



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114901267 A

(43) 申请公布日 2022.08.12

(21) 申请号 202080084735.0

M-J·金 A·梁

(22) 申请日 2020.12.04

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

(30) 优先权数据

62/944282 2019.12.05 US

63/074785 2020.09.04 US

专利代理师 黄登高 初明明

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.06.06

(51) Int.Cl.

A61K 31/05 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/063281 2020.12.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/113620 EN 2021.06.10

(71) 申请人 旗舰创业创新五公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 J·P·小凯西 D·A·贝里

T·F·布里格斯 L·巴克宾德

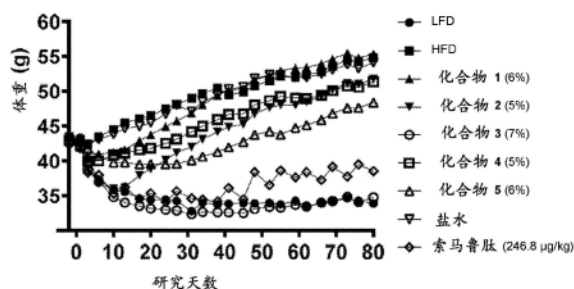
权利要求书4页 说明书33页 附图13页

(54) 发明名称

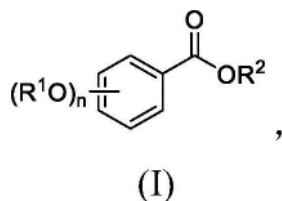
酰化活性剂及其用于治疗代谢障碍和非酒精性脂肪肝病的方法

(57) 摘要

本文披露了酰化活性剂(例如,酰化羟基苯甲酸)、含有它们的组合物、含有它们的单位剂型、以及它们例如用于治疗代谢障碍或非酒精性脂肪肝病或用于调节代谢标志物或非酒精性脂肪肝病标志物的方法。



1. 一种单位剂型, 该单位剂型包含至少0.5g具有式 (I) 的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中:

n是1、2、3、4、或5;

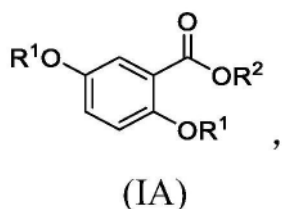
每个R¹独立地是H、烷基、或酰基; 并且

R²是H或烷基;

前提是该化合物包含至少一个脂肪酸酰基。

2. 如权利要求1所述的单位剂型, 其中n是2。

3. 如权利要求1所述的单位剂型, 其中该化合物是具有式 (IA) 的化合物:

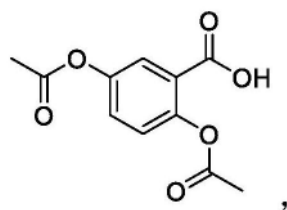


或其药学上可接受的盐。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的单位剂型, 其中每个R¹独立地是酰基。

5. 如权利要求4所述的单位剂型, 其中每个R¹独立地是短链脂肪酸酰基。

6. 如权利要求1所述的单位剂型, 其中该化合物是:



或其药学上可接受的盐。

7. 如权利要求1至6中任一项所述的单位剂型, 其中该单位剂型包含至少1g的活性剂。

8. 如权利要求1至6中任一项所述的单位剂型, 其中该单位剂型包含至少2g的该活性剂。

9. 如权利要求1至8中任一项所述的单位剂型, 其中该单位剂型包含10g或更少的该活性剂。

10. 如权利要求1至8中任一项所述的单位剂型, 其中该单位剂型包含9g或更少的该活性剂。

11. 如权利要求1至8中任一项所述的单位剂型, 其中该单位剂型包含8g或更少的该活性剂。

12. 如权利要求1至8中任一项所述的单位剂型, 其中该单位剂型包含7g或更少的该活性剂。

13. 如权利要求1至8中任一项所述的单位剂型, 其中该单位剂型包含6g或更少的该活

性剂。

14. 如权利要求1至8中任一项所述的单位剂型,其中该单位剂型包含5g或更少的该活性剂。

15. 如权利要求1至14中任一项所述的单位剂型,其中该单位剂型是食物添加剂单位剂型、药物单位剂型、或饮食补充剂单位剂型。

16. 如权利要求15所述的单位剂型,其中该单位剂型是作为一份食物产品的食物添加剂单位剂型。

17. 如权利要求15所述的单位剂型,其中该单位剂型是药物单位剂型。

18. 如权利要求15所述的单位剂型,其中该单位剂型是饮食补充剂单位剂型。

19. 一种调节代谢标志物或非酒精性脂肪肝病标志物的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的活性剂,其中该活性剂是酰化羟基苯甲酸、其药学上可接受的盐、或其酯。

20. 如权利要求19所述的方法,其中该方法用于调节代谢标志物。

21. 如权利要求19或20所述的方法,其中该代谢标志物是针对肥胖症障碍。

22. 如权利要求19或20所述的方法,其中该代谢标志物是针对II型糖尿病、前驱糖尿病、胰岛素抵抗、代谢综合征、高胆固醇血症、或高脂血症。

23. 如权利要求19所述的方法,其中该方法用于调节非酒精性脂肪肝病标志物。

24. 一种治疗代谢障碍或非酒精性脂肪肝病的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的活性剂,其中该活性剂是酰化羟基苯甲酸、或其药学上可接受的盐、或其酯。

25. 如权利要求24所述的方法,其中该方法用于治疗代谢障碍。

26. 如权利要求24或25所述的方法,其中该代谢障碍是肥胖症障碍。

27. 如权利要求24或25所述的方法,其中该代谢障碍是II型糖尿病、前驱糖尿病、胰岛素抵抗、代谢综合征、高胆固醇血症、或高脂血症。

28. 如权利要求24所述的方法,其中该方法用于治疗非酒精性脂肪肝病。

29. 如权利要求24或28所述的方法,其中该受试者患有或被诊断患有非酒精性脂肪性肝炎。

30. 如权利要求24、28、或29所述的方法,其中该方法治疗或减少肝纤维化。

31. 一种在有需要的受试者中改善葡萄糖或胰岛素耐量、降低胆固醇水平、降低血糖水平、或维持健康体重的方法,该方法包括向该受试者施用有效量的活性剂,其中该活性剂是酰化羟基苯甲酸、其药学上可接受的盐、或其酯。

32. 如权利要求31所述的方法,其中该方法改善葡萄糖耐量。

33. 如权利要求31所述的方法,其中该方法改善胰岛素耐量。

34. 如权利要求31所述的方法,其中该方法降低血糖水平。

35. 如权利要求34所述的方法,其中该血糖水平在该施用步骤之前是升高的。

36. 如权利要求31所述的方法,其中该方法降低胆固醇水平。

37. 如权利要求36所述的方法,其中该胆固醇水平是总胆固醇水平。

38. 如权利要求36所述的方法,其中该胆固醇水平是血清LDL水平。

39. 如权利要求31至38中任一项所述的方法,其中该受试者患有II型糖尿病、前驱糖尿病、胰岛素抵抗、代谢综合征、或高胆固醇血症或者有其风险。

40. 如权利要求19至39中任一项所述的方法,其中总脂肪百分比、细胞性肥胖、体质指数、体重增加率、腹部脂肪量、白色脂肪与棕色脂肪的比率、脂肪生成水平、或脂肪储存水平在该施用步骤后降低。

41. 如权利要求19至39中任一项所述的方法,其中总脂肪百分比、细胞性肥胖、体质指数、腹部脂肪量、或白色脂肪与棕色脂肪的比率在该施用步骤后降低。

42. 如权利要求19至41中任一项所述的方法,其中该受试者是超重的。

43. 如权利要求19至41中任一项所述的方法,其中该受试者患有肥胖症。

44. 如权利要求19至41中任一项所述的方法,其中该受试者患有严重肥胖症、病态肥胖症、或超级肥胖症。

45. 如权利要求19至41中任一项所述的方法,其中该受试者具有至少 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 的体质指数。

46. 如权利要求19至41中任一项所述的方法,其中该受试者具有至少 $28\text{kg}/\text{m}^2$ 的体质指数。

47. 如权利要求19至41中任一项所述的方法,其中该受试者具有至少 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的体质指数。

48. 如权利要求19至41中任一项所述的方法,其中该受试者具有至少 $35\text{kg}/\text{m}^2$ 的体质指数。

49. 如权利要求19至41中任一项所述的方法,其中该受试者具有至少 $45\text{kg}/\text{m}^2$ 的体质指数。

50. 如权利要求19至49中任一项所述的方法,其中在向该受试者施用该活性剂后胰岛素、GLP-1、或PYY的水平增加。

51. 如权利要求19至50中任一项所述的方法,其中在向该受试者施用该活性剂后血糖或血红蛋白A1c的水平降低。

52. 如权利要求19至51中任一项所述的方法,其中在向该受试者施用该活性剂后葡萄糖耐量增加。

53. 如权利要求19至52中任一项所述的方法,其中该方法使该受试者的血液中的丙氨酸转氨酶水平相对于该施用步骤之前该受试者的血液中的丙氨酸转氨酶水平降低至少1%。

54. 如权利要求19至53中任一项所述的方法,其中该方法使该受试者的血液中的天冬氨酸转氨酶水平相对于该施用步骤之前该受试者的血液中的天冬氨酸转氨酶水平降低至少1%。

55. 如权利要求19至54中任一项所述的方法,其中该方法使该受试者的肝重相对于该施用步骤之前该受试者的肝重降低至少1%。

56. 如权利要求19至55中任一项所述的方法,其中该受试者是人。

57. 如权利要求19至55中任一项所述的方法,其中该受试者是猫或狗。

58. 如权利要求19至57中任一项所述的方法,其中该方法包括向该受试者口服施用该活性剂。

59. 如权利要求58所述的方法,其中在向该受试者口服施用后,该活性剂在该受试者的胃肠道中是可裂解的。

60. 如权利要求19至59中任一项所述的方法, 其中在裂解后, 该活性剂释放至少一种脂肪酸。

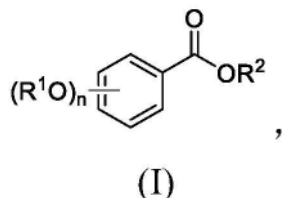
61. 如权利要求60所述的方法, 其中该脂肪酸是短链脂肪酸。

62. 如权利要求61所述的方法, 其中该短链脂肪酸是乙酸、丙酸、或丁酸。

63. 如权利要求62所述的方法, 其中该短链脂肪酸是乙酸。

64. 如权利要求19至63中任一项所述的方法, 其中该活性剂包括龙胆酸。

65. 如权利要求19至60中任一项所述的方法, 其中该活性剂是具有式 (I) 的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中:

n是1、2、3、4、或5;

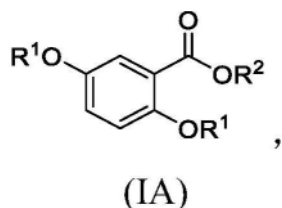
每个R¹独立地是H、烷基、或酰基; 并且

R²是H或烷基;

前提是该化合物包含至少一个脂肪酸酰基。

66. 如权利要求65所述的方法, 其中n是2。

67. 如权利要求65或66所述的方法, 其中该化合物是具有式 (IA) 的化合物:

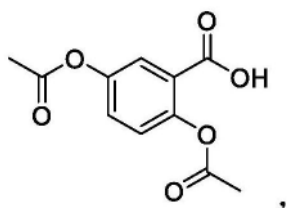


或其药学上可接受的盐。

68. 如权利要求65至67中任一项所述的方法, 其中每个R¹独立地是酰基。

69. 如权利要求68所述的方法, 其中每个R¹独立地是短链脂肪酸酰基。

70. 如权利要求69所述的方法, 其中该化合物是:



或其药学上可接受的盐。

酰化活性剂及其用于治疗代谢障碍和非酒精性脂肪肝病的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及化合物及其医学用途的方法。

背景技术

[0002] 肥胖症发病率的增加在西方世界已经达到流行病的程度,并且最近在发展中国家中也是如此。肥胖症与诸如心血管疾病和II型糖尿病等重大并存病相关联。虽然减肥手术是已知的肥胖症治疗方法,但这种治疗是昂贵且有风险的。药物干预典型地不太有效,并且经常与不良事件相关联。

[0003] 非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 是最常见的慢性肝病形式之一,在美国影响估计12%至25%的人。NAFLD的主要特征是肝脏中的脂肪积累(脂肪变性)。在NAFLD中,脂肪积累与过量饮酒不相关联。

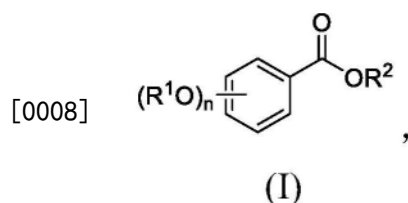
[0004] 非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 是NAFLD的晚期形式。NASH的特点是肝脏炎症,该肝脏炎症可能进展为瘢痕形成和不可逆的肝损伤。在其最严重的情况下,NASH可能进展为肝硬化和肝衰竭。

[0005] 需要可用于管理代谢障碍和/或治疗NAFLD和NASH的方法和组合物。

发明内容

[0006] 本发明提供了酰化羟基苯甲酸、其药学上可接受的盐及其酯,以及包含此类酰化羟基苯甲酸、其药学上可接受的盐、或其酯的药物组合物、饮食补充剂和食物产品。

[0007] 在一方面,本发明提供了一种单位剂型,该单位剂型包含至少0.5g具有式 (I) 的化合物:



[0009] 或其药学上可接受的盐,其中:

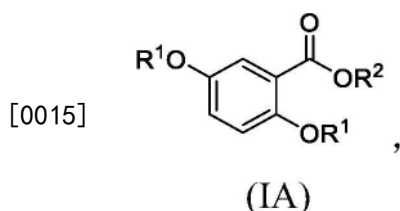
[0010] n是1、2、3、4、或5;

[0011] 每个R¹独立地是H、烷基、或酰基;并且

[0012] R²是H或烷基;

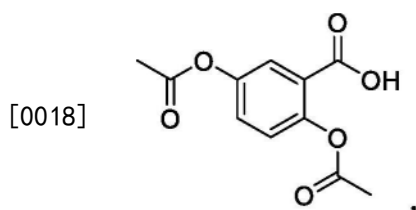
[0013] 前提是該化合物包含至少一个脂肪酸酰基。

[0014] 在一些实施例中,n是2。在一些实施例中,该化合物是具有式 (IA) 的化合物:



[0016] 或其药学上可接受的盐。

[0017] 在一些实施例中,每个R¹独立地是酰基。在一些实施例中,每个R¹独立地是短链脂肪酸酰基。在一些实施例中,该化合物是:



