方法,其中B为NHC(O)NR²R⁴或NR³C(O)NR²R⁴。
38. 如段36所述的方法,其中B为NHC(O)NHR²。
39. 如段36-38中任一段所述的方法,其中R²为任选取代的苯基。
40. 如段39所述的方法,其中R²的苯基为双取代的。
41. 如段39所述的方法,其中R²的苯基为单取代的。
42. 如段40或41所述的方法,其中R²的苯基上的取代独立地选自F、Cl、CO₂H、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH和CH₂CH₂CH₂OH。
43. 如段27、29、31或33中任一段所述的方法,其中B为NHC(O)R²。
44. 如段27、29、31或33中任一段所述的方法,其中B为NR³C(O)R²。
45. 如段44所述的方法,其中R³为任选取代的烷基。
46. 如段43-45中任一段所述的方法,其中各R^a和R^b独立地为任选取代的烷基。
47. 如段43-45中任一段所述的方法,其中R^a和R^b与它们所连接的N一起形成环。
48. 如段43-47中任一段所述的方法,其中R²为任选取代的苯基。
49. 如段48所述的方法,其中R²的苯基为双取代的。
50. 如段48所述的方法,其中R²的苯基为单取代的。
51. 如段49或50所述的方法,其中R²的苯基上的取代独立地选自F、Cl、CO₂H、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH和CH₂CH₂CH₂OH。
52. 如段27、30、31或34中任一段所述的方法,其中B为NHSO₂R³、NR³SO₂R³、NHSO₂R⁴或NR³SO₂R⁴。
53. 如段27、30、31或34中任一段所述的方法,其中B为NHSO₂NH₂、NHSO₂NHR²、NHSO₂NR²R⁴、NR³SO₂NH₂、NR³SO₂NHR²或NR³SO₂NR²R⁴。
54. 如段52所述的方法,其中B为NHSO₂R³或NR³SO₂R³。
55. 如段54所述的方法,其中B为NHSO₂R³。
56. 如段54或55所述的方法,其中R³为任选取代的烷基。
57. 如段56所述的方法,其中R³为CH₃。
58. 如段52所述的方法,其中B为NHSO₂R⁴或NR³SO₂R⁴。
59. 如段58所述的方法,其中R⁴为任选取代的苯基。
60. 如段52-59中任一段所述的方法,其中A为C(O)NHR²。
61. 如段52-59中任一段所述的方法,其中A为C(O)NR²R⁴。
62. 如段60或61所述的方法,其中R²为任选取代的苯基。
63. 如段62所述的方法,其中R²的苯基为双取代的。
64. 如段62所述的方法,其中R²的苯基为单取代的。
65. 如段63或64所述的方法,其中R²的苯基上的取代独立地选自F、Cl、CO₂H、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH和CH₂CH₂CH₂OH。
66. 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包含治疗有效量的式III化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物:



(式 III)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴;

n 为0、1、2、3或4;

X 为O、NH或NR⁶;

A 为C(O)、CH₂或CH-CR³R⁴-C(O)R²;

R^2 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

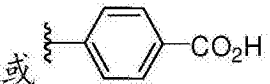
各 R^3 和 R^4 独立地为H或任选取代的烷基;

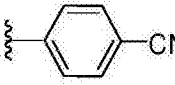
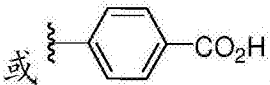
R^5 为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴;且

R^6 为任选取代的苯基;

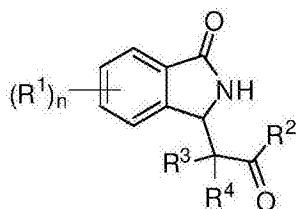
条件是

d) 如果 A 为CH-CR³R⁴-C(O)R², 则 X 为O或NH;

e) 如果 n 为0, A 为CHCH₂C(O)R²且 X 为O, 则 R^2 不是  或 ; 且

f) 如果 A 为C(O)或CH₂, 则 X 为NR⁶且 R^6 不是  或 .

67. 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包含治疗有效量的式IIIa化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物:



(式 IIIa)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴;

n 为0、1、2、3或4;

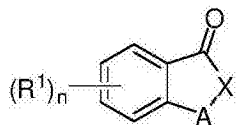
R^2 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

各 R^3 和 R^4 独立地为H或任选取代的烷基;且

R^5 为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴。

68. 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量的式III化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化

物、立体异构体或异构体：



(式 III)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴；

n为0、1、2、3或4；

X为O、NH或NR⁶；

A为C(O)、CH₂或CH-CR³R⁴-C(O)R²；

R²为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

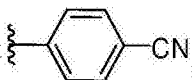
各R³和R⁴独立地为H或任选取代的烷基；

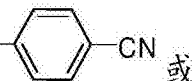
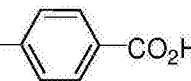
R⁵为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴；且

R⁶为任选取代的苯基；

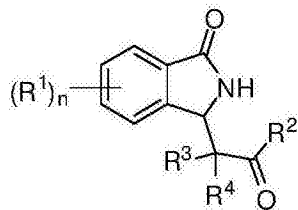
条件是

a) 如果A为CH-CR³R⁴-C(O)R²，则X为O或NH；

b) 如果n为0，A为CHCH₂C(O)R²且X为O，则R²不是  或 ；且

c) 如果A为C(O)或CH₂，则X为NR⁶且R⁶不是  或 。

69. 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量的式IIIa化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体：



(式 IIIa)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴；

n为0、1、2、3或4；

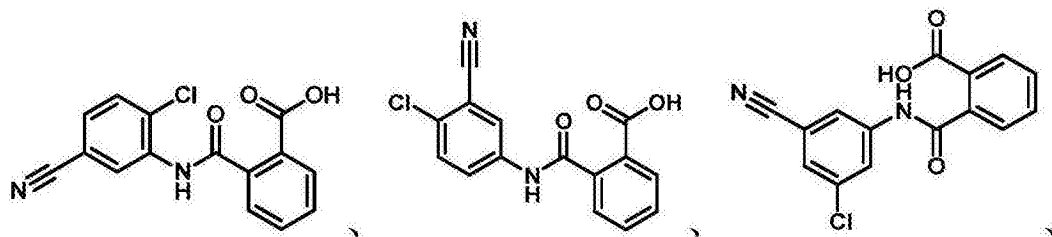
R²为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

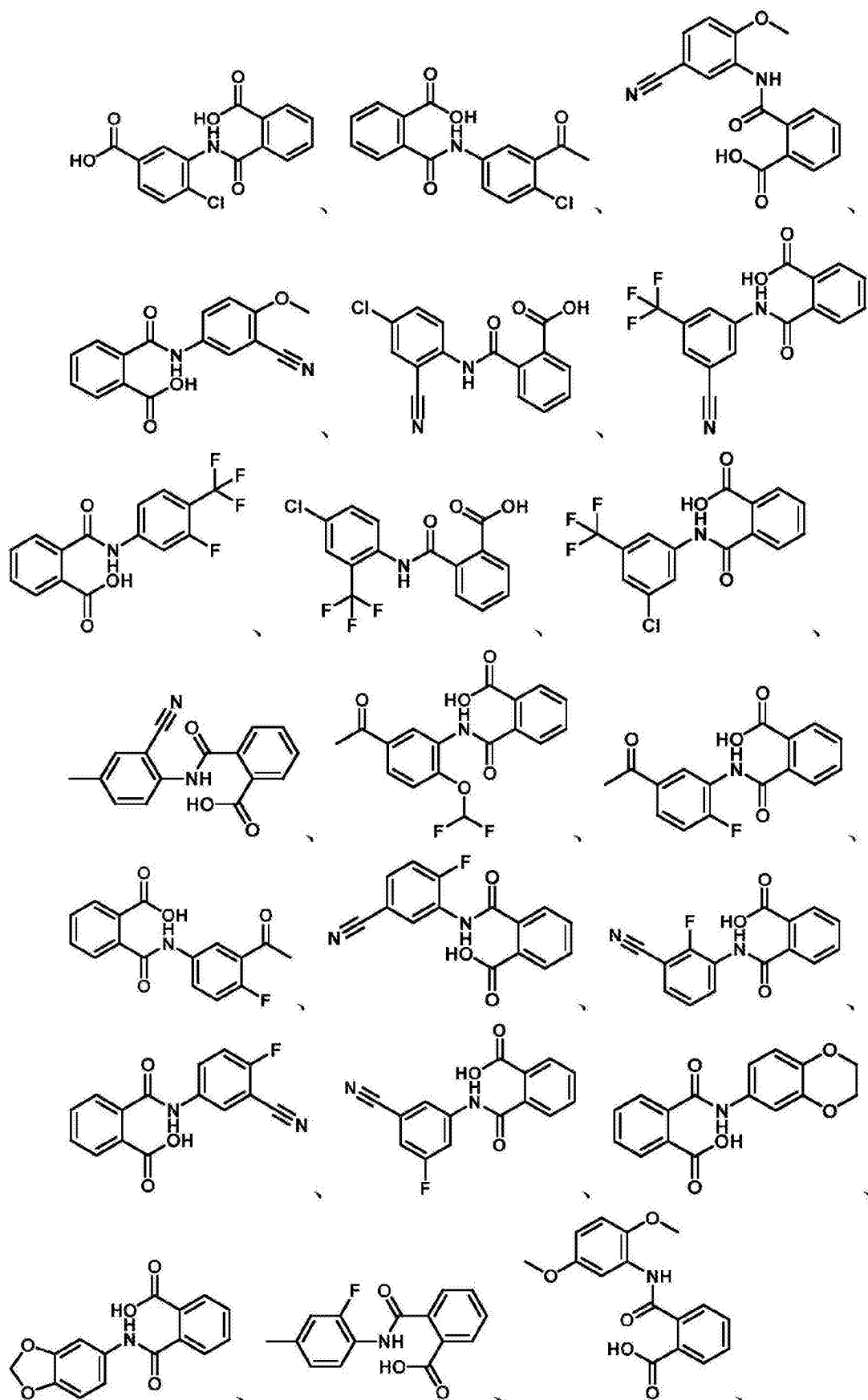
各R³和R⁴独立地为H或任选取代的烷基；且

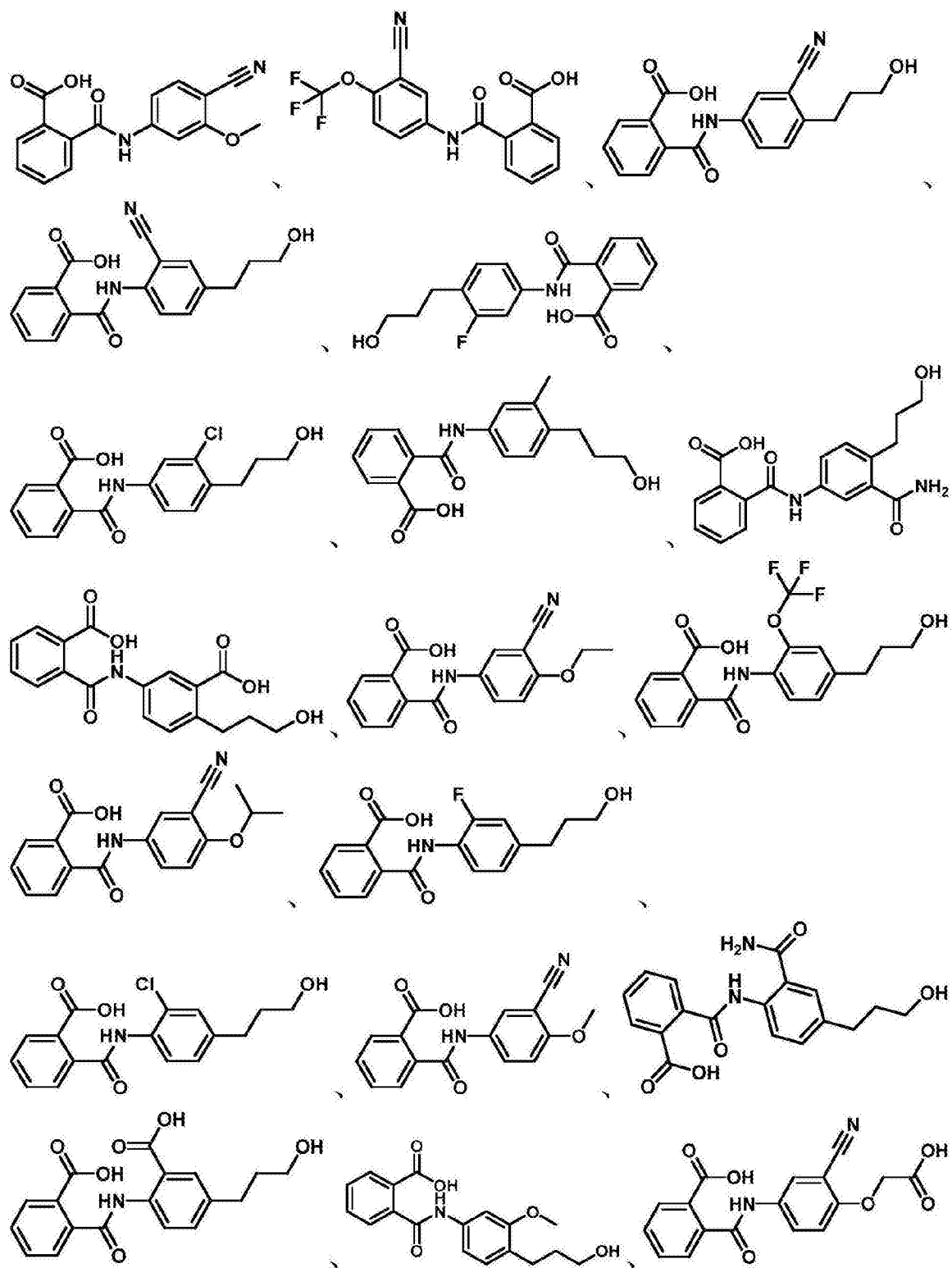
R⁵为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴。

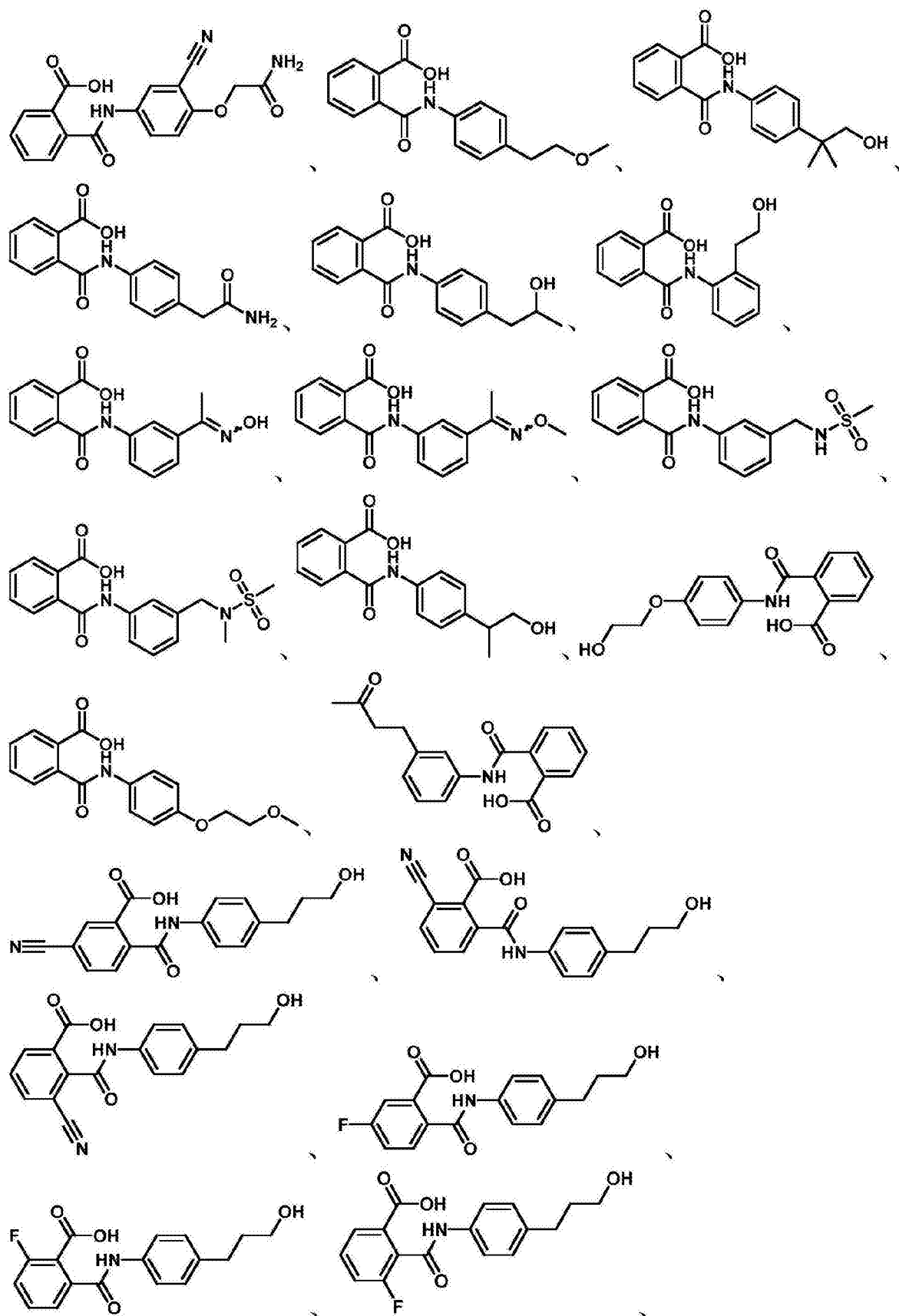
70. 如段66或68所述的方法，其中X为NR⁶且A为C(O)。

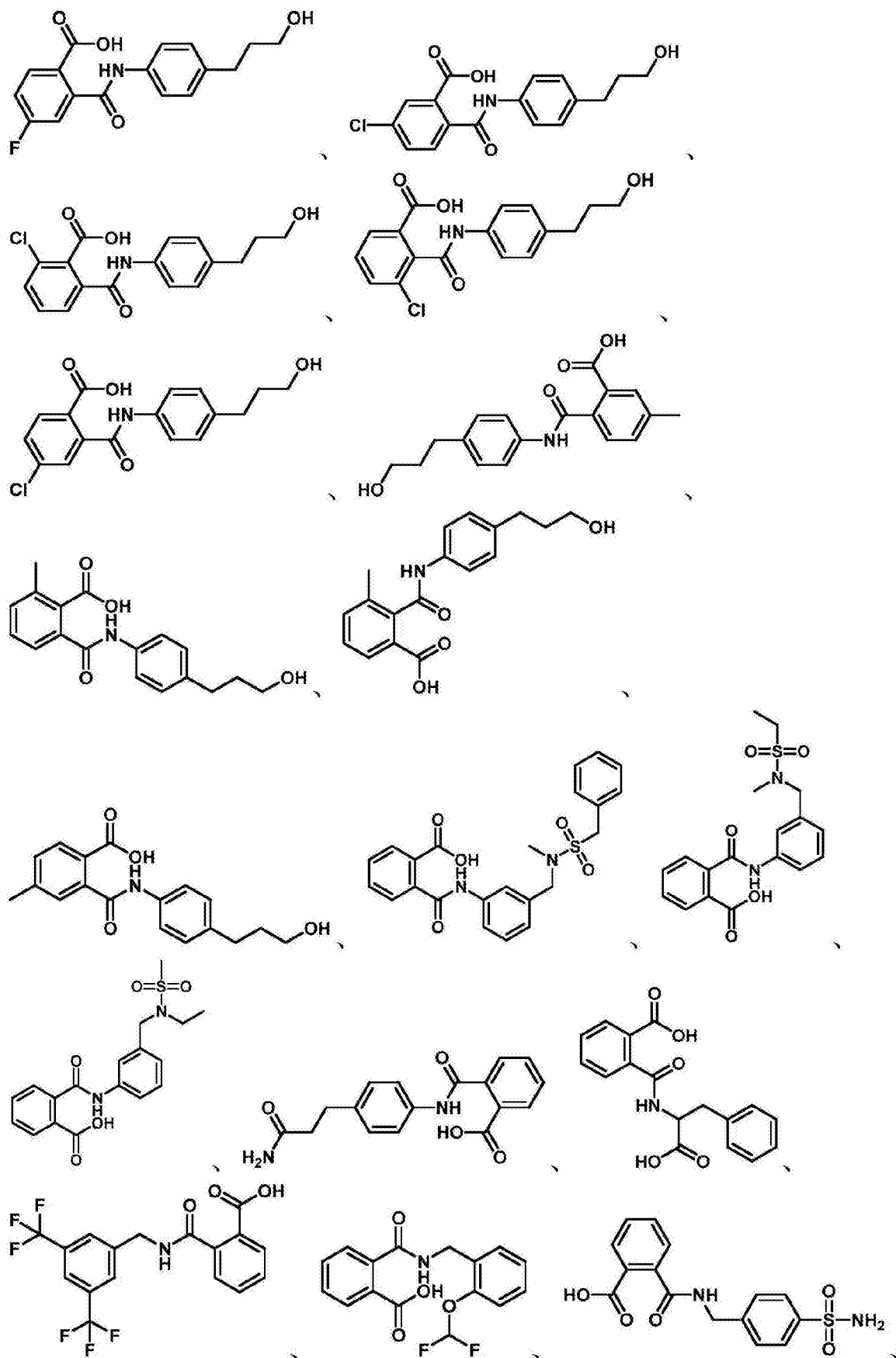
71. 如段66或68所述的方法,其中X为NR⁶且A为CH₂。
72. 如段66或68所述的方法,其中X为O且A为CH-CR³R⁴-C(O)R²。
73. 如段66或68所述的方法,其中X为NH且A为CH-CR³R⁴-C(O)R²。
74. 如段67、69、72或73中任一段所述的方法,其中R³和R⁴均为氢。
75. 如段67、69、72或73中任一段所述的方法,其中R³为任选取代的烷基且R⁴为氢。
76. 如段67、69、72或73中任一段所述的方法,其中R³和R⁴独立地为任选取代的烷基。
77. 如段74-76中任一段所述的方法,其中R²为任选取代的杂芳基。
78. 如段74-76中任一段所述的方法,其中R²为任选取代的吡啶基、任选取代的嘧啶基、任选取代的哒嗪基或任选取代的吡嗪基。
79. 如段74-76中任一段所述的方法,其中R²为任选取代的苯基。
80. 如段79中任一段所述的方法,其中R²的苯基为双取代的。
81. 如段79中任一段所述的方法,其中R²的苯基为单取代的。
82. 如段80或81所述的方法,其中苯基上的取代独立地选自F、Cl、CO₂H、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH和CH₂CH₂CH₂OH。
83. 如段1-65中任一段所述的方法,其中B为CO₂R⁴且R⁴为任选取代的烷基。
84. 如段1-65中任一段所述的方法,其中B为CO₂R⁴且R⁴为氢。
85. 如段1-84中任一段所述的方法,其中n为0、1或2。
86. 如段84所述的方法,其中n为0。
87. 如段84所述的方法,其中n为1。
88. 如段85所述的方法,其中R¹独立地选自Cl、F、CH₂OH、CH₂NH₂、OCH₃、OCF₃、OCHF₂、CN、NO₂、CO₂H和CO₂CH₃。
89. 如段1或5所述的方法,其中所述化合物选自

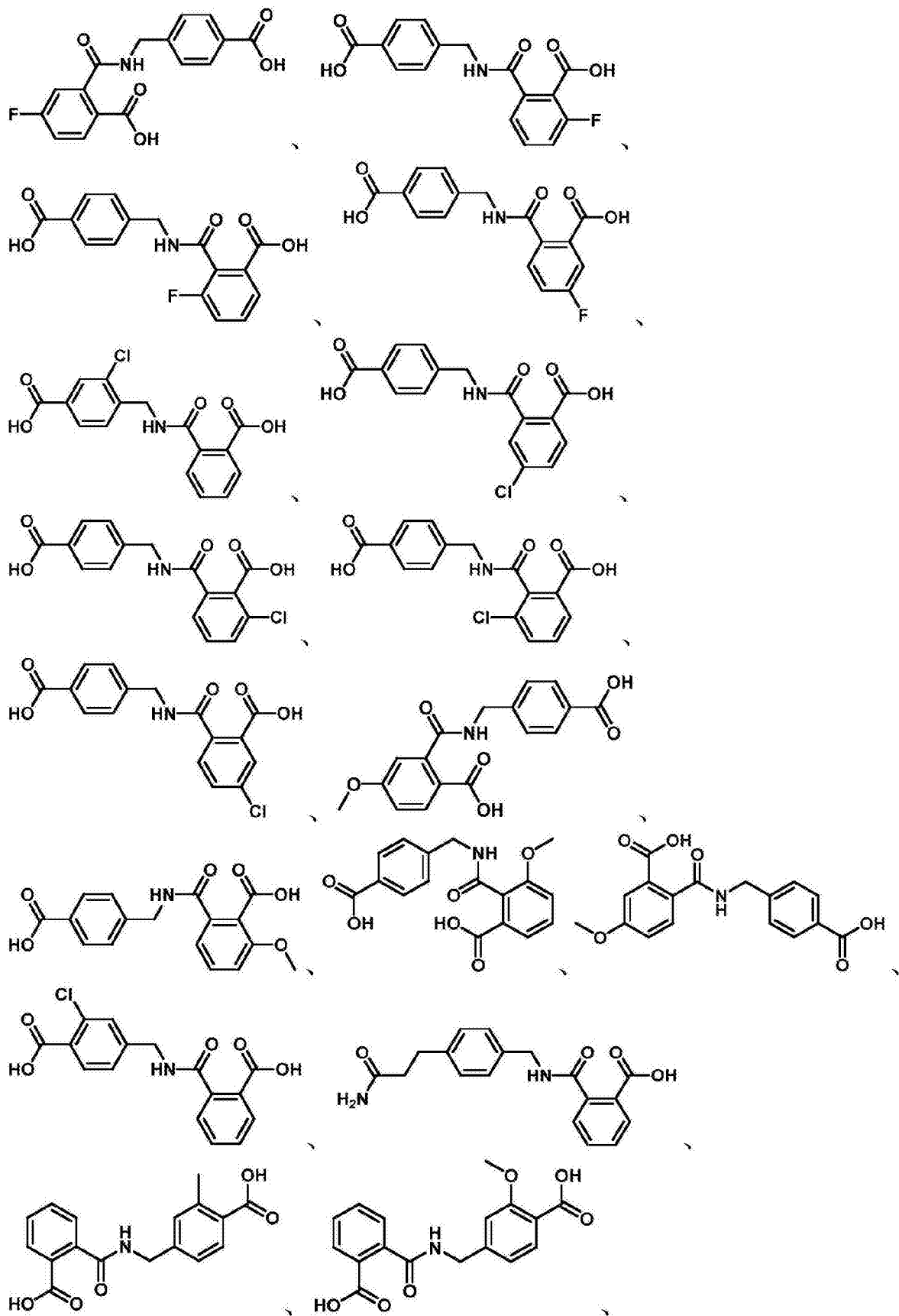


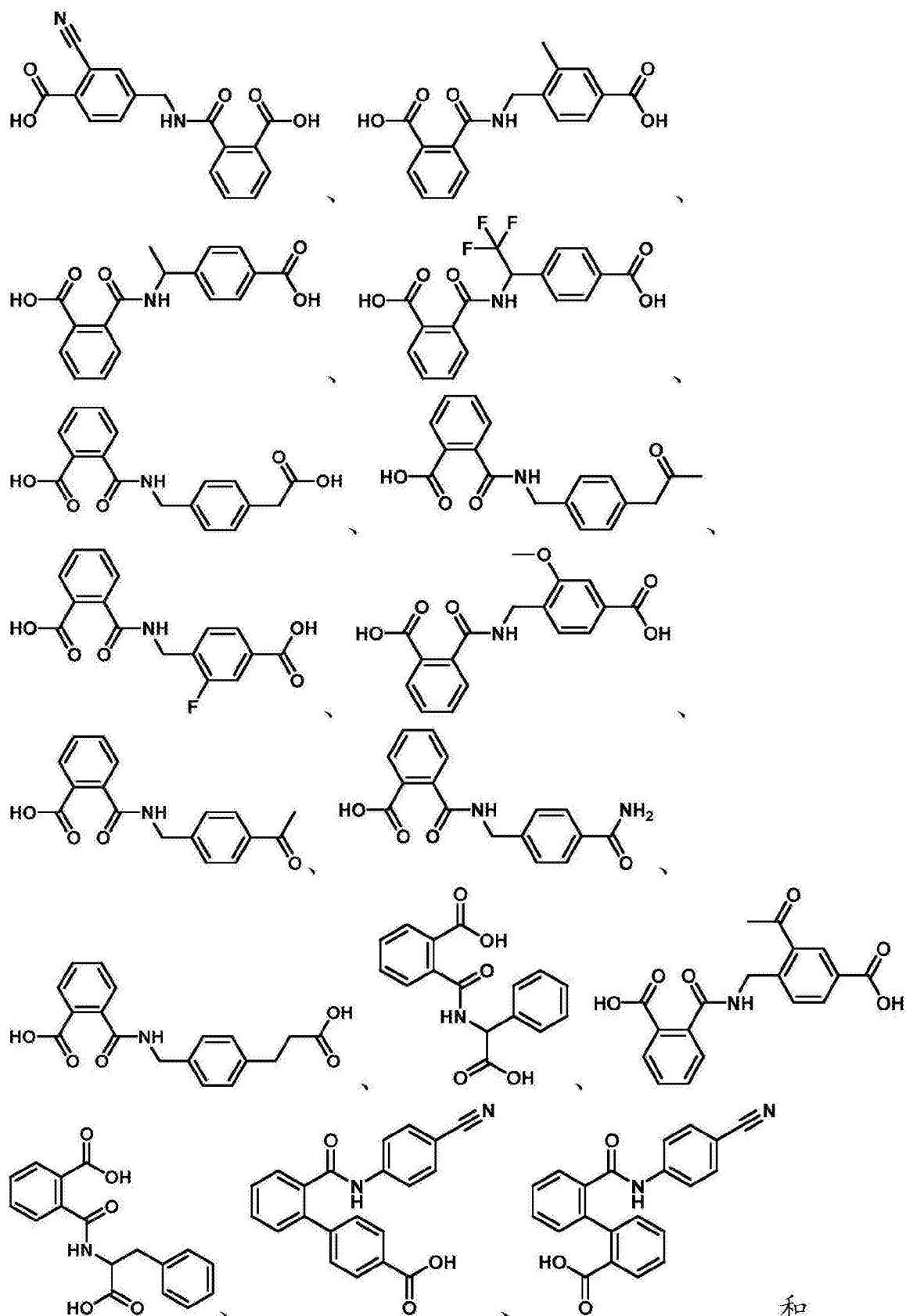


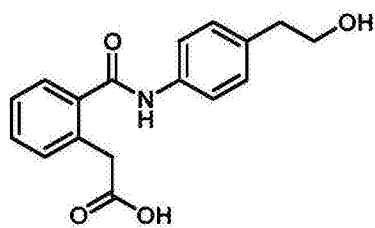








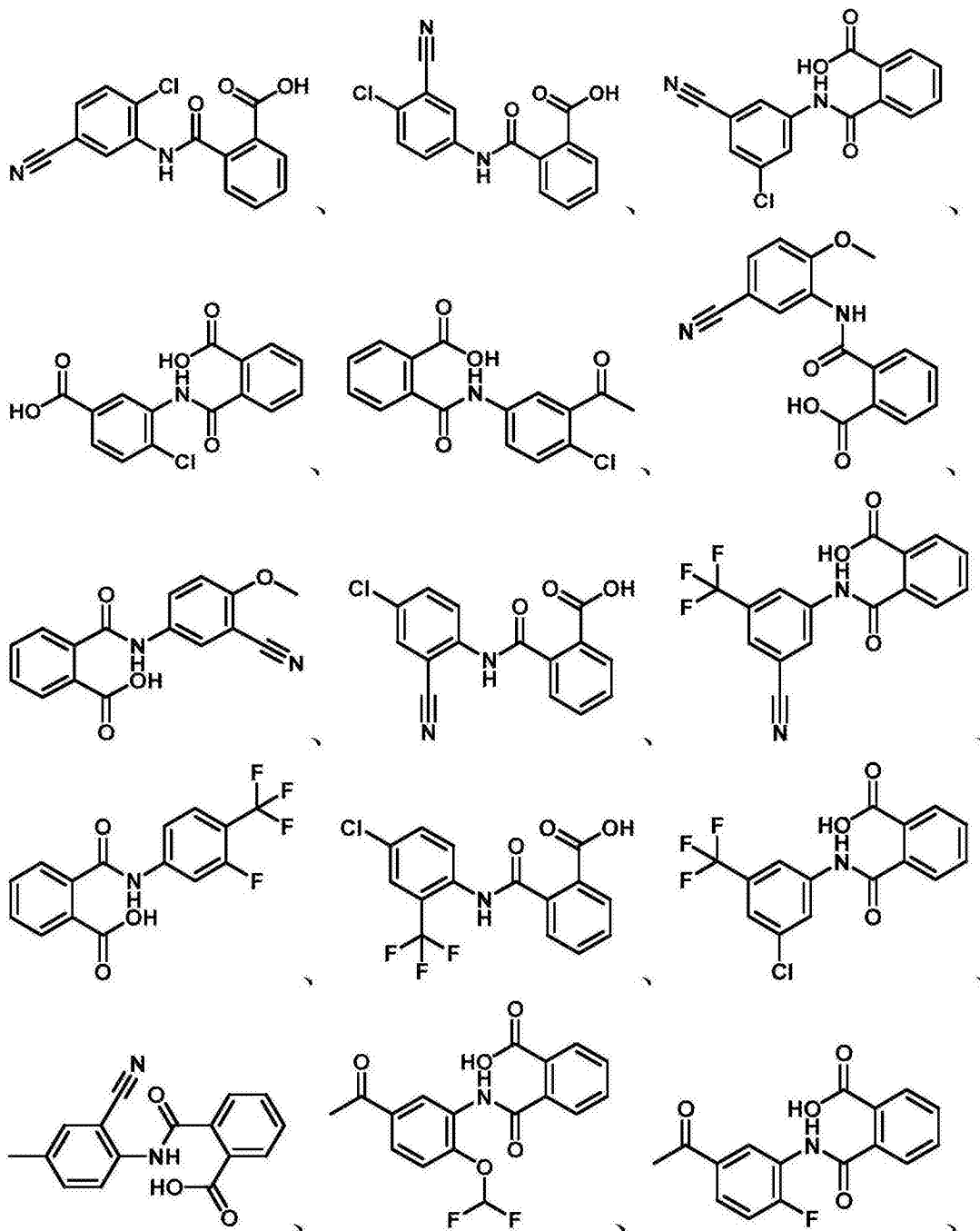


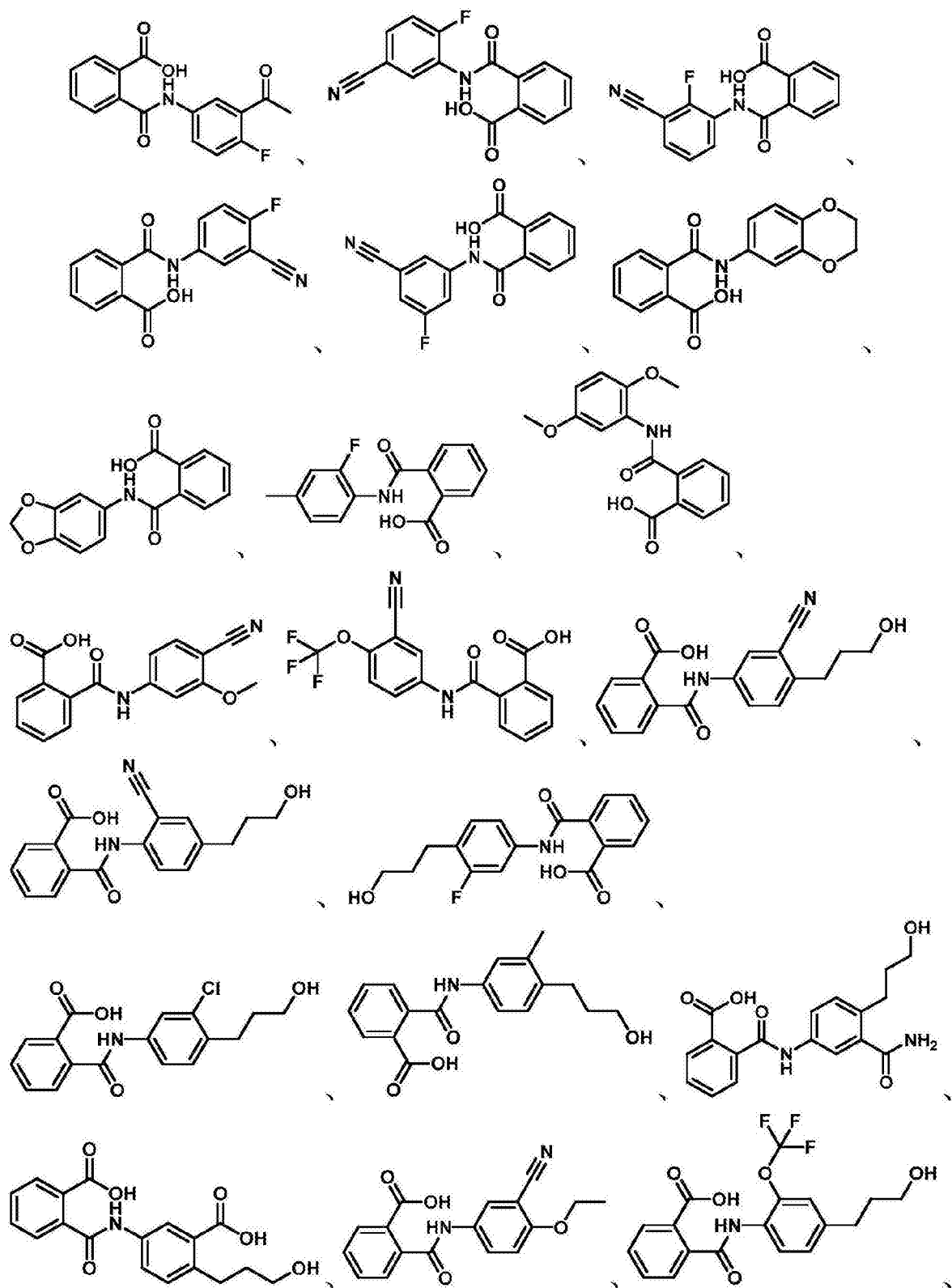


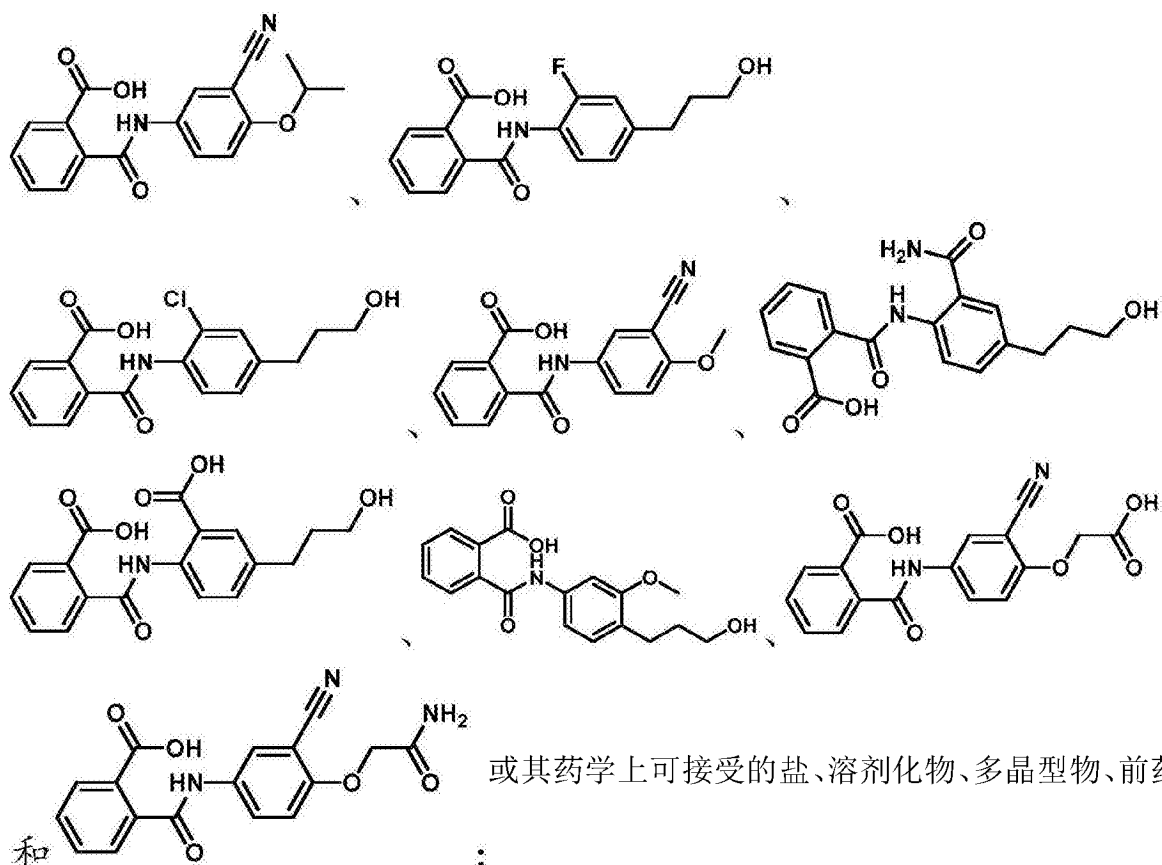
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢

