

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020年2月27日 (27.02.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/038464 A1

(51) 国际专利分类号:
C07C 59/68 (2006.01) A61K 31/275 (2006.01)
C07C 51/09 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/102273

(22) 国际申请日: 2019年8月23日 (23.08.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201810965558.1 2018年8月23日 (23.08.2018) CN

(71) 申请人: 北京厚燊药德科技有限责任公司 (BEIJING WHOLESOMEYIRD SCI & TECH CO., LTD.) [CN/CN]; 中国北京市门头沟区石龙工业开发区石龙经济开发区平安路1号1幢202室, Beijing 102300 (CN)。

(72) 发明人: 焦宁 (JIAO, Ning); 中国北京市海淀区学院路38号北京大学医学部, Beijing 100191 (CN)。

余四旺 (YU, Siwang); 中国北京市海淀区学院路38号北京大学医学部, Beijing 100191 (CN)。宋颂 (SONG, Song); 中国北京市海淀区学院路38号北京大学医学部, Beijing 100191 (CN)。刘雅萌 (LIU, Yameng); 中国北京市海淀区学院路38号北京大学医学部, Beijing 100191 (CN)。杨思敏 (YANG, Simin); 中国北京市海淀区学院路38号北京大学医学部, Beijing 100191 (CN)。

(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市西城区阜成门外大街2号万通新世界广场8层, Beijing 100037 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,

(54) Title: FIBRIC ACID COMPOUND AND MEDICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 苯氧酸类化合物及其医药用途

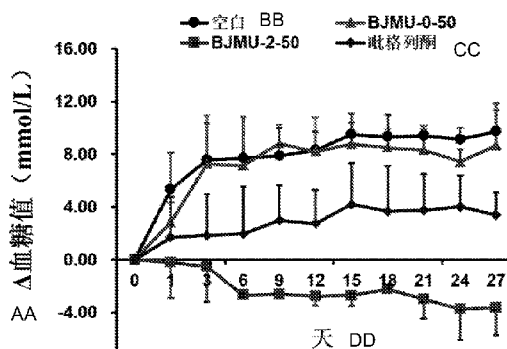


图7

AA BLOOD GLUCOSE VALUE (MMOL/L)
BB BLANK
CC PIOGLITAZONE
DD DAY

(57) Abstract: A fibric acid compound, pharmaceutically acceptable salts or esters, stereoisomers, prodrugs, hydrates, solvates, and crystal forms thereof, metabolite forms thereof or any combination or mixture thereof; a pharmaceutical composition containing the compound, the pharmaceutically acceptable salts or esters, stereoisomers, prodrugs, hydrates, solvates, and crystal forms thereof, the metabolite forms thereof or any combination or mixture thereof; and medical use of the compound, the pharmaceutically acceptable salts or esters, stereoisomers, prodrugs, hydrates, solvates, and crystal forms thereof, the metabolite forms thereof or any combination or mixture thereof. These can be used for preventing and/or treating metabolic diseases, such as metabolic syndromes, non-alcoholic fatty liver diseases, and/or diabetes.



WO 2020/038464 A1

MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

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

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则4.17(iii))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
- 包括说明书序列表部分(细则5.2(a))。

(57) 摘要: 一种苯氧酸类化合物、其药学上可接受的盐或酯、立体异构体、前药、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物; 含有所述化合物、其药学上可接受的盐或酯、立体异构体、前药、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物的药物组合物; 以及所述化合物、其药学上可接受的盐或酯、立体异构体、前药、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物的医药用途, 其可用于预防和/或治疗代谢性疾病, 例如代谢综合征、非酒精性脂肪性肝病和/或糖尿病。

苯氧酸类化合物及其医药用途

技术领域

本发明属于医药技术领域。特别地，本发明涉及一种苯氧酸类化合物，含有所述化合物的药物组合物，以及所述化合物的医药用途。例如，本发明的化合物可用于预防和/或治疗代谢性疾病以及此类疾病的并发症。

背景技术

随着社会和经济的发展，糖尿病、肥胖、脂肪性肝病、代谢综合征等代谢性疾病发病率不断攀升。这些疾病不仅互相关联，还会导致多种严重的并发症以及其他重大疾病如癌症、心脑血管疾病等的风险显著升高，已经成为了人类健康最大的威胁之一。

尽管人们投入了大量的人力物力对代谢性疾病的发病机制和治疗手段进行了长期研究，目前的治疗选择仍然非常有限。例如，全球糖尿病发病率迅速升高，患病人数已达数亿，尤以 II 型糖尿病患者占绝大多数。针对糖尿病有多种药物，如胰岛素类药物、促胰岛素分泌药物（包括磺酰脲类）、胰岛素增敏剂（噻唑烷二酮类、双胍类）、 α -糖苷酶抑制剂（阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇）、人胰高血糖素样肽（GLP-1）受体激动剂、二肽基肽酶 4（DPP-4）抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2（SGLT2）抑制剂等药物，但是这些药物通常都伴有体重增加、耐受性有限、高胰岛素血症、低血糖、消化道症状等副作用以及药效逐渐降低等问题。糖尿病还会导致肾病/心脑血管疾病/眼病/神经病变/溃疡等多种并发症，而这些并发症一旦发生就极难逆转，其防治药物一直是研究的热点，但至今尚无针对性的药物，利用其它对症药物治疗或联合治疗效果也一直差强人意。再例如，非酒精性脂肪性肝炎（NASH）是最常见的慢性肝病之一，并可能发展成肝纤维化、肝硬化甚至肝癌，也是肝移植最常见的原因之一。其治疗策略主要有（1）代谢调控；（2）抑制炎症或氧化损伤；（3）调节肝肠循环和/或肠道菌群等。包括降糖药（如二甲双胍、噻唑烷二酮类）、抗氧化剂（维生素 E、还原性谷胱甘肽）、降脂药（他汀类、贝特类）、熊去氧胆酸等多种药物都曾经被尝试用于治疗 NASH，但目前还没有被 FDA 正式批准用于治疗 NASH 的药物，主要治疗方案仍然是生活方式干预。

总之，目前可获得的用于代谢性疾病的药物都受限于一些重要缺陷，一些重要的

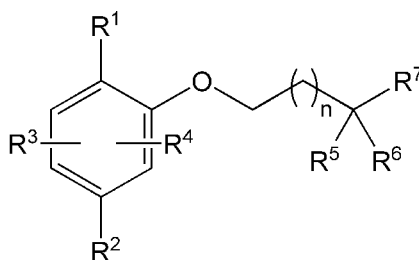
代谢性疾病如脂肪性肝炎甚至没有批准的治疗药物，而这些代谢性疾病一旦发生并发症则严重威胁健康和生命安全，寻找新的代谢性疾病治疗药物及代谢性疾病并发症的预防药物迫在眉睫。

5 发明内容

本申请的本发明人通过深入的研究和创造性的发现，得到了一类苯氧酸类化合物，其具有显著的调节糖脂代谢活性、抗炎活性和/或抗氧化活性，由此提供了下述发明。

化合物

10 在第一方面，本发明提供了式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物，



式(I)

其中：

15 R¹、R²各自独立地选自 C₁-C₄烷基或 C₁-C₄烷氧基，所述 C₁-C₄烷基或 C₁-C₄烷氧基任选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自下列的取代基取代：卤素（例如-F、-Cl、-Br或-I）、硝基、氨基、羟基、巯基；

20 R³、R⁴各自独立地选自氢、卤素（例如-F、-Cl、-Br或-I）、硝基、氨基、羟基、巯基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷硫基或 C₁-C₄烷基氨基；其中，所述氨基、羟基、巯基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷硫基或 C₁-C₄烷基氨基任选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自下列的取代基取代：卤素（例如-F、-Cl、-Br或-I）、氨基、羟基；

其中，R³和R⁴中的至少一个为卤素；

R⁵和R⁶各自独立地选自 C₁-C₄烷基；

25 R⁷选自-C(O)X、氰基；其中，X为羟基或 C₁-C₄烷氧基；

n为1、2、3或4；

条件是所述化合物不是 5-(2, 4-二氯-3, 6-二甲基苯氧基)-2, 2-二甲基戊酸; 5-(4-氯-2, 5-二甲基苯氧基)-2, 2-二甲基戊酸; 5-(2-氯-3, 6-二甲基苯氧基)-2, 2-二甲基戊酸; 或 5-(4-溴-2, 5-二甲基苯氧基)-2, 2-二甲基戊酸。

5 在某些实施方案中, R^1 、 R^2 各自独立地选自 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基, 所述 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基任选地被一个或几个 (例如, 1 个、2 个、3 个或 4 个) 独立地选自下列的取代基取代: 卤素 (例如 -F、-Cl、-Br 或 -I)、羟基。

在某些实施方案中, R^1 、 R^2 各自独立地选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基, 所述甲基、乙基、甲氧基、乙氧基任选地被一个或几个 (例如, 1 个、2 个、3 个或 4 个) 独立地选自下列的取代基取代: -F、-Cl、-Br、-I、羟基。

10

在某些实施方案中, R^1 、 R^2 各自独立地选自甲基、羟基取代的甲基、乙基、甲氧基。

15 在某些实施方案中, R^3 、 R^4 各自独立地选自氢、卤素 (例如 -F、-Cl、-Br 或 -I)、硝基、羟基、 C_1 - C_4 烷基; 其中, 所述羟基或 C_1 - C_4 烷基任选地被一个或几个 (例如, 1 个、2 个、3 个或 4 个) 独立地选自卤素 (例如 -F、-Cl、-Br 或 -I) 和羟基的取代基取代。

在某些实施方案中, R^3 、 R^4 各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、硝基、羟基、甲基、乙基; 其中, 所述羟基、甲基或乙基任选地被一个或几个 (例如, 1 个、2 个、3 个或 4 个) 独立地选自卤素 (例如 -F、-Cl、-Br 或 -I) 和羟基的取代基取代。

20

在某些实施方案中, R^3 、 R^4 独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、硝基、羟基、甲基。

在某些实施方案中, R^5 和 R^6 彼此相同。在某些实施方案中, R^5 和 R^6 为甲基。

在某些实施方案中, R^7 选自羧基、-CO₂Me、-CO₂Et、氰基。

25

在某些实施方案中, n 为 1、2 或 3。

在某些实施方案中, 所述化合物具有以下特征:

R^1 、 R^2 各自独立地选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基, 所述甲基、乙基、甲氧基、

乙氧基任选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自下列的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、羟基；优选地， R^1 、 R^2 各自独立地选自甲基、羟基取代的甲基、乙基、甲氧基；

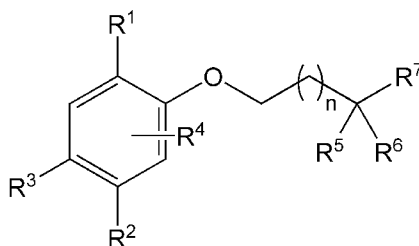
5 R^3 、 R^4 各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、硝基、羟基、甲基、乙基；其中，所述羟基、甲基或乙基任选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自卤素（例如-F、-Cl、-Br或-I）和羟基的取代基取代；优选地， R^3 、 R^4 各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、硝基、羟基、甲基；

R^5 和 R^6 为甲基；

R^7 选自羧基、-CO₂Me、-CO₂Et、氰基；

10 n为1、2或3。

在某些实施方案中，所述化合物具有式(Ia)所示的结构：



式(Ia)

15 其中：

R^3 为卤素（例如-F、-Cl、-Br或-I）；

R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和n如前定义（如式(I)中定义）。

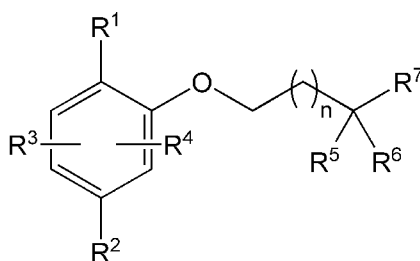
在某些实施方案中，所述化合物选自：

- 20** 5-(4-氟-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-3)；
 5-(2,4-二溴-3,6-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-109)；
 5-(3-氟-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-213)；
 5-(4-溴-2,5-二乙基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-310)；
 5-(4-溴-2,3,5-三甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-315)；
25 5-(2-溴-3,6-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-404)；
 5-(4-溴-2,3,6-三甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-409)；

- 5- (4-溴-2-碘-3,6-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-413) ;
 5- (4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-412) ;
 5- (4-溴-3,6-二甲基-2-硝基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-414) ;
 5- (4-溴-2-羟基-3,6-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-415) ;
5 5- (4-溴-3-羟基-2,5-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-416) ;
 5- (4-溴-2-(羟甲基)-5-甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-502) ;
 5- (4-溴-2,5-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊腈 (BJMU-309) ;
 5- (4-溴-2,5-二甲基苯氧基) -2-乙基-2-甲基戊酸 (BJMU-401) ;
 5- (2,5-二甲基-4-硝基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-110) ;
10 5- (4-溴-2-乙基-5-甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-410) ;
 5- (4-溴-2,5-二甲氧基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-201) ;
 4- (4-溴-2,5-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基丁酸 (BJMU-111) ;
 6- (4-溴-2,5-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基己酸 (BJMU-403) 。

15 药物组合物

在第二方面, 本发明提供了一种药物组合物, 其包含式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物, 以及一种或多种药学上可接受的载体和/或赋形剂;



20

式(I)

其中:

R¹、R²各自独立地选自 C₁-C₄烷基或 C₁-C₄烷氧基, 所述 C₁-C₄烷基或 C₁-C₄烷氧基任选地被一个或几个(例如, 1个、2个、3个或4个)独立地选自下列的取代基取代: 卤素(例如-F、-Cl、-Br或-I)、硝基、氨基、羟基、巯基;

25

R³、R⁴各自独立地选自氢、卤素(例如-F、-Cl、-Br或-I)、硝基、氨基、羟基、巯基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷硫基或 C₁-C₄烷基氨基; 其中, 所述氨基、羟

基、巯基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷硫基或 C_1 - C_4 烷基氨基任选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自下列的取代基取代：卤素（例如-F、-Cl、-Br 或-I）、氨基、羟基；

其中， R^3 和 R^4 中的至少一个为卤素；

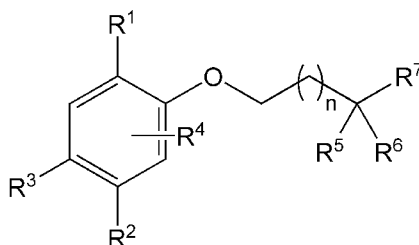
5 R^5 和 R^6 各自独立地选自 C_1 - C_4 烷基；

R^7 选自 $-C(O)X$ 、氰基；其中，X为羟基或 C_1 - C_4 烷氧基；

n为1、2、3或4。

在某些实施方案中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和n如第一方面所定义。

10 在某些实施方案中，所述化合物具有式(Ia)所示的结构，



式(Ia)

其中， R^3 为卤素（例如-F、-Cl、-Br 或-I）；

R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和n如式(I)中所定义。

15

在某些实施方案中，所述化合物具有所述式(Ia)所示的结构，其中：

R^1 、 R^2 各自独立地选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基，所述甲基、乙基、甲氧基、乙氧基任选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自下列的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、羟基；优选地， R^1 、 R^2 各自独立地选自甲基、羟基取代的

20 甲基、乙基、甲氧基；

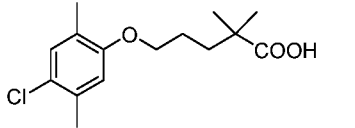
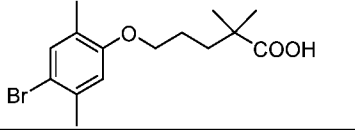
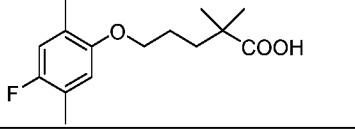
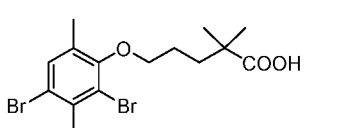
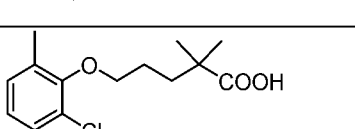
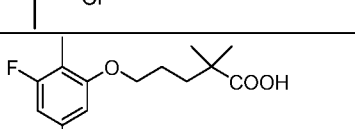
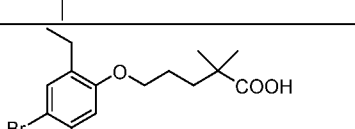
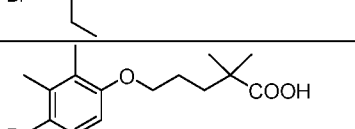
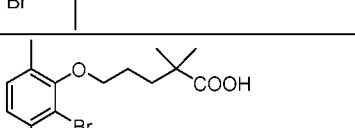
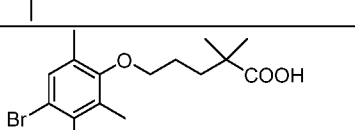
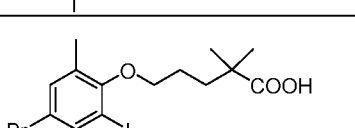
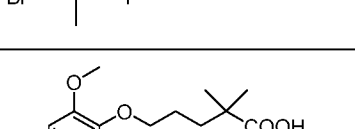
R^4 选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、硝基、羟基、甲基、乙基；其中，所述羟基、甲基或乙基任选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自卤素（例如-F、-Cl、-Br 或-I）和羟基的取代基取代；优选地， R^4 选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、硝基、羟基、甲基；

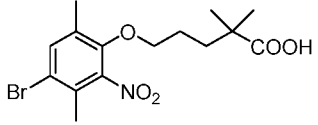
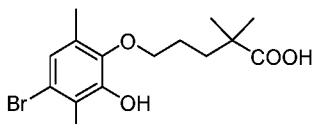
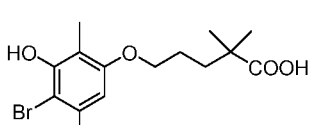
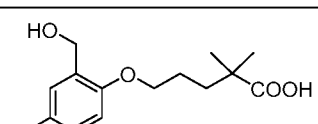
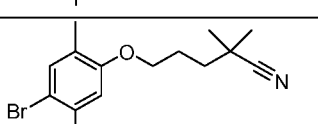
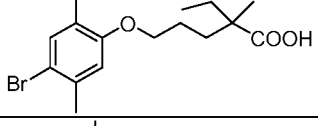
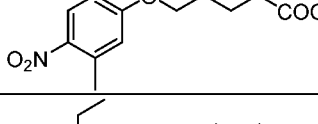
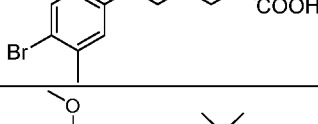
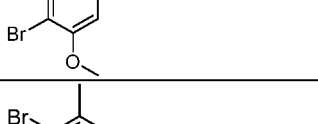
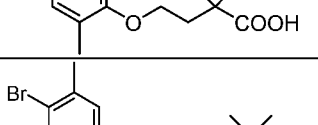
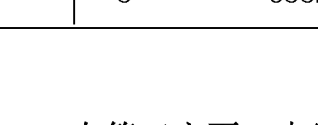
25 R^5 和 R^6 为甲基；

R^7 选自羧基、 $-CO_2Me$ 、 $-CO_2Et$ 、氰基；

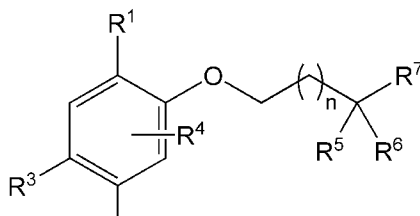
n 为 1、2 或 3。

在某些实施方案中，所述化合物选自：

	5-(4-chloro-2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid 5-(4-氯-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸	BJMU-1
	5-(4-bromo-2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid 5-(4-溴-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸	BJMU-2
	5-(4-fluoro-2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid 5-(4-氟-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸	BJMU-3
	5-(2,4-dibromo-3,6-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid 5-(2,4-二溴-3,6-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸	BJMU-109
	5-(2-chloro-3,6-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid 5-(2-氯-3,6-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸	BJMU-209
	5-(3-fluoro-2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid 5-(3-氟-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸	BJMU-213
	5-(4-bromo-2,5-diethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid 5-(4-溴-2,5-二乙基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸	BJMU-310
	5-(4-bromo-2,3,5-trimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid 5-(4-溴-2,3,5-三甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸	BJMU-315
	5-(2-bromo-3,6-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid 5-(2-溴-3,6-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸	BJMU-404
	5-(4-bromo-2,3,6-trimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid 5-(4-溴-2,3,6-三甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸	BJMU-409
	5-(4-bromo-2-iodo-3,6-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid 5-(4-溴-2-碘-3,6-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸	BJMU-413
	5-(4-bromo-2-methoxy-5-methylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid 5-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸	BJMU-412

	5-(4-bromo-3,6-dimethyl-2-nitrophenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid 5-(4-溴-3,6-二甲基-2-硝基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸	BJMU-414
	5-(4-bromo-2-hydroxy-3,6-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid 5-(4-溴-2-羟基-3,6-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸	BJMU-415
	5-(4-bromo-3-hydroxy-2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid 5-(4-溴-3-羟基-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸	BJMU-416
	5-(4-bromo-2-(hydroxymethyl)-5-methylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid 5-(4-溴-2-(羟甲基)-5-甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸	BJMU-502
	5-(4-bromo-2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanenitrile 5-(4-溴-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊腈	BJMU-309
	5-(4-bromo-2,5-dimethylphenoxy)-2-ethyl-2-methylpentanoic acid 5-(4-溴-2,5-二甲基苯氧基)-2-乙基-2-甲基戊酸	BJMU-401
	5-(2,5-dimethyl-4-nitrophenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid 5-(2,5-二甲基-4-硝基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸	BJMU-110
	5-(4-bromo-2-ethyl-5-methylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid 5-(4-溴-2-乙基-5-甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸	BJMU-410
	5-(4-bromo-2,5-dimethoxyphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid 5-(4-溴-2,5-二甲氧基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸	BJMU-201
	4-(4-bromo-2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylbutanoic acid 4-(4-溴-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基丁酸	BJMU-111
	6-(4-bromo-2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylhexanoic acid 6-(4-溴-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基己酸	BJMU-403

在第三方面，本发明提供了一种药物组合物，其包含式(Ia)所示的化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物，以及一种或多种药学上可接受的载体和/或赋形剂，



式 (Ia)

其中,

R¹、R²各自独立地选自甲基、羟基取代的甲基、乙基、甲氧基;

5 R³选自-F、-Cl、-Br或-I;

R⁴选自氢或羟基;

R⁵和R⁶为甲基;

R⁷选自羧基、-CO₂Me、-CO₂Et、氰基;

n为1、2或3。

10 在某些实施方案中,所述化合物选自BJMU-1、BJMU-2、BJMU-3、BJMU-415、BJMU-502、BJMU-309、BJMU-11、BJMU-403。

在某些实施方案中,第二方面或第三方面所述的药物组合物任选地包含另外的药理学活性剂。

15 在某些实施方案中,所述另外的药理学活性剂选自抗糖尿病药物、抗肥胖症药物、抗高血压药物、抗动脉粥样硬化药物、降脂药物、抗炎药物、抗氧化损伤药物。

20 在本发明中,所述药物组合物可以为医学领域已知的任何形式。例如,所述药物组合物可以是片剂、丸剂、混悬剂、乳剂、溶液、凝胶剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、酏剂、锭剂、栓剂、注射剂(包括注射液、冻干粉剂)、吸入剂、喷雾剂等形式。优选剂型取决于预期的给药方式 and 治疗用途。

在某些实施方案中,本发明的化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物,可以以单位剂量形式存在于药物组合物中,以便于施用。

25 本发明的化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物、或者本发明的药物组

合物，可以通过本领域已知的任何合适的方法来施用，包括但不限于，口服、直肠、肠胃外或局部给药。

一种示例性施用途径是口服给药。用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、悬浮剂、糖浆剂、酏剂等。除活性化合物以外，液体剂型可含有本领域常用的惰性稀释剂，例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂，例如乙醇、异丙醇、醋酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类（例如棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀释剂以外，口服给药的液体剂型也可包括助剂，例如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂等。用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、锭剂、粉剂、颗粒剂等。除活性化合物以外，固体剂型可含有药学上可接受的惰性赋形剂或载体，例如填充剂（如乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、淀粉、微晶纤维素、半乳糖、交联聚维酮和硫酸钙）；粘合剂（如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶）；湿润剂（如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯）；崩解剂（如琼胶、碳酸钙、淀粉、褐藻酸、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠）；润滑剂（如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠）；及其混合物。