[0019] 或其药学上可接受的盐。

[0020] 在一些实施例中,该单位剂型包含至少1g (例如,至少2g) 的活性剂。在一些实施例中,该单位剂型包含10g或更少 (例如,9g或更少、8g或更少、7g或更少、6g或更少、或5g或更少) 的该活性剂。在一些实施例中,该单位剂型包含0.5至10g (例如,1至10g、2至10g、3至10g、4至10g、5至10g、6至10g、7至10g、8至10g、9至10g、0.5至9g、1至9g、2至9g、3至9g、4至9g、5至9g、6至9g、7至9g、8至9g、0.5至8g、1至8g、2至8g、3至8g、4至8g、5至8g、6至8g、7至8g、0.5至7g、1至7g、2至7g、3至7g、4至7g、5至7g、6至7g、0.5至6g、1至6g、2至6g、3至6g、4至6g、5至6g、0.5至5g、1至5g、2至5g、3至5g、4至5g、0.5至4g、1至4g、2至4g、3至4g、0.5至3g、1至3g、2至3g、0.5至2g、1至2g、或0.5至1g) 的该活性剂。

[0021] 在一些实施例中,该单位剂型是食物添加剂单位剂型、药物单位剂型、或饮食补充剂单位剂型。在一些实施例中,该单位剂型是作为一份食物产品的食物添加剂单位剂型。在一些实施例中,该单位剂型是药物单位剂型。在一些实施例中,该单位剂型是饮食补充剂单位剂型。

[0022] 在另一方面,本发明提供了一种调节代谢标志物或非酒精性脂肪肝病标志物的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的活性剂,其中该活性剂是酰化羟基苯甲酸、其药学上可接受的盐、或其酯。

[0023] 在一些实施例中,该方法用于调节代谢标志物。在一些实施例中,该代谢标志物是针对肥胖症障碍。在一些实施例中,该代谢标志物是针对II型糖尿病、前驱糖尿病、胰岛素抵抗、代谢综合征、高胆固醇血症、或高脂血症。

[0024] 在一些实施例中,该方法用于调节非酒精性脂肪肝病标志物。

[0025] 在另一方面,本发明提供了一种治疗代谢障碍或非酒精性脂肪肝病的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的活性剂,其中该活性剂是酰化羟基苯甲酸、或其药学上可接受的盐、或其酯。

[0026] 在一些实施例中,该方法用于治疗代谢障碍。在一些实施例中,该代谢障碍是肥胖症障碍。在一些实施例中,该代谢障碍是II型糖尿病、前驱糖尿病、胰岛素抵抗、代谢综合征、高胆固醇血症、或高脂血症。

[0027] 在一些实施例中,该方法用于治疗非酒精性脂肪肝病。在一些实施例中,该受试者患有或被诊断患有非酒精性脂肪性肝炎。

[0028] 在一些实施例中,该方法治疗或减少肝纤维化。

[0029] 在另一方面,本发明提供了一种在有需要的受试者中改善葡萄糖或胰岛素耐量、降低胆固醇水平、降低血糖水平、或维持健康体重的方法,该方法包括向该受试者施用有效量的活性剂,其中该活性剂是酰化羟基苯甲酸、其药学上可接受的盐、或其酯。

[0030] 在一些实施例中,该受试者患有II型糖尿病、前驱糖尿病、胰岛素抵抗、代谢综合征、或高胆固醇血症。

[0031] 在一些实施例中,该方法改善葡萄糖耐量。在一些实施例中,该方法改善胰岛素耐量。在一些实施例中,该方法降低血糖水平(例如,在该施用步骤之前血糖水平升高)。在一些实施例中,该方法降低胆固醇水平。在一些实施例中,该方法维持健康体重。在一些实施例中,该受试者在该施用步骤之前具有25或更大的BMI。在一些实施例中,该受试者在该施用步骤之后具有小于25的BMI。

[0032] 在一些实施例中,该胆固醇水平是总血胆固醇水平。在一些实施例中,该受试者在该施用步骤之前具有240mg/dL或更大的总血胆固醇水平。在一些实施例中,该受试者在该施用步骤之后具有小于240mg/dL(例如,小于200mg/dL)的总血胆固醇水平。在一些实施例中,该胆固醇水平是血清LDL水平。在一些实施例中,该受试者在该施用步骤之前具有160mg/dL或更大的血清LDL水平。在一些实施例中,该受试者在该施用步骤之后具有小于160mg/dL(例如,小于130mg/dL)的血清LDL水平。

[0033] 在一些实施例中,总脂肪百分比、细胞性肥胖、体质指数、体重增加率、腹部脂肪量、白色脂肪与棕色脂肪的比率、脂肪生成水平、或脂肪储存水平在该施用步骤后降低。在一些实施例中,总脂肪百分比、细胞性肥胖、体质指数、腹部脂肪量、或白色脂肪与棕色脂肪的比率在该施用步骤后降低。

[0034] 在一些实施例中,该受试者是超重的。在一些实施例中,该受试者患有肥胖症。在一些实施例中,该受试者患有严重肥胖症、病态肥胖症、或超级肥胖症。在一些实施例中,该受试者具有至少25kg/m²的体质指数。在一些实施例中,该受试者具有至少28kg/m²的体质指数。在一些实施例中,该受试者具有至少30kg/m²的体质指数。在一些实施例中,该受试者具有至少35kg/m²的体质指数。在一些实施例中,该受试者具有至少45kg/m²的体质指数。

[0035] 在一些实施例中,在向该受试者施用该活性剂后胰岛素、GLP-1、或PYY的水平增加。在一些实施例中,在向该受试者施用该活性剂后血糖或血红蛋白A1c的水平降低。在一些实施例中,在向该受试者施用该活性剂后葡萄糖耐量增加。

[0036] 在一些实施例中,该方法使该受试者的血液中的丙氨酸转氨酶水平相对于该施用步骤之前该受试者的血液中的丙氨酸转氨酶水平降低至少1%。在一些实施例中,该方法使该受试者的血液中的天冬氨酸转氨酶水平相对于该施用步骤之前该受试者的血液中的天冬氨酸转氨酶水平降低至少1%。在一些实施例中,该方法使该受试者的肝重相对于该施用步骤之前该受试者的肝重降低至少1%。

[0037] 在一些实施例中,该受试者是人。在一些实施例中,该受试者是猫或狗。

[0038] 在一些实施例中,该方法包括向该受试者口服施用该活性剂。

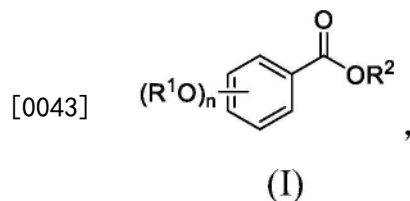
[0039] 在一些实施例中,在向该受试者口服施用后,该活性剂在该受试者的胃肠道中是

可裂解的。在一些实施例中，在裂解后，该活性剂释放至少一种脂肪酸。

[0040] 在一些实施例中，该脂肪酸是短链脂肪酸。在一些实施例中，该短链脂肪酸是乙酸、丙酸、或丁酸。在一些实施例中，该短链脂肪酸是乙酸。

[0041] 在一些实施例中，该活性剂包括龙胆酸。

[0042] 在一些实施例中，该活性剂是具有式 (I) 的化合物：



[0044] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0045] n是1、2、3、4、或5；

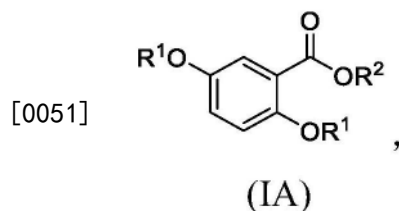
[0046] 每个R¹独立地是H、烷基、或酰基；并且

[0047] R²是H或烷基；

[0048] 前提是该化合物包含至少一个脂肪酸酰基。

[0049] 在一些实施例中，n是2。

[0050] 在一些实施例中，该化合物是具有式 (IA) 的化合物：

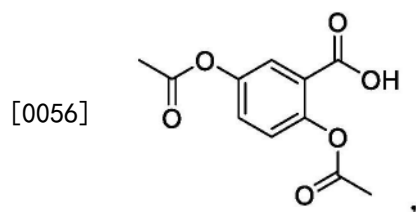


[0052] 或其药学上可接受的盐。

[0053] 在一些实施例中，每个R¹独立地是酰基。

[0054] 在一些实施例中，每个R¹独立地是短链脂肪酸酰基。

[0055] 在一些实施例中，该化合物是：



[0057] 或其药学上可接受的盐。

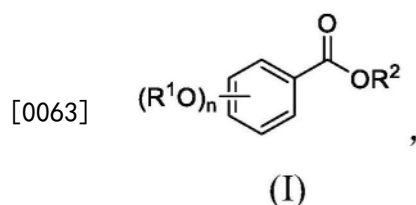
[0058] 在本发明的任何方法的一些实施例中，该活性剂以至少1g (例如，至少2g) 该活性剂的剂量施用。在一些实施例中，该活性剂以10g或更少 (例如，9g或更少、8g或更少、7g或更少、6g或更少、或5g或更少) 该活性剂的剂量施用。在一些实施例中，该活性剂以0.5至10g (例如，1至10g、2至10g、3至10g、4至10g、5至10g、6至10g、7至10g、8至10g、9至10g、0.5至9g、1至9g、2至9g、3至9g、4至9g、5至9g、6至9g、7至9g、8至9g、0.5至8g、1至8g、2至8g、3至8g、4至8g、5至8g、6至8g、7至8g、0.5至7g、1至7g、2至7g、3至7g、4至7g、5至7g、6至7g、0.5至6g、1至6g、2至6g、3至6g、4至6g、5至6g、0.5至5g、1至5g、2至5g、3至5g、4至5g、0.5至4g、1至4g、2至4g、3至4g、0.5至3g、1至3g、2至3g、0.5至2g、1至2g、或0.5至1g) 该活性剂的剂量施用。

[0059] 定义

[0060] 如本文所用,术语“酰基”表示具有式-C(O)-R的化学取代基,其中R是烷基、烯基、芳基、芳基烷基、环烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、或杂芳基烷基;或者R与-C(O)-组合形成脂肪酸酰基。任选取代的酰基是任选地如本文针对每个基团R所述取代的酰基。酰基的非限制性实例包括脂肪酸酰基(例如,短链脂肪酸酰基,例如乙酰基)。

[0061] 如本文所用,术语“酰化活性剂”表示包括通过一个或多个酯键连接的两种或更多种试剂的化合物。酰化活性剂的非限制性实例包括酰化羟基苯甲酸。

[0062] 如本文所用,术语“酰化羟基苯甲酸”表示具有式(I)的化合物:



[0064] 或其药学上可接受的盐,

[0065] 其中

[0066] n是1、2、3、4、或5;

[0067] 每个R¹独立地是H、烷基、或酰基;并且

[0068] R²是H或烷基;

[0069] 前提是该化合物包含至少一个酰基(例如,脂肪酸酰基)。

[0070] 酰化羟基苯甲酸的非限制性实例包括龙胆酸,其中一个或两个酚羟基独立地被酰基取代。

[0071] 如本文所用,术语“酰氧基”表示具有式-OR的化学取代基,其中R是酰基。任选取代的酰氧基是任选地如本文针对酰基所述取代的酰氧基。

[0072] 如本文所用,术语“醇氧原子”是指二价氧原子,其中该醇氧原子的一个化合价与第一个碳原子键合,并且另一个化合价与第二个碳原子键合,其中该第一个碳原子是sp³-杂化碳原子,并且该第二个碳原子是sp³-杂化碳原子或羰基基团的sp²-杂化碳原子。

[0073] 如本文所用,术语“烷酰基”表示具有式-C(O)-R的化学取代基,其中R是烷基。任选取代的烷酰基是任选地如本文针对烷基所述取代的烷酰基。

[0074] 如本文所用,术语“烷氧基”表示具有式-OR的化学取代基,其中除非另外规定,否则R是C₁₋₆烷基基团。任选取代的烷氧基是任选地如本文针对烷基定义取代的烷氧基基团。

[0075] 如本文所用,术语“烯基”表示含有一个、两个、或三个碳-碳双键的非环状单价直链或支链烃基团。除非另外规定,否则烯基在未取代时具有从2至22个碳。在某些优选实施例中,烯基在未取代时具有从2至12个碳原子(例如,1至8个碳)。烯基基团的非限制性实例包括乙烯基、丙-1-烯基、丙-2-烯基、1-甲基乙烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、1-甲基丙-1-烯基、2-甲基丙-1-烯基、和1-甲基丙-2-烯基。烯基基团可以任选地如本文针对烷基定义取代。

[0076] 如本文所用,术语“烷基”是指非环状直链或支链饱和烃基团,除非另外规定,否则其在未取代时具有从1至22个碳(例如,1至20个碳)。在某些优选实施例中,烷基在未取代时具有从1至12个碳(例如,1至8个碳)。烷基基团通过以下例示:甲基;乙基;正丙基和异丙基;

正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；新戊基等，并且在化合价允许的情况下可以被一个、两个、三个、或在具有两个碳或更多碳的烷基基团的情况下四个或更多个取代基任选取代，这些取代基独立地选自下组，该组由以下组成：烷氧基；酰氧基；烷基亚磺酰基；烷基亚硫酸基；烷基磺酰基；氨基；芳基；芳氧基；叠氮基；环烷基；环烷氧基；卤代基；杂环基；杂芳基；杂环基烷基；杂芳基烷基；杂环基氧基；杂芳氧基；羟基；硝基；硫代烷基；硫代烯基；硫代芳基；硫醇；甲硅烷基；氰基；氧代基(=O)；硫代基(=S)；和亚氨基(=NR')，其中R'是H、烷基、芳基、或杂环基。取代基中的每一个本身可以是未取代的，或者在化合价允许的情况下针对每个相应基团被一个或多个本文定义的未取代的取代基取代。

[0077] 如本文所用，术语“烷基亚磺酰基”表示具有式-S-(烷基)的基团。任选取代的烷基亚磺酰基是任选地如本文针对烷基所述取代的烷基亚磺酰基。

[0078] 如本文所用，术语“烷基亚硫酸基”表示具有式-S(O)-(烷基)的基团。任选取代的烷基亚硫酸基是任选地如本文针对烷基所述取代的烷基亚硫酸基。

[0079] 如本文所用，术语“烷基磺酰基”表示具有式-S(O)₂-(烷基)的基团。任选取代的烷基磺酰基是任选地如本文针对烷基所述取代的烷基磺酰基。

[0080] 如本文所用，术语“芳基”表示具有一个或两个芳环的单环、双环、或多环碳环系统。芳基基团可以包含从6至10个碳原子。未取代的碳环芳基基团内的所有原子是碳原子。碳环芳基基团的非限制性实例包括苯基、萘基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基、茕基、茕满基、茕基等。芳基基团可以是未取代的或被一个、两个、三个、四个、或五个取代基取代，这些取代基独立地选自下组，该组由以下组成：烷基；烯基；烷氧基；酰氧基；氨基；芳基；芳氧基；叠氮基；环烷基；环烷氧基；卤代基；杂环基；杂芳基；杂环基烷基；杂芳基烷基；杂环基氧基；杂芳氧基；羟基；硝基；硫代烷基；硫代烯基；硫代芳基；硫醇；甲硅烷基；和氰基。取代基中的每一个本身可以是未取代的，或者针对每个相应基团被一个或多个本文定义的未取代的取代基取代。