物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

90. 如段2或6所述的方法,其中所述化合物选自

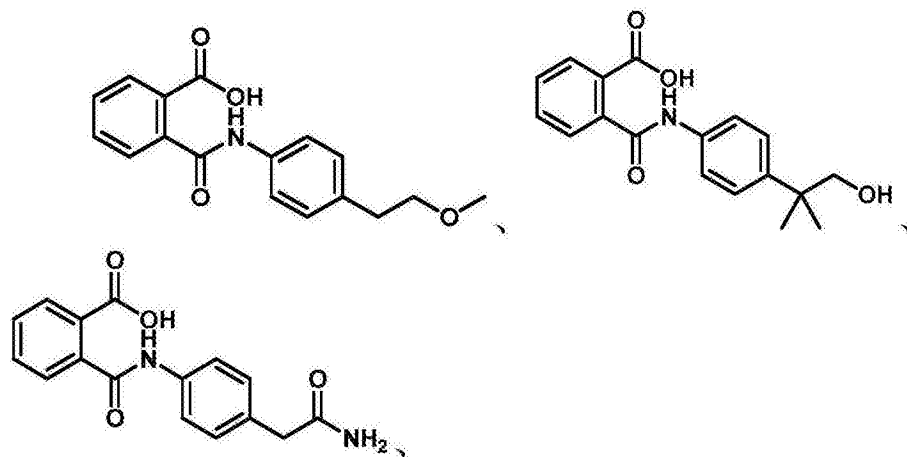


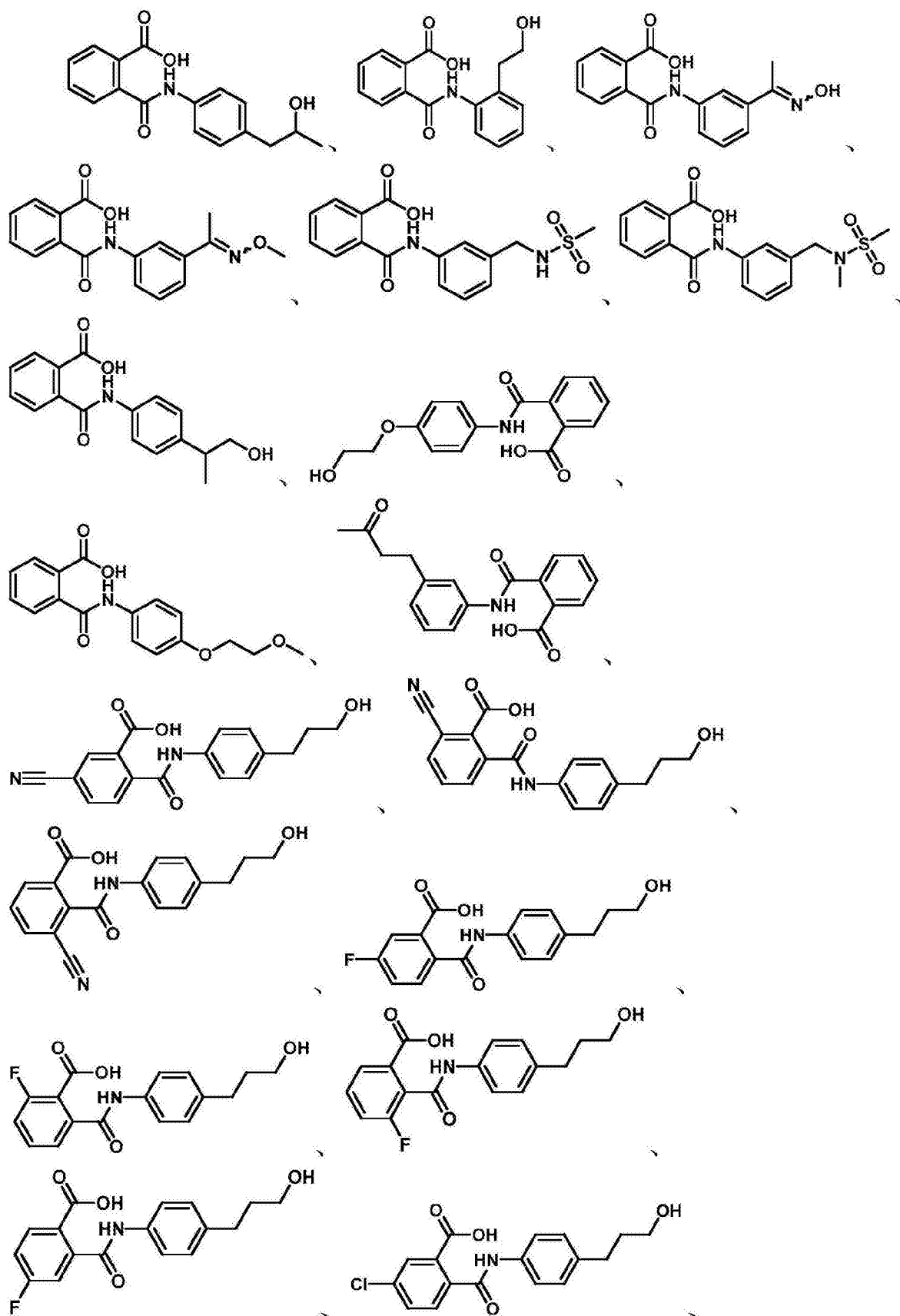


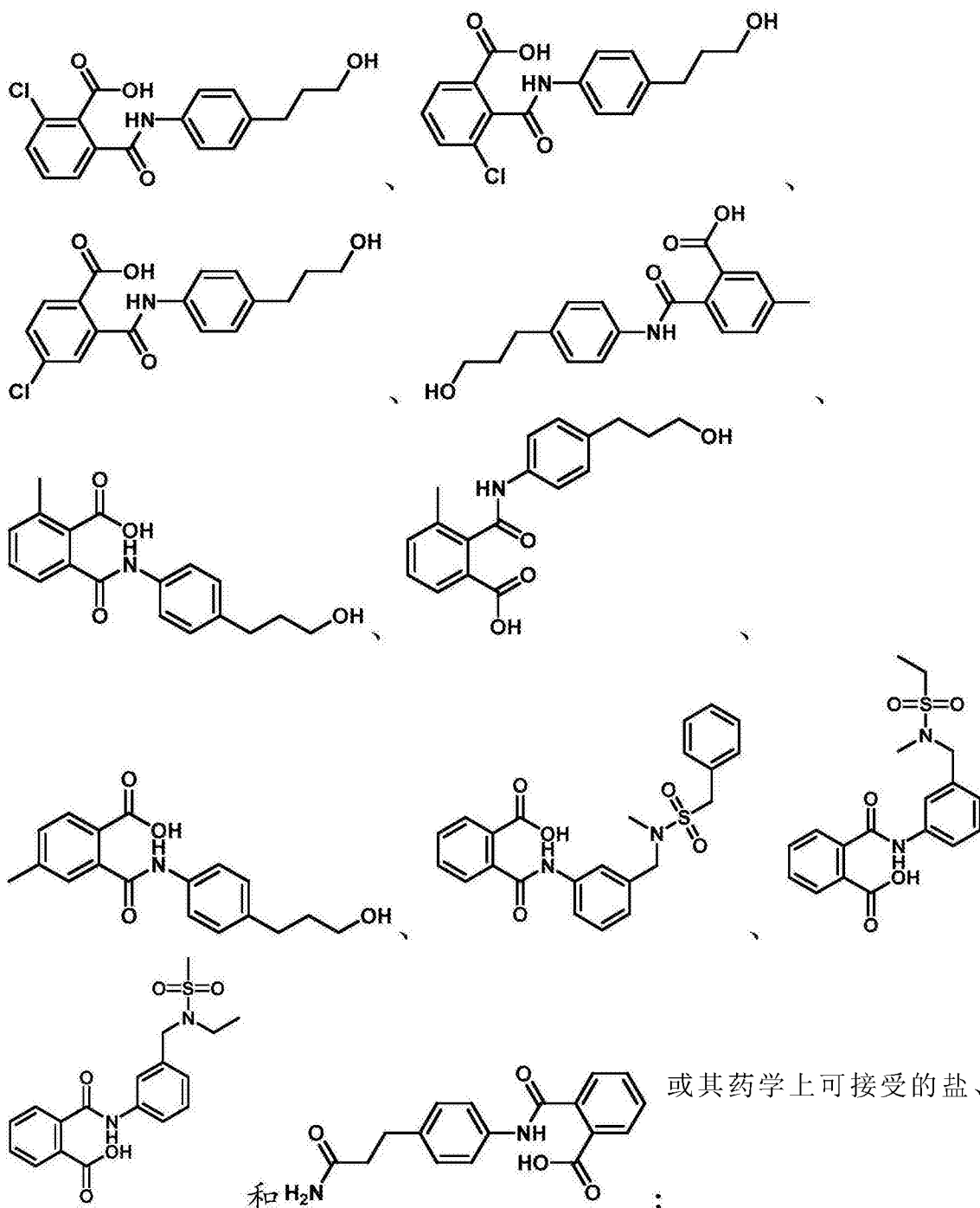


代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

91. 如段3或7所述的方法,其中所述化合物选自

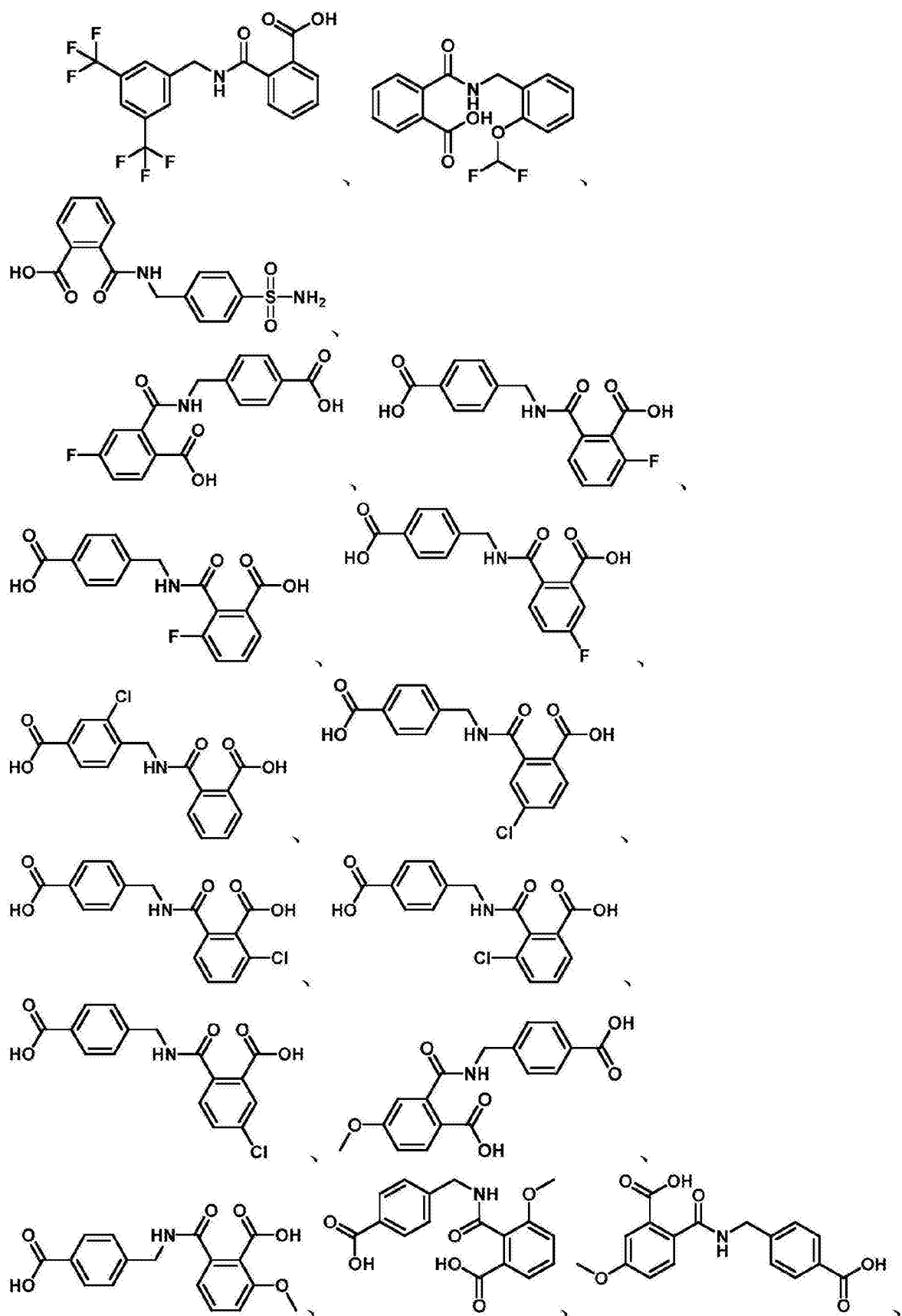


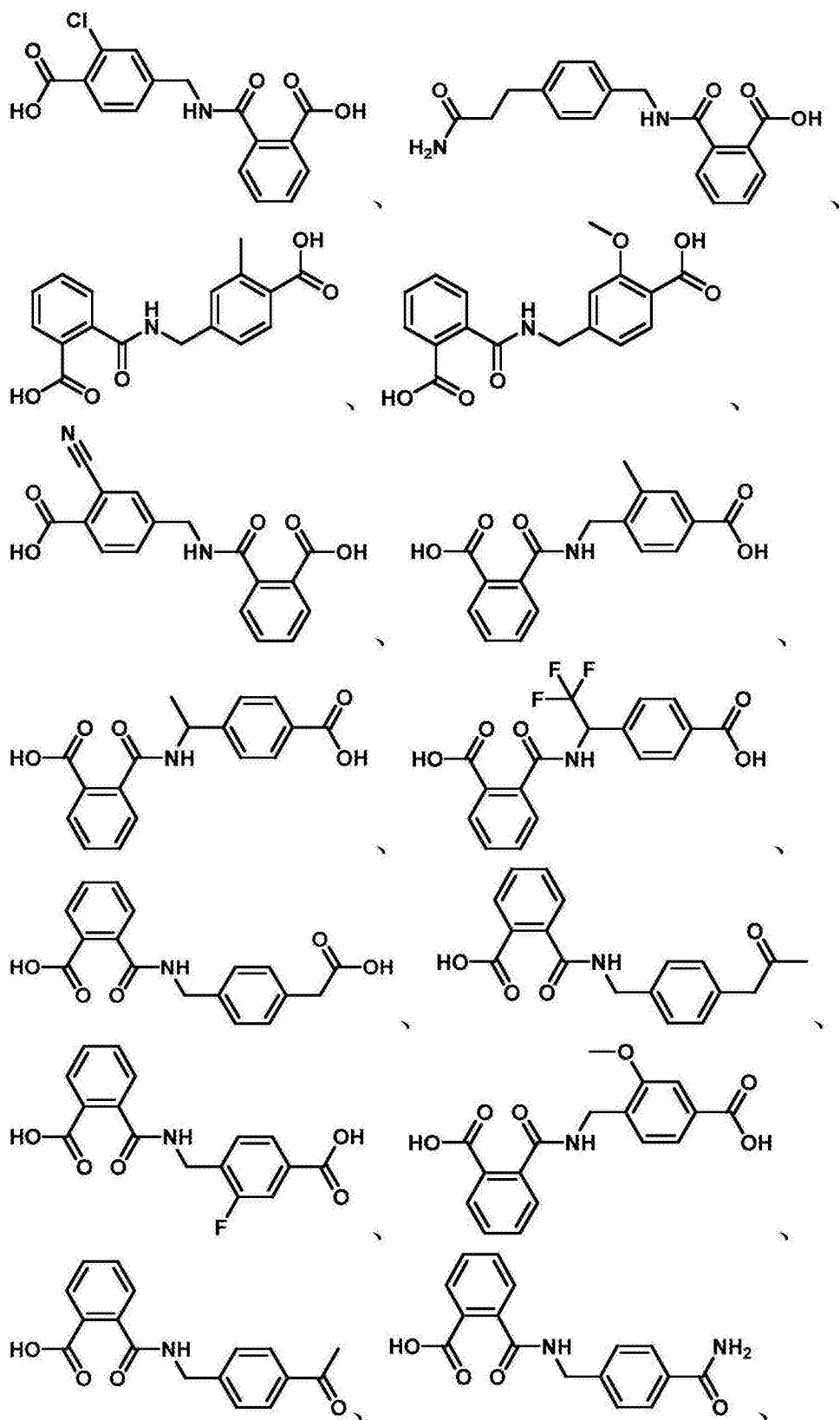


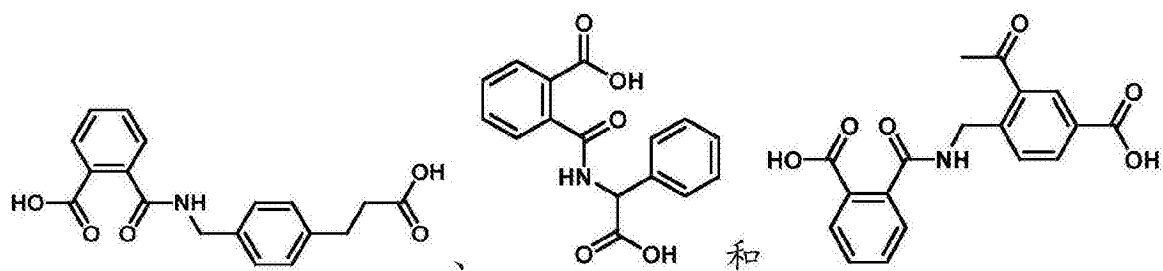


物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

92. 如段4或8所述的方法,其中所述化合物选自

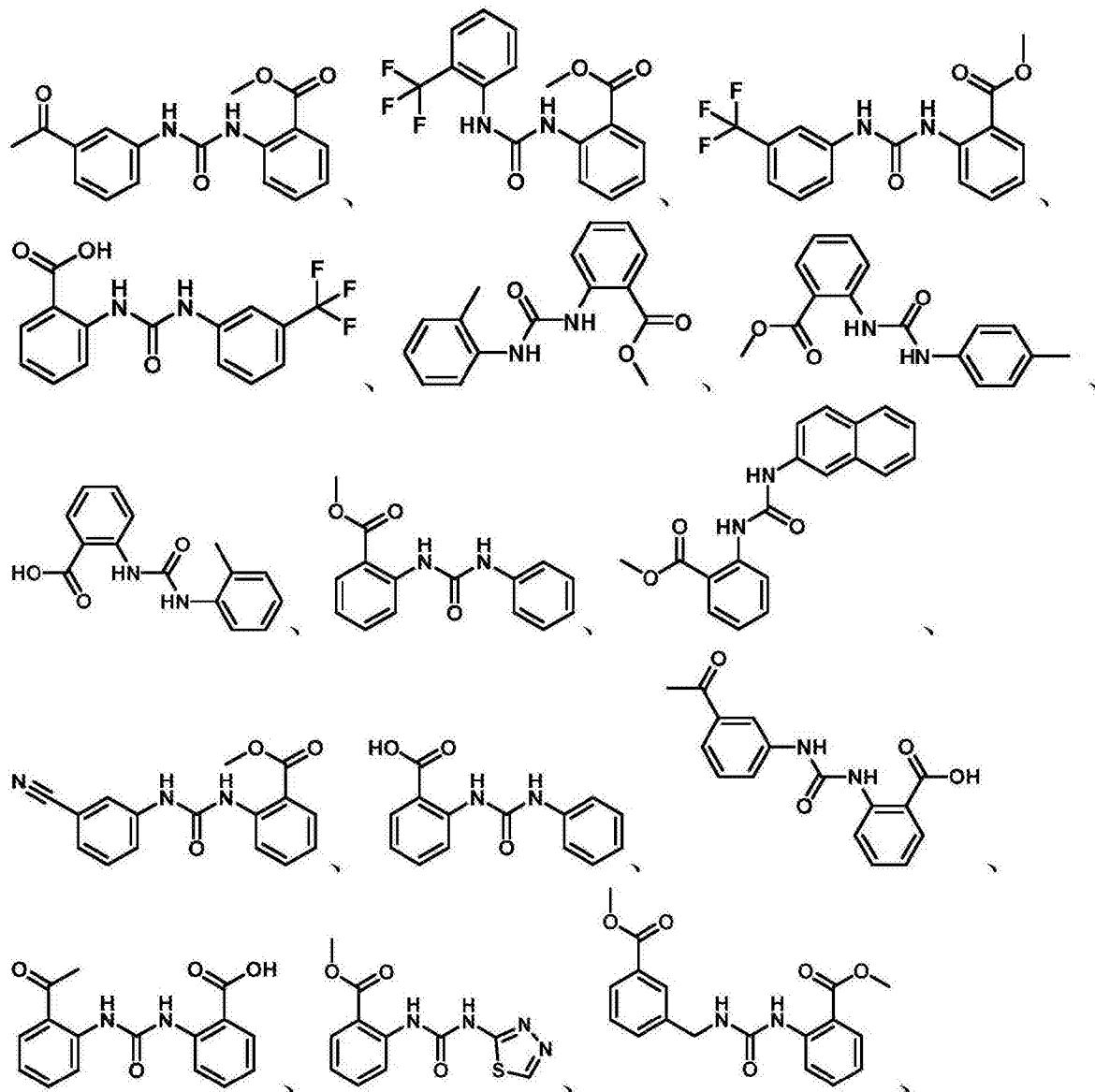


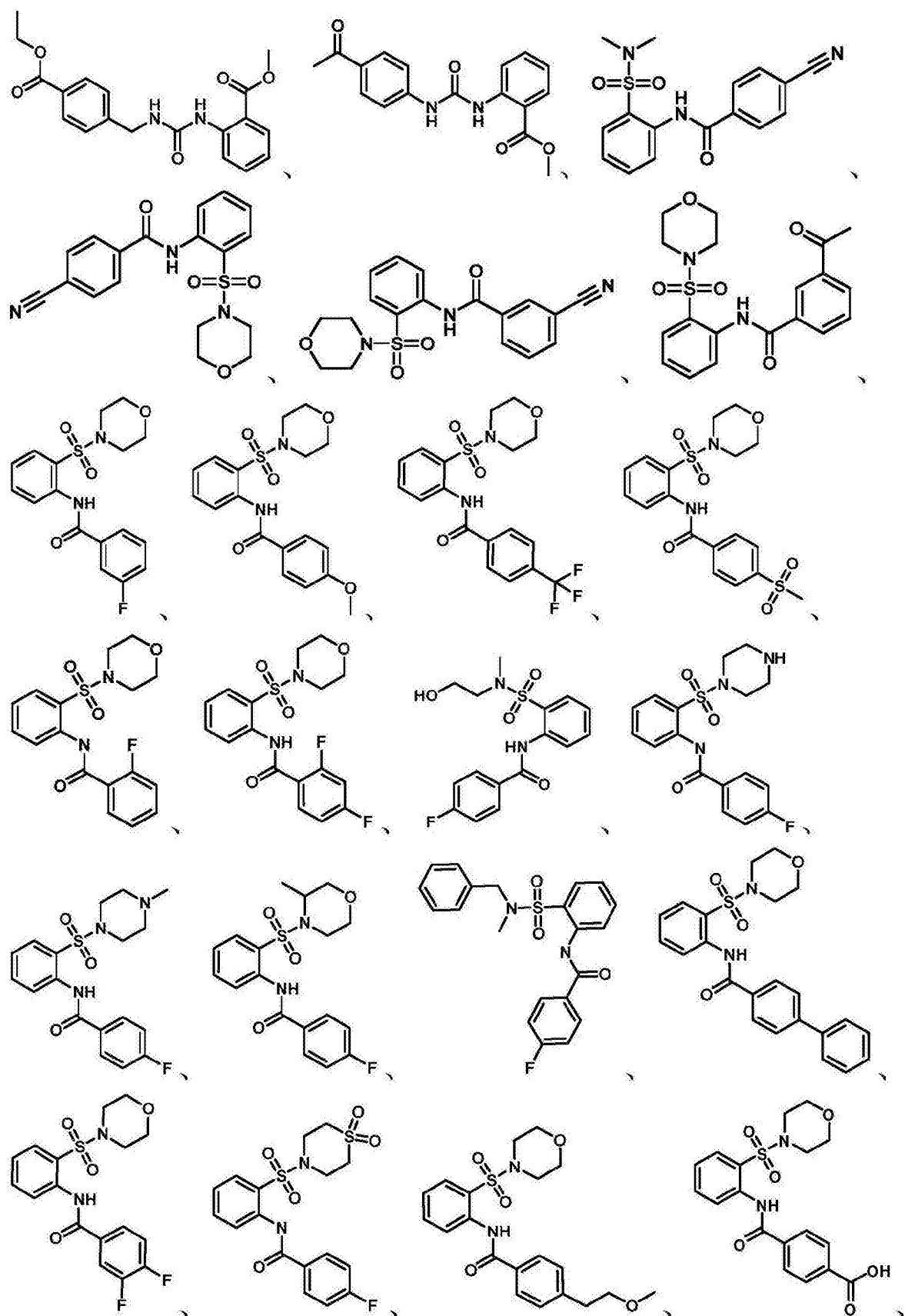


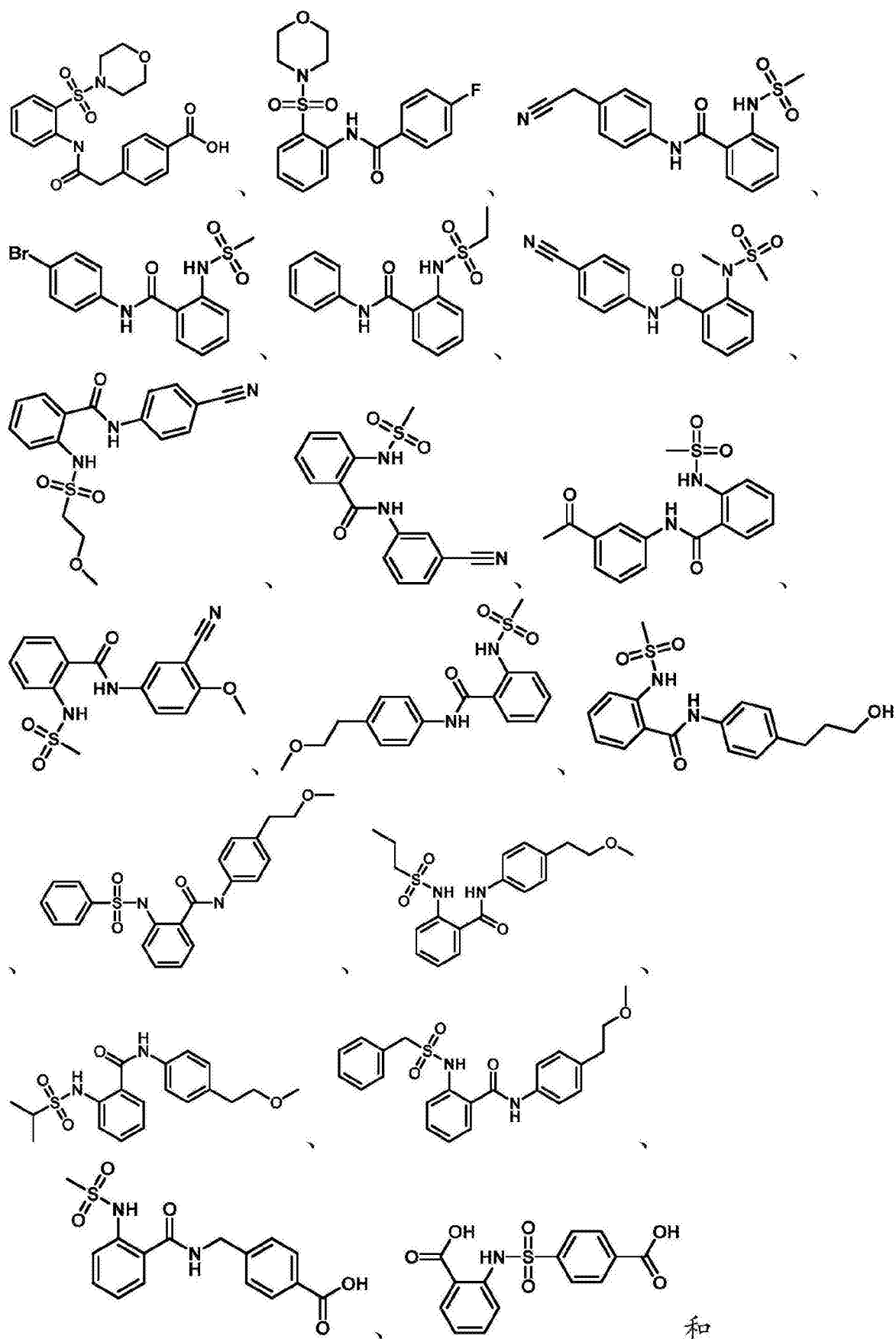


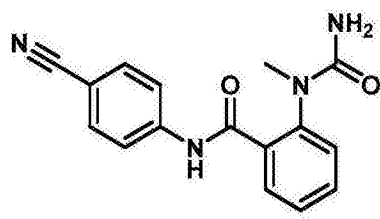
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

93. 如段27或31所述的方法, 其中所述化合物选自





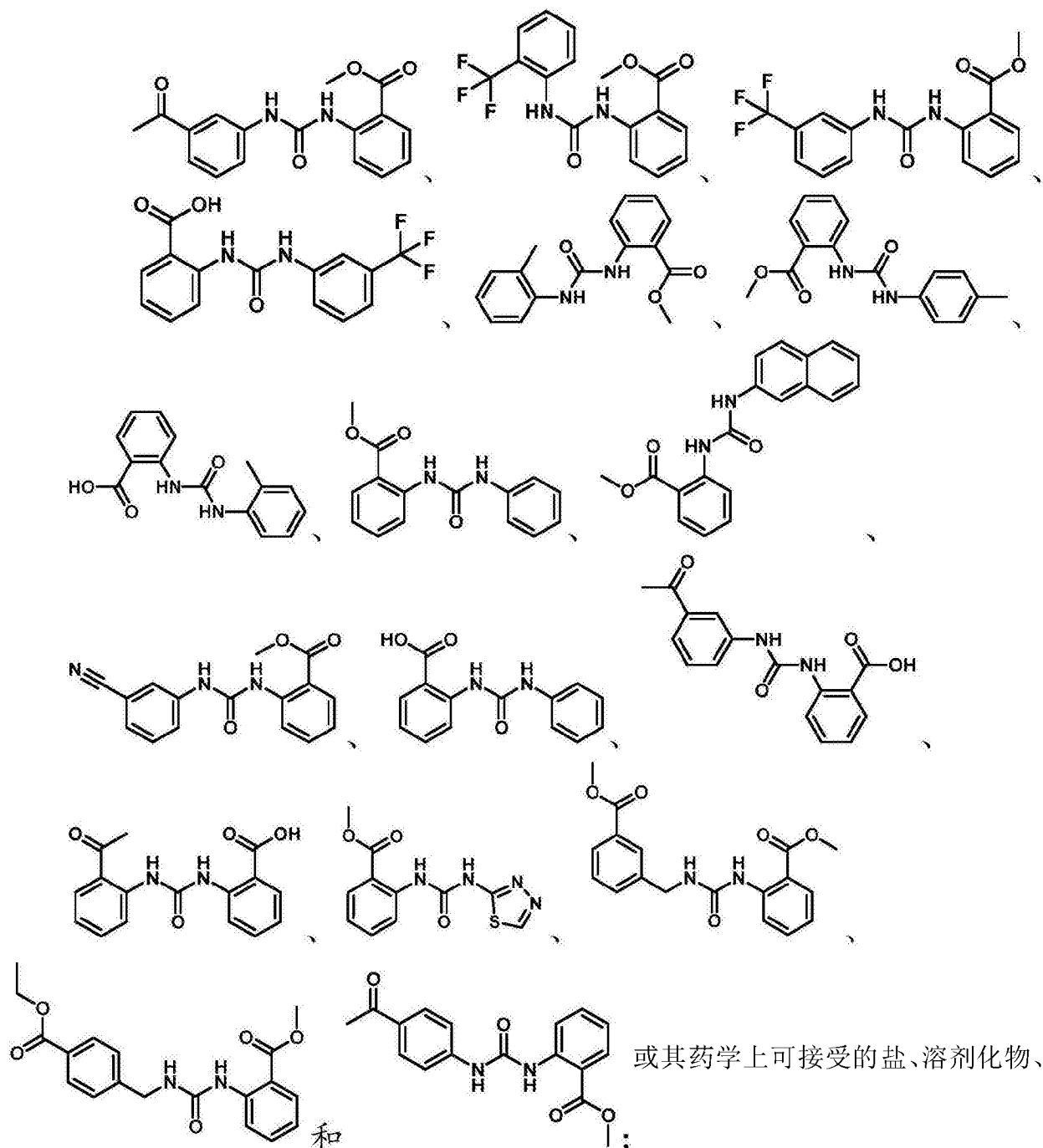


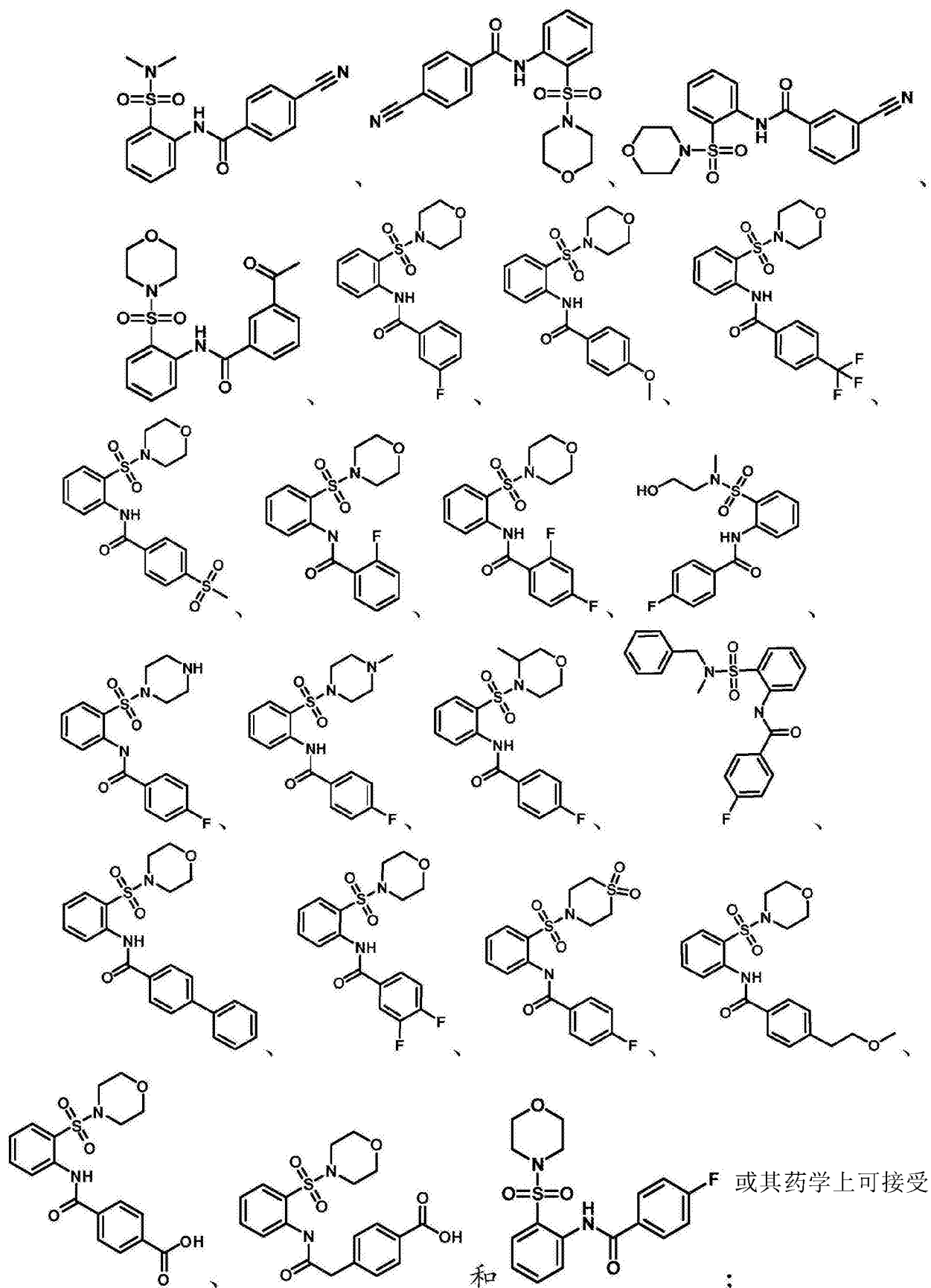


或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢

物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

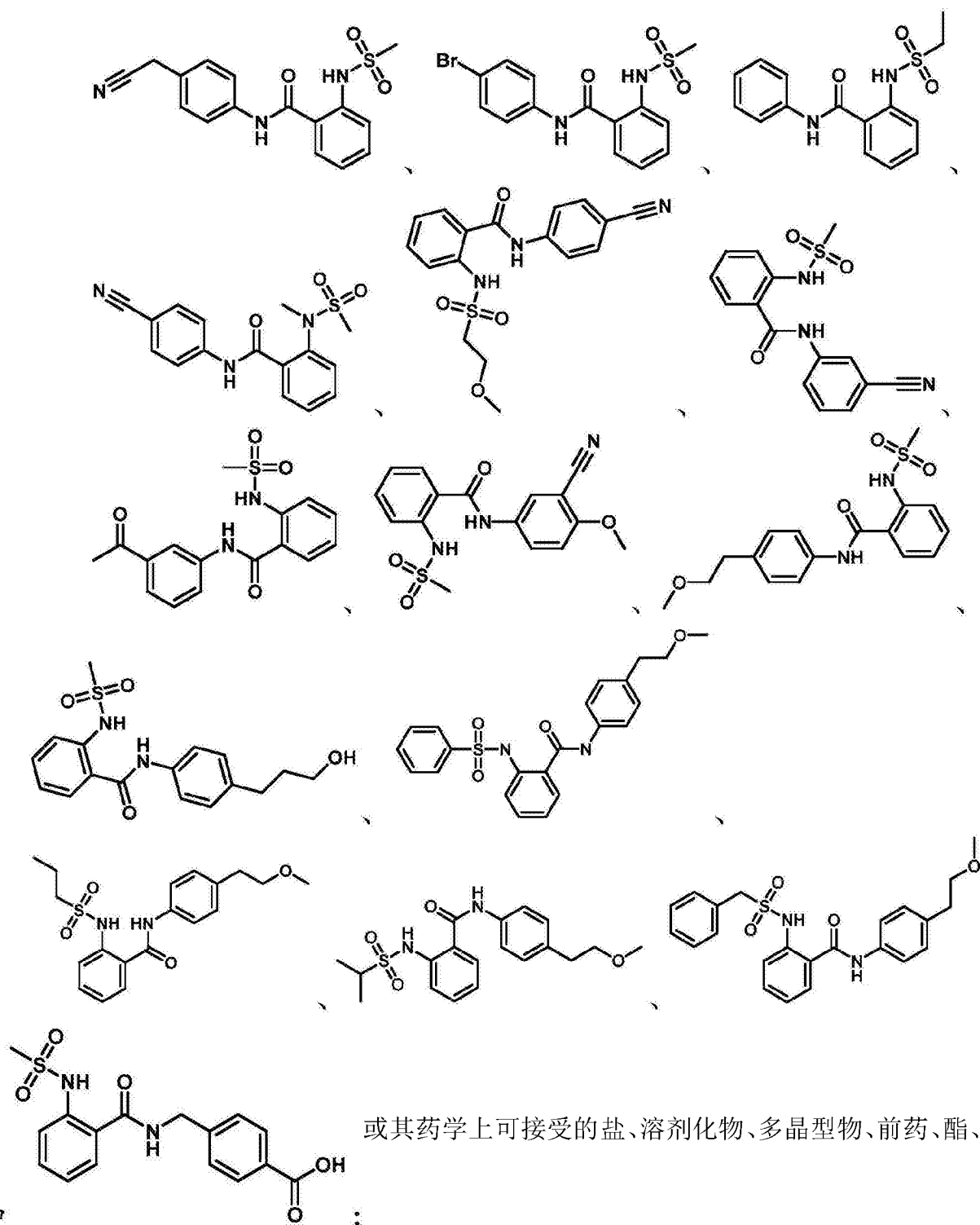
94. 如段28或32所述的方法,其中所述化合物选自



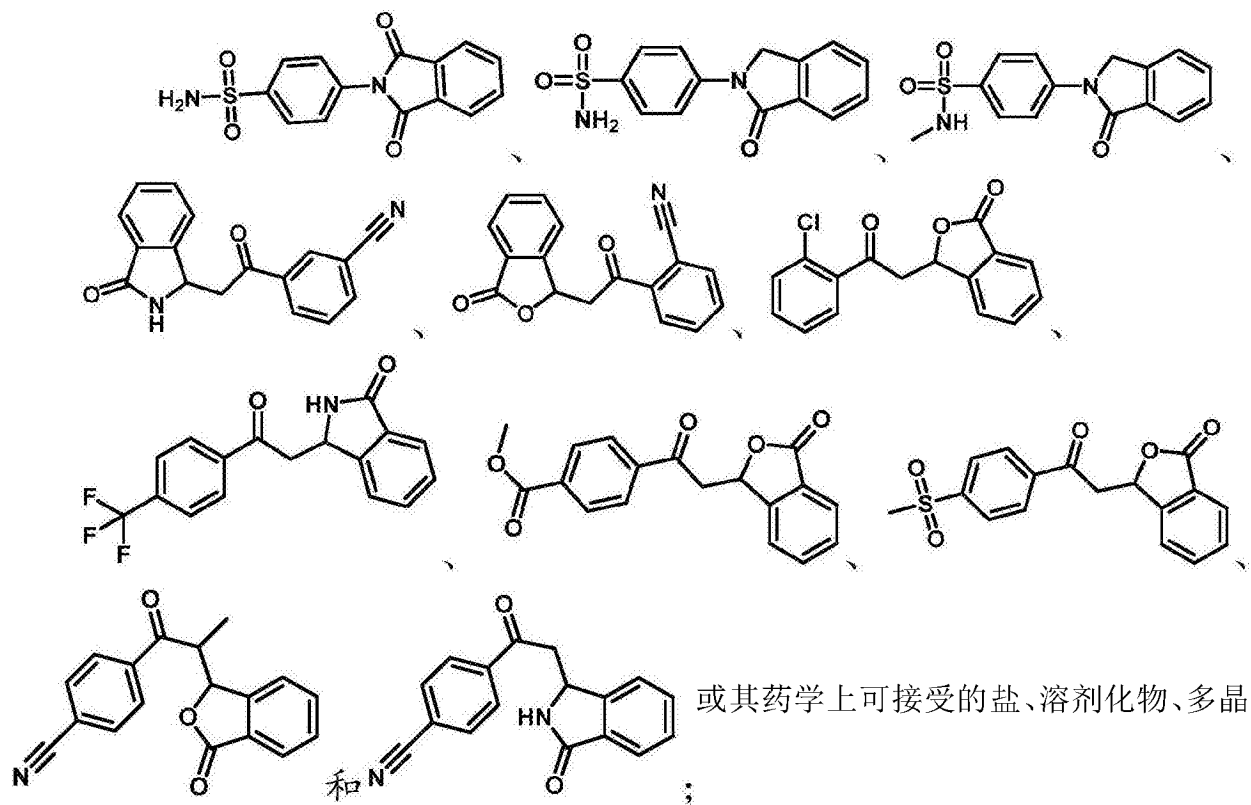


的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

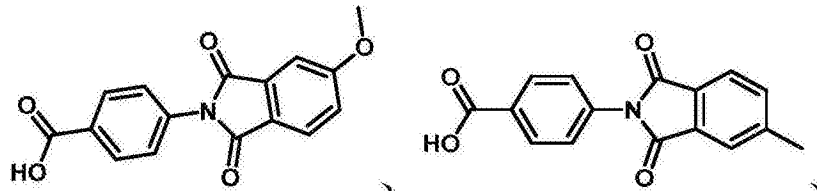
96. 如段30或34所述的方法, 其中所述化合物选自

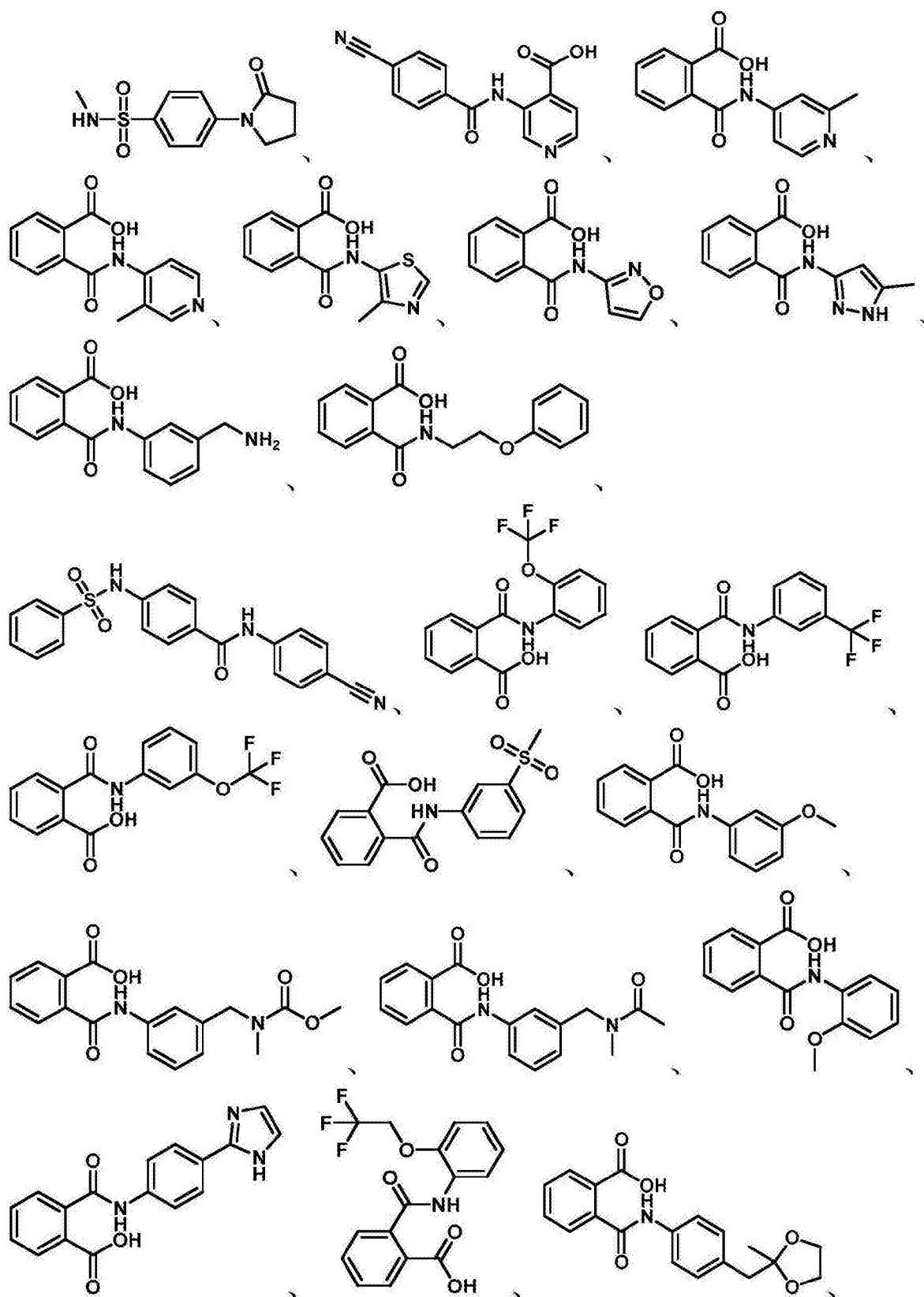


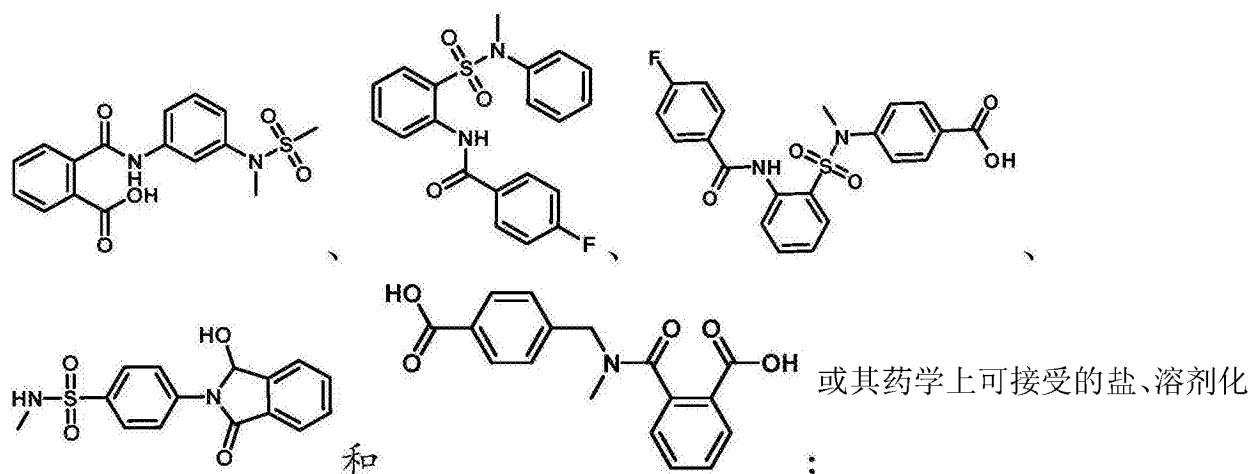
97. 如段66或68所述的方法,其中所述化合物选自



98. 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包含治疗有效量的化合物的组合物, 该化合物选自

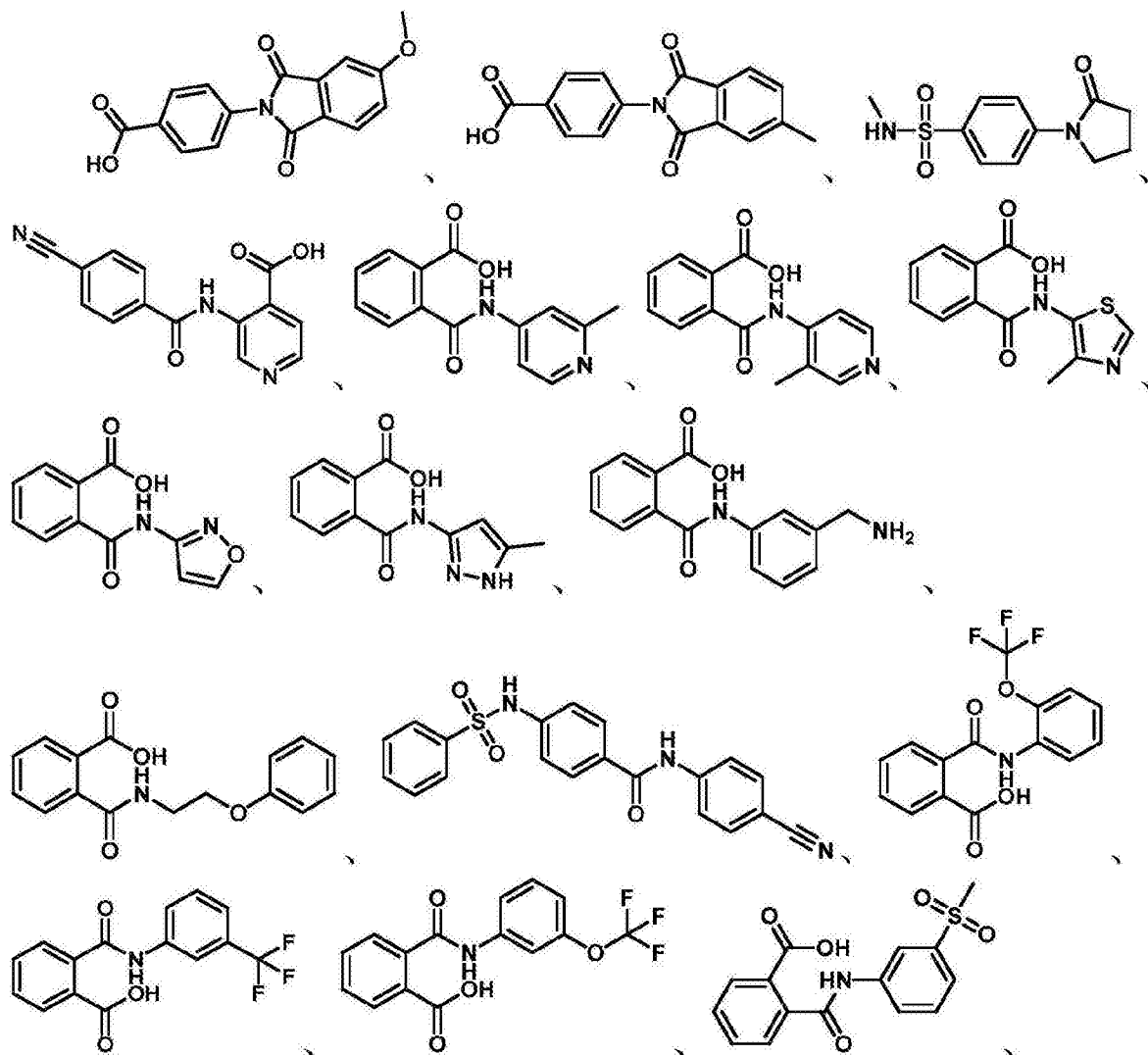


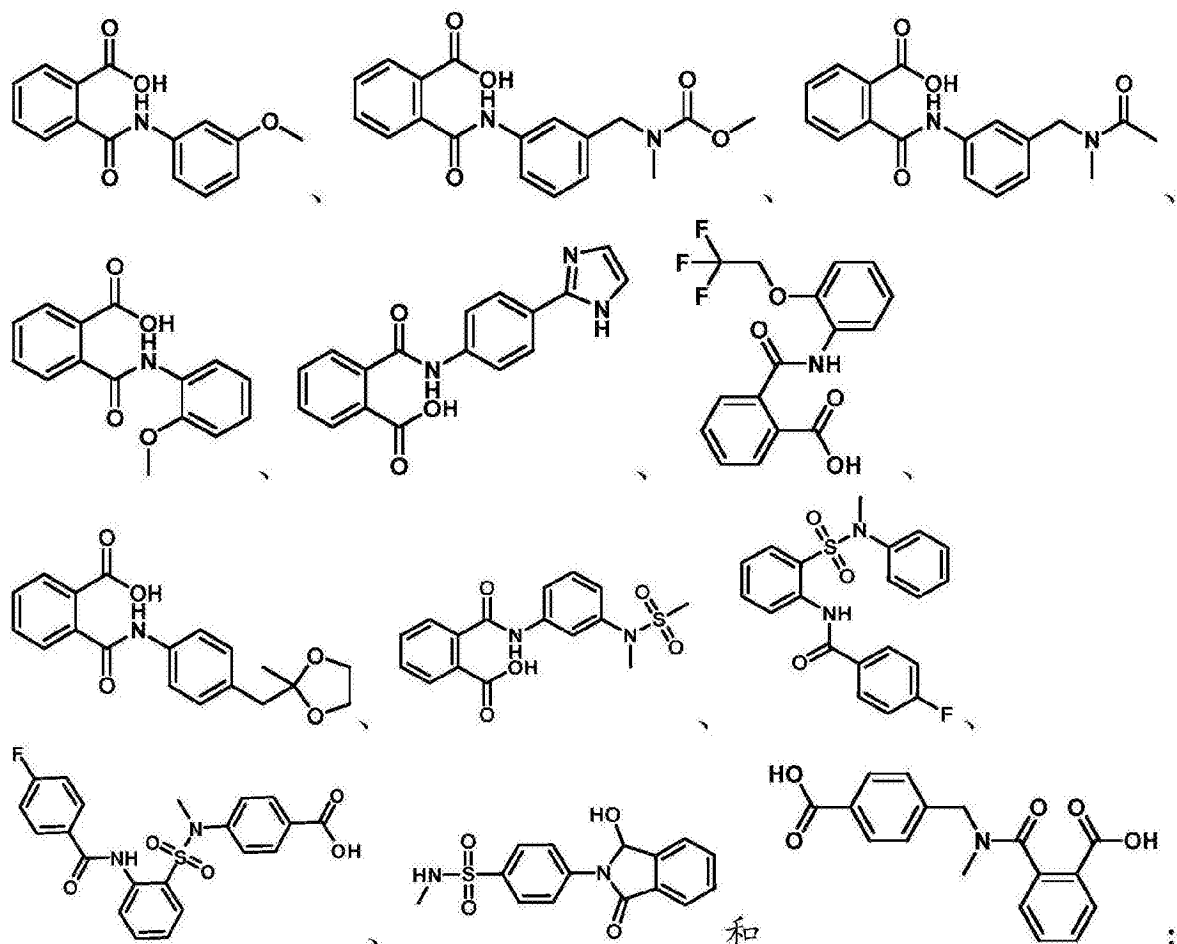




物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

99. 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量的选自以下的化合物





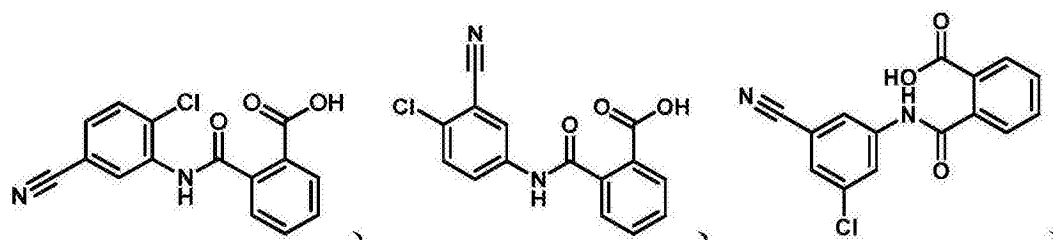
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

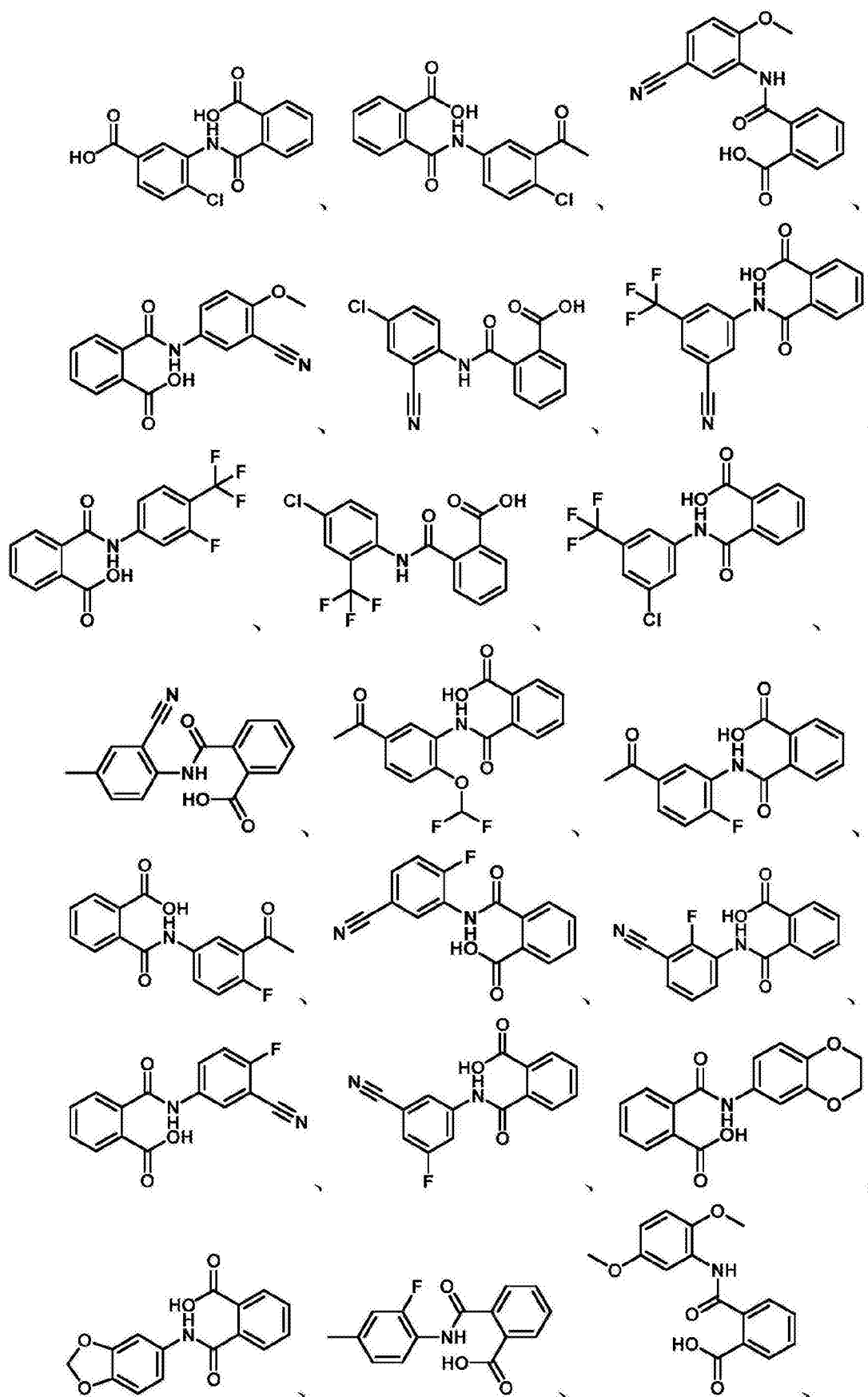
100. 如段5-8、31-34、68、69或99中任一段所述的方法,其中该方法在体外进行。

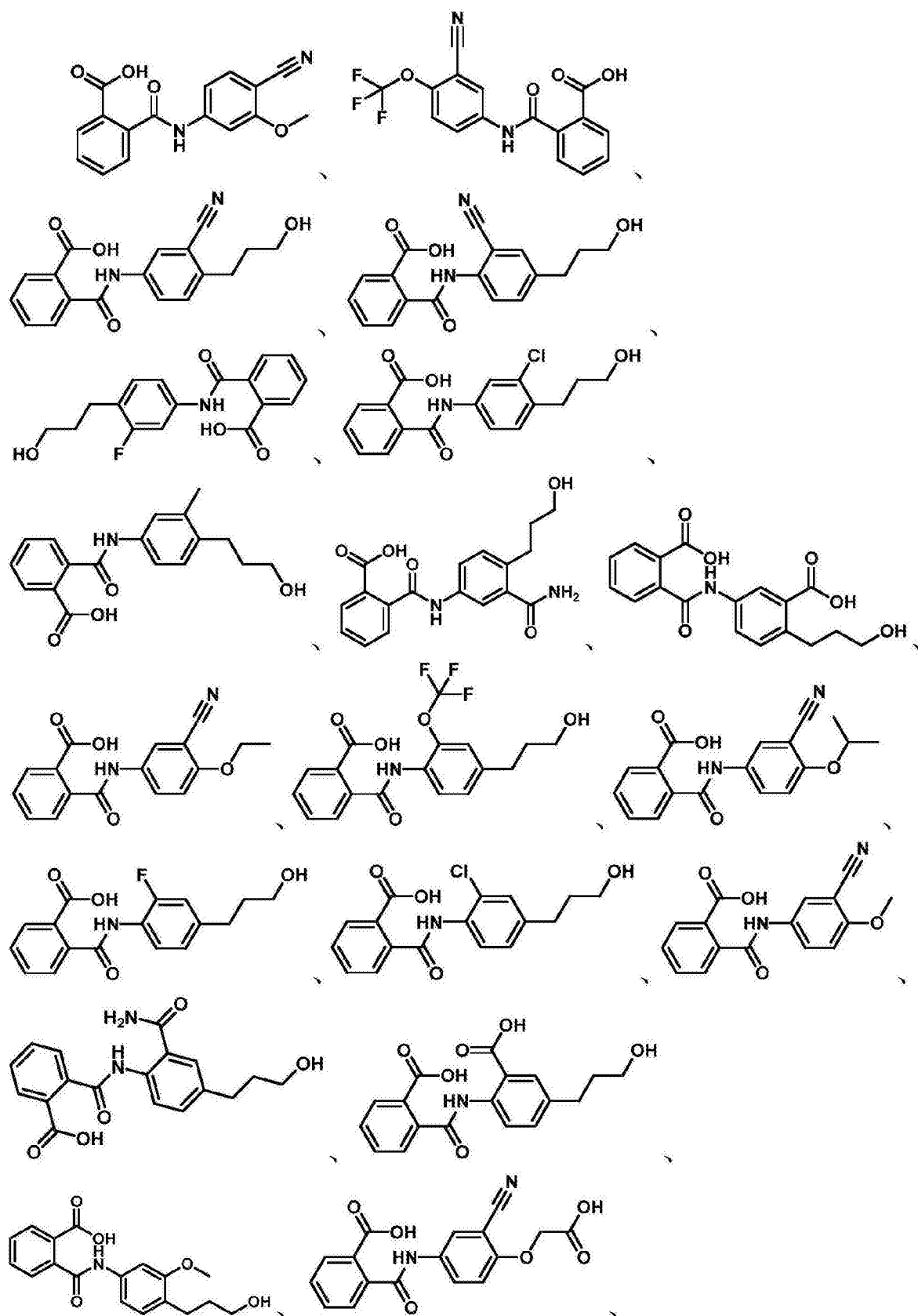
101. 如段5-8、31-34、68、69或99中任一段所述的方法,其中该方法在哺乳动物体内进行并且所述干细胞存在于该哺乳动物中。