本发明的化合物或药物组合物也可通过非口服途径给药。

因此，另一种示例性的施用途径是肠胃外给药，例如，皮下注射、静脉注射、腹膜内注射、肌肉注射、胸骨内注射和注入。用于肠道外给药的剂型可以为注射制剂，包括注射液、注射用无菌粉末或注射用浓溶液。除活性化合物以外，注射剂型可含有药学上可接受的载体例如无菌水、林格氏液和等渗氯化钠溶液，也可根据药物的性质加入适宜的附加剂例如抗氧化剂、缓冲剂和抑菌剂。

另一种示例性的施用途径是局部给药，例如经皮给药（如通过经皮贴剂或离子电渗装置给药）、眼内给药或者鼻内或吸入给药。用于经皮给药的剂型可以为局部凝胶剂、喷雾剂、软膏剂和霜剂。除活性化合物以外，局部剂型可含有能够提高该活性化合物通过皮肤或其它作用区域的吸收或渗透的成分。当本发明的化合物通过经皮装置给药时，给药将使用存储和多孔膜类型或者固体基质品种的贴剂完成。用于眼部局部给药的剂型可以为滴眼剂，其中本发明的化合物被溶于或者悬浮于适宜的载体中。对于鼻内给药或吸入给药来说，本发明的化合物以溶液剂或悬浮剂的形式从压力喷雾容

器中被方便地递送，所述传递是通过患者压握或者泵送而进行的，或者是作为气溶胶喷雾剂制剂从压力容器或喷雾器中使用适宜的抛射剂而传递的。

另一种示例性的施用途径是直肠给药。用于直肠给药的剂型可以为栓剂。

此外，还可以使用药学领域已知的其它载体材料和给药方式。本发明的药物组合
5 物可以通过任何公知的制药工艺制备，例如有效的制剂和给药方法。关于有效制剂和
给药方法的上述考虑因素是本领域中公知的，并且描述于标准教科书中。药物的制剂
描述在，例如，Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack
Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman 等人编辑, Pharmaceutical
Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N. Y., 1980; 以及 Kibbe 等人编辑, Handbook
10 of Pharmaceutical Excipients (第 3 版), American Pharmaceutical Association,
Washington, 1999。

在某些实施方案中，所述药物组合物含有本发明的化合物、其药学上可接受的盐
或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的
任意组合或混合物的量为 0.01-2000mg，优选为 0.1-1000mg，更优选为 1-800mg，更
15 优选为 10-600mg，特别优选为 50-500mg。

本发明的药物组合物可以包括“治疗有效量”或“预防有效量”的如本文所述的化
合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它
们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物。“预防有效量”是指，足以预防，阻止，
或延迟疾病的发生的量。“治疗有效量”是指，足以治愈或至少部分阻止已患有疾病的
20 患者的疾病和其并发症的量。本领域技术人员理解，如本文所述的化合物、其药学上可
接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、
或它们的任意组合或混合物的治疗有效量可根据如下因素发生变化：待治疗的疾病的严
重度、患者自己的免疫系统的总体状态、患者的一般情况例如年龄，体重和性别，药物
的施用方式，以及同时施用的其他治疗等等。

25 在本发明中，可调整给药方案以获得最佳目的反应（例如治疗或预防反应）。例如，
可以单次给药，可以在一段时间内多次给药，或者可以随治疗情况的紧急程度按比例减
少或增加剂量。

本发明化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合
物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物的治疗或预防有效量的典型

非极限范围是 0.01~1000mg/kg, 例如 0.1~500mg/kg。应注意的是, 剂量可随需要治疗的症状的类型和严重性不同而发生变化。此外, 本领域技术人员理解, 对于任一特定患者, 特定的给药方案应根据患者需要和医生的专业评价而随时间调整; 此处给出的剂量范围只用于举例说明目的, 而不限定本发明药物组合物的使用或范围。

- 5 在某些实施方案中, 所述药物组合物还可以包含另外的药学活性剂。在某些实施方案中, 所述另外的药学活性剂是用于治疗代谢性疾病或相关疾病的药物, 例如抗糖尿病药物、抗肥胖症药物、抗高血压药物、抗动脉粥样硬化药物或降脂药物。在某些实施方案中, 所述另外的药学活性剂是具有抗炎活性的药物。在某些实施方案中, 所述另外的药学活性剂是具有抗氧化损伤活性的药物。
- 10 剂选自抗糖尿病药物、抗肥胖症药物、抗高血压药物、抗动脉粥样硬化药物、降脂药物、抗炎药物、抗氧化损伤药物。

- 在某些实施方案中, 在所述药物组合物中, 本发明化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物与所述另外的药学活性剂作为分离的组分或混合的组分提供。因此, 本
- 15 发明化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物与所述另外的药学活性剂可以同时、分开或相继施用。

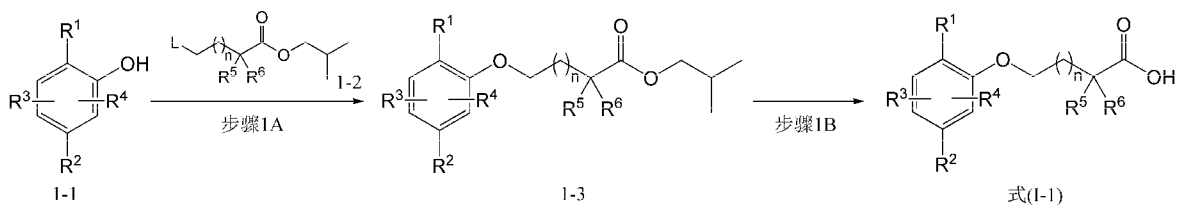
通用合成

- 20 本发明第一方面所述的化合物、第二方面或第三方面中所定义的化合物可以借助制备这种类型化合物所熟知的多种方法加以制备, 例如如下反应流程所示。除非另有指定, 反应流程和后面讨论中的 R^1 至 R^7 和 n 是如上所定义的。

下列反应流程阐述式 (I) 化合物的制备。

流程 1:

- 25 该流程阐述式 (I-1) 化合物的制备, 其中 R^7 代表 $-COOH$ 。



上式中, L 为卤素 (例如 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$) ; 优选地, L 为 $-Cl$ 。其他符号如第一

方面或第二方面中定义。

步骤 1A

该步骤中，将化合物 1-1 与化合物 1-2 进行醚化反应获得化合物 1-3。

在某些实施方案中，使用 Williamson 合成法。在某些实施方案中，在路易斯碱（例如 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 等）存在下，在非质子极性溶剂（例如 DMF，DMSO 等）中进行所述醚化反应。如果需要的话，反应可以在相转移催化剂（例如 TBAI（四丁基碘化铵））存在下进行。

步骤 1B

该步骤中，在溶剂中进行化合物 1-3 的水解作用，可以制备式 (I-1) 酸化合物。

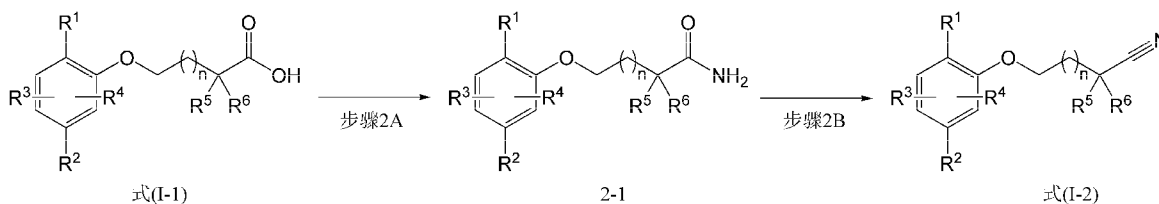
水解作用可以借助常规工艺进行。在典型的工艺中，水解作用是在碱性条件下进行的，例如在氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂的存在下。适合的溶剂例如包括醇，例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、2- 甲氧基乙醇和乙二醇；醚，例如四氢呋喃 (THF)、1, 2- 二甲氧基乙烷 (DME) 和 1, 4- 二噁烷；酰胺，例如 N, N- 二甲基甲酰胺 (DMF) 和六甲基磷酸三酰胺 (phosphotriamide)；和亚砜，例如二甲基亚砜 (DMSO)。

水解作用也可以在酸性条件下进行，例如在下列试剂的存在下：卤化氢，例如氯化氢和溴化氢；磺酸，例如对- 甲苯磺酸和苯磺酸；对- 甲苯磺酸吡啶鎓；和羧酸，例如乙酸和三氟乙酸。适合的溶剂例如包括醇，例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、2- 甲氧基乙醇和乙二醇；醚，例如四氢呋喃 (THF)、1, 2- 二甲氧基乙烷 (DME) 和 1, 4- 二噁烷；酰胺，例如 N, N- 二甲基甲酰胺 (DMF) 和六甲基磷酸三酰胺；和亚砜，例如二甲基亚砜 (DMSO)。

20

流程 2:

该流程阐述式 (I-2) 化合物的制备，其中 R^7 代表 -CN。



步骤 2A (酰胺化反应)

该步骤中，在有或没有偶联剂的存在下，在惰性溶剂中，进行如流程 1 步骤 1B 所述制备的式 I-1 化合物与胺的偶联反应，可以制备酰胺化合物 2-1。如果需要的话，该反应可以在有或没有添加剂的存在下进行，例如 1- 羟基苯并三唑或 1- 羟基氮杂苯并三唑。

反应正常地和优选地是在溶剂中进行的。对所采用的溶剂的属性没有特别的限制，只要它对反应或所牵涉的试剂没有不良影响，并且至少在一定程度上能够溶解试剂。适合的溶剂的实例包括：丙酮、硝基甲烷、DMF、环丁砜、DMSO、NMP、2-丁酮、乙腈；卤代烃，例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿；和醚，例如四氢呋喃和二噁烷。

5 反应可以发生在广泛的温度下，精确的反应温度不是本发明的关键。优选的反应温度将依赖于溶剂属性和所用原料或试剂等因素。

适合的偶联剂是典型用在肽合成中的那些，例如包括二亚胺（例如二环己基碳二亚胺(DCC)、水溶性碳二亚胺(WSC)）、2-乙氧基-N-乙氧基羰基-1, 2-二氢喹啉、2-溴-1-乙基吡啶鎓四氟硼酸盐(BEP)、2-氯-1, 3-二甲基咪唑鎓氯化物、苯并三唑-1-基氧基-三
10 (二甲氨基)磷六氟磷酸盐(BOP)、偶氮二羧酸二乙酯-三苯膦、氰基磷酸二乙酯、二乙基磷酰基叠氮化物、2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物、N, N'-羰基二咪唑、苯并三唑-1-基二乙基磷酸酯、氯甲酸乙酯或氯甲酸异丁酯。如果需要的话，反应可以在碱的存在下进行，例如N, N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉和三乙胺。

此外，酰胺化合物 2-1 可以经由酰卤生成，后者可以借助与卤化剂的反应得到，例
15 如草酰氯、磷酰氯和亚硫酰氯。利用与该步骤所述相似的条件用胺处理所得酰卤可以转化为对应的酰胺化合物。

步骤 2B

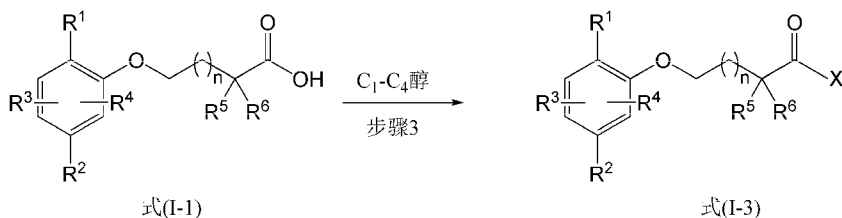
该步骤中，在惰性溶剂中将酰胺化合物 2-1 的酰胺基转化为氰基，可以制备式 I-2
20 化合物。

该步骤可以是过渡金属催化的氰基化反应。所述过渡金属催化剂可以是金属钯催化剂，例如醋酸钯 ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$)。例如，在惰性气体（例如氩气）保护下，在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Selectfluor}$ 催化体系和乙腈在中发生氰基化反应获得式 I-2 化合物。乙腈同时作为溶剂和氰基试剂。

25 此外，该步骤也可以是脱水反应。例如，在脱水剂存在下，于惰性溶剂在中发生脱水反应获得式 I-2 化合物。所述脱水剂可以是氯化亚砷、五氧化磷、三聚氯氰、三氟乙酸酐、三氯氧磷、五氯化磷等。

流程 3:

该流程阐述式(I-3)化合物的制备,其中R⁷代表-C(O)X, X为C₁-C₄烷氧基。



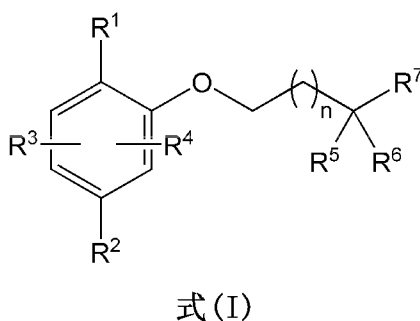
该步骤中,在催化剂存在下于惰性溶剂中进行式 I-1 酸化合物与 C₁-C₄醇的酯化反应,可以制备式 I-3 酯化合物。

5 此外,式 I-3 酯化合物可以经由酰卤生成,后者可以借助与卤化剂的反应得到。利用与该步骤所述相似的条件用醇处理所得酰卤可以转化为对应的酯化合物。

用途及方法

在第四方面,本发明涉及化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、
10 水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物、第二方面或第三方面所述的药物组合物,用于在受试者中降低体重、降低体脂肪、降低肝脂肪分数、预防或治疗肥胖症、和/或预防或治疗非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的用途,或者在制备药物中的用途,所述药物用于在受试者中降低体重、降低体脂肪、降低肝脂肪分数、预防或治疗肥胖症、和/或预防或治疗非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) (例如,
15 单纯性脂肪肝或非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)) ; 其中,所述化合物如第二方面或第三方面中定义。

在某些实施方案中,所述化合物具有式(I)所示的结构:



20 其中:

R¹、R²各自独立地选自C₁-C₄烷基或C₁-C₄烷氧基,所述C₁-C₄烷基或C₁-C₄烷氧基任选地被一个或几个(例如,1个、2个、3个或4个)独立地选自下列的取代基取代: 卤素(例如-F、-Cl、-Br或-I)、硝基、氨基、羟基、巯基;

R^3 、 R^4 各自独立地选自氢、卤素（例如-F、-Cl、-Br 或-I）、硝基、氨基、羟基、巯基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷硫基或 C_1 - C_4 烷基氨基；其中，所述氨基、羟基、巯基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷硫基或 C_1 - C_4 烷基氨基任选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自下列的取代基取代：卤素（例如-F、-Cl、-Br 或-I）、氨基、羟基；

其中， R^3 和 R^4 中的至少一个为卤素；

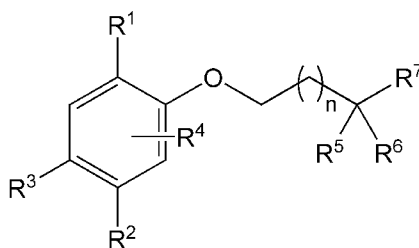
R^5 和 R^6 各自独立地选自 C_1 - C_4 烷基；

R^7 选自 $-C(O)X$ 、氰基；其中，X为羟基或 C_1 - C_4 烷氧基；

n为1、2、3或4。

10

在某些实施方案中，所述化合物具有式(Ia)所示的结构：



式(Ia)

其中：

15 R^3 为卤素（例如-F、-Cl、-Br 或-I）；

R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和n如式(I)中所定义。

在某些实施方案中， R^1 、 R^2 各自独立地选自 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基，所述 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基任选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自下列的取代基取代：卤素（例如-F、-Cl、-Br 或-I）、羟基。

20

在某些实施方案中， R^1 、 R^2 各自独立地选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基，所述甲基、乙基、甲氧基、乙氧基任选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自下列的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、羟基。

在某些实施方案中， R^1 、 R^2 各自独立地选自甲基、羟基取代的甲基、乙基、甲氧基。

25

在某些实施方案中， R^4 选自氢、卤素（例如-F、-Cl、-Br 或-I）、羟基。在某些

实施方案中，R⁴选自氢或羟基。

在某些实施方案中，R⁵和R⁶彼此相同。在某些实施方案中，R⁵和R⁶为甲基。

5 在某些实施方案中，R⁷选自羧基、-CO₂Me、-CO₂Et、氰基。

在某些实施方案中，n为1、2或3。

在某些实施方案中，所述化合物具有所述式(Ia)所示的结构，其中：

10 R¹、R²各自独立地选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基，所述甲基、乙基、甲氧基、乙氧基任选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自下列的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、羟基；优选地，R¹、R²各自独立地选自甲基、羟基取代的甲基、乙基、甲氧基；

R³为-F、-Cl、-Br或-I；

15 R⁴选自氢、卤素（例如-F、-Cl、-Br或-I）、羟基；优选地，R⁴选自氢或羟基；
R⁵和R⁶为甲基；

R⁷选自羧基、-CO₂Me、-CO₂Et、氰基；

n为1、2或3。

20 在某些实施方案中，所述化合物选自：

5-(4-氯-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-1)；

5-(4-溴-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-2)；

5-(4-氟-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-3)；

5-(4-溴-2-羟基-3,6-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-415)；

25 5-(4-溴-2-(羟甲基)-5-甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-502)。

在另一方面，本发明提供了一种用于在受试者中降低体重、降低体脂肪、降低肝脂肪分数、预防或治疗肥胖症、和/或预防或治疗非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的化合物、其药学上可接受的盐或酯、

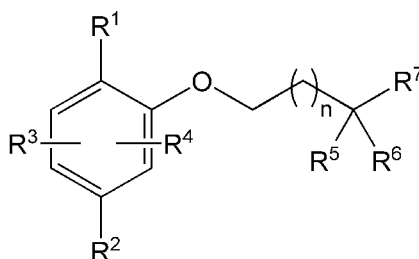
前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物或者第三方面所述的药物组合物；其中，所述化合物如第四方面中所定义。

在某些实施方案中，所述非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 包括单纯性脂肪肝或非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)。

5 在某些实施方案中，所述受试者患有代谢性疾病，和/或所述受试者患有与代谢性疾病相关的病状（例如超重、过量的体脂肪、和/或升高的肝脂肪分数）。

10 在第五方面，本发明提供了化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物、第二方面或第三方面所述的药物组合物，用于在受试者中降低血糖水平、增加胰岛素敏感性、预防或治疗胰岛素抵抗、和/或预防或治疗糖尿病（例如 2 型糖尿病）的用途，或者在制备药物中的用途，所述药物用于在受试者中降低血糖水平、增加胰岛素敏感性、预防或治疗胰岛素抵抗、和/或预防或治疗糖尿病（例如 2 型糖尿病）；其中，所述化合物如第二方面或第三方面中所定义。

15 在某些实施方案中，所述化合物具有式 (I) 所示的结构，



式 (I)

其中：

20 R^1 、 R^2 各自独立地选自 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基，所述 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基任选地被一个或几个（例如，1 个、2 个、3 个或 4 个）独立地选自下列的取代基取代：卤素（例如 -F、-Cl、-Br 或 -I）、硝基、氨基、羟基、巯基；

25 R^3 、 R^4 各自独立地选自氢、卤素（例如 -F、-Cl、-Br 或 -I）、硝基、氨基、羟基、巯基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷硫基或 C_1 - C_4 烷基氨基；其中，所述氨基、羟基、巯基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷硫基或 C_1 - C_4 烷基氨基任选地被一个或几个（例如，1 个、2 个、3 个或 4 个）独立地选自下列的取代基取代：卤素（例如 -F、-Cl、-Br 或 -I）、氨基、羟基；

其中， R^3 和 R^4 中的至少一个为卤素；

R^5 和 R^6 各自独立地选自 C_1 - C_4 烷基；

R^7 选自 $-C(O)X$ 、氰基；其中， X 为羟基或 C_1 - C_4 烷氧基；

n 为1、2、3或4。

5

在某些实施方案中， R^1 、 R^2 各自独立地选自 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基，所述 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基任选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自下列的取代基取代：卤素（例如 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ ）、羟基。

10 在某些实施方案中， R^1 、 R^2 各自独立地选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基，所述甲基、乙基、甲氧基、乙氧基任选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自下列的取代基取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、羟基。

在某些实施方案中， R^1 、 R^2 各自独立地选自甲基、羟基取代的甲基、乙基、甲氧基。

15 在某些实施方案中， R^3 、 R^4 独立地选自氢、卤素（例如 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ ）、硝基、羟基。

在某些实施方案中， R^5 和 R^6 彼此相同。在某些实施方案中， R^5 和 R^6 为甲基。

在某些实施方案中， R^7 选自羧基、 $-CO_2Me$ 、 $-CO_2Et$ 、氰基。

20

在某些实施方案中， n 为1、2或3。

在某些实施方案中，所述化合物具有以下特征：

25 R^1 、 R^2 各自独立地选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基，所述甲基、乙基、甲氧基、乙氧基任选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自下列的取代基取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、羟基；优选地， R^1 、 R^2 各自独立地选自甲基、羟基取代的甲基、乙基、甲氧基；

R^3 、 R^4 独立地选自氢、卤素（例如 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ ）、硝基、羟基；并且， R^3 和 R^4 中至少一个为卤素；

R⁵ 和 R⁶ 为甲基；

R⁷ 选自羧基、-CO₂Me、-CO₂Et、氰基；

n 为 2、3 或 4。

- 5 在某些实施方案中，所述化合物选自：
- 5-（4-氯-2,5-二甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-1）；
- 5-（4-溴-2,5-二甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-2）；
- 5-（4-氟-2,5-二甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-3）；
- 5-（2,4-二溴-3,6-二甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-109）；
- 10 5-（3-氟-2,5-二甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-213）；
- 5-（2-溴-3,6-二甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-404）；
- 5-（4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-412）；
- 5-（4-溴-2-羟基-3,6-二甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-415）；
- 5-（4-溴-2-（羟甲基）-5-甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-502）；
- 15 5-（4-溴-2,5-二甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊腈（BJMU-309）。

在另一方面，本发明提供了一种用于在受试者中降低血糖水平、增加胰岛素敏感性、预防或治疗胰岛素抵抗、和/或预防或治疗糖尿病（例如 2 型糖尿病）的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、

20 立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物，所述化合物如第五方面中所定义；或者，所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的第三方面所述的药物组合物。

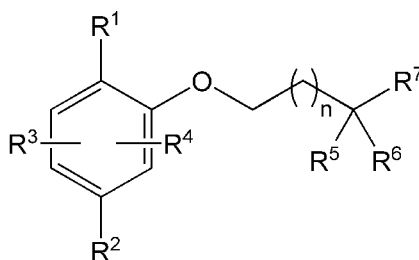
在某些实施方案中，所述受试者患有代谢性疾病，和/或所述受试者患有与代谢性疾病相关的病状（例如升高的血糖水平、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、和/或降低的葡萄糖耐量）。

25

在第六方面，本发明提供了化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物、第二方面或第三方面所述的药物组合物，用于在受试者中降低总胆固醇水平、降低甘油三酯

水平、降低低密度脂蛋白水平和/或增加高密度脂蛋白水平的用途，或者在制备药物中的用途，所述药物用于在受试者中降低总胆固醇水平、降低甘油三酯水平、降低低密度脂蛋白水平和/或增加高密度脂蛋白水平；其中，所述化合物如第二方面或第三方面中所定义。

5 在某些实施方案中，所述化合物具有式(I)所示的结构：



式(I)

其中：

10 R¹、R²各自独立地选自 C₁-C₄烷基或 C₁-C₄烷氧基，所述 C₁-C₄烷基或 C₁-C₄烷氧基任选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自下列的取代基取代：卤素（例如-F、-Cl、-Br或-I）、硝基、氨基、羟基、巯基；

15 R³、R⁴各自独立地选自氢、卤素（例如-F、-Cl、-Br或-I）、硝基、氨基、羟基、巯基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷硫基或 C₁-C₄烷基氨基；其中，所述氨基、羟基、巯基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷硫基或 C₁-C₄烷基氨基任选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自下列的取代基取代：卤素（例如-F、-Cl、-Br或-I）、氨基、羟基；