[0081] 如本文所用，术语“芳基烷基”表示被芳基基团取代的烷基基团。任选取代的芳基烷基是芳基烷基，其中芳基和烷基部分可以被任选取代如本文所述的个体基团。

[0082] 如本文所用，术语“芳氧基”表示基团-OR，其中R是芳基。芳氧基可以是任选取代的芳氧基。任选取代的芳氧基是任选地如本文针对芳基所述取代的芳氧基。

[0083] 如本文所用，术语“羰基”是指二价基团-C(O)-。

[0084] 如本文所用，术语“羧酸”表示基团-COOH或其药学上可接受的盐。

[0085] 如本文所用，表述“C_{x-y}”指示在该表述之后紧跟其名称的基团，在未取代时，含有总计从x至y个碳原子。如果该基团是复合基团(例如，芳基烷基)，则C_{x-y}指示在该表述之后紧跟其名称的部分，在未取代时，含有总计从x至y个碳原子。例如，(C₆₋₁₀-芳基)-C₁₋₆-烷基是一个基团，其中芳基部分在未取代时含有总计从6至10个碳原子，并且烷基部分在未取代时含有总计从1至6个碳原子。

[0086] 如本文所用，除非另外规定，否则术语“环烷基”是指具有从三至十个碳的环状烷基基团(例如，C₃-C₁₀环烷基)。环烷基基团可以是单环的或双环的。双环环烷基基团可以是双环[p.q.0]烷基类型，其中p和q中的每一个独立地是1、2、3、4、5、6、或7，前提是p和q的总和是2、3、4、5、6、7、或8。替代性地，双环环烷基基团可以包括桥接环烷基结构，例如双环[p.q.r]烷基，其中r是1、2、或3，p和q中的每一个独立地是1、2、3、4、5、或6，前提是p、q、和r

的总和是3、4、5、6、7、或8。环烷基基团可以是螺环基团,例如螺[p.q]烷基,其中p和q中的每一个独立地是2、3、4、5、6、或7,前提是p和q的总和是4、5、6、7、8、或9。环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、1-双环[2.2.1.]庚基、2-双环[2.2.1.]庚基、5-双环[2.2.1.]庚基、7-双环[2.2.1.]庚基、和十氢萘基。环烷基基团可以是未取代的或被一个、两个、三个、四个、或五个取代基取代(例如,任选取代的环烷基),这些取代基独立地选自下组,该组由以下组成:烷基;烯基;烷氧基;酰氧基;烷基亚磺酰基;烷基亚硫酸基;烷基磺酰基;氨基;芳基;芳氧基;叠氮基;环烷基;环烷氧基;卤代基;杂环基;杂芳基;杂环基烷基;杂芳基烷基;杂环基氧基;杂芳氧基;羟基;硝基;硫代烷基;硫代烯基;硫代芳基;硫醇;甲硅烷基;氰基;氧代基(=O);硫代基(=S);亚氨基(=NR'),其中R'是H、烷基、芳基、或杂环基。取代基中的每一个本身可以是未取代的,或者针对每个相应基团被一个或多个本文定义的未取代的取代基取代。

[0087] 如本文所用,术语“环烷氧基”表示基团-OR,其中R是环烷基。任选取代的环烷氧基是任选地如本文针对环烷基所述取代的环烷氧基。

[0088] 如本文所用,术语“升高的血糖水平”是指受试者(例如,患有II型糖尿病、前驱糖尿病、或胰岛素抵抗的受试者)的空腹血糖水平高于130mg/dL或餐后两小时受试者(例如,患有II型糖尿病、前驱糖尿病、或胰岛素抵抗的受试者)的血糖水平高于180mg/dL。替代性地,术语“升高的血糖水平”可以是指对于未患II型糖尿病、前驱糖尿病、或胰岛素抵抗的受试者,空腹血糖水平高于100mg/dL。替代性地,术语“升高的血糖水平”可以是指对于未患II型糖尿病、前驱糖尿病、或胰岛素抵抗的受试者,餐后两小时空腹血糖水平高于140mg/dL。70mg/dL至130mg/dL的空腹血糖水平被认为是受试者(例如,患有II型糖尿病、前驱糖尿病、或胰岛素抵抗的受试者)的正常空腹血糖水平。70mg/dL至100mg/dL的空腹血糖水平被认为是未患II型糖尿病、前驱糖尿病、或胰岛素抵抗的受试者的正常空腹血糖水平。血糖水平可以使用本领域已知的方法进行测量。

[0089] 如本文所用,术语“酯键”是指醇或酚氧原子与进一步与碳原子键合的羰基基团之间的共价键。

[0090] 如本文所用,术语“脂肪酸”是指短链脂肪酸、中链脂肪酸、长链脂肪酸、极长链脂肪酸、或其不饱和类似物、或其苯基取代类似物。短链脂肪酸含有从1至6个碳原子,中链脂肪酸含有从7至13个碳原子,并且长链脂肪酸含有从14至22个碳原子。脂肪酸可以是饱和的或不饱和的。不饱和脂肪酸包含1、2、3、4、5、或6个碳-碳双键。优选地,不饱和脂肪酸中的碳-碳双键具有Z立体化学。

[0091] 如本文所用,术语“脂肪酸酰基”是指其中羟基基团被化合价替代的脂肪酸。

[0092] 如本文所用,术语“脂肪酸酰氧基”是指基团-OR,其中R是脂肪酸酰基。

[0093] 如本文所用,术语“卤素”表示选自溴、氯、碘、和氟的卤素。

[0094] 如本文所用,术语“健康体重”是指被认为是正常体重范围的体质指数(BMI)范围。例如,世界卫生组织和美国疾控中心认为18.5kg/m²至小于25kg/m²的BMI范围是人类的正常体重范围。世界卫生组织和美国疾控中心认为对于人类,25kg/m²至小于30kg/m²的BMI范围是“超重”并且30kg/m²或更高的BMI范围是“肥胖”。超重的人是具有25kg/m²至小于30kg/m²的BMI的人。肥胖的人是具有30kg/m²或更高的BMI的人。

[0095] 如本文所用,术语“杂芳基”表示单环5元、6元、7元、或8元环系统,或稠合或桥接双

环、三环、或四环环系统；该环系统含有一个、两个、三个、或四个独立地选自氮、氧、和硫组成的组的杂原子；并且这些环中的至少一个是芳环。杂芳基基团的非限制性实例包括苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、呋喃基、咪唑基、吡咯基、异吡唑基、异噻啉基、异噻唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁唑基、嘌呤基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、喹啉基、噻二唑基（例如，1,3,4-噻二唑）、噻唑基、噻吩基、三唑基、四唑基、二氢吡咯基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。术语双环、三环、和四环杂芳基包括至少一个具有至少一个如上所述的杂原子的环和至少一个芳环。例如，具有至少一个杂原子的环可以与一个、两个、或三个碳环稠合，例如芳基环、环己烷环、环己烯环、环戊烷环、环戊烯环、或另一个单环杂环。稠合杂芳基的实例包括1,2,3,5,8,8a-六氢中氮茛；2,3-二氢苯并呋喃；2,3-二氢吡咯；和2,3-二氢苯并噻吩。杂芳基可以任选地被一个、两个、三个、四个、或五个取代基取代，这些取代基独立地选自下组，该组由以下组成：烷基；烯基；烷氧基；酰氧基；芳氧基；烷基亚磺酰基；烷基亚硫酰基；烷基磺酰基；氨基；芳基烷氧基；环烷基；环烷氧基；卤素；杂环基；杂环基烷基；杂芳基；杂芳基烷基；杂环基氧基；杂芳氧基；羟基；硝基；硫代烷基；硫代烯基；硫代芳基；硫醇；氰基；=O；-NR₂，其中每个R独立地是氢、烷基、酰基、芳基、芳基烷基、环烷基、杂环基、或杂芳基；-COOR^A，其中R^A是氢、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、杂环基、或杂芳基；以及-CON(R^B)₂，其中每个R^B独立地是氢、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、杂环基、或杂芳基。取代基中的每一个本身可以是未取代的，或者针对每个相应基团被一个或多个本文定义的未取代的取代基取代。

[0096] 如本文所用，术语“杂芳基烷基”表示被杂芳基基团取代的烷基基团。任选取代的杂芳基烷基的杂芳基和烷基部分任选地如分别针对杂芳基和烷基所述取代。

[0097] 如本文所用，术语“杂芳氧基”是指结构-OR，其中R是杂芳基。杂芳氧基可以任选地如针对杂芳基所定义取代。

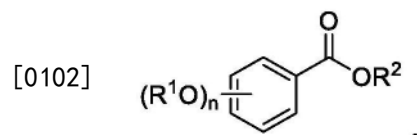
[0098] 如本文所用，除非另外规定，否则术语“杂环基”表示具有稠合或桥接的4元、5元、6元、7元、或8元环的单环、双环、三环、或四环非芳环系统，该环系统含有一个、两个、三个、或四个独立地选自氮、氧、和硫组成的组的杂原子。非芳族5元杂环基具有0或1个双键，非芳族6元和7元杂环基基团具有0至2个双键，并且非芳族8元杂环基基团具有0至2个双键和/或0或1个碳-碳三键。除非另外规定，否则杂环基基团具有1至16个碳原子的碳数。某些杂环基基团可以具有高达9个碳原子的碳数。非芳族杂环基基团包括吡咯啉基、吡咯烷基、吡啶基、吡啶烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、哒嗪基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡喃基、二氢吡喃基、二噻唑基等。术语“杂环基”还表示具有桥接多环结构的杂环化合物，其中一个或多个碳和/或杂原子桥接单环的两个非相邻成员，例如奎宁环、托品烷、或二氮杂-双环[2.2.2]辛烷。术语“杂环基”包括双环、三环、和四环基团，其中以上杂环中的任一个与一个、两个、或三个碳环稠合，例如环己烷环、环己烯环、环戊烷环、环戊烯环、或另一个杂环。稠合杂环基的实例包括1,2,3,5,8,8a-六氢中氮茛；2,3-二氢苯并呋喃；2,3-二氢吡咯；和2,3-二氢苯并噻吩。杂环基基团可以是未取代的或被一个、两个、三个、四个或五个取代基取代，这些取代基独立地选自下组，该组由以下组成：烷基；烯基；烷氧基；酰氧基；烷基亚磺酰基；烷基亚硫酰基；烷基磺酰基；芳氧基；氨基；芳基烷氧基；环烷基；环烷氧基；卤素；杂环基；杂环基烷基；杂芳基；杂芳基烷基；杂环基氧基；杂芳氧基；羟

基;硝基;硫代烷基;硫代烯基;硫代芳基;硫醇;氰基; $=O$; $=S$; $-NR_2$, 其中每个R独立地是氢、烷基、酰基、芳基、芳基烷基、环烷基、杂环基、或杂芳基; $-COOR^A$, 其中 R^A 是氢、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、杂环基、或杂芳基; 以及 $-CON(R^B)_2$, 其中每个 R^B 独立地是氢、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、杂环基、或杂芳基。

[0099] 如本文所用, 术语“杂环基烷基”表示被杂环基基团取代的烷基基团。任选取代的杂环基烷基的杂环基和烷基部分任选地如分别针对杂环基和烷基所述取代。

[0100] 如本文所用, 术语“杂环基氧基”是指结构-OR, 其中R是杂环基。杂环基氧基可以任选地如针对杂环基所述取代。

[0101] 如本文所用, 术语“羟基苯甲酸”表示具有以下结构的化合物:



[0103] 或其药学上可接受的盐,

[0104] 其中

[0105] n是1、2、3、4、或5;

[0106] 每个 R^1 独立地是H或烷基; 并且

[0107] R^2 是H或烷基。

[0108] 羟基苯甲酸的非限制性实例包括龙胆酸。当 R^2 是烷基时, 该化合物是“酯”。

[0109] 如本文可互换使用的术语“羟基(hydroxyl)”和“羟基(hydroxy)”表示-OH。被酰基取代的羟基是酰氧基。被保护的羟基是羟基, 其中氢原子被O-保护基团替代。

[0110] 如本文所用, 术语“代谢标志物”是指存在、不存在代谢障碍或存在代谢障碍风险的可观察指标。代谢标志物的水平可能与肥胖状态直接相关或反向相关。代谢标志物的非限制性实例是总脂肪百分比、细胞性肥胖、体重增加率、腹部脂肪量、皮下脂肪量、腹股沟脂肪量、附睾脂肪量、白色脂肪与棕色脂肪的比率、胆固醇[例如, 高密度脂蛋白(HDL)或低密度脂蛋白(LDL)]水平、以及甘油三酯水平。在一些实施例中, 代谢标志物是总脂肪百分比、细胞性肥胖、体重增加率、腹部脂肪量、白色脂肪与棕色脂肪的比率、胆固醇[例如, 高密度脂蛋白(HDL)或低密度脂蛋白(LDL)]水平、以及甘油三酯水平。总脂肪百分比可以使用体质指数来评估。腹部脂肪可以通过测量腰围来评估。白色脂肪与棕色脂肪的比率可以通过以下来评估: 例如使用Chen等人, Nat. Commun. [自然通讯], 7:11420中所述的技术和方法, 测量miRNA-92a水平; 例如使用Gerngroß等人, J. Nucl. Med. [核医学杂志], 58:1104-1110, 2017中所述的技术和方法, 进行 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描/计算机断层扫描; 例如使用Chen等人, J. Nucl. Med. [核医学杂志], 54:1584-1587, 2013中所述的技术和方法, 进行磁共振成像。

[0111] 如本文所用, 术语“调节”是指使用本领域已知的针对这种测量的技术和方法测量的受试者中标志物水平的可观察变化。调节受试者的标志物水平可能导致相对于施用之前变化至少1% (例如, 相对于施用之前变化至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或至少98%或更多; 例如, 相对于施用之前变化高达100%)。在一些实施例中, 调节增加了受试者的标志物水平。增加受试者的标志物水平可能导致相对于施用之前增加至少1% (例如, 相对于施用之

前增加至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或至少98%或更多；例如，相对于施用之前增加高达100%）。在其他实施例中，调节降低了受试者的标志物水平。降低受试者的标志物水平可能导致相对于施用之前降低至少1%（例如，相对于施用之前降低至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或至少98%或更多；例如，相对于施用之前降低高达100%）。在实施例中，在施用本文所述的组合物的步骤后，受试者的参数增加或降低（或减少），增加或降低可能在施用后一段时间内（例如，6小时、24小时、3天、1周或更长时间内）发生和/或可检测到，并且可能在一次或多次施用后发生和/或可检测到（例如，在2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多次施用后，例如，作为受试者给药方案的一部分）。