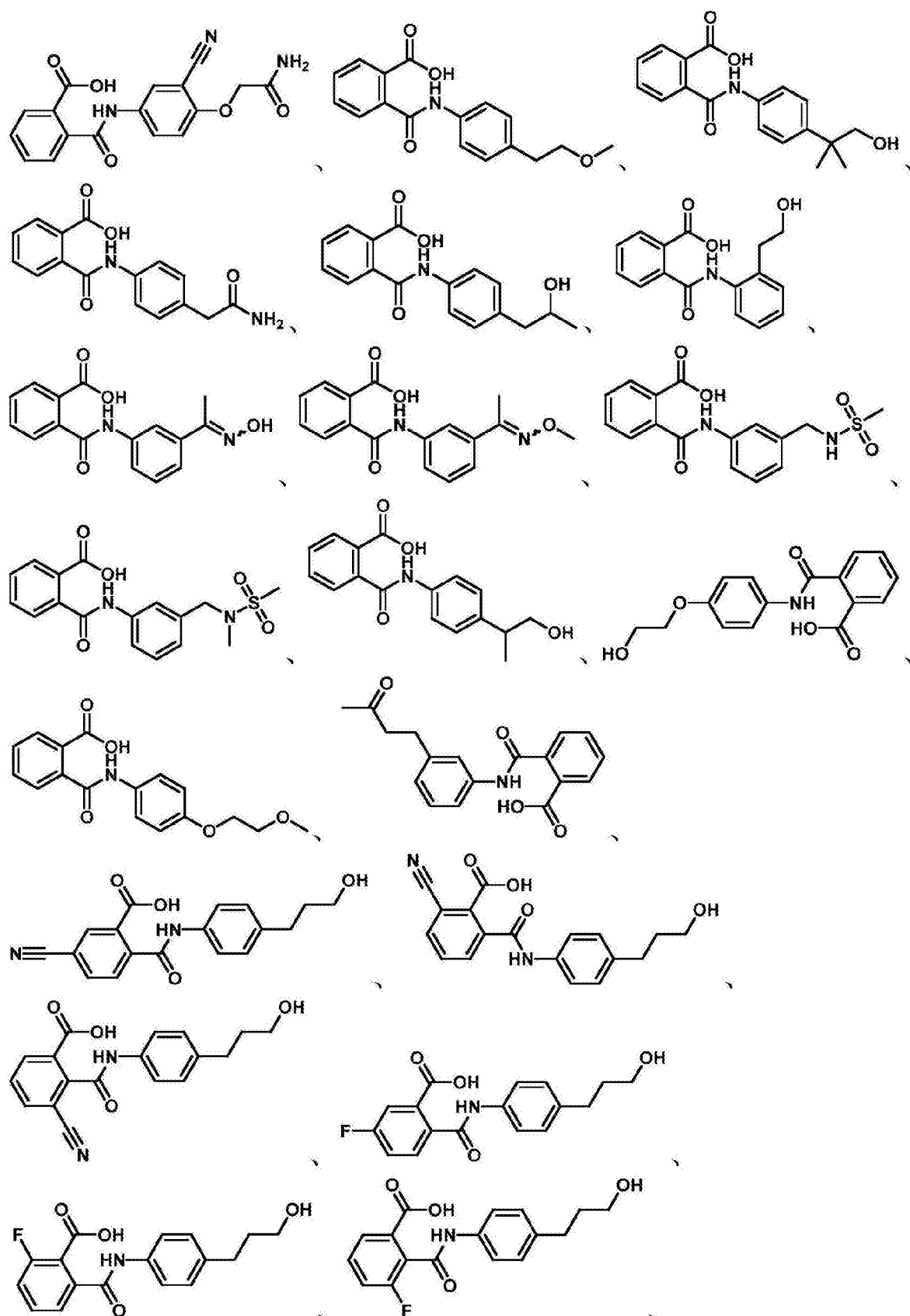
102. 如段101所述的方法,其中所述哺乳动物是人、狗、猫或马。

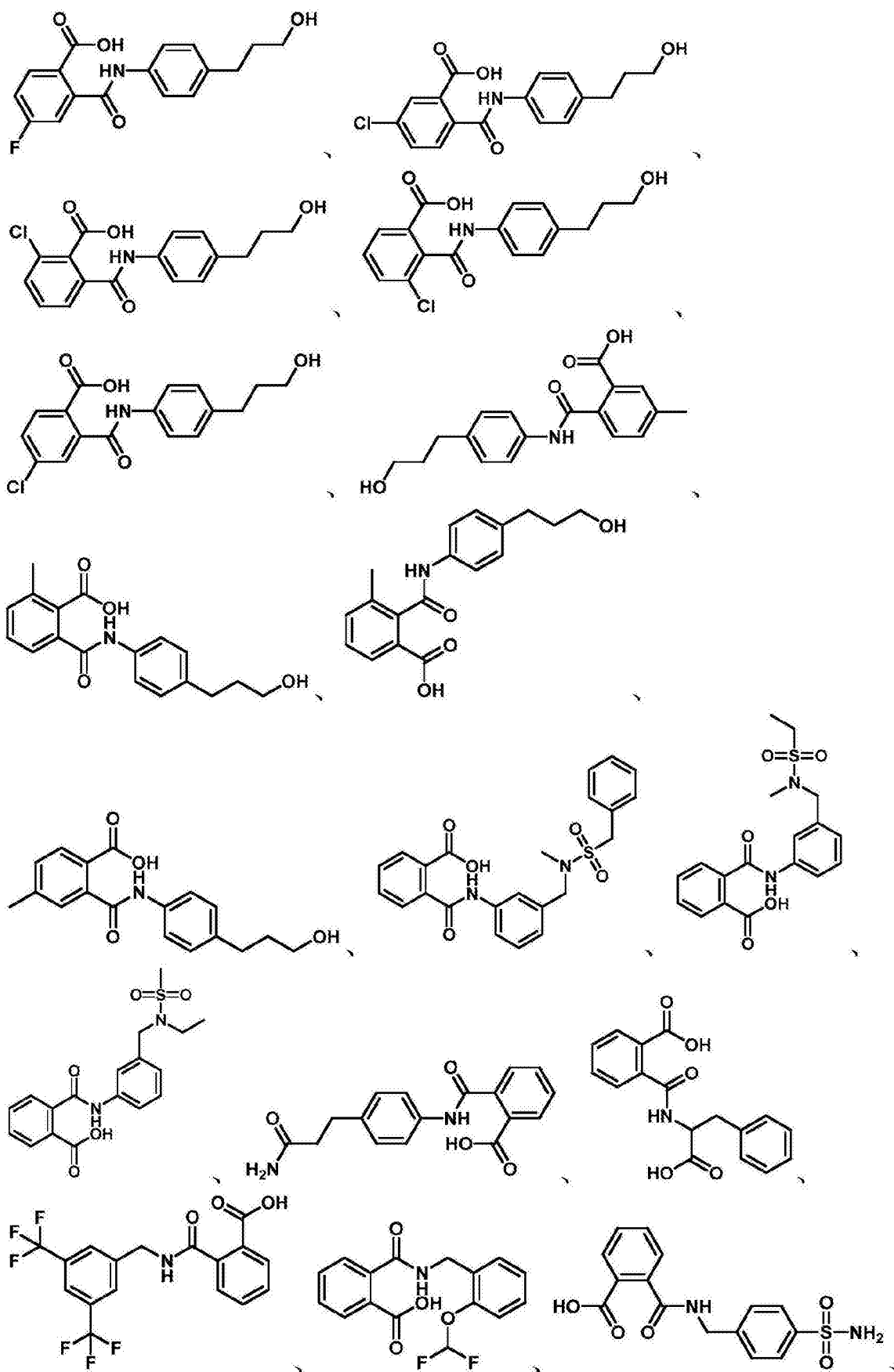
103. 式I的化合物,其选自

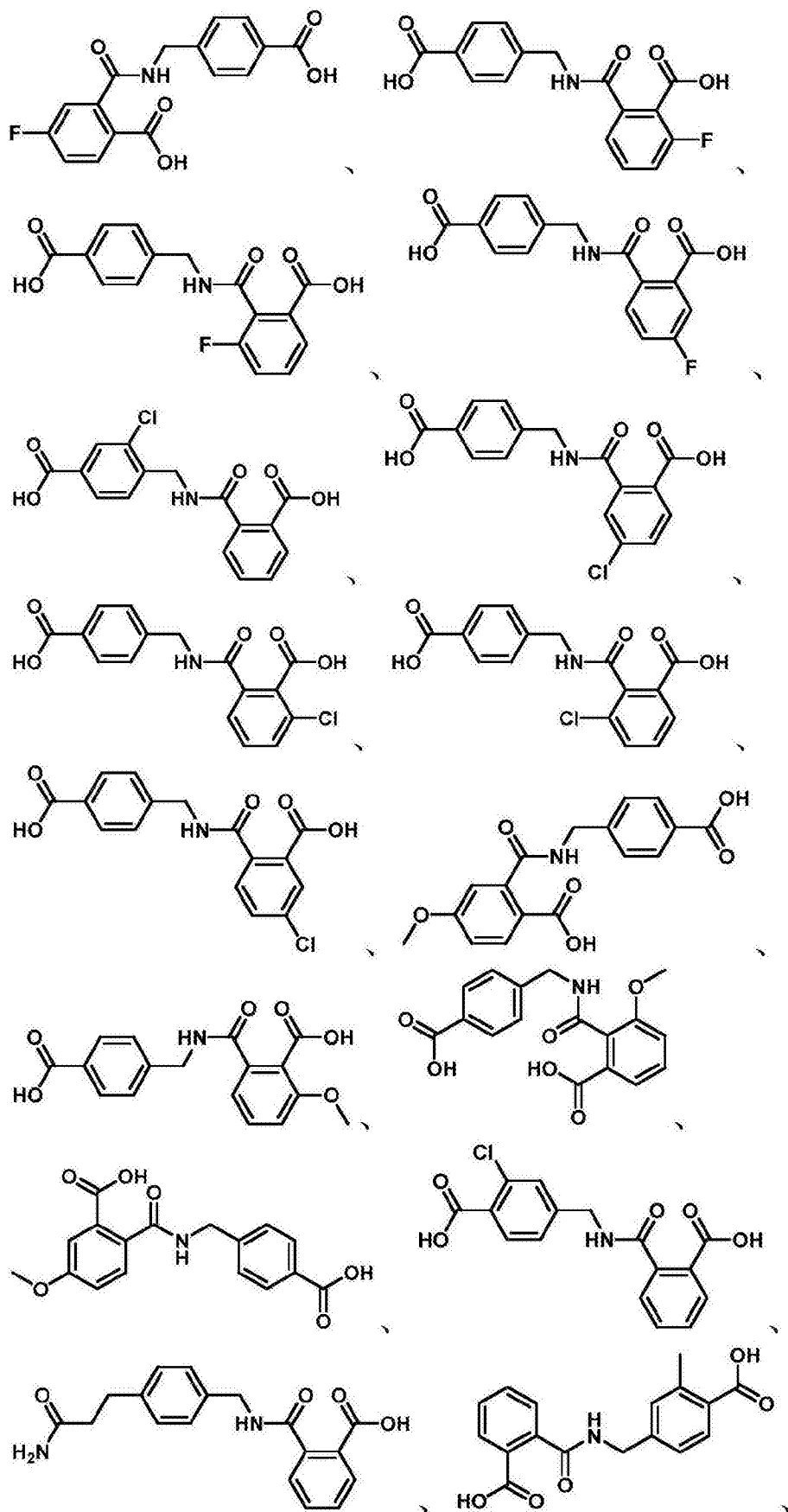


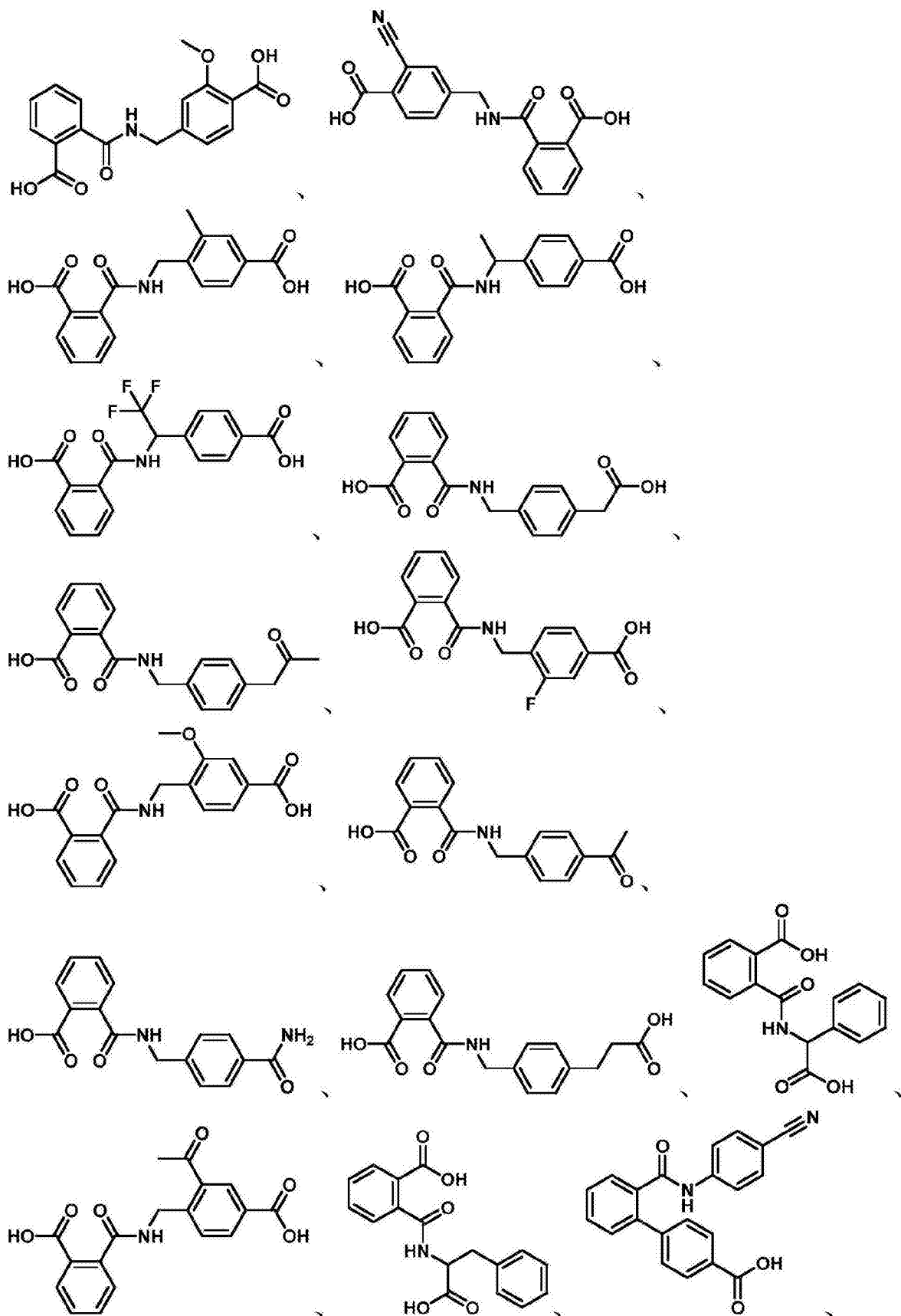


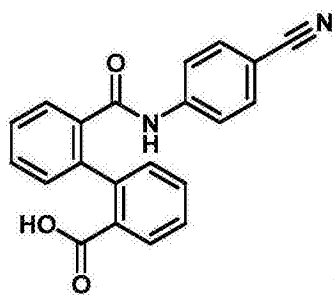




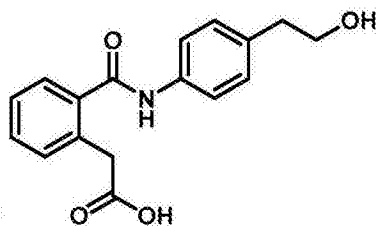








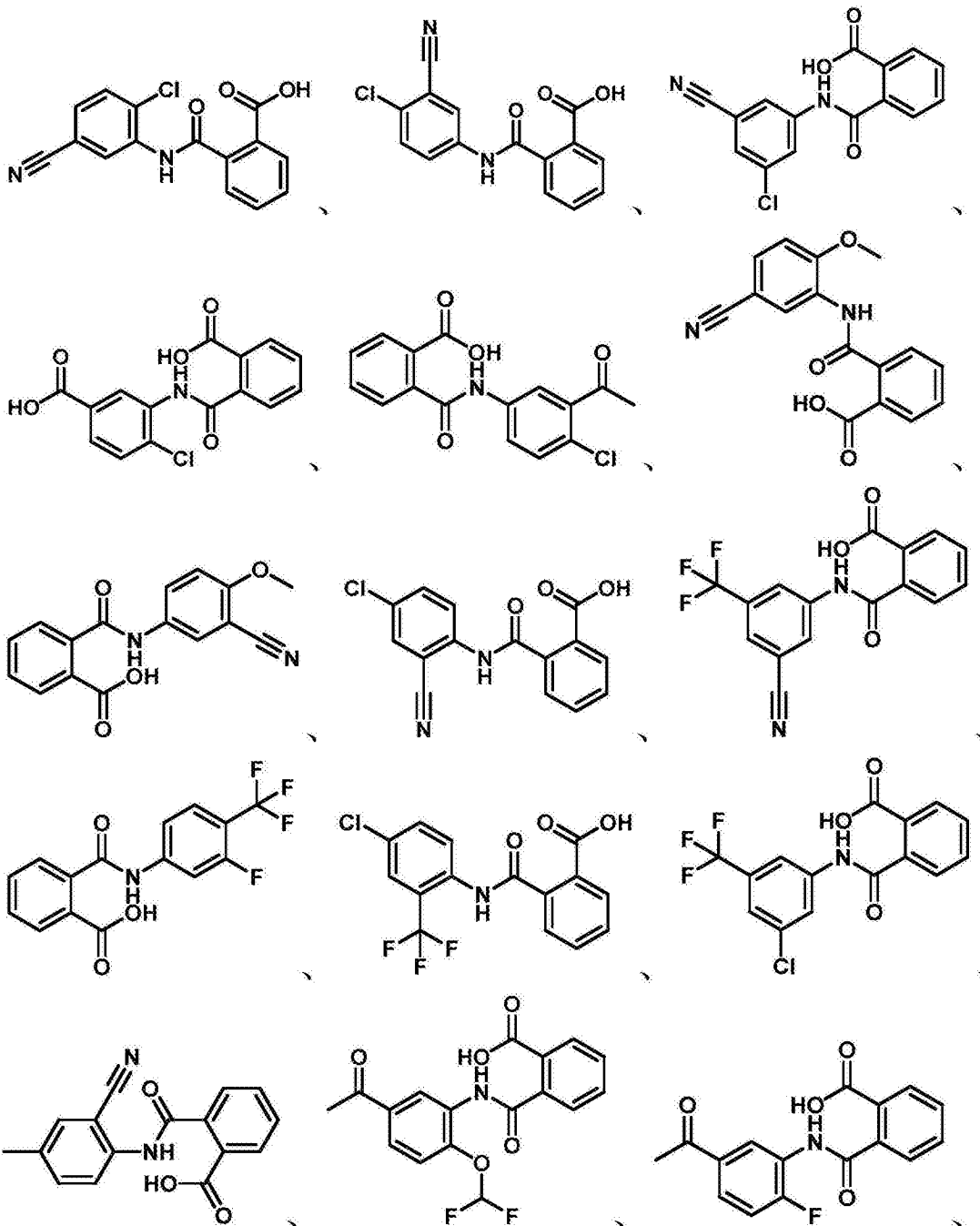
和

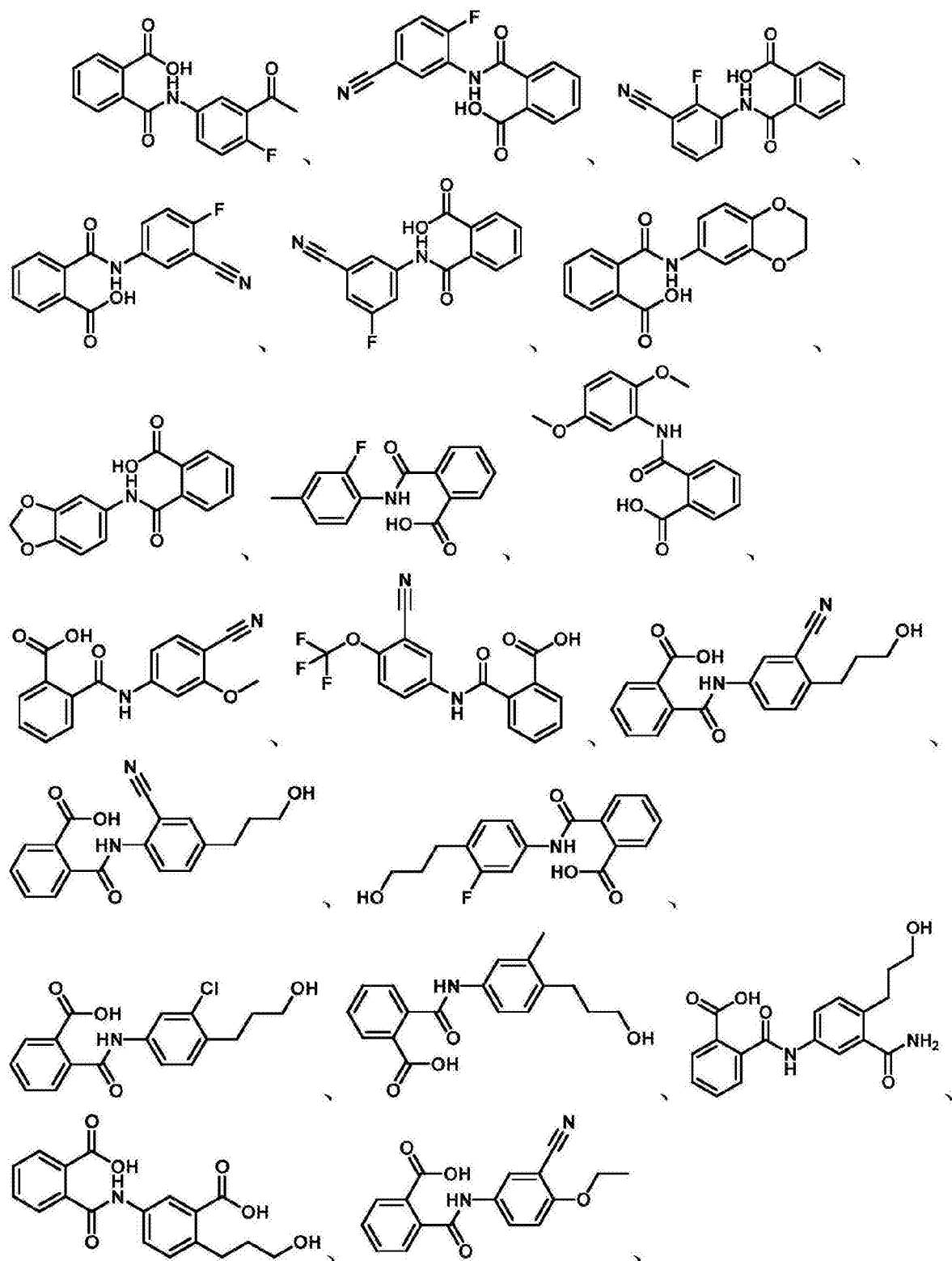


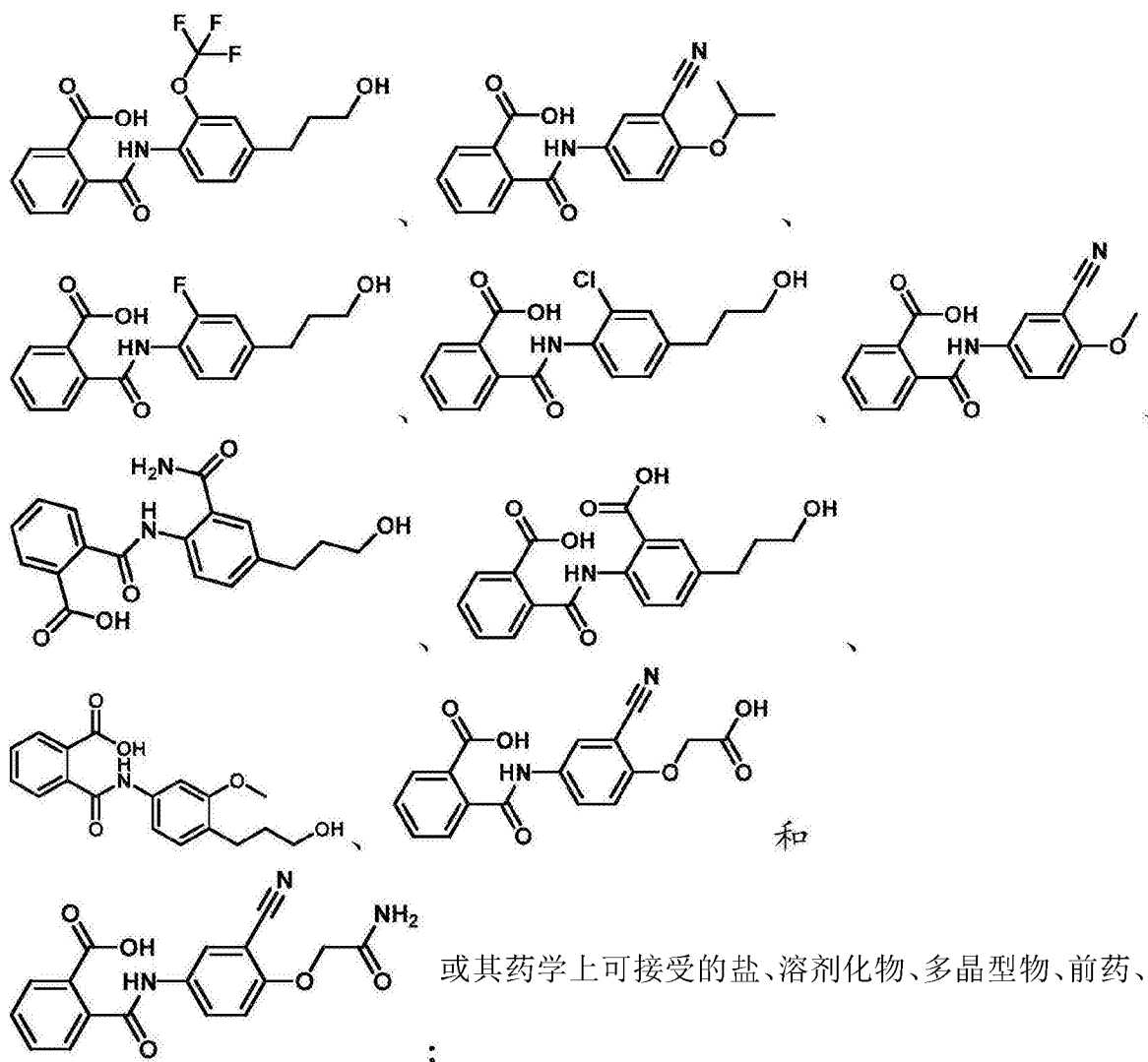
或其药学上可接受的盐、溶剂化

物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

104. 式Ia的化合物,其选自

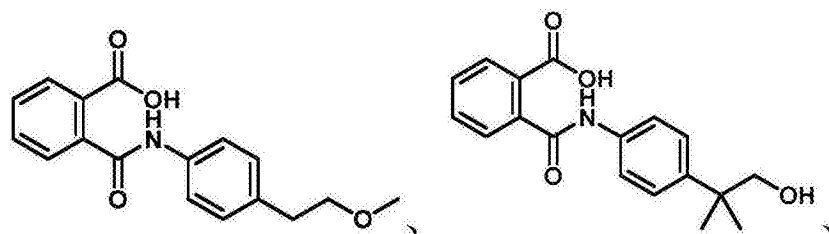


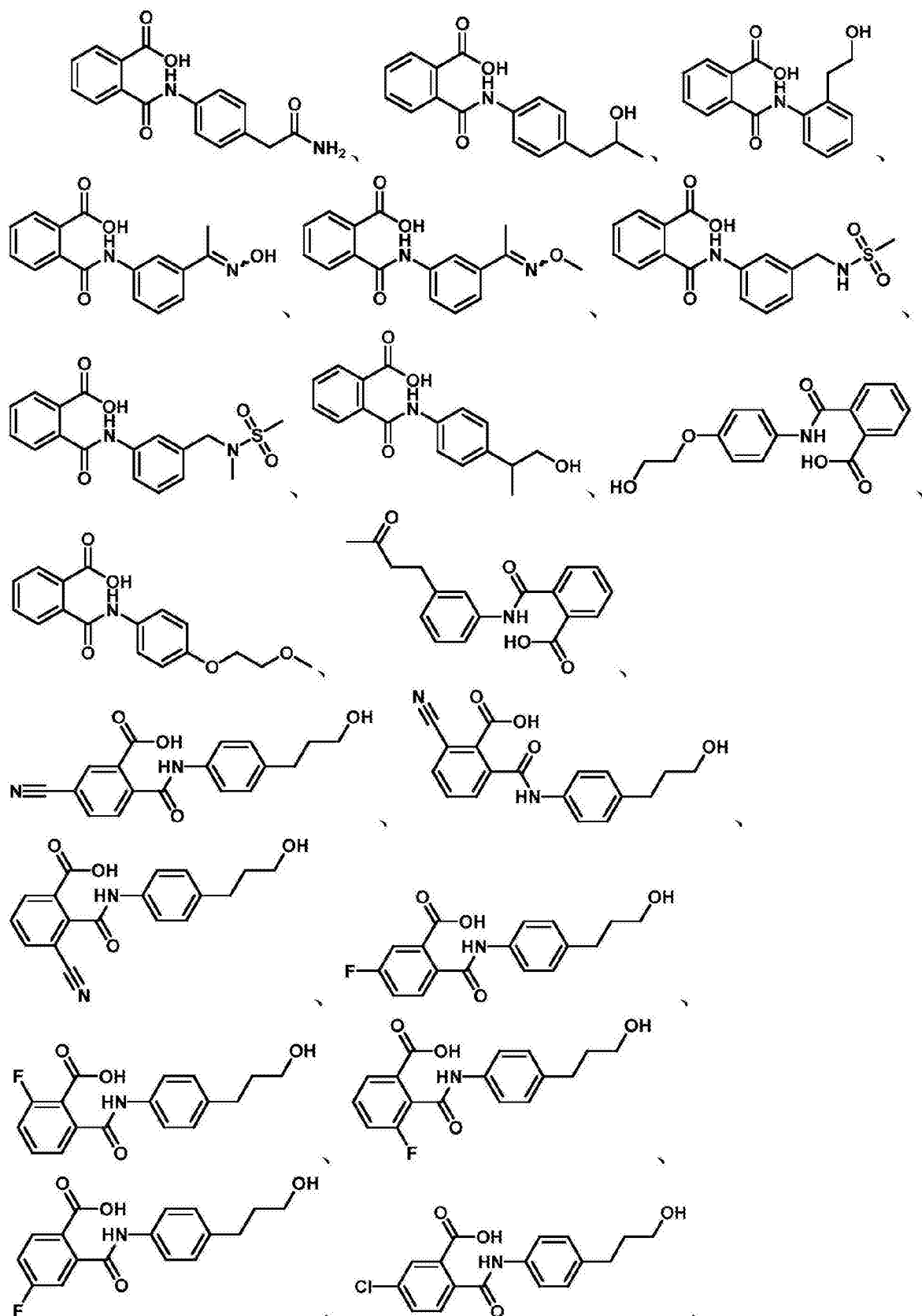


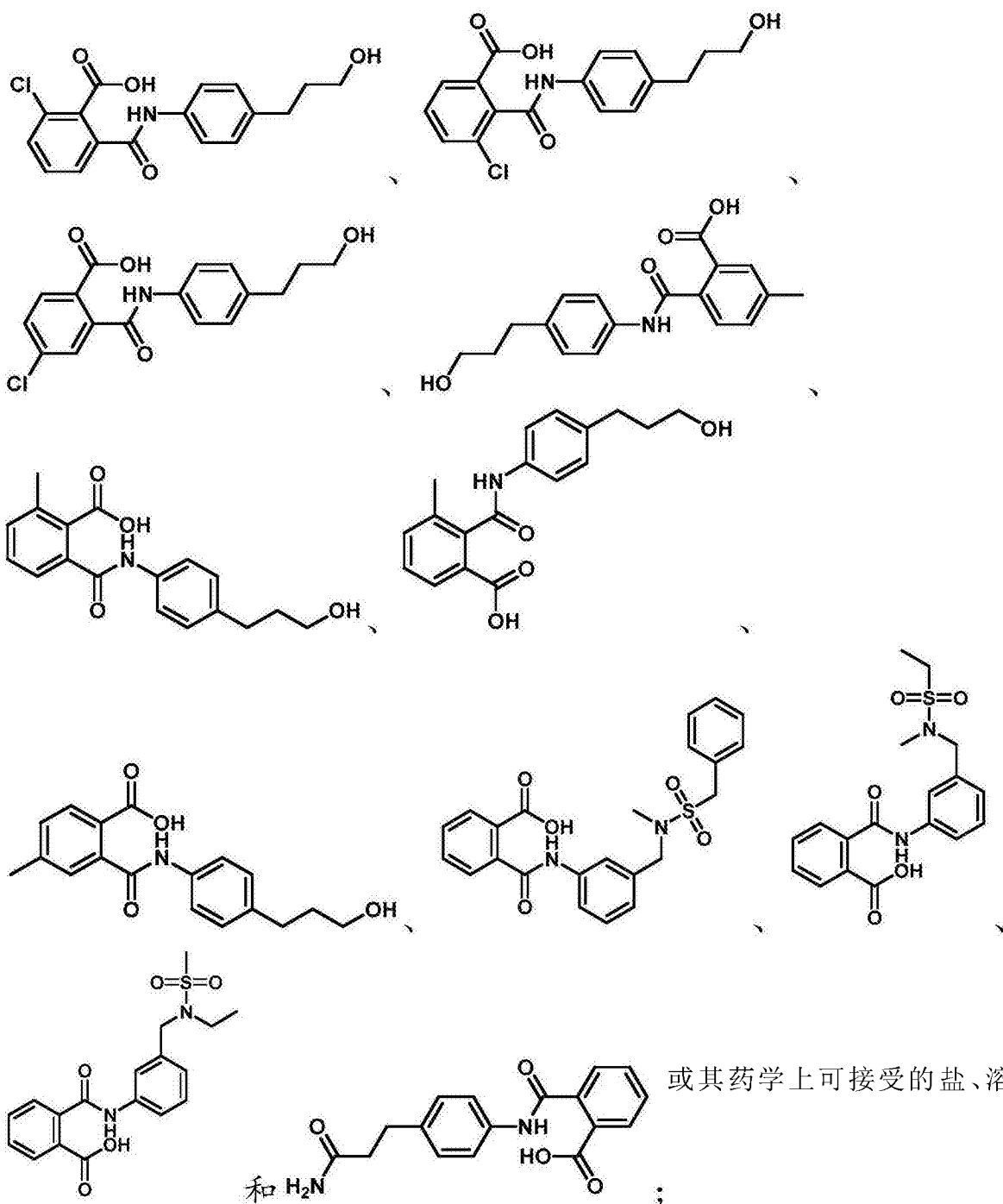


谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

105. 式Ib的化合物, 其选自

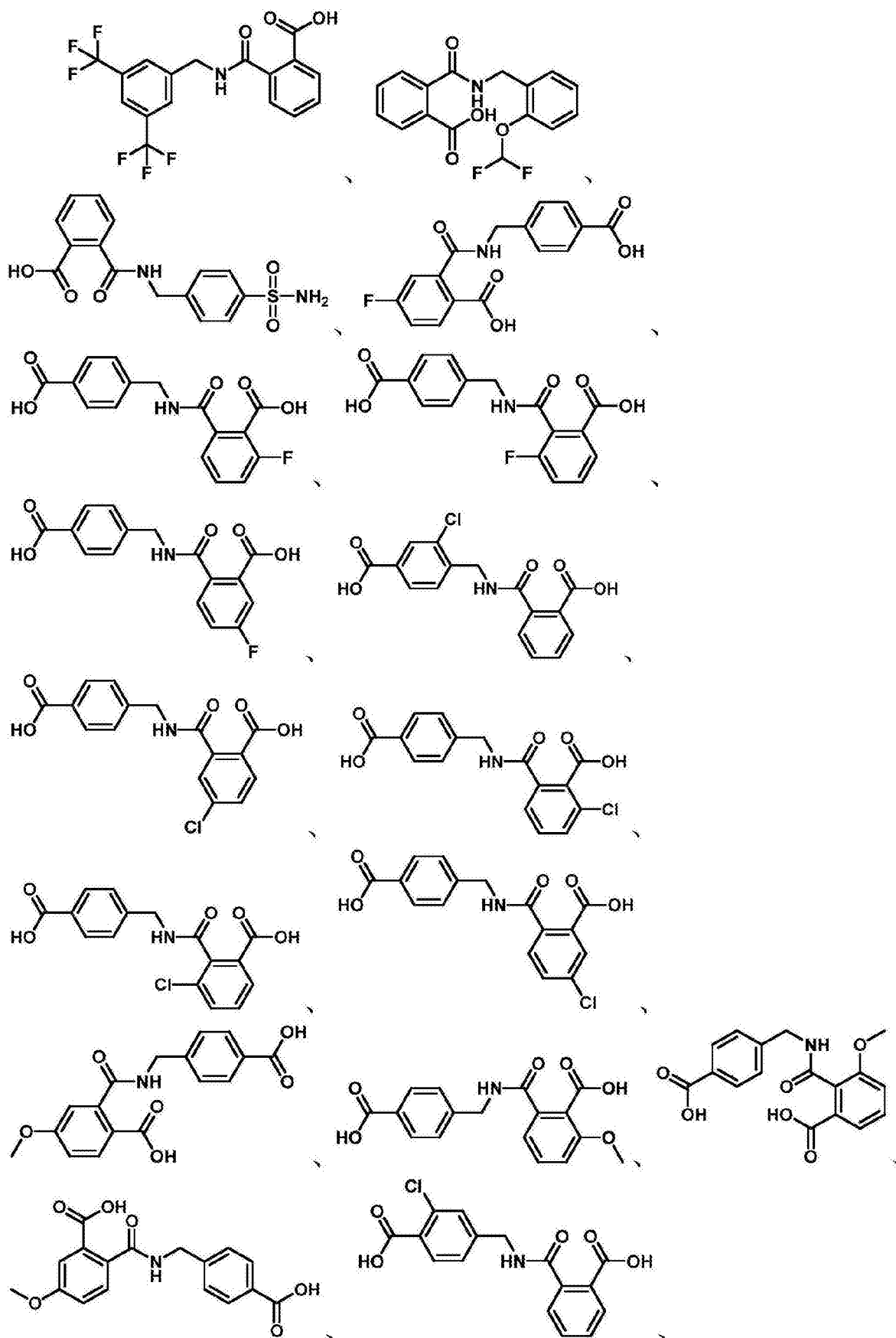


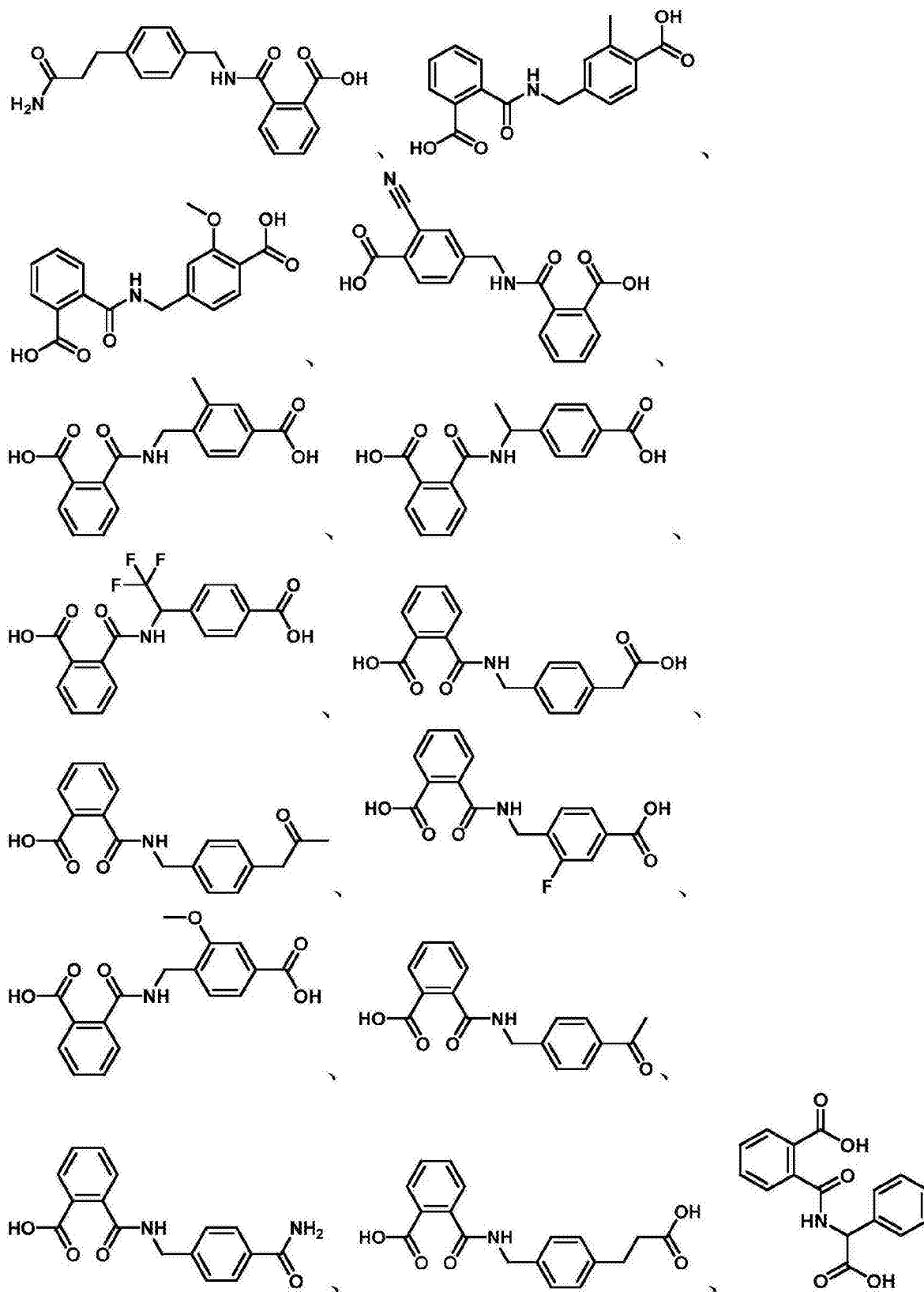


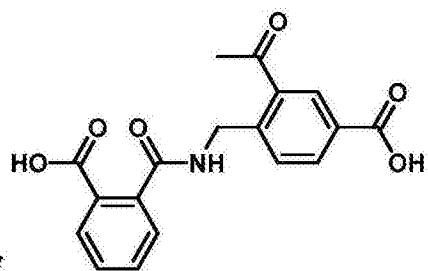


物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

106. 式Ic的化合物, 其选自







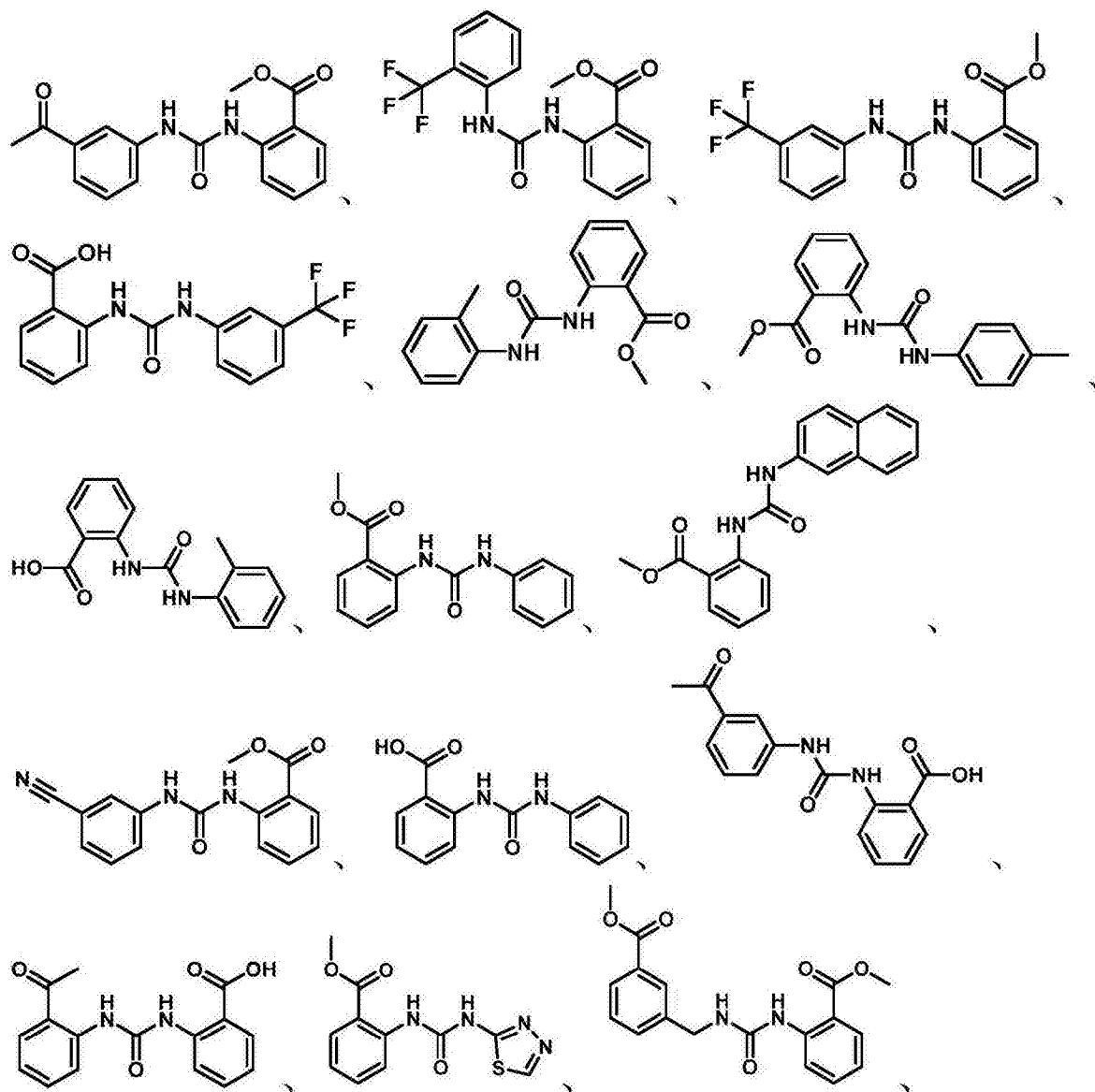
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、

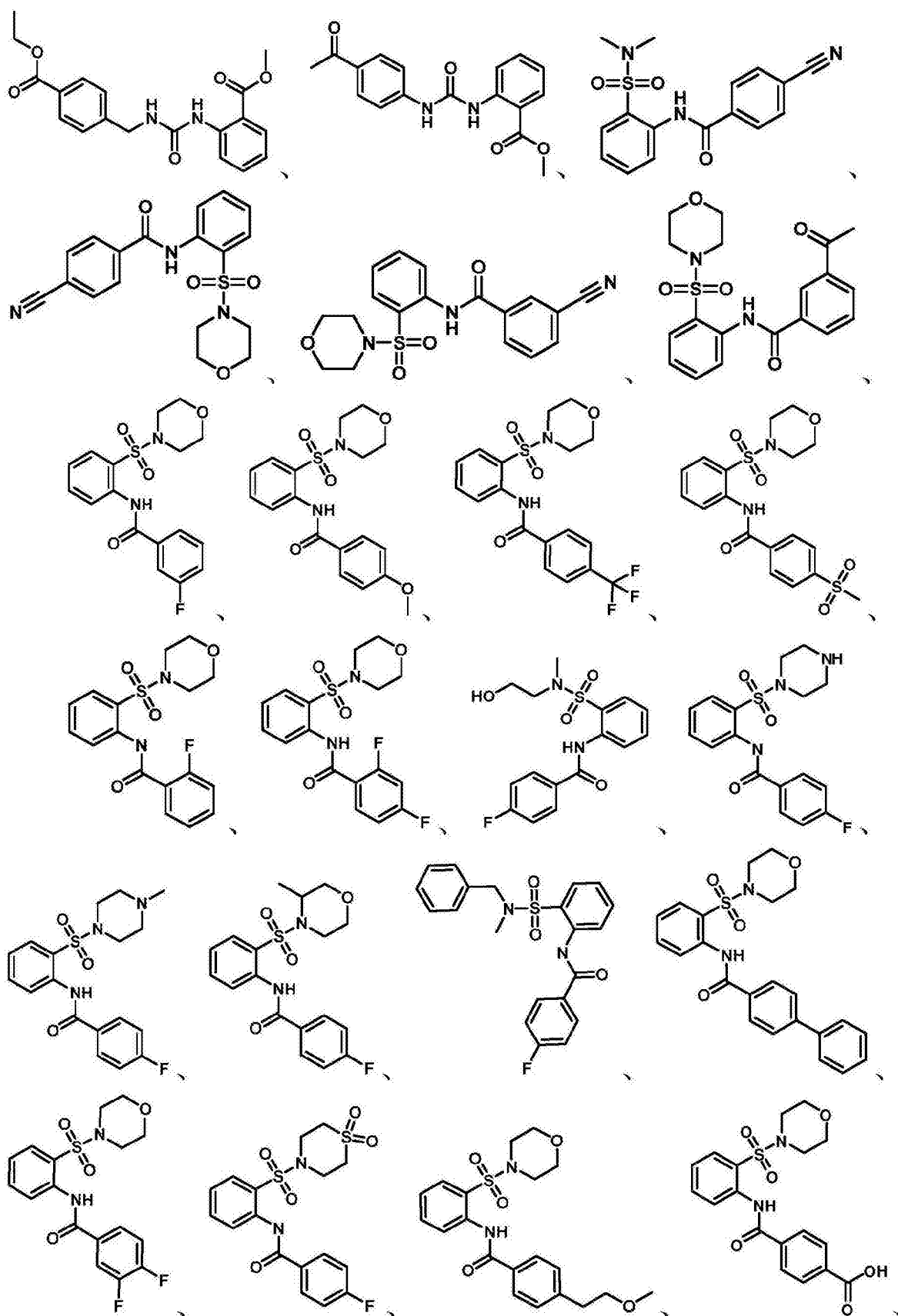
和

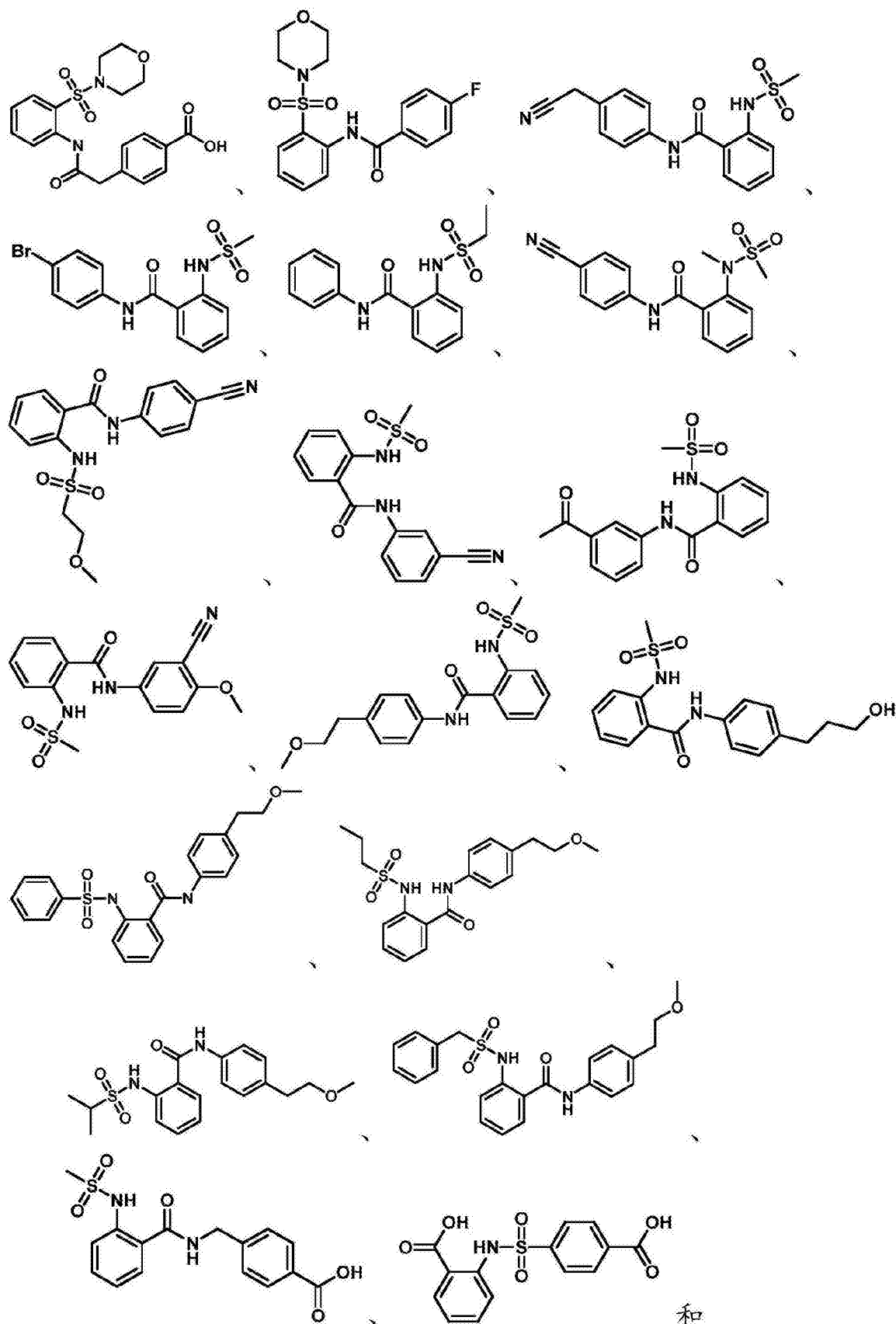
;

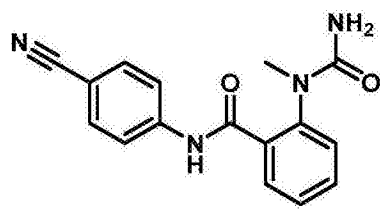
代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

107. 式II的化合物,其选自





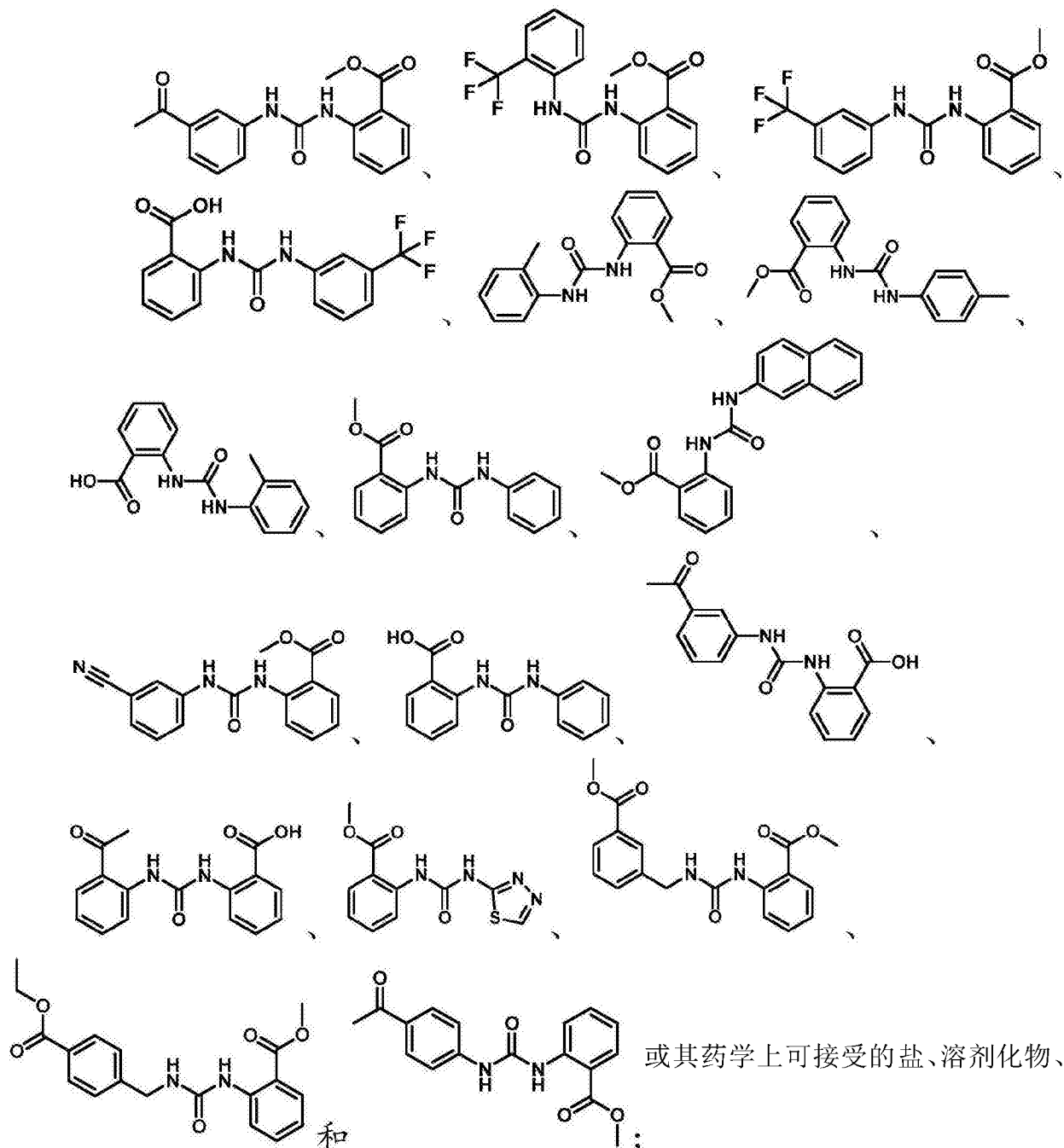


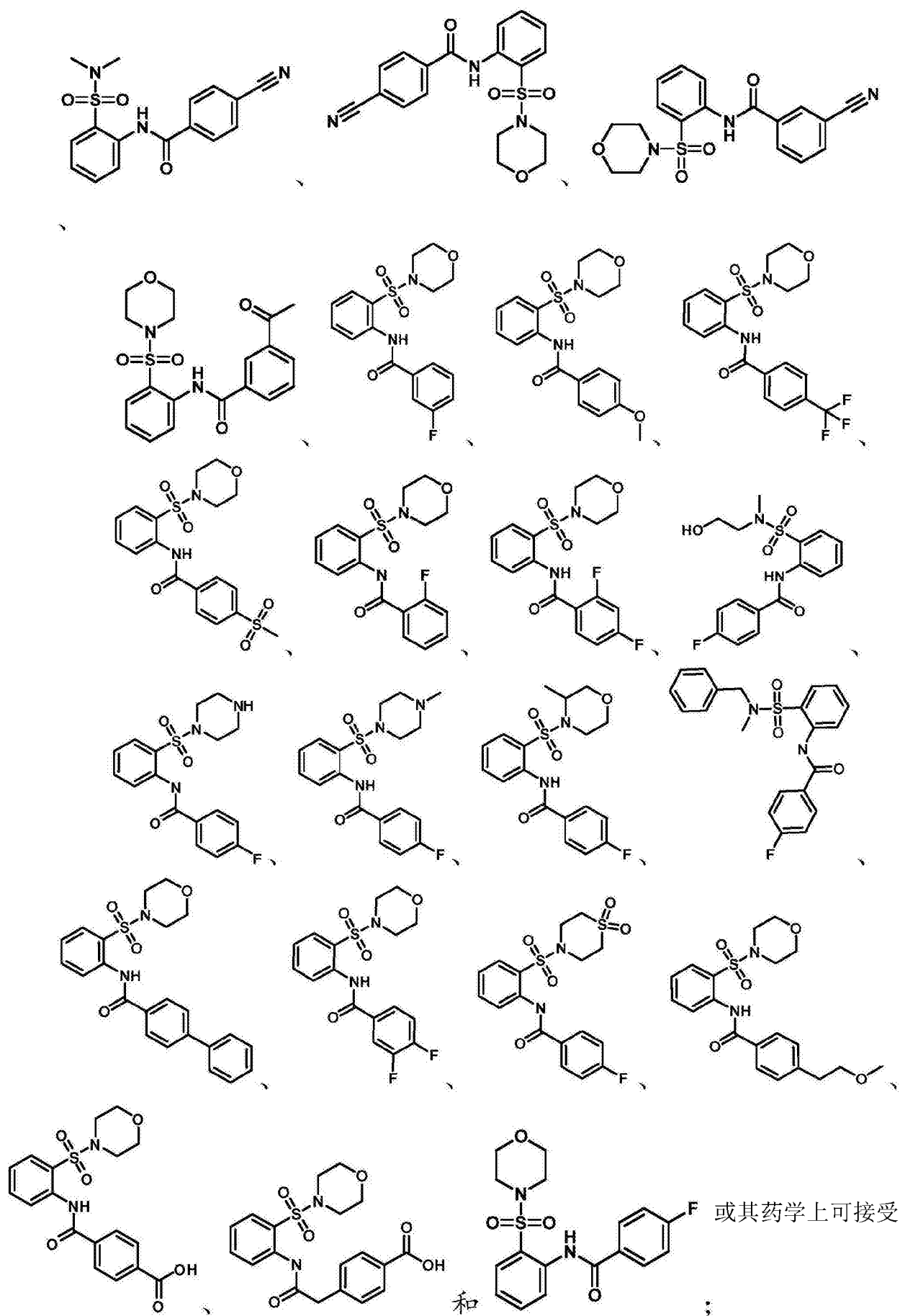


或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢

物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

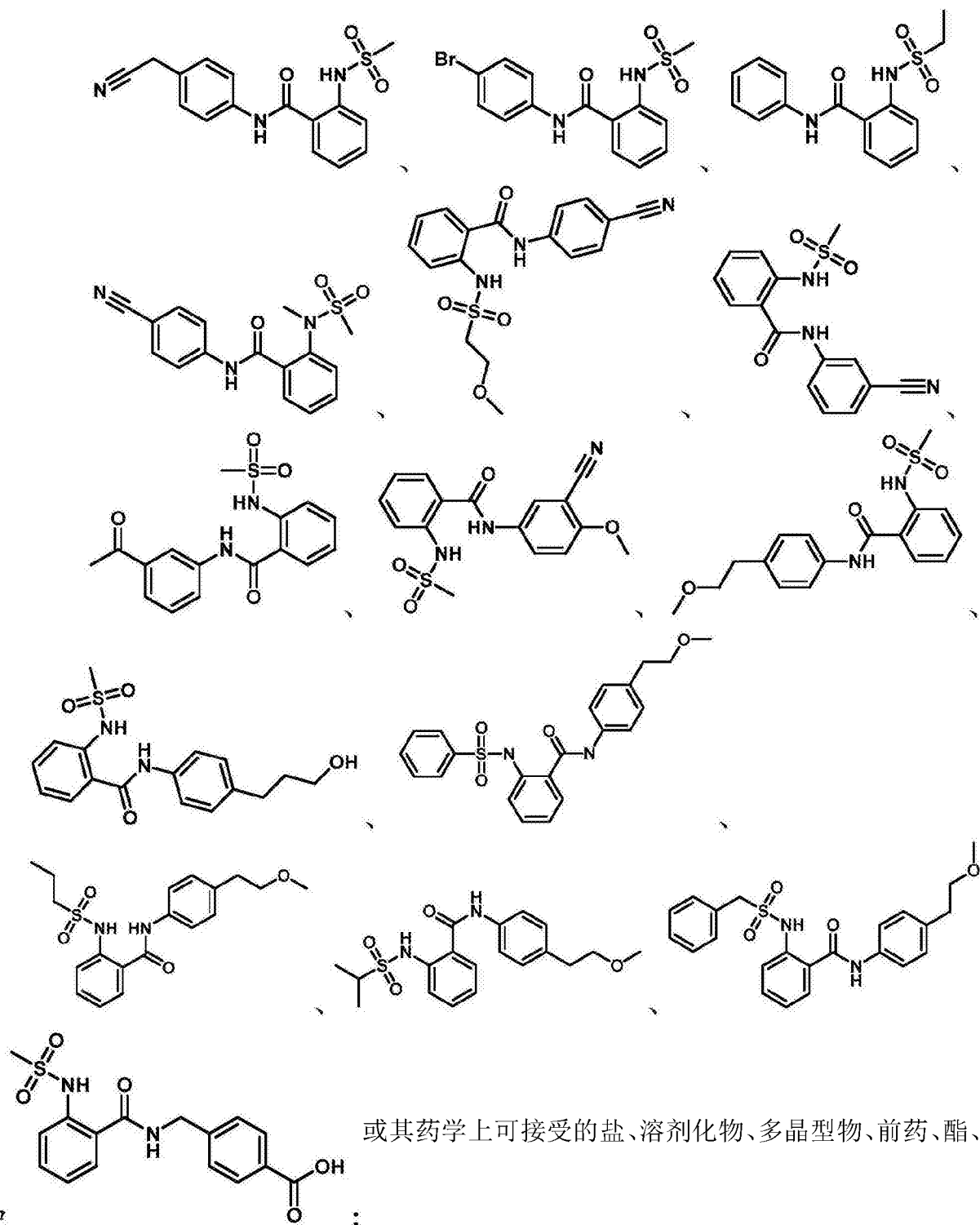
108. 式IIa的化合物,其选自





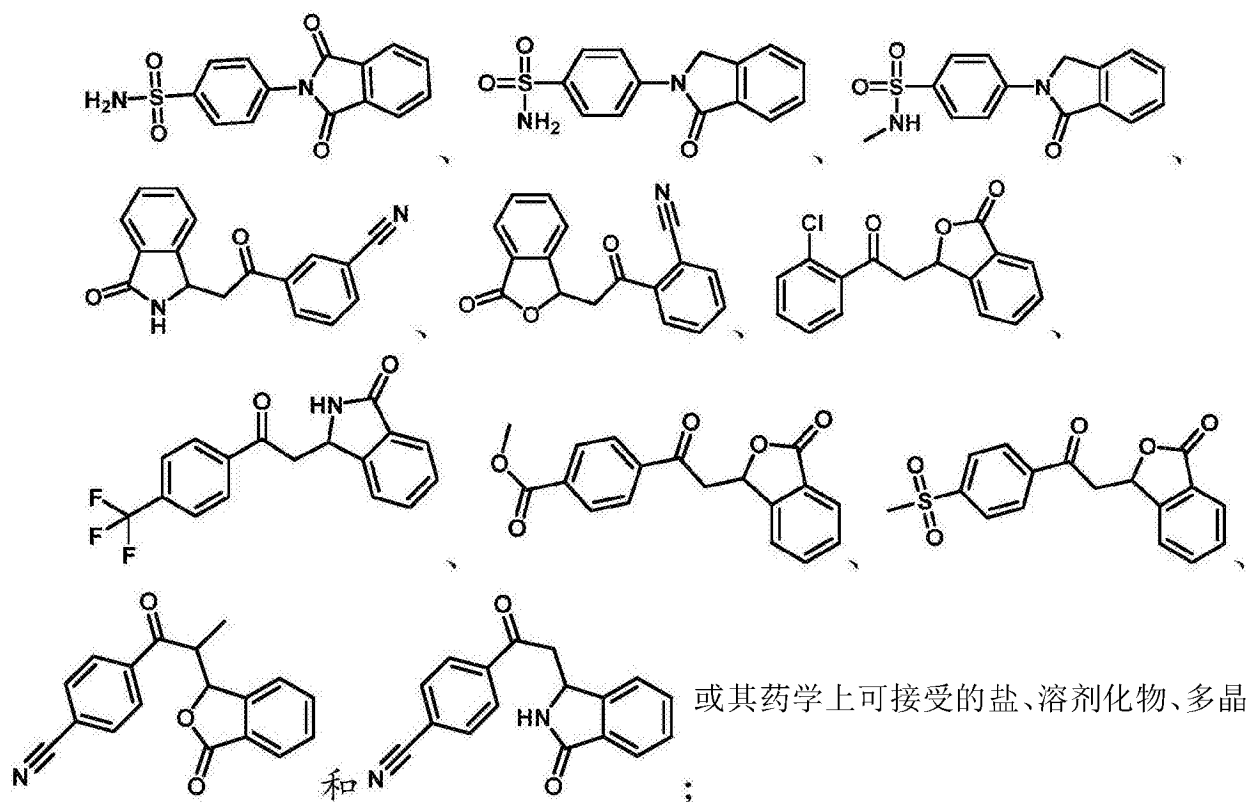
的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