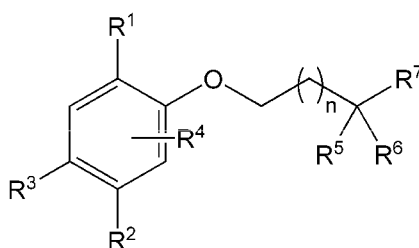
其中，R³和R⁴中的至少一个为卤素；

R⁵和R⁶各自独立地选自 C₁-C₄烷基；

R⁷选自-C(O)X、氰基；其中，X为羟基或 C₁-C₄烷氧基；

20 n为1、2、3或4。

在某些实施方案中，所述化合物具有式(Ia)所示的结构：



式 (Ia)

其中：

R³ 为卤素（例如 -F、-Cl、-Br 或 -I）；

R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 n 如前定义。

5

在某些实施方案中，R¹、R² 各自独立地选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基，所述甲基、乙基、甲氧基、乙氧基任选地被一个或几个（例如，1 个、2 个、3 个或 4 个）独立地选自下列的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、羟基。

在某些实施方案中，R¹、R² 各自独立地选自甲基、羟基取代的甲基、乙基、甲氧基。

10

在某些实施方案中，R⁵ 和 R⁶ 彼此相同。在某些实施方案中，R⁵ 和 R⁶ 为甲基。

在某些实施方案中，R⁷ 选自羧基、-CO₂Me、-CO₂Et、氰基。

15

在某些实施方案中，n 为 1、2 或 3。

在某些实施方案中，其中：

R¹、R² 各自独立地选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基，所述甲基、乙基、甲氧基、乙氧基任选地被一个或几个（例如，1 个、2 个、3 个或 4 个）独立地选自下列的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、羟基；优选地，R¹、R² 各自独立地选自甲基、羟基取代的甲基、乙基、甲氧基；

20

R³ 为卤素（例如 -F、-Cl、-Br 或 -I）；

R⁴ 为氢或羟基；

R⁵ 和 R⁶ 为甲基；

25

R⁷ 选自羧基、-CO₂Me、-CO₂Et、氰基；

n 为 1、2 或 3。

在某些实施方案中，所述化合物选自：

5-(4-溴-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-1)；

- 5- (4-溴-2, 5-二甲基苯氧基) -2, 2-二甲基戊酸 (BJMU-2) ;
5- (4-氟-2, 5-二甲基苯氧基) -2, 2-二甲基戊酸 (BJMU-3) ;
5- (4-溴-2, 5-二甲基苯氧基) -2, 2-二甲基戊腈 (BJMU-309) ;
5- (4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯氧基) -2, 2-二甲基戊酸 (BJMU-412) ;
5 5- (4-溴-2-羟基-3, 6-二甲基苯氧基) -2, 2-二甲基戊酸 (BJMU-415) ;
5- (4-溴-2- (羟甲基) -5-甲基苯氧基) -2, 2-二甲基戊酸 (BJMU-502) 。

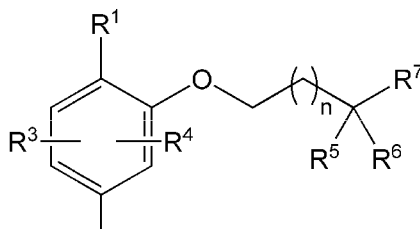
在另一方面, 本发明提供了一种用于在受试者中降低总胆固醇水平、降低甘油三酯水平、降低低密度脂蛋白水平和/或增加高密度脂蛋白水平的方法, 所述方法包括向
10 有此需要的受试者施用有效量的化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物, 所述化合物如第六方面所定义; 或者, 所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的第三方面所述的药物组合物。

在某些实施方案中, 所述受试者患有代谢性疾病, 和/或所述受试者患有与代谢性
15 疾病相关的病状 (例如升高的总胆固醇水平、升高的甘油三酯水平、升高的低密度脂蛋白水平和/或降低的高密度脂蛋白水平) 。

在第七方面, 本发明提供了化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物、第
20 二方面或第三方面所述的药物组合物, 用于在受试者中预防或治疗代谢性疾病的用途, 或者在制备药物中的用途, 所述药物用于在受试者中预防或治疗代谢性疾病; 其中, 所述化合物如第二方面或第三方面中所定义。

在某些实施方案中, 所述代谢性疾病选自肥胖、非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) (例如, 单纯性脂肪肝或非酒精性脂肪性肝炎 (NASH))、代谢综合征、2 型糖尿病、1 型糖尿病、
25 胰岛素抵抗、高胰岛素血症、葡萄糖不耐受或葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常或高血糖、血脂异常或高脂血症 (例如, 高胆固醇血症), 及这些疾病的继发性并发症 (例如, 糖尿病并发症, 如视网膜病、神经病、肾病以及延缓的创伤愈合, 或者动脉粥样硬化、冠心病、高血压、中风等心脑血管疾病) 。

在某些实施方案中, 所述化合物具有式 (I) 所示的结构:



式(I)

其中：

R¹、R²各自独立地选自 C₁-C₄烷基或 C₁-C₄烷氧基，所述 C₁-C₄烷基或 C₁-C₄烷氧基任
 5 选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自下列的取代基取代：
 卤素（例如-F、-Cl、-Br或-I）、硝基、氨基、羟基、巯基；

R³、R⁴各自独立地选自氢、卤素（例如-F、-Cl、-Br或-I）、硝基、氨基、羟基、
 巯基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷硫基或 C₁-C₄烷基氨基；其中，所述氨基、羟
 10 基、巯基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷硫基或 C₁-C₄烷基氨基任选地被一个或几
 个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自下列的取代基取代：卤素（例如-F、
 -Cl、-Br或-I）、氨基、羟基；

其中，R³和R⁴中的至少一个为卤素；

R⁵和R⁶各自独立地选自 C₁-C₄烷基；

R⁷选自-C(O)X、氰基；其中，X为羟基或 C₁-C₄烷氧基；

15 n为1、2、3或4。

在某些实施方案中，R¹、R²各自独立地选自 C₁-C₄烷基或 C₁-C₄烷氧基，所述 C₁-C₄
 烷基或 C₁-C₄烷氧基任选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自
 下列的取代基取代：卤素（例如-F、-Cl、-Br或-I）、羟基。

20 在某些实施方案中，R¹、R²各自独立地选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基，所述甲
 基、乙基、甲氧基、乙氧基任选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独
 立地选自下列的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、羟基。

在某些实施方案中，R¹、R²各自独立地选自甲基、羟基取代的甲基、乙基、甲氧基。

25 在某些实施方案中，R³、R⁴独立地选自氢、卤素（例如-F、-Cl、-Br或-I）、硝
 基、羟基。

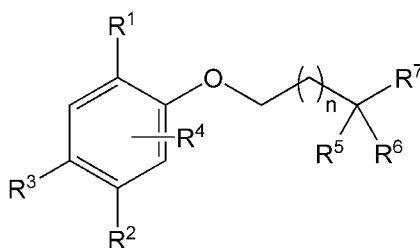
在某些实施方案中， R^5 和 R^6 彼此相同。在某些实施方案中， R^5 和 R^6 为甲基。

在某些实施方案中， R^7 选自羧基、 $-CO_2Me$ 、 $-CO_2Et$ 、氰基。

5

在某些实施方案中， n 为 1、2 或 3。

所述化合物具有式 (Ia) 所示的结构：



式 (Ia)

其中：

R^3 为卤素（例如 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ ）；

R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 n 如前定义。

15

在某些实施方案中，其中：

R^1 、 R^2 各自独立地选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基，所述甲基、乙基、甲氧基、乙氧基任选地被一个或几个（例如，1 个、2 个、3 个或 4 个）独立地选自下列的取代基取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、羟基；优选地， R^1 、 R^2 各自独立地选自甲基、羟基取代的

20 甲基、乙基、甲氧基；

R^3 、 R^4 独立地选自氢、卤素（例如 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ ）、硝基、羟基；

R^5 和 R^6 为甲基；

R^7 选自羧基、 $-CO_2Me$ 、 $-CO_2Et$ 、氰基；并且，

n 为 1、2 或 3。

25 在某些实施方案中，所述化合物具有所述式 (Ia) 所示的结构，其中， R^3 为卤素（例如 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ ）。

在某些实施方案中，所述化合物选自：

- 5- (4-氯-2,5-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-1) ;
5- (4-溴-2,5-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-2) ;
5 5- (4-氟-2,5-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-3) ;
5- (2,4-二溴-3,6-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-109) ;
5- (2-氯-3,6-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-209) ;
5- (3-氟-2,5-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-213) ;
5- (4-溴-2,5-二乙基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-310) ;
10 5- (4-溴-2,3,5-三甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-315) ;
5- (2-溴-3,6-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-404) ;
5- (4-溴-2,3,6-三甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-409) ;
5- (4-溴-2-碘-3,6-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-413) ;
5- (4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-412) ;
15 5- (4-溴-3,6-二甲基-2-硝基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-414) ;
5- (4-溴-2-羟基-3,6-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-415) ;
5- (4-溴-3-羟基-2,5-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-416) ;
5- (4-溴-2- (羟甲基) -5-甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-502) ;
5- (4-溴-2,5-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊腈 (BJMU-309) ;
20 5- (4-溴-2,5-二甲基苯氧基) -2-乙基-2-甲基戊酸 (BJMU-401) ;
5- (2,5-二甲基-4-硝基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-110) ;
5- (4-溴-2-乙基-5-甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-410) ;
5- (4-溴-2,5-二甲氧基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-201) ;
4- (4-溴-2,5-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基丁酸 (BJMU-111) ;
25 6- (4-溴-2,5-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基己酸 (BJMU-403) 。

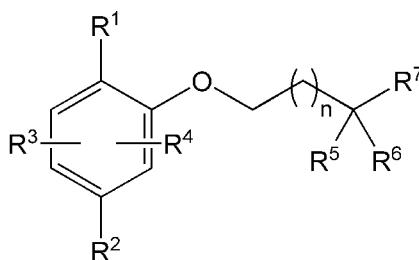
在另一方面，本发明提供了一种用于在受试者中预防或治疗代谢性疾病的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组

合或混合物，所述化合物如第七方面所定义；或者，所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的第三方面所述的药物组合物。

5 在第八方面，本发明提供了化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物、第二方面或第三方面所述的药物组合物，用作 PPAR α / γ 双重激动剂或者用于在受试者中预防和/或治疗与 PPAR α 和/或 PPAR γ 相关的疾病的用途，或者用于制备 PPAR α / γ 双重激动剂的用途，或者用于制备药物的用途，所述药物用于在受试者中预防和/或治疗与 PPAR α 和/或 PPAR γ 相关的疾病；其中，所述化合物如第二方面或第三方面中定义。

10

在某些实施方案中，所述化合物具有式(I)所示的结构：



式(I)

其中：

15 R¹、R²各自独立地选自 C₁-C₄烷基或 C₁-C₄烷氧基，所述 C₁-C₄烷基或 C₁-C₄烷氧基任选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自下列的取代基取代：卤素（例如-F、-Cl、-Br或-I）、硝基、氨基、羟基、巯基；

20 R³、R⁴各自独立地选自氢、卤素（例如-F、-Cl、-Br或-I）、硝基、氨基、羟基、巯基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷硫基或 C₁-C₄烷基氨基；其中，所述氨基、羟基、巯基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷硫基或 C₁-C₄烷基氨基任选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自下列的取代基取代：卤素（例如-F、-Cl、-Br或-I）、氨基、羟基；

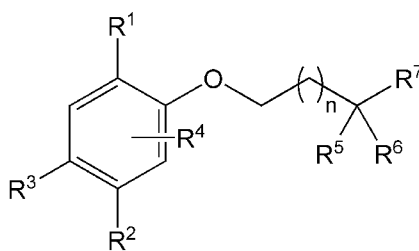
其中，R³和R⁴中的至少一个为卤素；

R⁵和R⁶各自独立地选自 C₁-C₄烷基；

25 R⁷选自-C(O)X、氰基；其中，X为羟基或 C₁-C₄烷氧基；

n为1、2、3或4。

在某些实施方案中，所述化合物具有式 (Ia) 所示的结构：



式 (Ia)

5 其中：

R³ 为卤素（例如 -F、-Cl、-Br 或 -I）；

R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 n 如前定义。

在某些实施方案中，R¹、R² 各自独立地选自甲基、乙基，所述甲基或乙基任选地被
10 一个或几个（例如，1 个、2 个、3 个或 4 个）独立地选自下列的取代基取代：-F、-Cl、
-Br、-I、羟基。

在某些实施方案中，R¹、R² 各自独立地选自甲基、羟基取代的甲基、乙基。

在某些实施方案中，R³ 为 -Cl 或 -Br。

15

在某些实施方案中，R⁵ 和 R⁶ 彼此相同。在某些实施方案中，R⁵ 和 R⁶ 为甲基。

在某些实施方案中，R⁷ 选自羧基、-CO₂Me、-CO₂Et、氰基。

20

在某些实施方案中，n 为 1、2 或 3。

在某些实施方案中，其中：

R¹、R² 各自独立地选自甲基、乙基，所述甲基或乙基任选地被一个或几个（例如，
1 个、2 个、3 个或 4 个）独立地选自下列的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、羟基；

25 优选地，R¹、R² 各自独立地选自甲基、羟基取代的甲基、乙基；

R³ 为卤素；优选地，R³ 为 -Cl 或 -Br；

R⁴ 为氢或羟基；
R⁵ 和 R⁶ 为甲基；
R⁷ 选自羧基、-CO₂Me、-CO₂Et、氰基；并且，
n 为 1、2 或 3。

5

在某些实施方案中，所述化合物选自：

- 5-（4-氯-2,5-二甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-1）；
- 5-（4-溴-2,5-二甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-2）；
- 5-（4-氟-2,5-二甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-3）；
- 10 5-（4-溴-2-羟基-3,6-二甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-415）；
- 5-（4-溴-2-（羟甲基）-5-甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-502）；
- 5-（4-溴-2,5-二甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊腈（BJMU-309）。

- 在某些实施方案中，所述与 PPAR α 和/或 PPAR γ 相关的疾病选自 2 型糖尿病、糖
15 耐量受损、胰岛素抵抗综合症、高血压、高脂血症（例如高胆固醇症）、代谢综合症、
内脏肥胖和肥胖症。

- 在另一方面，本发明提供了一种用于在受试者中预防或治疗与 PPAR α 和/或
PPAR γ 相关的疾病的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的化合物、
20 其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代
谢物形式、或它们的任意组合或混合物，所述化合物如第八方面所定义；或者，所述
方法包括向有此需要的受试者施用有效量的第三方面所述的药物组合物。

- 在本发明中，以上任一方面所述的方法还可以包括：将如本文所述的化合物、其
25 药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代
谢物形式、或它们的任意组合或混合物或如本文所述的药物组合物与另外的药学活性剂
联合使用。这种另外的药学活性剂可以在施用如本文所述的化合物、其药学上可接受
的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它
们的任意组合或混合物或如本文所述的药物组合物之前、同时或之后施用。

在某些实施方案中，所述另外的药学活性剂选自抗糖尿病药物、抗肥胖症药物、抗高血压药物、抗动脉粥样硬化药物、降脂药物、抗炎药物、抗氧化损伤药物。

在本发明中，以上任一方面所述的方法还可以包括：将如本文所述的化合物、其
5 药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物或如本文所述的药物组合物与额外的疗法组合施用。这种额外的疗法可以是已知用于代谢性疾病的任何疗法，例如手术、靶向治疗、免疫治疗、激素治疗或基因治疗。这种额外的疗法可以在施用如本文所述的化合物、
10 其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物或如本文所述的药物组合物之前、同时或之后施用。

在本发明中，合适的抗糖尿病药物的非限制性实例包括，噻唑烷二酮类（如罗格列酮或吡格列酮）、双胍类（如二甲双胍或苯乙双胍）、磺脲类（如格列美脲、格列本脲、
15 格列齐特、氯磺丙脲或格列吡嗪）、葡萄糖苷酶抑制剂（如阿卡波糖或米格列醇）、PPAR- α 激动剂、PPAR- γ 激动剂、PPAR- α/γ 双重激动剂（如莫格他唑）、 α P2 抑制剂、DPP4 抑制剂（如西他列汀或维格列汀）、胰岛素敏化剂、胰岛素或氯茴苯酸类（如瑞格列奈）等。

合适的抗肥胖症药物的非限制性实例包括， β 3 肾上腺素能激动剂（如
20 AJ9677 (Takeda/Dainippon)、L750355 (Merck) 或 CP331648 (Pfizer))、脂酶抑制剂（如奥利司他）、5-羟色胺(和多巴胺)再摄取抑制剂（如西布曲明或托吡酯）、甲状腺受体 β 化合物（如 W099/00353 和 WO 00/039077 中公开的化合物）、CB-1 拮抗剂（如利莫那班）或厌食药物（如右旋苯丙胺）。

合适的降脂药物（包括抗动脉粥样硬化药物）的非限制性实例包括，选自 MTP 抑制
25 剂、胆固醇酯转移蛋白抑制剂（如 CP-529414 (Pfizer))、HMG CoA 还原酶抑制剂（如普伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、西立伐他汀或阿伐他汀）、角鲨烯合成酶抑制剂（如美国专利 US 5, 712, 396 中公开的 α -磷酸基-磺酸酯）、苯乙酸衍生物（如非诺贝特、吉非贝齐、氯贝丁酯、苯扎贝特、环丙贝特、克利贝特等）、LDL 受体活性上调剂（如 MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) 和 LY295427 (Eli Lilly))、

脂氧化酶抑制剂（如 W0 97/12615 中公开的苯并咪唑衍生物、W0 97/12613 中公开的 15-L0 抑制剂、W0 96/38144 中公开的异噻唑酮类）、ACAT 抑制剂（如阿伐麦布）、胆固醇吸收抑制剂、回肠 Na⁺/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂。

合适的抗高血压药物的非限制性实例包括，β 肾上腺素能阻断剂、钙通道阻断剂（如 5 地尔硫、维拉帕米、硝苯地平、氨氯地平）、利尿剂（如氯噻嗪、氢氯噻嗪、氟甲噻嗪、氢氟噻嗪、苄氟噻嗪、甲基氯噻嗪、三氯噻嗪、泊利噻嗪、苄噻嗪、替尼酸、氯噻酮、呋塞米、布美他尼、阿米洛利或螺内酯）、肾素抑制剂、ACE 抑制剂（如卡托普利、佐芬普利、福辛普利、依那普利、西拉普利、地拉普利、喷托普利、喹那普利、雷米普利或赖诺普利）、AT-1 受体拮抗剂（如氯沙坦、厄贝沙坦或缬沙坦）、ET 受体拮抗剂（如西 10 他生坦或阿曲生坦）、双重 ET/AII 拮抗剂（如在 W0 00/01389 中公开的化合物）、双重 NEP-ACE 抑制剂（如奥马曲拉）以及硝酸脂类。

合适的抗炎药物的非限制性实例包括，非甾体抗炎药（如布洛芬、双氯芬酸、萘普生、吲哚美辛、吡罗昔康、美洛昔康、萘丁美酮或尼美舒利）、甾体抗炎药（如强的松、地塞米松或氢化考的松）、致炎性细胞因子的抗体或拮抗剂（例如，TNF α、IL-1、IL-6、 15 IL-8、GM-CSF 或 PAF 的抗体或受体拮抗剂）、抗炎细胞因子（如 IL-10、IL-4、IL-11、IL-13 或 TGF β）等。

术语定义

在本发明中，除非另有说明，否则本文中使用的科学和技术名词具有本领域技术人员所通常理解的含义。并且，本文中所涉及的实验室操作步骤均为相应领域内广泛使用的常规步骤。同时，为了更好地理解本发明，下面提供相关术语的定义和解释。

如本文中所使用的，术语“C₁-C₄烷基”是指含有 1-4 个碳原子的直链或支链烷烃去掉一个氢原子后得到的基团，其具体实例包括但不限于：甲基、乙基、丙基、正丁基、正戊基、正己基、异丙基、叔丁基或异丁基。

25 如本文中所使用的，术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

如本文中所使用的，术语“卤代”是指基团或化合物上的氢被一个或多个卤素原子取代，包括全卤代和部分卤代。

如本文中所使用的，术语“烷氧基”是指，以烷基-O-方式形成的基团。

如本文中所使用的，术语“烷氨基”是指，以烷基-NH-方式形成的基团。

如本文中所使用的，术语“烷硫基”是指，以烷基-S-方式形成的基团。

如本文中所使用的，术语“被取代”是指基团上的一个或多个氢原子被一个或多个取代基所取代，所述“多个取代基”之间可以相同或不同。例如，“C₂烷基被取代”是指 C₂烷基上的一个或多个氢原子被一个或多个取代基所取代。例如，“羟基被取代”、
5 “巯基被取代”或“氨基被取代”分别指羟基上的氢原子、巯基上的氢原子或氨基上的氢原子被取代基所取代。

如本文中所使用的，术语“药学上可接受的盐”是指，(i) 本发明所提供的化合物中存在的酸性官能团（例如-COOH）与适当的无机或者有机阳离子（碱）形成的盐，并且包括但不限于，碱金属盐，如钠盐、钾盐、锂盐等；碱土金属盐，如钙盐、镁盐
10 等；其他金属盐，如铝盐、铁盐、锌盐、铜盐、镍盐、钴盐等；无机碱盐，如铵盐；有机碱盐，如叔辛基胺盐、二苄基胺盐、吗啉盐、葡糖胺盐、苯基甘氨酸烷基酯盐、乙二胺盐、N-甲基葡糖胺盐、胍盐、二乙胺盐、三乙胺盐、二环己基胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐、氯普鲁卡因盐、普鲁卡因盐、二乙醇胺盐、N-苄基-苄乙基胺盐、哌嗪盐、四甲基胺盐、三(羟甲基)氨基甲烷盐。以及，(ii) 本发明所提供的化合物中存在的
15 的碱性官能团（例如-NH₂）与适当的无机或者有机阴离子（酸）形成的盐，并且包括但不限于，氢卤酸盐，如氢氟酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐等；无机酸盐，如硝酸盐、高氯酸盐、硫酸盐、磷酸盐等；低级烷磺酸盐，如甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、乙磺酸盐等；芳基磺酸盐，如苯磺酸盐、对苯磺酸盐等；有机酸盐，如醋酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、草酸盐、马来酸盐等；氨基酸盐，
20 如甘氨酸盐、三甲基甘氨酸盐、精氨酸盐、鸟氨酸盐、谷氨酸盐、天冬氨酸盐等。

如本文中所使用的，术语“药学上可接受的酯”是指，本发明所提供的化合物中存在的-COOH与适当的醇形成的酯，或者本发明所提供的化合物中存在的-OH与适当的酸（例如，羧酸或含氧无机酸）形成的酯。适宜的酯基团包括但不限于，甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯、乙基琥珀酸酯、硬脂酸酯或棕榈酸酯。酯在酸
25 或者碱存在的条件下，可以发生水解反应生成相应的酸或醇。

如本文中所使用的，术语“溶剂合物”是指本发明化合物与溶剂分子缔合形成的物质。所述溶剂可以是有机溶剂（例如甲醇、乙醇、丙醇、乙腈等），例如本发明化合物可以与乙醇形成乙醇化物。本发明化合物还可以与水形成水合物。

如本文中所使用的，术语“晶型”是指物质的晶体结构。物质在结晶时由于受各

种因素影响，使分子内或分子间键合方式发生改变，致使分子或原子在晶格空间排列不同，形成不同的晶体结构。本发明化合物可以一种晶体结构存在，也可以多种晶体结构存在，即具有“多晶型”。本发明化合物可以不同的晶型存在。

如本文中所使用的，术语“立体异构体”包括构象异构体和构型异构体，其中所述构型异构体主要包括顺反异构体和旋光异构体。本发明化合物可以以立体异构体的形式存在，并因此涵盖所有可能的立体异构体形式，及其任何组合或任何混合物。例如单一对映异构体，单一非对映异构体或以上的混合物。当本发明化合物含有烯烃双键时，除非特别说明，否则其包括顺式异构体和反式异构体，以及其任何组合。