[0112] 如本文所用，术语“非酒精性脂肪疾病标志物”表示存在或不存在非酒精性脂肪疾病（例如，非酒精性脂肪性肝炎）的可观察指标。非酒精性脂肪疾病标志物的水平可能与非酒精性脂肪疾病状态直接相关或反向相关。非酒精性脂肪疾病标志物的非限制性实例是丙氨酸转氨酶水平（ALT）、天冬氨酸转氨酶水平（AST）、 γ -谷氨酰基转移酶水平、肝重、和纤维化标志物。丙氨酸转氨酶水平、天冬氨酸转氨酶水平、 γ -谷氨酰基转移酶水平、和纤维化标志物可以使用本领域已知的方法在来自受试者的血液样品中测量。非酒精性脂肪疾病标志物可以使用非侵入性测试、成像方法、和活检来评估。肝纤维化可以通过肝活检进行侵入性评估，或者替代性地通过非侵入性方法进行评估，例如血清标志物的综合评分/算法（Fibrotest、Hepatscore、Fibromet、FIB-4评分、NAFLD纤维化评分）或成像技术，包括瞬时弹性成像、磁共振弹性成像、声辐射力脉冲、和超声检查（Almpanis, Z., *Annals of Gastroenterology* [胃肠外科年鉴], 29:1-9, 2016）。BAAT是一种总体临床评分，其可以用于鉴定将从肝活检中受益的受试者，以评估受试者的非酒精性脂肪肝病（例如，非酒精性脂肪性肝炎）。BAAT结合了体质指数、年龄、ALT、和血清甘油三酯。另外，声辐射力脉冲可以用于测量肝硬度，其与纤维化评分相关。磁共振成像（MRI）也用于鉴定肝密度和肝脂肪分数；肝硬度可以通过MR弹性成像来测量（Neuman等人, *J. Pharm. Pharm. Sci.* [药学与药物科学杂志], 19:8-24, 2016）。

[0113] 如本文所用，术语“氧代基”表示二价氧原子（例如，氧代基的结构可以显示为=O）。

[0114] 如本文所用，术语“药物组合物”表示含有本文所述的化合物、与药学上可接受的赋形剂一起配制并且经政府监管机构批准作为治疗哺乳动物的疾病的治疗方案的一部分制造或销售的组合物。例如，药物组合物可以配制用于以单位剂型（例如，片剂、胶囊、囊片、胶囊锭（gelcap）、或糖浆）的口服施用；用于局部施用（例如，作为膏剂、凝胶、洗剂、或软膏剂）；用于静脉内施用（例如，作为不含颗粒性栓子的无菌溶液，并且在适合静脉内使用的溶剂系统中）；或呈本文所述的任何其他配制品。

[0115] 如本文所用，术语“药学上可接受的盐”表示在正确医学判断的范围内适用于与人类和动物的组织接触而无过多毒性、刺激、过敏反应等，并且与合理益处/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如，药学上可接受的盐描述于：Berge等人, *J. Pharmaceutical Sciences* [药物科学杂志] 66:1-19, 1977和 *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* [药学盐：特性、选择和使用], (P.H. Stahl和C.G. Wermuth编), Wiley-VCH [威利-VCH出版社], 2008中。盐可以在本文所述的化合物的最终分离和纯化

过程中原位制备,或通过使游离碱基与合适的有机酸反应单独制备。代表性酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等,以及无毒的铵、季铵和胺阳离子,包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。

[0116] 如本文所用,术语“酚氧原子”是指化合物的结构内的二价氧原子,其中该酚氧原子的一个化合价与第一个碳原子键合,并且另一个化合价与第二个碳原子键合,其中该第一个碳原子是苯环内的 sp^2 -杂化碳原子,并且该第二个碳原子是 sp^3 -杂化碳原子或 sp^2 -杂化碳原子。

[0117] 如本文所用,术语“保护基团”表示旨在保护羟基、氨基、或羰基免于参与化学合成过程中的一个或多个不希望的反应的基团。如本文所用,术语“O-保护基团”表示旨在保护羟基或羰基基团免于参与化学合成过程中的一个或多个不希望的反应的基团。如本文所用,术语“N-保护基团”表示旨在保护含氮(例如,氨基或肼)基团免于参与化学合成过程中的一个或多个不希望的反应的基团。通常使用的O-保护基团和N-保护基团披露于Greene, “Protective Groups in Organic Synthesis[有机合成中的保护基团]”,第3版(John Wiley&Sons[约翰威利父子出版公司],New York[纽约],1999)中,该文献通过援引并入本文。示例性O-保护基团和N-保护基团包括烷酰基基团、芳酰基基团、或氨基甲酰基基团,诸如甲酰基、乙酰基、丙酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻苯二甲酰基、邻-硝基苯氧基乙酰基、 α -氯丁酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三-异丙基甲硅烷基氧基甲基、4,4'-二甲氧基三苯甲基、异丁酰基、苯氧基乙酰基、4-异丙基苯氧基乙酰基、二甲基亚胺甲基氨基、以及4-硝基苯甲酰基。

[0118] 保护含羰基的基团的示例性O-保护基团包括但不限于:缩醛、酰基、1,3-二硫烷、1,3-二噁烷、1,3-二氧代戊环、和1,3-二硫烷。

[0119] 其他O-保护基团包括但不限于:经取代的烷基、芳基、和芳基-烷基醚(例如,三苯甲基;甲硫基甲基;甲氧基甲基;苄氧基甲基;硅氧基甲基;2,2,2,-三氯乙氧基甲基;四氢吡喃基;四氢呋喃基;乙氧基乙基;1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]乙基;2-三甲基甲硅烷基乙基;叔丁基醚;对氯苯基,对甲氧基苯基,对硝基苯基,苄基,对甲氧基苄基和硝基苄基);甲硅烷基醚(例如,三甲基甲硅烷基;三乙基甲硅烷基;三异丙基甲硅烷基;二甲基异丙基甲硅烷基;叔丁基二甲基甲硅烷基;叔丁基二苯基甲硅烷基;三苄基甲硅烷基;三苯基甲硅烷基;和二苯基甲硅烷基);碳酸(例如,甲基,甲氧基甲基,9-苄基甲基;乙基;2,2,2-三氯乙基;2-(三甲基甲硅烷基)乙基;乙烯基,烯丙基,硝基苯基;苄基;甲氧基苄基;3,4-二甲氧基苄基;和硝基苄基)。

[0120] 其他N-保护基团包括但不限于:手性助剂,诸如受保护的或非受保护的D、L或D、L-

氨基酸,诸如丙氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸等;含磺酰基的基团,诸如苯磺酰基、对甲苯磺酰基等;氨基甲酸酯形成基团,诸如苄氧基羰基、对氯苄氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基、对硝基苄氧基羰基、2-硝基苄氧基羰基、对溴苄氧基羰基、3,4-二甲氧基苄氧基羰基、3,5-二甲氧基苄氧基羰基、2,4-二甲氧基苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧基羰基、3,4,5-三甲氧基苄氧基羰基、1-(对联苯基)-1-甲基乙氧基羰基、 α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苄氧基羰基、苯羟基羰基、叔丁氧基羰基、二异丙基甲氧基羰基、异丙氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、烯丙氧基羰基、2,2,2,-三氯乙氧基羰基、苯氧基羰基、4-硝基苯氧基羰基、苄基-9-甲氧基羰基、环戊氧基羰基、金刚烷氧基羰基、环己氧基羰基、苯硫基羰基等芳基-烷基基团诸如苄基、三苯甲基、苄氧基甲基等以及甲硅烷基基团,诸如三甲基甲硅烷基等。有用的N-保护基团是甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、丙氨酰基、苯磺酰基、苄基、叔丁氧基羰基(Boc)、和苄氧基羰基(Cbz)。

[0121] 如本文所用,术语“受试者”表示患有或有风险患有疾病、障碍、或病状的人类或非人类动物(例如,哺乳动物),如由合格的专业人员(例如,医生或执业护士)使用或不使用本领域已知的来自受试者的一个或多个样品的一个或多个实验室测试确定。疾病、障碍、和病状的非限制性实例包括如本文所述的代谢障碍。

[0122] 如本文所用,术语“硫代烯基”表示基团-SR,其中R是烯基。任选取代的硫代烯基是任选地如本文针对烯基所述取代的硫代烯基。

[0123] 如本文所用,术语“硫代烷基”表示基团-SR,其中R是烷基。任选取代的硫代烷基是任选地如本文针对烷基所述任选取代的硫代烷基。

[0124] 如本文所用,术语“硫代芳基”表示基团-SR,其中R是芳基。任选取代的硫代芳基是任选地如本文针对芳基所述取代的硫代芳基。

[0125] 如本文所用,“治疗(Treatment和treating)”是指对受试者进行的旨在改善、减轻、稳定、预防或治愈疾病、障碍、或病状的医疗管理。此术语包括积极治疗(旨在改善疾病、障碍、或病状的治疗);病因治疗(针对相关疾病、障碍、或病状的原因的治疗);姑息治疗(旨在缓解疾病、障碍、或病状的症状的治疗);预防治疗(旨在最小化或部分或完全抑制相关疾病、障碍、或病状的发展的治疗);以及支持治疗(用于补充另一疗法的治疗)。

[0126] 除非另有说明,本文所述的化合物涵盖同位素富集的化合物(例如,氘代化合物)、互变异构体和所有立体异构体和构象异构体(例如,对映异构体、非对映异构体、E/Z异构体、阿托品异构体等)、以及其外消旋物和不同比例的对映异构体或非对映异构体混合物,或上述任何形式的混合物及盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0127] 从以下附图、详细说明以及权利要求中,本发明的其他特征和优点将是显而易见的。

附图说明

[0128] 图1A和图1B是示出C57BL/6小鼠随时间的平均体重的图表。将小鼠分成9个群组,并且向其饲喂低脂或高脂饮食。向LFD群组中的小鼠饲喂低脂饮食,并且向其余群组中的小鼠仅饲喂高脂饮食(HFD)或具有如图例中指示的另外组分的高脂饮食。如图1B所示,在研究结束时,相对于高脂饮食对照组,饲喂补充化合物3的低脂饮食或高脂饮食的小鼠表现出体重的统计上显著降低($p < 0.05$) (第84天)。在研究结束时,相对于高脂饮食对照组,饲喂高脂

饮食并用索马鲁肽 (semaglutide) 处理的小鼠表现出体重的统计上显著降低 ($p < 0.05$) (第84天)。在图1B中,*指示在第10天-第66天处相对于HFD $p < 0.05$ ($n = 9-12$);**指示在第10天-第84天处相对于HFD $p < 0.05$ ($n = 9-12$)。

[0129] 图1C和图1D是示出同一C57BL/6小鼠群组随时间的食物消耗的图表。图1C中的图表在研究的第80天终止。图1D中的图表提供整个研究 (84天) 的数据。

[0130] 图1E和图1F是示出如在同一C57BL/6小鼠群组中随时间测量的全血葡萄糖水平的图表。图1E中的图表在研究的第80天终止。图1F中的图表提供整个研究 (84天) 的数据。

[0131] 图2A是示出在研究第80天C57BL/6小鼠的葡萄糖耐量测试中葡萄糖激发后葡萄糖水平的图表。

[0132] 图2B是示出在C57BL/6小鼠的葡萄糖耐量测试中测量的葡萄糖曲线下面积 (AUC) 的图表。星号指示相对于HFD群组的度量的统计上显著 ($p < 0.05$) 降低。

[0133] 图3A是示出在研究第72天C57BL/6小鼠的胰岛素耐量测试中胰岛素激发后葡萄糖水平的图表。

[0134] 图3B是示出在C57BL/6小鼠的胰岛素耐量测试中测量的葡萄糖曲线下面积 (AUC) 的图表。星号指示相对于HFD群组的度量的统计上显著 ($p < 0.05$) 降低。

[0135] 图4A是示出在研究第58天C57BL/6小鼠的空腹葡萄糖水平的图表。星号指示相对于HFD群组的度量的统计上显著 ($p < 0.05$) 降低。

[0136] 图4B是示出在研究第58天C57BL/6小鼠的空腹胆固醇水平的图表。星号指示相对于HFD群组的度量的统计上显著 ($p < 0.05$) 降低。

[0137] 图4C是示出在研究第58天C57BL/6小鼠的空腹高密度脂蛋白 (HDL) 水平的图表。星号指示相对于HFD群组的度量的统计上显著 ($p < 0.05$) 降低。

[0138] 图4D是示出在研究第58天C57BL/6小鼠的空腹低密度脂蛋白 (LDL) 水平的图表。星号指示相对于HFD群组的度量的统计上显著 ($p < 0.05$) 降低。

[0139] 图4E是示出在研究第58天C57BL/6小鼠的空腹甘油三酯水平的图表。星号指示相对于HFD群组的度量的统计上显著 ($p < 0.05$) 降低。

[0140] 图5A是示出研究结束时C57BL/6小鼠的血清ALT水平的条形图。

[0141] 图5B是示出研究结束时C57BL/6小鼠的血清AST水平的条形图。

[0142] 图6A是示出研究结束时C57BL/6小鼠的血清总计非空腹胆固醇水平的条形图。

[0143] 图6B是示出研究结束时C57BL/6小鼠的血清总计非空腹甘油三酯水平的条形图。

[0144] 图6C是示出研究结束时C57BL/6小鼠的血清总计非空腹HDL水平的条形图。

[0145] 图6D是示出研究结束时C57BL/6小鼠的血清总计非空腹LDL水平的条形图。

[0146] 图7A是示出研究结束时C57BL/6小鼠的肝甘油三酯水平的条形图。

[0147] 图7B是示出研究结束时C57BL/6小鼠的肝胆固醇水平的条形图。

[0148] 图7C是示出研究结束时C57BL/6小鼠的肝重的条形图。

[0149] 图8A是示出研究结束时C57BL/6小鼠的皮下脂肪垫重量的条形图。

[0150] 图8B是示出研究结束时C57BL/6小鼠的附睾脂肪垫重量的条形图。

具体实施方式

[0151] 本发明提供了酰化活性剂 (例如, 酰化羟基苯甲酸、其药学上可接受的盐、或其

酯)、包含它们的组合物(例如,作为单位剂型)、以及用于调节受试者的代谢标志物或治疗受试者的代谢障碍的方法。不希望受理论束缚,据信本发明的酰化活性剂与受试者的微生物群协同作用或代替受试者的微生物群。