110. 式IIc的化合物, 其选自

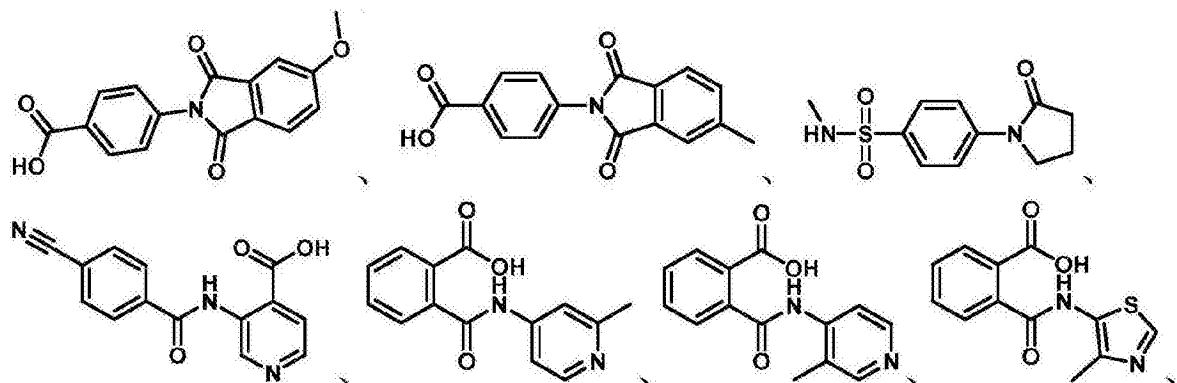


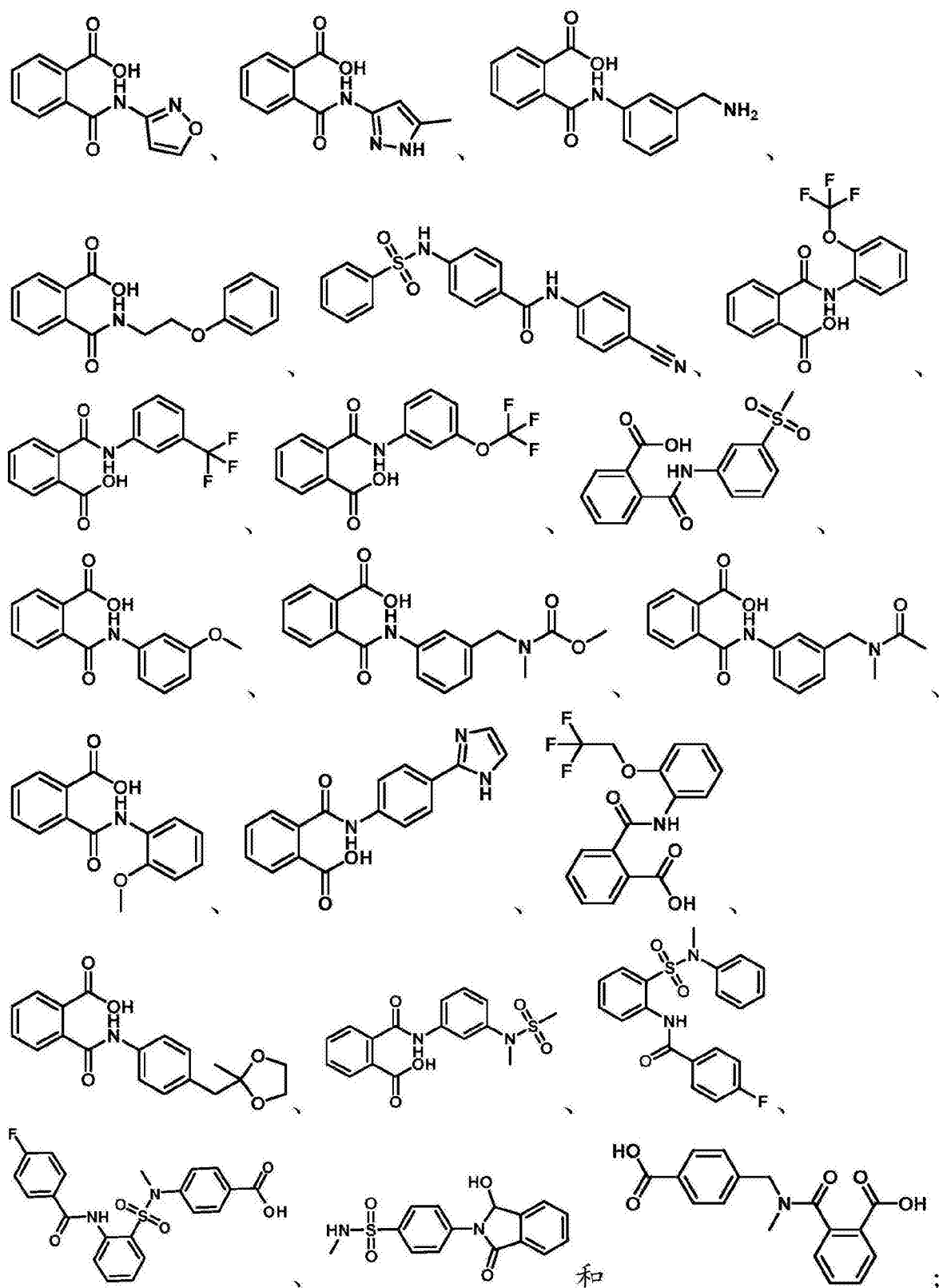
代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

111. 式III的化合物, 其选自



112. 一种化合物,其选自





或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

113. 一种药物组合物, 其包含如段103-112中任一段所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体以及药学上可接受的赋形剂。

114. 如段113所述的药物组合物,其进一步包含额外的化合物,该额外的化合物对于治疗哺乳动物的关节炎或关节损伤和/或与关节炎或关节损伤相关的症状是治疗上有效的。

115. 如段114所述的药物组合物,其中所述额外的化合物选自NSAIDS、镇痛药、血管生成素样3蛋白 (ANGPTL3) 或其软骨形成变体、口服鲑降钙素、iNOS抑制剂、维生素D3、胱天蛋白酶抑制剂、胶原水解物、FGF18、BMP7、鳄梨大豆皂化物 (ASU) 和透明质酸。

116. 如段114所述的药物组合物,其中所述哺乳动物是人。

117. 如段114所述的药物组合物,其中所述哺乳动物是陪伴动物或家畜。

118. 如段1-4、27-30、66、67或98中任一段所述的方法,其中所述哺乳动物是人。

119. 如段1-4、27-30、66、67或98中任一段所述的方法,其中所述哺乳动物是驯养动物或家畜。

援引并入

[0064] 本说明书中所提到的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,其程度如同特别且单独地指出每个单独的出版物、专利或专利申请通过引用而并入。

具体实施方式

[0065] 骨关节炎 (OA) 的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障碍 [Reginster, J.Y. 和 N.G.Khaltayev, Introduction and WHO perspective on the global burden of musculoskeletal conditions. Rheumatology (Oxford), 2002. 41 Supp 1: p. 1-2]。OA 由数种发病机理介导,包括胞外基质的酶降解、缺陷的新基质形成、细胞死亡以及软骨细胞的异常活化和肥大性分化 [Goldring, M.B. 和 S.R. Goldring, Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. Ann N Y Acad Sci, 2010. 1192 (1): p. 230-7]。目前对于 OA 仅有的治疗选择是疼痛处置和手术干预 [Hunter, D.J., Pharmacologic therapy for osteoarthritis-the era of disease modification. Nat Rev Rheumatol, 2011. 7 (1): p. 13-22]。

[0066] 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, Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science, 1999. 284 (5411): p. 143-7]。最近的研究发现,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,这些细胞的数目大致加倍。这些存在的干细胞仍然保留分化成软骨细胞的能力,因此保留修复受损的软骨的能力 [Grogan, S.P. 等人, Mesenchymal progenitor cell markers in human articular cartilage: normal distribution and changes in osteoarthritis. Arthritis Res Ther, 2009. 11 (3): p. R85; Koelling, S. 等人, Migratory chondrogenic progenitor cells from repair tissue during the later stages of human osteoarthritis. Cell Stem Cell, 2009. 4 (4): p. 324-35]。

[0067] 本发明部分地基于以下发现:本发明的化合物刺激间充质干细胞中的软骨细胞分化。因此,本发明提供了诱导间充质干细胞分化为软骨细胞的方法。进一步地,本发明提供了通过向关节、脊椎、椎间盘内或全身性地施用本发明的化合物或组合物,施用本发明的化合物和组合物以预防或改善关节炎或关节损伤。

定义

[0068] 在以下描述中,对某些具体的细节进行了阐述,以便透彻地理解各实施方案。然而,本领域技术人员将理解,本发明可以在没有这些细节的情况下实施。在其他情形下,没有详细示出或描述公知的结构,以避免对实施方案的不必要的模糊描述。除非上下文另有要求,在整个说明书及其后的权利要求书中,词语“包含”及其变体,诸如“包括”和“含有”应当解释为开放式、包括性含义,即作为“包括但不限于”。此外,本文提供的标题仅为了方便,并不解释所请求保护的发明的范围或含义。

[0069] 在整个说明书中提到“一个实施方案”或“实施方案”意指与该实施方案结合描述的特定的特征、结构或特性包含在至少一个实施方案中。因此,在整个说明书的各个位置出现的短语“在一个实施方案中”或“在实施方案中”并不必要均指相同的实施方案。此外,特定的特征、结构或特性可在一个或多个实施方案中以任何合适的方式进行组合。另外,如在本说明书和所附的权利要求书中所使用的,除非内容另有明确说明,单数形式的“一”、“一个”及“该(所述)”包括复数对象。还应指出的是,除非内容另有明确说明,术语“或(或者)”通常以其包括“和/或”的含义使用。

[0070] 除非另有说明,如本文所使用的下列术语具有以下含义:

[0071] “氨基”指-NH₂基团。

[0072] “氰基”或“腈”指-CN基团。

[0073] “羟基 (Hydroxy或hydroxyl)” 指-OH基团。

[0074] “硝基”指-NO₂基团。

[0075] “氢代”指=O取代基。

[0076] “𠂇”指=N-OH取代基。

[0077] “疏代”指=S取代基。

[0078] “烷基”指完全饱和或包含不饱和键的直链或支链的烃链基团,其具有1至30个碳原子,并且通过单键与分子的其余部分连接。涵盖包含1至30个中的任何数目的碳原子的烷基。包含最高达30个碳原子的烷基被称为C₁-C₃₀烷基,同样地,例如,包含最高达12个碳原子的烷基为C₁-C₁₂烷基。包含其他数目的碳原子的烷基(和本文所定义的其他部分)以相似的方式表示。烷基包括但不限于,C₁-C₃₀烷基、C₁-C₂₀烷基、C₁-C₁₅烷基、C₁-C₁₀烷基、C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基、C₁-C₄烷基、C₁-C₃烷基、C₁-C₂烷基、C₂-C₈烷基、C₃-C₈烷基和C₄-C₈烷基。代表性的烷基包括但不限于,甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基、乙烯基、烯丙基、丙炔基等等。包含不饱和键的烷基包括烯基和炔基。除非在说明书中另外具体说明,烷基可任选地如下所述被取代。

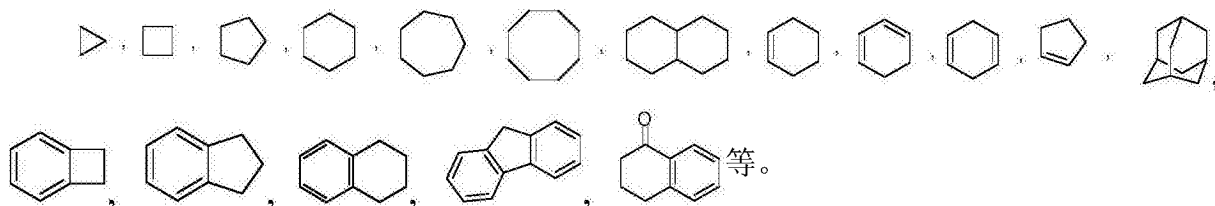
[0079] “亚烷基”或“亚烷基链”指如以上针对烷基所述的直链或支链的二价烃链。除非在说明书中另外具体说明,亚烷基可任选地如下所述被取代。

[0080] “烷氧基”指式-OR_a的基团,其中R_a为如上定义的烷基。除非在说明书中另外具体说明,烷氧基可任选地如下所述被取代。

[0081] “芳基”指由包含氢、6至30个碳原子和至少一个芳香环的烃环体系衍生的基团。该芳基可为单环、双环、三环或四环环系，可包括稠合或桥接的环系。芳基包括但不限于由醋蒽烯、茈、醋菲烯、蒽、萘、苯、**蒾**、荧蒽、茛、不对称引达省(as-indacene)、对称引达省(s-indacene)、茛满、茛、蔡、非那烯、菲、七曜烯、茈和苯并菲的烃环体系衍生的芳基。除非在说

说明书中另外具体说明,术语“芳基”或前缀“芳”(如在“芳烷基”中)意在包括任选取代的芳基。

[0082] “环烷基”或“碳环”指稳定的、非芳族的单环或多环碳环状环,其可包括稠合或桥接的环系,其为饱和或不饱和的。代表性的环烷基或碳环包括但不限于,具有3至15个碳原子、3至10个碳原子、3至8个碳原子、3至6个碳原子、3至5个碳原子或3至4个碳原子的环烷基。单环环烷基或碳环包括,例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环基团环烷基或碳环包括,例如,金刚烷基、降冰片基、十氢化萘基、双环[3.3.0]辛烷、双环[4.3.0]壬烷、顺式十氢化萘、反式十氢化萘、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷和双环[3.3.2]癸烷和7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚烷基。除非在说明书中另外具体说明,环烷基或碳环可任选地被取代。环烷基的说明性实例包括但不限于下列部分:



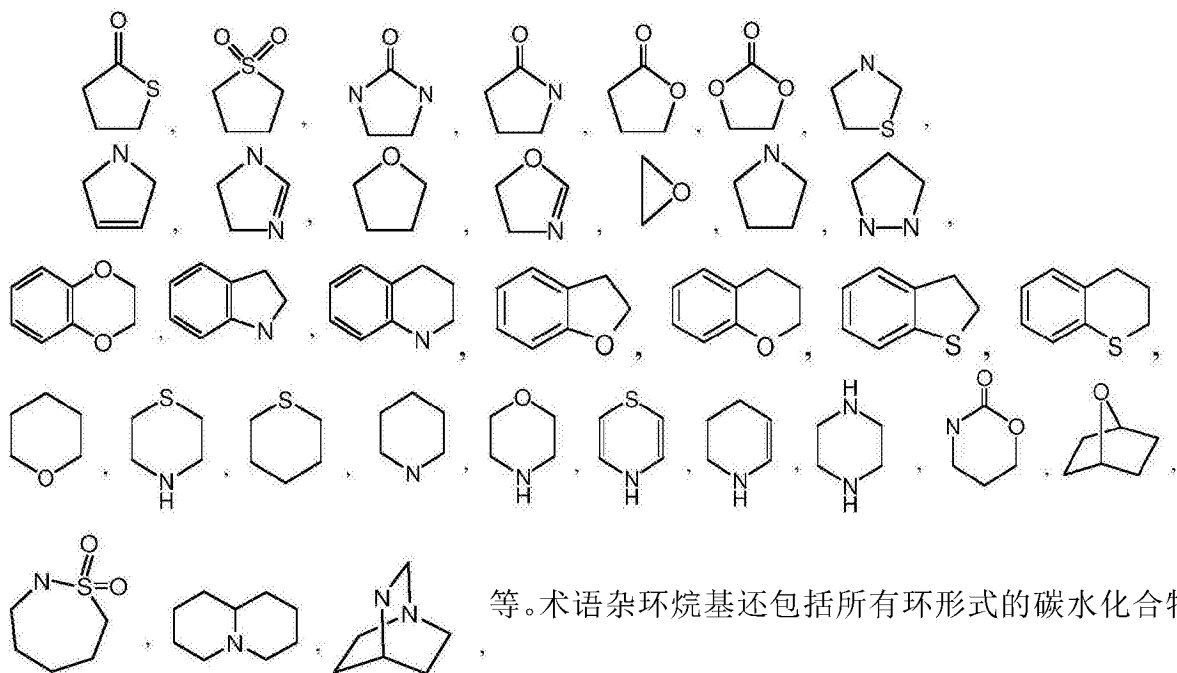
[0083] “稠合的”指与存在的环结构稠合的本文所述的任何环结构。当稠环为杂环基环或杂芳基环时,在成为稠合的杂环基环或稠合的杂芳基环的一部分的该存在的环结构上的任何碳原子可被氮原子所替代。

[0084] “卤(卤代)”或“卤素”指溴、氯、氟或碘。

[0085] “卤代烷基”指被如上所定义的一个或多个卤素基团取代的如上所定义的烷基,例如,三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。除非在说明书中另外具体说明,卤代烷基可任选地被取代。

[0086] 类似地,“卤代烷氧基”指式-OR_a的基团,其中R_a为如上所定义的卤代烷基。除非在说明书中另外具体说明,卤代烷氧基可任选地如下所述被取代。

[0087] “杂环烷基”或“杂环基”或“杂环状环”或“杂环”指包含2至23个碳原子和1至8个选自氮、氧、磷和硫的杂原子的稳定的3至24元非芳香族环基团。除非在说明书中另外具体说明,所述杂环基可为单环、双环、三环或四环环系,可包括稠合或桥接的环系;并且杂环基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化;氮原子可任选地被季铵化;且杂环基可以是部分或完全饱和的。这样的杂环基的实例包括但不限于,氮杂环丁基、二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基(4-piperidonyl)、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基(trithianyl)、四氢吡喃基、硫代吗啉基(thiomorpholinyl)、硫杂吗啉基(thiamorpholinyl)、1-氧代-硫代吗啉基、1,1-二氧化-硫代吗啉基、12-冠醚-4、15-冠醚-5、18-冠醚-6、21-冠醚-7、氮杂-18-冠醚-6、二氮杂-18-冠醚-6、氮杂-21-冠醚-7和二氮杂-21-冠醚-7。除非在说明书中另外具体说明,杂环基可任选地被取代。杂环烷基的说明性实例也称为非芳香族杂环,包括:



括但不限于单糖、二糖和寡糖。除非另有说明，杂环烷基在环中具有2至10个碳。应理解，当提到杂环烷基中的碳原子的数目时，在该杂环烷基中的碳原子的数目不同于构成杂环烷基（即杂环烷基环的骨架原子）的原子（包括杂原子）的总数。除非在说明书中另外具体说明，杂环烷基可任选地被取代。

[0088] “杂芳基”指包含氢原子、1至13个碳原子、1至6个选自氮、氧、磷和硫的杂原子以及至少一个芳环的5至14元环系基团。为达到本发明的目的,杂芳基可以是单环、双环、三环或四环环系,可包括稠合或桥接的环系;且在杂芳基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化;氮原子可任选地被季铵化。实例包括但不限于氮杂萘基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡唑基(benzindolyl)、苯并二氧戊环基(benzodioxolyl)、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂萘基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基(benzonaphthofuranyl)、苯并噁唑基、苯并二氧戊环基、苯并二噁烯基(benzodioxinyl)、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl或benzothiophenyl)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、噌啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡唑基、异吡唑基、吡唑啉基、异吡唑啉基、异噻啉基、吡啶基、异噻唑基、萘啶基、噁二唑基、2-氧代氮杂萘基、噁唑基、环氧乙烷基、1-氧代吡啶基、1-氧代嘧啶基、1-氧代吡嗪基、1-氧代哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基(thiophenyl)(即,噻吩基(thienyl))。除非在说明书中另外具体说明,杂芳基可任选地被取代。

[0089] 上述所有基团可以是取代的或未取代的。如本文所使用的术语“取代的”指任何上述基团(例如,烷基、亚烷基、烷氧基、芳基、环烷基、卤代烷基、杂环基和/或杂芳基)可进一步被官能化,其中至少一个氢原子被连接非氢原子取代基的键所替代。除非在说明书中具体说明,被取代的基团可包括选自以下的一个或多个取代基:氧代、氨基、 $-CO_2H$ 、腈、硝基、

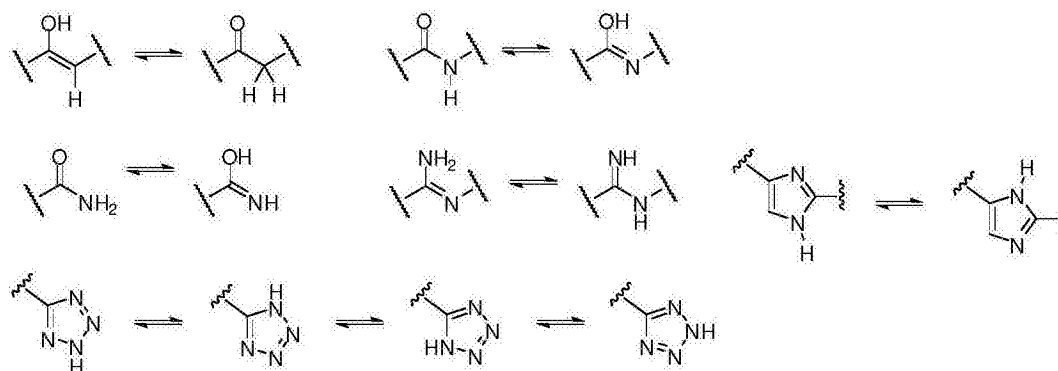
羟基、硫代氧基(thiooxy)、烷基、亚烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、三烷基铵($-N^+R_3$)、N-氧化物、酰亚胺和烯胺;在诸如三烷基甲硅烷基、二烷基芳基甲硅烷基、烷基二芳基甲硅烷基、三芳基甲硅烷基的基团中的硅原子,全氟烷基或全氟烷氧基,例如三氟甲基或三氟甲氧基。“取代的”还指其中一个或多个氢原子被连接杂原子的更高级的键(例如,双键或三键)所替代的任何上述基团,所述杂原子例如为在氧代、羰基、羧基和酯基团中的氧,和在诸如亚胺、脞、脲和腈的基团中的氮。例如,“取代的”包括其中一个或多个氢原子被 $-NH_2$ 、 $-NR_gC(=O)NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)OR_h$ 、 $-NR_gSO_2R_h$ 、 $-OC(=O)NR_gR_h$ 、 $-OR_g$ 、 $-SR_g$ 、 $-SOR_g$ 、 $-SO_2R_g$ 、 $-OSO_2R_g$ 、 $-SO_2OR_g$ 、 $=NSO_2R_g$ 和 $-SO_2NR_gR_h$ 所替代的上述任何基团。在上文中, R_g 和 R_h 相同或不同,并且独立地为氢、烷基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基、N-杂芳基和/或杂芳基烷基。此外,上述取代基中的每一个还可任选地被一个或多个上述取代基所取代。此外,任何上述基团均可被取代,以包括一个或多个内部氧、硫或氮原子。例如,烷基可被一个或多个内部氧原子所取代,以形成醚或聚醚基团。相似地,烷基可被一个或多个内部硫原子所取代,以形成硫醚、二硫化物等。

[0090] 术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,并且该描述包括其中所述事件或情况发生的情形和所述事件或情况不发生的情形。例如,“任选取代的烷基”意指如上所定义的“烷基”或“被取代的烷基”。此外,任选取代的基团可以是未取代的(例如, $-CH_2CH_3$)、完全取代的(例如, $-CF_2CF_3$)、单取代的(例如, $-CH_2CH_2F$),或在完全取代和单取代之间的任一水平被取代的(例如, $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CFHCHF_2$ 等)。本领域技术人员将会理解,对于含有一个或多个取代基的任何基团,这些基团并不旨在引入在空间上不能实现的和/或在合成上不可行的任何取代或取代模式(例如,被取代的烷基包括任选取代的环烷基,而该环烷基反过来又被定义为包括任选取代的烷基,如此可能无限循环)。因此,所述的任何取代基一般应理解为具有约1,000道尔顿,并且更典型地,高达约500道尔顿的最大分子量。

[0091] “有效量”或“治疗有效量”指作为单剂量或作为系列剂量的一部分施用于哺乳动物受试者并有效地产生所需治疗效果的化合物的量。

[0092] 对个体(例如,哺乳动物,如人)或细胞的“治疗(处理)”是在试图改变个体或细胞的自然进程中使用的任何类型的干预。在一些实施方案中,治疗包括在病理性事件或与病原体接触开始后施用药物组合物,并包括病况的稳定化(例如,病况不恶化)或病况的缓解。在其他实施方案中,治疗还包括预防性处理(例如当个体被怀疑为患有细菌感染时,施用本文所述的组合物)。

[0093] “互变异构体”指从分子的一个原子到同一分子的另一个原子的质子转移。本文提供的化合物可作为互变异构体存在。互变异构体为通过氢原子的迁移(伴随单键和相邻双键的转换)可相互转化的化合物。在可能发生互变异构的键合排列中,将存在互变异构体的化学平衡。考虑了本文所公开的化合物的所有互变异构形式。互变异构体的确切比例取决于若干因素,包括温度、溶剂和pH。互变异构体相互转化的一些实例包括:



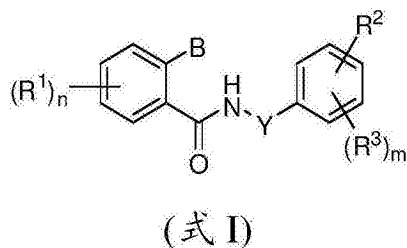
[0094] 本文所公开的化合物的“代谢物”为当化合物被代谢时所形成的该化合物的衍生物。术语“活性代谢物”指化合物被代谢时所形成的该化合物的生物活性衍生物。如本文所使用的,术语“代谢”指通过其使特定物质被生物体所改变的过程(包括但不限于,水解反应和由酶催化的反应,如氧化反应)的总和。因此,酶可产生化合物的特定结构改变。例如,细胞色素P450催化多种氧化和还原反应,而尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶催化活化的葡萄糖醛酸分子转变为芳香醇、脂肪族醇、羧酸、胺和游离巯基。关于代谢的进一步信息可从The Pharmacological Basis of Therapeutics,第九版,McGraw-Hill (1996)中获得。本文所公开的化合物的代谢物可通过以下方法来鉴定:将化合物施用于宿主并对来自该宿主的组织样品进行分析,或将化合物与肝细胞在体外温育并对所得化合物进行分析。这两种方法都是本领域公知的。在一些实施方案中,化合物的代谢物通过氧化过程形成,并对应于相应的含羟基化合物。在一些实施方案中,化合物被代谢成药理活性代谢物。

方法

[0095] 本文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具有治疗有效量的本文公开的化合物的组合物。

[0096] 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量的本文公开的化合物,由此诱导干细胞分化为软骨细胞。

[0097] 在一方面,本文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包含治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物:



其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹¹、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

m为1、2、3或4;

B为CO₂R⁴、CH₂CO₂H、CH₂CO₂R⁴或任选取代的苯基;

Y为键、 $-(CR^5R^6)-$ 、 $-(CR^7R^8)(CR^9R^{10})-$ 或 $-(CR^7R^8)(CR^9R^{10})X-$;

X为O或 CR^5R^6 ;

R^2 为卤代、 $C(O)R^4$ 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、 SO_2R^4 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 或 $C(=NOR^4)R^4$;

各 R^3 独立地选自H、CN、卤代、 $C(O)R^4$ 、 CO_2H 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、烷基、任选取代的烷氧基、 SO_2R^4 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 和 $C(=NOR^4)R^4$;

或者 R^3 与相邻的 R^3 或与 R^2 一起形成环;

各 R^4 独立地选自H和任选取代的烷基;

各 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自H、卤代、任选取代的烷基、OH、 CO_2R^4 、 NR^4R^{11} 和任选取代的烷氧基;且

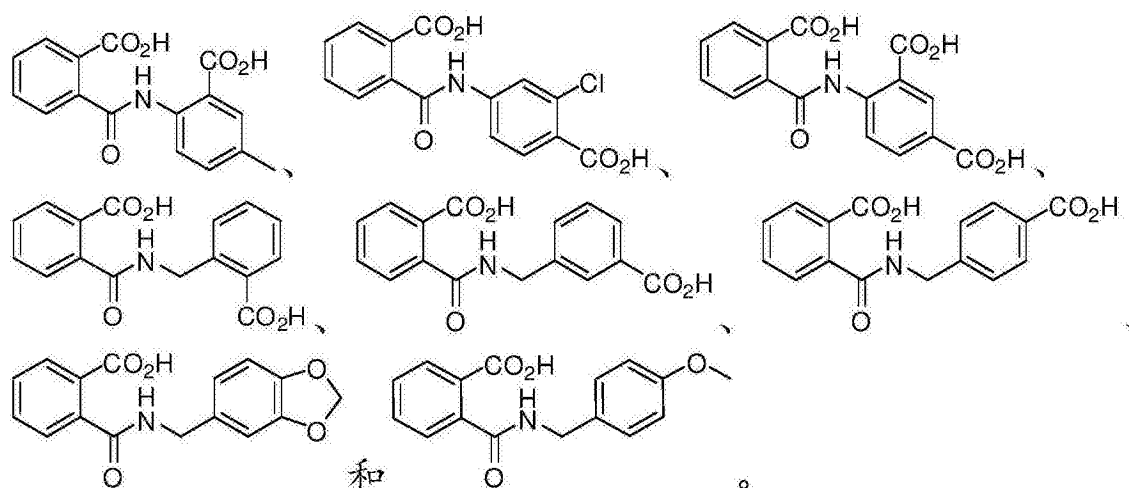
R^{11} 为H、任选取代的烷基、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4R^4$ 或 SO_2R^4 ;

条件是

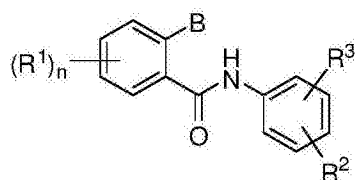
a) 如果Y为键且m为0,则 R^2 选自 $C(O)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 和 $C(=NOR^4)R^4$;且

R^2 不是 $C(O)NH_2$ 、p- CH_2OR^4 、p- $CH(OH)CH_2OH$ 、p- CH_2CH_2OH 或p- $CH_2CH_2CH_2OH$;且

b) 该化合物不选自



[0098] 在另一方面,本文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包含治疗有效量的式Ia化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物:



(式 Ia)

其中

各R¹独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹¹、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

B为CO₂R⁴;

R²为卤代、C(O)R⁴、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、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、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或C(=NOR⁴)R⁴;

各R³独立地选自CN、卤代、C(O)R⁴、CO₂H、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、烷基、任选取代的烷氧基、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、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和C(=NOR⁴)R⁴;

或者R³与相邻的R³或与R²一起形成环;

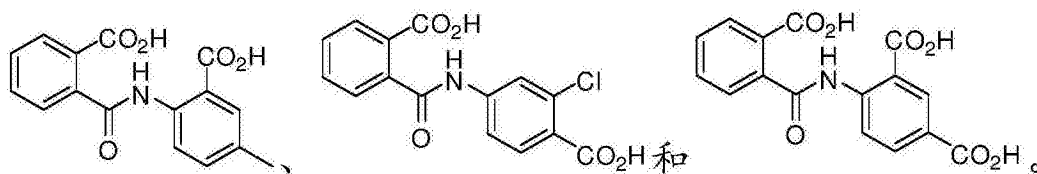
X为0或CR⁵R⁶;

各R⁴独立地选自H和任选取代的烷基;

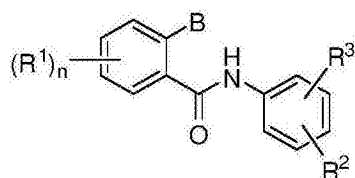
各R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹和R¹⁰独立地选自H、卤代、任选取代的烷基、OH、NR⁴R¹¹和任选取代的烷氧基;且

R¹¹为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴;

条件是该化合物不选自



[0099] 在另一方面,本文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包含治疗有效量的式Ib化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物:



(式 Ib)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹¹、CO₂H或CO₂R⁴;

n 为0、1、2、3或4;

B 为CO₂R⁴;

R^2 为C(O)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)OR⁴、(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)C(O)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴或C(=NOR⁴)R⁴;

R^3 为H;

X 为O或CR⁵R⁶;

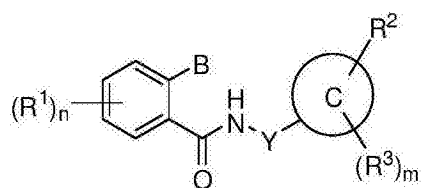
各 R^4 独立地选自H和任选取代的烷基;

各 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自H、卤代、任选取代的烷基、OH、NR⁴R¹¹和任选取代的烷氧基;且

R^{11} 为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴;

条件是如果 n 为0,则 R^2 不是C(O)NH₂、p-CH₂OR⁴、p-CH(OH)CH₂OH、p-CH₂CH₂OH或p-CH₂CH₂CH₂OH。

[0100] 在另一方面,本文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包含治疗有效量的式Ic化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物:



(式 Ic)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹¹、CO₂H或CO₂R⁴;

n 为0、1、2、3或4;

m 为1、2、3或4;

B 为CO₂R⁴;

Y 为-(CR⁵R⁶)-;

C 为芳基或杂芳基;

X为0或 CR^5R^6 ;

R^2 为卤代、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 CO_2R^4 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、 SO_2R^4 、 SO_2NH_2 、 SO_3H 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$ 或 $\text{C}(=\text{NOR}^4)\text{R}^4$;

各 R^3 独立地选自H、CN、卤代、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 CO_2H 、 CO_2R^4 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、 SO_2R^4 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$ 和 $\text{C}(=\text{NOR}^4)\text{R}^4$;

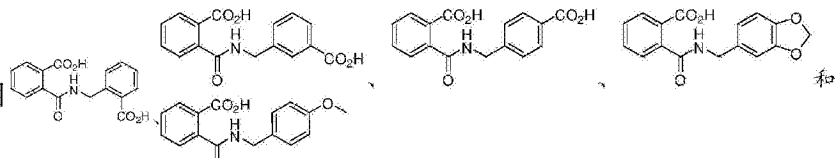
或者 R^3 与相邻的 R^3 或与 R^2 一起形成环;

各 R^4 独立地选自H和任选取代的烷基;

各 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自H、卤代、任选取代的烷基、OH、 CO_2R^4 、 NR^4R^{11} 和任选取代的烷氧基;且

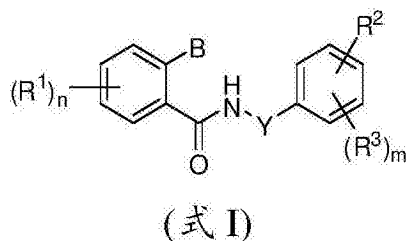
R^{11} 为H、任选取代的烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 或 SO_2R^4 ;

条件是该化合物不选自



和

[0101] 在另一方面,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量的式I化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体:



其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、 NO_2 、 SR^4 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^4$ 、 SO_2R^4 、 NR^4R^{11} 、 CO_2H 或 CO_2R^4 ;

n为0、1、2、3或4;

m为1、2、3或4;

B为 CO_2R^4 、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^3$ 或任选取代的苯基;

Y为键、 $-(\text{CR}^5\text{R}^6)-$ 、 $-(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})-$ 或 $-(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{X}-$;

X为0或 CR^5R^6 ;

R^2 为卤代、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 CO_2R^4 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、 SO_2R^4 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})$

$$\text{OR}^4, \text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8) \text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}, \text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10}) \text{C}(\text{O})\text{R}^4, \text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10}) \text{C}(\text{O})\text{OR}^4, \text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10}) \text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}, (\text{CR}^7\text{R}^8)\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4 \text{或} \text{C}(=\text{NOR}^4)\text{R}^4;$$

各R³独立地选自H、CN、卤代、C(O)R⁴、CO₂H、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、烷基、任选取代的烷氧基、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、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和C(=NOR⁴)R⁴;

或者 R^3 与相邻的 R^3 或与 R^2 一起形成环:

各R⁴独立地选自H和任选取代的烷基；

各R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹和R¹⁰独立地选自H、卤代、任选取代的烷基、OH、CO₂R⁴、NR⁴R¹¹和任选取代的烷氧基；且

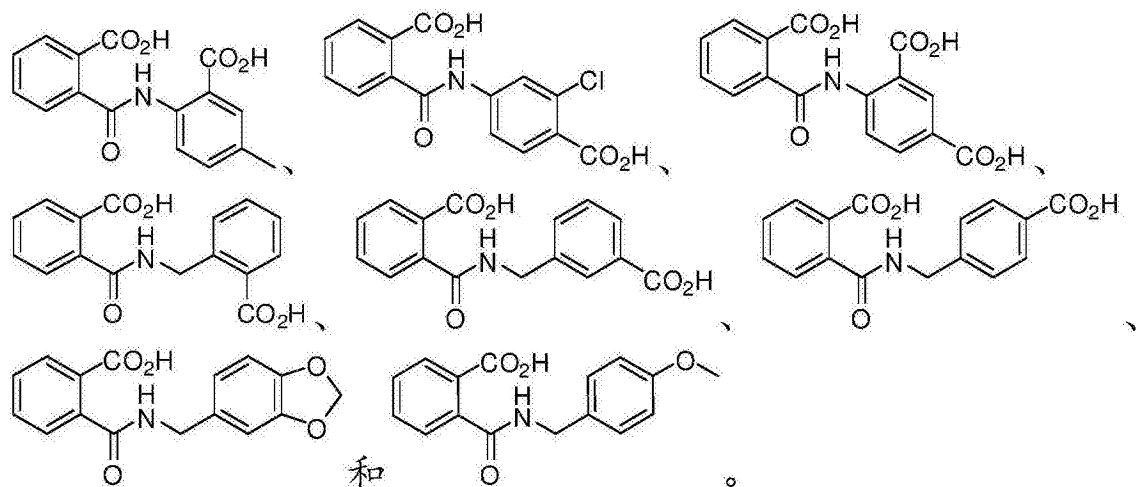
R^{11} 为H、任选取代的烷基、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4R^4$ 或 SO_2R^4 ;

条件是

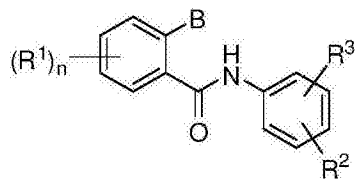
a) 如果Y为键且m为0, 则R²选自C(O)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹¹、X(CR⁷R⁸)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)C(O)NR⁴R¹¹、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(O)R⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(O)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)C(O)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)NR⁴SO₂R⁴和C(=NR⁴)R⁴; 且

R^2 不是 $C(0)NH_2$ 、 $p-CH_2OR^4$ 、 $p-CH(OH)CH_2OH$ 、 $p-CH_2CH_2OH$ 或 $p-CH_2CH_2CH_2OH$ ；且

b) 该化合物不选自



[0102] 在另一方面,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量的式Ia化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体:



(式 Ia)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹¹、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

B为CO₂R⁴;

R²为卤代、C(O)R⁴、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、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、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或C(=NOR⁴)R⁴;

各 R^3 独立地选自CN、卤代、C(O)R⁴、CO₂H、CO₂R⁴、C(O)NR⁴R¹¹、烷基、任选取代的烷氧基、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、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和C(=NOR⁴)R⁴;

或者 R^3 与相邻的 R^3 或与 R^2 一起形成环;

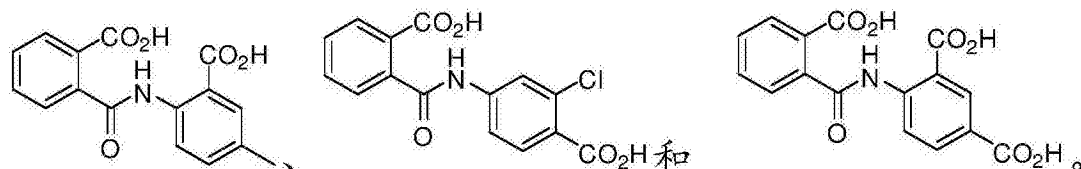
X为O或CR⁵R⁶;

各 R^4 独立地选自H和任选取代的烷基;

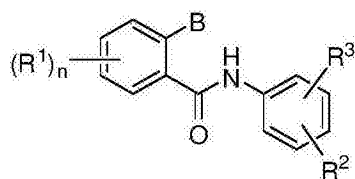
各 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自H、卤代、任选取代的烷基、OH、NR⁴R¹¹和任选取代的烷氧基;且

R^{11} 为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴;

条件是该化合物不选自



[0103] 在另一方面,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量的式Ib化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体:



(式 Ib)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NR⁴R¹¹、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

B为CO₂R⁴;

R²为C(O)NR⁴R¹¹、(CR⁷R⁸)OR⁴、(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)OR⁴、X(CR⁷R⁸)(CR⁹R¹⁰)

NR^4R^{11} 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$ 或 $\text{C}(=\text{NOR}^4)\text{R}^4$;

R^3 为H;

X为O或 CR^5R^6 ;

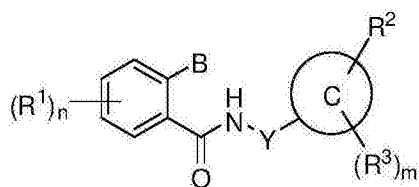
各 R^4 独立地选自H和任选取代的烷基;

各 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自H、卤代、任选取代的烷基、OH、 NR^4R^{11} 和任选取代的烷氧基;且

R^{11} 为H、任选取代的烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 或 SO_2R^4 ;

条件是如果n为4且 R^1 为H,则 R^2 不是 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{p-CH}_2\text{OR}^4$ 、 $\text{p-CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{p-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $\text{p-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。

[0104] 在另一方面,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量的式Ic化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体:



(式 Ic)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、 NO_2 、 SR^4 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^4$ 、 SO_2R^4 、 NR^4R^{11} 、 CO_2H 或 CO_2R^4 ;

n为0、1、2、3或4;

m为1、2、3或4;

B为 CO_2R^4 ;

Y为 $-(\text{CR}^5\text{R}^6)-$;

C为芳基或杂芳基;

X为O或 CR^5R^6 ;

R^2 为卤代、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 CO_2R^4 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、 SO_2R^4 、 SO_2NH_2 、 SO_3H 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$ 或 $\text{C}(=\text{NOR}^4)\text{R}^4$;

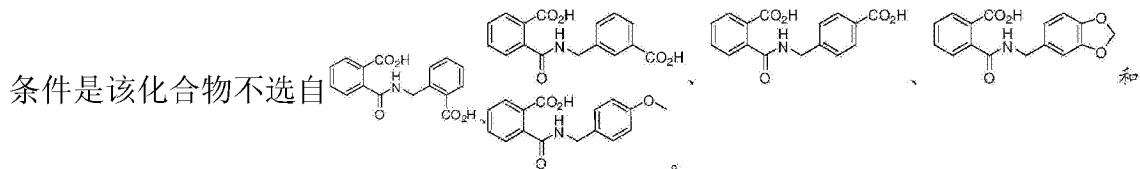
各 R^3 独立地选自H、CN、卤代、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 CO_2H 、 CO_2R^4 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、 SO_2R^4 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{X}(\text{CR}^7\text{R}^8)(\text{CR}^9\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^7\text{R}^8)\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$ 和 $\text{C}(=\text{NOR}^4)\text{R}^4$

或者 R^3 与相邻的 R^3 或与 R^2 一起形成环；

各 R^4 独立地选自H和任选取代的烷基；

各 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自H、卤代、任选取代的烷基、OH、 CO_2R^4 、 NR^4R^{11} 和任选取代的烷氧基；且

R^{11} 为H、任选取代的烷基、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4R^4$ 或 SO_2R^4 ；



[0105] 在式I或Ia化合物的上文或下文描述的一些实施方案中：

R^2 为卤代、 $C(O)R^4$ 、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 或 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 或 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ ；且

各 R^3 独立地选自CN、卤代、 $C(O)R^4$ 、 CO_2H 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、烷基或任选取代的烷氧基；

或者 R^3 与相邻的 R^3 或与 R^2 一起形成环。

[0106] 在式I或Ia化合物的上文或下文描述的某些实施方案中：

R^2 为F、Cl、 $C(O)CH_3$ 、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、 OEt 、 OPr 、 OCF_3 、 OCF_2 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 或 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 或 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ ；且

各 R^3 独立地选自CN、F、Cl、 $C(O)CH_3$ 、 CO_2H 、 $C(O)NH_2$ 、 CH_3 、 OCF_3 或 OCH_3 ；

或者 R^3 与相邻的 R^3 或与 R^2 一起形成环。

在某些实施方案中， R^3 独立地选自CN、F、Cl、 $C(O)CH_3$ 或 CO_2H 。在某些实施方案中， R^3 为CN或 CO_2H 。在某些实施方案中， R^2 为F、Cl、 $C(O)CH_3$ 、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、 OEt 、 OPr 、 OCF_3 或 $CH_2CH_2CH_2OH$ 。在某些实施方案中， R^2 为 $CH_2CH_2CH_2OH$ 。在某些实施方案中， R^3 与相邻的 R^3 或与 R^2 一起形成环。

[0107] 在某些实施方案中， R^2 为 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 或 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ ；且各 R^3 独立地选自CN、F、Cl、 $C(O)CH_3$ 、 CO_2H 、 $C(O)NH_2$ 、 CH_3 、 OCF_3 或 OCH_3 。在某些实施方案中， R^2 为F、Cl、 $C(O)CH_3$ 、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、 OEt 、 OPr 、 OCF_3 或 $CH_2CH_2CH_2OH$ ；且 R^3 独立地选自CN、F、Cl、 $C(O)CH_3$ 或 CO_2H 。在某些实施方案中， R^2 为F、Cl、 $C(O)CH_3$ 、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、 OEt 、 OPr 、 OCF_3 或 $CH_2CH_2CH_2OH$ ；且 R^3 独立地选自CN或 CO_2H 。在某些实施方案中， R^2 为 $CH_2CH_2CH_2OH$ 且 R^3 独立地选自CN、F、Cl、 $C(O)CH_3$ 或 CO_2H 。

[0108] 在式I化合物的上文或下文描述的一些实施方案中：

R^2 为卤代、 $C(O)R^4$ 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、 SO_2R^4 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 或 $C(=NOR^4)R^4$ ；且

各 R^3 独立地选自CN、卤代、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、烷基、任选取代的烷氧基、 SO_2R^4 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 和 $C(=NOR^4)R^4$ 。

[0109] 在式Ia化合物的上文或下文描述的一些实施方案中：

R^2 为卤代、 $C(O)R^4$ 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、 SO_2R^4 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 或 $C(=NOR^4)R^4$ ；且

各 R^3 独立地选自CN、卤代、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、烷基、任选取代的烷氧基、 SO_2R^4 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 和 $C(=NOR^4)R^4$ 。

[0110] 在式Ib化合物的上文或下文描述的一些实施方案中：

R^2 为 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 或 $C(=NOR^4)R^4$ ；且

R^3 为H。

在某些实施方案中， R^2 为 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})NR^4R^{11}$ 或 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 。在某些实施方案中， R^2 为 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2CHCH_3OH 、 $CHCH_3CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2CHCH_3OH$ 、 $C(CH_3)_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 或 $OCH_2CH_2NH_2$ 。在某些实施方案中， R^2 为 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 或 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 。在某些实施方案中， R^2 为 $CH_2C(O)CH_3$ 、 $CH_2C(O)NH_2$ 、 $CH_2CH_2C(O)CH_3$ 或 $CH_2CH_2C(O)NH_2$ 。

[0111] 在式Ic化合物的上文或下文描述的一些实施方案中，C为芳基。在某些实施方案中，C为苯基。在某些实施方案中，C为萘基。

[0112] 在式Ic化合物的上文或下文描述的一些实施方案中，C为杂芳基。在某些实施方案中，C为吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基。在某些实施方案中，C为吡啶基。在某些实施方案中，C为嘧啶基。在某些实施方案中，C为哒嗪基。在某些实施方案中，C为5元杂芳基环。在某些实施方案中，C为噻吩、苯并呋喃、吡咯、噻唑、咪唑、噁唑、吡唑或三唑。

[0113] 在式Ic化合物的上文或下文描述的一些实施方案中：

R^2 为卤代、 $C(O)R^4$ 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、 SO_2R^4 、 SO_2NH_2 、 SO_3H 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 或 $C(=NOR^4)R^4$ ；且

各 R^3 独立地选自H、CN、卤代、 $C(O)R^4$ 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、 SO_2R^4 、 $(CR^7R^8)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)R^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)OR^4$ 、 $X(CR^7R^8)(CR^9R^{10})C(O)NR^4R^{11}$ 、 $(CR^7R^8)NR^4SO_2R^4$ 和 $C(=NOR^4)R^4$ ；

条件是如果 $n=0$ 且C为苯基， R^2 不是 CO_2H 或 $p-OCH_3$ 。

[0114] 在式Ic化合物的上文或下文描述的一些实施方案中：

R^2 为卤代、 $C(O)R^4$ 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、 SO_2NH_2 、 SO_3H 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 或 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ ；且

各 R^3 独立地选自H、CN、卤代、 CO_2H 或卤代烷基。

[0115] 在式Ic化合物的上文或下文描述的某些实施方案中：

R^2 为Cl、F、 $C(O)CH_3$ 、 CO_2H 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、 CH_3 、任选取代的烷氧基、 CF_3 、 SO_2NH_2 、 SO_3H 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 或 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ ；且

各 R^3 独立地选自H、CN、Cl、F、 CO_2H 或 CF_3 。

在某些实施方案中， R^2 为Cl、F、 $C(O)CH_3$ 、 CO_2H 、 CH_3 、 OCH_3 、 CF_3 ；且各 R^3 独立地选自H、CN或 CO_2H 。在某些实施方案中， R^2 为 $CH_2C(O)NH_2$ 、 $CH_2C(O)CH_3$ 、 $CH_2C(O)OH$ 、 $CH_2CH_2C(O)OH$ 或 $CH_2CH_2C(O)NH_2$ 。在某些实施方案中， R^2 为 CO_2H 。在某些实施方案中， R^2 为 CO_2H 且各 R^3 独立地选自H、CN、Cl、F或 CF_3 。

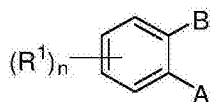
[0116] 在式Ic化合物的上文或下文描述的某些实施方案中：

R^2 为Cl、F、 $C(O)CH_3$ 、 CO_2H 、 $C(O)NR^4R^{11}$ 、 CH_3 、任选取代的烷氧基、 CF_3 、 SO_2NH_2 、 SO_3H 、 $(CR^7R^8)C(O)R^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 、 $(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ 、 $X(CR^7R^8)C(O)OR^4$ 或 $X(CR^7R^8)C(O)NR^4R^{11}$ ；且

各 R^3 独立地选自H、CN或 CO_2H 。

在某些实施方案中， R^2 为 $CH_2C(O)NH_2$ 、 $CH_2C(O)CH_3$ 、 $CH_2C(O)OH$ 、 $CH_2CH_2C(O)OH$ 或 $CH_2CH_2C(O)NH_2$ ；且各 R^3 独立地选自H、CN或 CO_2H 。

[0117] 在一方面，本文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包含治疗有效量的式II化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物：



(式 II)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、 NO_2 、 SR^4 、 $S(O)R^4$ 、 SO_2R^4 、 NHR^5 、 NR^4R^5 、 CO_2H 或 CO_2R^4 ；

n 为0、1、2、3或4；

B为 $NHC(O)R^2$ 、 $NR^3C(O)R^2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^2$ 、 $NHC(O)NR^2R^4$ 、 $NR^3C(O)NH_2$ 、 $NR^3C(O)NHR^2$ 、 $NR^3C(O)NR^2R^4$ 、 $NHC(O)OR^2$ 、 $NR^3C(O)OR^2$ 、 $NHSO_2R^3$ 、 $NR^3SO_2R^3$ 、 $NHSO_2R^4$ 、 $NR^3SO_2R^4$ 、 $NHSO_2NH_2$ 、 $NHSO_2NHR^2$ 、 $NHSO_2NR^2R^4$ 、 $NR^3SO_2NH_2$ 、 $NR^3SO_2NHR^2$ 或 $NR^3SO_2NR^2R^4$ ；

各 R^2 和 R^4 独立地为任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基或任选取代的烷基；

R^3 为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基；

R^5 为H、任选取代的烷基、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4R^4$ 或 SO_2R^4 ；

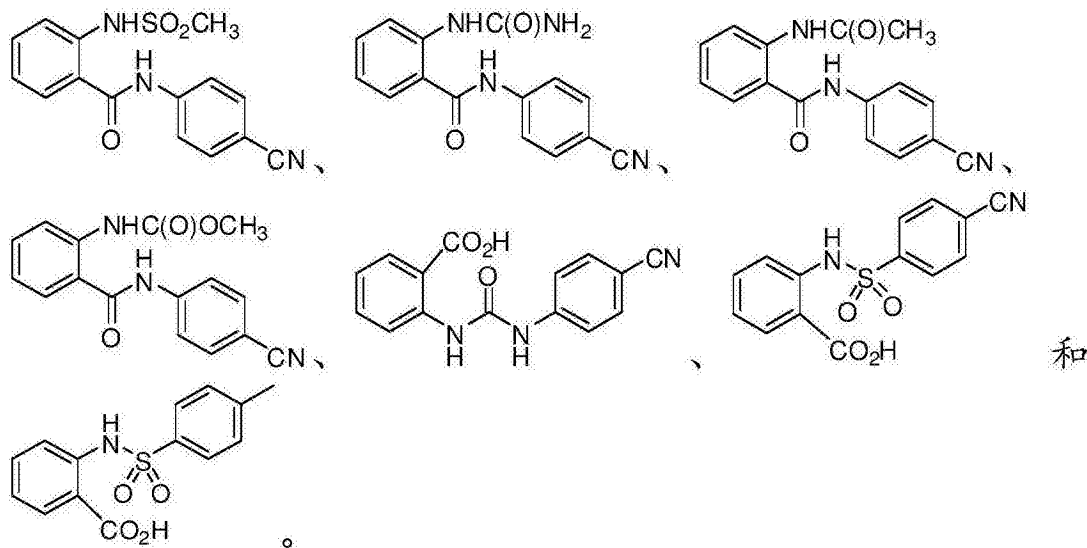
A为 CO_2H 、 CO_2R^3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^2$ 、 $C(O)NR^2R^4$ 或 $SO_2NR^aR^b$ ；且

各 R^a 和 R^b 独立地为任选取代的烷基或者与它们所连接的N一起形成环；

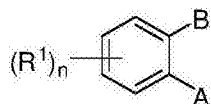
条件是

a) 如果B为NHC(O)R²或NR³C(O)R², 则A不是CO₂H; 且

b) 该化合物不选自



[0118] 在另一方面, 本文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包含治疗有效量的式IIa化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物:



(式 IIa)

其中

各R¹独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

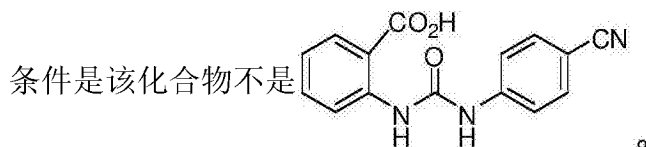
B为NHC(O)NH₂、NHC(O)NHR²、NHC(O)NR²R⁴、NR³C(O)NH₂、NR³C(O)NHR²或NR³C(O)NR²R⁴;

各R²和R⁴独立地为任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基或任选取代的烷基;

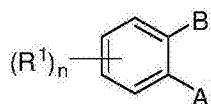
R³为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基;

R⁵为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴; 且

A为CO₂H或CO₂R³;



[0119] 在另一方面, 本文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包含治疗有效量的式IIb化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物:



(式 IIb)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴;

n 为0、1、2、3或4;

B 为NHC(O)R²或NR³C(O)R²;

R²为任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基或任选取代的烷基;

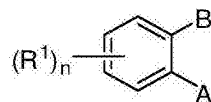
R³为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基;

R⁵为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴;

A 为SO₂NR^aR^b;且

各R^a和R^b独立地为任选取代的烷基或者与它们所连接的N一起形成环。

[0120] 在另一方面,本文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包含治疗有效量的式IIc化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物:



(式 IIc)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴;

n 为0、1、2、3或4;

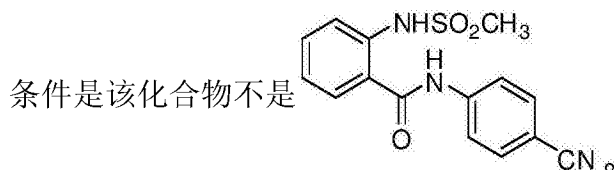
B 为NHSO₂R³、NR³SO₂R³、NHSO₂R⁴、NR³SO₂R⁴、NHSO₂NH₂、NHSO₂NHR²、NHSO₂NR²R⁴、NR³SO₂NH₂、NR³SO₂NHR²或NR³SO₂NR²R⁴;

各R²和R⁴独立地为任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基或任选取代的烷基;

各R³独立地为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基;

R⁵为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴;且

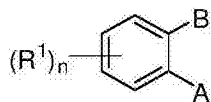
A 为C(O)NHR²或C(O)NR²R⁴;



条件是该化合物不是

[0121] 在另一方面,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量的式II化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、

前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体：



(式 II)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴；

n为0、1、2、3或4；

B为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、NHSO₂R³、NR³SO₂R³、NHSO₂R⁴、NR³SO₂R⁴、NHSO₂NH₂、NHSO₂NHR²、NHSO₂NR²R⁴、NR³SO₂NH₂、NR³SO₂NHR²或NR³SO₂NR²R⁴；

各 R^2 和 R^4 独立地为任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基或任选取代的烷基；

R^3 为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基；

R^5 为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴；

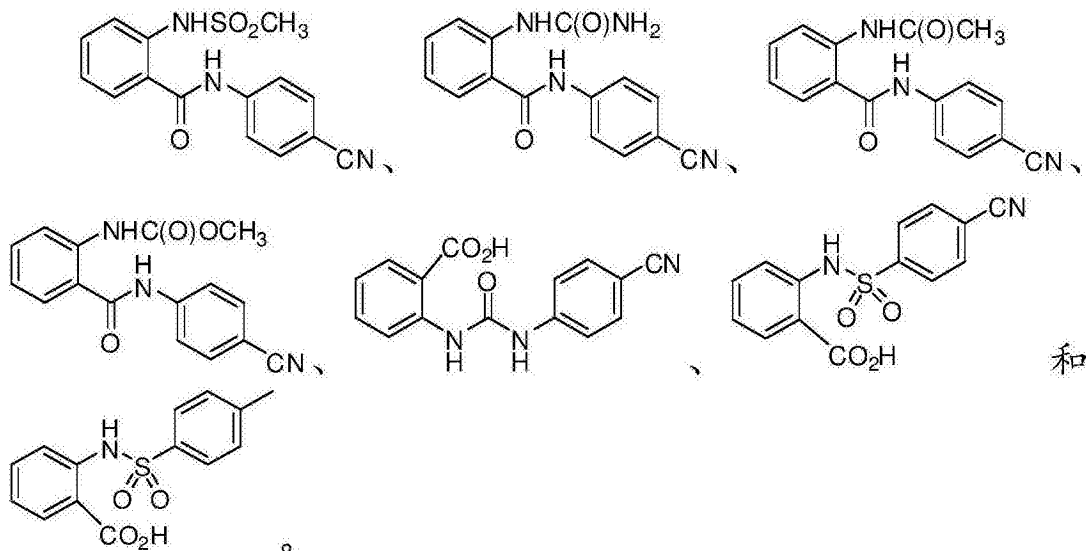
A为CO₂H、CO₂R³、C(O)NH₂、C(O)NHR²、C(O)NR²R⁴或SO₂NR^aR^b；且

各 R^a 和 R^b 独立地为任选取代的烷基或者与它们所连接的N一起形成环；

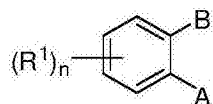
条件是

a) 如果B为NHC(O)R²或NR³C(O)R²，则A不是CO₂H；且

b) 该化合物不选自



[0122] 在另一方面，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量的式IIa化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体：



(式 IIa)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

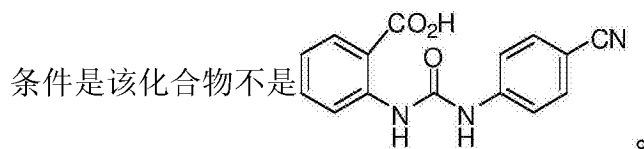
B为NHC(O)NH₂、NHC(O)NHR²、NHC(O)NR²R⁴、NR³C(O)NH₂、NR³C(O)NHR²或NR³C(O)NR²R⁴;

各 R^2 和 R^4 独立地为任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基或任选取代的烷基;

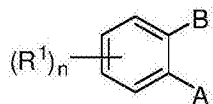
R^3 为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基;

R^5 为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴;且

A为CO₂H或CO₂R³;



[0123] 在另一方面,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量的式IIb化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体:



(式 IIb)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴;

n为0、1、2、3或4;

B为NHC(O)R²或NR³C(O)R²;

R^2 为任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基或任选取代的烷基;

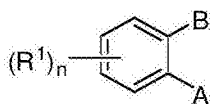
R^3 为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基;

R^5 为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴;

A为SO₂NR^aR^b;且

各 R^a 和 R^b 独立地为任选取代的烷基或者与它们所连接的N一起形成环。

[0124] 在另一方面,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量的式IIc化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体:



(式 IIc)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H或CO₂R⁴;

n 为0、1、2、3或4;