如本文中所使用的，术语“前药”是指可在受试者体内通过例如氧化、还原、水解等反应转化成本发明的化合物。前药自身可或不可具有式(I)化合物的生物活性（例如，调节糖脂代谢活性，抗炎活性，抗氧化活性）。例如，包括羟基或羧基的式(I)化合物可以酯的形式给药，其在体内水解转化成羟基化合物或羧基化合物。类似地，包括氨基的式(I)化合物发生酰化、烷基化或磷酸化，以形成例如二十烷酰基氨基(Eicosanoylamino)、丙氨酰氨基、新戊酰氧甲基氨基的化合物给药。关于前体药物使用的进一步信息可以参见 Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol.14, ACS Symposium Series(T Higuchi and W Stella)和 Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association)。根据本发明的一些前体药物实例包括：(i) 若式(I)化合物含有羧酸官能团(-COOH)，则包括它的酯，例如用(C₁-C₆)烷基代替氢；(ii) 若式(I)化合物含有醇官能团(-OH)，则包括它的醚，例如用(C₁-C₆)烷酰氧基甲基代替氢；和 (iii) 若式(I)化合物含有伯或仲氨基官能团(-NH₂或-NHR，其中 R 不为 H)，则包括它的酰胺，例如用(C₁-C₁₀)烷酰基代替一个或两个氢。此外，某些式(I)化合物本身可以充当其他式(I)化合物的前体药物。

如本文中所使用的，术语“药学上可接受的载体或赋形剂”是指，在药理学和/或生理学上与受试者和活性成分相容的载体和/或赋形剂，其是本领域公知的（参见例如 Remington's Pharmaceutical Sciences. Edited by Gennaro AR, 19th ed. Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1995），并且包括但不限于：崩解剂、粘合剂、表面活性剂、助流剂、润滑剂、pH调节剂、离子强度增强剂、维持渗透压的试剂、延迟吸收的试剂、稀释剂、抗氧化剂、着色剂、矫味剂、防腐剂、味道掩蔽剂等。

例如，崩解剂的非限制性实例包括淀粉羟乙酸钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、微晶纤维素、低级烷基-取代的羟丙基纤维素、淀粉、预胶凝化淀粉和藻酸钠。粘合剂的非限制性实例包括微晶纤维素、明胶、糖、聚乙二醇、天然与合成树胶、聚乙烯吡咯烷酮、预胶凝化淀粉、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。稀释剂的非限制性实例包括乳糖（一水合物、喷雾干燥的一水合物、无水等）、甘露糖醇、木糖醇、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、微晶纤维素、淀粉和磷酸氢钙二水合物。表面活性剂的非限制性实例包括月桂基硫酸钠和聚山梨醇酯 80。助流剂的非限制性实例包括二氧化硅和滑石。润滑剂的非限制性实例包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂基富马酸钠以及硬脂酸镁与月桂基硫酸钠的混合物。pH 调节剂的非限制性实例包括但不磷酸盐缓冲液。离子强度增强剂包括但不限于氯化钠。维持渗透压的试剂包括但不限于糖、NaCl 及其类似物。延迟吸收的试剂包括但不限于单硬脂酸盐和明胶。防腐剂包括但不限于各种抗细菌试剂和抗真菌试剂，例如硫柳汞，2-苯氧乙醇，对羟苯甲酸酯，三氯叔丁醇，苯酚，山梨酸等。

如本文中所使用的，术语“预防”是指，为了阻止或延迟疾病或病症或症状在受试者体内的发生而实施的方法。如本文中所使用的，术语“治疗”是指，为了获得有益或所需临床结果而实施的方法。为了本发明的目的，有益或所需的临床结果包括但不限于，减轻症状、缩小疾病的范围、稳定（即，不再恶化）疾病的状态，延迟或减缓疾病的发展、改善或减轻疾病的状态、和缓解症状（无论部分或全部），无论是可检测或是不可检测的。此外，“治疗”还可以指，与期望的存活期相比（如果未接受治疗），延长存活期。

如本文中使用的，术语“受试者”是指哺乳动物，例如灵长类哺乳动物，例如人。在某些实施方式中，所述受试者（例如人）患有代谢性疾病，和/或所述受试者患有与代谢性疾病相关的病状（例如(i)超重、过量的体脂肪、和/或升高的肝脂肪分数；(ii)升高的总胆固醇水平、升高的甘油三酯水平、升高的低密度脂蛋白水平和/或降低的高密度脂蛋白水平；(iii)升高的血糖水平、胰岛素抵抗、和/或降低的葡萄糖耐量）。

如本文中所使用的，术语“有效量”是指足以获得或至少部分获得期望的效果的量。例如，预防疾病（例如，代谢性疾病或与代谢性疾病相关的病状）有效量是指，足以预防，阻止，或延迟疾病（例如，代谢性疾病或与代谢性疾病相关的病状）的发生的量；治疗疾病有效量是指，足以治愈或至少部分阻止已患有疾病的患者的疾病和

其并发症的量。测定这样的有效量完全在本领域技术人员的能力范围之内。例如，对于治疗用途有效的量将取决于待治疗的疾病的严重度、患者自己的免疫系统的总体状态、患者的一般情况例如年龄，体重和性别，药物的施用方式，以及同时施用的其他治疗等等。

5

发明的有益效果

本申请通过大量研究和反复筛选，得到了一种苯氧酸类化合物，所述化合物能够实现下述的至少一种技术效果：(1) 能够显著抑制炎症信号和炎症反应；(2) 能够明显激活抗氧化响应和增强抗氧化能力；(3) 能够明显改善胰岛素抵抗、降低血糖水平；(4) 能够明显降低体脂和血脂（例如总胆固醇水平）；(5) 具备 PPAR α / γ 双重激动活性；(6) 具备良好的安全性；因此，本申请的化合物能够用于治疗代谢性疾病（例如，MS、NAFLD 和/或糖尿病）具有重大的临床价值。

附图说明

15 图 1 显示了化合物对 L02 人正常肝细胞的细胞毒性，结果表示为给药组（10 μ M）细胞与对照组（DMSO 组）细胞的相对活力。其中，与对照组相比，*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001。

20 图 2 显示了化合物对 RAW264.7 小鼠巨噬细胞样细胞中 LPS 诱导的 NO 生成的影响，结果表示为给药组（10 μ M）细胞与对照组（DMSO 组）细胞培养上清中 NO 含量相比较的倍数。其中，与对照组相比，*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001。

图 3 显示了化合物对 NF- κ B 报告基因表达的影响，结果表示为给药组（50 μ M）细胞与对照组（DMSO 组）细胞中萤光素酶报告基因活性相比较的倍数。其中，与对照组相比，*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001。

25 图 4 显示了化合物对 ARE 报告基因活性的影响，结果表示为给药组（50 μ M）细胞与对照组（DMSO 组）细胞中萤光素酶报告基因活性相比较的倍数。其中，与对照组相比，*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001。

图 5 分别显示了化合物对 PPAR α (A)、PPAR γ (B)、PGC1 α (C)、ACOX1 (D)、FABP1 (E) 的 mRNA 水平的影响，结果表示为给药组（1 μ M）细胞与对照组（DMSO 组）细胞中相应基因 mRNA 相对表达量相比较的倍数。其中，与吉非罗齐组相比，*P<0.05,

P<0.01, *P<0.001。

图 6 显示了化合物对 CPT1 α (A)、磷酸化 GSK3 β (C)、磷酸化 IRS-1 (D) 蛋白水平的影响, 结果表示为给药组 (1 μ M) 细胞与对照组 (DMSO 组) 细胞中相应蛋白水平经免疫印迹检测定量后相比较的倍数。

5 图 7 显示了化合物对 DB/DB 小鼠的血糖水平的影响。

图 8A-8B 显示了化合物对 DB/DB 小鼠肝组织中脂肪含量的影响。图 8A: 油红 O 染色; 图 8B: H. E. 染色。

10 图 9 显示了化合物对糖尿病+NASH 模型小鼠的血糖水平的影响。其中, 与模型对照组比较, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001; 与 BJMU 组比较, #P<0.05, ##P<0.01, ###P<0.001。

图 10 显示了 MRI 检测化合物对糖尿病+NASH 模型小鼠体脂含量的影响。其中, 与模型对照组比较, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001; 与 BJMU 组比较, #P<0.05, ##P<0.01, ###P<0.001。

15 图 11 显示了化合物对糖尿病+NASH 模型小鼠附睾白色脂肪重比的影响。其中, 与模型对照组比较, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001。

图 12A-12B 显示了化合物对糖尿病+NASH 模型小鼠肝组织中脂肪含量的影响。图 12A: 油红 O 染色; 图 12B: H. E. 染色。

具体实施方式

20 下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述, 但是本领域技术人员将会理解, 下列实施例仅用于说明本发明, 而不应视为限定本发明的范围。

25 除非特别指明, 否则基本上按照本领域内熟知的以及在各种参考文献中描述的常规方法进行实施例中描述的实验和方法。实施例中未注明具体条件者, 按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者, 均为可以通过市购获得的常规产品。本领域技术人员知晓, 实施例以举例方式描述本发明, 且不意欲限制本发明所要求保护的范

围。本文中提及的全部公开案和其他参考资料以其全文通过引用合并入本文。

化合物的合成和结构表征

仪器与试剂

MS 的测定使用 Agilent (ESI) 质谱仪, 生产商: Agilent, 型号: Agilent 6120B

制备高分辨质谱采用 PE SCLEX QSTAR 光谱仪记录。

核磁氢谱和核磁碳谱采用 Bruker AVIII-400 光谱仪记录。

5 薄层色谱法纯化采用的事研讨产的 GF254 (0.4-0.5nm) 硅胶板。

反应的监测采用薄层色谱法 (TLC), 使用的展开剂体系包括但不限于: 二氯甲烷和甲醇体系, 正己烷和乙酸乙酯体系和石油醚和乙酸乙酯体系, 溶剂的体积比根据化合物调节, 但可以加入少量的三乙胺等进行调节。

如实施例中无特殊说明, 则反应温度为室温 (20-30°C)。

10 实例中所使用的试剂购自 Acros oRganmes, Aldrich Chemical Company 或者特伯化学等公司。

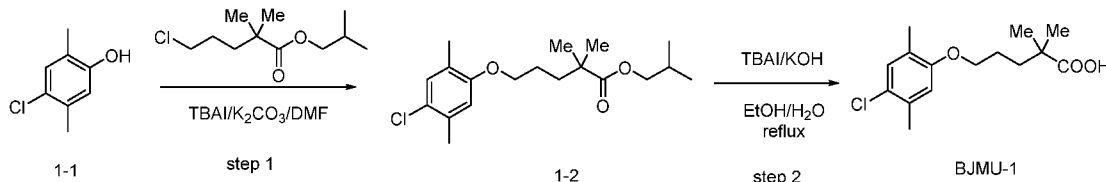
如本文中使用的缩写具有以下含义:

AcCl: 乙酰氯; Ac2O: 乙酸酐; DCM: 二氯甲烷 ; aq: 水溶液; TBAI: 四丁基碘化铵; DMF: N,N 二甲基甲酰胺; EtOH: 乙醇。

15

合成实施例

实施例 1: 5-(4-氯-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-1) 的制备



第一步: 5-(4-氯-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸异丁酯 (Int 1) 的制备

20 将化合物 1-1 (4-氯-2,5-二甲基苯酚) (780 mg, 5.0 mmol)、5-氯-2,2-二甲基戊酸异丁酯 (1144 mg, 5.2 mmol)、TBAI (36.9 mg, 0.1 mmol)、碳酸钾 (1380 mg, 10.0 mmol) 溶于 DMF (30mL) 中, 在 90 摄氏度搅拌过夜, TLC 监测无续转化趋势, 将反应液倒入水中, 分层, 将水相用乙酸乙酯萃取后, 合并有机相, 加无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩滤液, 将粗产品经硅胶柱层析分离得化合物 1-2 (1.5 g), 收率 88%。

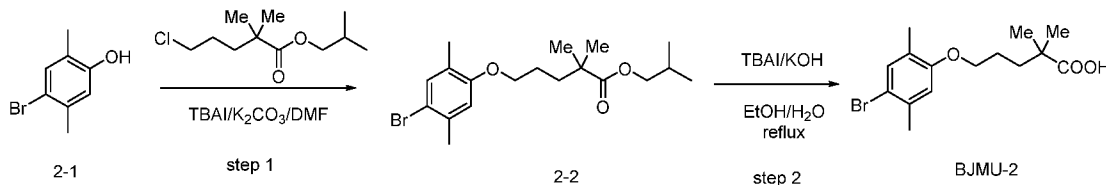
25 第二步: 5-(4-氯-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-1) 的制备

将化合物 1-2 (5-(4-氯-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸异丁酯) (1360 mg, 4.0 mmol), KOH (1120 mg, 20.0 mmol), TBAI (36.9 mg, 0.1 mmol) 溶于 EtOH (7 mL)

和 H₂O (2 mL) 的混合溶液, 120°C 加热回流, 反应 24 h, TLC 监测反应完全, 加水洗后, 用稀盐酸酸化至体系为酸性, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 加无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩滤液, 萃取液旋干后柱层析分离纯化, 得目标产物 BJMU-1 (1.1 g), 收率 96%。

- 5 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.07 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.90 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.88 - 1.65 (m, 4H), 1.25 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 185.83, 155.68, 133.80, 130.71, 126.06, 124.99, 113.64, 68.46, 42.06, 36.96, 25.21, 25.14, 20.19, 15.68.

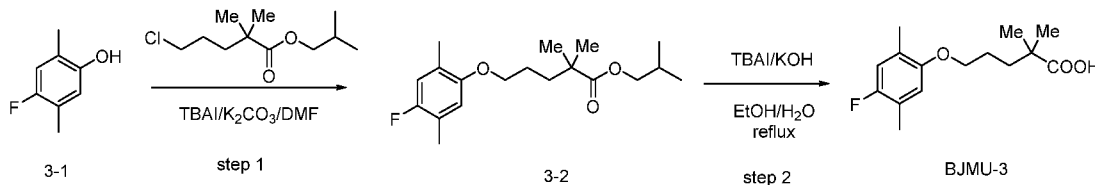
10 实施例 2: 5-(4-溴-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-2) 的制备



在实施例 2 中第一步用化合物 2-1 代替实施例 1 中的第一步化合物 1-1 外。采用实施例 1 第一步至第二步所描述的类似方法合成化合物 BJMU-2, 两步收率 66%。

- 15 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.25 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.90 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.91 - 1.58 (m, 4H), 1.25 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 184.38, 156.20, 135.57, 133.65, 126.29, 114.58, 113.47, 68.23, 41.94, 36.78, 25.04, 24.98, 22.87, 15.44

20 实施例 3: 5-(4-氟-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-3) 的制备

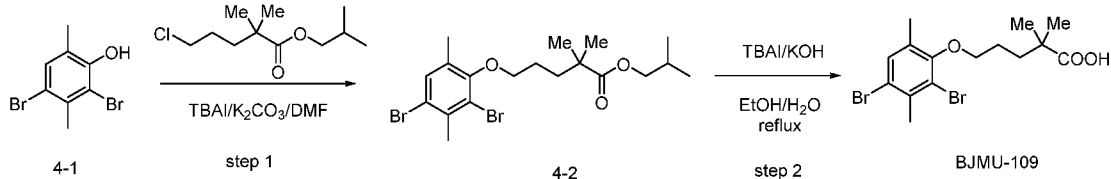


在实施例 3 中第一步用化合物 3-1 代替实施例 1 中的第一步化合物 1-1 外。采用实施例 1 第一步至第二步所描述的类似方法合成化合物 BJMU-3, 两步收率 78%。

- 25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.78 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), δ 6.56 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), δ 3.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), δ 2.22 (s, 3H), δ 2.17 (s, 3H), δ 1.85 - 1.69 (m, 4H), δ 1.25 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 184.76, 155.12(d, *J*

= 236.3 Hz), 152.72 (d, J=2.15), 125.60 (d, J = 7.57), 121.61 (J = 18.4), 116.82 (d, J= 23.74), 113.78 (d, J = 5.43), 68.69, 41.94, 36.81, 25.12, 24.94, 22.83, 15.41.
 ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3), δ -129.00 (s, 1F)

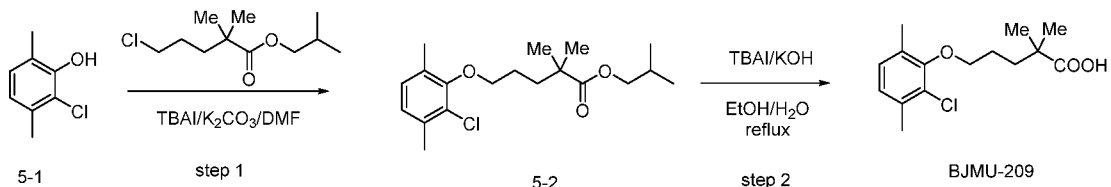
5 实施例 4: 5-(2,4-二溴-3,6-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-109) 的制备



在实施例 4 中第一步用化合物 4-1 代替实施例 1 中的第一步化合物 1-1 外。采用实施例 1 第一步至第二步所描述的类似方法合成化合物 BJMU-109, 两步收率 72 %。

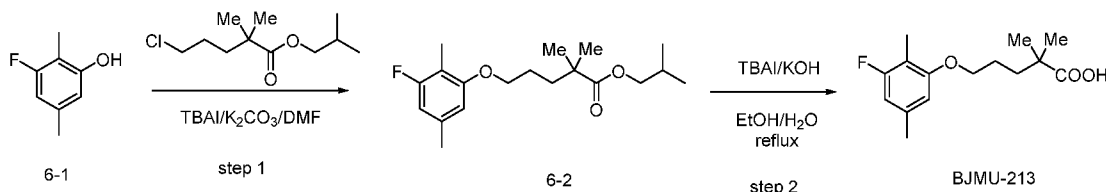
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.33 (s, 1H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.89 - 1.75 (m, 4H), 1.27 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 184.31, 153.96, 136.07, 133.23, 131.42, 121.11, 119.16, 72.66, 41.93, 36.69, 25.76, 24.96, 23.90, 16.29

10 实施例 5: 5-(2-氯-3,6-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-209) 的制备



^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 6.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 4H), 1.30 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-d) δ 184.6, 153.5, 135.1, 130.1, 128.4, 128.2, 125.6, 72.6, 41.9, 36.7, 25.9, 24.9, 20.1, 16.3.

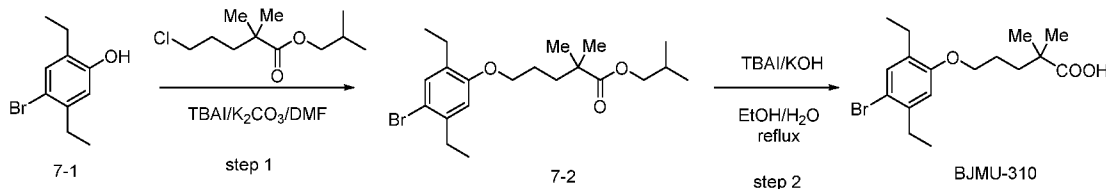
20 实施例 6: 5-(3-氟-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-213) 的制备



在实施例 6 中第一步用化合物 6-1 代替实施例 1 中的第一步化合物 1-1 外。采用实施例 1 第一步至第二步所描述的类似方法合成化合物 BJMU-213，两步收率 76 %。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 6.90 - 6.85 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.01 (t, J = 5.6, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.80 - 1.67 (m, 4H), 1.21 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-d) δ 182.28, 162.75, 157.90, 138.40, 115.43, 113.02, 111.63, 69.37, 42.41, 37.22, 25.19, 25.13, 24.43, 16.80.

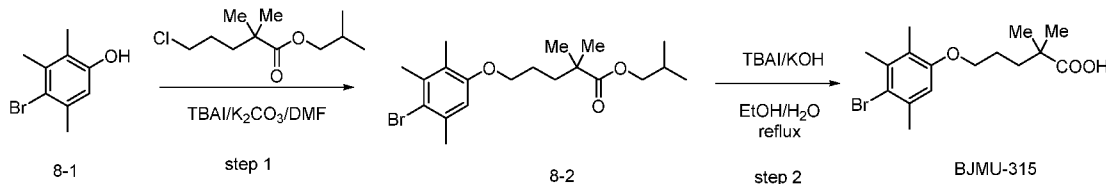
实施例 7: 5-(4-溴-2,5-二乙基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-310) 的制备



在实施例 7 中第一步用化合物 7-1 代替实施例 1 中的第一步化合物 1-1 外。采用实施例 1 第一步至第二步所描述的类似方法合成化合物 BJMU-310，两步收率 56 %。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.28 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.95 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.65 (dq, J = 47.2, 7.5 Hz, 4H), 1.89 - 1.70 (m, 4H), 1.28 (s, 6H), 1.21 (dt, J = 14.9, 7.5 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 184.78, 156.11, 141.24, 132.49, 132.34, 114.15, 112.23, 68.12, 41.99, 36.86, 29.73, 25.08, 22.71, 14.50.

实施例 8: 5-(4-溴-2,3,5-三甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-315) 的制备

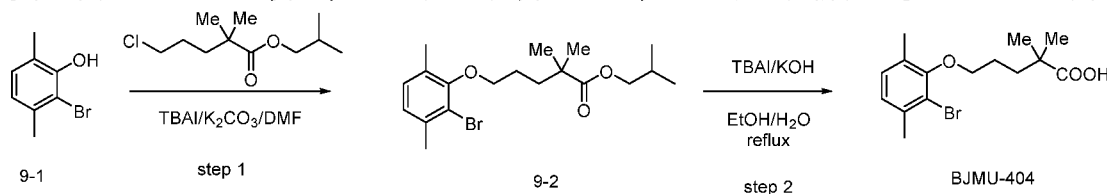


在实施例 8 中第一步用化合物 8-1 代替实施例 1 中的第一步化合物 1-1 外。采用实施例 1 第一步至第二步所描述的类似方法合成化合物 BJMU-315，两步收率 68 %。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 6.59 (s, 1H), 3.89 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.87 - 1.69 (m, 4H), 1.25 (s, 6H). ¹³C NMR

(101 MHz, Chloroform-d) δ 184.6, 155.5, 137.2, 135.5, 124.2, 119.0, 111.5, 68.5, 41.9, 36.8, 25.1, 25.0, 24.4, 20.4, 12.8.

实施例 9: 5-(2-溴-3,6-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-404) 的制备



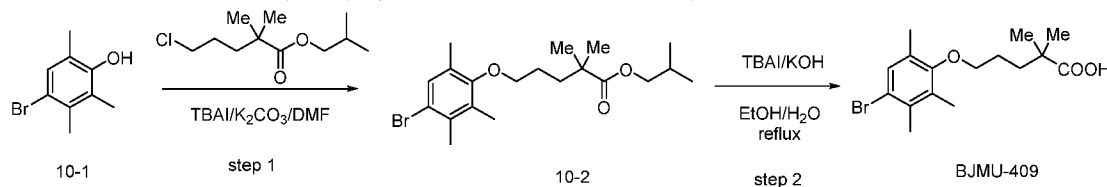
5

在实施例 9 中第一步用化合物 9-1 代替实施例 1 中的第一步化合物 1-1 外。采用实施例 1 第一步至第二步所描述的类似方法合成化合物 BJMU-404, 两步收率 48 %。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) δ 6.98 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.86 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.91 - 1.57 (m, 4H), 1.27 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDC13) δ 184.84, 154.44, 137.09, 129.96, 129.37, 125.79, 120.24, 72.59, 42.01, 36.78, 25.85, 24.99, 23.08, 16.49.

10

实施例 10: 5-(4-溴-2,3,6-三甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-409) 的制备



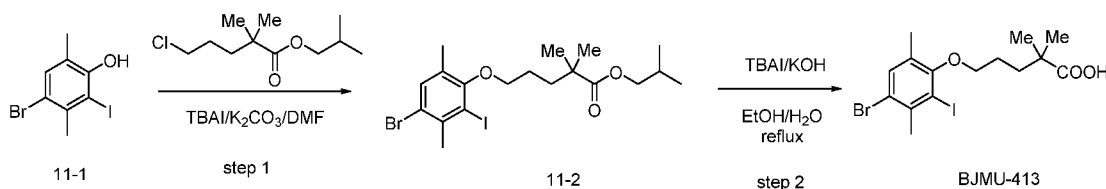
15

在实施例 10 中第一步用化合物 10-1 代替实施例 1 中的第一步化合物 1-1 外。采用实施例 1 第一步至第二步所描述的类似方法合成化合物 BJMU-409, 两步收率 65 %。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.23 (s, 1H), 3.67 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.22 (m, 6H), 1.79 - 1.78 (m, 4H), 1.27 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDC13) δ 183.86, 154.97, 134.85, 131.58, 131.44, 129.91, 119.61, 72.63, 41.91, 36.84, 25.87, 24.98, 19.75, 15.97, 13.82.