[0152] 如本文所述,出人意料地观察到本发明的化合物在体内表现出调节代谢标志物或治疗代谢障碍(例如,肥胖症、II型糖尿病、前驱糖尿病、胰岛素抵抗、代谢综合征、高胆固醇血症、动脉粥样硬化或高脂血症)的优异活性。已经意外地发现,向受试者施用酰化羟基苯甲酸(例如,二乙酰基龙胆酸)可以诱导体重减轻、降低胆固醇水平、降低血糖水平并改善葡萄糖和胰岛素耐量,即使受试者被喂食高脂肪饮食。意外的是,发现相对于施用某些其他酰化活性剂和肽GLP-1模拟物(例如,索马鲁肽),施用酰化羟基苯甲酸(例如,二乙酰基龙胆酸)产生更好的活性。

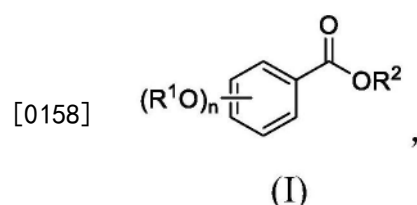
[0153] 酰化活性剂的组分(例如,短链脂肪酸酰基(例如,乙酰基)与羟基苯甲酸例如龙胆酸的组合)例如在接受酰化活性剂的受试者的胃肠道中水解时可以协同作用以调节代谢标志物。酰化活性剂的组分(例如,短链脂肪酸酰基(例如,乙酰基)与羟基苯甲酸例如龙胆酸的组合)例如在接受酰化羟基苯甲酸(例如,二乙酰基龙胆酸)的受试者的胃肠道中水解时可以协同作用以治疗代谢障碍。

[0154] 有利地,本文披露的酰化活性剂可以具有优异的感官特性(例如,适口性)。这提供了一个重要的优点,因为个体组分(例如,短链脂肪酸酰基(例如,乙酰基)与羟基苯甲酸例如龙胆酸的组合)可能表现出不太理想的感官特性(例如,适口性)。改善的感官特性有利于口服施用,并且特别有利于高单位剂量(例如,0.5g或更高的单位剂量)的递送。

[0155] 酰化活性剂

[0156] 本文披露的酰化活性剂可以是酰化羟基苯甲酸、其药学上可接受的盐、或其酯。

[0157] 酰化羟基苯甲酸可以是例如具有式(I)的化合物:



[0159] 或其药学上可接受的盐,

[0160] 其中

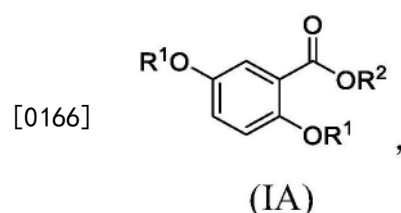
[0161] n是1、2、3、4、或5;

[0162] 每个R¹独立地是H、烷基、或酰基;并且

[0163] R²是H或烷基;

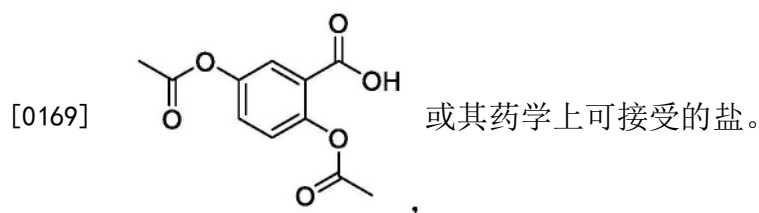
[0164] 前提是该化合物包含至少一个酰基(例如,脂肪酸酰基)。

[0165] 酰化羟基苯甲酸可以是例如具有式(IA)的化合物:



[0167] 或其药学上可接受的盐,其中每个R¹和R²独立地如本文针对酰化羟基苯甲酸所述。

[0168] 酰化羟基苯甲酸的非限制性实例包括龙胆酸, 其中一个或两个酚羟基独立地被酰基取代。例如, 酰化羟基苯甲酸可以是例如



[0170] 包含酰化羟基苯甲酸中的任一种的药物组合物也包括在本发明中。包含酰化羟基苯甲酸中的任一种的饮食补充剂也包括在本发明中。包含酰化羟基苯甲酸中的任一种的食物产品也包括在本发明中。

[0171] 方法

[0172] 本文所述的酰化活性剂可以用于治疗有需要的受试者的代谢障碍或非酒精性脂肪肝病。另外或替代性地, 本文所述的酰化活性剂可以用于调节有需要的受试者的代谢标志物或非酒精性脂肪肝病标志物。另外或替代性地, 本文所述的酰化活性剂(例如, 酰化羟基苯甲酸、或其药学上可接受的盐、或其酯, 例如化合物3)可以用于在有需要的受试者中改善葡萄糖或胰岛素耐量、降低胆固醇水平(优选地, LDL水平)、或降低血糖水平。有利地, 降低胆固醇水平(优选地, LDL水平)可以例如相对于未施用酰化活性剂的受试者降低施用酰化活性剂(例如, 酰化羟基苯甲酸、或其药学上可接受的盐、或其酯, 例如化合物3)的受试者的冠心病的发病率。胆固醇水平(例如, LDL水平)与冠心病的发病率之间的关系在本领域中已得到充分认可(例如, 21C.F.R. §101.75)。另外或替代性地, 本文所述的酰化活性剂(例如, 酰化羟基苯甲酸、或其药学上可接受的盐、或其酯, 例如化合物3)可以用于维持受试者的健康体重。典型地, 健康体重对应于小于25的体质指数。

[0173] 西方饮食—高脂肪和精制碳水化合物—与体重增加相关联, 从而导致肥胖症和代谢综合征、II型糖尿病、前驱糖尿病、胰岛素抵抗、高胆固醇血症、和高脂血症的风险。这些饮食的摄入可能导致脂肪在脂肪组织和肝脏中的积累。这可能导致肠道微生物组发生变化, 并且导致与代谢障碍相关联的标志物升高。在易感个体中, 这些饮食驱动的变化可能导致彻底的糖尿病。II型糖尿病可能引起心血管和眼科疾病, 这些心血管和眼科疾病可能导致失明、外周血管功能不全、心脏疾病和过早死亡。饮食变化也与被称为菌群失调的肠道微生物组的变化相关。纠正肠道生态失调可能导致体重减轻和改善的葡萄糖耐量, 从长远来看, 这有望消除不健康饮食的多种有害影响。人肠道微生物组的代谢产物, 诸如短链脂肪酸(SFCA)对人宿主可能产生有利的代谢作用。在一些情况下, 这些分子可以通过与短链脂肪酸受体结合来起作用。其他情况下, 该益处可以通过机制诸如过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)或抑制组蛋白去乙酰化酶(HDAC)来产生。

[0174] 治疗有需要的受试者的代谢障碍的方法可以包括向有需要的受试者施用酰化活性剂(例如, 含有酰化活性剂的药物或营养品组合物)。在一些实施例中, 酰化活性剂的组分(例如, 短链脂肪酸酰基(例如, 乙酰基)与羟基苯甲酸例如龙胆酸的组合)可以协同作用以治疗有需要的受试者的代谢障碍。

[0175] 代谢障碍的非限制性实例包括肥胖症、代谢综合征、II型糖尿病、前驱糖尿病、胰岛素抵抗、高胆固醇血症、动脉粥样硬化和高脂血症。

[0176] 调节有需要的受试者的代谢标志物的方法可以包括向受试者施用酰化活性剂(例如,含有酰化活性剂的药物或营养品组合物)。在一些实施例中,酰化活性剂的组分(例如,短链脂肪酸酰基(例如,乙酰基)与羟基苯甲酸例如龙胆酸的组合)可以协同作用以调节有需要的受试者的代谢标志物。

[0177] 改善有需要的受试者的葡萄糖或胰岛素耐量、降低胆固醇水平、或降低血糖水平的方法可以包括向受试者施用酰化活性剂(例如,含有酰化活性剂的药物或营养品组合物)。在一些实施例中,酰化活性剂的组分(例如,短链脂肪酸酰基(例如,乙酰基)与羟基苯甲酸例如龙胆酸的组合)可以协同作用以调节有需要的受试者的代谢标志物。维持受试者(例如,有需要的受试者)的健康体重的方法可以包括向受试者施用酰化活性剂(例如,含有酰化活性剂的药物或营养品组合物)。在一些实施例中,酰化活性剂的组分(例如,短链脂肪酸酰基(例如,乙酰基)与羟基苯甲酸例如龙胆酸的组合)可以协同作用以调节有需要的受试者的代谢标志物。受试者在施用步骤之前可以具有大于25的BMI。

[0178] 代谢标志物的非限制性实例包括肥胖症、II型糖尿病、前驱糖尿病、胰岛素抵抗、代谢综合征、高胆固醇血症、和高脂血症的标志物。肥胖症标志物包括例如总脂肪百分比、细胞性肥胖、体质指数、体重增加率、腹部脂肪量、皮下脂肪量、腹股沟脂肪量、附睾脂肪量、白色脂肪与棕色脂肪的比率、脂肪生成水平、和脂肪储存水平。在向有需要的受试者施用后,本文所述的酰化活性剂可以降低总脂肪百分比、细胞性肥胖、体质指数、体重增加率、腹部脂肪量、白色脂肪与棕色脂肪的比率、脂肪生成水平、或脂肪储存水平。II型糖尿病、前驱糖尿病、胰岛素抵抗、代谢综合征、高胆固醇血症、和高脂血症的标志物包括例如胰岛素水平、GLP-1水平、PYY水平、血糖水平、血红蛋白A1c水平、葡萄糖耐量水平、胆固醇(例如,HDL或LDL)水平、和血液甘油三酯水平。在向有需要的受试者施用后,本文所述的酰化活性剂可以增加胰岛素水平、GLP-1水平、或PYY水平。另外或替代性地,在向有需要的受试者施用后,本文所述的酰化活性剂可以降低血糖水平或血红蛋白A1c水平。另外或替代性地,在向有需要的受试者施用后,本文所述的酰化活性剂可以增加受试者的葡萄糖耐量。另外或替代性地,在向有需要的受试者施用后,本文所述的酰化活性剂可以降低血液胆固醇(例如,LDL)水平。另外或替代性地,在向有需要的受试者施用后,本文所述的酰化活性剂可以降低血液甘油三酯水平。在一些实施例中,酰化活性剂的组分(例如,短链脂肪酸酰基(例如,乙酰基)与羟基苯甲酸例如龙胆酸的组合)例如在接受酰化活性剂的受试者的胃肠道中水解时可以协同作用以调节代谢标志物。

[0179] 在一些实施例中,该方法使受试者维持在健康体重范围内。在一些实施例中,当受试者超重或肥胖时,该方法使受试者的体重降低至例如健康体重范围。

[0180] 在一些实施例中,该方法使受试者的总脂肪百分比相对于施用步骤之前受试者的总脂肪百分比降低至少1%(例如,至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、或90%,例如高达99%)。在一些实施例中,该方法使受试者的细胞性肥胖相对于施用步骤之前受试者的细胞性肥胖降低至少1%(例如,至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、或90%,例如高达99%)。在一些实施例中,该方法使受试者的体质指数相对于施用步骤之前受试者的体质指数降低至少1%(例如,至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、或50%;例如,高达60%、70%、或80%)。在一些实施例中,该方法使

受试者的体重增加率相对于施用步骤之前受试者的体重增加率降低至少1% (例如, 至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或至少98%或更多; 例如, 高达99%或100%)。在一些实施例中, 该方法使受试者的白色脂肪与棕色脂肪的比率相对于施用步骤之前受试者的白色脂肪与棕色脂肪的比率降低至少1% (例如, 至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、或90%, 例如高达99%)。在一些实施例中, 该方法使受试者的脂肪生成水平相对于施用步骤之前受试者的脂肪生成水平降低至少1% (例如, 至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或至少98%或更多; 例如, 高达99%或100%)。在一些实施例中, 该方法使受试者的脂肪储存水平相对于施用步骤之前受试者的脂肪储存水平降低至少1% (例如, 至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或至少98%或更多; 例如, 高达99%或100%)。在一些实施例中, 该方法使受试者的血液胆固醇 (例如, LDL) 水平相对于施用步骤之前受试者的血液胆固醇 (例如, LDL) 水平降低至少1% (例如, 至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、或60%; 例如, 高达70%、80%、或90%)。在一些实施例中, 该方法使受试者的血红蛋白A1c水平相对于施用步骤之前受试者的血红蛋白A1c水平降低至少1% (例如, 至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、或60%; 例如, 高达70%、80%、或90%)。在一些实施例中, 该方法使受试者的血液甘油三酯水平相对于施用步骤之前受试者的血液甘油三酯水平降低至少1% (例如, 至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、或60%; 例如, 高达70%、80%、或90%)。

[0181] 在一些实施例中, 该方法使受试者的胰岛素水平相对于施用步骤之前受试者的胰岛素水平增加至少1% (例如, 至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或至少98%或更多; 例如, 高达99%或100%)。在一些实施例中, 该方法使受试者的GLP-1水平相对于施用步骤之前受试者的GLP-1水平增加至少1% (例如, 至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或至少98%或更多; 例如, 高达99%或100%)。在一些实施例中, 该方法使受试者的PYY水平相对于施用步骤之前受试者的PYY水平增加至少1% (例如, 至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或至少98%或更多; 例如, 高达99%或100%)。在一些实施例中, 该方法使受试者的葡萄糖耐量相对于施用步骤之前受试者的葡萄糖耐量增加至少1% (例如, 至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或至少98%或更多; 例如, 高达99%或100%)。在一些实施例中, 该方法使受试者的空腹血糖水平相对于施用步骤之前受试者的空腹血糖水平降低至少1% (例如, 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、或40%; 例如, 高达50%)。在一些实施例中, 该方法使受试者的升高空腹血糖水平降低至正常空腹血糖水平。

[0182] 本文所述的标志物可以使用本领域已知的方法进行测量。例如, 葡萄糖耐量可以使用口服葡萄糖耐量测试 (OGTT) 来评估, 如MedlinePlus (medlineplus.gov) 上所述。在此测试中, 受试者饮用含有预定量葡萄糖的液体 (典型地含75g葡萄糖), 并且然后在葡萄糖给

药之后15分钟、30分钟、60分钟、90分钟、120分钟、150分钟、和180分钟测量血液葡萄糖水平。胰岛素敏感性可以使用胰岛素钳夹测量,例如,如Farrnnini和Mari, J. Hypertens. [高血压杂志], 16:895-906, 1998中所述。可以使用肝脏新生脂肪生成测试测量脂肪生成,例如,如 **Rabøl** 等人, Proc. Nat. Acad. Sci. [美国国家科学院院刊], 108:13705-13709, 2011中所述。此测试评估了氘标记水施用期间氘掺入血浆极低密度脂蛋白甘油三酯 (VLDL) 的情况。

[0183] 本文披露的酰化活性剂可以用于治疗有需要的受试者的非酒精性脂肪肝病(例如,伴有或不伴有纤维化的非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、肝脂肪变性、伴有晚期纤维化的NASH)的方法。另外或替代性地,本文披露的酰化活性剂可以用于调节有需要的受试者的非酒精性脂肪肝病(例如,非酒精性脂肪性肝炎)标志物的方法。