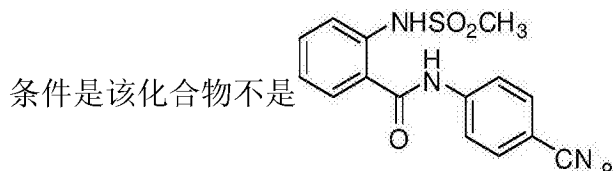
B 为NHSO₂R³、NR³SO₂R³、NHSO₂R⁴、NR³SO₂R⁴、NHSO₂NH₂、NHSO₂NHR²、NHSO₂NR²R⁴、NR³SO₂NH₂、NR³SO₂NHR²或NR³SO₂NR²R⁴;

各 R^2 和 R^4 独立地为任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基或任选取代的烷基;

各 R^3 独立地为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基;

R^5 为H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴或SO₂R⁴;且

A 为C(O)NHR²或C(O)NR²R⁴;



[0125] 在式IIa化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, B 为NHC(O)NHR²、NHC(O)NR²R⁴、NR³C(O)NHR²或NR³C(O)NR²R⁴。在某些实施方案中, B 为NHC(O)NHR²或NR³C(O)NHR²。在某些实施方案中, B 为NHC(O)NR²R⁴或NR³C(O)NR²R⁴。在某些实施方案中, B 为NHC(O)NHR²。

[0126] 在式IIa化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, B 为NHC(O)NHR²、NHC(O)NR²R⁴、NR³C(O)NHR²或NR³C(O)NR²R⁴;且 A 为CO₂H。在某些实施方案中, B 为NHC(O)NHR²或NR³C(O)NHR²;且 A 为CO₂H。在某些实施方案中, B 为NHC(O)NHR²且 A 为CO₂H。在某些实施方案中, B 为NHC(O)NHR²且 A 为CO₂H,其中 R^2 为任选取代的苯基。

[0127] 在式IIa化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, B 为NHC(O)NHR²、NHC(O)NR²R⁴、NR³C(O)NHR²或NR³C(O)NR²R⁴;且 A 为CO₂R³。在某些实施方案中, B 为NHC(O)NHR²或NR³C(O)NHR²;且 A 为CO₂R³。在某些实施方案中, B 为NHC(O)NHR²且 A 为CO₂R³。在某些实施方案中, B 为NHC(O)NHR²且 A 为CO₂R³,其中 R^2 为任选取代的苯基。

[0128] 在式IIa化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, R^2 为任选取代的苯基。在某些实施方案中, R^2 的苯基为双取代的。在某些实施方案中, R^2 的苯基为单取代的。在某些实施方案中, R^2 的苯基上的取代独立地选自任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、卤代、CN、CO₂H、氨基、单烷基胺、二烷基胺、单芳基胺、烷基芳基胺、环烷基、羟基、C(O)-(任选取代的烷基)、C(O)NH₂、C(O)NH-(任选取代的烷基)、烷基硫醚、烷基亚砷、烷基砷、C(O)-(任选取代的芳基)、C(O)NH-(任选取代的芳基)、芳基硫醚、芳基亚砷或芳基砷。在某些实施方案中, R^2 的苯基上的取代独立地选自F、Cl、CO₂H、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH和CH₂CH₂CH₂OH。在某些实施方案中, R^2 的苯基上的双取代由CN和选自F、Cl、CO₂H、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH和CH₂CH₂CH₂OH的基团组成。在某些实施方案中,

R²的苯基上的双取代由CO₂H和选自F、Cl、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH和CH₂CH₂CH₂OH的基团组成。在某些实施方案中，R²的苯基上的双取代由CH₂CH₂CH₂OH和选自F、Cl、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH和CO₂H的基团组成。

[0129] 在式IIa化合物的上文或下文描述的一些实施方案中，R²为任选取代的萘基。

[0130] 在式IIa化合物的上文或下文描述的一些实施方案中，R²为任选取代的杂芳基。在某些实施方案中，R²为任选取代的吡啶基、任选取代的嘧啶基、任选取代的哒嗪基或任选取代的吡嗪基。在某些实施方案中，R²为任选取代的5元杂芳基环。在某些实施方案中，该5元杂芳基环为噻吩、苯并呋喃、吡咯、噻唑、咪唑、噁唑、吡唑或三唑。在某些实施方案中，R²为任选取代的双环杂芳基。在某些实施方案中，该双环杂芳基为苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噁唑、吲唑、喹啉或茚啉。

[0131] 在式IIb化合物的上文或下文描述的一些实施方案中，B为NHC(O)R²。在某些实施方案中，B为NHC(O)R²且R²为任选取代的苯基。在某些实施方案中，B为NHC(O)R²且R²为任选取代的杂芳基。

[0132] 在式IIb化合物的上文或下文描述的一些实施方案中，B为NR³C(O)R²。在某些实施方案中，R³为任选取代的烷基。

[0133] 在式IIb化合物的上文或下文描述的一些实施方案中，各R^a和R^b独立地为任选取代的烷基。在某些实施方案中，各R^a和R^b独立地为烷基。在式IIb化合物的上文或下文描述的一些实施方案中，R^a和R^b与它们所连接的N一起形成环。在某些实施方案中，该环为吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、氮杂环丁基、氮丙啶基、氮杂环庚基、高哌嗪基或哌嗪基。

[0134] 在式IIb化合物的上文或下文描述的一些实施方案中，R²为任选取代的苯基。在某些实施方案中，R²的苯基为双取代的。在某些实施方案中，R²的苯基为单取代的。在某些实施方案中，R²的苯基上的取代独立地选自任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、卤代、CN、CO₂H、氨基、单烷基胺、二烷基胺、单芳基胺、烷基芳基胺、环烷基、羟基、C(O)-(任选取代的烷基)、C(O)NH₂、C(O)NH-(任选取代的烷基)、烷基硫醚、烷基亚砷、烷基砷、C(O)-(任选取代的芳基)、C(O)NH-(任选取代的芳基)、芳基硫醚、芳基亚砷或芳基砷。在某些实施方案中，R²的苯基上的取代独立地选自F、Cl、CO₂H、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH和CH₂CH₂CH₂OH。在某些实施方案中，R²的苯基上的双取代由CN和选自F、Cl、CO₂H、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH和CH₂CH₂CH₂OH的基团组成。在某些实施方案中，R²的苯基上的双取代由CO₂H和选自F、Cl、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH和CH₂CH₂CH₂OH的基团组成。在某些实施方案中，R²的苯基上的双取代由CH₂CH₂CH₂OH和选自F、Cl、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH和CO₂H的基团组成。

[0135] 在式IIb化合物的上文或下文描述的一些实施方案中，R²为任选取代的萘基。

[0136] 在式IIb化合物的上文或下文描述的一些实施方案中，R²为任选取代的杂芳基。在某些实施方案中，R²为任选取代的吡啶基、任选取代的嘧啶基、任选取代的哒嗪基或任选取代的吡嗪基。在某些实施方案中，R²为任选取代的5元杂芳基环。在某些实施方案中，该5元杂芳基环为噻吩、苯并呋喃、吡咯、噻唑、咪唑、噁唑、吡唑或三唑。在某些实施方案中，R²为任选取代的双环杂芳基。在某些实施方案中，该双环杂芳基为苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噁唑、吲唑、喹啉或茚啉。

[0137] 在式IIc化合物的上文或下文描述的一些实施方案中，B为NHSO₂R³、NR³SO₂R³、

NHSO₂R⁴或NR³SO₂R⁴。在某些实施方案中,B为NHSO₂R³或NR³SO₂R³。在某些实施方案中,B为NHSO₂R³。在某些实施方案中,R³为任选取代的烷基。在某些实施方案中,R³为烷基。在某些实施方案中,R³为CH₃。在某些实施方案中,B为NHSO₂R⁴或NR³SO₂R⁴。在某些实施方案中,R⁴为任选取代的苯基。在某些实施方案中,R⁴为任选取代的萘基。在某些实施方案中,R⁴为任选取代的杂芳基。在某些实施方案中,R⁴为任选取代的杂环基。

[0138] 在式IIc化合物的上文或下文描述的一些实施方案中,B为NHSO₂R³、NR³SO₂R³、NHSO₂R⁴或NR³SO₂R⁴且A为C(O)NHR²。在某些实施方案中,B为NHSO₂R³或NR³SO₂R³且A为C(O)NHR²。在某些实施方案中,B为NHSO₂R³且A为C(O)NHR²。在某些实施方案中,B为NHSO₂R³且A为C(O)NHR²,其中R³为任选取代的烷基。在某些实施方案中,B为NHSO₂R³且A为C(O)NHR²,其中R³为任选取代的烷基且R²为任选取代的苯基。在某些实施方案中,B为NHSO₂R³且A为C(O)NHR²,其中R³为任选取代的烷基且R²为任选取代的杂芳基。

[0139] 在式IIc化合物的上文或下文描述的一些实施方案中,B为NHSO₂R³、NR³SO₂R³、NHSO₂R⁴或NR³SO₂R⁴且A为C(O)NR²R⁴。在某些实施方案中,B为NHSO₂R³或NR³SO₂R³且A为C(O)NR²R⁴。在某些实施方案中,B为NHSO₂R³且A为C(O)NR²R⁴。在某些实施方案中,B为NHSO₂R³且A为C(O)NR²R⁴,其中R³为任选取代的烷基。在某些实施方案中,B为NHSO₂R³且A为C(O)NR²R⁴,其中R³为任选取代的烷基且R²为任选取代的苯基。在某些实施方案中,B为NHSO₂R³且A为C(O)NR²R⁴,其中R³为任选取代的烷基且R²为任选取代的杂芳基。

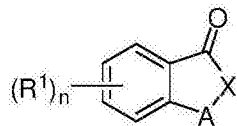
[0140] 在式IIc化合物的上文或下文描述的一些实施方案中,B为NHSO₂NH₂、NHSO₂NHR²、NHSO₂NR²R⁴、NR³SO₂NH₂、NR³SO₂NHR²或NR³SO₂NR²R⁴。在某些实施方案中,B为NHSO₂NH₂、NHSO₂NHR²、NHSO₂NR²R⁴、NR³SO₂NH₂、NR³SO₂NHR²或NR³SO₂NR²R⁴且A为C(O)NHR²。在某些实施方案中,B为NHSO₂NH₂、NHSO₂NHR²、NHSO₂NR²R⁴、NR³SO₂NH₂、NR³SO₂NHR²或NR³SO₂NR²R⁴且A为C(O)NR²R⁴。

[0141] 在式IIc化合物的上文或下文描述的一些实施方案中,A为C(O)NHR²。在式IIc化合物的上文或下文描述的一些实施方案中,A为C(O)NR²R⁴。在某些实施方案中,R²为任选取代的苯基。在某些实施方案中,R²的苯基为双取代的。在某些实施方案中,R²的苯基为单取代的。在某些实施方案中,R²的苯基上的取代独立地选自任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、卤代、CN、CO₂H、氨基、单烷基胺、二烷基胺、单芳基胺、烷基芳基胺、环烷基、羟基、C(O)-(任选取代的烷基)、C(O)NH₂、C(O)NH-(任选取代的烷基)、烷基硫醚、烷基亚砜、烷基砜、C(O)-(任选取代的芳基)、C(O)NH-(任选取代的芳基)、芳基硫醚、芳基亚砜或芳基砜。在某些实施方案中,R²的苯基上的取代独立地选自F、Cl、CO₂H、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH和CH₂CH₂CH₂OH。在某些实施方案中,R²的苯基上的双取代由CN和选自F、Cl、CO₂H、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH和CH₂CH₂CH₂OH的基团组成。在某些实施方案中,R²的苯基上的双取代由CO₂H和选自F、Cl、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH和CH₂CH₂CH₂OH的基团组成。在某些实施方案中,R²的苯基上的双取代由CH₂CH₂CH₂OH和选自F、Cl、CN、OCH₃、C(O)CH₃、CF₃、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH和CO₂H的基团组成。在某些实施方案中,R²为任选取代的萘基。

[0142] 在式IIc化合物的上文或下文描述的一些实施方案中,R²为任选取代的杂芳基。在某些实施方案中,R²为任选取代的吡啶基、任选取代的嘧啶基、任选取代的哒嗪基或任选取代的吡嗪基。在某些实施方案中,R²为任选取代的5元杂芳基环。在某些实施方案中,该5元

杂芳基环为噻吩、苯并呋喃、吡咯、噻唑、咪唑、噁唑、吡唑或三唑。在某些实施方案中, R^2 为任选取代的双环杂芳基。在某些实施方案中, 该双环杂芳基为苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噁唑、吲唑、喹啉或萘啶。

[0143] 在另一方面, 本文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包含治疗有效量的式III化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物:



(式 III)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H 或 CO₂R⁴;

n 为 0、1、2、3 或 4;

X 为 O、NH 或 NR⁶;

A 为 C(O)、CH₂ 或 CH-CR³R⁴-C(O)R²;

R^2 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

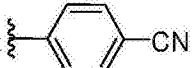
各 R^3 和 R^4 独立地为 H 或任选取代的烷基;

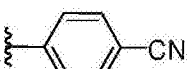
R^5 为 H、任选取代的烷基、C(O)R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NR⁴R⁴ 或 SO₂R⁴; 且

R^6 为任选取代的苯基;

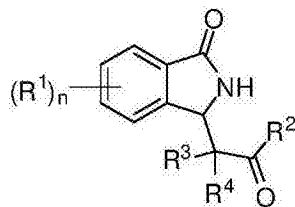
条件是

a) 如果 A 为 CH-CR³R⁴-C(O)R², 则 X 为 O 或 NH;

b) 如果 n 为 0, A 为 CHCH₂C(O)R² 且 X 为 O, 则 R^2 不是  或 ; 且

c) 如果 A 为 C(O) 或 CH₂, 则 X 为 NR⁶ 且 R^6 不是  或 .

[0144] 在另一方面, 本文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包含治疗有效量的式IIIa化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物:



(式 IIIa)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、NO₂、SR⁴、S(O)R⁴、SO₂R⁴、NHR⁵、NR⁴R⁵、CO₂H 或 CO₂R⁴;

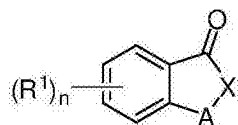
n 为0、1、2、3或4；

R^2 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

各 R^3 和 R^4 独立地为H或任选取代的烷基；且

R^5 为H、任选取代的烷基、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4R^4$ 或 SO_2R^4 。

[0145] 在另一方面，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量的式III化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体：



(式 III)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、 NO_2 、 SR^4 、 $S(O)R^4$ 、 SO_2R^4 、 NHR^5 、 NR^4R^5 、 CO_2H 或 CO_2R^4 ；

n 为0、1、2、3或4；

X 为O、NH或 NR^6 ；

A 为 $C(O)$ 、 CH_2 或 $CH-CR^3R^4-C(O)R^2$ ；

R^2 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

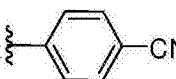
各 R^3 和 R^4 独立地为H或任选取代的烷基；

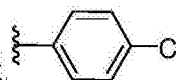
R^5 为H、任选取代的烷基、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NR^4R^4$ 或 SO_2R^4 ；且

R^6 为任选取代的苯基；

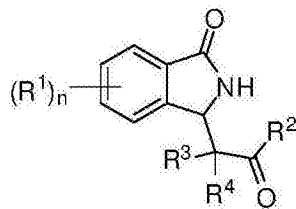
条件是

d) 如果 A 为 $CH-CR^3R^4-C(O)R^2$ ，则 X 为O或NH；

e) 如果 n 为0， A 为 $CHCH_2C(O)R^2$ 且 X 为O，则 R^2 不是  或 ；且

如果 A 为 $C(O)$ 或 CH_2 ，则 X 为 NR^6 且 R^6 不是  或 。

[0146] 在另一方面，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量的式IIIa化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体：



(式 IIIa)

其中

各 R^1 独立地为卤代、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、CN、 NO_2 、

SR^4 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^4$ 、 SO_2R^4 、 NHR^5 、 NR^4R^5 、 CO_2H 或 CO_2R^4 ;

n 为0、1、2、3或4;

R^2 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

各 R^3 和 R^4 独立地为H或任选取代的烷基;且

R^5 为H、任选取代的烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 或 SO_2R^4 。

[0147] 在式III化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, X 为 NR^6 且 A 为 $\text{C}(\text{O})$ 。在式III化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, X 为 NR^6 且 A 为 CH_2 。在式III化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, X 为 O 且 A 为 $\text{CH}-\text{CR}^3\text{R}^4-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 。在式III化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, X 为 NH 且 A 为 $\text{CH}-\text{CR}^3\text{R}^4-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 。

[0148] 在式III或IIIa化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, R^3 和 R^4 均为氢。在式III或IIIa化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, R^3 为任选取代的烷基且 R^4 为氢。在式III或IIIa化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, R^3 和 R^4 独立地为任选取代的烷基。

[0149] 在式III或IIIa化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, R^2 为杂芳基。在某些实施方案中, R^2 为任选取代的任选取代的吡啶基、任选取代的嘧啶基、任选取代的哒嗪基或任选取代的吡嗪基。在某些实施方案中, R^2 为5元杂芳基。在某些实施方案中,该5元杂芳基为噻吩、苯并呋喃、吡咯、噻唑、咪唑、噁唑、吡唑或三唑。在某些实施方案中, R^2 为双环杂芳基。在某些实施方案中,该双环杂芳基为苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噁唑、吲唑、喹啉或萘啶。

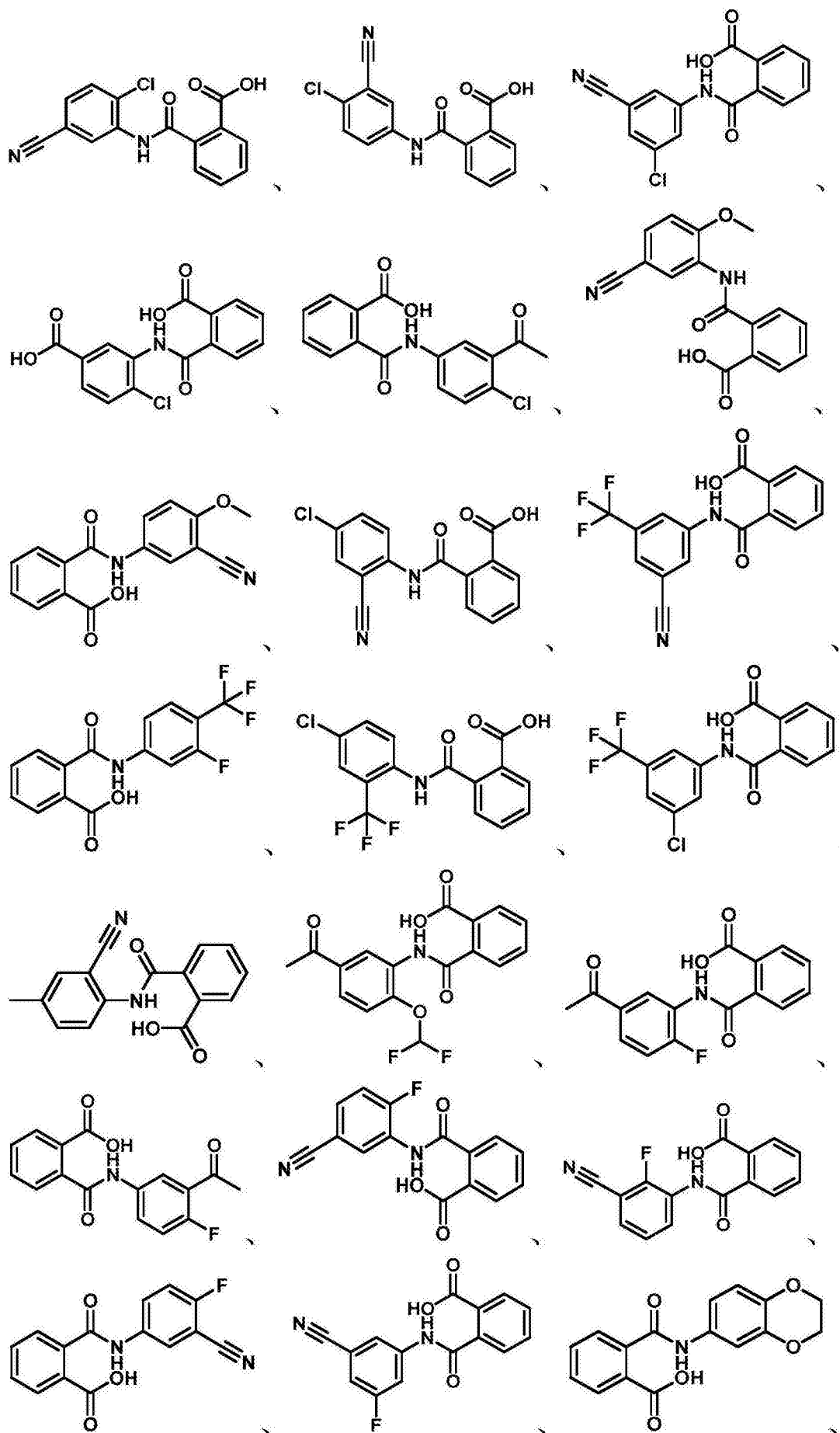
[0150] 在式III或IIIa化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, R^2 为苯基。在某些实施方案中, R^2 的苯基为双取代的。在某些实施方案中, R^2 的苯基为单取代的。在某些实施方案中, R^2 的苯基上的取代独立地选自任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳氧基、卤代、 CN 、 CO_2H 、氨基、单烷基胺、二烷基胺、单芳基胺、烷基芳基胺、环烷基、羟基、 $\text{C}(\text{O})-$ (任选取代的烷基)、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ (任选取代的烷基)、烷基硫醚、烷基亚砷、烷基砷、 $\text{C}(\text{O})-$ (任选取代的芳基)、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ (任选取代的芳基)、芳基硫醚、芳基亚砷或芳基砷。在某些实施方案中,苯基上的取代独立地选自 F 、 Cl 、 CO_2H 、 CN 、 OCH_3 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 CF_3 、 CH_3 、 CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 和 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。在某些实施方案中, R^2 的苯基上的双取代由 CN 和选自 F 、 Cl 、 CO_2H 、 OCH_3 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 CF_3 、 CH_3 、 CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 和 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 的基团组成。在某些实施方案中, R^2 的苯基上的双取代由 CO_2H 和选自 F 、 Cl 、 CN 、 OCH_3 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 CF_3 、 CH_3 、 CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 和 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 的基团组成。在某些实施方案中, R^2 的苯基上的双取代由 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 和选自 F 、 Cl 、 CN 、 OCH_3 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 CF_3 、 CH_3 、 CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 和 CO_2H 的基团组成。

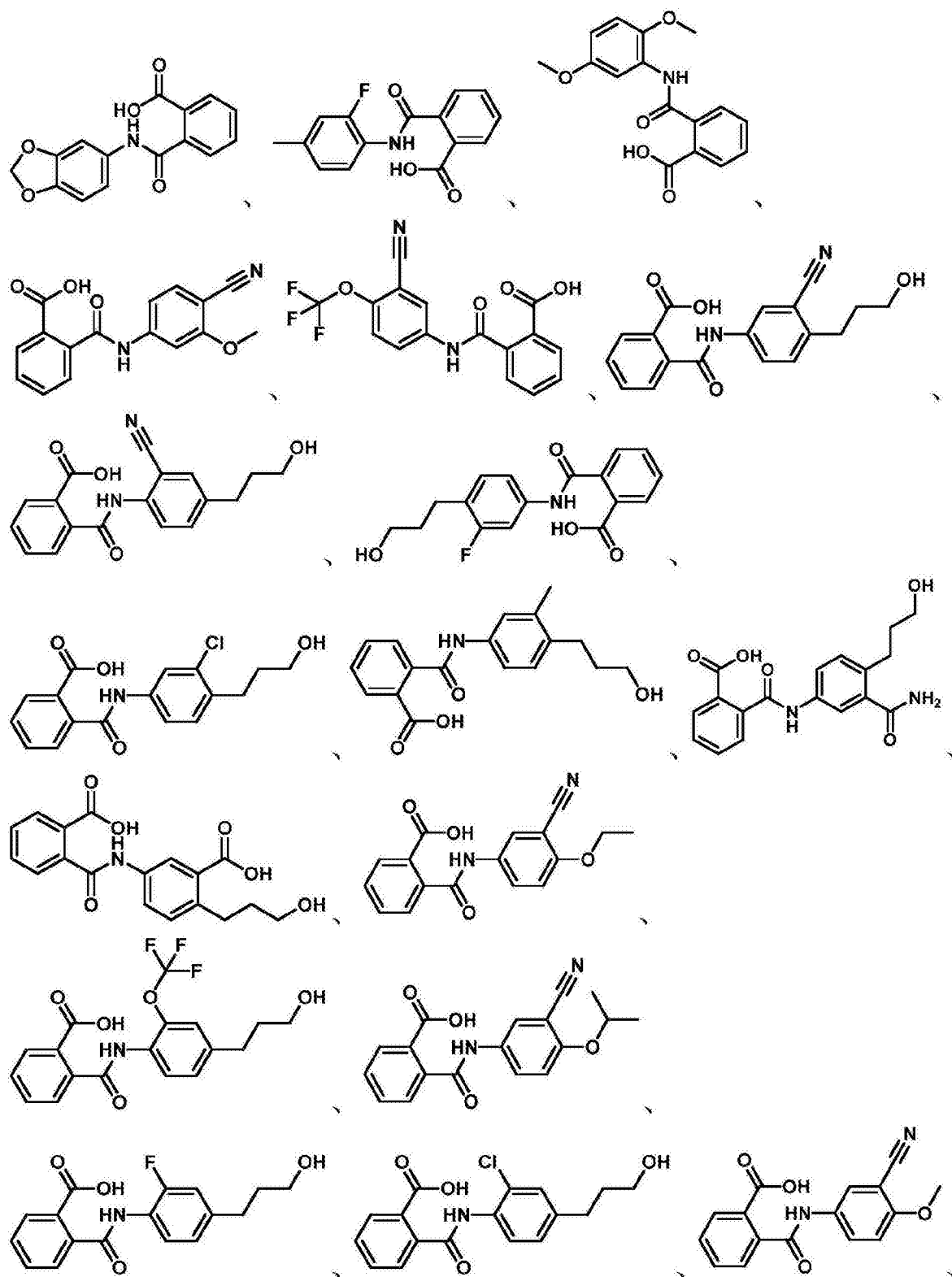
[0151] 在式III或IIIa化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, R^2 为萘基。

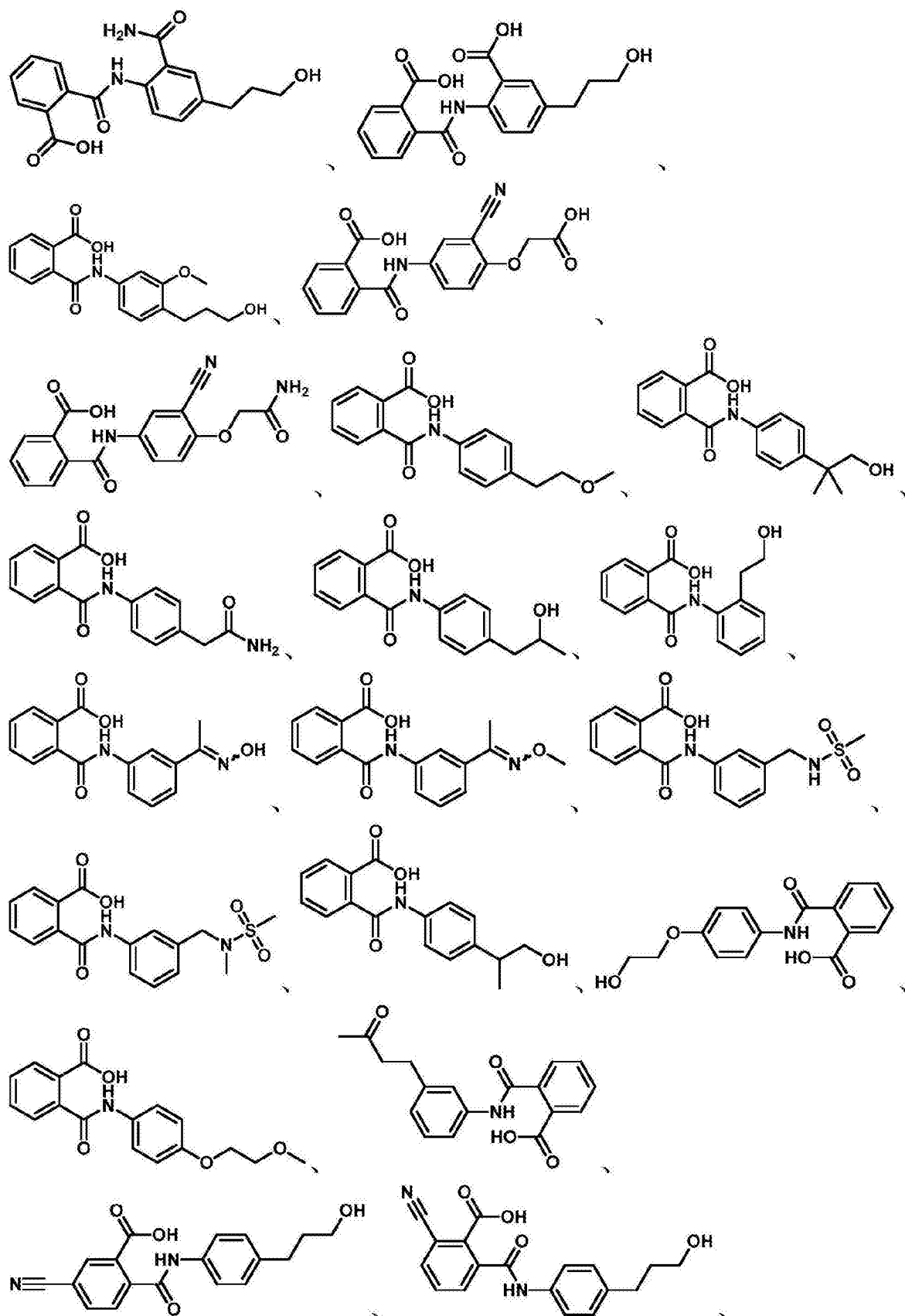
[0152] 在本文公开的化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, B 为 CO_2R^4 且 R^4 为任选取代的烷基。在本文公开的化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, B 为 CO_2R^4 且 R^4 为氢。

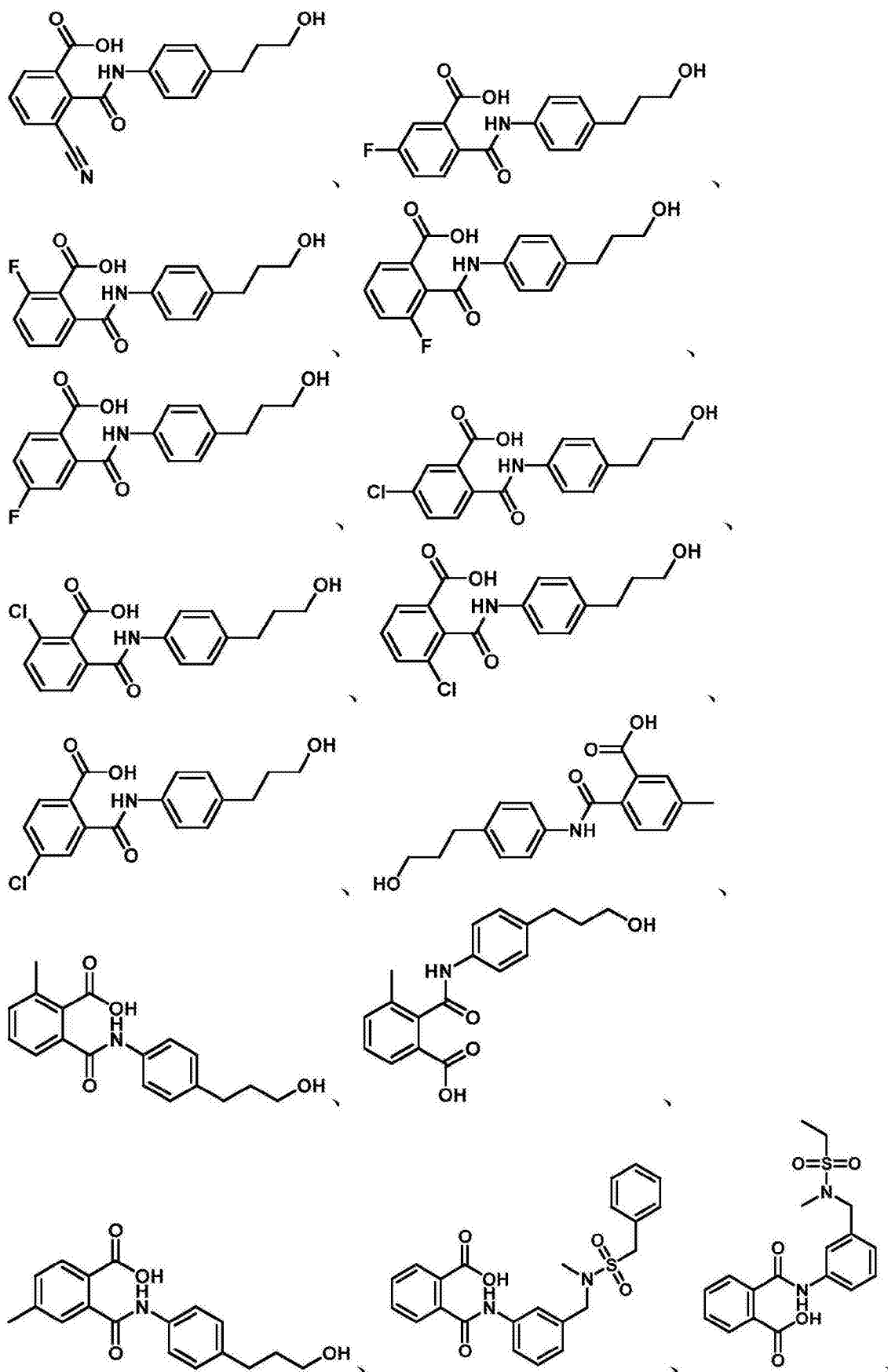
[0153] 在本文公开的化合物的上文或下文描述的一些实施方案中, n 为0、1或2。在某些实施方案中, n 为0。在某些实施方案中, n 为1。在某些实施方案中, R^1 独立地选自 Cl 、 F 、 CH_2OH 、 CH_2NH_2 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 CN 、 NO_2 、 CO_2H 和 CO_2CH_3 。

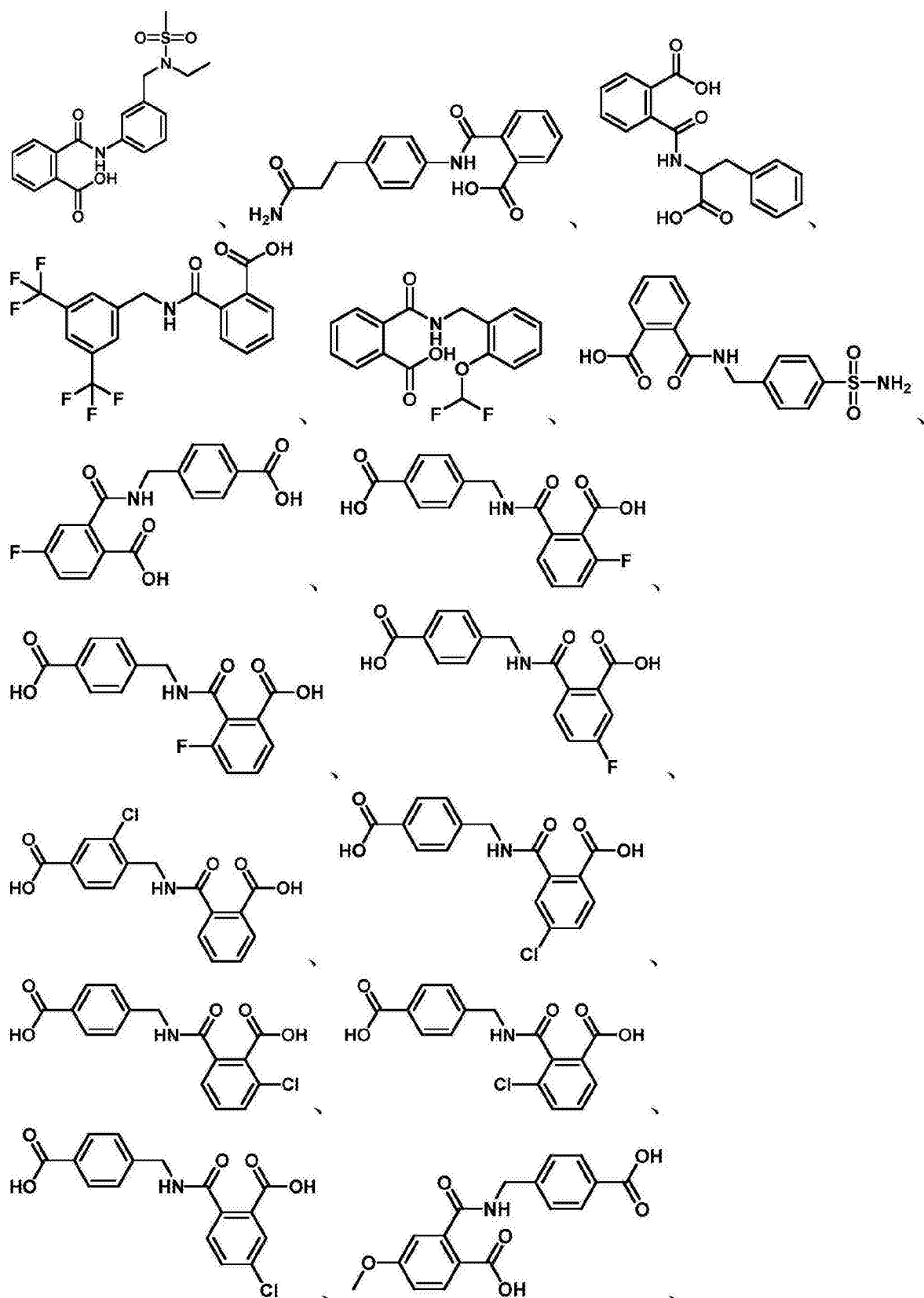
[0154] 在式I化合物的上文或下文描述的一些实施方案中,该化合物选自:

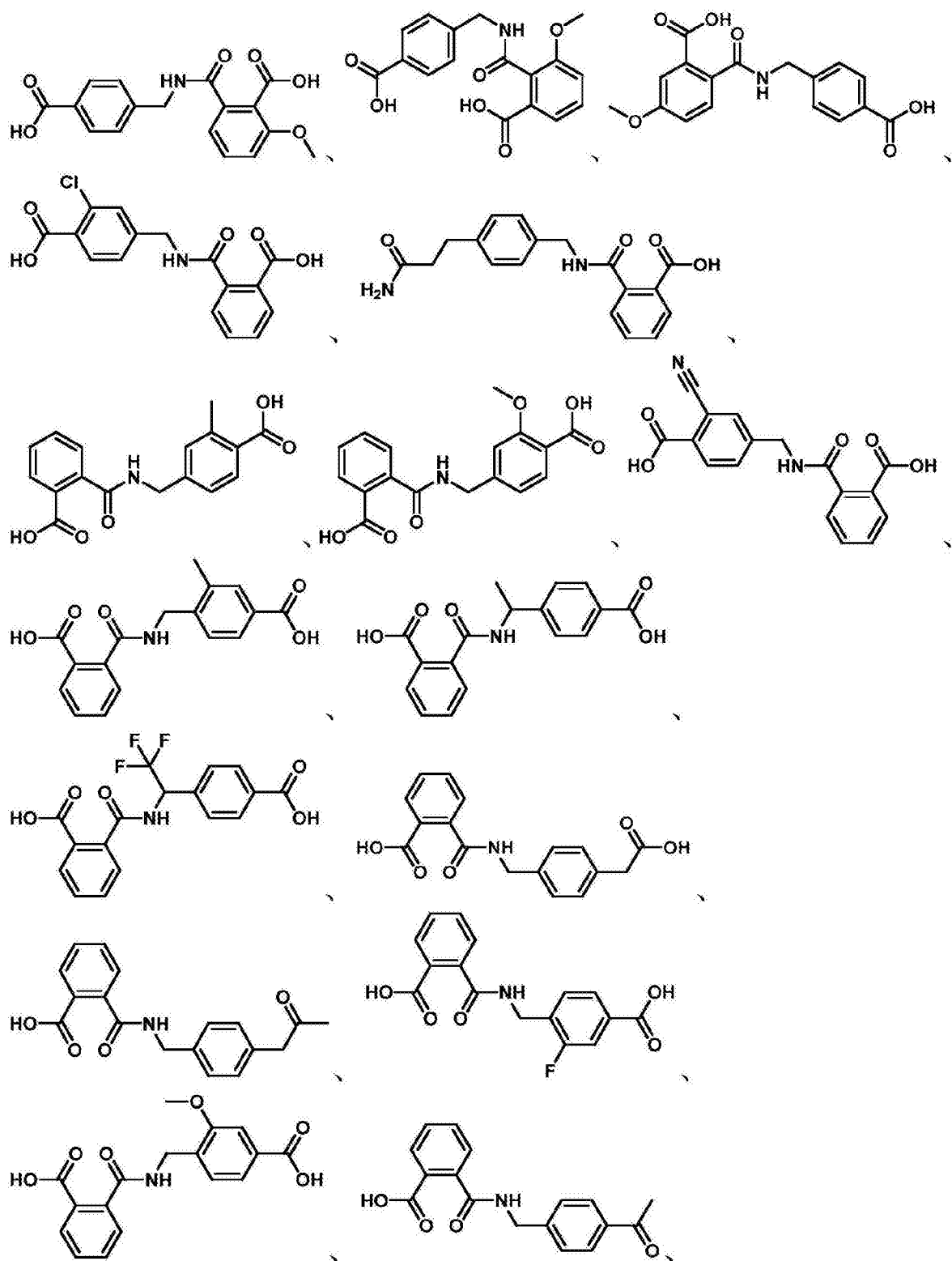


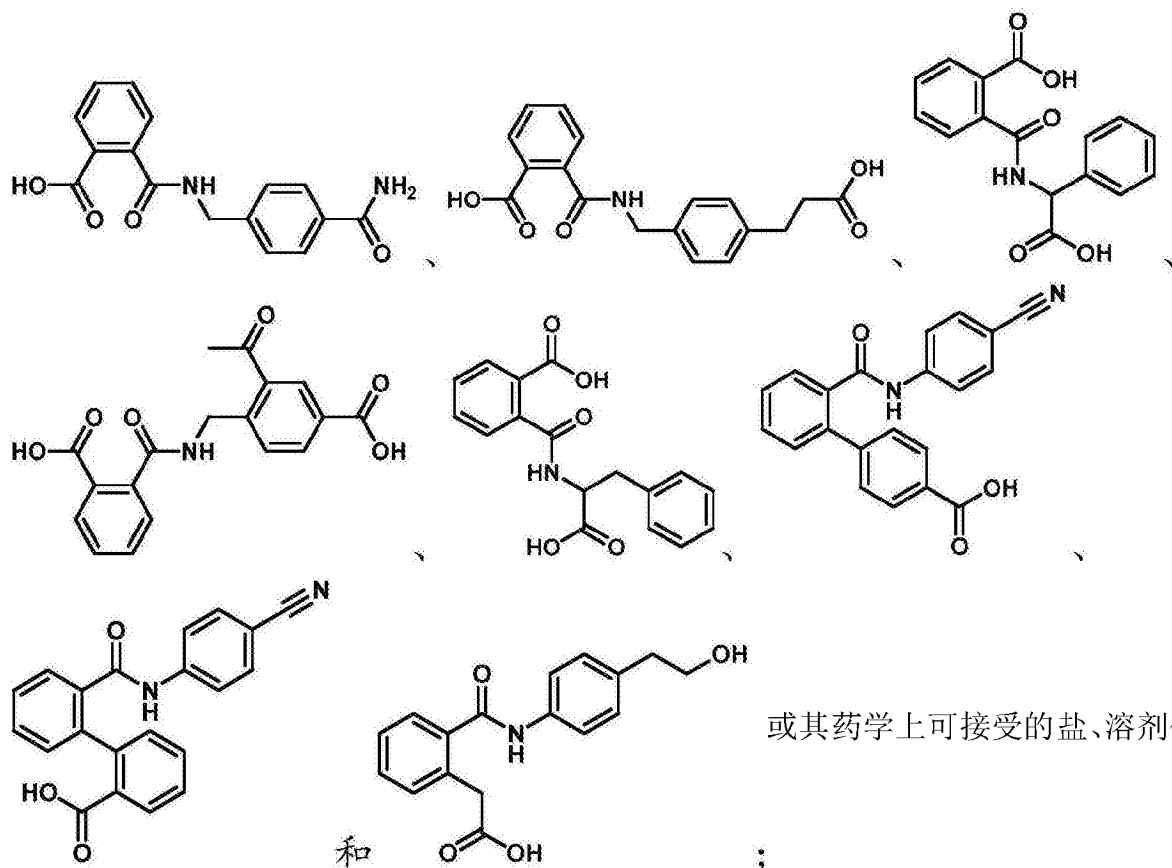






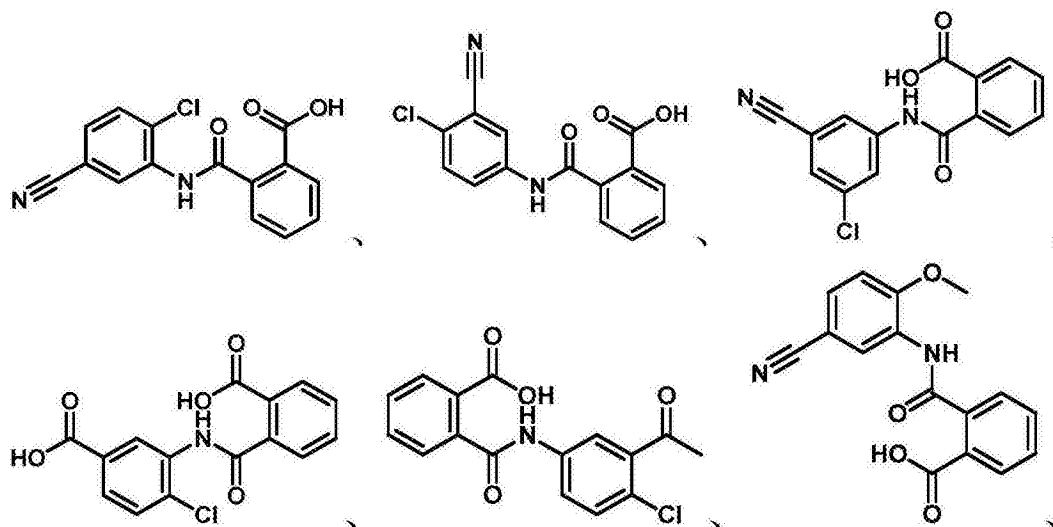


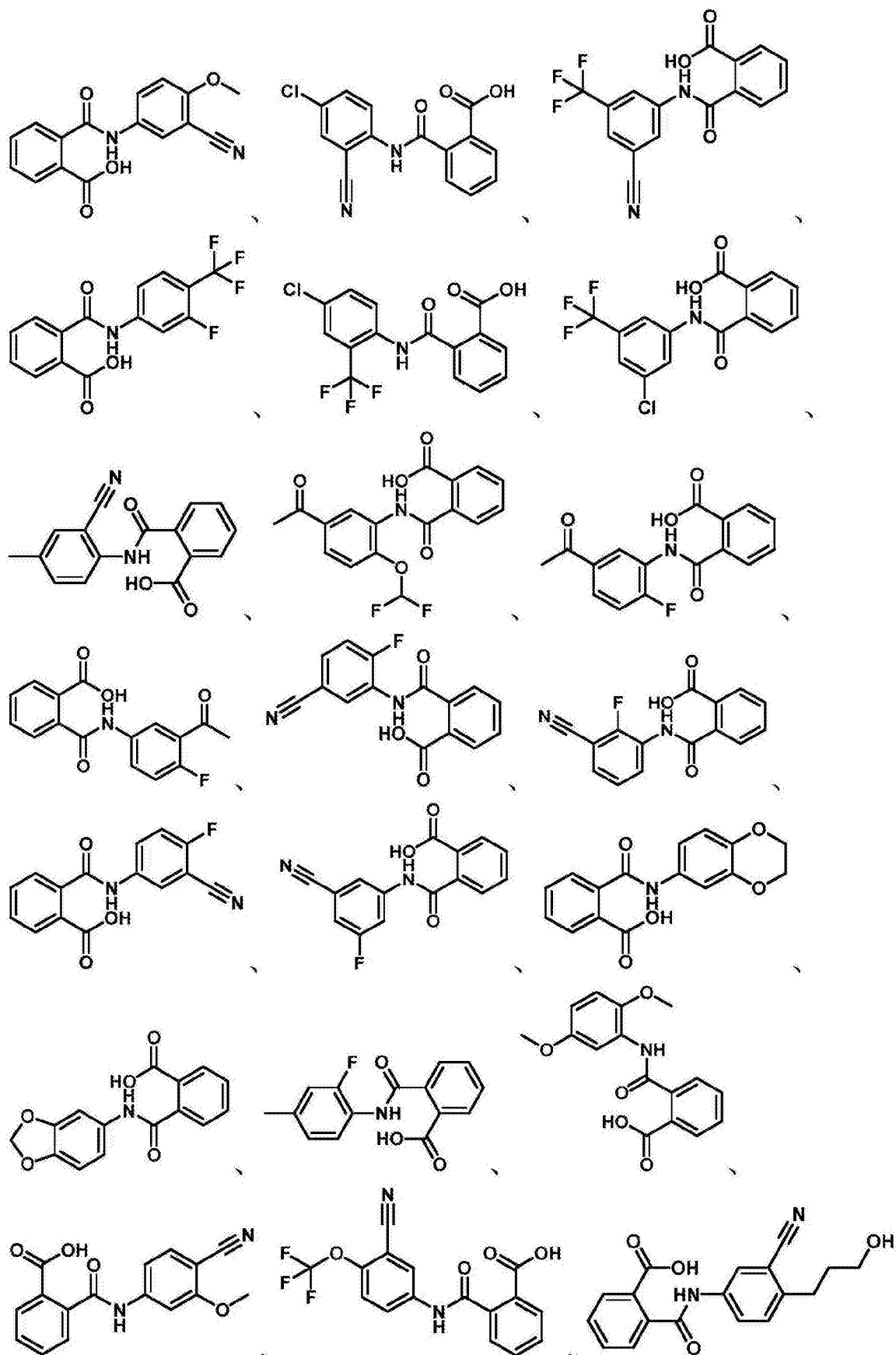


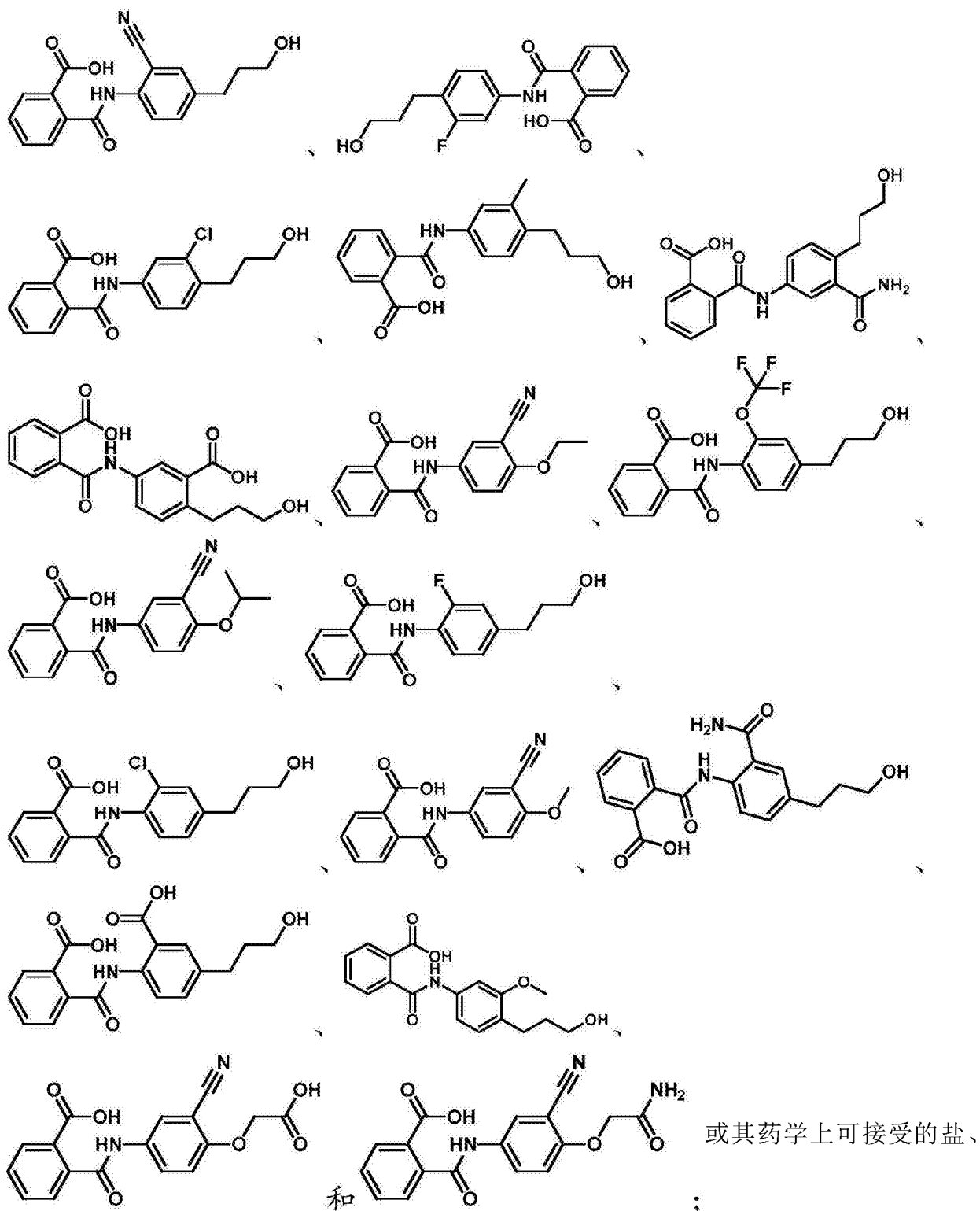


多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

[0155] 在式Ia化合物的上文或下文描述的一些实施方案中,该化合物选自:

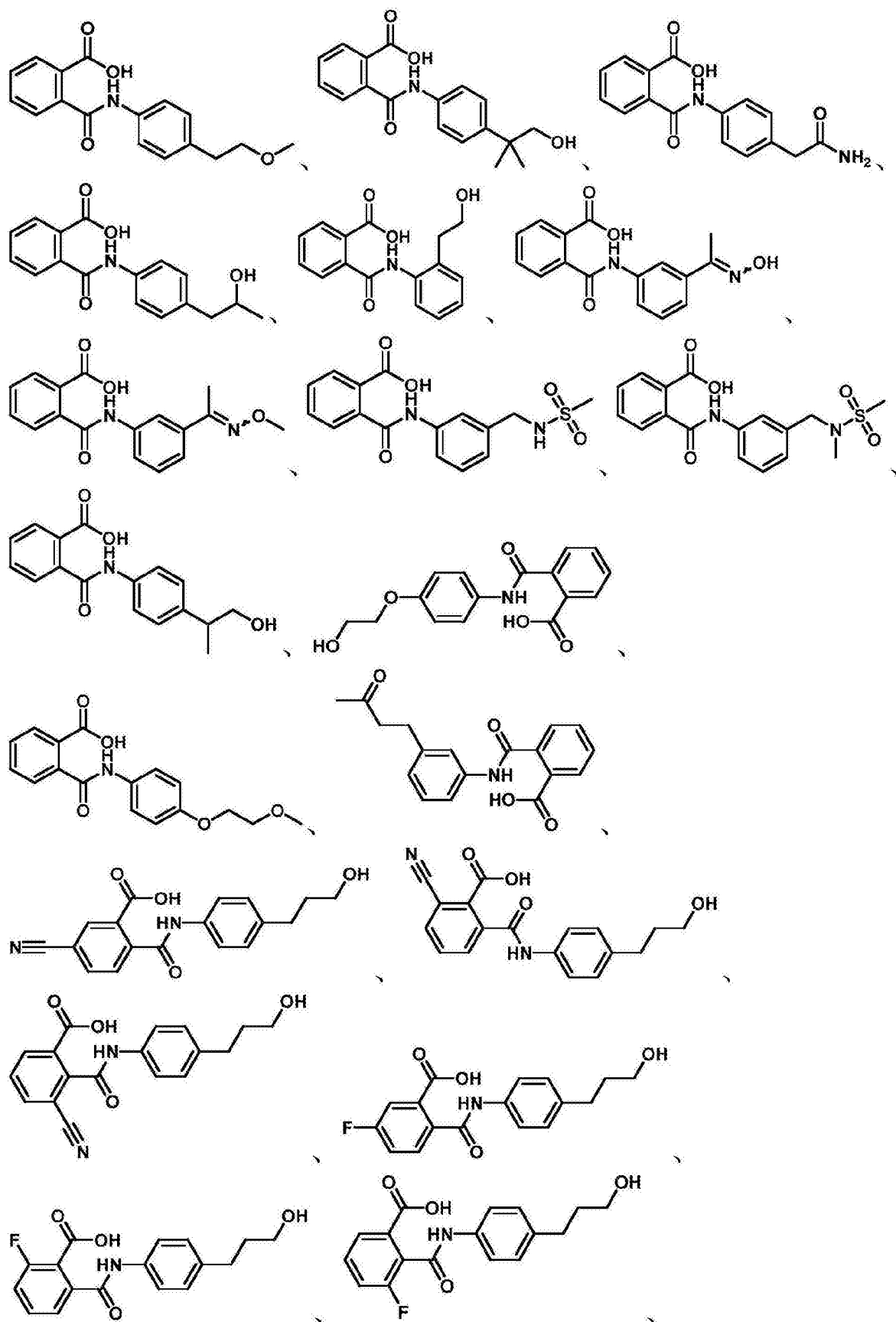


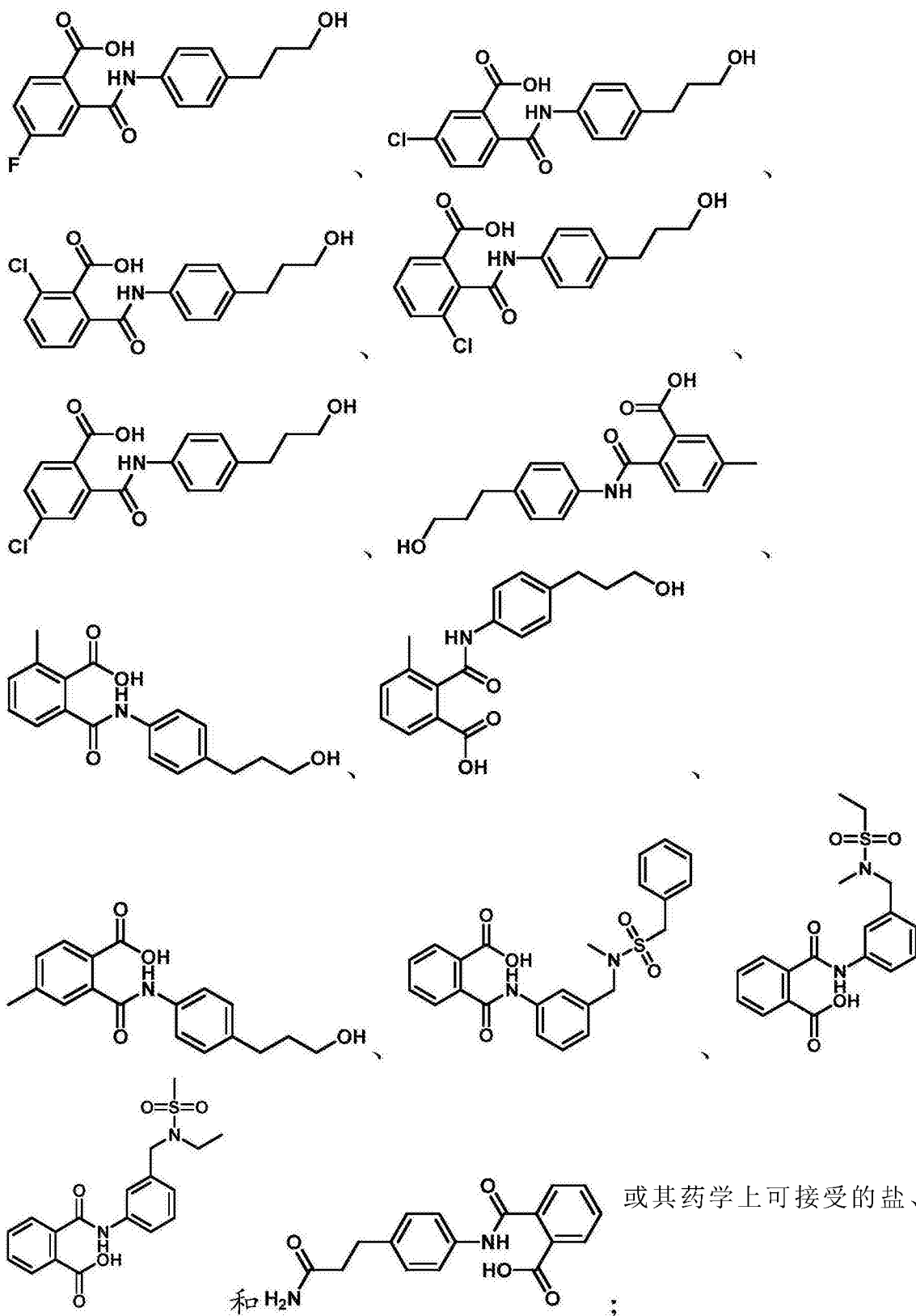




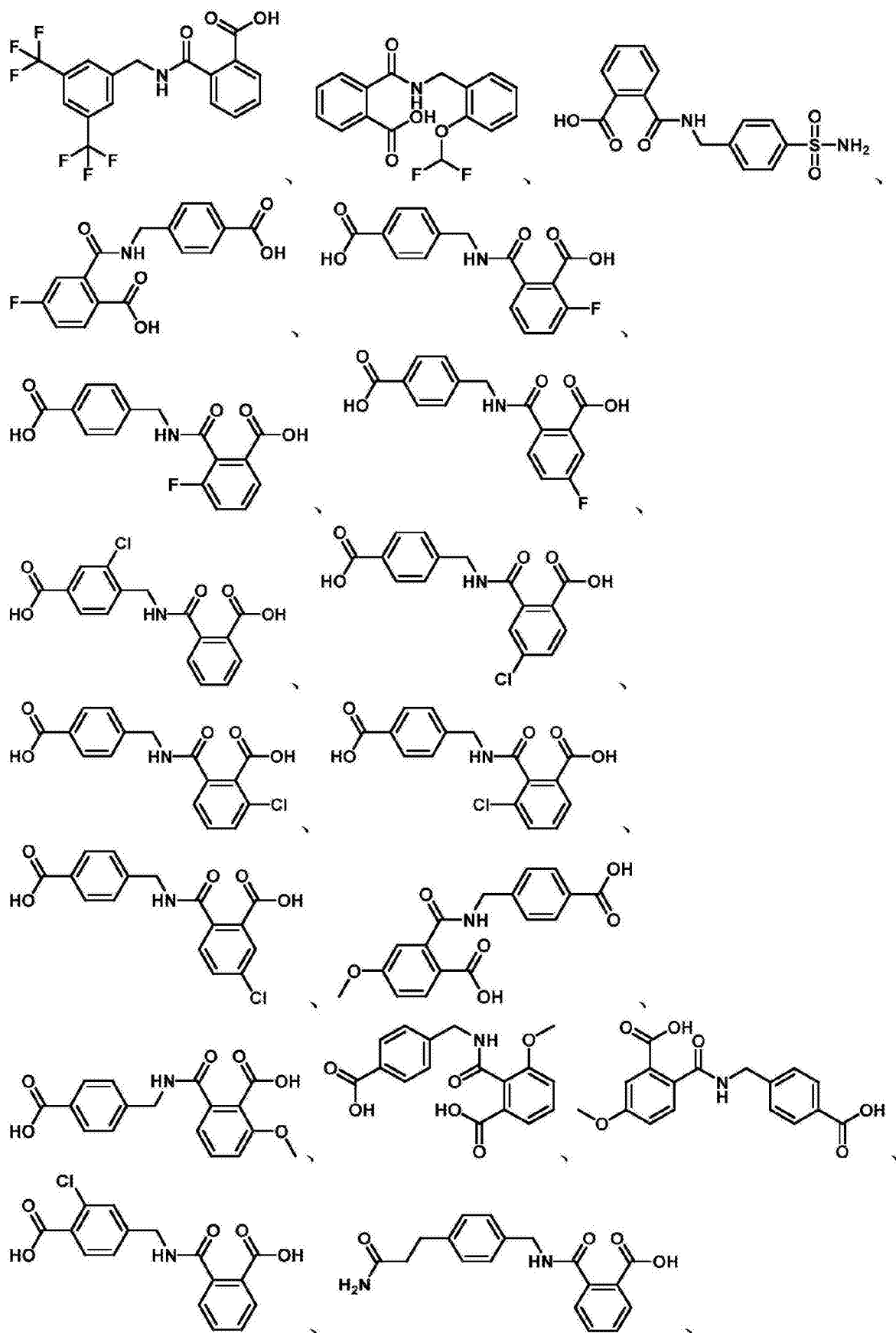
溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

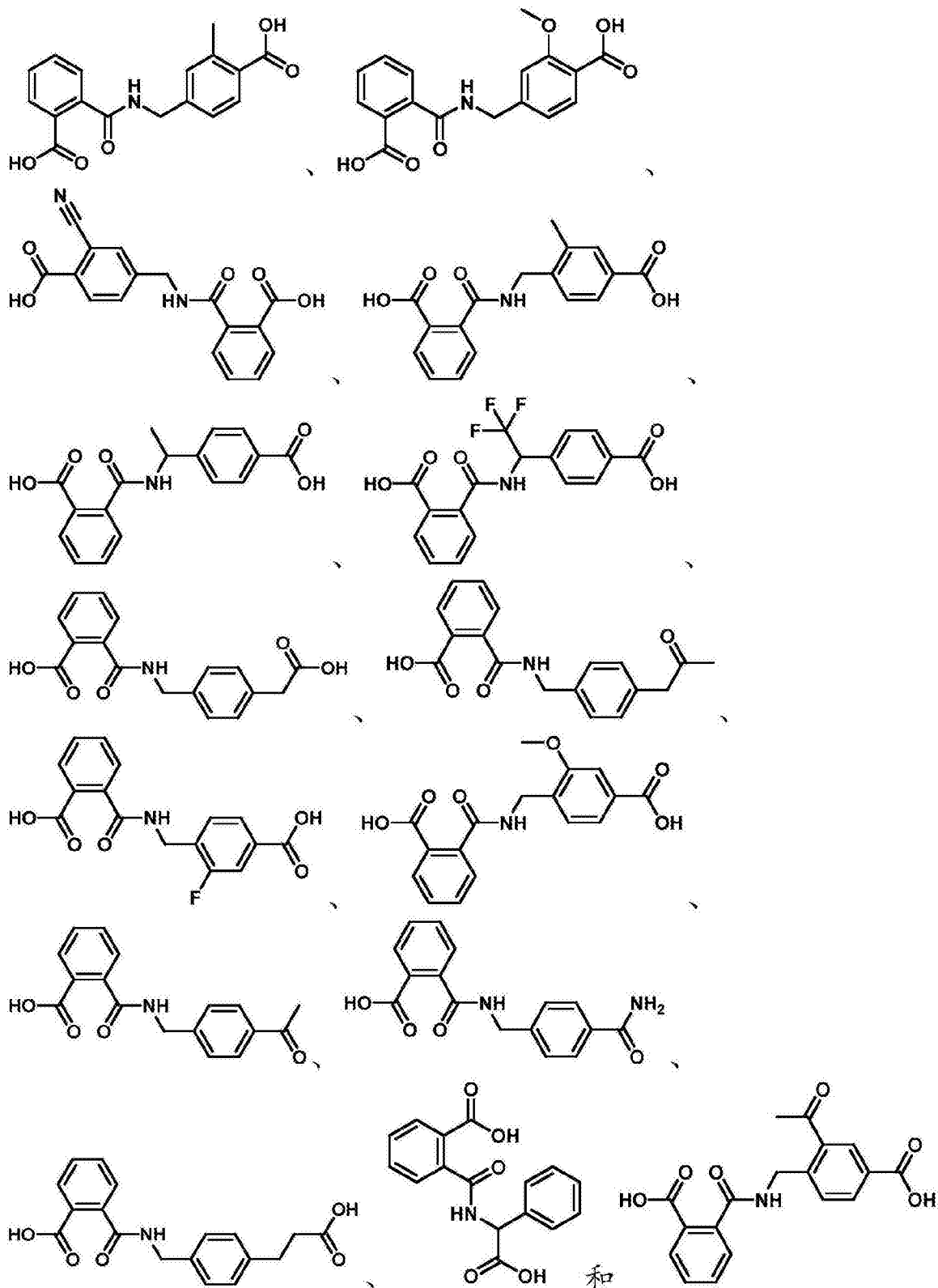
[0156] 在式Ib化合物的上文或下文描述的一些实施方案中,该化合物选自:





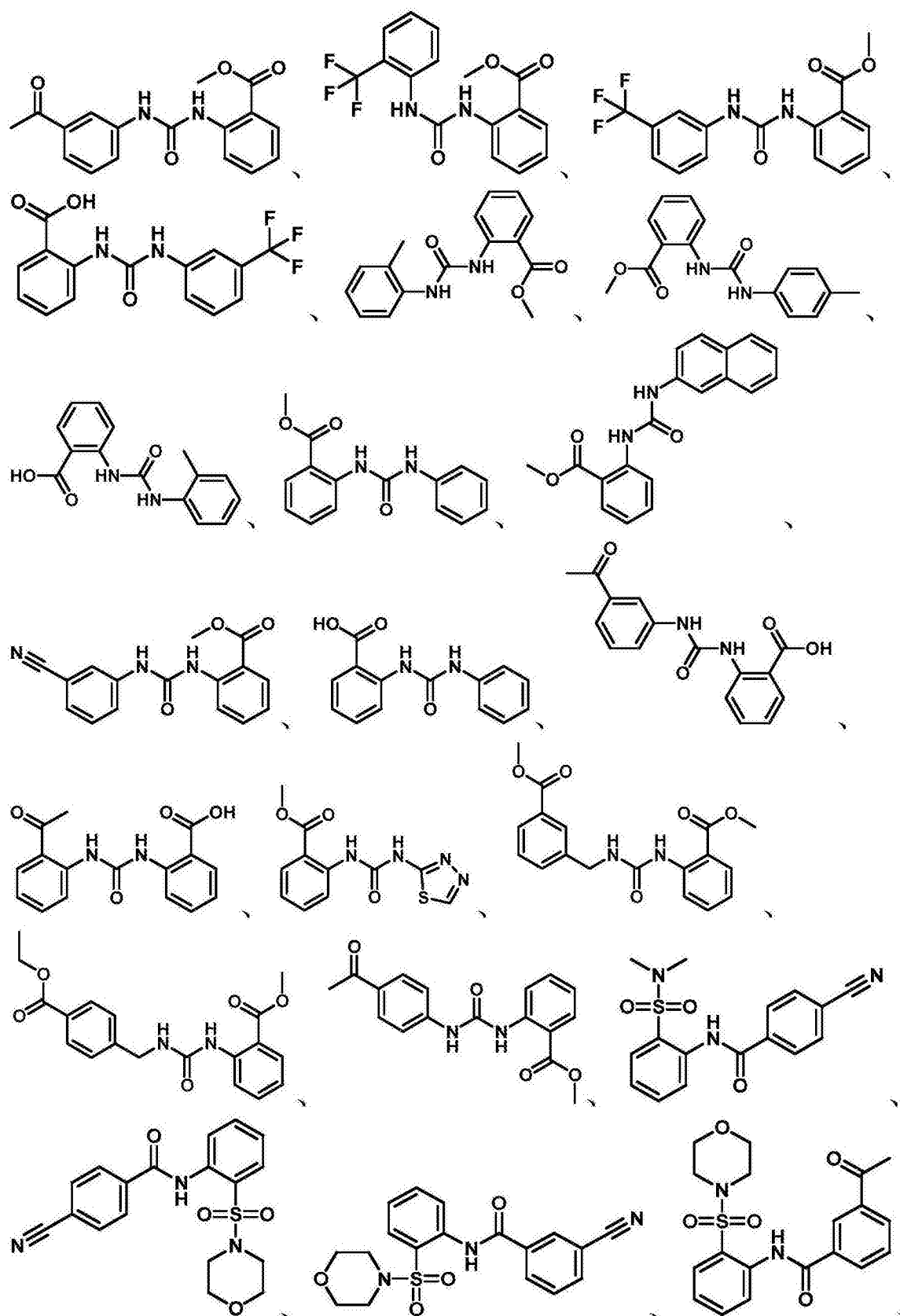
[0157] 在式Ic化合物的上文或下文描述的一些实施方案中,该化合物选自:

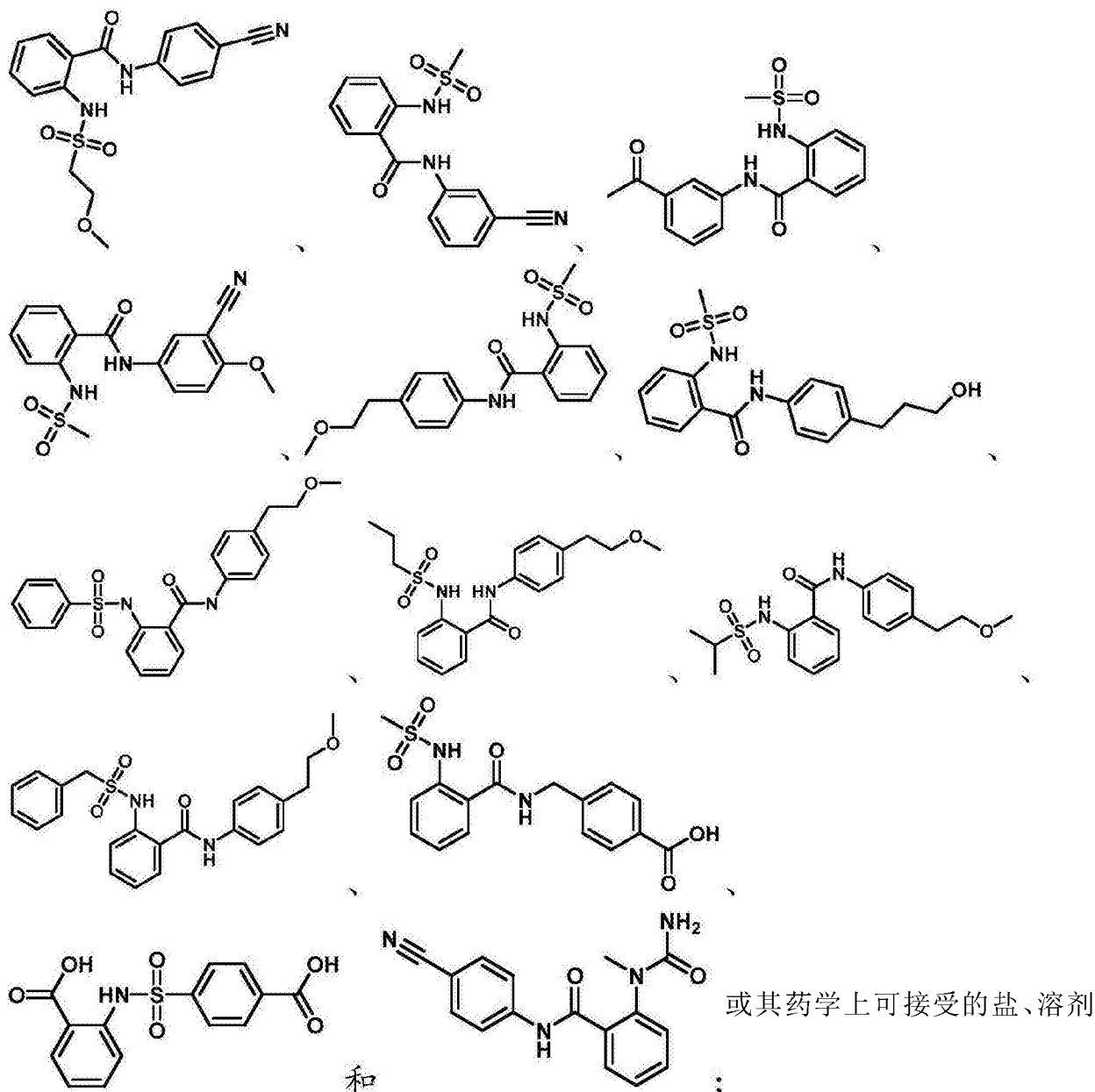




或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

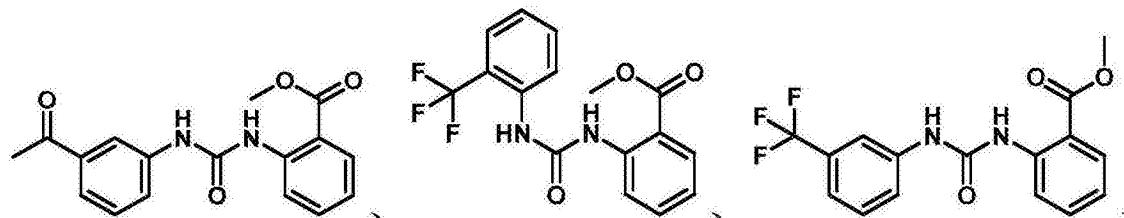
[0158] 在式II化合物的上文或下文描述的一些实施方案中,该化合物选自:

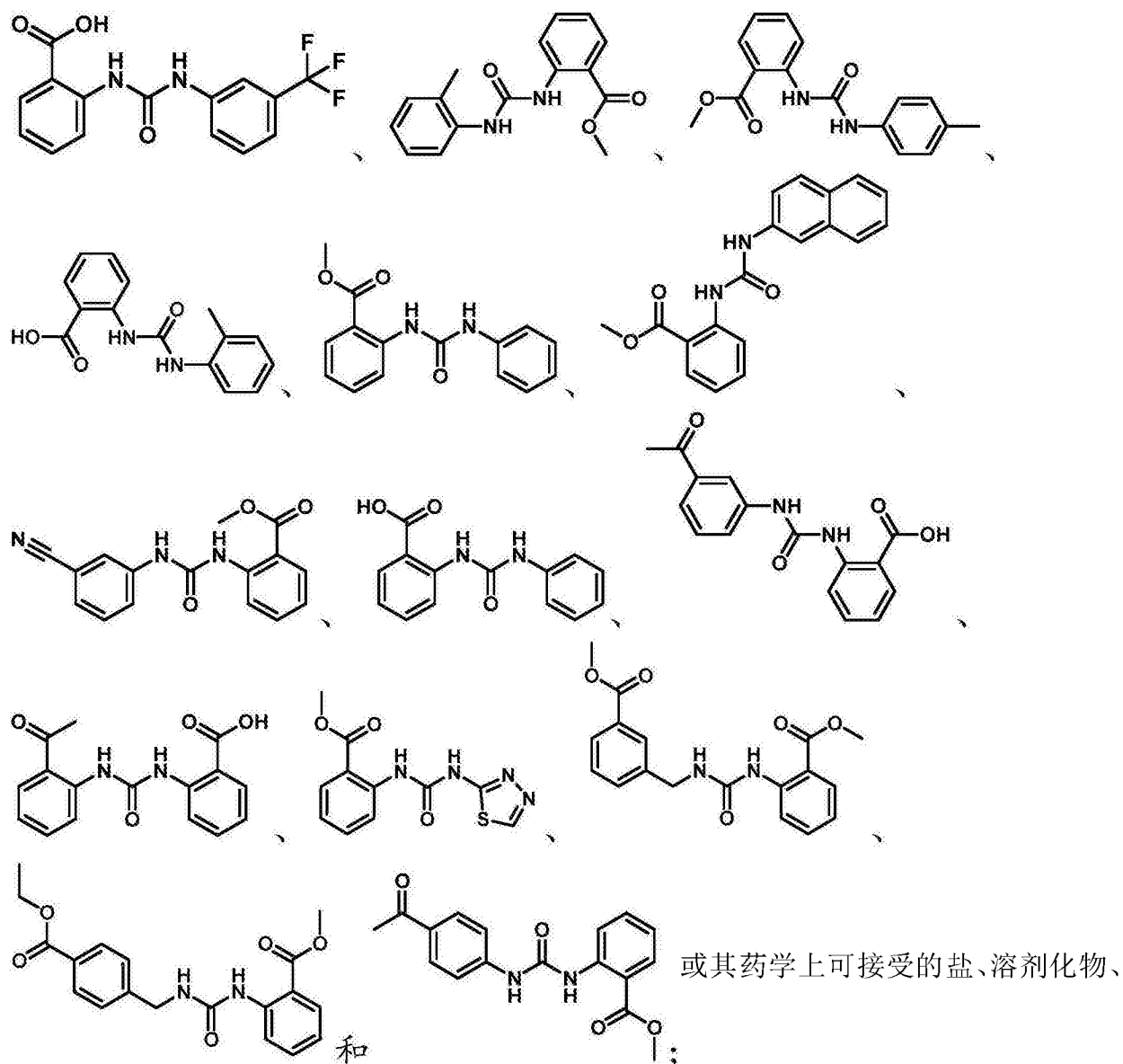




化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

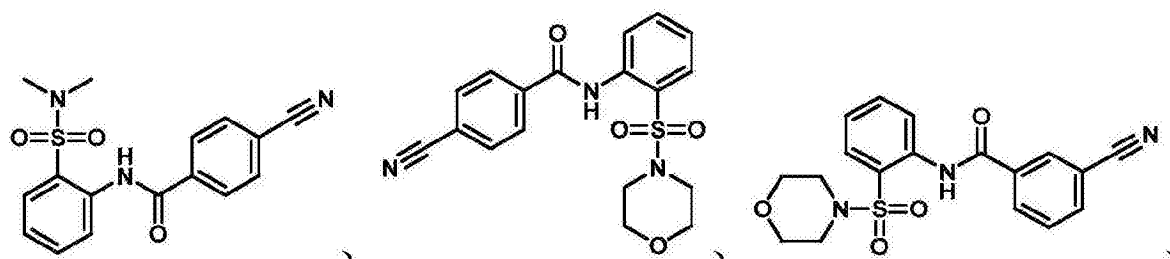
[0159] 在式IIa化合物的上文或下文描述的一些实施方案中,该化合物选自:

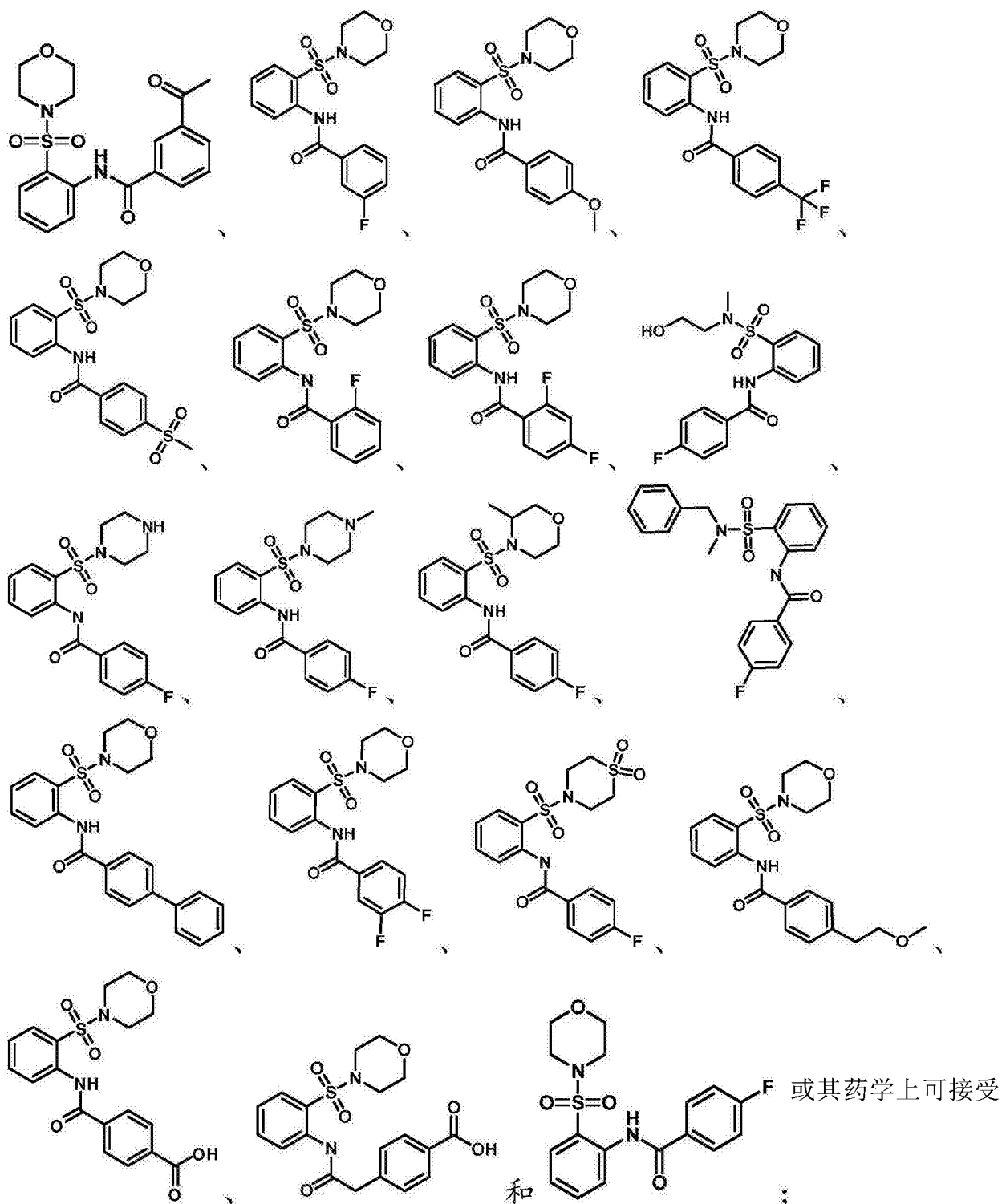




多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

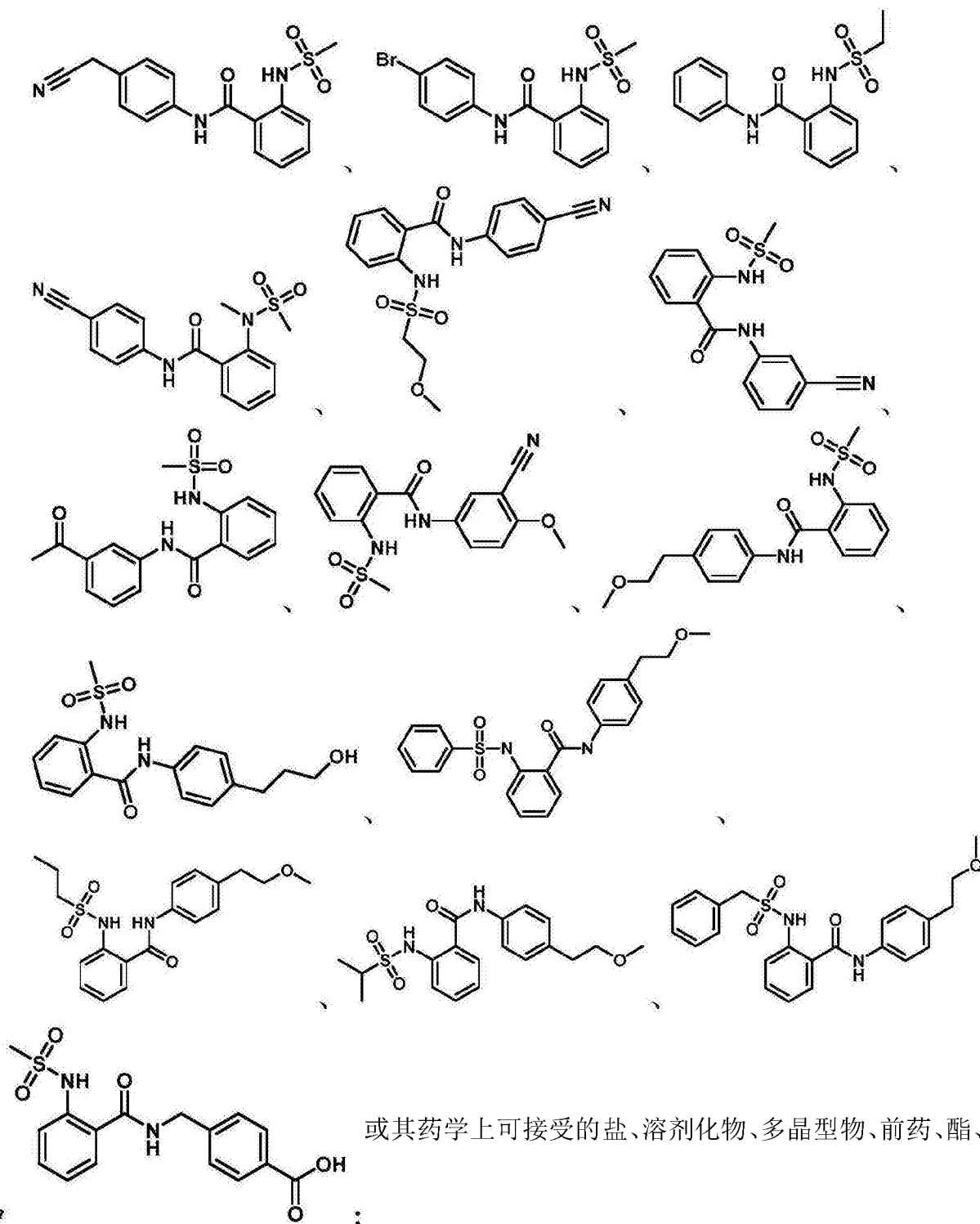
[0160] 在式IIb化合物的上文或下文描述的一些实施方案中,该化合物选自:





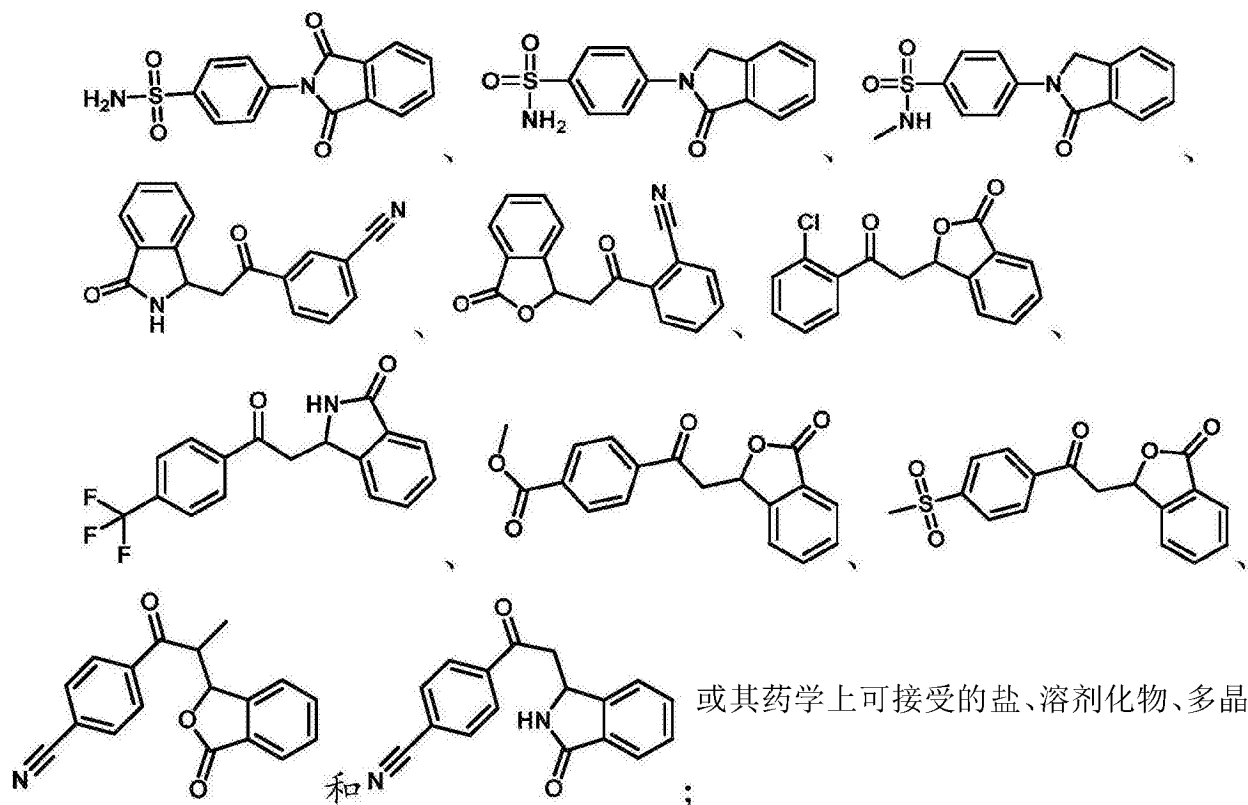
的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

[0161] 在式IIc化合物的上文或下文描述的一些实施方案中,该化合物选自:



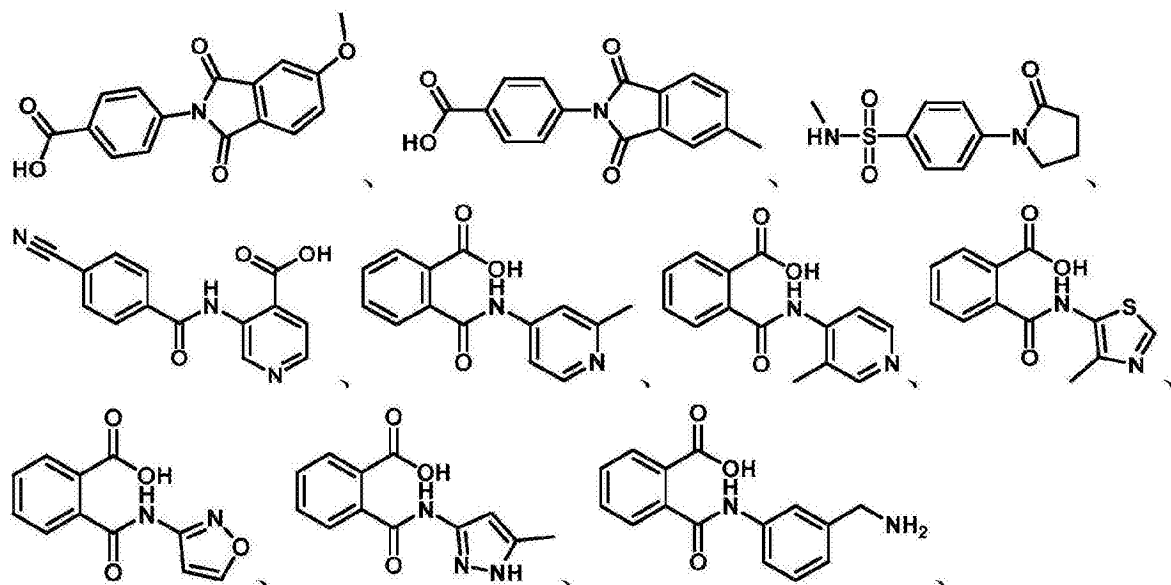
代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

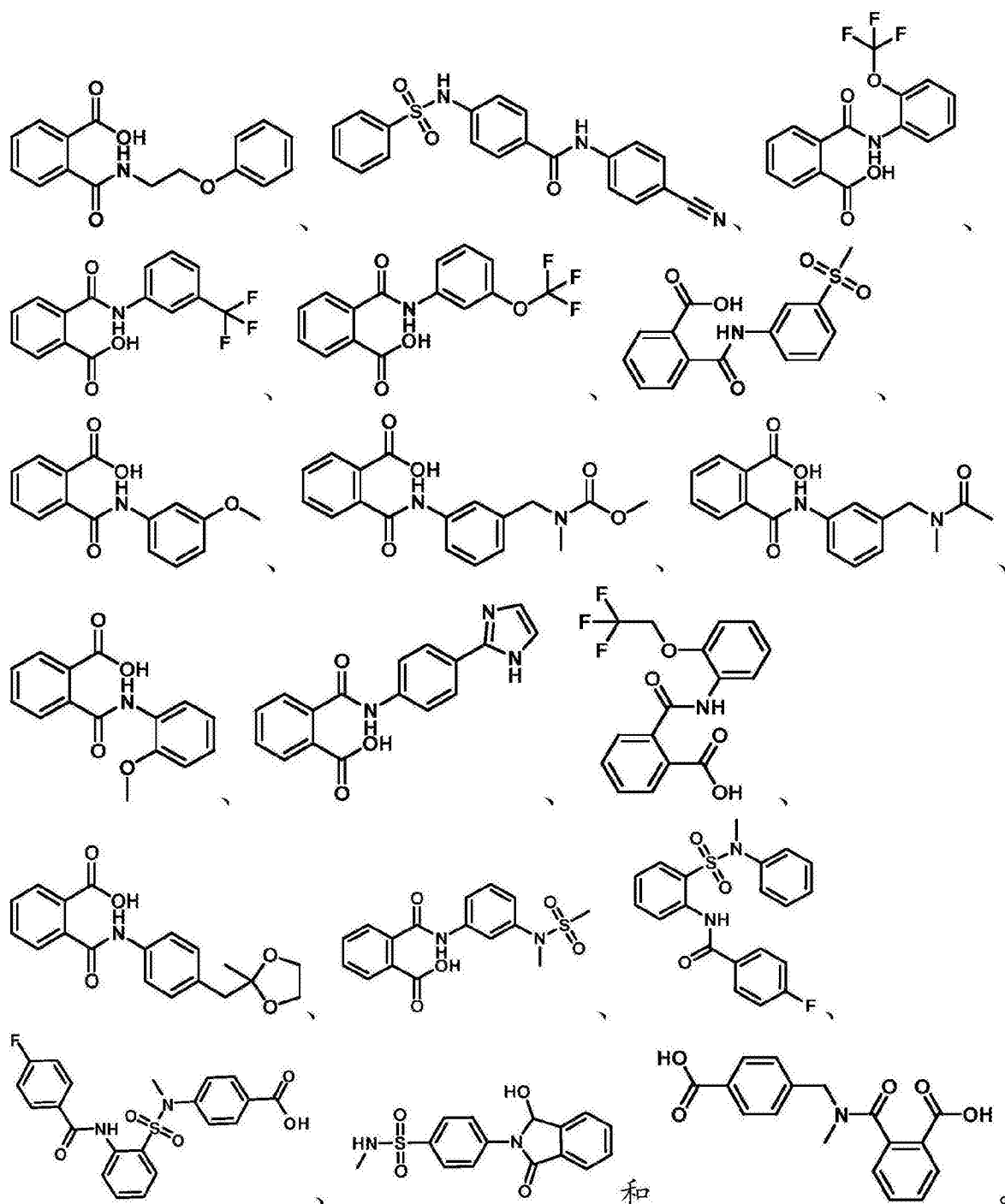
[0162] 在式III化合物的上文或下文描述的一些实施方案中,该化合物选自:



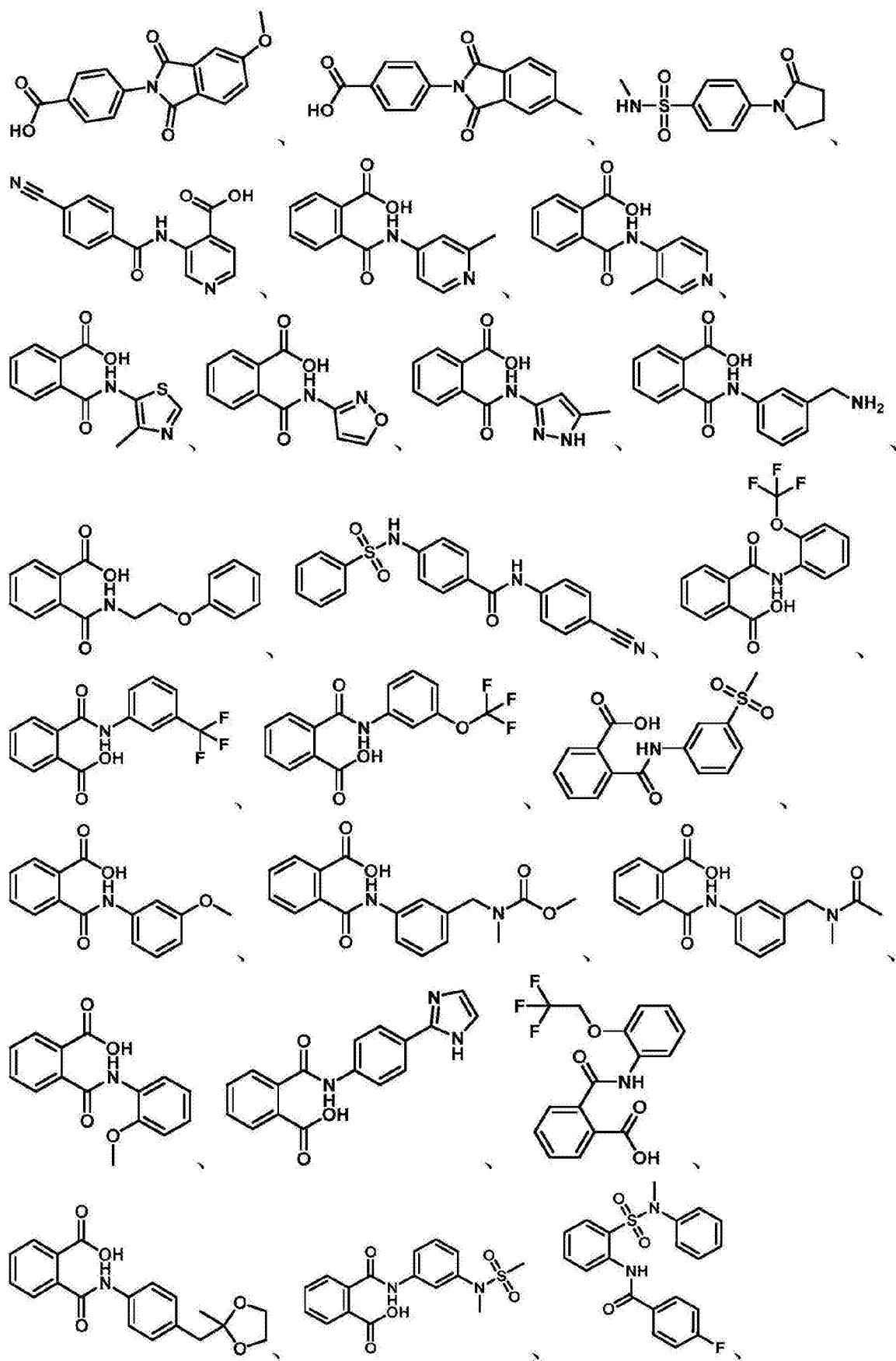
型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

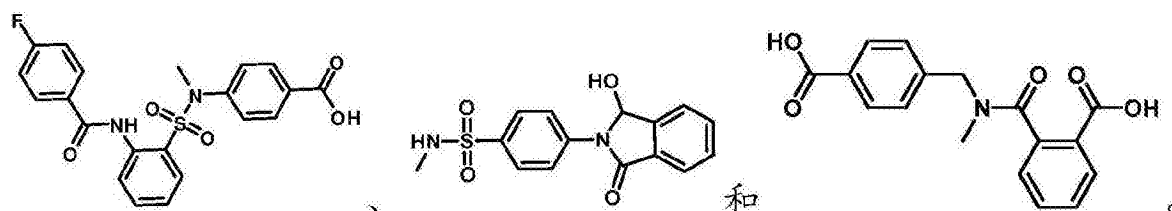
[0163] 在一方面,本文提供了一种改善哺乳动物的关节炎或关节损伤的方法,该方法包括向哺乳动物的关节施用包含治疗有效量的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体的组合物,该化合物选自:





[0164] 在另一方面,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量的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体,该化合物选自:





[0165] 在一些实施方案中,所述哺乳动物没有患有关节炎或关节损伤,但其患关节炎或关节损伤的风险增加。

[0166] 预期本发明的化合物、组合物和方法可以用于改善任何类型的关节炎或关节损伤。进一步预期本发明的化合物、组合物和方法可以用于改善各种软骨病症。在一些实施方案中,施用本发明的化合物和组合物以预防关节炎或关节损伤,例如在存在关节炎或关节损伤的遗传或家族史或先前的或过程中的关节手术的情况下,或在关节炎或关节损伤风险增加的其他情况下。将要用本发明的化合物、组合物和方法治疗或预防的示例性的病况或病症包括但不限于系统性类风湿性关节炎、幼年型慢性关节炎、骨关节炎、椎间盘退变性疾病、脊椎关节病和系统性硬化症(硬皮病)。在本发明的一些实施方案中,本发明的化合物、组合物和方法可以用于治疗骨关节炎。在一些实施方案中,所述关节炎可以是骨关节炎、创伤性关节炎、椎间盘退变性疾病、迪皮特朗病(dupuytren disease)或腱疾病。

[0167] 在一些实施方案中,本发明的化合物、组合物和方法提供了一种用于刺激已经由于创伤性损伤或软骨病而损伤的软骨组织中的软骨细胞增殖和软骨产生的方法。创伤性损伤可以包括但不限于关节的钝伤或韧带的损伤,如前交叉韧带、内侧副韧带撕裂或半月板撕裂。展现出关节联接表面,因此对治疗特别敏感的组织实例包括但不限于脊柱、肩、肘、腕、手指关节、髌、膝、踝和足关节。可以受益于治疗的疾病的实例包括骨关节炎、类风湿性关节炎、其他自身免疫性疾病或分离性骨软骨炎。另外,软骨畸形在人类侏儒形式中常见,提示该化合物、组合物和方法在这些患者中将是有益的。

[0168] 预期本发明的化合物、组合物和方法可以用于治疗哺乳动物。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。在一些实施方案中,该哺乳动物可以是人、狗、猫或马。在本发明的一些实施方案中,该哺乳动物是人。在一些实施方案中,该哺乳动物是狗、猫或马。在一些实施方案中,该哺乳动物是牛、绵羊、猪、山羊或兔。在一些实施方案中,该哺乳动物是驯养动物或家畜。在进一步的实施方案中,该驯养动物或家畜是狗、猫或马。在一些实施方案中,该哺乳动物是陪伴动物。如本文所用的,“陪伴动物”是指狗、猫、啮齿动物和兔。在一些实施方案中,该哺乳动物是陪伴动物或家畜。在一些实施方案中,该哺乳动物是家畜。

[0169] 本发明的化合物还可用于诱导间充质干细胞(MSC)分化为软骨细胞。在一些实施方案中,本发明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量的本发明的化合物,由此诱导干细胞分化为软骨细胞。

[0170] MSC是多能干细胞,其能够分化成数种不同类型的细胞,包括但不限于成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞。分化是由特化程度较低的细胞类型形成特化的细胞类型,例如由MSC形成软骨细胞的过程。在一些实施方案中,所述方法在体外进行。在一些实施方案中,所述方法在哺乳动物的体内进行,并且所述干细胞存在于该哺乳动物中。在某些实施方案中,该

哺乳动物是人、狗、猫或马。在某些实施方案中,该哺乳动物是人。在某些实施方案中,该哺乳动物是狗、猫或马。

[0171] 诱导MSC分化为软骨细胞可以使用任何适量的本发明的化合物来完成。在一些实施方案中,根据活性组分的特定应用和效力,本发明的化合物可以以约0.1mg至约10000mg,例如1.0mg至1000mg,例如10mg至500mg的量存在。在一些实施方案中,本发明的化合物可以以0.1 μ M-100 μ M的浓度存在于针对膝盖的关节内注射液中。

用于鉴定化合物的试验

[0172] 本发明的化合物使用多种试验来鉴定。最初的筛选鉴定了刺激人间充质干细胞(hMSC)以发展成软骨细胞结节的化合物。进行了另外的试验来确定软骨细胞分化的毒性和特异性。

化合物

[0173] 本文描述了诱导间充质干细胞分化为软骨细胞的化合物。在一些实施方案中,本文所述的化合物改善哺乳动物的关节炎或关节损伤。在一些实施方案中,本文所述的化合物治疗哺乳动物的关节炎或关节损伤。

[0174] 在一方面,本文提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

[0175] 在另一方面,本文提供了式Ia的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

[0176] 在另一方面,本文提供了式Ib的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

[0177] 在另一方面,本文提供了式Ic的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

[0178] 在另一方面,本文提供了式II的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

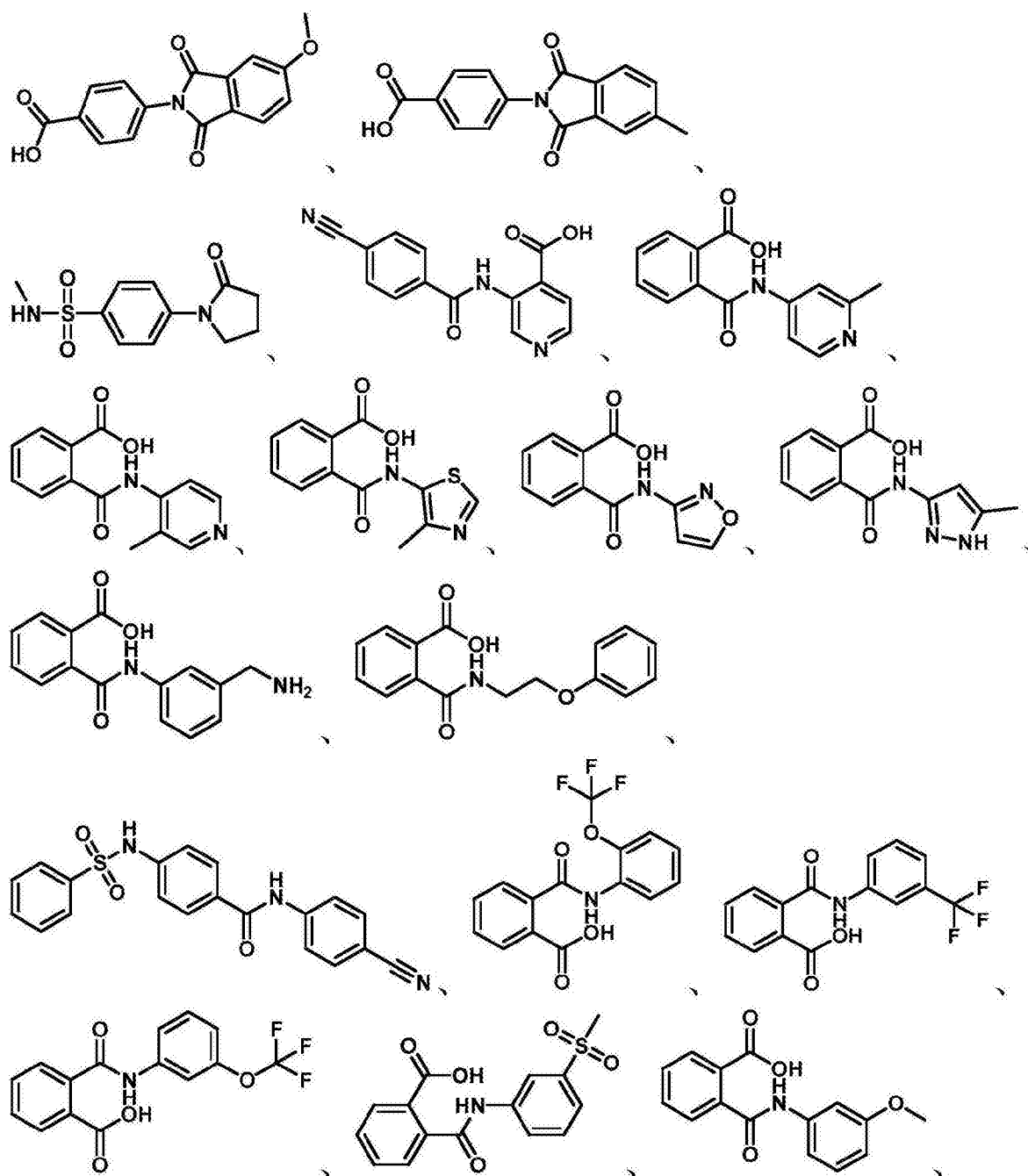
[0179] 在另一方面,本文提供了式IIa的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

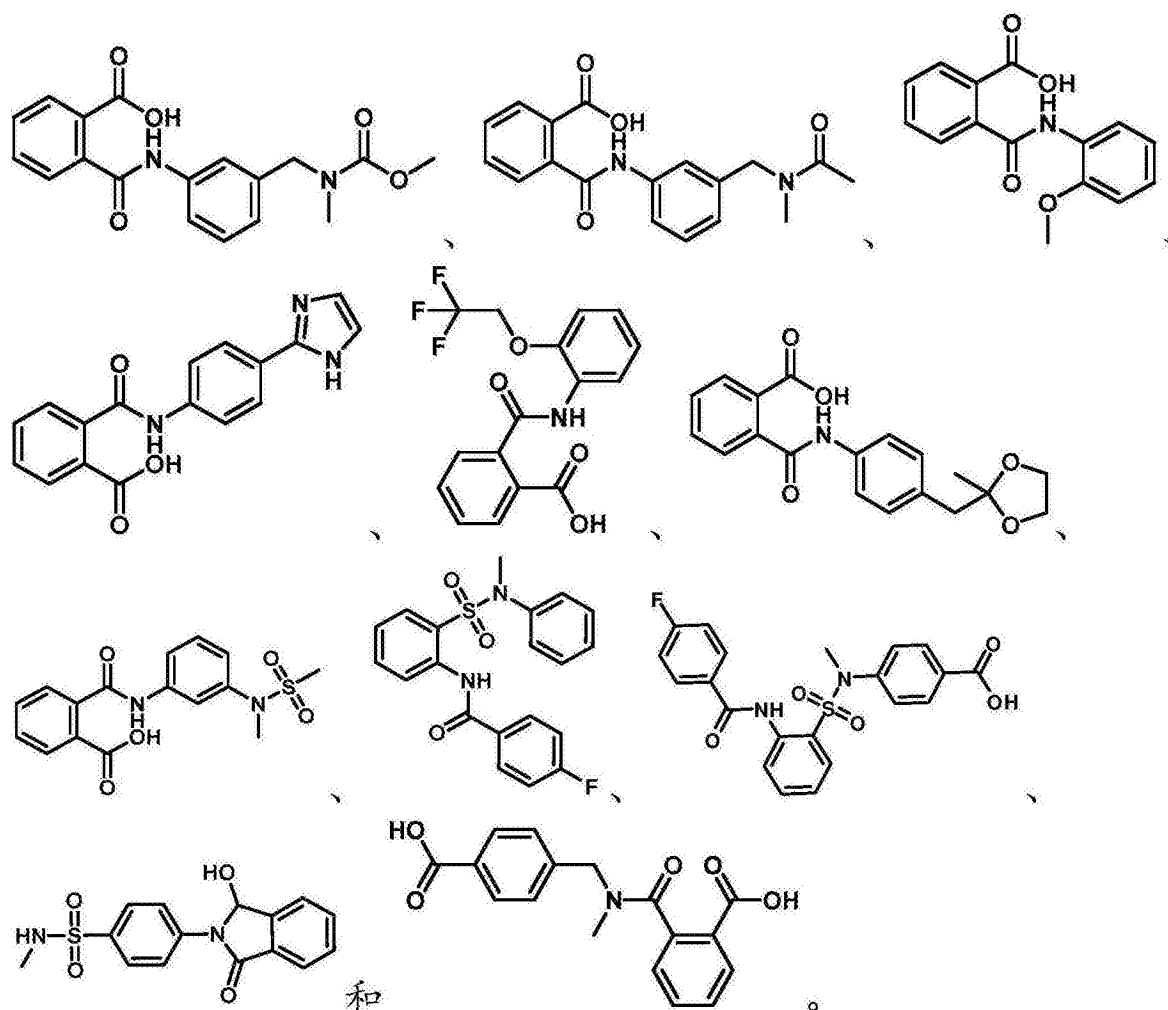
[0180] 在另一方面,本文提供了式IIb的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

[0181] 在另一方面,本文提供了式IIc的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

[0182] 在另一方面,本文提供了式III的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体。

[0183] 在另一方面,本文提供了化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、前药、酯、代谢物、N-氧化物、立体异构体或异构体,该化合物选自:





化合物的制备

[0184] 本文描述了用于诱导间充质干细胞分化为软骨细胞以及用于改善哺乳动物的关节炎或关节损伤的化合物以及这些化合物的制备方法。本文还描述了这些化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学活性代谢物以及药学上可接受的前药。还提供了包含至少一种这样的化合物或该化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学活性代谢物或药学上可接受的前药以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0185] 本文描述的化合物可使用本领域技术人员已知的标准合成反应或使用本领域已知的方法来合成。可以以线性顺序采用反应来提供所述化合物,或者可使用这些反应来合成片段,随后通过本领域已知的方法进行连接。

[0186] 用于合成本文所述的化合物的起始材料可以合成或可从商业来源获得,该商业来源例如是但不限于Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin)、Bachem (Torrance, California)或Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.)。本文所述的化合物及其他具有不同取代基的相关化合物可使用本领域技术人员已知的技术和材料来合成,例如使用描述于诸如以下的技术和材料:March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 第4版., (Wiley 1992); Carey和Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 第4版., Vols. A和B (Plenum 2000, 2001); Green和Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 第3版., (Wiley 1999); Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons,

1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); 以及 Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。(所有这些均通过引用整体并入本文)。用于合成本文所述的化合物的其他方法可见于国际专利公开号 W0 01/01982901, Arnold 等, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 10 (2000) 2167-2170; Burchat 等, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12 (2002) 1687-1690。用于制备本文所公开的化合物的一般方法可从本领域已知的反应得到, 并且为了引入在如本文所提供的通式中所见的各个部分, 如本领域技术人员所公认的, 可通过使用适当的试剂和条件对该反应进行修改。