20

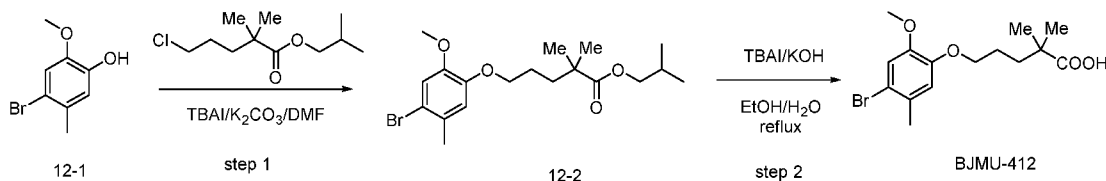
实施例 11: 5-(4-溴-2-碘-3,6-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-413) 的制备



在实施例 11 中第一步用化合物 11-1 代替实施例 1 中的第一步化合物 1-1 外。采用实施例 1 第一步至第二步所描述的类似方法合成化合物 BJMU-413，两步收率 58 %。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.31 (s, 1H), 4.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.82 - 1.71 (m, 4H), 1.21 (s, 6H). ¹³C NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 180.57, 153.80, 134.22, 133.83, 128.46, 119.83, 91.62, 70.78, 43.22, 37.23, 25.18, 24.30, 22.50, 16.04.

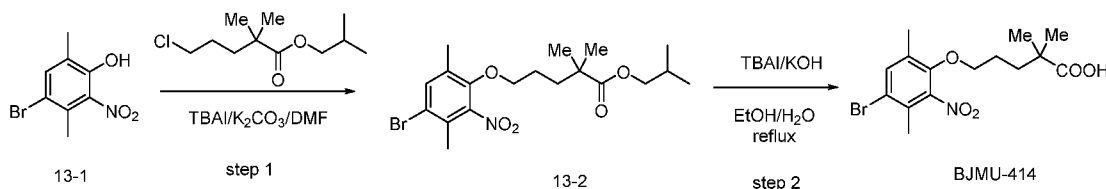
10 实施例 12: 5-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-412) 的制备



在实施例 12 中第一步用化合物 12-1 代替实施例 1 中的第一步化合物 1-1 外。采用实施例 1 第一步至第二步所描述的类似方法合成化合物 BJMU-412，两步收率 56 %。

15 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 12.30 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.88 - 3.94 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.82-1.73 (m, 4H), 1.25 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDC13) δ 185.01, 157.10, 154.53, 133.92, 120.38, 101.08, 97.35, 68.42, 56.41, 41.97, 36.74, 25.03, 24.99, 15.14.

20 实施例 13: 5-(4-溴-3,6-二甲基-2-硝基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-414) 的制备

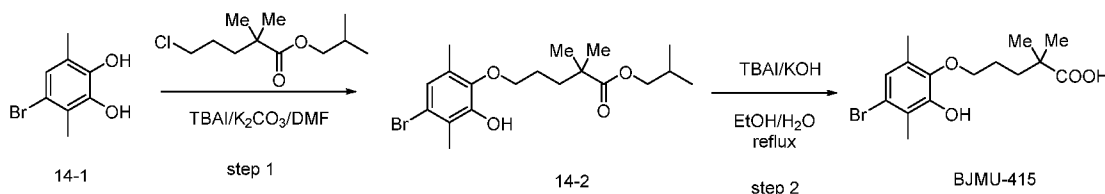


在实施例 13 中第一步用化合物 13-1 代替实施例 1 中的第一步化合物 1-1 外。采用实施例 1 第一步至第二步所描述的类似方法合成化合物 BJMU-414，两步收率 68 %。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.44 (s, 1H), 3.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.76 - 1.63 (m, 4H), 1.22 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 184.8, 147.8, 147.4, 135.8, 132.2, 127.9, 119.3, 75.3, 41.9, 36.3, 25.6, 24.9, 17.7, 15.7.

5

实施例 14: 5-(4-溴-2-羟基-3,6-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-415) 的制备

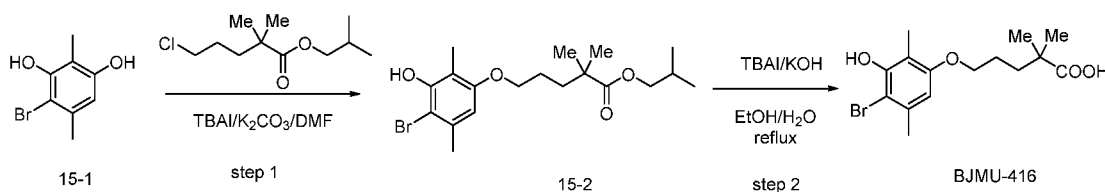


在实施例 14 中第一步用化合物 14-1 代替实施例 1 中的第一步化合物 1-1 外。采用
10 实施例 1 第一步至第二步所描述的类似方法合成化合物 BJMU-415, 两步收率 66 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.04 (brs, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.95 (brs, 1H), 3.83 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.83 - 1.73 (m, 4H), 1.27 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 183.4, 147.7, 143.4, 128.9, 124.9, 122.4, 119.9, 73.6, 41.9, 36.6, 26.1, 25.1, 15.7, 15.5.

15

实施例 15: 5-(4-溴-3-羟基-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-416) 的制备



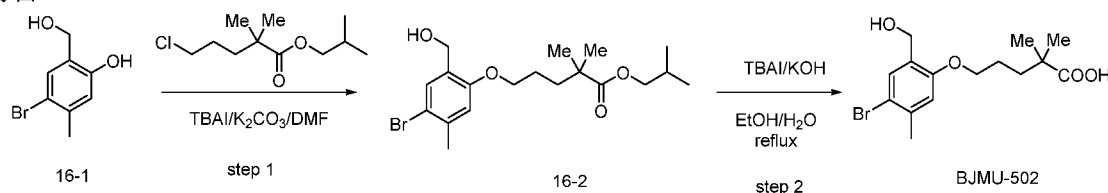
在实施例 15 中第一步用化合物 15-1 代替实施例 1 中的第一步化合物 1-1 外。采用
20 实施例 1 第一步至第二步所描述的类似方法合成化合物 BJMU-416, 两步收率 57 %。

^1H NMR (400 Hz, CDCl_3), δ : 6.34 (s, 1H), 3.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.72-1.81 (m, 4 H), 1.25 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 Hz, CDCl_3), δ : 184.7, 156.7, 150.6, 134.8, 111.2, 106.1, 104.7, 68.5, 41.9, 36.8, 25.0, 24.9, 23.2, 9.1.

25

实施例 16: 5-(4-溴-2-(羟甲基)-5-甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-502)

的制备

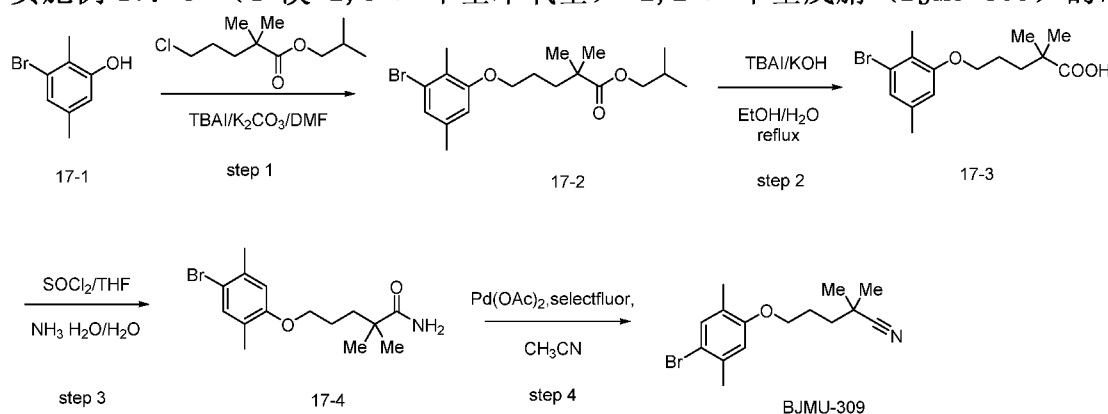


在实施例 16 中第一步用化合物 16-1 代替实施例 1 中的第一步化合物 1-1 外。采用
5 实施例 1 第一步至第二步所描述的类似方法合成化合物 BJMU-502, 两步收率 72 %。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.94 - 3.97 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.71 - 1.81 (m, 4H), 1.25 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 155.8, 138.0, 132.1, 128.6, 115.1, 113.6, 68.1, 61.0, 41.9, 36.7, 29.7, 25.1, 23.1.

10

实施例 17: 5-(4-溴-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊腈 (BJMU-309) 的制备



在实施例 17 中第一步用化合物 17-1 代替实施例 1 中的第一步化合物 1-1 外。采用
实施例 1 第一步至第二步所描述的类似方法合成 17-3, 收率 80 %。

15 第三步: 5-(4-溴-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酰胺 (17-4) 的制备

将化合物 17-3 (1.64 g, 5.0 mmol) 溶于 THF (10 mL)。在冰浴中搅拌 20 min。向
反应液中缓慢滴加二氯亚砷 (1.08 mL, 14.8 mmol), 滴加完毕, 加入 DMF 溶液 (5 d)。
升温至 50 ° C 反应 2 h。反应完毕, 反应液冷却至 0 ° C, 剧烈搅拌, 缓慢加入浓氨水
(4 mL), 大量白色固体析出。抽滤, THF 洗涤, 干燥得化合物 17-4 (1.38 g), 收率
20 84 %。

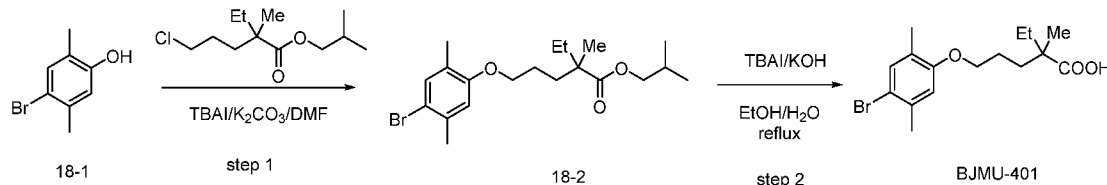
第四步: 5-(4-溴-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊腈 (BJMU-309) 的制备

向 100 mL schlenk 反应瓶中加入化合物 17-4 (1.30 g, 4.0 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (89.6 mg,

0.4 mmol), selectfluor (283.2mg, 0.8 mmol), 氩气置换三次, 加入乙腈 (20mL), 于 60° C 搅拌 3 h, TLC 监测无续转化趋势。过滤反应液, 减压蒸除溶剂, 柱层析分离, 得目标产物 BJMU-309 (0.93 g), 收率 83 %。

¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 7.27 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.39 - 3.74 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.87 - 1.68 (m, 2H), 1.41 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDC13) δ = 173.21, 135.65, 133.67, 126.20, 124.86, 114.75, 113.47, 67.51, 37.76, 32.22, 26.67, 25.50, 22.89, 15.51.

实施例 18: 5-(4-溴-2,5-二甲基苯氧基)-2-乙基-2-甲基戊酸 (BJMU-401) 的制备



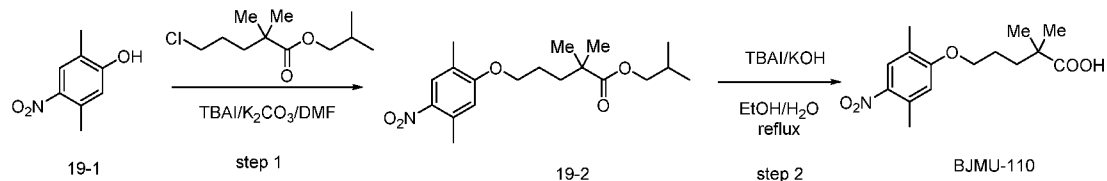
10

在实施例 18 中第一步用化合物 18-1 代替实施例 1 中的第一步化合物 1-1, 5-氯-2-甲基-2-乙基戊酸异丁酯代替实施例 1 中的第一步的 5-氯-2,2-二甲基戊酸异丁酯外。采用实施例 1 第一步至第二步所描述的类似方法合成化合物 BJMU-401, 两步收率 62 %。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d): δ 7.25 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.90 (td, J = 5.8, 2.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.66 - 1.48 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.98 - 0.80 (t, J = 7.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-d): δ 156.18, 135.55, 133.61, 126.23, 114.52, 113.40, 68.23, 45.82, 34.74, 31.61, 24.67, 22.86, 20.74, 15.43, 8.81.

20

实施例 19: 5-(2,5-二甲基-4-硝基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-110) 的制备



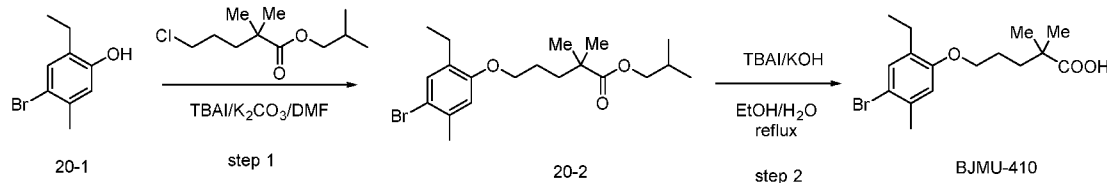
在实施例 19 中第一步用化合物 19-1 代替实施例 1 中的第一步化合物 1-1 外。采用实施例 1 第一步至第二步所描述的类似方法合成化合物 BJMU-110, 两步收率 47 %。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 11.99 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.02 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.89 - 1.73 (m, 4H), 1.26

25

(s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-d) δ 184.4, 160.6, 141.1, 134.6, 127.5, 125.5, 113.6, 68.5, 41.9, 36.5, 25.0, 24.8, 21.7, 15.6.

实施例 20: 5-(4-溴-2-乙基-5-甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-410) 的制备



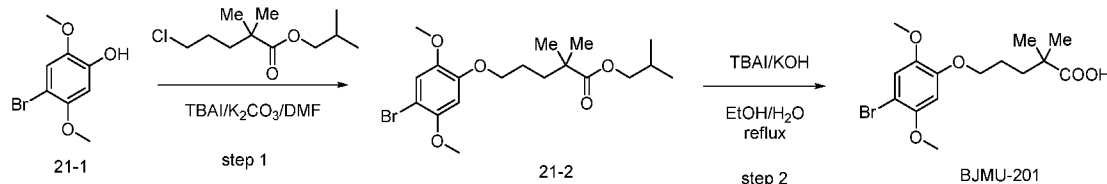
5

在实施例 20 中第一步用化合物 20-1 代替实施例 1 中的第一步化合物 1-1 外。采用实施例 1 第一步至第二步所描述的类似方法合成化合物 BJMU-410, 两步收率 55 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.14 (bs, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.94 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.61 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.75–1.89 (m, 4H), 1.29 (s, 6H), 1.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 184.9, 155.9, 135.6, 132.3, 132.2, 114.9, 113.6, 68.2, 42.0, 36.8, 25.1, 25.0, 22.9, 22.7, 14.1.

10

实施例 21: 5-(4-溴-2,5-二甲氧基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸 (BJMU-201) 的制备



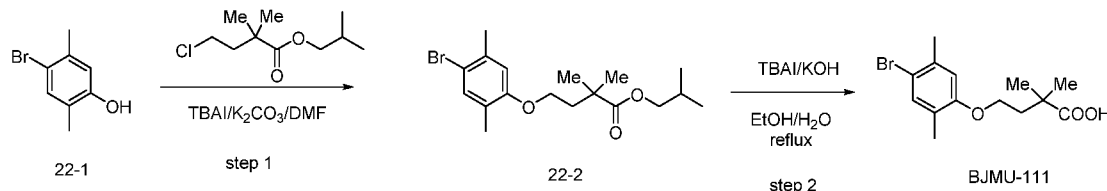
15

在实施例 21 中第一步用化合物 21-1 代替实施例 1 中的第一步化合物 1-1 外。采用实施例 1 第一步至第二步所描述的类似方法合成化合物 BJMU-201, 两步收率 85 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.02 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.74 (dd, $J = 11.2, 5.0$ Hz, 2H), 1.26 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 184.19, 150.32, 148.51, 144.33, 117.20, 101.49, 100.75, 69.81, 57.14, 56.86, 41.94, 36.48, 24.98, 24.95.

20

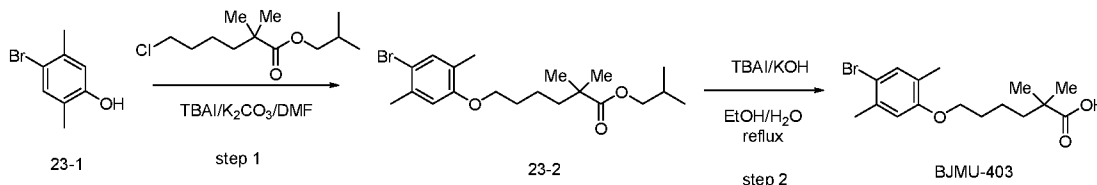
实施例 22: 4-(4-溴-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基丁酸 (BJMU-111) 的制备



在实施例 22 中第一步用化合物 22-1 代替实施例 1 中的第一步化合物 1-1,5-氯-2,2-二甲基丁酸异丁酯代替实施例 1 中的第一步的 5-氯-2,2-二甲基戊酸异丁酯外。采用实施例 1 第一步至第二步所描述的类似方法合成化合物 BJMU-111, 两步收率 75 %。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 11.99 (s, 0.5 H), 7.21 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.99 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.13-2.10 (m, 5H), 1.30 (s, 6H).
¹³C NMR (101MHz, Chloroform-d) δ 184.5, 156.0, 135.5, 133.6, 126.1, 114.6, 113.0, 64.6, 40.7, 39.0, 25.3, 22.9, 15.4.

实施例 23: 4-(4-溴-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基己酸 (BJMU-403) 的制备



10

在实施例 23 中第一步用化合物 23-1 代替实施例 1 中的第一步化合物 1-1,5-氯-2,2-二甲基己酸异丁酯代替实施例 1 中的第一步的 5-氯-2,2-二甲基戊酸异丁酯外。采用实施例 1 第一步至第二步所描述的类似方法合成化合物 BJMU-403, 两步收率 45 %。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7.27 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.94 (t, J = 6.4 HZ, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.46-1.67 (m, 4H), 1.24 (s, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 184.6, 156.3, 135.6, 133.6, 126.3, 114.5, 113.5, 67.8, 42.1, 40.0, 29.7, 24.9, 22.8, 21.5, 15.4.

15

生物活性实验

20 以下实验例中体外实验所涉及的细胞、试剂、仪器如下所述:

药物:

实施例制备获得的化合物; 对照药物: 吉非罗齐 (Gemfibrozil, 购自北京偶合科技有限公司)。

细胞:

25 RAW264.7 小鼠巨噬细胞、人结肠癌细胞 SW480、人肝癌细胞 HepG2 细胞、人肝脏细胞 L02 均来源于 ATCC 细胞库。

培养液:

含 10%胎牛血清 (FBS) 的 RPMI1640 培养基和含 10%胎牛血清 (FBS) DMEM 高糖培养基。

细胞培养:

维持 37° C、5% CO₂ 和饱和湿度环境,培养至 80%汇合后,0.25%胰蛋白酶-EDTA 消

5 化处理。

涉及的主要试剂、仪器:

RIPA 细胞裂解液、BCA 蛋白浓度测试试剂盒 (碧云天生物技术研究, 江苏); Phenylmethanesulfonyl fluoride (PMSF)、β-巯基乙醇、丙烯酰胺 (Sigma, 美国); ECL™ Prime Western Blotting detection reagent (Bio-Rad, 美国); 甘氨酸、十二烷基磺酸钠 (Amresco, 美国); RPMI1640 培养基、DMEM 高糖培养基、胰蛋白酶 (Gibco, Maryland, 美国); 胎牛血清 (GBO, 德国); 一氧化氮 (NO) 检测试剂盒 (南京建成, 中国) 萤光素酶报告基因检测试剂盒 (碧云天生物技术研究, 江苏); Tranzol 试剂 (Tranzol 总 RNA 提取试剂, 北京全式金生物); 5X All-In-One RT MasterMix 反转录试剂盒 (Abcam, 美国); CPT1α 兔源多克隆抗体 (12252S, CST, 美国)、p-GSK3β (Ser9) 兔源多克隆抗体 (9323, CST, 美国)、pIRS-1 (Ser636/639) 兔源多克隆抗体 (2388, CST, 美国)、β-Tubulin 鼠源单克隆抗体 (BE0025, EASYBIO, 中国)。

INC0246 细胞培养箱 (Mettler, 德国); Gen5 synergy H1 Take3 (BioTek, 美国) 多功能酶标仪; 荧光实时定量 PCR 仪、蛋白电泳系统 (Bio-Rad, 美国); 低温冷冻高速离心机 (Eppendorf, 德国); 电泳仪及水平电泳槽 (北京君意东方电泳设备有限公司, 中国)。

实验例 1. 化合物的细胞毒性评价

本实验例通过 SRB 法检测化合物的细胞毒性, 具体步骤如下:

(1) 收集对数期细胞, 调整细胞悬液浓度约 $3 \times 10^3 / 100 \mu\text{L}$ 培养基, 加到 96 孔板中间区域, 边缘孔加入无菌 PBS, 5% CO₂、37° C 常规培养过夜。

(2) 无血清培养基配制化合物, 终浓度 10 μM , 去掉 96 孔板培养基, PBS 洗一遍, 加入配好的待测化合物, 继续常规培养 24h。

(3) 细胞固定: 化合物作用时间终点时, 每孔加入 50 μL 4° C 预冷的三氯乙酸 (TCA) 溶液 (30%, w/v) 固定细胞, TCA 溶液的终浓度为 10%。静置 5 min 移入 4° C 冰箱中固

定 1 h，取出用去离子水冲洗 5 遍，室温晾干。

(4) 染色：待 96 孔板室温下晾干后，每孔加入 0.4% (w/v) 的 SRB 染液 (1% 的乙酸配制) 70 μ L，染色 30 min 后倒掉染液，用 1% (v/v) 乙酸冲洗 4 次，去除未结合的染料，室温晾干。

5 (5) 检测：用 100 μ L 非缓冲 Tris-base 碱液 (10 mM, pH=10.5) 溶解与细胞蛋白结合的染料，水平摇床上振荡 20 min，采用酶标仪 540 nm 处测定光吸收值。

(6) 细胞相对活力指药物作用的样品孔细胞占阴性对照孔细胞活力的百分率，计算公式为：细胞相对活力 = $(T_x - C) / (T_0 - C) * 100\%$ 。其中， T_0 ：培养基中加有等体积的 DMSO，没有药物作用的阴性对照的平均吸光值（阴性对照）； T_x ：药物作用终点时细胞经过
10 固定，染色后测得平均吸光值；C：空白孔经固定，染色后测得平均吸光值。

对 L02 人正常肝细胞的检测结果如图 1 所示，结果显示，所检测的化合物中 BJMU-1、2、3、110、111、113、114、115、201、203、204、205、209、212、213、214、404、409、415、416、502 处理后的正常肝细胞活力抑制率均小于 30%（相对细胞活力大于 70%），未表现出显著的细胞毒性。

15

实验例 2. 化合物对细胞炎症反应的调控作用的评价

本实验例通过检测一氧化氮 (NO) 生成及 NF- κ B 炎症信号通路转录活性以评价化合物对细胞炎症反应的调控作用。

2.1 NO 生成的检测

20 NO 是一种活性氮物种 (RNS)，也是重要的气体信号分子。巨噬细胞可以把精氨酸转化成 NO，参与机体炎症反应。因此检测药物对 NO 生成的抑制活性是评价其抗炎能力的经典方法之一。将对数生长期 RAW264.7 细胞按 1×10^4 个 / 200 μ L 培养基接种于 96 孔板，贴壁后，弃培养基，给予造模和药物处理，设立正常组 (无血清培养基)，LPS 模型组 (含 1 μ g/mL LPS 的无血清培养基)，模型+药物组 (含 1 μ g/mL LPS, 10
25 μ M 吉非罗齐或本申请的化合物的无血清培养基)，每组设 3 个复孔，培养箱培养 24 h 后，收集各孔细胞上清液，按 NO 测定试剂盒 (南京建成) 说明书操作，在 540 nm 波长条件下，读取各孔吸光度值，计算 NO 含量。