[0184] 典型地,治疗NAFLD,例如NASH或调节NAFLD标志物,例如NASH标志物的方法包括向有需要的受试者(例如,被诊断患有或患有NAFLD,例如NASH的受试者)施用本文披露的酰化活性剂。在一些实施例中,酰化活性剂的组分(例如,短链脂肪酸酰基(例如,乙酰基)与羟基苯甲酸例如龙胆酸的组合)可以协同作用以治疗有需要的受试者的NAFLD(例如,NASH)。在某些实施例中,酰化活性剂的组分(例如,短链脂肪酸酰基(例如,乙酰基)与羟基苯甲酸例如龙胆酸的组合)可以协同作用以调节有需要的受试者的NAFLD标志物。

[0185] 在一些实施例中,该方法使受试者的血液中的丙氨酸转氨酶水平相对于施用步骤之前受试者的血液中的丙氨酸转氨酶水平降低至少1%(例如,至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或至少98%或更多;例如,高达99%或100%)。本文披露的某些方法可以使受试者的血液中的丙氨酸转氨酶水平降低至受试者(例如,人)的被认为正常的水平;人血液中的正常丙氨酸转氨酶水平典型地是7-56个单位/L。在某些实施例中,该方法使受试者的血液中的天冬氨酸转氨酶水平相对于施用步骤之前受试者的血液中的天冬氨酸转氨酶水平降低至少1%(例如,至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或至少98%或更多;例如,高达99%或100%)。本文披露的某些方法可以使受试者的血液中的天冬氨酸转氨酶水平降低至受试者(例如,人)的被认为正常的水平;人血液中的正常天冬氨酸转氨酶水平典型地是10-40个单位/L。在具体实施例中,该方法使受试者的肝重相对于施用步骤之前受试者的肝重降低至少1%。

[0186] 药物和营养品组合物

[0187] 本文披露的活性剂(例如,酰化羟基苯甲酸、或其药学上可接受的盐、或其酯)可以配制成药物或营养品组合物,以用于以适于体内施用的生物相容形式向人受试者施用。药物和营养品组合物典型地包含如本文所述的活性剂和生理上可接受的赋形剂(例如,药学上可接受的赋形剂)。营养品组合物可以是例如饮食补充剂或食物产品,包括本文披露的活性剂(例如,酰化羟基苯甲酸,诸如化合物3、其药学上可接受的盐或其酯)。

[0188] 本文所述的活性剂也可以以游离酸/碱的形式、以盐、两性离子、或溶剂化物的形式使用。所有形式都在本发明的范围内。如本领域技术人员将理解的,取决于所选择的施用途径,可以以多种形式向受试者施用活性剂、其盐、两性离子、溶剂合物、或药物或营养品组合物。本文所述的活性剂可以例如通过口服、肠胃外、口腔、舌下、经鼻、直肠、贴片、泵、或经皮施用,以及以相应地配制的药物或营养品组合物施用。肠胃外施用包括静脉内、腹膜内、

皮下、肌内、经上皮、经鼻、肺内、鞘内、直肠、和局部模式施用。肠胃外施用可以是通过在选定的时间段内连续输注。

[0189] 对于人类使用,本文披露的活性剂可以单独施用或与根据预期施用途径和标准药物规范选定的药物或营养品载体混合施用。因此,根据本发明所用的药物和营养品组合物可以使用一种或多种生理上可接受的载体(包含赋形剂和助剂,其促进本文披露的活性剂加工成药学上可以使用的制品)以常规方式配制。

[0190] 本披露还包括可以含有一种或多种生理上可接受的载体的药物和营养品组合物。在制造本发明的药物或营养品组合物时,典型地将活性成分与赋形剂混合,用赋形剂稀释或以例如胶囊、小药囊、纸、或其他容器的形式的这种载体包封。当赋形剂用作稀释剂时,其可以是固体、半固体、或液体材料(例如,生理盐水),其用作活性成分的媒介物、载体或介质。因此,组合物可以处于片剂、粉末、锭剂、药袋、扁囊剂、酏剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、以及软和硬明胶胶囊的形式。如本领域已知的,稀释剂的类型可以根据预期的施用途径而变化。所得组合物可以包含另外的试剂,例如,防腐剂。营养品组合物可以通过肠道施用(例如,口服)。营养品组合物可以是营养品口服配制品(例如,片剂、粉末、锭剂、药袋、扁囊剂、酏剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、或软或硬明胶胶囊)、食物添加剂(例如,21C.F.R. §170.3中定义的食物添加剂)、食物产品(例如,如21C.F.R. §105.3中定义的用于特殊饮食用途的食物)、或饮食补充剂[例如,其中活性成分是饮食成分(例如,21U.S.C. §321 (ff) 中定义的)]。活性剂可以用于营养品应用,并且作为食物添加剂或食物产品使用。包含本发明的活性剂的组合物的非限制性实例是棒、饮料、奶昔、粉末、添加剂、凝胶、或咀嚼物。

[0191] 根据施用方式和途径选择赋形剂或载体。用于药物配制品的合适的药物载体以及药物必需品描述于Remington:The Science and Practice of Pharmacy[雷明顿:药学科学与实践],第21版,Gennaro编,Lippencott Williams&Wilkins[利平科特·威廉斯和威尔金斯出版公司](2005)(本领域熟知的参考文本)中以及USP/NF(United States Pharmacopeia and the National Formulary[美国药典和国家处方集])中。合适的赋形剂的实例是乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸酯、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆、和甲基纤维素。配制品可以另外包含:润滑剂,例如滑石、硬脂酸镁、和矿物油;润湿剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,例如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯;甜味剂;以及风味剂。其他示例性赋形剂描述于Handbook of Pharmaceutical Excipients[药用赋形剂手册],第6版,Rowe等人编,Pharmaceutical Press[医药出版社](2009)中。

[0192] 这些药物和营养品组合物可以以常规方式生产,例如,通过常规混合、溶解、制粒、制糖衣丸、研磨、乳化、包封、包埋、或冻干的方法。本领域熟知的用于制备配制品的方法见于例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy[雷明顿:药学科学与实践],第21版,Gennaro编,Lippencott Williams&Wilkins[利平科特·威廉斯和威尔金斯出版公司](2005),以及Encyclopedia of Pharmaceutical Technology[制剂技术百科全书],J.Swarbrick和J.C.Boylan编,1988-1999,Marcel Dekker[马塞尔·德克尔公司],New York[纽约]。合适的配制品取决于所选择的施用途径。此类组合物的配制品和制备是药物和营养品配制品领域技术人员熟知的。在制备配制品时,在与其他成分组合之前,可以将活性剂研磨以便提供适当的粒径。如果活性剂是基本上不可溶的,可以将它研磨到小于200目

的粒径。如果活性剂是基本上水可溶的,可以通过研磨调整粒径,以便在配制品中提供基本上均匀的分布,例如约40目。

[0193] 剂量

[0194] 本文所述的方法中使用的活性剂、或其药学上可接受的盐或前药、或其药物或营养品组合物的剂量可以根据许多因素而变化,例如活性剂的药效学特性;施用模式;接受者的年龄、健康、和体重;症状的性质和程度;治疗的频率、和同时治疗(如果有的话)的类型;以及有待治疗的受试者中活性剂的清除率。本领域技术人员可以基于上述因素确定适当的剂量。用于本文所述方法的活性剂可以最初以合适的剂量施用,该剂量可以根据临床应答,根据需要进行调整。总之,本文披露的活性剂的合适每日剂量将是有效产生治疗效果的最低剂量的活性剂的量。通常这种有效剂量将取决于以上描述的这些因素。

[0195] 本文披露的活性剂可以以单剂量或多剂量施用于受试者。当施用多个剂量时,可以分开彼此的剂量,例如1-24小时、1-7天、或1-4周。活性剂可以根据时间表施用,或者活性剂可以在没有预定时间表的情况下施用。应当理解,对于任何具体的受试者,应根据个体需要和施用或监督组合物施用的人的专业判断随时间调整具体的剂量方案。

[0196] 活性剂可以以单位剂型提供。在一些实施例中,单位剂型可以是口服单位剂型(例如,片剂、胶囊、悬浮液、液体溶液、粉末、晶体、锭剂、药袋、扁囊剂、酞剂、糖浆等)或食物产品份(food product serving)(例如,活性剂可以作为食物添加剂或饮食成分包括在内)。在某些实施例中,单位剂型被设计用于施用本文披露的酰化活性剂,其中施用的一种或多种酰化活性剂的总量为从0.1g至10g(例如,0.5g至9g、0.5g至8g、0.5g至7g、0.5g至6g、0.5g至5g、0.5g至1g、0.5g至1.5g、0.5g至2g、0.5g至2.5g、1g至1.5g、1g至2g、1g至2.5g、1.5g至2g、1.5g至2.5g、或2g至2.5g)。在其他实施例中,酰化活性剂的消耗速度为每天0.1g至10g(例如,0.5g至9g、0.5g至8g、0.5g至7g、0.5g至6g、0.5g至5g、每天0.5g至1g、每天0.5g至1.5g、每天0.5g至2g、每天0.5g至2.5g、每天1g至1.5g、每天1g至2g、每天1g至2.5g、每天1.5g至2g、每天1.5g至2.5g、或每天2g至2.5g)或更多。主治医生最终将决定适当的量和剂量方案,本文披露的活性剂的有效量可以是,例如,本文所述的任何酰化活性剂例如在0.5g与10g(例如,0.5至5g)之间的每日总剂量。替代性地,可以使用受试者的体重来计算剂量。优选地,当日剂量超过5克/天时,活性剂的剂量可以分为两个或三个每日施用事件。

[0197] 在本发明的方法中,向受试者施用多剂量的本文披露的活性剂的时间段可以变化。例如,在一些实施例中,将活性剂的剂量在一个时间段内施用于受试者,该时间段为1-7天;1-12周;或1-3个月。在其他实施例中,将活性剂在例如4-11个月或1-30年的时间段内施用于受试者。在又其他实施例中,在症状发作时向受试者施用本文披露的活性剂。在这些实施例中的任一个中,施用的活性剂的量在施用时间段期间可能变化。当每天施用活性剂时,可以每天施用例如1、2、3、或4次。

[0198] 配制品

[0199] 本文所述的活性剂可以用药学上可接受的稀释剂、载体、或赋形剂以单位剂型施用于受试者。可以在受试者有症状之前开始施用。

[0200] 本发明中使用的本文披露的活性剂或其药物或营养品组合物的示例性施用途包括口服、舌下、口腔、经皮、皮内、肌内、肠胃外、静脉内、动脉内、颅内、皮下、眶内、脑室内、椎管内、腹膜内、鼻内、吸入、和局部施用。活性剂最好与生理上可接受的载体(例如,药学上

可接受的载体)一起施用。配制用于治疗本文所述的障碍的本文所述的活性剂的药物配制品也是本发明的一部分。在一些优选实施例中,本文披露的活性剂口服施用于受试者。

[0201] 用于口服施用的配制品

[0202] 本发明考虑的药物和营养品组合物包括被配制用于口服施用的那些(“口服单位剂型”)。口服单位剂型可以是,例如,片剂、胶囊、液体溶液或悬浮液、粉末、或液体或固体晶体的形式,其在与生理上可接受的赋形剂(例如,药学上可接受的赋形剂)的混合物中含有一种或多种活性成分。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂或填充剂(例如,蔗糖、山梨糖醇、糖、甘露醇、微晶纤维素、淀粉(包括马铃薯淀粉)、碳酸钙、氯化钠、乳糖、磷酸钙、硫酸钙、或磷酸钠);制粒剂和崩解剂(例如,包括微晶纤维素的纤维素衍生物、包括马铃薯淀粉的淀粉、交联羧甲基纤维素钠、藻酸盐、或藻酸);粘合剂(例如,蔗糖、葡萄糖、山梨糖醇、阿拉伯胶、海藻酸、海藻酸钠、明胶、淀粉、预胶化淀粉、微晶纤维素、硅酸铝镁、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、或聚乙二醇);以及润滑剂、助流剂、和抗粘剂(例如,硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸、二氧化硅、氢化植物油、或滑石)。其他生理上可接受的赋形剂(例如,药学上可接受的赋形剂)可以是着色剂、调味剂、增塑剂、保湿剂、缓冲剂等。

[0203] 用于口服施用的配制品也可以作为咀嚼片、作为硬明胶胶囊呈现,其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如,马铃薯淀粉、乳糖、微晶纤维素、碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合,或作为软明胶胶囊呈现,其中活性成分与水或油介质(例如,花生油、液体石蜡、或橄榄油)混合。可以使用例如混合器、流化床设备或喷雾干燥设备以常规方式使用在片剂和胶囊中上述成分制备粉末、颗粒、和丸剂。

[0204] 用于口服使用的控释组合物可以被构建为通过控制活性药物物质的溶解和/或扩散来释放活性药物。可以进行多种策略中的任何一种以获得控释和靶向血浆浓度对时间曲线。在一个实例中,通过适当选择各种配制品参数和成分,包括例如各种类型的控释组合物和包衣来获得控释。实例包括单或多单位片剂或胶囊组合物、油溶液、悬浮液、乳液、微胶囊、微球、纳米颗粒、贴片、以及脂质体。在某些实施例中,组合物包括可生物降解的、pH和/或温度敏感的聚合物涂层。

[0205] 溶解或扩散控释可以通过适当包衣活性剂的片剂、胶囊、丸剂、或颗粒配制品,或通过活性剂掺入合适的基质中来实现。控释包衣可以包括一种或多种上述包衣物质和/或例如紫胶、蜂蜡、聚糖蜡、蓖麻蜡、巴西棕榈蜡、硬脂醇、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、乙基纤维素、丙烯酸树脂、d1-聚乳酸、乙酸丁酸纤维素、聚氯乙烯、聚乙酸乙烯酯、乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯、聚甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸甲酯、2-羟基甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯水凝胶、1,3丁二醇、甲基丙烯酸乙二醇酯、和/或聚乙二醇。在控释基质配制品中,基质材料还可以包括例如,水合甲基纤维素、巴西棕榈蜡和硬脂醇、carbopol 934、硅酮、三硬脂酸甘油酯、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯、聚氯乙烯、聚乙烯、和/或卤化碳氟化合物。

[0206] 本发明的活性剂和组合物可以掺入其中以用于口服施用的液体形式包括水溶液、适当调味的糖浆、水性或油悬浮液以及用食用油(例如,棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)调味的乳液,连同赋形剂和类似的药物和营养品媒介物。

[0207] 用于口腔施用的配制品

[0208] 根据需要,用于口腔或舌下施用的剂量典型地是每个单剂量0.1mg至500mg。在实践中,医师确定最适合个体受试者的实际给药方案,并且剂量随特定受试者的年龄、体重和应答而变化。上述剂量是平均情况的示例,但是存在其中需要更高或更低剂量的个别实例,并且这些是在本发明的范围内的。