[0187] 如果需要, 可使用包括但不限于过滤、蒸馏、结晶及色谱法等常规技术来分离和纯化反应产物。这类材料可使用包括物理常数和波谱数据在内的常规手段来表征。

[0188] 本文所述的化合物可制备成单一异构体或异构体的混合物。

本文公开的化合物的其他形式

异构体

[0189] 在一些实施方案中, 本文所述的化合物以几何异构体形式存在。在一些实施方案中, 本文所述的化合物具有一个或多个双键。本文提供的化合物包括所有顺式、反式、同侧、对侧、E型(E)和Z型(Z)异构体以及其相应混合物。在一些情况下, 化合物以互变异构体形式存在。本文所述的化合物包括在本文所述的通式内的所有可能的互变异构体。在一些情况下, 本文所述的化合物具有一个或多个手性中心且各中心以R构型或S构型存在。本文所述的化合物包括所有非对映异构、对映异构和差向异构形式以及其相应混合物。在本文提供的化合物和方法的其他实施方案中, 由单一制备步骤、组合或相互转化得到的对映异构体和/或非对映异构体的混合物可用于本文所述的应用。在一些实施方案中, 通过使化合物的外消旋混合物与旋光拆分剂反应形成一对非对映异构化合物、分离非对映异构体并回收光学纯的对映异构体, 将本文所述的化合物制备为其单独的立体异构体。在一些实施方案中, 优选可分离的复合物(例如结晶的非对映异构盐)。在一些实施方案中, 非对映异构体具有不同的物理性质(例如熔点、沸点、溶解度、反应性等), 并且利用这些差异进行分离。在一些实施方案中, 通过手性色谱法或优选地通过基于溶解度差异的分离/拆分技术来分离非对映异构体。在一些实施方案中, 然后通过不会引起外消旋的任何实用方式回收光学纯的对映异构体以及拆分剂。

标记的化合物

[0190] 在一些实施方案中, 本文所述的化合物以其同位素标记的形式存在。在一些实施方案中, 本文公开的方法包括通过施用此类同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。在一些实施方案中, 本文公开的方法包括通过以药物组合物形式施用此类同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。因此, 在一些实施方案中, 本文公开的化合物包括同位素标记的化合物, 除了其中一个或多个原子被替换成具有与在自然界中通常发现的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子的事实以外, 该同位素标记的化合物与本文所述化合物相同。可引入本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素, 分别如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有上述同位素和/或其他原子的其他同位素的本文所述的化合物及其代谢物、药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或

衍生物在本发明的范围内。某些同位素标记的化合物,例如其中引入了放射性同位素如 ^3H 和 ^{14}C 的那些化合物,可用于药物和/或基质组织分布分析。氚标记(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)同位素由于其容易制备和可检测性而尤其优选。此外,用重同位素如氘(即 ^2H)取代产生了由较高代谢稳定性引起的某些治疗优势,例如体内半衰期的延长或剂量需求的减少。在一些实施方案中,同位素标记的化合物、其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物通过任何合适的方法制备。

[0191] 在一些实施方案中,本文所述的化合物通过其他方式标记,包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记。

药学上可接受的盐

[0192] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以其药学上可接受的盐的形式存在。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过以药物组合物形式施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。

[0193] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有酸性或碱性基团,并因此与多种无机或有机碱和无机与有机酸中的任一种反应形成药学上可接受的盐。在一些实施方案中,这些盐在本发明化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或通过使处于游离形式的经纯化的化合物分别与合适的酸或碱反应并分离由此形成的盐来制备。

[0194] 药学上可接受的盐的实例包括通过使本文所述的化合物与无机酸、有机酸或无机碱反应制备的那些盐,此类盐包括乙酸盐、丙烯酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、己酸盐、辛酸盐、氯苯甲酸盐、氯化物、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、癸酸盐、二葡萄糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡萄糖庚酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、己炔-1,6-二酸盐、羟基苯甲酸盐、 γ -羟基丁酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、碘化物、异丁酸盐、乳酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲烷磺酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸单氢盐、1-萘磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、三甲基乙酸盐、丙酸盐、焦硫酸盐、焦磷酸盐、丙炔酸盐、邻苯二甲酸盐、苯基乙酸盐、苯基丁酸盐、丙烷磺酸盐、水杨酸盐、丁二酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、丁二酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐和二甲苯磺酸盐。

[0195] 此外,本文所述的化合物可制备为通过化合物的游离碱形式与药学上可接受的无机或有机酸反应而形成的药学上可接受的盐,此类药学上可接受的无机或有机酸包括但不限于无机酸,诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等;和有机酸,诸如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、苹果酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、Q-甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、芳基磺酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羟基乙烷磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡萄糖庚酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸和粘康酸。在一些实施方案中,诸如草酸的其他酸虽然本身并非药学上可接受的,但

用于制备可用作获得本发明化合物及其药学上可接受的酸加成盐中的中间体的盐。

[0196] 在一些实施方案中,包含游离酸基团的本文所述的那些化合物与以下化合物反应:合适的碱,诸如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐、硫酸盐,氨,或药学上可接受的有机伯胺、仲胺、叔胺或季胺。代表性的盐包括碱金属盐或碱土金属盐,如锂盐、钠盐、钾盐、钙盐和镁盐和铝盐等。碱的说明性实例包括氢氧化钠、氢氧化钾、胆碱氢氧化物、碳酸钠、 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 等。

[0197] 可用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。应当理解,本文所述的化合物也包括其所含有的任何碱性含氮基团的季铵化。在一些实施方案中,通过此类季铵化获得水溶性或油溶性或可分散性产物。

溶剂化物

[0198] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以溶剂化物的形式存在。本发明提供通过施用此类溶剂化物来治疗疾病的方法。本发明进一步提供通过以药物组合物形式施用此类溶剂化物来治疗疾病的方法。

[0199] 溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且在一些实施方案中,在与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等结晶的过程中形成。当溶剂是水时形成水合物,或者当溶剂是醇时形成醇化物。本文所述化合物的溶剂化物可方便地在本文所述的过程中制备或形成。仅举例来说,可方便地使用包括但不限于二氧杂环己烷、四氢呋喃或甲醇的有机溶剂,通过从水性/有机溶剂混合物中再结晶来制备本文所述化合物的水合物。此外,本文提供的化合物可以以非溶剂化以及溶剂化的形式存在。一般而言,对于本文提供的化合物和方法而言,溶剂化形式被视为与非溶剂化形式等同。

多晶型物

[0200] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以多晶型物的形式存在。本发明提供通过施用此类多晶型物来治疗疾病的方法。本发明进一步提供通过以药物组合物形式施用此类多晶型物来治疗疾病的方法。

[0201] 因此,本文所述的化合物包括其所有结晶形式,称为多晶型物。多晶型物包括化合物的具有相同元素组成的不同晶体堆积排列。在某些情况下,多晶型物具有不同的X-射线衍射图案、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学性质、稳定性和溶解度。在某些情况下,诸如再结晶溶剂、结晶速率和储存温度等各种因素使单一晶体形式占优势。

前药

[0202] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以前药的形式存在。本发明提供通过施用此类前药来治疗疾病的方法。本发明进一步提供以药物组合物形式施用此类前药来治疗疾病的方法。

[0203] 前药一般为药物前体,其在施用于个体且随后吸收后经由诸如通过代谢途径转化的某一过程转化为具有活性或活性更强的物质。一些前药在前药上具有使其活性较低和/或赋予药物溶解性或一些其他性质的化学基团。一旦化学基团从前药上裂解和/或修饰,即产生活性药物。因为在一些情况下前药比母体药物更易于施用,前药通常为可用的。例如,它们可通过口服施用而可生物利用,而母体药物则不能。在某些情况下,前药在药物组合物中也具有比母体药物改善的溶解度。前药的一个实例是但不限于如本文所述的化合物,其以酯的形式(“前药”)施用以促进跨过其中水溶性对移动性不利的细胞膜输送,但其随后一

旦在水溶性有利的细胞内部则代谢水解成羧酸(活性实体)。前药的另一实例可以是与酸基团键合的短肽(聚氨基酸),其中该肽经代谢以显露活性部分。(参见例如Bundgaard, "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen和Bundgaard编,1991,第5章,113-191,其通过引用并入本文)。

[0204] 在一些实施方案中,前药被设计成可逆性药物衍生物,以用作提高药物向位点特异性组织输送的调节剂。迄今为止,前药的设计是为了提高靶向以水为主要溶剂的区域的治疗性化合物的有效水溶性。

[0205] 在一些实施方案中,前药是本文公开的化合物的C₁-C₆烷基酯。

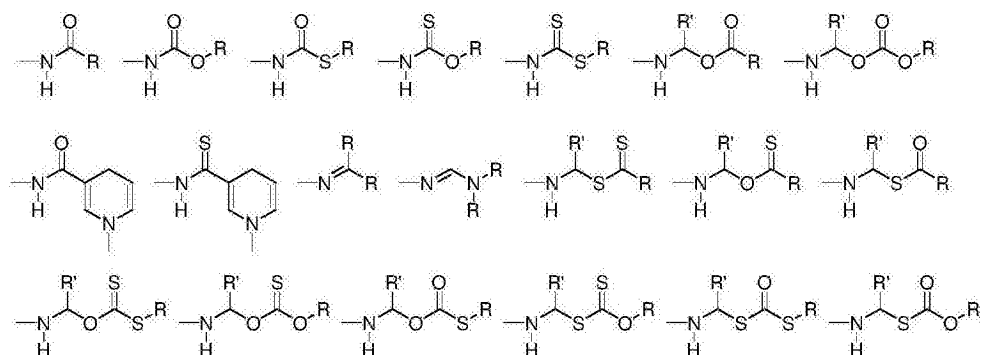
[0206] 另外,本文所述化合物的前药衍生物可通过本文所述或本领域已知的方法制备(关于更多细节,请参见Saulnier等人,Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1994, 4, 1985)。仅举例而言,可通过使未衍生化的化合物与诸如但不限于氯甲酸1,1-酰氧基烷基酯、碳酸对硝基苯基酯等合适的氨基甲酰化试剂反应来制备适当的前药。本文所述化合物的前药形式(其中前药在体内代谢产生如本文所述的衍生物)包括在权利要求书的范围内。实际上,一些本文所述的化合物为另一衍生物或活性化合物的前药。

[0207] 在一些实施方案中,前药包括其中氨基酸残基或具有两个或两个以上(例如2、3或4个)氨基酸残基的多肽链经由酰胺键或酯键共价连接至本发明化合物的游离氨基、羟基或羧酸基团的化合物。氨基酸残基包括但不限于20种天然存在的氨基酸,并且也包括4-羟基脯氨酸、羟赖氨酸、锁链赖氨酸(demosine)、异锁链赖氨酸、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、β-丙氨酸、γ-氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和甲硫氨酸砷。在其他实施方案中,前药包括其中核酸残基或具有两个或两个以上(例如2、3或4个)核酸残基的寡核苷酸共价连接至本发明化合物的化合物。

[0208] 本文所述化合物的药学上可接受的前药也包括但不限于酯、碳酸酯、硫代碳酸酯、N-酰基衍生物、N-酰氧基烷基衍生物、叔胺的季铵化衍生物、N-曼尼希碱、席夫碱、氨基酸偶联物、磷酸酯、金属盐和磺酸酯。具有游离氨基、酰胺基、羟基或羧基的化合物可转化为前药。例如,游离羧基可衍生为酰胺或烷基酯。在某些情况下,所有这些前药部分中引入包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团。

[0209] 羟基前药包括酯,诸如但不限于酰氧基烷基(例如酰氧基甲基、酰氧基乙基)酯、烷氧基羰氧基烷基酯、烷基酯、芳基酯、磷酸酯、磺酸酯、硫酸酯和含有二硫化物的酯;醚、酰胺、氨基甲酸酯、半琥珀酸酯、二甲基氨基乙酸酯和磷酰基氧基甲氧基羰基,如Advanced Drug Delivery Reviews 1996,19,115中所概述的。

[0210] 胺衍生的前药包括但不限于以下基团和基团的组合:



以及磺酰胺和磷酰胺。

[0211] 在某些情形下,在任何芳香环部分上的位点易发生各种代谢反应,因此在芳香环结构上并入合适的取代基可减少、最小化或消除该代谢途径。

代谢物

[0212] 在一些实施方案中,本文描述的化合物易发生各种代谢反应。因此在一些实施方案中,将合适的取代基并入结构中将减少、最小化或消除代谢途径。在具体的实施方案中,仅举例而言,减少或消除芳香环对代谢反应的敏感性的合适的取代基为卤素或烷基。

[0213] 在另外的或进一步的实施方案中,本文所述的化合物在施用于有需要的生物体后被代谢以产生代谢物,该代谢物随后用于产生所期望的效果,包括所期望的治疗效果。

药物组合物/制剂

[0214] 在另一方面,本文提供了包含本文描述的化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂化物、前药、N-氧化物或异构体以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0215] 在一些实施方案中,将本文所述的化合物配制为药物组合物。药物组合物以常规方式使用一种或多种药学上可接受的非活性成分进行配制,该非活性成分便于将活性化合物加工成可在药学上使用的制剂。适当的制剂取决于所选择的给药途径。本文所述的药物组合物的概述可见于,例如,Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第十九版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. 和 Lachman, L. 编著, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; 以及 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第七版 (Lippincott Williams & Wilkins 1999), 这些公开文献通过引用并入本文。

[0216] 本文提供了包含本文描述的化合物以及至少一种药学上可接受的非活性成分的药物组合物。在一些实施方案中,本文所述的化合物作为药物组合物施用,在该药物组合物中本文描述的化合物与其他活性成分混合,如在联合治疗中。在其他实施方案中,药物组合物包含其他医学或药制剂、载体、佐剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶解促进剂 (solution promoter)、用于调节渗透压的盐和/或缓冲液。在又一些实施方案中,药物组合物包含其他有治疗价值的物质。

[0217] 本文所使用的药物组合物指本文描述的化合物与其他化学组分 (即, 药学上可接受的非活性成分) 的混合物, 所述其他化学组分例如是载体、赋形剂、粘合剂、填充剂、悬浮剂、矫味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、湿润剂、增塑剂、稳定剂、渗透促进剂、润湿剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂或它们的一种或多种组合。

药物组合物有利于将化合物施用于生物体。在实施本文提供的治疗方法或应用的过程中,将治疗有效量的本文所述的化合物以药物组合物的形式施用于待治疗的患有疾病、病症或病况的哺乳动物。在一些实施方案中,该哺乳动物是人、狗、猫或马。在一些实施方案中,该哺乳动物是人。在一些实施方案中,该哺乳动物是狗、猫或马。治疗有效量可根据疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康、所用化合物的效力和其他因素而发生较大变化。化合物可以单独使用或作为混合物的组分与一种或多种治疗剂组合使用。

[0218] 本文所述的药物制剂通过适当的给药途径施用于受试者,该给药途径包括但不限于,口服、肠胃外(例如,静脉内、皮下、肌肉内、关节内)、鼻内、颊部、局部、直肠或经皮给药途径。本文所述的药物制剂包括但不限于:水性液体分散剂、液体、凝胶剂、糖浆、酏剂、浆液、悬浮液、自乳化分散剂、固溶体、脂质体分散剂、气雾剂、固体口服剂型、粉剂、立即释放制剂、控制释放制剂、快速溶解制剂(fast melt formulation)、片剂、胶囊、丸剂、粉剂、锭剂、泡腾制剂、冻干制剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂以及立即和控制释放混合制剂。

[0219] 包含本文描述的化合物的药物组合物以常规方法进行制备,诸如,仅举例而言,通过常规的混合、溶解、制粒、制锭、磨细、乳化、包封、包埋或压制方法。

[0220] 所述药物组合物将包含以游离酸或游离碱的形式或以药学上可接受的盐的形式作为活性成分的至少一种本文描述的化合物。此外,本文所述的方法和药物组合物包括使用具有相同类型活性的这些化合物的N-氧化物(如果合适的话)、结晶形式、无定形相以及活性代谢物。在一些实施方案中,本文所述的化合物以非溶剂化形式存在或与药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇等以溶剂化形式存在。本文提供的化合物的溶剂化形式也被认为在本文中公开。

[0221] 用于口服使用的药物制剂通过以下方法获得:将一种或多种固体赋形剂与本文所述的一种或多种化合物混合,任选地研磨所得混合物,并在加入合适的助剂(如果需要)后对颗粒混合物进行加工,以得到片剂或锭剂核芯。合适的赋形剂包括,例如,填充剂,诸如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇;纤维素制剂,例如,玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;或其他赋形剂,诸如:聚乙烯吡咯烷酮(PVP或聚维酮)或磷酸钙。如果需要,加入崩解剂,诸如交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐如海藻酸钠。在一些实施方案中,将染料或色素加入到片剂或锭剂包衣中,用于辨识或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0222] 口服给药的药物制剂包括由明胶制成的推入配合式(push-fit)胶囊以及由明胶和增塑剂(诸如甘油或山梨糖醇)制成的软密封胶囊。推入配合式胶囊含有与填充剂诸如乳糖、粘合剂诸如淀粉和/或润滑剂诸如滑石或硬脂酸镁以及任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物溶解或悬浮于合适的液体如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。在一些实施方案中,加入稳定剂。

[0223] 在某些实施方案中,可采用药物化合物的递送系统,例如,脂质体和乳剂。在某些实施方案中,本文提供的组合物还可包括选自例如羧甲基纤维素、卡波姆(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯酰胺、聚卡波非、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、海藻酸钠和葡聚糖的粘膜粘着聚合物。

联合治疗

[0224] 本发明的化合物和组合物可以与适合于改善关节炎或关节损伤的其他组分联合使用。在一些实施方案中,该组合物可以进一步包含对于治疗哺乳动物的关节炎或关节损伤和/或与关节炎或关节损伤相关的症状在治疗上有效的额外的化合物。在一些实施方案中,该组合物还可以包含非甾体抗炎药 (NSAID)、镇痛药、糖皮质激素、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 (胆骨化醇)、胶原水解物、FGF18、BMP7、鳄梨大豆不皂化物 (ASU) 或透明质酸。ANGPTL3在W0201 1/008773 (整体并入本文) 中更详细地描述。在一些实施方案中,该组合物包含具有抗炎活性的药剂。在一些实施方案中,该组合物包含凋亡调节剂。在某些实施方案中,该凋亡调节剂是胱天蛋白酶抑制剂。凋亡/胱天蛋白酶抑制剂的一个非限制性实例是恩利卡生。在一些实施方案中,该组合物包含iNOS抑制剂。iNOS抑制剂的一个非限制性实例是SD-6010。

[0225] NSAID包括但不限于阿司匹林、二氟尼柳、双水杨酯、布洛芬、右布洛芬、萘普生、非诺洛芬、酮洛芬、右酮洛芬、氟比洛芬、奥沙普秦、洛索洛芬、吲哚美辛、托美丁、舒林酸、依托度酸、酮咯酸、萘丁美酮、双氯芬酸、吡罗昔康、美洛昔康、替诺昔康、屈噁昔康、氯诺昔康、伊索昔康、甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、托芬那酸、塞来考昔、帕瑞考昔、艾托考昔、鲁米考昔和非罗考昔。

[0226] 镇痛药包括但不限于醋氨酚和阿片类药物 (麻醉剂)。阿片类药物包括但不限于右丙氧芬、可待因、曲马朵、他喷他多、阿尼利定、阿法罗定、哌替啶、氢可酮、吗啡、羟可酮、美沙酮、二乙酰吗啡、氢吗啡酮、羟吗啡酮、左啡诺、7-羟基帽柱木碱、丁丙诺啡、芬太尼、舒芬太尼、bromadol、埃托啡、二氢埃托啡和卡芬太尼。

[0227] 糖皮质激素包括但不限于氢化可的松、可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙、地塞米松、倍他米松、曲安西龙、倍氯米松或氟氢可的松。

[0228] 本文所述的化合物可以与对于治疗关节炎或关节损伤和/或与关节炎或关节损伤相关的症状在治疗上有效的一种或多种化合物联合使用。这样的额外化合物可以通过常用的途径并以常用的量与本文公开的化合物同时或顺序施用。当本文公开的化合物与一种或多种这样的额外化合物同时使用时,含有这样的其他药物和本发明的化合物的单位剂型中的药物组合物是优选的。然而,联合疗法还可以包括其中本文公开的化合物和一种或多种额外的化合物按照不同的重叠时间表施用的疗法。还考虑到,当与一种或多种额外的化合物联合使用时,该化合物可以比各自单独使用时以更低的剂量使用。

[0229] 上述组合包括本文公开的化合物不仅与一种对于治疗关节炎或关节损伤和/或与关节炎或关节损伤相关的症状在治疗上有效的化合物的组合,而且与两种或更多种这样的化合物的组合。同样,本文公开的化合物本身或与对于治疗关节炎或关节损伤和/或与关节炎或关节损伤相关的症状在治疗上有效的化合物组合,可以与在预防、治疗、控制或改善骨关节炎或关节损伤或与骨关节炎或关节损伤相关的病况中使用的其他药物联合使用。这样的其他药物可以通过常用的途径并以常用的量与本文公开的化合物同时或顺序施用。当本文公开的化合物与一种或多种其他药物同时使用时,除本发明的化合物外还含有这样的其他药物的药物组合物是优选的。因此,本发明的药物组合物还包括除本文公开的化合物外还含有一种或多种其他活性成分的那些药物组合物。本文公开的化合物与第二活性成分的重量比可以变化,并且将取决于每种成分的有效剂量。通常,将使用其各自的有效剂量。

药物组合物的给药

[0230] 合适的给药途径包括但不限于,口服、静脉内、关节内、直肠、喷雾、肠胃外、眼、肺、经粘膜、经皮、阴道、耳、鼻和局部给药。此外,仅举例而言,肠胃外递送包括肌肉内、皮下、静脉内、髓内注射,以及鞘内、直接心室内、腹膜内、淋巴管内、关节内和鼻内注射。

[0231] 在一些实施方案中,本文公开的化合物及其组合物以任何合适的方式进行给药。给药方式可基于例如是期望进行局部治疗还是全身治疗以及待治疗的区域来进行选择。例如,所述组合物可以口服、肠胃外(例如,静脉内、皮下、腹膜内、关节内或肌肉内注射)、通过吸入、体外、局部(包括经皮、眼、阴道、直肠、鼻内)等进行施用。在一些实施方案中,该组合物可以通过微针施用。在一些实施方案中,该组合物可以通过能够进行皮内药物递送的贴片形式的微针阵列施用。在一些实施方案中,该组合物可以通过透皮微针贴片递送来施用。

[0232] 如果使用的话,组合物的肠胃外施用通常以注射为特征。注射剂可以制备为常规形式,作为液体溶液或者悬浮液,适合于在注射前在液体中溶解或悬浮的固体形式,或作为乳剂。用于胃肠外施用的最近修订的方法包括使用缓慢释放或延迟释放系统以保持恒定剂量。

实施例

缩写列表

[0233] 如上所使用的,并且在本发明的整篇说明书中,除非另有说明,否则下列缩写应理解为具有以下含义:

ACN	乙腈
Bn	苯基
BOC或Boc	氨基甲酸叔丁酯
BOP	苯并三唑-1-基-氧基三(二甲基氨基)磷
t-Bu	叔丁基
Cbz	氨基甲酸苄酯
Cy	环己基
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
DCC	二环己基碳二亚胺
DCM	二氯甲烷(CH ₂ Cl ₂)
DIC	1,3-二异丙基碳二亚胺
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
DIPEA	二异丙基乙胺
DMAP	4-(N,N-二甲基氨基)吡啶
DMP试剂	戴斯-马丁氧化剂(Dess-Martin Periodinane reagent)
DMF	二甲基甲酰胺
DMA	N,N-二甲基乙酰胺
DME	1,2-二甲氧基-乙烷
DMSO	二甲基亚砷
Dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁

EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺HCl
eq	当量
Et	乙基
Et ₂ O	二乙醚
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
HOAt	1-羟基-7-氮杂苯并三唑
HOBt	1-羟基苯并三唑
HOSu	N-羟基琥珀酰胺
HPLC	高效液相色谱法
LAH	酸酐锂铝
Me	甲基
MeI	碘甲烷
MeOH	甲醇
MOMCl	甲氧基甲基氯
MOM	甲氧基甲基
MS	质谱法
NMP	N-甲基-吡咯烷-2-酮
NMR	核磁共振
PyBOP	苯并三唑-1-基-氧基三-吡咯烷基-磷六氟磷酸盐
SPHOS	2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基
TBD	1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]-癸-5-烯
RP-HPLC	反相高压液相色谱法
TBS	叔丁基二甲基硅烷基
TBSCl	叔丁基二甲基硅烷基氯化物
TBTU	O-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲
TEOC	2-三甲基硅烷基乙基氨基甲酸酯
TFA	三氟乙酸
Tf ₂ O	三氟甲磺酸酐
TMG	1,1,3,3-四甲基胍
THF	四氢呋喃
THP	四氢吡喃
TLC	薄层色谱法
XPHOS	2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基

用于制备本发明的化合物的通用实施例

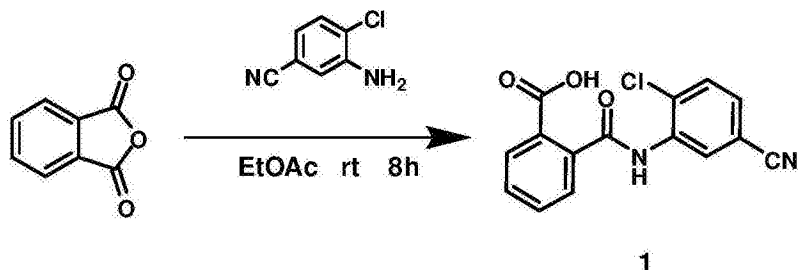
[0234] 用于本发明的化合物的起始材料和中间体可以通过应用或修改以下描述的方法来制备,其明显的化学等同物,或者,例如,如以下文献中所述:The Science of Synthesis,第1-8卷.E.M.Carreira等人编.Thieme publishers(2001-2008)。试剂和反应选项的细节也可以通过使用商业计算机搜索引擎如Scifinder(www.cas.org)或Reaxys

(www.reaxys.com) 进行结构和反应搜索而获得。

合成实施例

[0235] 给出以下的本文公开的化合物和中间体的制备以使本领域技术人员能够更清楚地理解和实施本发明。它们不应被认为是限制本发明的范围,而仅作为其示例和代表。

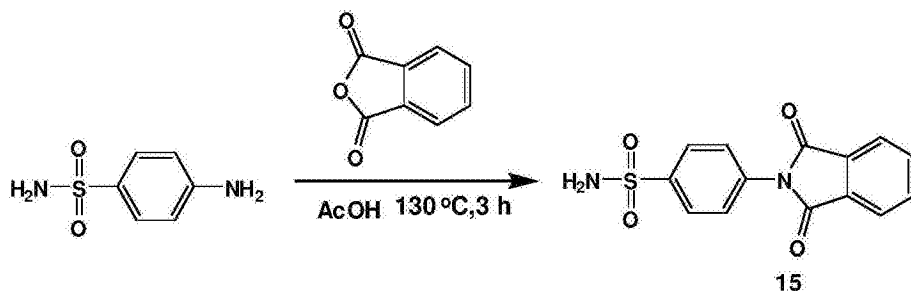
合成流程A:用于化合物1的实验样品



[0236] 向邻苯二甲酸酐 (1.0eq) 的EtOAc溶液中加入3-氨基-4-氯苄腈 (1eq), 然后在20-30℃下搅拌1-8h。TLC指示起始材料已经消失。过滤反应混合物, 并且将固体通过在EtOAc中重结晶而纯化, 得到化合物1 (12mg)。终产物1通过¹H NMR和LCMS来证实。LCMS: 实测301.0 [M+H]。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄): 8.35 (s, 1H), 8.09 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.0, 4.1Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.61 (t, J=7.4Hz, 2H), 7.57 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H)。

[0237] 表1中的选择化合物使用与以上给出的反应流程类似的条件获得, 其中将3-氨基-4-氯苄腈替换为合适的苯胺或胺。基于分离的产物的反应产率范围为20%至80%。

合成流程B-1:用于化合物15的实验样品



[0238] 向4-氨基苯磺酰胺 (100mg, 0.58mmol) 的AcOH (20mL) 溶液中加入邻苯二甲酸酐 (82mg, 0.55mmol)。在130℃下搅拌该混合物3h。该混合物用H₂O (30mL) 稀释, 并搅拌2h。过滤后得到呈白色固体的化合物15 (44mg, 产率: 26%)。终产物15通过¹H NMR和LCMS来证实。LCMS: 实测303.0 [M+H]。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 7.10-7.36 (m, 6H), 6.56-6.70 (m, 2H), 6.62 (br s, 2H)。

[0239] 表1中的选择化合物使用与以上给出的反应流程类似的条件获得, 其中将4-氨基苯磺酰胺替换为合适的苯胺。在化合物33的情况下, 反应时间为3h, 且反应混合物用H₂O稀释并搅拌12h以供结晶。

合成流程B-2:用于化合物26的实验样品

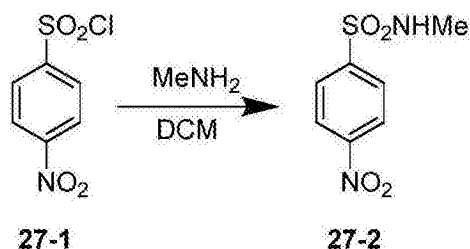


[0240] 向化合物15 (276mg, 0.913mmol) 的AcOH (5mL) 溶液中加入Zn (596.91mg, 9.13mmol) 和DMF (0.1mL)。该混合物在130℃下搅拌3h, 然后冷却至室温并浓缩, 得到呈无色油的粗产物。残余物通过制备型HPLC (0.1% TFA作为添加剂) 纯化, 通过减压蒸发除去大多数CH₃CN, 并且通过冻干除去其余的溶剂, 以得到呈白色固体的化合物26 (80mg, 产率: 30%)。LCMS: 实测289.1 [M+H]。

[0241] 化合物27 (表1) 使用与以上给出的反应流程类似的条件获得。在化合物27的制备中, 不使用DMF。

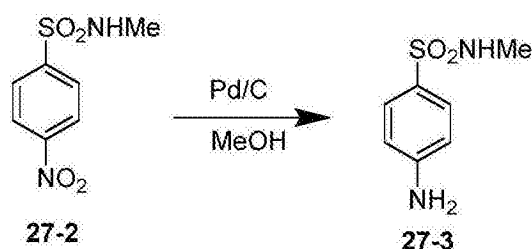
[0242] 产物27的起始材料通过以下程序制备。

化合物27-2的制备



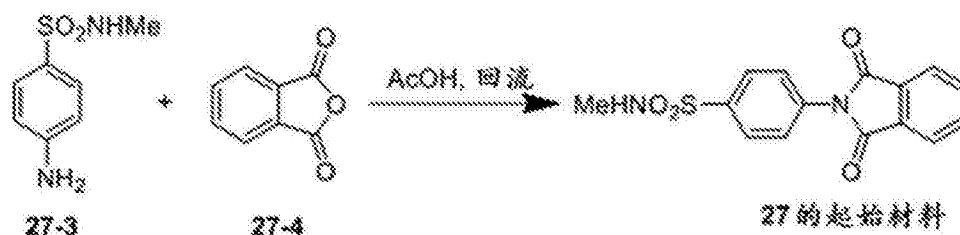
[0243] 向化合物27-1 (3.8g, 17mmol) 的DCM (50mL) 溶液中加入在醇中的MeNH₂ (5.3g, 51mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。该混合物用DCM (30mL) 稀释, 并用H₂O (30mL) 洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 得到化合物27-2 (3.3g, 产率: 90%)。

化合物27-3的制备



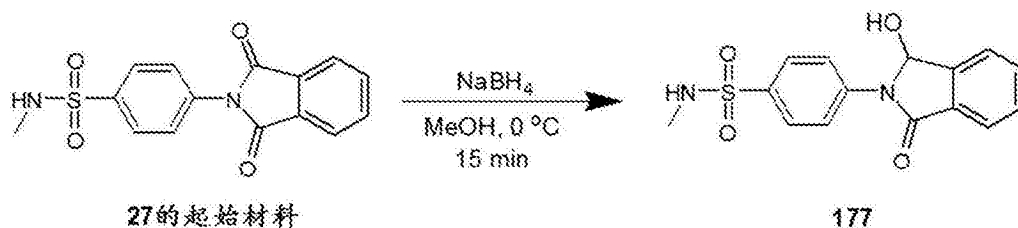
[0244] 在室温下向化合物27-2 (3.3g, 15.3mmol) 的CH₃OH (50mL) 溶液中加入Pd/C (0.16g)。该混合物在H₂ (30psi) 下于室温搅拌12h。过滤该混合物并除去溶剂, 得到呈灰色固体的化合物27-3 (2.3g, 产率: 80%)。

化合物27的起始材料的制备



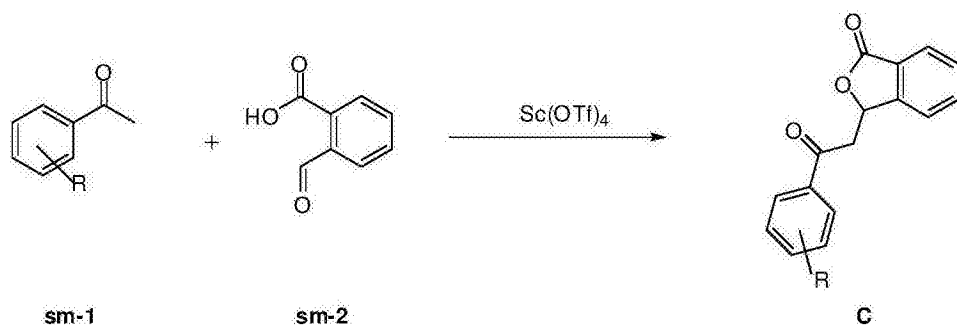
[0245] 向27-3 (0.5g, 2.68mmol) 的AcOH (40mL) 溶液中加入27-4 (0.433g, 2.92mmol)。将反应混合物在130℃下搅拌3h。冷却反应混合物, 并除去溶剂以得到粗产物, 其直接用于下一步。

合成流程B-3: 用于化合物177的实验样品



[0246] 向0℃下的化合物27的起始材料(1.0g, 3.16mmol)在CH₃OH(20mL)中的溶液中加入NaBH₄(239mg, 6.32mmol)。该混合物在0℃下搅拌15min,之后减压除去溶剂。向粗残余物中加入水(20mL)和饱和NH₄Cl水溶液(20mL)。将混合物在室温下搅拌30min。过滤提供呈灰白色固体的化合物177(840mg, 产率:83%)。

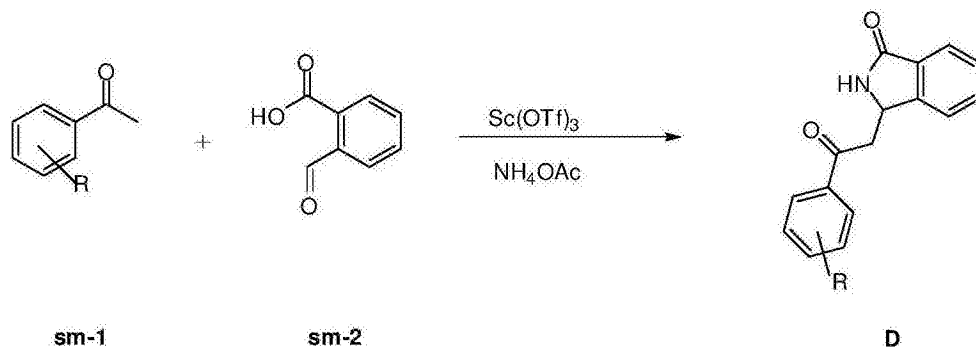
合成流程C:用于化合物C的通用程序



[0247] 向酮sm-1(1.0eq)的二氧杂环己烷(V/M=10:1)溶液中加入羧基苯甲醛sm-2(1.2eq),随后加入Sc(OTf)₄。将混合物加热至回流12h。冷却至室温后,浓缩该混合物并通过制备型HPLC纯化以得到化合物C。

[0248] 表1中的选择化合物使用合成流程C获得。基于分离的产物的反应产率范围为5%至50%。

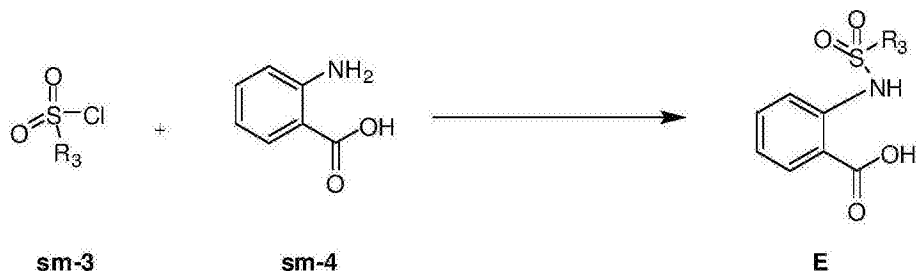
合成流程D:用于化合物D的通用程序



[0249] 向酮sm-1(1.0eq)的二氧杂环己烷(V/M=15:1)溶液中加入羧基苯甲醛sm-2(1.2eq),随后加入Sc(OTf)₄(2eq)。将混合物加热至回流12h。加入NH₄OAc(5eq),并将反应混合物加热至回流另外12h。冷却至室温后,将该混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到化合物D。

[0250] 表1中的选择化合物使用合成流程D获得。基于分离的产物的反应产率范围为3%至20%。

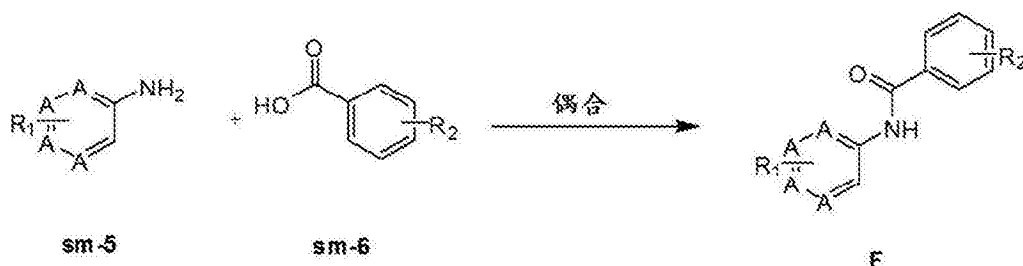
合成流程E:用于化合物E的通用程序



[0251] 向2-氨基苯甲酸sm-4 (1eq) 在2M NaHCO₃ (V=10eq) 中的溶液中加入磺酰氯sm-3 (1.0eq), 并将混合物在室温下搅拌2h。TLC指示起始材料已经消失。用EtOAc萃取该混合物。有机层经无水Na₂SO₄干燥、浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到纯产物E。

[0252] 化合物53 (表1) 使用合成流程E获得。基于分离的产物的反应产率范围为60%至80%。

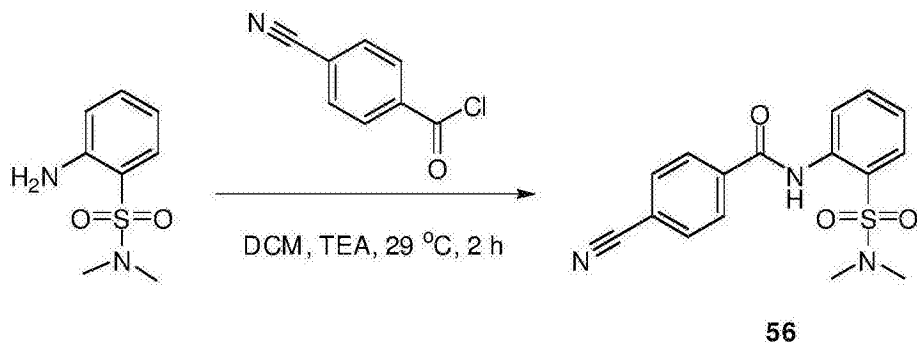
合成流程F: 用于化合物F的通用程序



[0253] 在0℃下向苯甲酸sm-6 (1eq) 的DMF (10eq) 溶液中加入EDCI (1.5eq) 和HOBT (1.5eq), 之后在室温下搅拌约2h。向反应混合物中加入胺sm-5 (1.5eq), 在室温下再搅拌12h。加水, 并将混合物用EtOAc萃取, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化以得到产物F。

[0254] 表1中的选择化合物使用合成流程F获得。基于分离的产物的反应产率范围为20%至40%。

合成流程G: 用于化合物56的实验样品

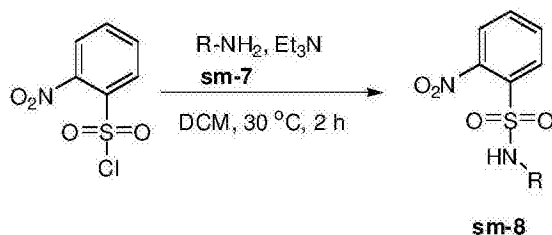


[0255] 向2-氨基-N,N-二甲基苯磺酰胺 (1.0eq) 和TEA (1.5eq) 在DCM中的溶液中加入4-氰基苯甲酰氯 (1.0eq)。反应混合物在29℃下搅拌约2h。TLC指示起始材料已经消失。将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液猝灭, 用DCM萃取, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化以得到化合物56 (产率: 70%)。LCMS: 实测330.1 [M+H]。

[0256] 化合物62 (表1) 使用与以上给出的反应流程类似的条件获得。基于分离的产物的反应产率范围为70%至80%。

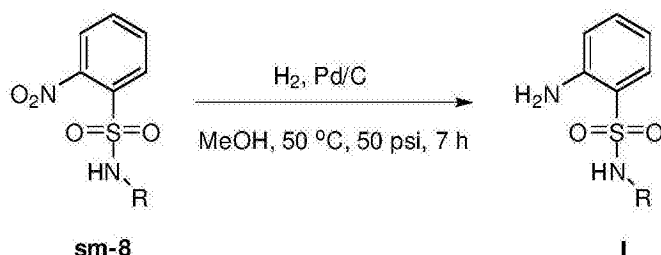
[0257] 化合物56和62必需的苯胺起始材料I通过以下程序制成。

中间体sm-8的制备



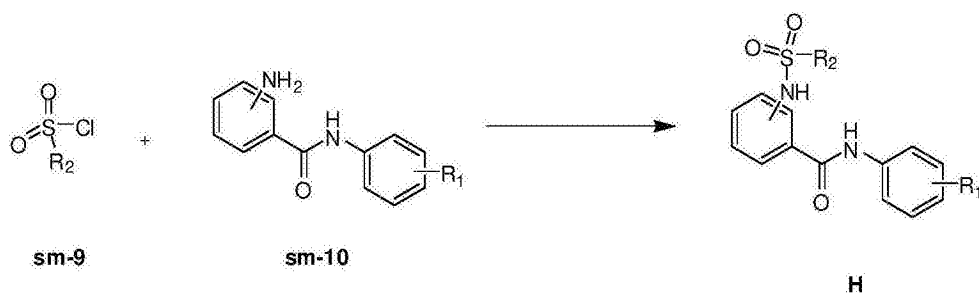
[0258] 将2-硝基苯-1-磺酰氯 (1.0eq) 和胺sm-7 (1.0eq) 在DCM中的溶液在30℃下搅拌约2h。TLC指示起始材料已经消失。反应混合物用盐水洗涤、经无水Na₂SO₄干燥并浓缩以得到中间体sm-8 (产率: 72-91%)。

苯胺起始材料I的制备



[0259] 向中间体sm-8 (1.0eq) 的MeOH溶液中加入Pd/C。反应混合物在50psi H₂下于50℃搅拌7h。TLC指示起始材料已经消失。过滤该混合物, 并浓缩滤液以得到化合物I (产率: 89~91%)。

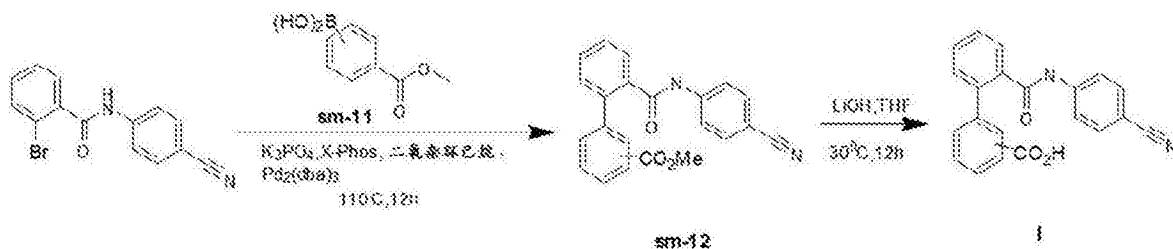
合成流程H: 用于化合物H的通用程序



[0260] 在0℃下向酰胺sm-10 (1eq) 的THF (V=10eq) 溶液中逐滴加入LiHMDS (1eq)。30min后, 加入磺酰氯sm-9 (1.0eq), 并将混合物在室温下搅拌2h。TLC指示起始材料已经消失。混合物用EtOAc萃取。有机层经无水Na₂SO₄干燥, 浓缩, 并通过制备型HPLC纯化以得到化合物H。

[0261] 表1中的选择化合物使用合成流程H。基于分离的产物的反应产率范围为50%至80%。

合成流程I: 用于化合物I的通用程序

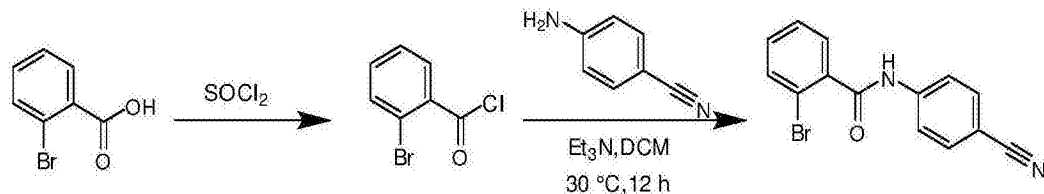


[0262] 向搅拌的2-溴-N-(4-氰基苯基)苯甲酰胺 (1.66mmol) 和硼酸sm-11 (3.32mmol) 在

二氧杂环己烷(10mL)中的混合物中加入 K_3PO_4 (1.06g, 4.98mmol)。在 N_2 下加入 $Pd_2(dba)_3$ (45.61mg, 49.81 μ mol)和X-Phos (39.58mg, 83.02 μ mol)。最后将混合物加热至110℃并搅拌12h。过滤后,将混合物浓缩以得到呈棕色油的中间体sm-12。向sm-12 (770mg, 2.16mmol)的THF (30mL)溶液中逐滴加入LiOH (4.32mL, 4.32mmol)并搅拌12h。在10℃下将溶液酸化至pH 4,用EtOAc (30mL)萃取,用 H_2O (50mL)和盐水 (50mL)洗涤,浓缩,并通过制备型HPLC (0.1% TFA作为添加剂)纯化。通过减压蒸发和冻干除去溶剂以得到呈白色固体的化合物I。

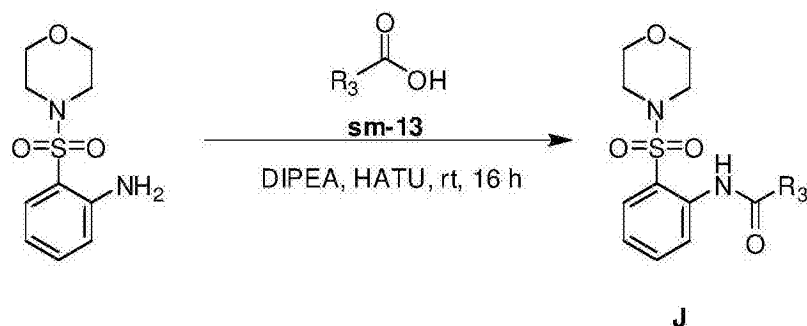
[0263] 表1中的选择化合物使用合成流程I获得。基于分离的产物的反应产率范围为15%至30%。

[0264] 2-溴-N-(4-氰基苯基)苯甲酰胺通过以下程序制备。



[0265] 将2-溴苯甲酸 (4.4g, 21.89mmol) 的 $SOCl_2$ (45mL) 溶液加热至70℃2h。将其蒸发以获得呈黄色油的2-溴苯甲酰氯,将其用DCM (90mL) 稀释。在10℃下向4-氨基苯甲腈 (2.59g, 21.92mmol) 的DCM (10mL) 溶液 and Et_3N (4.43g, 43.78mmol) 中逐滴加入所得混合物。最后使混合物升温至30℃并搅拌12h。混合物用DCM (100mL) 稀释,用HCl (100mL)、 $NaHCO_3$ (50mL)、 H_2O (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc=5:1) 纯化以提供呈白色固体的2-溴-N-(4-氰基苯基)苯甲酰胺 (4.7g, 产率:72%)。

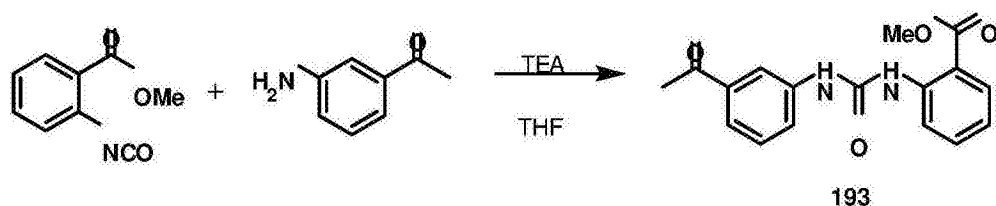
合成流程J:用于化合物J的通用程序



[0266] 向2-(吗啉基磺酰基)苯胺 (1.0eq) 的DMF溶液中加入羧酸sm-13 (1.0eq)、DIPEA (1.5eq) 和HATU (1.3eq)。所得混合物在10-15℃下搅拌16-24h。TLC指示起始材料已经消失。将反应混合物浓缩,固体通过硅胶柱色谱法纯化以得到化合物J。

[0267] 表1中的选择化合物使用合成流程J获得。

合成流程K-1:用于化合物193的实验样品

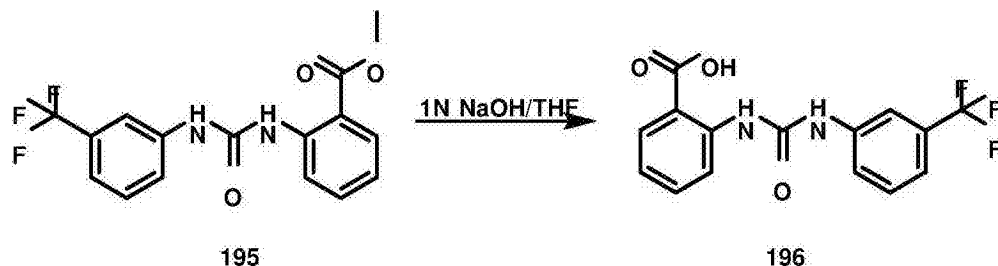


[0268] 将2-异氰酸苯甲酸甲酯 (200mg 1.13mmol) 和1-(3-氨基苯基)乙酮 (167mg, 1.24mmol) 溶解在THF (2.5mL) 中,并使用微波在100℃下加热15min。反应混合物用饱和

NaHCO₃水溶液洗涤,通过柱色谱法(EtOAc:己烷)纯化以提供终产物193(262mg,产率:75%),这通过¹H NMR和LCMS来证实。

[0269] 表1中的选择化合物使用与以上给出的反应流程类似的条件获得。在这些反应中,使用DIPEA代替TEA,并且将温度升高至120℃。基于分离的产物的反应产率范围为47-90%。

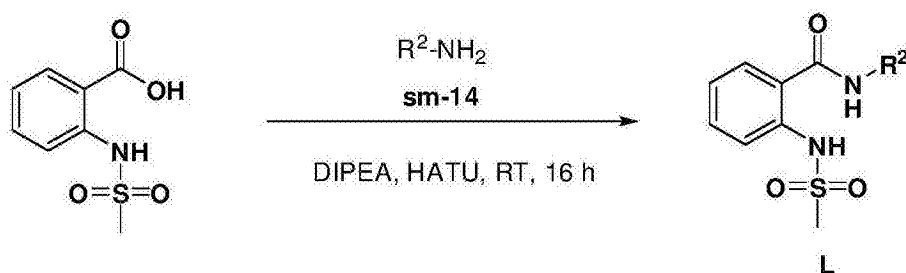
合成流程K-2:用于化合物196的实验样品



[0270] 将化合物195溶解在THF(2mL)和1N NaOH(1mL)中。反应混合物在室温下搅拌15h。混合物用EtOAc(20mL)稀释,之后在恒定搅拌下逐滴加入1N HCl(3mL)。将有机层萃取,干燥,并浓缩。粗产物从EtOAc中重结晶以提供化合物196(25mg)。

[0271] 表1中的选择化合物使用与以上给出的反应流程类似的条件获得。基于分离的产物的反应产率范围为80-90%。

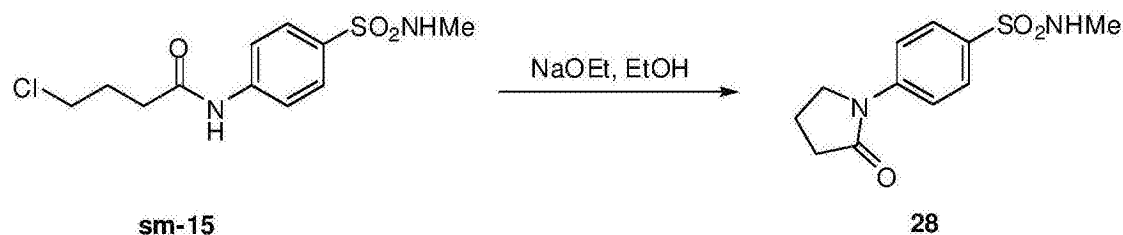
合成流程L:用于化合物L的通用程序



[0272] 向2-(甲基磺酰胺基)苯甲酸(1.0eq)的DMF溶液中加入sm-14(1.0eq)、DIPEA(1.5eq)和HATU(1.3eq)。混合物在10-15℃下搅拌16-24h。通过TLC指示反应完全后,对反应混合物进行浓缩,并将固体通过硅胶色谱法纯化以得到化合物L。

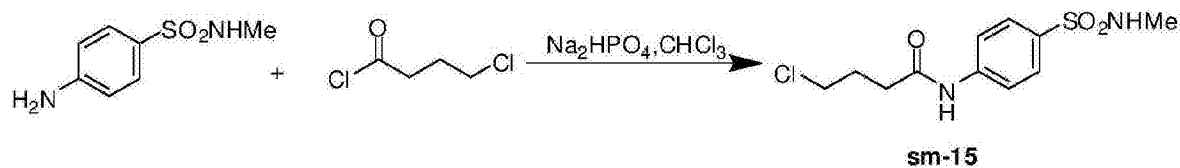
[0273] 表1中的选择化合物使用合成流程L获得。

用于化合物28的合成流程:



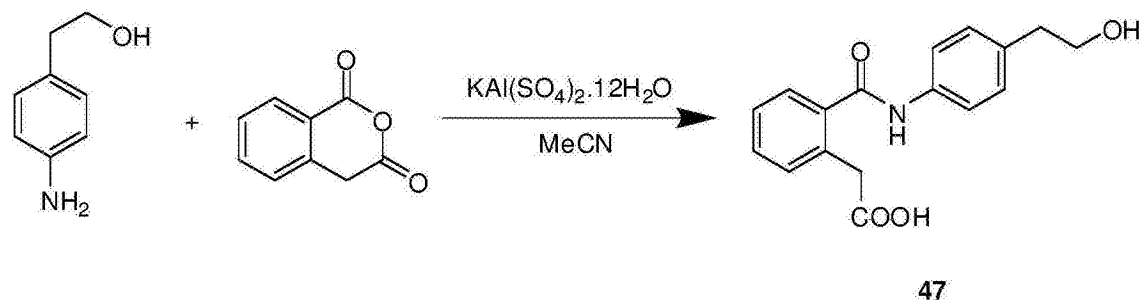
[0274] 在0℃下,化合物I(320g,1.1mmol)在EtOH(10mL)中的溶液逐滴加入NaOEt(571.6mg,8.4mmol)持续3h。该反应用1N HCl酸化并除去溶剂以得到粗产物。残余物通过制备型HPLC(0.1%TFA作为添加剂)纯化,通过减压蒸发除去大多数CH₃CN,并通过冻干除去剩余的溶剂以得到呈白色固体的化合物28(17mg,6%产率)。LCMS:实测255.0[M+H]。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):7.50-7.72(m,4H),4.85(br s,1H),3.90(t,2H,J=7.2Hz),2.53-2.72(m,5H),2.14-2.28(m,2H)。

[0275] 中间体sm-15通过以下程序制成。



[0276] 在0℃下向4-氨基-N-甲基苯磺酰胺 (200mg, 1.1mmol) 和Na₂HPO₄ (300mg, 2.2mmol) 在CHCl₃ (10mL) 中的溶液中逐滴加入4-氯丁酰基氯 (151mg, 1.1mol)。添加试剂后, 将混合物在室温下搅拌。浓缩该混合物以得到粗sm-15, 其无需进一步纯化而直接用于下一步。

用于化合物47的合成流程:



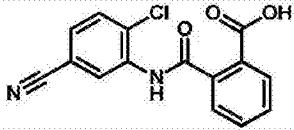
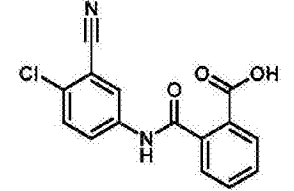
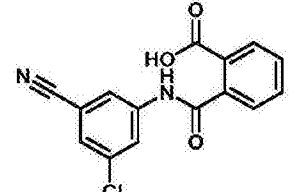
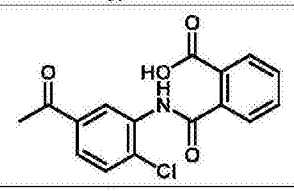
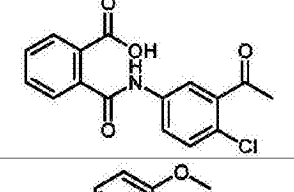
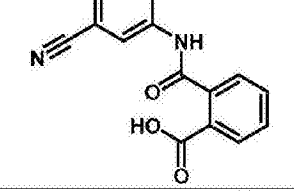
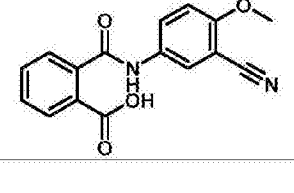
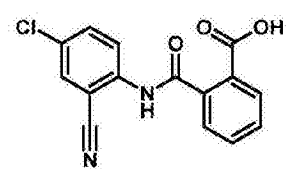
[0277] 将2-(4-氨基苯基) 乙醇 (300mg, 2.2mmol)、异色满-1,3-二酮 (355mg, 2.2mmol) 和KAl(SO₄)₂·12H₂O (522mg, 11mmol) 在MeCN (10mL) 中的溶液在室温下搅拌1-1.5h。除去溶剂以获得粗产物。残余物通过制备型HPLC (0.1% TFA作为添加剂) 纯化。通过减压蒸发除去溶剂并冻干, 得到呈白色固体的化合物47 (25mg, 5.5%产率)。LCMS: 实测300.1 [M+H]。

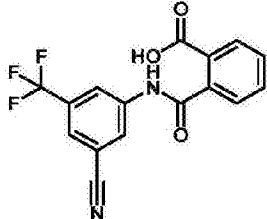
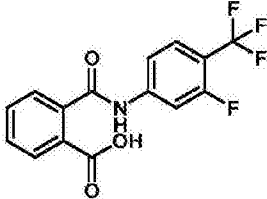
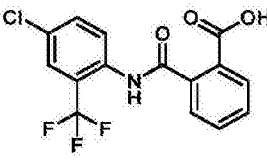
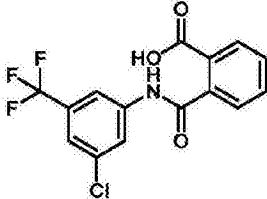
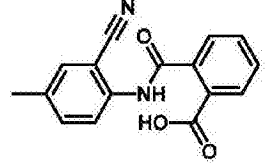
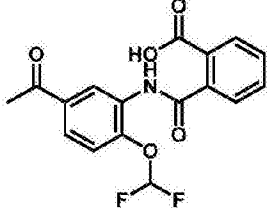
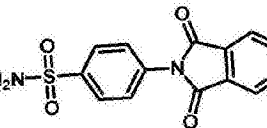
生物实施例