结果如图 2 所示，所检测的化合物 1、2、3、109、111、401、403、413、415、502 均能够抑制 NO 生成，相比之下，吉非罗齐 (BJMU) 不具备抑制 NO 生成的活性。

以上结果表明，本申请的化合物具有明显的抗炎活性。

2.2 NF- κ B 萤光素酶报告基因转录活性检测

5 NF- κ B 是最重要的炎症信号通路，利用稳定转染了 NF- κ B 驱动的萤光素酶报告基因的 SW480 人结肠癌细胞，检测本申请的化合物及对照药物吉非罗齐对 NF- κ B 转录活性的影响，步骤包括：

10 (1) 培养稳定转染 NF- κ B Luc 的细胞至对数生长期，按照 1×10^5 /2000 μ L 培养基浓度接种于 24 孔板培养 24 小时，弃去培养基，无血清培养基配制 50 μ M 待测化合物与吉非罗齐加入到 24 孔板中继续培养 6 小时。用 200 μ L PBS 洗一次，加入 100 μ L 报告基因细胞裂解液，冰上裂解 10 min，吹打收集细胞裂解液。

(2) 4° C 8000 rpm 离心 10 min，吸取上清用于萤光检测。

(3) 将化学发光测定仪的测定间隙时间定为 2s，测定时间设为 10 s。设置自动进样，每孔加入 50 μ L 萤光素酶检测试剂。以报告基因细胞裂解液为空白对照。

(4) 取离心后上清，用 BCA 法测定蛋白浓度校正报告基因结果。

15 结果如图 3 所示，所检测的化合物 1、2、209、309、315、404、415 均能显著抑制 NF- κ B 报告基因活性。与此相比，吉非罗齐不能抑制 NF- κ B 报告基因活性。上述结果进一步表明本申请的化合物具有明显的吉非罗齐所不具备的抗炎活性。

20 本领域已知长期慢性炎症反应是 MS、NAFLD 和糖尿病进展的关键事件，而 NF- κ B 信号的持续激活是其典型特征，抑制 NF- κ B 信号是控制上述疾病进展和并发症发生的重要手段（参考文献[1]-[4]），因此上述实验结果能够表明本申请的化合物能够用于 MS、NAFLD 和糖尿病及其并发症的预防和/或治疗。

实验例 3. 化合物对细胞氧化应激信号的调控作用的评价

25 本实验例通过检测稳定转染了抗氧化响应元件(antioxidant response element, ARE)驱动的萤光素酶报告基因的 HepG2 人肝癌细胞中萤光素酶活性，来评价本申请的化合物及对吉非罗齐对转录因子 Nrf2 的转录活性和细胞氧化应激信号的调控作用，报告基因检测操作过程同实验例 2.2。

结果如图 4 所示，所检测的化合物 1、2、3、401、403、404、409、412、415、416、502 均能显著激活 ARE 报告基因活性，相比之下，吉非罗齐没有明显的激活 ARE

的活性。以上结果表明，本申请的化合物可以通过激活抗氧化响应元件诱导细胞抗氧化和代谢解毒基因表达来发挥抗氧化作用，具有显著的抗氧化活性。

5 由于本领域已知氧化应激是 MS、NAFLD 和糖尿病发生和进展过程中最重要的致病因子之一，而抗氧化和激活 Nrf2 介导的细胞抗氧化响应一直是其预防和治疗的重要策略（参考文献 [5]-[9]），因此上述实验结果能够表明本申请的化合物能够用于 MS、NAFLD 和糖尿病及其并发症的预防和/或治疗。

实验例 4. 化合物对细胞糖脂代谢信号通路和基因表达的调控作用的评价

10 过氧化物酶体增殖因子激活受体 (PPAR) 是调控糖脂代谢的重要核受体，包括 α 、 β/δ 和 γ 三种亚型。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子 1 α (PGC-1 α) 是其辅助转录激活因子。酰基辅酶 A 氧化酶 1 (ACOX1) 是脂肪酸 β 氧化的第一个限速酶。脂肪酸结合蛋白 1 (FABP1) 在肝脏中高表达，可以结合脂肪酸、血红素等分子以减轻它们的毒性和损伤。上调这些基因的表达水平有助于改善机体代谢，它们的激动剂是一类重要的抗代谢病药物。将本申请的化合物 (1 μ M)、对照药物吉非罗齐 (1 μ M)

15 与人肝癌细胞 HepG2 孵育 6 小时后，采用实时荧光定量 PCR 方法检测细胞中相关基因的 mRNA 相对表达量。

引物序列：

PPAR α

上游：CATTACGGAGTCCACGCGT (SEQ ID NO:1)

20 下游：ACCAGCTTGAGTCGAATCGTT (SEQ ID NO:2)

PPAR γ

上游：GTACTGTCGGTTTCAGAAATGCC (SEQ ID NO:3)

下游：ATCTCCGCCAACAGCTTCTCCT (SEQ ID NO:4)

PGC1 α

25 上游：GCTACGAGGAATATCAGCACGA (SEQ ID NO:5)

下游：TCACACGGCGCTCTTCAA (SEQ ID NO:6)

ACOX1

上游：CTGTAGGACCATTGTCTCG (SEQ ID NO:7)

下游：TTACACTCTGCACTCCAAAG (SEQ ID NO:8)

FABP1

上游: CACCCCCTTGATATCCTTCC (SEQ ID NO:9)

下游: TTCTCCGGCAAGTACCAACT (SEQ ID NO:10)

引物合成公司为苏州泓迅生物科技有限公司, 使用 Tranzol 试剂 (Tranzol 总 RNA 提取试剂, 北京全式金生物) 从组织中提取总 RNA, 5X All-In-One RT MasterMix 反转录试剂盒 (Abcam, 美国), 实时定量 PCR Master Mix (北京艾德莱生物科技有限公司), 应用 Bio-rad 荧光实时定量 PCR 仪进行 qPCR, 利用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法进行数据分析。将正常对照组 mRNA 的表达量设为 1, 计算给药组 mRNA 的相对表达量。以证实活性化合物是否影响 PPAR 通路, 从而进一步调控脂代谢。

10 检测结果如图 5 所示。PPAR α mRNA 表达检测结果如图 5A 所示, 所检测的化合物 1、2、3、404、409、416 显著诱导 PPAR α mRNA 表达 1.5 倍以上且有显著性差异、且优于吉非罗齐。特别地, 本领域已知吉非罗齐需要较高剂量 (50-100 μ M) 才能够明显激活 PPAR α , 而所检测的上述化合物的剂量仅为 1 μ M。

15 PPAR γ mRNA 表达检测结果如图 5B 所示, 所检测的化合物 2、3、309、415、502 显著诱导 PPAR γ mRNA 表达。

PGC1 α mRNA 表达检测结果如图 5C 所示, 所检测的化合物 1、2、3、409、412、415、502 显著诱导 PGC1 α mRNA 表达, 相比之下, 吉非罗齐不能激活 PGC1 α 表达。

ACOX1 mRNA 表达检测结果如图 5D 所示, 所检测的化合物 1、2、3、109、404、409、502 显著诱导 PGC1 α mRNA 表达, 相比之下, 吉非罗齐不能激活 ACOX1 表达。

20 FABP1 mRNA 表达检测结果如图 5E 所示, 所检测的化合物 1、2、3、112、404、409 显著诱导 FABP1 表达, 相比之下, 吉非罗齐不能激活 FABP1 表达。

以上结果表明, 本发明化合物可以上调 PPAR α / γ 、PGC1 α 、ACOX1 和 FABP1 的表达, 具有吉非罗齐所不具备的 PPAR α / γ 双重激动活性和糖脂代谢调控活性, 从而特别适用于调节糖脂代谢, 并且可能具有优于吉非罗齐的降脂活性。

25 此外, 本发明人也检测了化合物对 MTTP、UCP1/2、Elovl3、CD36 等多个糖脂代谢相关基因的表达水平的影响, 结果显示上述化合物能够明显调控这些基因的表达, 进一步印证了本发明化合物优越的调节脂代谢活性。

实验例 5. 化合物对糖脂代谢相关蛋白水平脂肪酸氧化限速酶 CPT1 α 蛋白水平的影响

肉毒碱棕榈酰基转移酶 (CPT1 α) 是脂肪酸氧化的限速酶, 在机体或者组织能量缺乏时, CPT1 α 催化脂肪酸进入线粒体进行 β 氧化, 同时 CPT1 α 也参与调节脂肪酸诱导的胰岛素抵抗和炎症反应。蛋白激酶 B/糖原合酶激酶 3 β (AKT/GSK3 β) 信号通路与胰岛素受体底物 1 (IRS-1) 是响应胰岛素信号调节糖代谢的关键信号通路。因此, 通过检测化合物对 CPT1 α 蛋白水平和 AKT、GSK3 β 、IRS-1 蛋白磷酸化水平的影响能够评价其对糖脂代谢的调控作用。

将人肝癌细胞 HepG2 分别与 1 μ M 本申请的化合物或对照药物孵育 24 小时后, 利用 Western blot 检测该细胞中 CPT1 α 蛋白水平和 AKT、GSK3 β 、IRS-1 磷酸化蛋白水平, 利用 Image J15.0.1 进行灰度扫描后, 以 β -tubulin 蛋白水平为内参进行归一化, 得到定量分析结果如图 6 所示, 所检测的化合物 1、2、213、404、409、415、502 均明显升高 CPT1 α 蛋白水平 (图 6A), 化合物 2、109、213、404、409、411 均明显升高 GSK3 β 磷酸化水平 (图 6B), 化合物 2、3、109、209、213、309、404、409、411、412、415、416、502 均明显升高 IRS-1 磷酸化水平 (图 6C)。以上结果表明, 上述化合物能够调控胰岛素信号和脂肪酸氧化, 从而改善肝脏的糖脂代谢。

此外, 本发明人也检测了化合物对 Akt、HSL、ACC、PKA 底物等多个糖脂代谢相关蛋白磷酸化水平的影响, 结果显示上述化合物能够明显调控这些蛋白的磷酸化水平, 进一步印证了本发明化合物优越的调节脂代谢活性。

实验例 6. 化合物对糖尿病模型小鼠的疗效评价

6.1 糖尿病模型:

动物模型: C57BL/KsJ-leprdb/leprdb diabetic (DB/DB) 小鼠为广泛应用的 2 型糖尿病动物模型, 由瘦素受体 (leptin receptor, Lepr) 的自发性突变引起极度肥胖、多食、消渴、多尿。本实验例选取 DB/DB 小鼠 (购于北京大学医学部动物部)。

试验选用 28 只 db/db 小鼠, 筛选血糖 7-13 mmol/L 左右的动物, 按血糖随机分为对照组、BJMU 组 (吉非罗齐)、BJMU-2 组以及阳性对照组 (吡格列酮), 每组 7 只。采用灌胃给药, 给药容积为 10 ml/kg, 对照组给予 1%吐温 80-生理盐水; BJMU 组给药剂量为 50mg/kg, BJMU-2 给药剂量为 50 mg/kg, 阳性对照组给予吡格列酮给药剂量为 6mg/kg。每天给药 1 次, 连续给药 28 天。自口服给药当天起, 每天观察动物的生理变

化。每 3 天测血糖（罗氏血糖仪），计算血糖差值（ Δ ）=当日检测值-血糖初始检测值（以血糖初始差值为零）。

各实验组小鼠，取血分离血清，剖检，取肝脏称湿重；取肝组织固定，做病理学检查，采用 H. E. 染色和油红 O 染色（武汉梓杉生物技术有限公司），光镜下观察小鼠肝脏病变；血常规指标检测（北京大学医学部动物部检验科）：白细胞数 WBC、红细胞数 RBC、淋巴细胞数 LY、血小板 PLT 等多项血液常规指标；血液生化指标的检测（北医三院检验科）：甘油三酯（TG）、总胆固醇（T-CHO）高密度脂蛋白胆固醇 HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇 LDL-C 等多项血液生化指标。

10 血糖检测结果如图 7 所示，所检测的化合物 BJMU-2 能够显著降低 DB/DB 小鼠的血糖水平，甚至明显优于已知的降糖药物吡格列酮，相比之下吉非罗齐未展现明显的降糖活性。这一结果表明，本发明的化合物展现出了显著的降血糖活性。

15 血脂指标的检测结果如下表所示，所检测的化合物 BJMU-2 具备优于吉非罗齐的降低甘油三酯的活性；特别地，BJMU-2 能够降低 DB/DB 小鼠血液中总胆固醇含量，相比之下，吉非罗齐并未展现出降低血液中总胆固醇的活性。以上结果表明，BJMU-2 具有更为突出的降低血脂效果。

表 1：血脂指标的检测结果

组别	剂量 (mg/kg)	CHOL (mmol/L)	TGL (mmol/L)	AHDL (mmol/L)	ALDL (mmol/L)
对照组	0	3.44±0.41	2.15±0.53	1.68±0.28	0.41±0.05
吡格列酮	6	3.45±0.26	2.17±0.61	1.65±0.29	0.38±0.03
BJMU	50	3.37±0.36	2.09±0.95	1.64±0.28	0.35±0.02
BJMU-2	50	3.06±0.63	1.44±0.42*	1.59±0.13	0.33±0.09

注：与模型对照组比较，*P<0.05 **P<0.01。CHOL：总胆固醇；TGL：甘油三酯；AHDL：高密度脂蛋白，ALDL：低密度脂蛋白。

20 肝组织的病理学检查结果如图 8A-8B 所示，结果显示，所检测的化合物 BJMU-2 能够显著降低模型小鼠肝脏中的脂肪含量，相比之下，吉非罗齐及吡格列酮均未展现上述活性。以上结果表明，BJMU-2 在具备显著的降低血脂活性的同时，还具备显著的降低肝脏脂肪活性。

此外，小鼠肝功、肾功指标检测数据表明（表 2），所检测的化合物在 50 mg/kg 剂量下连续灌胃给药一个月不会产生肝肾毒性。这一结果表明，本发明的化合物具备良好的体内安全性。

表 2：小鼠肝功、肾功数值

组别	剂量 (mg/kg)	AST (U/L)	ALT (U/L)	BUN (mmol/L)	CREA (umol/L)	CK (U/L)
对照组	0	218.4± 48.25	226.5± 67.64	10.92± 1.3	15.9± 5.37	1025.4± 375.81
吡格列 酮	6	212.79± 91.2	225.43± 79.31	11.4± 5.48	12±3.91	1482.86± 707.74
BJMU	50	225± 132.19	172.25± 123	9.56± 1.57	16±10.46	1037±523.17
BJMU-2	50	210.75± 56.97	187.75± 62.07	7.23± 1.19	10.13± 5.25	1790.75± 388.38

5

6.2 糖尿病+非酒精性脂肪性肝炎（NASH）模型：

动物模型：每只 DB/DB 小鼠以 0.72 mg/100g 剂量皮下注射 40%CCl₄ 溶液（北京市通广精细化工公司），连续 4 周，以获得糖尿病+NASH 模型。

10 试验选用 35 只上述模型小鼠，筛选血糖 7-13 mmol/L 左右的动物，按血糖随机分为空白对照组、模型组、BJMU 组（吉非罗齐）、BJMU-1 组、BJMU-2 组、BJMU-3 组，每组 7 只（模型组与各给药组均按动物模型方法所述进行造模）。采用灌胃给药，给药容积为 10 ml/kg，空白对照组、模型组给予 1%吐温 80-生理盐水；BJMU 组给药剂量为 50mg/kg，BJMU-1 给药剂量为 50 mg/kg，BJMU-2 给药剂量为 50 mg/kg，BJMU-3 给药剂量为 50 mg/kg。每天给药 1 次，连续给药 28 天。自口服给药当天起，每天观察动物的生理变化。每周测血糖，计算血糖差值（ Δ ）=当日检测值-血糖初始检测值（以血糖初始差值为零）。给药完成后处死动物，取出五脏以及附睾脂肪，用于实验。15 每组小鼠取白色附睾脂肪，称重。根据对应体重，求得白色脂肪重比。处死小鼠前，随机选取每组 3 只小鼠进行磁共振成像（MRI）（EchoMRI-700 体脂测试仪）以检测体内

脂肪含量。

各实验组小鼠，取血分离血清，剖检，取肝脏称湿重；取肝组织固定，做病理学检查，采用 H. E. 染色和油红 O 染色（武汉梓杉生物技术有限公司），光镜下观察小鼠肝脏病变；血常规指标检测（北京大学医学部动物部检验科）：白细胞数 WBC、红细胞数 RBC、淋巴细胞数 LY、血小板 PLT 等多项血液常规指标；血液生化指标的检测（北医三院检验科）：甘油三酯（TG）、总胆固醇（T-CHO）高密度脂蛋白胆固醇 HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇 LDL-C 等多项血液生化指标。

10 血糖检测结果如图 9 所示，所检测的化合物 BJMU-1、BJMU-2、BJMU-3 能够显著降低糖尿病+NASH 模型小鼠的血糖水平，并且在给药 14 天后血糖水平几乎恢复到正常水平，相比之下，吉非罗齐未展现明显的降糖活性。这一结果表明，本发明的化合物展现出了显著的降血糖活性。

体脂测试结果如图 10 所示，所检测的化合物 BJMU-1、BJMU-2、BJMU-3 能够显著降低小鼠体脂含量；相比之下，吉非罗齐并未展现出降低体脂的活性。上述结果表明，本发明的化合物具备显著的降低体脂活性。

15 白色脂肪重比检测结果如图 11 所示，所检测的化合物 BJMU-2、BJMU-3 能够显著降低小鼠附睾脂肪重比，且优于吉非罗齐。上述结果进一步表明，本发明的化合物具备显著的降低体脂活性。

20 血脂指标的检测结果如下表所示，所检测的化合物 BJMU-1、BJMU-2、BJMU-3 具备优于吉非罗齐的降低甘油三酯的活性；特别地，BJMU-2 能够降低 DB/DB 小鼠血液中总胆固醇含量，相比之下，吉非罗齐并未展现出降低血液中总胆固醇的活性。以上结果表明，本发明的化合物具有更为突出的降低血脂效果。

表 3：血脂指标的检测结果

组别	剂量 (mg/kg)	CHOL (mmol/L)	TGL (mmol/L)	AHDL (mmol/L)	ALDL (mmol/L)
空白对照组	0	3.44±0.51	3.05±1.43	1.91±0.21	0.41±0.1
模型组	0	4.96±1.04	2.27±1.22	2.29±0.45	0.7±0.45
BJMU	50	5.37±0.88	1.86±0.66	2.68±0.31	0.7±0.16
BJMU-1	50	4.85±0.7	1.77±0.65	2.34±0.24	0.49±0.06
BJMU-2	50	3.78±0.45*	1.73±0.41	2.15±0.29	0.48±0.05*

BJMU-3 50 4.42±1.77 1.86±0.99 2.27±0.84 0.52±0.14

注：与模型对照组比较，*P<0.05 **P<0.01。CHOL：总胆固醇；TGL：甘油三酯；AHDL：高密度脂蛋白，ALDL：低密度脂蛋白。

肝组织的病理学检查结果如图 12A-12B 所示，结果显示，所检测的化合物 BJMU-1、
5 BJMU-2、BJMU-3 能够显著降低模型小鼠肝脏中的脂肪含量，相比之下，吉非罗齐未展现上述活性。以上结果表明，本发明的化合物在具备显著的降低血脂活性的同时，还具备显著的降低体脂活性。

此外，小鼠肝功、肾功指标检测数据表明（表 4），所检测的化合物在 50 mg/kg
10 剂量下连续灌胃给药一个月不会产生肝肾毒性。这一结果表明，本发明的化合物具备良好的体内安全性。

表 4：小鼠肝功、肾功数值

组别	剂量 (mg/kg)	AST (U/L)	ALT (U/L)	BUN (mmol/L)	CREA (μ mol/L)	CK (U/L)
空白对照组	0	245.11±86 .34	167.89±114 .44	10.92±1 .23	27±10.03	1135.78±69 0.2
模型组	0	227.75±79 .81	120.25±27. 06	12.81±4 .49	23.29±6. 58	1346±650.4 3
BJMU	50	235.14±41 .06	134.14±38. 71	11.96±2 .26	22.29±3. 45	1222.14±39 2.96
BJMU-1	50	216.43±60 .6	114.86±51. 2	9.89±1. 31	19±1.63	1297.71±81 4.48
BJMU-2	50	233.67±47 .75	115.57±39. 12	11.95±1 .81	22.5±7.1 2	1406.33±45 8.77
BJMU-3	50	257±83	125.14±51. 99	9.29±3. 44	21.33±10 .52	1674.71±86 4.05

以上结果表明，所检测的化合物 BJMU-1、BJMU-2、BJMU-3 能够降低血糖及血脂水

平，并且能够降低体脂及肝脏中的脂肪含量。特别地，BJMU-2经肝脏代谢后产生代谢产物BJMU-415和502，由于这两个化合物在细胞水平实验中展现出了不低于甚至优于BJMU-2的活性，因此可以合理预期BJMU-415、502将至少具备BJMU-2的上述优良的体内活性。

5

尽管本发明的具体实施方式已经得到详细的描述，本领域技术人员将会理解：根据已经公开的所有教导，可以对那些细节进行各种修改和替换，这些改变均在本发明的保护范围之内。本发明的全部范围由所附权利要求及其任何等同物给出。

10

参考文献：

- [1] Reddy P, Lent-Schochet D, Ramakrishnan N, McLaughlin M, Jialal I. Metabolic syndrome is an inflammatory disorder: A conspiracy between adipose tissue and phagocytes. *Clin Chim Acta* 2019;496:35-44.
- [2] Chen Z, Yu R, Xiong Y, Du F, Zhu S. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis* 2017;16:203.
- [3] Catrysse L, van Loo G. Inflammation and the Metabolic Syndrome: The Tissue-Specific Functions of NF-kappaB. *Trends Cell Biol* 2017;27:417-429.
- [4] Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Anti-inflammatory agents to treat or prevent type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2015;24:283-307.
- [5] Chartoupekis DV, Kensler TW. New player on an old field; the keap1/Nrf2 pathway as a target for treatment of type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Curr Diabetes Rev* 2013;9:137-145.
- [6] Chowdhry S, Nazmy MH, Meakin PJ, Dinkova-Kostova AT, Walsh SV, Tsujita T, Dillon JF, et al. Loss of Nrf2 markedly exacerbates nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med* 2010;48:357-371.

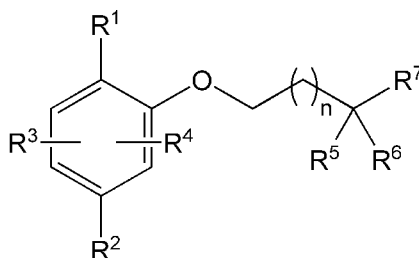
Santos JC, Valentim IB, de Araujo OR, Ataide Tda R, Goulart MO. Development of nonalcoholic hepatopathy: contributions of oxidative stress and advanced glycation end products. *Int J Mol Sci* 2013;14:19846–19866.

5 [7] Shimozone R, Asaoka Y, Yoshizawa Y, Aoki T, Noda H, Yamada M, Kaino M, et al. Nrf2 activators attenuate the progression of nonalcoholic steatohepatitis-related fibrosis in a dietary rat model. *Mol Pharmacol* 2013;84:62–70.

[8] Spahis S, Delvin E, Borys JM, Levy E. Oxidative Stress as a Critical Factor in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Pathogenesis. *Antioxid Redox Signal* **10** 2017;26:519–541.