[0209] 对于口腔施用,组合物可以采取以常规方式配制的片剂、锭剂等形式。适合与喷雾器和液体喷雾装置和电流体动力(EHD)气溶胶装置一起使用的液体药物配制品典型地包含具有药学上可接受的载体的本文披露的活性剂。优选地,药学上可接受的载体是液体,例如醇、水、聚乙二醇、或全氟化碳。任选地,可以添加另一种材料来改变本文披露的活性剂的溶液或悬浮液的气溶胶特性。理想地,此材料是液体,例如醇、乙二醇、聚乙二醇、或脂肪酸。配制适合用于气溶胶装置的液体药物溶液或悬浮液的其他方法是本领域技术人员已知的(参见,例如,美国专利号5,112,598和5,556,611,这些专利中的每一个通过援引并入本文)。

[0210] 用于经鼻或吸入施用的配制品

[0211] 活性还可以配制用于经鼻施用。用于经鼻施用的组合物也可以方便地配制成气溶胶、滴剂、凝胶、和粉末。配制品可以以单剂量或多剂量形式提供。在滴管或移液管的情况下,给药可以通过受试者施用适当的预定体积的溶液或悬浮液来实现。在喷雾器的情况下,这可以例如借助于计量雾化喷雾泵来实现。

[0212] 活性剂可以进一步配制用于气溶胶施用,特别是通过吸入和包括鼻内施用至呼吸道。用于经鼻或吸入施用的活性剂通常具有小的粒径,例如大约五(5)微米或更小。这种粒径可以通过本领域已知的方法获得,例如通过微粉化。活性成分以具有合适的推进剂(例如,氯氟烃(CFC),例如,二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、或二氯四氟乙烷,或二氧化碳,或其他合适的气体)的加压包装提供。气溶胶还可以方便地含有表面活性剂,例如,卵磷脂。药物的剂量可以通过计量阀控制。替代性地,活性成分可以以干粉的形式提供,例如,在合适的粉末基质中活性剂的粉末混合物,例如乳糖、淀粉、和淀粉衍生物(例如,羟丙基甲基纤维素)、和聚乙烯吡咯烷(PVP)。粉末载体将在鼻腔中形成凝胶。粉末组合物可以以单位剂量形式存在,例如,在例如明胶或泡罩包装的胶囊或药筒中,粉末可以从其中通过吸入器施用。

[0213] 气溶胶配制品典型地包括活性物质在生理上可接受的水性或非水性溶剂中的溶液或细悬浮液,并且通常以无菌形式、以单剂量或多剂量形式存在于密封容器中,其可以采取筒或再填充的形式以与雾化装置一起使用。替代性地,密封容器可以是整体分配装置,例如单剂量经鼻吸入器或配有计量阀的气溶胶分配器,该计量阀用于在使用后处理。当单位剂型包含气溶胶分配器时,它将含有推进剂,该推进剂可以是压缩气体,例如压缩空气或有机推进剂,例如氟氯烃。气溶胶单位剂型也可以采用泵-雾化器的形式。

[0214] 用于肠胃外施用的配制品

[0215] 本文所述的用于本发明方法的活性剂可以,如本文所述,以药学上可接受的肠胃外(例如,静脉内或肌内)配制品施用。药物配制品还可以以含有常规无毒的药学上可接受的载体和佐剂的单位剂型或配制品肠胃外(静脉内、肌内、皮下等)施用。具体地,适于肠胃外施用的配制品包括水性和非水性无菌注射液,它们可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、和使配制品与预期的接受者的血液等渗的溶质;以及可以包括悬浮剂和增稠剂的水性和非水性无菌悬浮液。例如,为了制备这种组合物,本文披露的活性剂可以溶解或悬浮在胃肠外可接受的液体媒介物中。可以采用的可接受的媒介物和溶剂是水,通过添加适量的盐酸、氢

氧化钠或合适的缓冲液调节至合适的pH的水,1,3-丁二醇,林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。水性配制品还可以含有一种或多种防腐剂,例如,对羟基苯甲酸甲酯、乙酯或正丙酯。关于肠胃外配制品的其他信息可以见于例如the United States Pharmacopeia-National Formulary[美国药典-国家处方集](USP-NF)(通过援引并入本文)中。

[0216] 肠胃外配制品可以是由USP-NF鉴定为适于肠胃外施用的五种一般类型的配制品中的任一种:

[0217] (1)“药物注射剂”:作为药物物质的液体制品(例如,本文披露的活性剂或其溶液);

[0218] (2)“注射用药物”:作为干燥固体的药物物质(例如,本文披露的活性剂),其将与适当的无菌媒介物结合作为药物注射剂用于肠胃外施用;

[0219] (3)“药物注射乳液”:溶解或分散在合适的乳液介质中的药物物质(例如,本文披露的活性剂)的液体制品;

[0220] (4)“药物注射悬浮液”:悬浮在合适的液体介质中的药物物质(例如,本文披露的活性剂)的液体制品;以及

[0221] (5)“用于可注射悬浮液的药物”:作为干燥固体的药物物质(例如,本文披露的活性剂),其将与适当的无菌媒介物结合作为药物可注射悬浮液用于肠胃外施用。

[0222] 用于肠胃外施用的示例性配制品包含在水中适当地与表面活性剂例如,羟丙基纤维素混合制备的活性剂的溶液。胶体溶液也可以在有或没有醇的甘油、液体聚乙二醇、DMSO及其混合物中,以及在油中制备。在普通贮存和使用条件下,这些制品可以含有防腐剂以防止微生物生长。用于选择和制备合适的配制品的常规程序和成分描述于例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy[雷明顿:药学科学与实践],第21版,Gennaro编, Lippencott Williams&Wilkins[利平科特·威廉斯和威尔金斯出版公司](2005),以及The United States Pharmacopeia:The National Formulary[美国药典:国家处方集](USP 36NF31),2013年出版中。

[0223] 用于肠胃外施用的配制品可以例如含有赋形剂、无菌水、或盐水、聚亚烷基二醇(例如,聚乙二醇)、植物来源的油或氢化萘。生物相容性的、生物可降解的丙交酯聚合物、丙交酯/乙交酯共聚物、或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物可以用于控制活性剂或活性剂中生物活性剂的释放。针对活性剂而言,其他潜在有用的肠胃外递送系统包括乙烯-乙酸乙烯酯共聚物颗粒、渗透泵、可植入的输注系统、以及脂质体。用于吸入的配制品可以含有赋形剂,例如乳糖,或者可以是含有例如聚氧乙烯-9-月桂醚、甘胆酸酯和脱氧胆酸酯的水溶液,或者可以是用于以滴鼻剂形式、或作为凝胶施用的油性溶液。

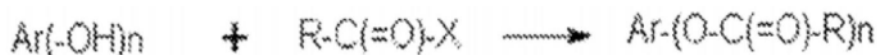
[0224] 肠胃外配制品可以制配用于活性剂的迅速释放或持续/延长释放。用于肠胃外释放活性剂的示例性配制品包含:水溶液、用于重构的粉末、共溶剂溶液、油/水乳液、悬浮液、油基溶液、脂质体、微球、和聚合物凝胶。

[0225] 酰化活性剂的制备

[0226] 可以使用本领域已知的合成方法和反应条件来制备酰化活性剂。最佳反应条件和反应时间可能根据所用反应物而变化。除非另外规定,否则溶剂、温度、压力、和其他反应条件可以由本领域的普通技术人员选择。

[0227] 酯制备策略#1(酰基化)

[0228] 方案1



[0229]

化合物1

化合物2

化合物3

[0230] 在方案1中,将酚化合物(化合物1,其中n表示从1至15的整数)在适当的溶剂中,任选地在催化剂的存在下,用酰化剂,化合物2处理。合适的催化剂包括吡啶、二甲基氨基吡啶、三甲胺等。相对于化合物2,催化剂可以以从0.01至1.1当量范围的量使用。合适的溶剂包括二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、甲苯、其组合等。反应温度范围为-10℃.至所用溶剂的沸点;反应完成时间范围为从1至96h。合适的酰化剂包括酰基氯、酰基氟、酰基溴、羧酸酐,无论是否对称。也可以通过羧酸与激活剂(诸如EDC或EEDQ等)预先反应在原位生成合适的酰化剂。相对于化合物1,酰化剂可以以从0.5至15当量范围的量使用。

[0231] 产物,化合物3可以通过本领域技术人员已知的方法纯化。

[0232] 酯制备策略#2(酰基化)

[0233] 在一些情况下,酚化合物1可以含有在酯形成过程中保持未反应状态所需的官能团Y。在这种情况下,保护酚化合物中的官能团Y不被酰基化是适当的。此官能团可以是氨基基团或羟基基团或其他官能团,具有附接到杂原子上的不稳定氢。此类酚酯可以根据方案2制备。

[0234] 方案2

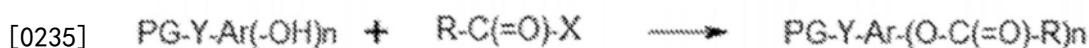
步骤1



化合物1

化合物2

步骤2



化合物2

化合物3

化合物4

步骤3



化合物4

化合物5

[0236] 在方案2步骤1中,将化合物1(含有官能团Y和需要保护的不稳定氢的酚化合物)在适当的溶剂中,任选地在催化剂的存在下,用保护试剂(诸如BOC酸酐、苄氧基羰基氯、Fmoc氯、苄基溴等)处理以提供方案2的化合物2。化合物2可以通过本领域技术人员已知的方法纯化。

[0237] 在方案2步骤2中,将化合物2,在适当的溶剂中,任选地在催化剂的存在下,用酰化剂,化合物3处理。合适的催化剂包括吡啶、二甲基氨基吡啶、三甲胺等。相对于化合物2,催

化剂可以以从0.01至1.1当量范围的量使用。合适的溶剂包括二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、甲苯、其组合等。反应温度范围为-10℃至所用溶剂的沸点；反应完成时间范围为从1至96h。合适的酰化剂包括酰基氯、酰基氟、酰基溴、羧酸酐，无论是否对称。也可以通过羧酸与激活剂（诸如EDC或EEDQ等）预先反应在原位生成合适的酰化剂。相对于化合物3，酰化剂可以以从0.5至15当量范围的量使用。化合物4可以通过本领域技术人员已知的方法纯化。

[0238] 在方案2步骤3中,化合物4经受裂解保护基团PG的条件。

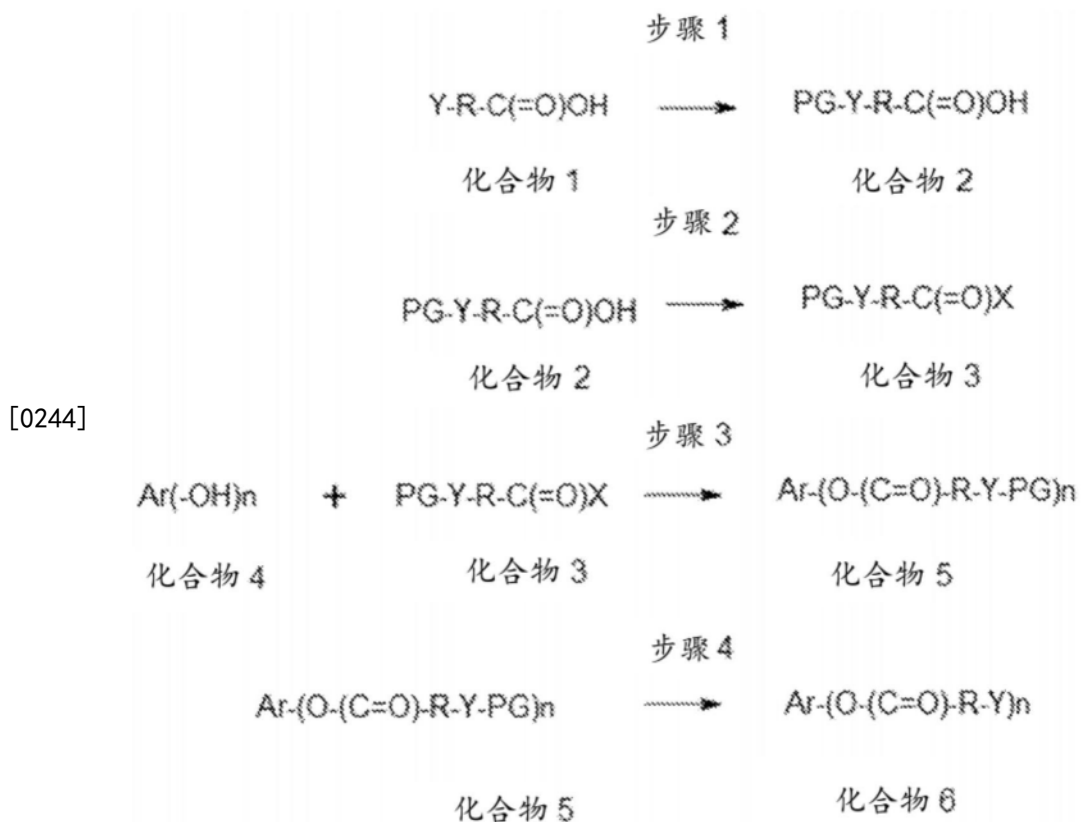
[0239] 在BOC保护基团的情况下,在酸性条件下除去化合物4的保护基团以给出本发明的化合物5。合适的酸包括三氟乙酸、盐酸、对甲苯磺酸等。

[0240] 在FMOC保护基团的情况下,在碱性条件下除去化合物4的保护基团以给出本发明的化合物5。合适的碱包括吡啶、三乙胺等。合适的溶剂包括DMF、NMP二氯甲烷等。FMOC基团也在非碱性条件下除去,诸如通过用四丁基氟化铵三水合物在合适的溶剂(诸如DMF)中处理。FMOC基团也通过催化氢化除去。适用于氢化的催化剂包括10%钨炭和乙酸钨(II)等。适用于氢化的溶剂包括DMF、乙醇等。

[0241] 在苄氧基羰基或苄基保护的情况下,通过氢化除去化合物4的保护基团以给出化合物5。适用于氢化的催化剂包括10%钯炭和乙酸钯等。适用于氢化的溶剂包括DMF、乙醇、甲醇、乙酸乙酯等。产物,化合物5可以通过本领域技术人员已知的方法纯化。

[0242] 酯制备策略#3 (酰基化)

[0243] 方案3



[0245] 在方案3步骤1中,将化合物1(含有官能团Y和需要保护的不稳定氢的酰基化合物)在适当的溶剂中,任选地在催化剂的存在下,用保护试剂(诸如BOC酸酐、苄氧羰基氯、