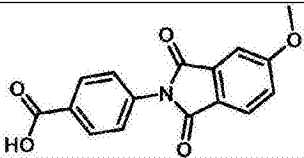
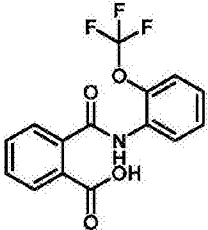
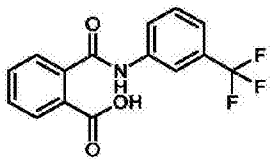
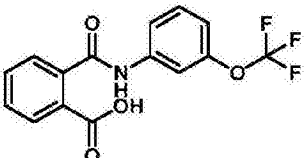
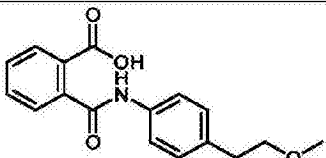
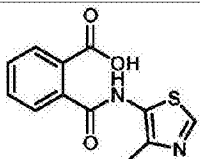
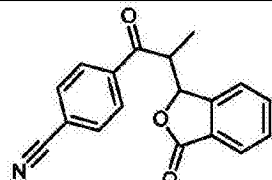
实施例1: 人软骨细胞分化试验

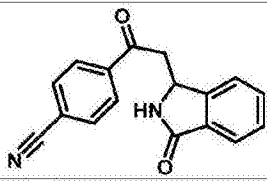
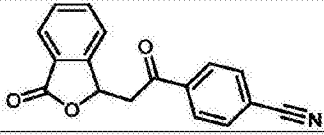
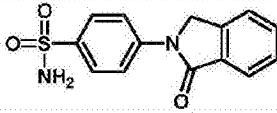
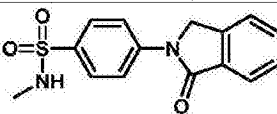
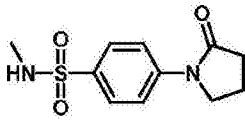
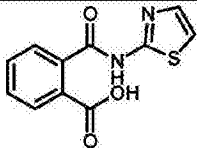
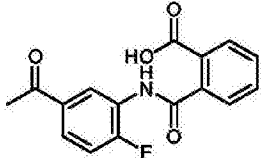
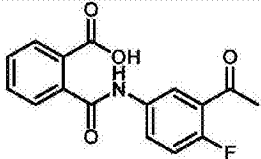
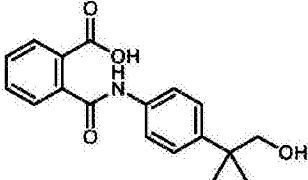
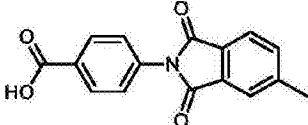
[0278] 将人MSC (50,000) 接种到96孔板的每个孔中, 并培养过夜。以1μM的终浓度向细胞中加入化合物 (在DMSO溶液中), 并在5% CO₂、37℃下培养细胞7天。将细胞在室温下用10% 福尔马林溶液固定10min, 并使用针对II型胶原蛋白 (Abcam)、Sox9 (Santa Cruz) 和软骨寡聚基质蛋白 (COMP, Santa Cruz) 的特异性抗体和荧光标记的第二抗体 (Li-Cor) 进行免疫染色。染色的总强度使用Odyssey CLx成像系统 (Li-Cor) 测量。使用载体 (DMSO) 作为对照来确定软骨细胞分化的基础水平。选择显示出染色强度相比载体对照增加30%或更多的化合物作为活命中物 (active hits)。代表性数据在表1中示出 [A: 与载体对照相比染色强度增加>50%; B: 与载体对照相比染色强度增加30-50%]。

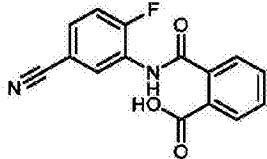
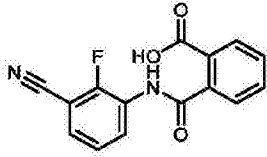
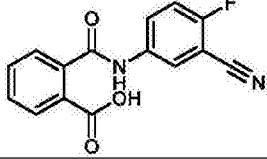
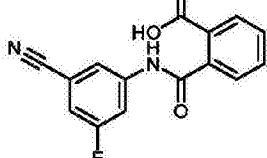
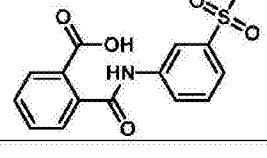
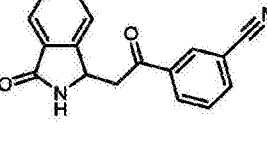
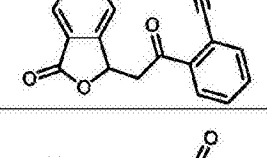
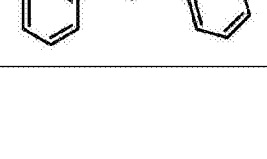
表1

化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
1		A	LCMS: 实测 301.0 [M+H]	B
2		A	LCMS: 实测 301.0 [M+H] LCMS: 实测 323.0 [M+Na]	B
3		A	LCMS: 实测 301.0 [M+H]	A
4		A	LCMS: 实测 318.0 [M+H] LCMS: 实测 340.0 [M+Na]	A
5		A	LCMS: 实测 318.0 [M+H] LCMS: 实测 340.0 [M+Na]	B
6		A	LCMS: 实测 297.0 [M+H] LCMS: 实测 615.2 [2M+Na]	A
7		A	LCMS: 实测 297.0 [M+H] LCMS: 实测 615.2 [2M+Na]	A
8		A	LCMS: 实测 301.1 [M+H] LCMS: 实测 322.9 [M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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=7.7, 1.3Hz, 1H), 7.72-7.55 (m, 1H)	B

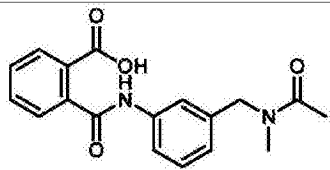
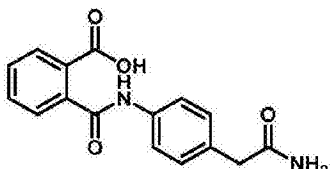
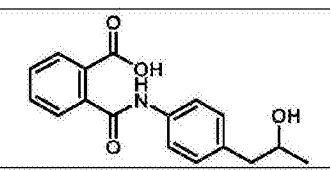
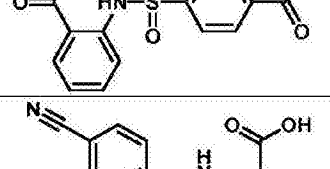
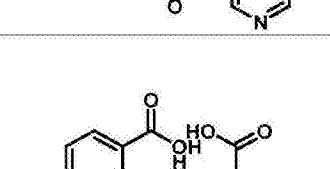
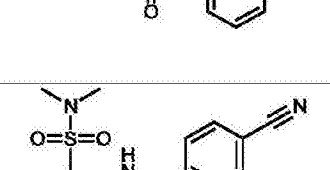
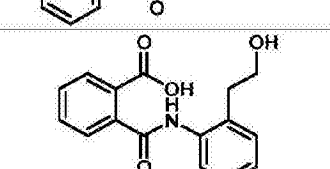
化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
			4H)	
9		A	LCMS: 实测 335.0 [M+H] LCMS: 实测 691.0 [2M+Na] LCMS: 实测 357.0 [M+Na]	A
10		A	LCMS: 实测 328 [M+H] LCMS: 实测 350 [M+Na] LCMS: 实测 677 [2M+Na]	B
11		A	LCMS: 实测 344 [M+H] LCMS: 实测 366 [M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.19 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 7.93-7.86 (m, 3H), 7.71- 7.58(m, 4H)	B
12		A	LCMS: 实测 344 [M+H]	B
13		A	LCMS: 实测 281.0 [M+H]	B
14		A	LCMS: 实测 350 [M+H] LCMS: 实测 372 [M+Na]	B
15		B-1	LCMS: 实测 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

化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
16		B-1	LCMS: 实测 298.0 [M+H]	A
17		A	LCMS: 实测 326 [M+H] LCMS: 实测 348 [M+Na]	B
18		A	LCMS: 实测 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: 实测 326 [M+H] LCMS: 实测 348 [M+Na] LCMS: 实测 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
21		A	LCMS: 实测 300 [M+H] LCMS: 实测 322 [M+Na] LCMS: 实测 622 [2M+Na]	A
22		A	LCMS: 实测 263.1 [M+H] LCMS: 实测 571.1 [2M+Na]	B
23		C	LCMS: 实测 314.0 [M+Na] LCMS: 实测 292.0 [M+H]	A

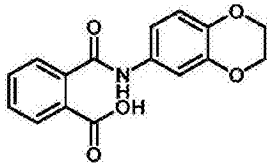
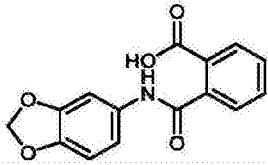
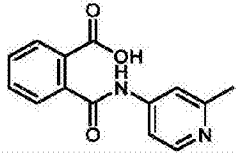
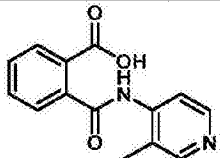
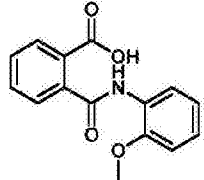
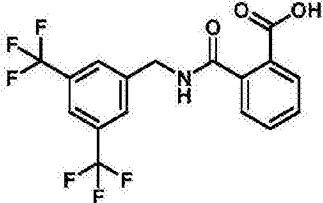
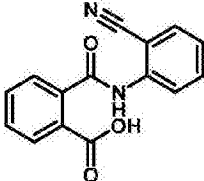
化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
24		D	LCMS: 实测 277.2 [M+H] LCMS: 实测 299.1 [M+Na]	A
25		C	LCMS: 实测 278.0 [M+H] LCMS: 实测 300.0 [M+Na]	B
26		B-2	LCMS: 实测 289.1 [M+H]	B
27		B-2	LCMS: 实测 303.1 [M+H]	A
28		28	LCMS: 实测 255.0 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 7.50-7.72 (M, 4H), 4.85 (br s, 1H), 3.90 (T, 2H, J = 7.2 Hz), 2.53-2.72 (M, 5H), 2.14-2.28 (M, 2H)	B
29		A	LCMS: 实测 249 [M+H] LCMS: 实测 271 [M+Na]	B
30		A	LCMS: 实测 302 [M+H] LCMS: 实测 324 [M+Na] LCMS: 实测 625 [2M+Na]	B
31		A	LCMS: 实测 302 [M+H] LCMS: 实测 324 [M+Na] LCMS: 实测 625 [2M+Na]	B
32		A	LCMS: 实测 314 [M+H]	B
33		B-1	LCMS: 实测 282.2 [M+H]	B

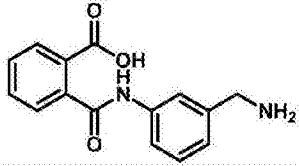
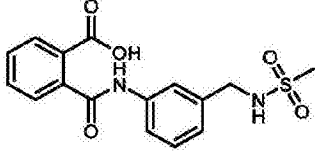
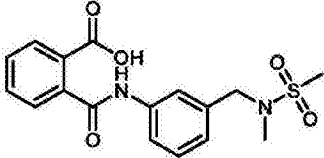
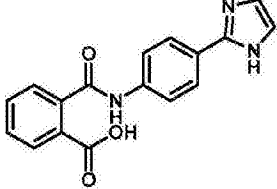
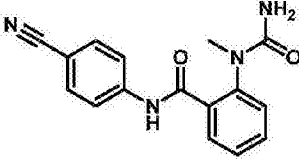
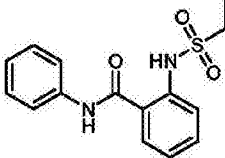
化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
34		A	LCMS: 实测 307 [M+Na] LCMS: 实测 591 [2M+Na]	B
35		A	LCMS: 实测 307 [M+Na] LCMS: 实测 591 [2M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.15 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.21-8.19 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.92-7.90 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.72-7.44 (m, 5H)	B
36		A	LCMS: 实测 284 [M+H] LCMS: 实测 307 [M+Na] LCMS: 实测 591 [2M+Na]	B
37		A	LCMS: 实测 284 [M+H] LCMS: 实测 307 [M+Na] LCMS: 实测 591 [2M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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: 实测 320.0 [M+H] LCMS: 实测 342.0 [M+Na] LCMS: 实测 661.0 [2M+Na]	B
39		D	LCMS: 实测 277.1 [M+H] LCMS: 实测 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: 实测 278.1 [M+H]	B
41		C	LCMS: 实测 287.1 [M+H] LCMS: 实测 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),	A

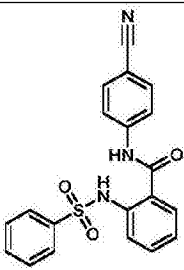
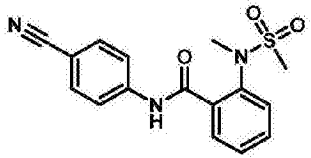
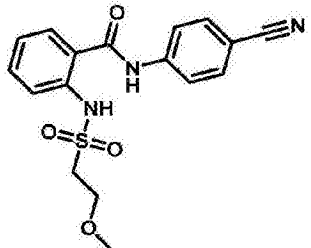
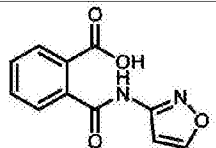
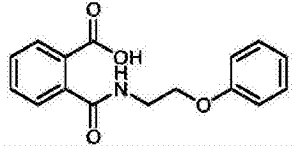
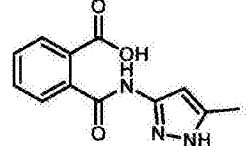
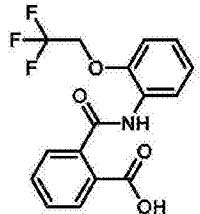
化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
			6.09 (M, 1H), 3.86 (DD, 1 H), 3.62 (DD, 1H)	
42		D	LCMS: 实测 320.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.61 (S, 1H), 8.20 (D, J=8.1Hz, 2H), 7.92 (D, J=8.2Hz, 2H), 7.69-7.59 (M, 3H), 7.50 (TD, J=7.3, 1.3Hz, 1H), 5.13(DD, J=8.0, 4.4Hz, 1H), 3.80(DD, J=18.1, 4.4Hz, 1H), 3.43(DD, J=18.1, 8.1Hz, 1H)	B
43		C	LCMS: 实测 311.0 [M+H] LCMS: 实测 333.0 [M+Na]	B
44		C	LCMS: 实测 331.0 [M+H] LCMS: 实测 353.0 [M+Na]	B
45		H	LCMS: 实测 330.0 [M+H] LCMS: 实测 352.0 [M+Na]	B
46		H	LCMS: 实测 369.0 [M+H] LCMS: 实测 391.0 [M+Na]	B
47		47	LCMS: 实测 300.1 [M+H]	B
48		A	LCMS: 实测 272.0 [M+H] LCMS: 实测 294.0 [M+Na] LCMS: 实测 565.1 [2M+Na]	B
49		A	LCMS: 实测 365.0 [M+Na] LCMS: 实测 707.2 [2M+Na]	B

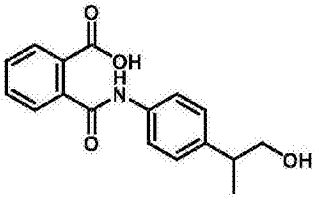
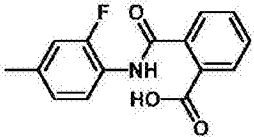
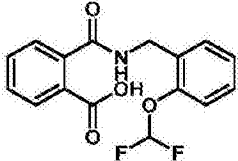
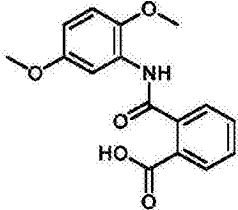
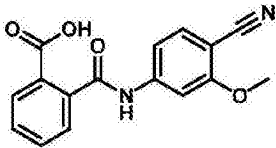
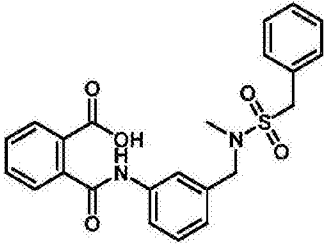
化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
50		A	LCMS: 实测 349.1 [M+Na]	B
51		A	LCMS: 实测 299.1 [M+H] LCMS: 实测 321.0 [M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.03 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.62 (m, 5H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.17 (s, 2H)	B
52		A	LCMS: 实测 300.1 [M+H] LCMS: 实测 322.0 [M+Na]	B
53		E	LCMS: 实测 322.0 [M+H] LCMS: 实测 344.0 [M+Na]	B
54		F	LCMS: 实测 268.1 [M+H]	B
55		A	LCMS: 实测 289.0 [M+H] LCMS: 实测 308.0 [M+Na] LCMS: 实测 593.0 [2M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, MeOD): 8.71 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.01 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.20 (m, 1H)	A
56		G	LCMS: 实测 330.1 [M+H]	A
57		A	LCMS: 实测 286.2 [M+H] LCMS: 实测 308.1 [M+Na] LCMS: 实测 593.3 [2M+Na]	B

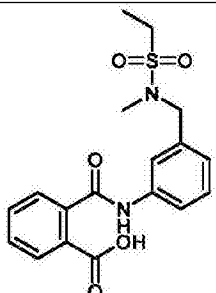
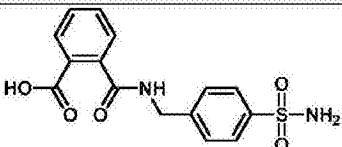
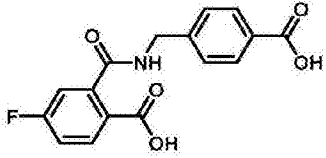
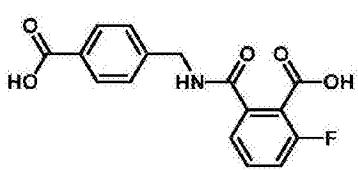
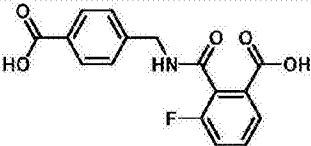
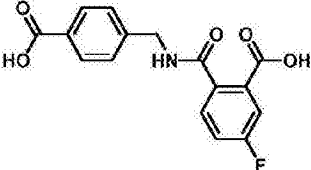
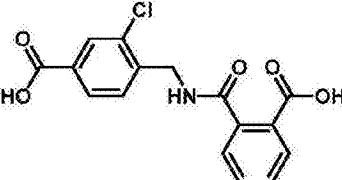
化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
58		A	LCMS: 实测 299.2 [M+H] LCMS: 实测 321.2 [M+Na] LCMS: 实测 619.1 [2M+Na]	B
59		A	LCMS: 实测 313.1 [M+H] LCMS: 实测 335.0 [M+Na] LCMS: 实测 647.1 [2M+Na]	B
60		I	LCMS: 实测 343.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.00 (br s, 1H), 10.72 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82-7.91 (m, 1H), 7.58-7.80 (m, 7H), 7.42-7.58 (m, 3H)	A
61		I	LCMS: 实测 343.1 [M+H]	A
62		G	LCMS: 实测 372.2 [M+H] LCMS: 实测 394.1 [M+Na]	A
63		A	LCMS: 实测 249 [M+H] LCMS: 实测 271 [M+Na]	A

化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
64		A	LCMS: 实测 300.2 [M+H] LCMS: 实测 621.2 [2M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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: 实测 286.2 [M+H] LCMS: 实测 593.2 [2M+Na]	A
66		A	LCMS: 实测 257.0 [M+H]	B
67		A	LCMS: 实测 257.0 [M+H]	A
68		A	LCMS: 实测 272.0 [M+H] LCMS: 实测 294.0 [M+Na] LCMS: 实测 565.1 [2M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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
69		A	LCMS: 实测 392.1 [M+H] LCMS: 实测 414.1 [M+Na]	B
70		A	LCMS: 实测 267.1 [M+H]	A

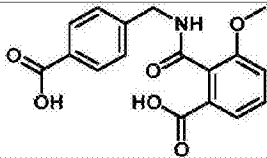
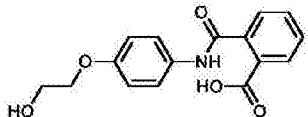
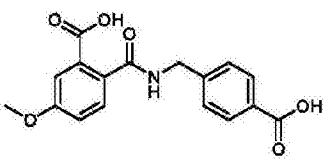
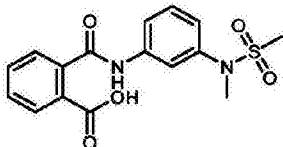
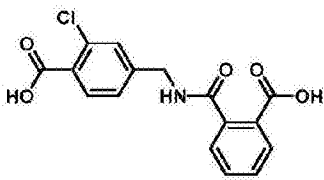
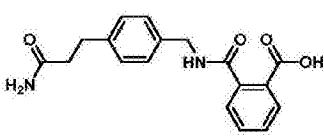
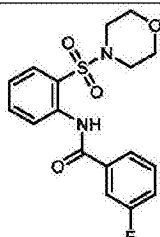
化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
71		A	LCMS: 实测 271.0 [M+H]	A
72		A	LCMS: 实测 349.0 [M+H] LCMS: 实测 371.0 [M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.38 (s, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 6 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H)	A
73		A	LCMS: 实测 363.0 [M+H] LCMS: 实测 385.0 [M+Na] LCMS: 实测 747.0 [2M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.02 (s, 1H), 10.41 (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)	A
74		A	LCMS: 实测 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: 实测 295.1 [M+H] LCMS: 实测 317.1 [M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 9.47 (br s, 1H), 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: 实测 330.1 [M+H]	B

化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
77		H	LCMS: 实测 378.1 [M+H]	A
78		H	LCMS: 实测 330.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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: 实测 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: 实测 233.1 [M+H] LCMS: 实测 255.1 [M+Na] LCMS: 实测 487.0 [2M+Na]	B
81		A	LCMS: 实测 286.0 [M+H] LCMS: 实测 308.0 [M+Na]	B
82		A	LCMS: 实测 246.2 [M+H] LCMS: 实测 513.2 [2M+Na]	A
83		A	LCMS: 实测 340.0 [M+H] LCMS: 实测 362.0 [M+Na] LCMS: 实测 701.1 [2M+Na]	A

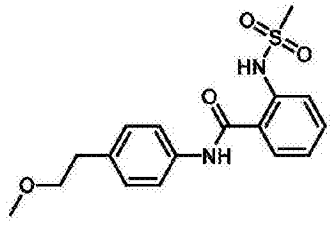
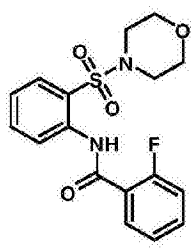
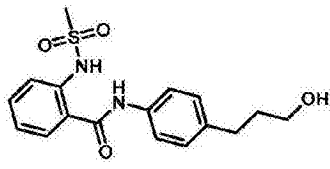
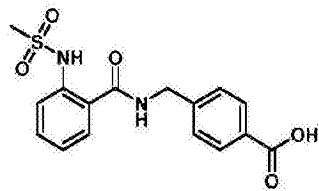
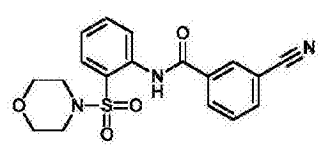
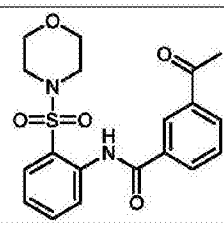
化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
84		A	LCMS: 实测 300.2 [M+H] LCMS: 实测 322.1 [M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.24 (s, 1H), 7.84 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.61 (t, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	A
85		A	LCMS: 实测 274.2 [M+H] LCMS: 实测 296.1 [M+Na]	B
86		A	LCMS: 实测 322.1 [M+H] LCMS: 实测 344.0 [M+Na]	B
87		A	LCMS: 实测 302.0 [M+H] LCMS: 实测 625.1 [2M+Na]	B
88		A	LCMS: 实测 297.1 [M+H] LCMS: 实测 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: 实测 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).	-

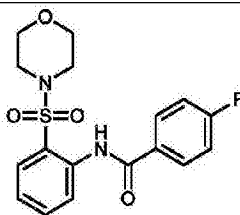
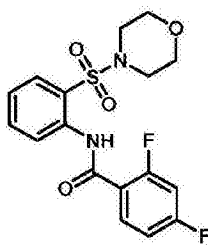
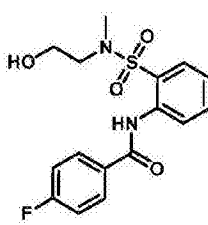
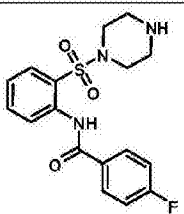
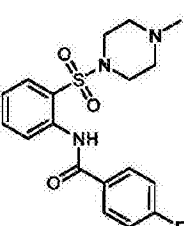
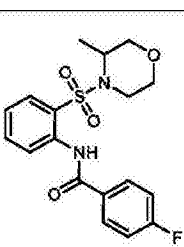
化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
90		A	LCMS: 实测 377.0 [M+H], LCMS: 实测 399.0 [M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 8.05 (D, 1H), 7.72-7.57 (M, 5H), 7.37 (T, 1H), 7.18 (D, 1H), 4.39 (S, 2H), 3.15 (Q, 2H), 2.81 (S, 3H), 1.38 (T, 3H).	-
91		A	LCMS: 实测 335.1 [M+H]	-
92		A	LCMS: 实测 318.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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: 实测 318.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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: 实测 318.1 [M+H]	B
95		A	LCMS: 实测 318.1 [M+H]	-
96		A	LCMS: 实测 334.0 [M+H]	B

化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
97		A	LCMS: 实测 334.0 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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: 实测 377.0 [M+H], LCMS: 实测 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: 实测 334.0 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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: 实测 334.0 [M+H]	B
101		A	LCMS: 实测 334.1 [M+H]	-
102		A	LCMS: 实测 330.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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: 实测 330.0 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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

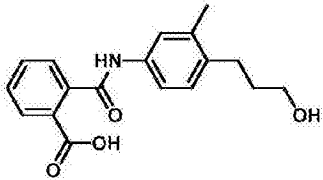
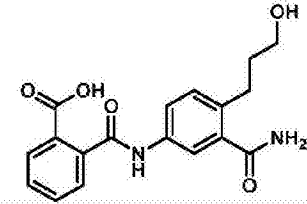
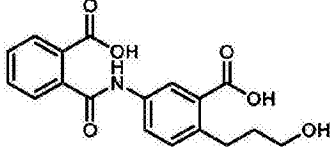
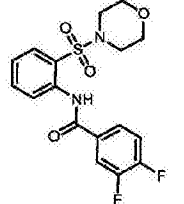
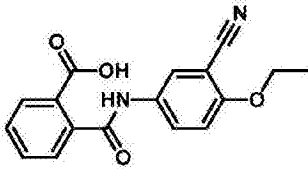
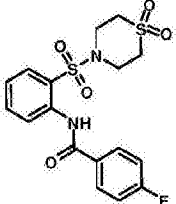
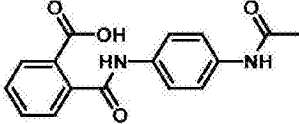
化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
104		A	LCMS: 实测 330.0 [M+H]	A
105		A	LCMS: 实测 302.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.98 (br s, 1H), 10.19 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.67-7.52 (m, 5H), 6.91 (d, 2H), 4.87 (br s, 1H), 3.96 (t, 2H), 3.71 (q, 2H)	B
106		A	LCMS: 实测 330.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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
107		A	LCMS: 实测 349.0 [M+H], LCMS: 实测 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: 实测 334.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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: 实测 327.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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: 实测 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

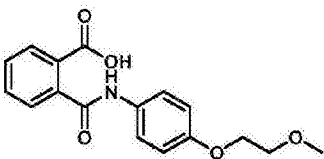
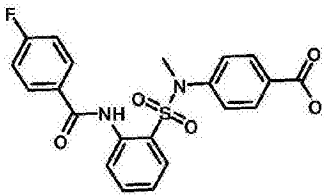
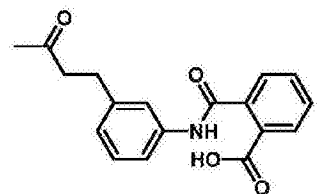
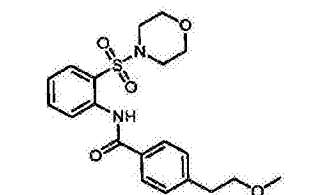
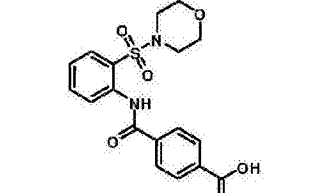
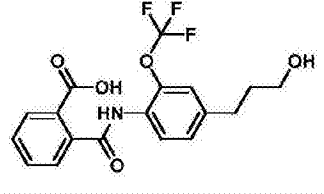
化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
111		G	LCMS: 实测 377.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.38 (S, 1H), 8.74 (D, 1H), 7.94-8.07 (M, 2H), 7.80 (D, 1H), 7.68 (D, 1H), 7.25 - 7.31 (M, 1H), 6.95-7.14 (M, 2H), 3.91 (S, 3H), 3.62 - 3.72 (M, 4H), 2.96-3.11 (M, 4H).	-
112		G	LCMS: 实测 415.1 [M+H] ¹ H NMR (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).	-
113		G	LCMS: 实测 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).	A
114		L	LCMS: 实测 316.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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)	-
115		L	LCMS: 实测 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: 实测 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)	-

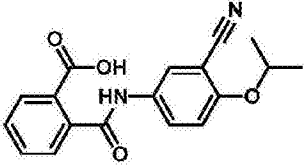
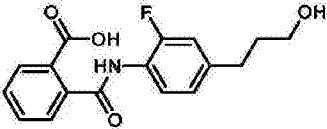
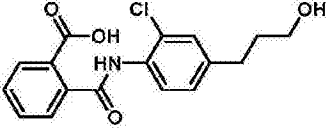
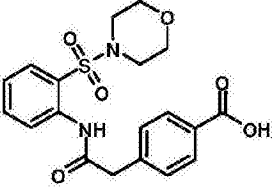
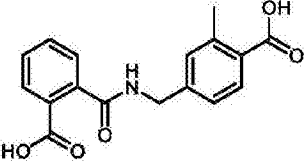
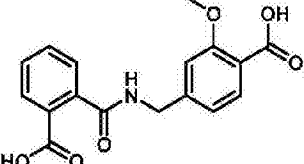
化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
117		L	LCMS: 实测 349.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.44 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.64-7.55 (m, 4H), 7.31-7.22 (m, 3H), 3.52 (q, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.79 (q, 2H)	A
118		G	LCMS: 实测 365.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.40 (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).	B
119		L	LCMS: 实测 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), 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)	-
120		L	LCMS: 实测 349.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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)	B
121		J	LCMS: 实测 372.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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)	-
122		J	LCMS: 实测 389.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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),	A

化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
			2.92-2.89 (M, 4H), 2.67 (S, 3H)	
123		J	LCMS: 实测 365.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.27 (S, 1H), 8.30 (D, 1H), 8.05-8.01 (M, 2H), 7.84-7.80 (M, 2H), 7.47-7.41 (M, 3H), 3.62-3.55 (M, 4H), 2.95-2.88 (M, 4H)	A
124		G	LCMS: 实测 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: 实测 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: 实测 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: 实测 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).	-
128		G	LCMS: 实测 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

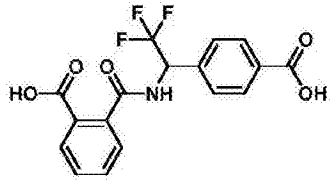
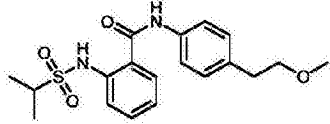
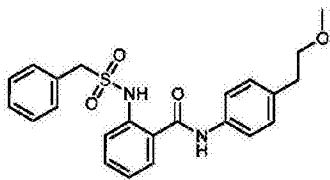
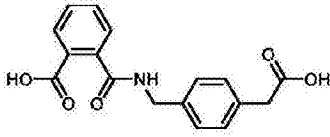
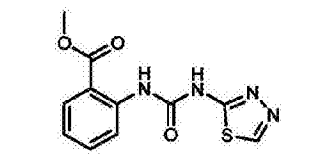
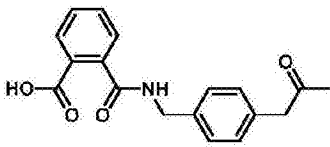
化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
129		G	LCMS: 实测 399.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.55 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.05-8.02 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.33-7.17 (m, 8H), 4.19 (s, 2H), 2.63 (s, 3H).	-
130		A	LCMS: 实测 325.1 [M+H]	-
131		A	LCMS: 实测 325.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d 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: 实测 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, 3H).	-
133		G	LCMS: 实测 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: 实测 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: 实测 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).	-

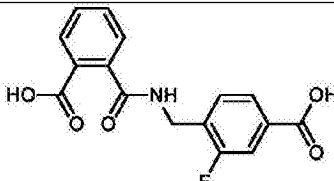
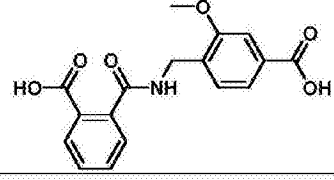
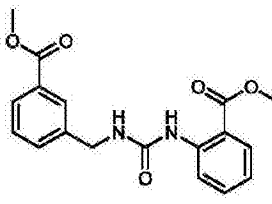
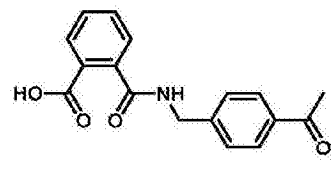
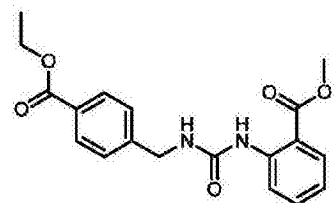
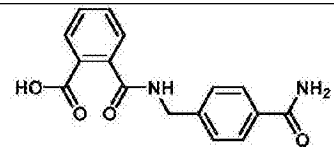
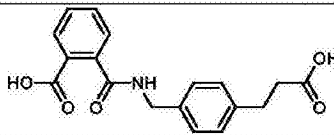
化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
			2.70-2.66 (M, 2H), 1.73-1.66 (M, 2H)	
136		A	LCMS: 实测 314.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.17 (S, 1H), 7.86-7.84 (D, 1H), 7.63-7.62 (D, 1H), 7.55-7.47 (M, 3H), 7.40-7.35 (D, 1H), 7.06-7.04 (D, 1H), 4.49-4.47 (T, 1H), 3.45-3.41 (M, 2H), 2.57-2.53 (M, 2H), 2.24 (S, 3H), 1.67-1.60 (M, 2H)	-
137		A	LCMS: 实测 343.0 [M+H]	-
138		A	LCMS: 实测 344.1 [M+H]	-
139		G	LCMS: 实测 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: 实测 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: 实测 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
142		A	LCMS: 实测 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,	B

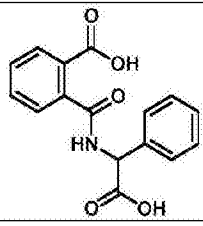
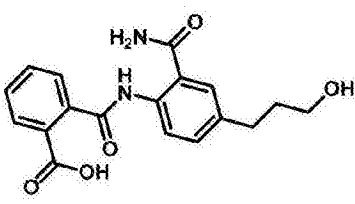
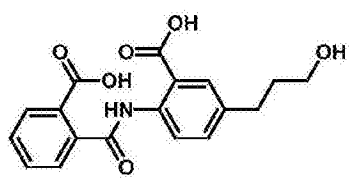
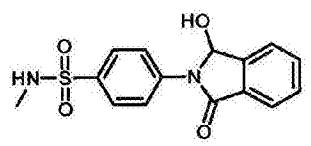
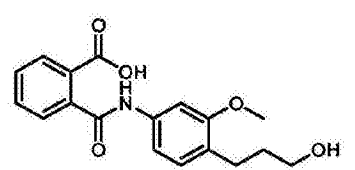
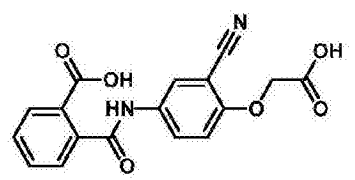
化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
			3H)	
143		A	LCMS: 实测 316.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 8.03-8.01 (T, 1H), 7.66-7.63 (T, 1H), 7.58-7.52 (M, 4H), 6.94-6.92 (M, 2H), 4.12-4.10 (M, 2H), 3.75-3.73 (M, 2H), 3.42 (S, 3H)	-
144		G	LCMS: 实测 429.0 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 8.40 (D, 1H), 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: 实测 312.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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: 实测 405.0 [M+H], LCMS: 实测 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), 3.01-2.96 (M, 6H).	-
147		G	LCMS: 实测 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- <i>d</i> 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

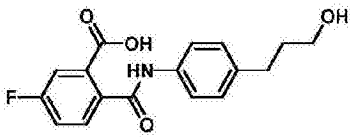
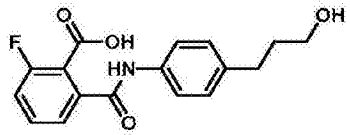
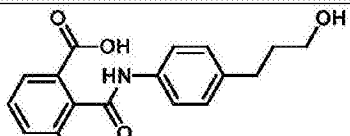
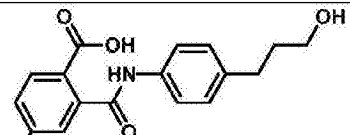
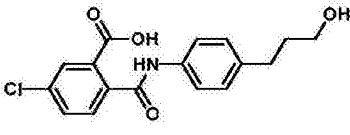
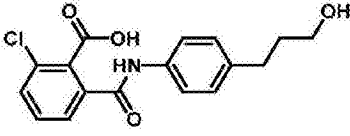
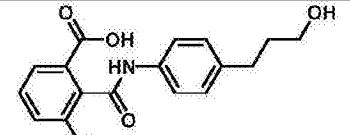
化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
149		A	LCMS: 实测 325.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.09 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.01-8.01 (d, 1H), 7.90-7.88 (d, 1H), 7.81-7.80 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59-7.56 (d, 2H), 7.31-7.28 (d, 2H), 4.77-4.72 (m, 1H), 1.32-1.31 (d, 6H)	-
150		A	LCMS: 实测 318.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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)	-
151		A	LCMS: 实测 334.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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: 实测 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: 实测 314.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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: 实测 330.0 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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,	B

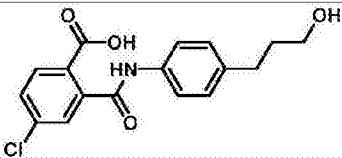
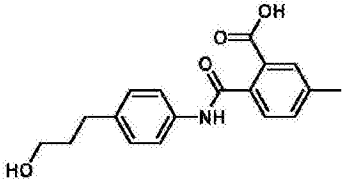
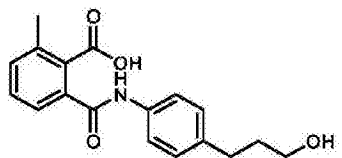
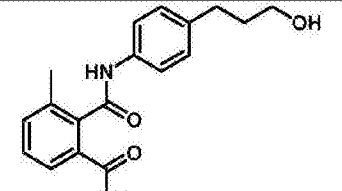
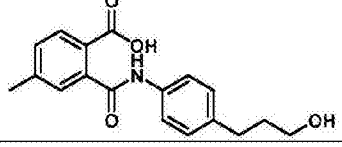
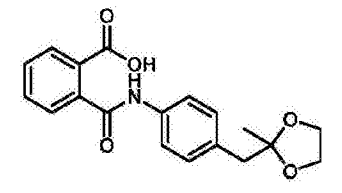
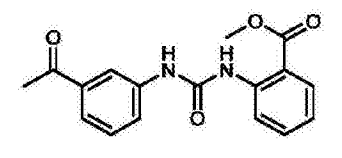
化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
			1H), 4.47 (D, 2H), 3.84 (S, 3H)	
155		A	LCMS: 实测 325.0 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.37 (br s, 1H), 8.99(T, 1H), 8.07 (D, 1H), 7.97 (S, 1H), 7.83-7.80(M, 2H), 7.62-7.51 (M, 3H), 4.54 (D, 2H)	A
156		H	LCMS: 实测 455.1 [M+2Na-H] ¹ H NMR (400 MHz, 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: 实测 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)	-
159		H	LCMS: 实测 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: 实测 297.1 [M+H]	-

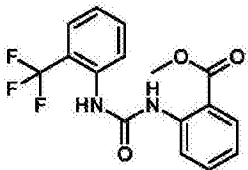
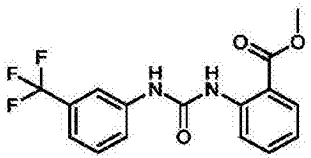
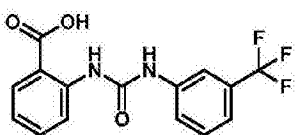
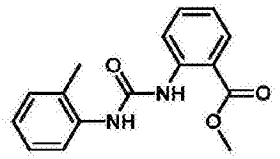
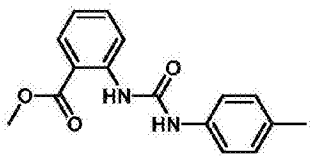
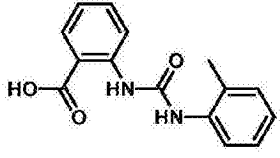
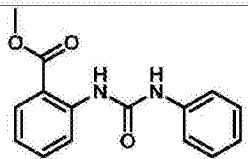
化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
161		A	LCMS: 实测 368.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 8.08-8.06 (D, 2H), 8.01-7.99 (D, 1H), 7.68-7.64 (M, 3H), 7.56-7.56 (D, 1H), 7.42-7.40 (D, 1H), 6.03-5.97 (M, 1H)	-
162		H	LCMS: 实测 421.2 [M+2Na-H] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.35 (S, 1H), 7.95 (S, 1H), 7.85 (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: 实测 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), 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).	-
164		A	LCMS: 实测 314.1 [M+H] 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)	A
165		K-1	LCMS: 实测 279.0 [M+H] ¹ H NMR (400MHz, 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)	-
166		A	LCMS: 实测 312.1 [M+H] 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)	B

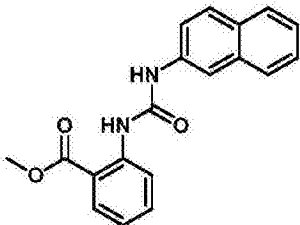
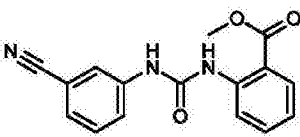
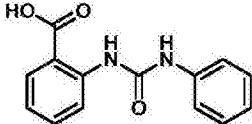
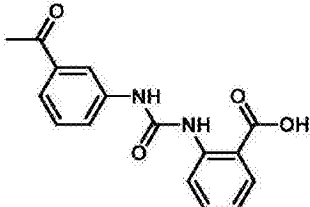
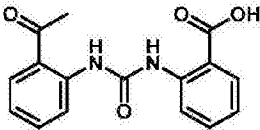
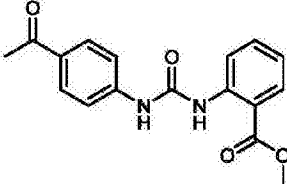
化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
167		A	LCMS: 实测 318.1 [M+H]	-
168		A	LCMS: 实测 330.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9.39 (br s, 2H), 7.71 (D, 1H), 7.59-7.47(M, 6H), 4.43 (D, 2H), 3.55 (S, 2H)	-
169		K-1	LCMS: 实测 343.0 [M+H] LCMS: 实测 365.0 [M+Na] ¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): 10.48 (S, 1H), 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: 实测 298.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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: 实测 357.0 [M+H] LCMS: 实测 379.0 [M+Na] 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: 实测 299.1 [M+H]	B
173		A	LCMS: 实测 328.2 [M+H]	-

化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
174		A	LCMS: 实测 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: 实测 365.1 [M+Na] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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: 实测 344.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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: 实测 318.9 [M+H] LCMS: 实测 301.0 [M-H ₂ O] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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).	-
178		A	LCMS: 实测 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: 实测 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)	-

化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
180		A	LCMS: 实测 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: 实测 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
182		A	LCMS: 实测 318.1 [M+H]	B
183		A	LCMS: 实测 318.1 [M+H]	B
184		A	LCMS: 实测 334.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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: 实测 334.1 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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: 实测 334.1 [M+H]	B

化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
187		A	LCMS: 实测 334.1 [M+H]	B
188		A	LCMS: 实测 314.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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: 实测 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: 实测 314.2 [M+H]	A
191		A	LCMS: 实测 314.2 [M+H]	-
192		A	LCMS: 实测 342.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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: 实测 313.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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

化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
194		K-1	LCMS: 实测 339.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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: 实测 339.2 [M+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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: 实测 307.1 [M-H ₂ O+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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
197		K-1	LCMS: 实测 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: 实测 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: 实测 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: 实测 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,	B

化合物编号	结构	合成流程	表征数据 (NMR 和/或 LCMS)	生物活性
			¹ H, 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)	
201		K-1	LCMS: 实测 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: 实测 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: 实测 238.07 [M-H ₂ O+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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: 实测 280.08 [M-H ₂ O+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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: 实测 281.2 [M-H ₂ O+H] ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.55 (S, 1H), 8.05 (D, 1H), 7.90 (D, 1H), 7.70 (M, 2H), 7.61 (M, 1H), 7.42 (D, 1H), 7.23 (M, 2H), 2.46 (S, 3H)	B
206		K-1	LCMS: 实测 313.2 [M+H] ¹ H 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)	B

实施例2: 细胞活力试验

[0279] 以每孔10,000个细胞的密度将人MSC、软骨细胞、成骨细胞和滑膜细胞接种到384孔板中。以100μM的终浓度加入化合物。将细胞培养48h。使用EnVision读板仪

(PerkinElmer)通过Cell Titer-Glo (Promega) 试验分析细胞活力。使用EnVision读板仪(PerkinElmer)通过胱天蛋白酶3/7-Glo (Promega) 试验分析凋亡活性。

实施例3:在大鼠中经由关节内注射的PK研究

[0280] 将30 μ l化合物溶液(100 μ M,在含有0.1%DMSO的PBS中)注射到每只大鼠的右膝的关节间隙内。动物在注射后1、3、4、6、7、8、9和10小时放血。给药后2或12小时处死动物。收集所注射的膝的血浆和关节灌洗液。使用LCMS分析所注射的化合物的量。

实施例4:大鼠内侧半月板撕裂(MMT)骨关节炎(OA)模型

[0281] 经手术撕裂每只动物的右膝的内侧半月板以诱发OA。化合物溶液(30 μ l,100 μ M,在含有0.1%DMSO的PBS中)的给药在手术后7天开始,每周一次剂量,持续三周。就在给药前每周监测体重和步态缺陷。在手术后第28天处死动物。对经手术的膝关节进行处理,并对软骨进行组织化学染色,并评价软骨。

[0282] 在5%甲酸脱钙剂中4-6天后,将经手术的关节沿额面切成两个大致相等的半部并在石蜡中包埋。以大约200 μ m的步级从每个经手术的右膝(g1-8)切成三个切片,并用甲苯胺蓝染色。第1组的左膝和第9组的右膝制备单一切片并用甲苯胺蓝染色。

[0283] 通过显微术分析每个经手术的膝的所有三个切片。针对总体软骨退化、蛋白聚糖损失、胶原损伤和骨赘形成,确定对于每一个载片上的两个半部而言最坏的情形。然后将每个参数的值在三个切片之间进行平均,以确定整体主观得分。

[0284] 另外,对于一些参数(以下指出),通过将每个切片分成三个区带(1-外部,2-中部,3-内部)考虑跨胫骨坪的区域性差异。在手术OA模型中,外部(z1)和中部(z2)各三分之一受到最严重的影响,而在内部三分之一(z3)上存在较轻的变化。当单独对区带进行评分时,基于受影响区带的面积百分比分配得分。使用目镜测微计描绘区带面积。

[0285] 对以下参数进行测量和/或评分:

[0286] 总体软骨退化包括软骨细胞死亡/损失、蛋白聚糖损失和胶原损失或纤颤(fibrillation)的重要参数。对于每个区带,使用以下标准将胫骨中的软骨退化评分为从无到重度的(数值0-5):

- 0=无退化
- 1=最小的退化,在该区带内,5-10%的基质由于显著的软骨细胞损失(大于正常细胞密度的50%)而呈现为非存活的。PG损失通常存在于细胞损失的这些区域中,且可能存在胶原基质损失。
- 2=轻度退化,在该区带内,11-25%的基质由于显著的软骨细胞损失(大于正常细胞密度的50%)而呈现为非存活的。PG损失通常存在于细胞损失的这些区域中,且可能存在胶原基质损失。
- 3=中度退化,在该区带内,26-50%的基质由于显著的软骨细胞损失(大于正常细胞密度的50%)而呈现为非存活的。PG损失通常存在于细胞损失的这些区域中,且可能存在胶原基质损失。
- 4=明显退化,在该区带内,51-75%的基质由于显著的软骨细胞损失(大于正常细胞密度的50%)而呈现为非存活的。PG损失通常存在于细胞损失的这些区域中,且可能存在胶原基质损失。
- 5=重度退化,在该区带内,76-100%的基质由于显著的软骨细胞损失(大于正常细

胞密度的50%)而呈现为非存活的。PG损失通常存在于细胞损失的这些区域中,且可能存在胶原基质损失。

在一些情况下,可以使用图像分析来确定每个区带或所选的区带中确切的基质活力和/或损失%,以使得可以比较绝对%而不是得分(0-5)。除了表示每个区带的数值外,还计算了软骨退化的3区带总和。

[0287] 相同的过程应用于对股骨软骨的评价,不同之处是不基于区带分析病变,因为病变通常不以区带模式分布在整个表面上。确定承载负荷的表面的总宽度(对于股骨为约2000 μm)并将上述标准应用于受到最严重影响的1/3、2/3或3/3。例如,如果总面积的1/3(病变可以处于覆盖约667 μm 的坪的中心)具有最小的退化(总面积的5-10%具有软骨细胞和/或基质的损失),则分配得分1。如果该最小的退化在整个表面上延伸(3/3),则分配得分3。如果整个股骨软骨由于严重的扩散退化而不存在,则得分为15。

[0288] 除这种整体软骨退化得分外,还单独对胶原基质损伤进行了评分,以便确定药剂的更具体的影响。跨内侧胫骨坪的胶原损伤(两个半部的受到最严重影响的切片)通过测量以下的总宽度来量化:

- 任意损伤(从浅表到完全厚度损失的纤维)
- 重度损伤(胶原全部损失或接近全部损失至潮标(tidemark), >90%厚度)
- 明显损伤(延伸穿过软骨厚度的61-90%)
- 中度损伤(延伸穿过软骨厚度的31-60%)
- 轻度损伤(延伸穿过软骨厚度的11-30%)
- 最小损伤(极浅表,仅影响上面10%)

[0289] 除了以上的主观总体软骨评分外,还进行了两个软骨退化宽度测量:

- 总胫骨软骨退化宽度(μm)是胫骨坪受到任何类型的退化(细胞损失、蛋白聚糖损失或胶原损伤)影响的总程度的测微计测量值。该测量从具有相邻软骨退化的骨赘的起点(外部1/3)跨过表面延伸到切向层和下方软骨在组织学上表现为正常处的点。

- 实质软骨退化宽度(μm)反映软骨细胞和蛋白聚糖损失都延伸穿过大于软骨厚度的50%的胫骨软骨退化区域。通常,对于该参数,胶原损伤是轻度的(25%深度)或更大的,但是软骨细胞和蛋白聚糖损失延伸到软骨深度的至少50%或更大。

[0290] 任何类型的病变(软骨细胞和蛋白聚糖两者的损失,但是可具有胶原基质的良好保留且没有纤维)的测微计深度,表示为变化的区域深度相对于至潮标的深度的比值,在区带中点处跨过胫骨表面的三个区带中每一个的最大病变严重程度的区域中获得。该测量是对存在的任何类型的微观变化的最关键分析。在区带的中点进行测量时,分母可充当三个区带中的每一个的软骨厚度的平均量度以用于比较合成代谢。

[0291] 骨赘的评分以及分类(分类为小、中和大)使用目镜测微计进行。为了能够测量并指定为骨赘,边缘区增生变化必须 $\geq 200\mu\text{m}$ 。根据以下标准向每个切片中的最大骨赘(一般在胫骨中发现)分配得分:

- 1=小,可达299 μm
- 2=中度,300-399 μm
- 3=大,400-499 μm
- 4=极大,500-599 μm

- 5=极大, ≥ 600

还记录了实际的骨赘测量(潮标至朝向滑膜延伸的最远距离点)。

[0292] 将股骨软骨退化得分和胫骨软骨退化得分的三区带总和(三个水平的平均值)加起来以形成总软骨退化得分。向该值增加每个关节的平均骨赘得分以产生总关节得分。

图像分析

[0293] 为了量化和比较软骨基质保持,从每只动物的受到最严重影响的切片进行软骨面积测量。用CoolSNAP-Pro显微照相机拍摄显微照片并加载到ImagePro Plus软件中。从这些显微照片的描记进行下列测量,每页四个,其包括在报告中:

- 在9cm(显微照片)胫骨坪上从潮标到表面(或退化的区域中凸出的表面)的总面积,从骨赘的内缘测量
- 总面积内非存活基质(具有少于50%软骨细胞、蛋白聚糖和完整胶原的软骨)和无基质的面积
- 总面积内无基质的面积

从总面积中减去非存活基质的面积以得到活基质的面积,并且从总面积中减去无基质的面积以得到任何基质(含有或不含软骨细胞和蛋白聚糖的胶原基质)的面积。这两个值然后回过来与总面积进行比较,以得出活基质面积百分比和任何基质面积百分比,它们在组间进行比较。该过程中包括来自载体组的五个左膝作为正常对照。该过程可以用来根据病变的严重程度和明显的治疗效果来分析整个表面或选择的区带。

[0294] 滑液反应如果是异常的,则在炎症类型和程度方面进行描述(应当主要是纤维化)和表征,但不包括在OA得分中。

[0295] 钙化的软骨层和软骨下骨的损伤(对于所有切片最坏的情形)使用以下标准来评分:

- 0=无变化
- 1=在潮标处增加的嗜碱性粒细胞增多,潮标无破碎,无骨髓改变或者如果存在则是最小的和局灶性的
- 2=在潮标处增加的嗜碱性粒细胞增多,潮标的钙化软骨有最小到轻度的局灶性破碎,骨髓中的间质变化涉及总面积的1/4,但通常局限于病变下的软骨下区域
- 3=在潮标处增加的嗜碱性粒细胞增多,钙化软骨有轻度到明显的局灶性或多灶性破碎(多灶性),骨髓中的间质变化涉及总面积的最多3/4,骨髓软骨形成的面积可以是明显的,但关节软骨没有大量瓦解为骨骰骨(表面中明确的凹陷)
- 4=在潮标处增加的嗜碱性粒细胞增多,钙化软骨有明显的到重度的破碎,骨髓间质变化涉及面积的最多3/4,且关节软骨已经瓦解为骨骰,距潮标的深度为250 μ m或更少(表面软骨中可见明确的凹陷)
- 5=在潮标处增加的嗜碱性粒细胞增多,钙化软骨有明显的到重度的破碎,骨髓间质变化涉及面积的最多3/4,且关节软骨已经瓦解为骨骰,距潮标的深度大于250 μ m

另外,对切片的非切向区中的内侧滑液/侧副韧带修复的厚度进行了测量。

[0296] 所有膝在内侧和侧面上(2次测量/关节),在内侧和侧面骨骰的近似中点处测量了生长面厚度(假定切片的非切向区)。

实施例5:关节和血浆大鼠样品中软骨形成化合物的提取和量化

[0297] 针对软骨形成化合物的LC-MS/MS分析使用配备有Agilent 1100HPLC和Leap Technologies自动进样器的API 3000来进行。使用HPLC Phenomenex 5微米,100A Luna C18 (2) 分析柱,尺寸为2.0x 50mm(货号00B-4252-B0),温度为30℃,流速为0.6mL/min,注入体积为10uL,运行时间为6.0min。流动相A1为0.1%甲酸水溶液,流动相B1为0.1%甲酸的乙腈溶液。梯度在时间0时为90%A1/10%B1;时间1.0min时为90%A1/10%B1;时间2.0min时为10%A1/90%B1;时间4.0min时为10%A1/90%B1;时间4.10min时为90%A1/10%B1;时间6.0min时为90%A1/10%B1。分析物和内部标准的量化使用多反应监测(Multiple Reaction Monitoring) (MRM) 定量法来进行。以下列出了用来给药并测量血浆中的暴露的具体方法以及观察到的在关节提取物中的浓度。

[0298] 大鼠血浆样品:通过在对照大鼠血浆中连续稀释浓缩的、掺加的化合物溶液来制作校准标准曲线。通过向标准和样品的每个等分试样中添加乙腈和内部标准的等分试样经蛋白质沉淀制备校准标准和大鼠血浆样品。在涡旋混合和离心后,来自每个标准和样品的上清液的等分试样用甲酸水溶液稀释,混合并注入。在IA给药后采集的所有血浆样品(在t=0、0.5、1、2、4和6h开始)都表明,对于表2中列出的任何化合物没有全身性暴露。

[0299] 大鼠膝关节样品:通过在内部标准稀释剂中连续稀释浓缩的、掺加的化合物溶液来制作校准标准曲线。内部标准稀释剂通过将内部标准化合物以特定浓度溶解在乙腈中来制备。单独压碎每个时间点的大鼠膝关节样品并将其转移到每个离心管中,并添加1.0-mL内部标准稀释剂。将每个离心管涡旋并离心30分钟。从每个管中移取上清液并注入到柱上以供分析。另外,通过眼眶后放血到肝素涂覆的管中获得血浆样品并储存在-80℃,稍后与以上针对大鼠血浆样品所述的方案类似地进行处理。

[0300] 化合物施用与组织处理:将30μL的100μM化合物溶液(含有0.1%DMSO的PBS)注射到每只动物的右后膝的关节内间隙中。在所示的时间点(0hr、0.5hr、1hr、2hr、4hr和6hr)对动物施以安乐死。每个时间点使用四只动物。收获经注射的膝关节,在液氮中骤冻。将整个关节在冷冻下研磨成粉末,与1mL含有内部标准的乙腈混合,并在4℃下温育过夜,涡旋,并离心30min。使用LC-MS/MS分析每个样品的上清液。表2中显示的数据表示了在膝提取物中观察到的浓度。ND=未测定。

表2

化合物编号	在提取物中观察到的浓度(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

实施例6: 本文提出的化合物的肠胃外组合物

[0301] 为了制备适于通过注射施用的肠胃外药物组合物, 将100mg的本文提出的化合物或其水溶性药学上可接受的盐溶解于DMSO, 然后与10ml的0.9%无菌盐水溶液混合。将混合物组入适于通过注射施用的剂量单位。

实施例7: 本文提出的化合物的口服组合物

[0302] 为了制备用于经口递送的药物组合物, 将400mg的本文提出的化合物和下述成分紧密混合, 并压入单个刻痕的片剂内。

片剂配方

成分	每片含量
	mg
化合物	400
玉米淀粉	50
交联羧甲纤维素钠	25
乳糖	120
硬脂酸镁	5

[0303] 将下述成分紧密混合并加载于硬壳的明胶胶囊内。

胶囊配方

成分	每个胶囊的含量
	mg
化合物	200
乳糖, 喷雾干燥	148
硬脂酸镁	2