权 利 要 求

1. 式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物；



其中：

R^1 、 R^2 各自独立地选自 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基，所述 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基任选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自下列的取代基取代：卤素（例如-F、-Cl、-Br或-I）、硝基、氨基、羟基、巯基；

R^3 、 R^4 各自独立地选自氢、卤素（例如-F、-Cl、-Br或-I）、硝基、氨基、羟基、巯基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷硫基或 C_1 - C_4 烷基氨基；其中，所述氨基、羟基、巯基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷硫基或 C_1 - C_4 烷基氨基任选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自下列的取代基取代：卤素（例如-F、-Cl、-Br或-I）、氨基、羟基；

其中， R^3 和 R^4 中的至少一个为卤素；

R^5 和 R^6 各自独立地选自 C_1 - C_4 烷基；

R^7 选自 $-C(O)X$ 、氰基；其中，X为羟基或 C_1 - C_4 烷氧基；

n为1、2、3或4；

条件是所述化合物不是5-(2,4-二氯-3,6-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸；5-(4-氯-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸；5-(2-氯-3,6-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸；或5-(4-溴-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸。

2. 权利要求1所述的化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物，其中：

R^1 、 R^2 各自独立地选自 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基，所述 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基任

选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自下列的取代基取代：
卤素（例如-F、-Cl、-Br或-I）、羟基；

优选地， R^1 、 R^2 各自独立地选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基，所述甲基、乙基、甲氧基、乙氧基任选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自下列的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、羟基；

优选地， R^1 、 R^2 各自独立地选自甲基、羟基取代的甲基、乙基、甲氧基。

3. 权利要求1或2所述的化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物，其中：

R^3 、 R^4 各自独立地选自氢、卤素（例如-F、-Cl、-Br或-I）、硝基、羟基、 C_1 - C_4 烷基；其中，所述羟基或 C_1 - C_4 烷基任选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自卤素（例如-F、-Cl、-Br或-I）和羟基的取代基取代；

优选地， R^3 、 R^4 各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、硝基、羟基、甲基、乙基；其中，所述羟基、甲基或乙基任选地被一个或几个（例如，1个、2个、3个或4个）独立地选自卤素（例如-F、-Cl、-Br或-I）和羟基的取代基取代；

优选地， R^3 、 R^4 独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、硝基、羟基、甲基。

4. 权利要求1-3任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物，其中：

R^5 和 R^6 彼此相同；

优选地， R^5 和 R^6 为甲基。

5. 权利要求1-4任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物，其中：

R^7 选自羧基、-CO₂Me、-CO₂Et、氰基。

6. 权利要求1-5任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异

构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物，其中：

n 为 1、2 或 3。

7. 权利要求 1-6 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物，其中：

R^1 、 R^2 各自独立地选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基，所述甲基、乙基、甲氧基、乙氧基任选地被一个或几个（例如，1 个、2 个、3 个或 4 个）独立地选自下列的取代基取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、羟基；优选地， R^1 、 R^2 各自独立地选自甲基、羟基取代的甲基、乙基、甲氧基；

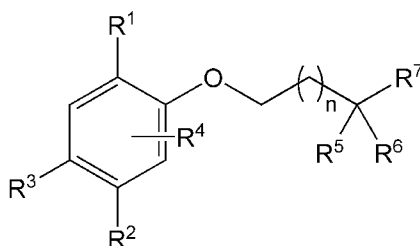
R^3 、 R^4 各自独立地选自氢、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、硝基、羟基、甲基、乙基；其中，所述羟基、甲基或乙基任选地被一个或几个（例如，1 个、2 个、3 个或 4 个）独立地选自卤素（例如 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ ）和羟基的取代基取代；优选地， R^3 、 R^4 各自独立地选自氢、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、硝基、羟基、甲基；

R^5 和 R^6 为甲基；

R^7 选自羧基、 $-CO_2Me$ 、 $-CO_2Et$ 、氰基；

n 为 1、2 或 3。

8. 权利要求 1-7 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物，其中，所述化合物具有式 (Ia) 所示的结构：



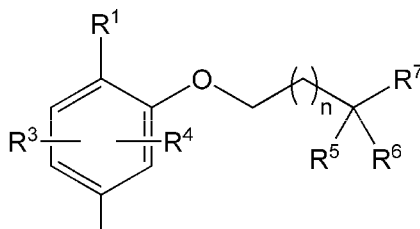
式 (Ia)

其中， R^3 为卤素（例如 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ ）。

9. 权利要求 1-8 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物，其中，所述化合物选自：

- 5- (4-氟-2,5-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-3) ;
- 5- (2,4-二溴-3,6-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-109) ;
- 5- (3-氟-2,5-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-213) ;
- 5- (4-溴-2,5-二乙基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-310) ;
- 5- (4-溴-2,3,5-三甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-315) ;
- 5- (2-溴-3,6-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-404) ;
- 5- (4-溴-2,3,6-三甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-409) ;
- 5- (4-溴-2-碘-3,6-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-413) ;
- 5- (4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-412) ;
- 5- (4-溴-3,6-二甲基-2-硝基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-414) ;
- 5- (4-溴-2-羟基-3,6-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-415) ;
- 5- (4-溴-3-羟基-2,5-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-416) ;
- 5- (4-溴-2- (羟甲基) -5-甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-502) ;
- 5- (4-溴-2,5-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊腈 (BJMU-309) ;
- 5- (4-溴-2,5-二甲基苯氧基) -2-乙基-2-甲基戊酸 (BJMU-401) ;
- 5- (2,5-二甲基-4-硝基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-110) ;
- 5- (4-溴-2-乙基-5-甲基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-410) ;
- 5- (4-溴-2,5-二甲氧基苯氧基) -2,2-二甲基戊酸 (BJMU-201) ;
- 4- (4-溴-2,5-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基丁酸 (BJMU-111) ;
- 6- (4-溴-2,5-二甲基苯氧基) -2,2-二甲基己酸 (BJMU-403) 。

10. 药物组合物，其包含式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物，以及一种或多种药学上可接受的载体和/或赋形剂；



式(I)

其中:

R¹、R²各自独立地选自 C₁-C₄烷基或 C₁-C₄烷氧基, 所述 C₁-C₄烷基或 C₁-C₄烷氧基任选地被一个或几个(例如, 1个、2个、3个或4个)独立地选自下列的取代基取代: 卤素(例如-F、-Cl、-Br或-I)、硝基、氨基、羟基、巯基;

R³、R⁴各自独立地选自氢、卤素(例如-F、-Cl、-Br或-I)、硝基、氨基、羟基、巯基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷硫基或 C₁-C₄烷基氨基; 其中, 所述氨基、羟基、巯基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷硫基或 C₁-C₄烷基氨基任选地被一个或几个(例如, 1个、2个、3个或4个)独立地选自下列的取代基取代: 卤素(例如-F、-Cl、-Br或-I)、氨基、羟基;

其中, R³和 R⁴中的至少一个为卤素;

R⁵和 R⁶各自独立地选自 C₁-C₄烷基;

R⁷选自-C(O)X、氰基; 其中, X为羟基或 C₁-C₄烷氧基;

n为1、2、3或4;

优选地, R¹、R²如权利要求2中所定义;

优选地, R³、R⁴如权利要求3中所定义;

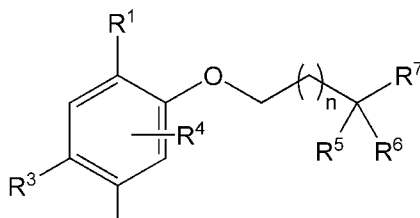
优选地, R⁵、R⁶如权利要求4中所定义;

优选地, R⁷如权利要求5中所定义;

优选地, n如权利要求6中所定义;

优选地, R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷和 n如权利要求7中所定义。

11. 权利要求10所述的药物组合物, 其中, 所述化合物具有式(Ia)所示的结构,



式(Ia)

其中，R³为卤素（例如-F、-Cl、-Br或-I）。

12. 权利要求 10 或 11 所述的药物组合物，其中，所述化合物选自：
- 5-（4-氯-2,5-二甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-1）；
 - 5-（4-溴-2,5-二甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-2）；
 - 5-（4-氟-2,5-二甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-3）；
 - 5-（2,4-二溴-3,6-二甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-109）；
 - 5-（2-氯-3,6-二甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-209）；
 - 5-（3-氟-2,5-二甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-213）；
 - 5-（4-溴-2,5-二乙基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-310）；
 - 5-（4-溴-2,3,5-三甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-315）；
 - 5-（2-溴-3,6-二甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-404）；
 - 5-（4-溴-2,3,6-三甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-409）；
 - 5-（4-溴-2-碘-3,6-二甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-413）；
 - 5-（4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-412）；
 - 5-（4-溴-3,6-二甲基-2-硝基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-414）；
 - 5-（4-溴-2-羟基-3,6-二甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-415）；
 - 5-（4-溴-3-羟基-2,5-二甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-416）；
 - 5-（4-溴-2-（羟甲基）-5-甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-502）；
 - 5-（4-溴-2,5-二甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊腈（BJMU-309）；
 - 5-（4-溴-2,5-二甲基苯氧基）-2-乙基-2-甲基戊酸（BJMU-401）；
 - 5-（2,5-二甲基-4-硝基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-110）；
 - 5-（4-溴-2-乙基-5-甲基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-410）；
 - 5-（4-溴-2,5-二甲氧基苯氧基）-2,2-二甲基戊酸（BJMU-201）；

4- (4-溴-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基丁酸 (BJMU-111) ;

6- (4-溴-2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基己酸 (BJMU-403) 。

13. 权利要求 10-12 任一项所述的药物组合物,其任选地包含另外的药学活性剂;优选地,所述另外的药学活性剂选自抗糖尿病药物、抗肥胖症药物、抗高血压药物、抗动脉粥样硬化药物、降脂药物、抗炎药物、抗氧化损伤药物。

14. 化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物,在制备药物中的用途,所述药物用于在受试者中预防或治疗代谢性疾病;其中,所述化合物为权利要求 10-12 任一项中所定义的化合物;

优选地,所述代谢性疾病选自肥胖、非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) (例如,单纯性脂肪肝或非酒精性脂肪性肝炎 (NASH))、代谢综合征、2 型糖尿病、1 型糖尿病、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、葡萄糖不耐受、高血糖、高脂血症 (例如,高胆固醇血症),及这些疾病的继发性并发症 (例如,糖尿病并发症,如视网膜病、神经病、肾病以及延缓的创伤愈合,或者动脉粥样硬化、冠心病、高血压、中风等心脑血管疾病)。

15. 化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物,用于制备 PPAR α / γ 双重激动剂的用途,或者用于制备药物的用途,所述药物用于在受试者中预防和/或治疗与 PPAR α 和/或 PPAR γ 相关的疾病;其中,所述化合物为权利要求 10-12 任一项中所定义的化合物;

优选地,所述与 PPAR α 和/或 PPAR γ 相关的疾病选自 2 型糖尿病、糖耐量受损、胰岛素抵抗综合征、高血压、高脂血症 (例如高胆固醇症)、代谢综合征、内脏肥胖和肥胖症。

16. 化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物,在制备药物中的用途,所述药物用于在受试者中降低体重、降低体脂肪、降低肝脂肪分数、预防或治疗肥胖症、

和/或预防或治疗非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)；其中，所述化合物为权利要求 10-12 任一项中所定义的化合物；

优选地，所述非酒精性脂肪性肝病包括单纯性脂肪肝或非酒精性脂肪性肝炎；

优选地，所述受试者患有代谢性疾病，和/或所述受试者患有与代谢性疾病相关的病状（例如超重、过量的体脂肪、和/或升高的肝脂肪分数）。

17. 化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物，在制备药物中的用途，所述药物用于在受试者中降低血糖水平、增加胰岛素敏感性、预防或治疗胰岛素抵抗、和/或预防或治疗糖尿病（例如 2 型糖尿病）；其中，所述化合物为权利要求 10-12 任一项中所定义的化合物；

优选地，所述受试者患有代谢性疾病，和/或所述受试者患有与代谢性疾病相关的病状（例如升高的血糖水平、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、和/或降低的葡萄糖耐量）。

18. 化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物，在制备药物中的用途，所述药物用于在受试者中降低总胆固醇水平、降低甘油三酯水平、降低低密度脂蛋白水平和/或增加高密度脂蛋白水平；其中，所述化合物为权利要求 10-12 任一项中所定义的化合物；

优选地，所述受试者患有代谢性疾病，和/或所述受试者患有与代谢性疾病相关的病状（例如升高的总胆固醇水平、升高的甘油三酯水平、升高的低密度脂蛋白水平和/或降低的高密度脂蛋白水平）。

19. 一种用于在受试者中预防或治疗代谢性疾病的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物；所述化合物为权利要求 10-12 任一项中所定义的化合物；

优选地，所述代谢性疾病选自肥胖、非酒精性脂肪肝病（例如，单纯性脂肪肝或非酒精性脂肪性肝炎）、代谢综合征、2 型糖尿病、1 型糖尿病、胰岛素抵抗、高胰岛

素血症、葡萄糖不耐受、高血糖、高脂血症（例如，高胆固醇血症），及这些疾病的继发性并发症（例如，糖尿病并发症，如视网膜病、神经病、肾病以及延缓的创伤愈合，或者动脉粥样硬化、冠心病、高血压、中风等心脑血管疾病）。

20. 一种用于在受试者中预防或治疗与 PPAR α 和/或 PPAR γ 相关的疾病的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物；其中，所述化合物为权利要求 10-12 任一项中所定义的化合物；

优选地，所述与 PPAR α 和/或 PPAR γ 相关的疾病选自 2 型糖尿病、糖耐量受损、胰岛素抵抗综合症、高血压、高脂血症（例如高胆固醇症）、代谢综合症、内脏肥胖和肥胖症。

21. 一种用于在受试者中降低体重、降低体脂肪、降低肝脂肪分数、预防或治疗肥胖症、和/或预防或治疗非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物；其中，所述化合物为权利要求 10-12 任一项中所定义的化合物；

优选地，所述非酒精性脂肪性肝病包括单纯性脂肪肝或非酒精性脂肪性肝炎；

优选地，所述受试者患有代谢性疾病，和/或所述受试者患有与代谢性疾病相关的病状（例如超重、过量的体脂肪、和/或升高的肝脂肪分数）。

22. 一种用于在受试者中降低血糖水平、增加胰岛素敏感性、预防或治疗胰岛素抵抗、和/或预防或治疗糖尿病（例如 2 型糖尿病）的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物；其中，所述化合物为权利要求 10-12 任一项中所定义的化合物；

优选地，所述受试者患有代谢性疾病，和/或所述受试者患有与代谢性疾病相关的病状（例如升高的血糖水平、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、和/或降低的葡萄糖耐量）。

23. 一种用于在受试者中降低总胆固醇水平、降低甘油三酯水平、降低低密度脂蛋白水平和/或增加高密度脂蛋白水平的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的化合物、其药学上可接受的盐或酯、前药、立体异构体、水合物、溶剂合物、晶型、它们的代谢物形式、或它们的任意组合或混合物；其中，所述化合物为权利要求 10-12 任一项中所定义的化合物；

优选地，所述受试者患有代谢性疾病，和/或所述受试者患有与代谢性疾病相关的病状（例如升高的总胆固醇水平、升高的甘油三酯水平、升高的低密度脂蛋白水平和/或降低的高密度脂蛋白水平）。

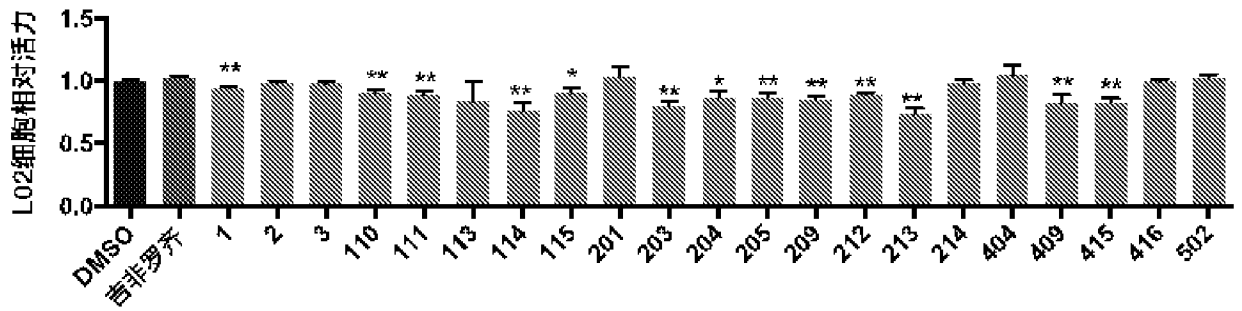


图1

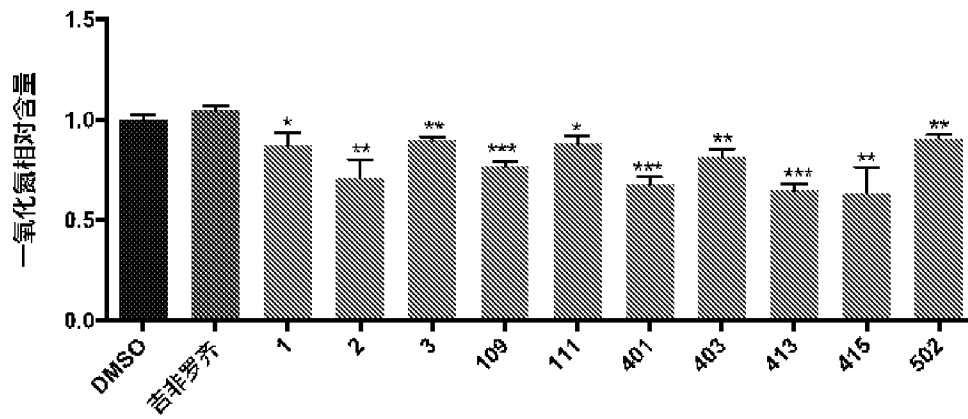


图2

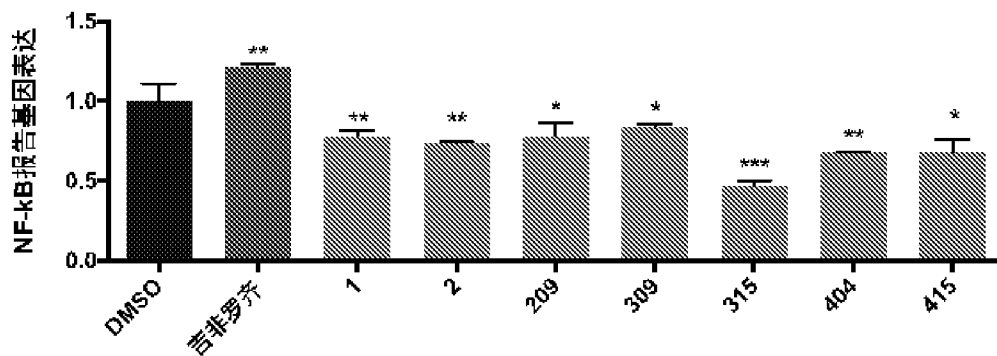


图3

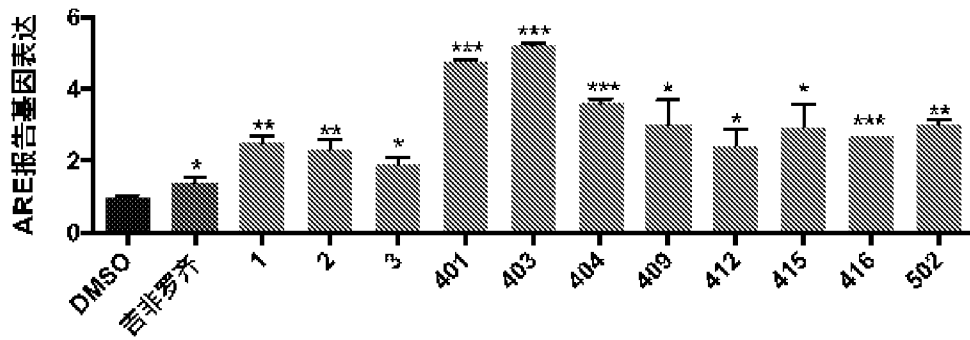


图4

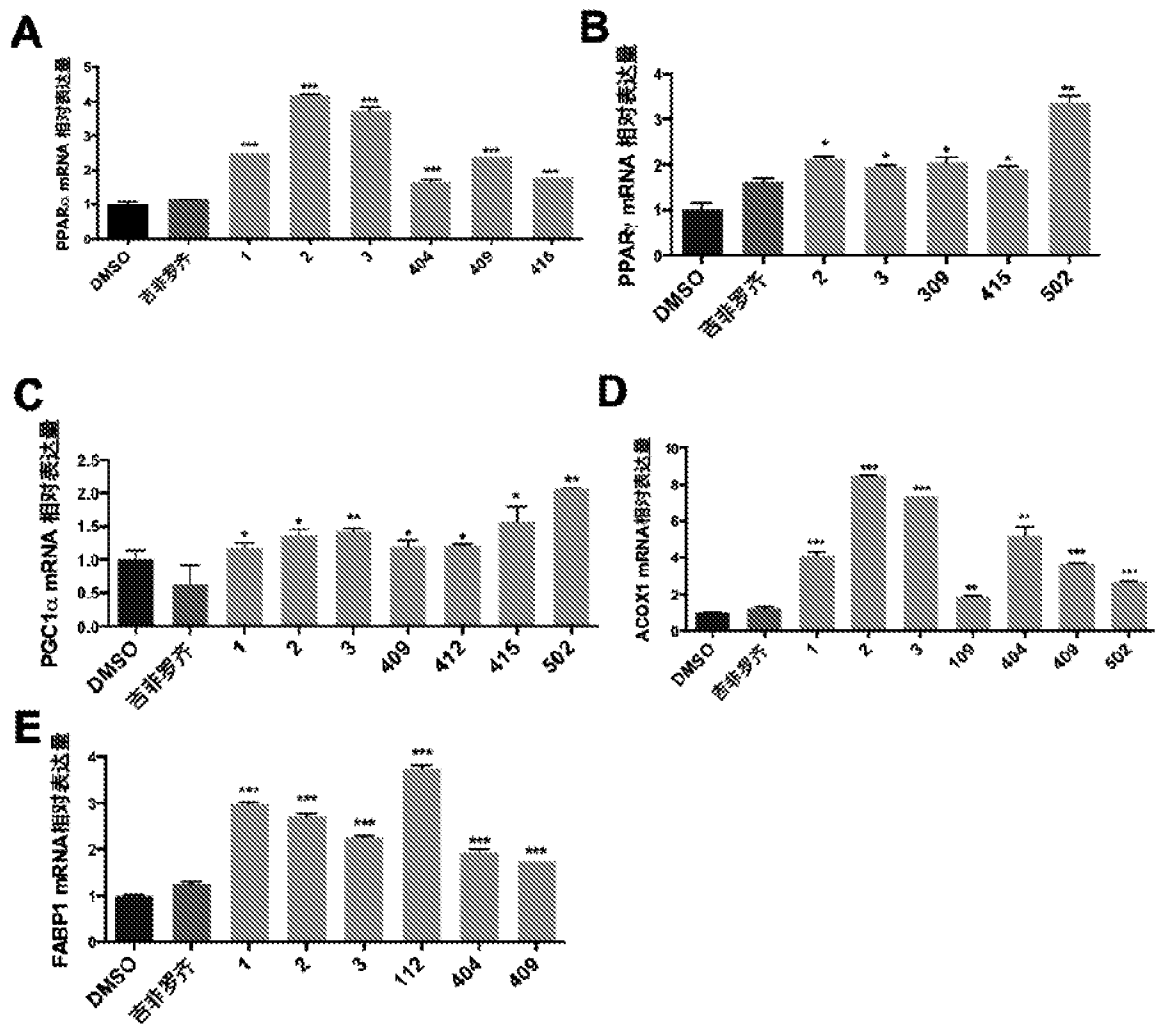


图5

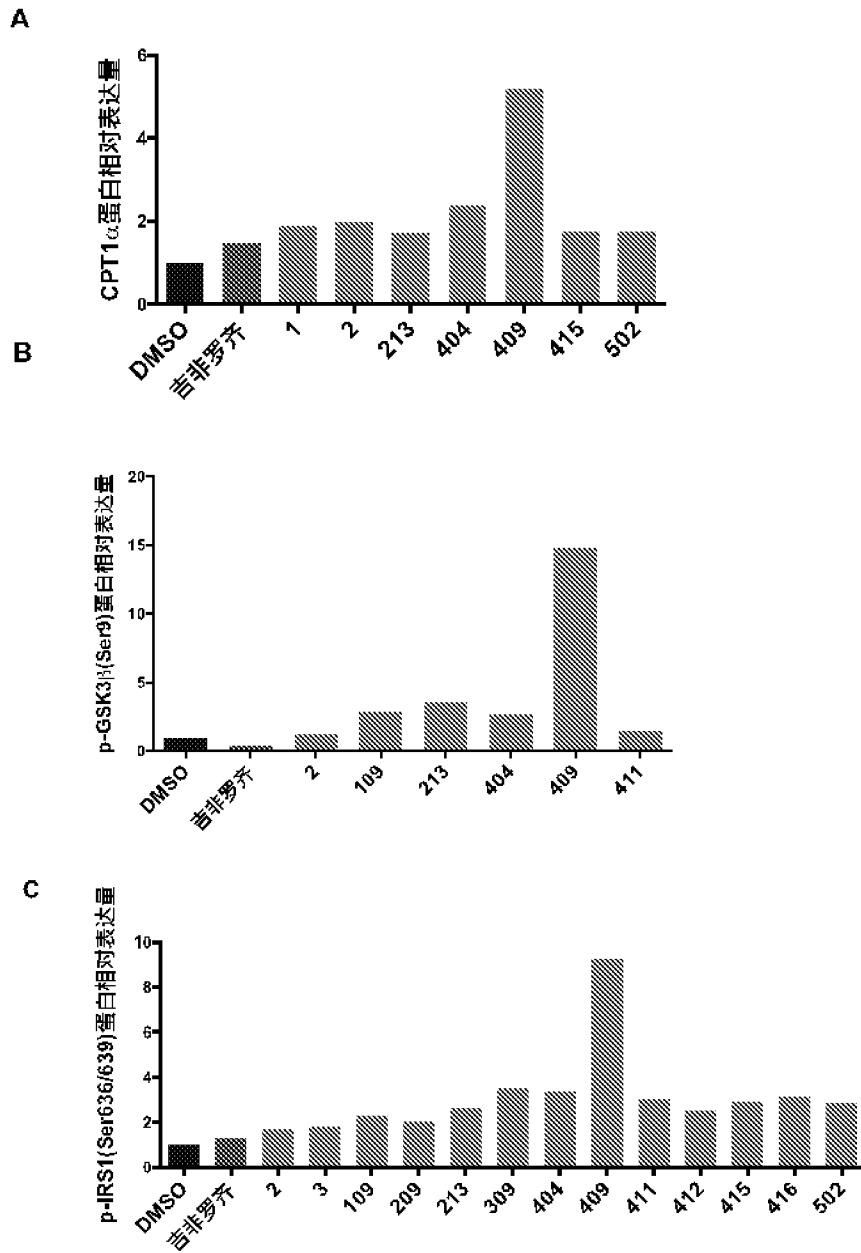


图6

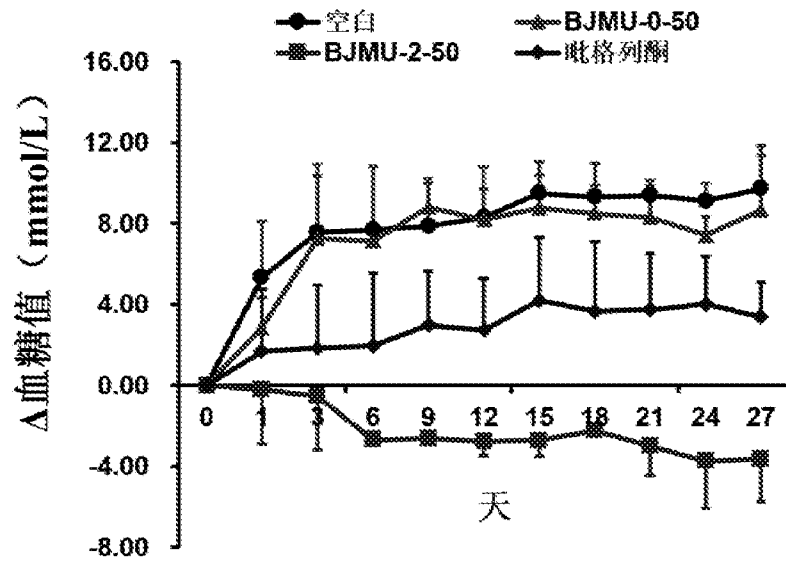


图7

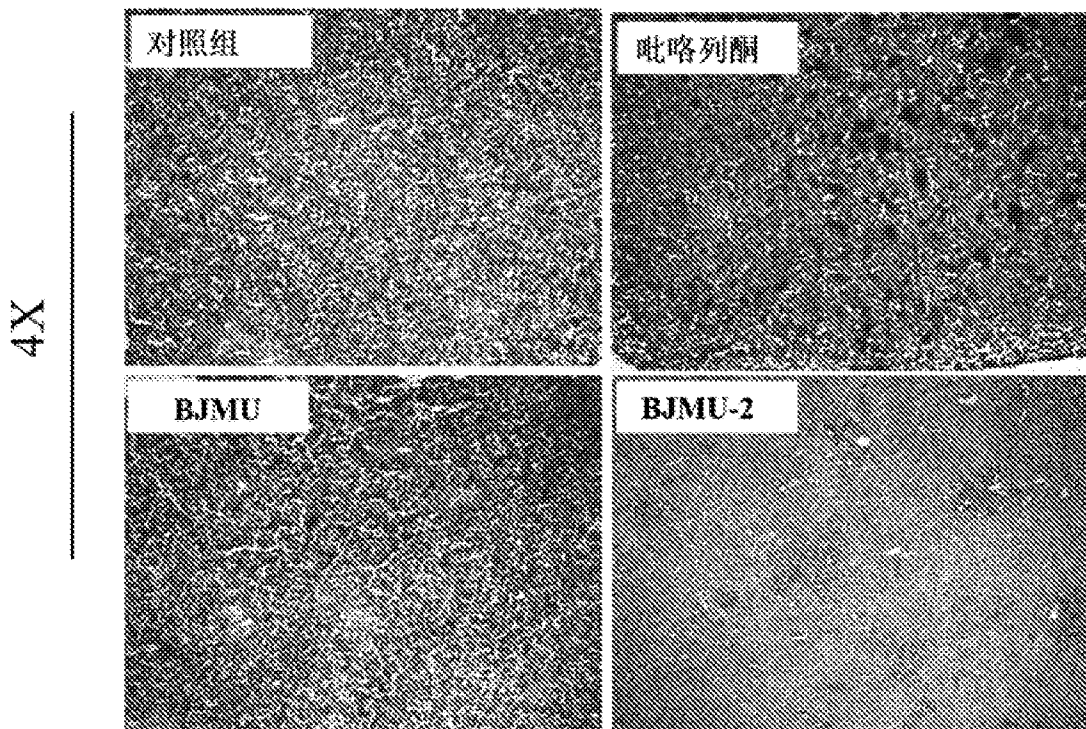


图8A

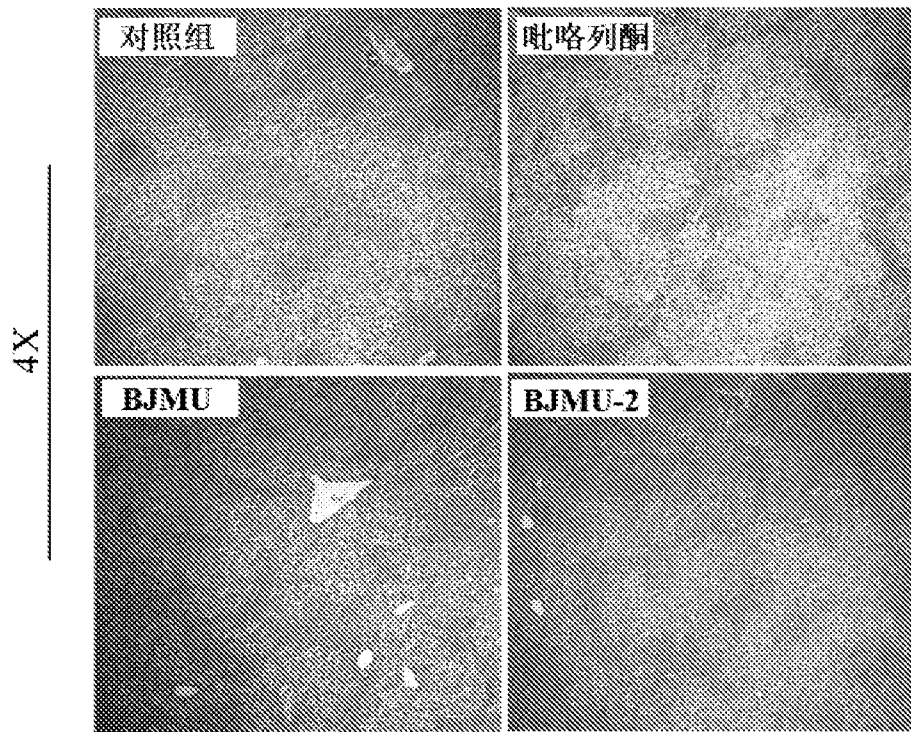


图8B

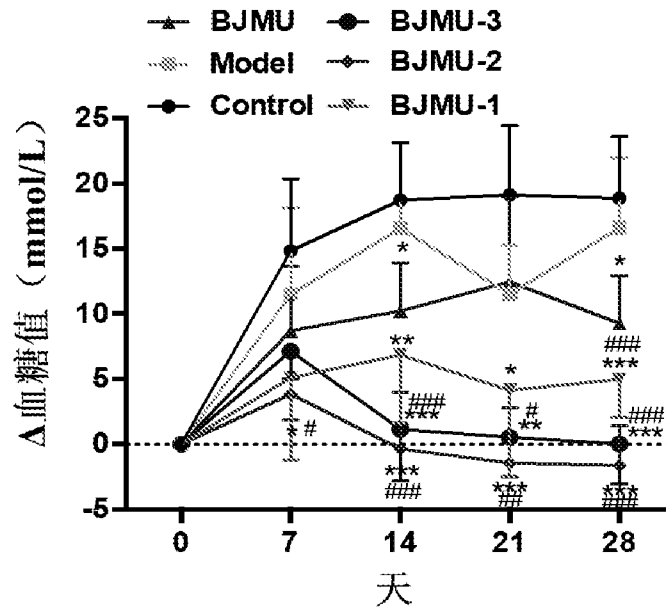


图9

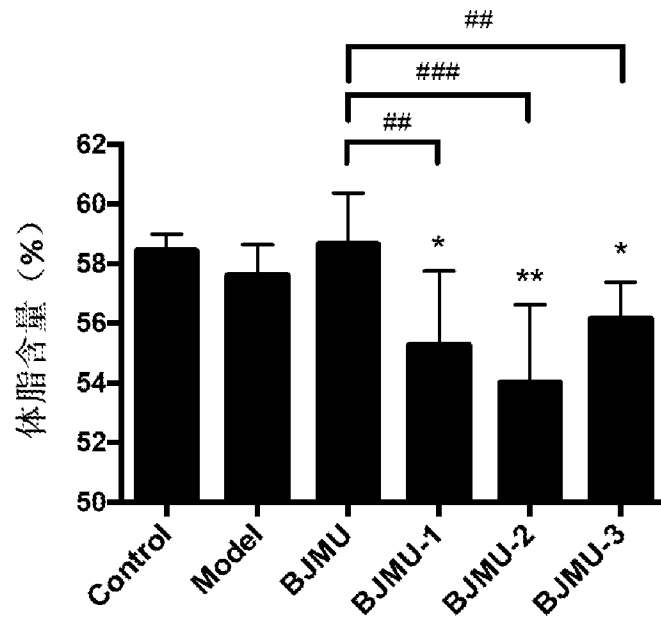


图10

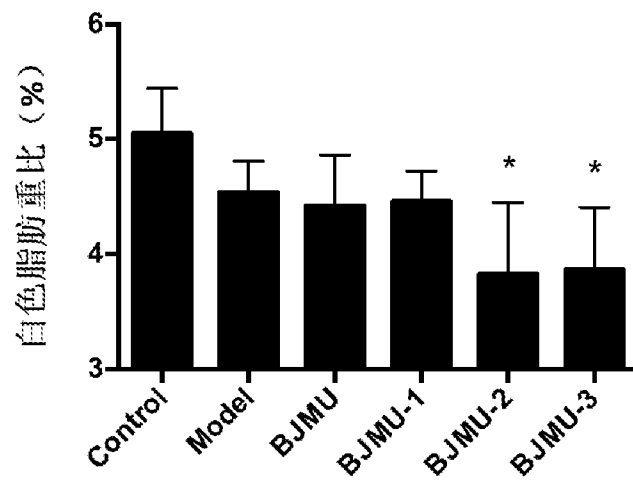


图11

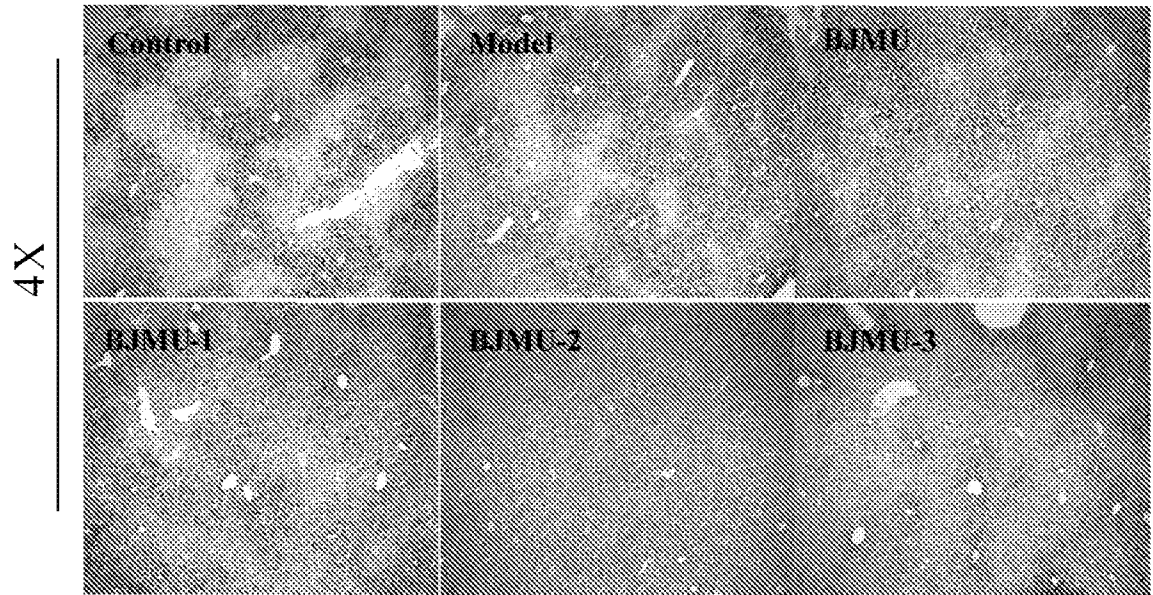


图12A

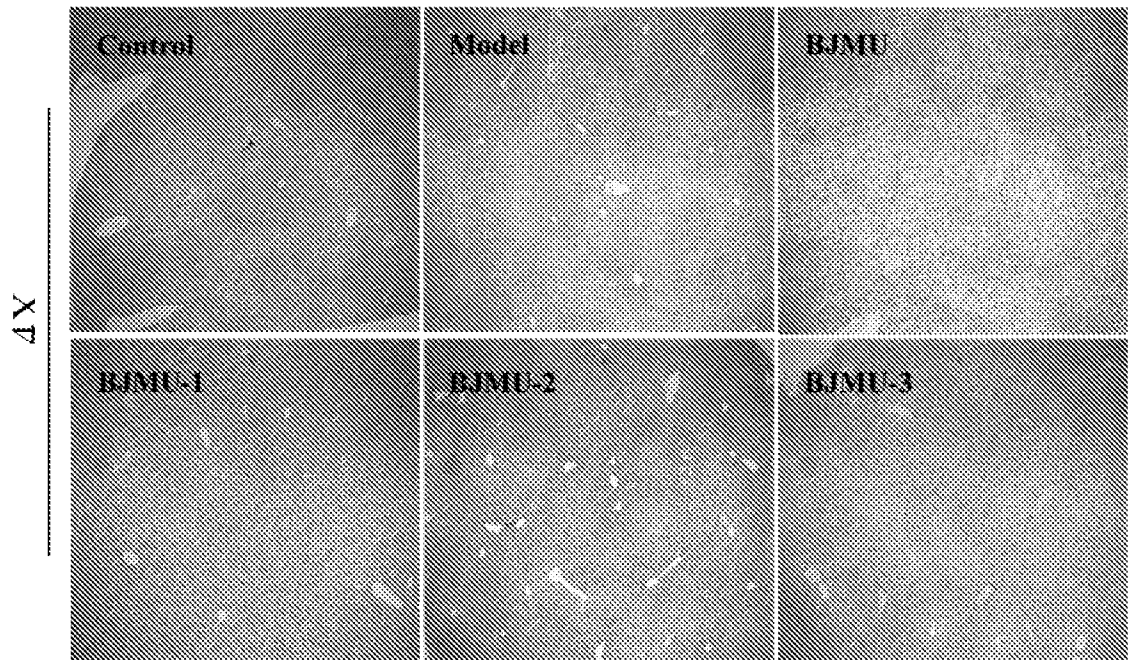


图12B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/102273

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07C 59/68(2006.01)i; C07C 51/09(2006.01)i; A61K 31/185(2006.01)i; A61K 31/275(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C59/-, C07C51/-, A61K31/-, A61P3/-		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, ISI Web of Knowledge, STN, 结构检索, STRUCTURAL SEARCH: 北京厚藥药德科技有限责任公司, 焦宁, 余四旺, 宋颂, 刘雅萌, 杨思敏, 苯氧基, 羧酸, 腈, 代谢, 糖尿病, 吉非罗齐, 衍生, gemfibrozil, derivative, diabetes, RN: 25812-30-0, 2124293-81-6, 2124293-80-5, 1374011-92-3, 1374011-91-2		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3674836 A (PARKE DAVIS & CO) 04 July 1972 (1972-07-04) claims 1-7	1-23
X	US 3707566 A (PARKE DAVIS & CO) 26 December 1972 (1972-12-26) claims 1-2	1-23
X	US 3847994 A (PARKE DAVIS & CO) 12 November 1974 (1974-11-12) description, column 7, embodiment 7, and claim 1	1-23
X	US 3759986 A (PARKE DAVIS & CO) 18 September 1973 (1973-09-18) description, column 8, embodiment 7, and claim 1	1-23
X	CREGER, P. L. et al. "Structure/Activity Relationship of Gemfibrozil (CI-719) and Related Compounds" <i>Proc. roy. Soc. Med.</i> , Vol. 69, 31 December 1976 (1976-12-31), page 4, table 3	1-23
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 November 2019		Date of mailing of the international search report 22 November 2019
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/102273

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"CAS RN: 2142154-52-5 etc." <i>STN REGISTRY</i> , 14 November 2017 (2017-11-14), 2142154-52-5, 2139740-94-4, 2009713-28-2, 1971711-36-0, 1493932-49-2, 1467186-48-6	1-8
.....		

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

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

1. Claims Nos.: **19-23**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] The subject matter of claims 19-23 relates to a method of treatment of disease (PCT Rule 39.1(iv)).
 - [2] The present search report is made on the basis of that the subject matter of claims 19-23 is "an application of the composition in preparation of a drug".
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/102273

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	3674836	A	04 July 1972	AT	291228	B	12 July 1971
				NL	148872	B	15 March 1976
				FR	2008997	A1	30 January 1970
				NL	6912790	A	23 February 1971
				DE	1925423	A1	27 November 1969
				ZA	6905769	B	31 March 1971
				ZA	6905769	A	31 March 1971
				BR	6911856	D0	13 February 1973
				GB	1225575	A	17 March 1971
US	3707566	A	26 December 1972	None			
US	3847994	A	12 November 1974	None			
US	3759986	A	18 September 1973	None			

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07C 59/68(2006.01)i; C07C 51/09(2006.01)i; A61K 31/185(2006.01)i; A61K 31/275(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07C59/-, C07C51/-, A61K31/-, A61P3/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNPAT, CNKI, WPI, EPDOC, ISI Web of Knowledge, STN 结构检索: 北京厚燊药德科技有限责任公司, 焦宁, 余四旺, 宋颂, 刘雅萌, 杨思敏, 苯氧基, 羧酸, 腈, 代谢, 糖尿病, 吉非罗齐, 衍生, gemfibrozil, derivative, diabetes, RN: 25812-30-0, 2124293-81-6, 2124293-80-5, 1374011-92-3, 1374011-91-2</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 3674836 A (PARKE DAVIS & CO) 1972年 7月 4日 (1972 - 07 - 04) 权利要求1-7</td> <td>1-23</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 3707566 A (PARKE DAVIS & CO) 1972年 12月 26日 (1972 - 12 - 26) 权利要求1-2</td> <td>1-23</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 3847994 A (PARKE DAVIS & CO) 1974年 11月 12日 (1974 - 11 - 12) 说明书第7栏实施例7, 权利要求1</td> <td>1-23</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 3759986 A (PARKE DAVIS & CO) 1973年 9月 18日 (1973 - 09 - 18) 说明书第8栏实施例7, 权利要求1</td> <td>1-23</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CREGER, P. L. 等. "Structure/Activity Relationship of Gemfibrozil (CI-719) and Related Compounds" 《Proc. roy. Soc. Med.》, 第69卷, 1976年 12月 31日 (1976 - 12 - 31), 第4页表3</td> <td>1-23</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>"CAS RN: 2142154-52-5等" STN REGISTRY, 2017年 11月 14日 (2017 - 11 - 14), 2142154-52-5, 2139740-94-4, 2009713-28-2, 1971711-36-0, 1493932-49-2, 1467186-48-6</td> <td>1-8</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	US 3674836 A (PARKE DAVIS & CO) 1972年 7月 4日 (1972 - 07 - 04) 权利要求1-7	1-23	X	US 3707566 A (PARKE DAVIS & CO) 1972年 12月 26日 (1972 - 12 - 26) 权利要求1-2	1-23	X	US 3847994 A (PARKE DAVIS & CO) 1974年 11月 12日 (1974 - 11 - 12) 说明书第7栏实施例7, 权利要求1	1-23	X	US 3759986 A (PARKE DAVIS & CO) 1973年 9月 18日 (1973 - 09 - 18) 说明书第8栏实施例7, 权利要求1	1-23	X	CREGER, P. L. 等. "Structure/Activity Relationship of Gemfibrozil (CI-719) and Related Compounds" 《Proc. roy. Soc. Med.》, 第69卷, 1976年 12月 31日 (1976 - 12 - 31), 第4页表3	1-23	X	"CAS RN: 2142154-52-5等" STN REGISTRY, 2017年 11月 14日 (2017 - 11 - 14), 2142154-52-5, 2139740-94-4, 2009713-28-2, 1971711-36-0, 1493932-49-2, 1467186-48-6	1-8
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
X	US 3674836 A (PARKE DAVIS & CO) 1972年 7月 4日 (1972 - 07 - 04) 权利要求1-7	1-23																					
X	US 3707566 A (PARKE DAVIS & CO) 1972年 12月 26日 (1972 - 12 - 26) 权利要求1-2	1-23																					
X	US 3847994 A (PARKE DAVIS & CO) 1974年 11月 12日 (1974 - 11 - 12) 说明书第7栏实施例7, 权利要求1	1-23																					
X	US 3759986 A (PARKE DAVIS & CO) 1973年 9月 18日 (1973 - 09 - 18) 说明书第8栏实施例7, 权利要求1	1-23																					
X	CREGER, P. L. 等. "Structure/Activity Relationship of Gemfibrozil (CI-719) and Related Compounds" 《Proc. roy. Soc. Med.》, 第69卷, 1976年 12月 31日 (1976 - 12 - 31), 第4页表3	1-23																					
X	"CAS RN: 2142154-52-5等" STN REGISTRY, 2017年 11月 14日 (2017 - 11 - 14), 2142154-52-5, 2139740-94-4, 2009713-28-2, 1971711-36-0, 1493932-49-2, 1467186-48-6	1-8																					
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																							
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>"&" 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2019年 11月 13日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2019年 11月 22日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>郝小燕</p> <p>电话号码 86-(10)-53962321</p>																					

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 19-23
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求19-23的主题涉及疾病的治疗方法(PCT R39.1(iv))。
[2] 本检索报告是基于权利要求19-23的主题为“化合物或组合物在制备药物中的应用”作出的。
2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/102273

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
US	3674836	A	1972年 7月 4日	AT	291228	B	1971年 7月 12日
				NL	148872	B	1976年 3月 15日
				FR	2008997	A1	1970年 1月 30日
				NL	6912790	A	1971年 2月 23日
				DE	1925423	A1	1969年 11月 27日
				ZA	6905769	B	1971年 3月 31日
				ZA	6905769	A	1971年 3月 31日
				BR	6911856	D0	1973年 2月 13日
				GB	1225575	A	1971年 3月 17日

US	3707566	A	1972年 12月 26日	无			

US	3847994	A	1974年 11月 12日	无			

US	3759986	A	1973年 9月 18日	无			