FMOC氯、苄基溴等)处理以提供方案3的化合物2。化合物2可以通过本领域技术人员已知的方法纯化。

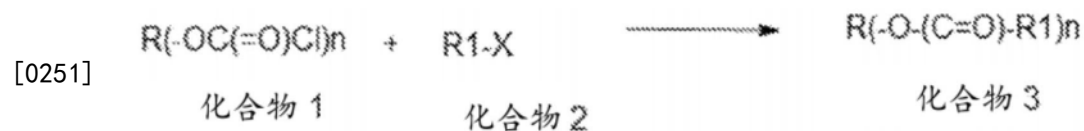
[0246] 在方案3步骤2中,将化合物2用激活试剂(诸如亚硫酸氯、三氯氧磷、EDC或EEDQ等)处理以生成激活的酰基化合物3。

[0247] 在方案3步骤3中,将酚化合物4,在适当的溶剂中,任选地在催化剂的存在下,用激活的酰基化合物3处理。合适的催化剂包括吡啶、二甲基氨基吡啶、三甲胺等,以生成化合物5。相对于化合物3,催化剂可以以从0.01至1.1当量范围的量使用。合适的溶剂包括二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、甲苯、其组合等。反应温度范围为-10℃.至所用溶剂的沸点;反应完成时间范围为从1至96h。相对于化合物4,激活的酰基化合物3可以以从0.5至15当量范围的量使用。

[0248] 在方案3步骤4中,化合物5经受被设计裂解保护基团PG的条件,如以上方案2所说明的。产物,化合物6可以通过本领域技术人员已知的方法纯化。

[0249] 酯制备策略#4(亲核烷基化)

[0250] 方案4



[0252] 在方案4步骤1中,将氯甲酸化合物(化合物1,其中R表示芳族部分或非芳族环状或非环状部分),在适当的溶剂中,用有机金属化合物(化合物2,其中R1表示烷基基团,该烷基基团任选地被一个或多个受保护羟基基团取代,并且X表示金属,诸如Cu、Zn、Mg,其任选地由一个或多个反离子配位,诸如氯化物)处理。合适的溶剂包括二氯甲烷、THF、乙腈、甲苯、乙醚、其组合等。反应温度范围为-10℃.至所用溶剂的沸点;反应完成时间范围为从1至96h。

[0253] 产物,化合物3可以通过本领域技术人员已知的方法纯化。

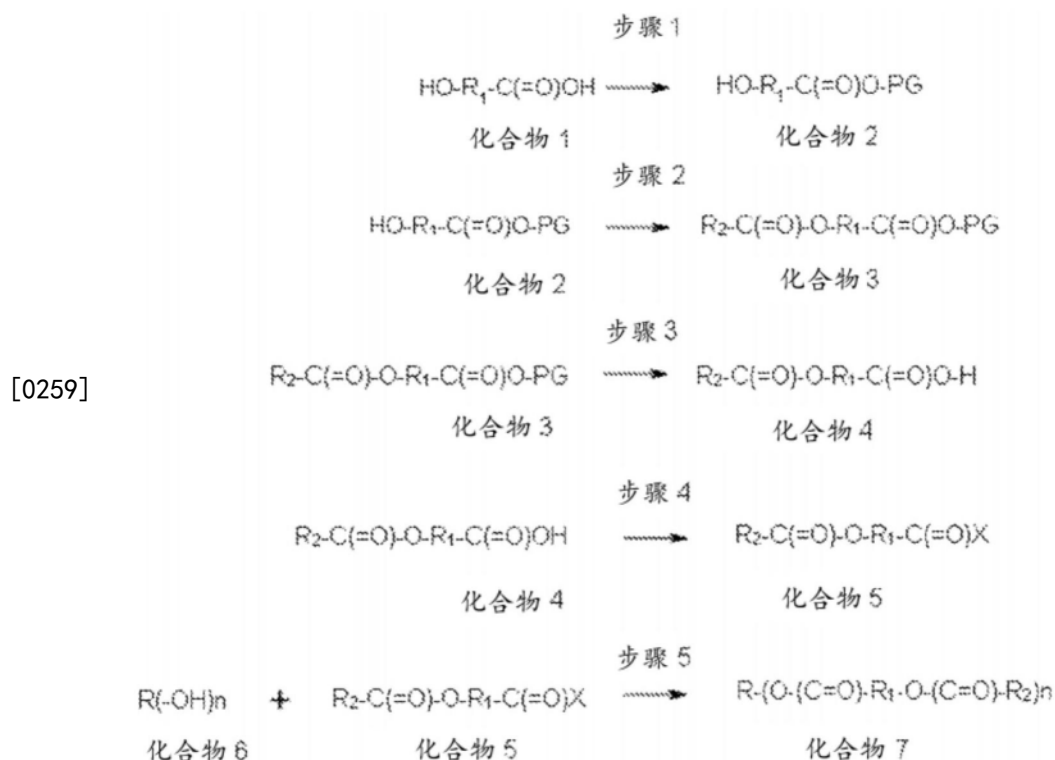
[0254] 化合物1可以由相应的醇或多元醇化合物通过本领域技术人员熟悉的标准方法制备。

[0255] 其中化合物2任选地被一个或多个受保护的醇基基团取代,通过以上方案2所说明的方法完成脱保护作用。

[0256] 通过本领域已知方法对初始产物进一步修饰,并如以下实例所说明,可以用于制备本发明的另外的化合物。

[0257] 酯制备策略#5(酰基化)

[0258] 方案5



[0260] 在方案5步骤1中,将化合物1(含有有待酰化的羟基基团的酰基化合物)在适当的溶剂中,任选地在催化剂的存在下,用保护试剂(诸如苄基溴等)处理,以提供方案5的化合物2。化合物2可以通过本领域技术人员已知的方法纯化。

[0261] 在方案5步骤2中,将化合物2在适当的溶剂中,任选地在催化剂的存在下,用酰化剂处理。合适的催化剂包括吡啶、二甲基氨基吡啶、三甲胺等。相对于化合物2,催化剂可以以从0.01至1.1当量范围的量使用。合适的溶剂包括二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、甲苯、其组合等。反应温度范围为-10℃至所用溶剂的沸点;反应完成时间范围为从1至96h。合适的酰化剂包括酰基氯、酰基氟、酰基溴、羧酸酐,无论是否对称。也可以通过羧酸与激活剂(诸如EDC或EEDQ等)反应在原位生成合适的酰化剂。相对于化合物1,酰化剂可以以从0.5至15当量范围的量使用。

[0262] 在方案5步骤3中,化合物3经受裂解保护基团PG的条件。在苄基保护基团的情况下,通过氢化除去化合物3的保护基团以给出化合物4。适用于氢化的催化剂包括10%钯炭和乙酸钯等。适用于氢化的溶剂包括DMF、乙醇、甲醇、乙酸乙酯等。产物,化合物4可以通过本领域技术人员已知的方法纯化。

[0263] 在方案5步骤4中,将化合物4用激活试剂(诸如亚硫酰氯、三氯氧磷、EDC或EEDQ等)处理以生成激活的酰基化合物5。

[0264] 在方案5步骤5中,将多羟基化合物(化合物6,其中R表示芳族或脂肪族环状或非环状核)在适当的溶剂中,任选地在催化剂的存在下,用激活的酰基化合物5处理。合适的催化剂包括吡啶、二甲基氨基吡啶、三甲胺等,以生成化合物7。相对于化合物3,催化剂可以以从0.01至1.1当量范围的量使用。合适的溶剂包括二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、甲苯、其组合等。反应温度范围为-10℃至所用溶剂的沸点;反应完成时间范围为从1至96h。相对于化合物6,激活的酰基化合物5可以以从0.5至15当量范围的量使用。

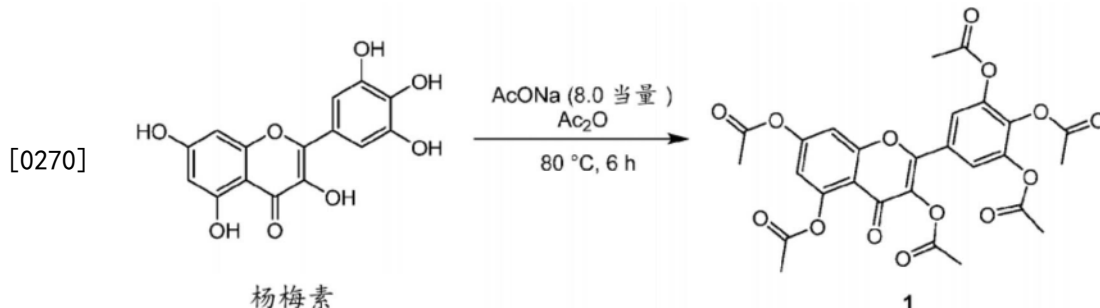
[0265] 产物,化合物7可以通过本领域已知方法纯化。

[0266] 以下实例意在说明本发明。这些实例不意在以任何方式限制本发明。

[0267] 实例

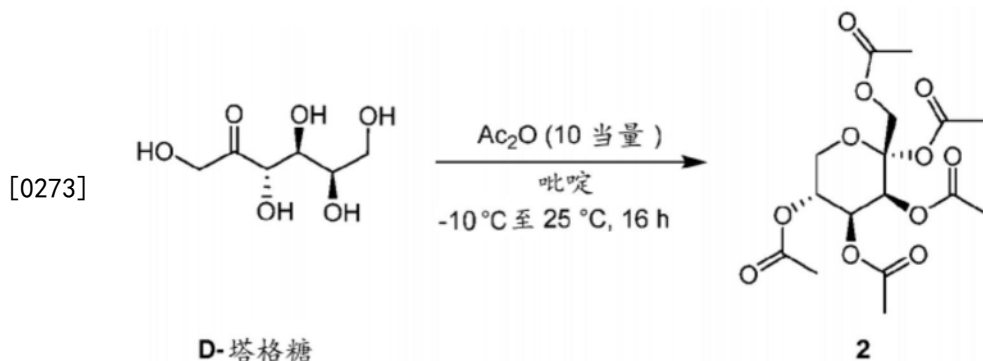
[0268] 实例1. 示例性酰化活性剂的制备

[0269] 化合物1



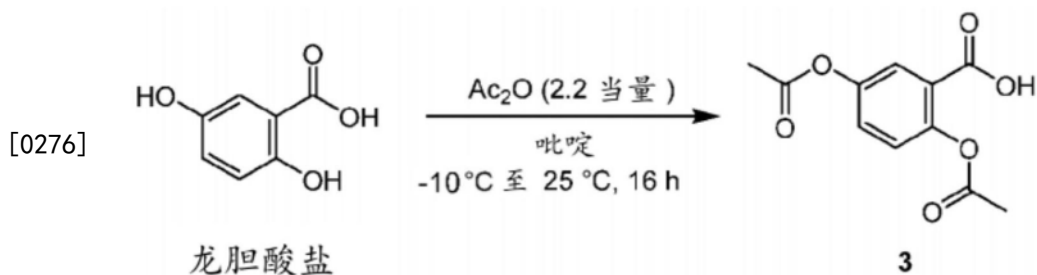
[0271] 并行进行六个反应。向杨梅素 (330g, 1.04mol, 1.0eq) 在 Ac_2O (2L) 中的溶液中添加 AcONa (681g, 8.30mol, 8.0当量)。将悬浮液在 80°C 下搅拌6h。TLC (石油醚/乙酸乙酯=2/1, $R_f=0.7$) 显示反应完成。将六个反应合并以用于处理。将反应溶液倒入冰水 (30L) 中并搅拌2h以得到沉淀物, 将其通过过滤收集。将粗产物在 25°C 下用乙酸乙酯 (10L) 研磨1h。将悬浮液过滤, 并且将滤饼在减压下干燥以得到作为白色固体的化合物1 (2.0kg, 56.4% 产率)。 ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 7.62 (s, 2H), 7.34 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 6H) ppm。

[0272] 化合物2



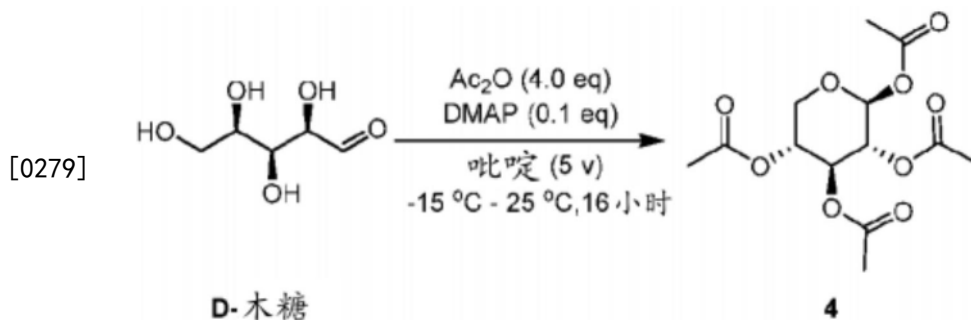
[0274] 在 -10°C 下在 N_2 下向D-塔格糖 (200g, 1.11mol, 1.0当量) 在吡啶 (1.6L) 中的溶液中逐滴添加 Ac_2O (1.13kg, 11.1mol, 1.04L, 10当量)。在添加之后, 将悬浮液在 25°C 下搅拌16h。TLC (石油醚/乙酸乙酯=2/1, $R_f=0.45$) 显示反应完成。将反应溶液倒入冰水 (5.0L) 中, 并且然后用 EtOAc (3.0L, 2.0L) 萃取。将合并的有机层用 HCl (1.0M, 1.0L x 2)、盐水 (1.0L) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1) 纯化, 以得到作为白色固体的化合物2 (100g, 256mmol, 23.1% 产率)。 ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 5.47 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 5.35 (dd, $J=10.4, 3.2\text{Hz}$, 1H), 5.22-5.29 (m, 1H), 4.80 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 4.42 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 4.11 (dd, $J=11.2, 6.0\text{Hz}$, 1H), 3.51 (t, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H) ppm。

[0275] 化合物3



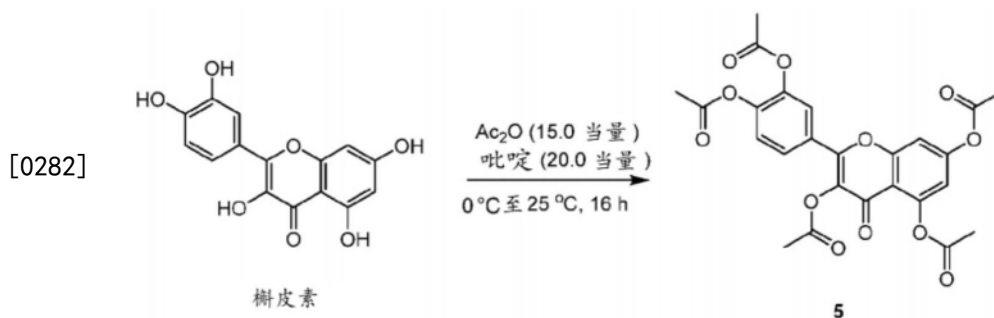
[0277] 并行进行五个反应。在 -10°C 下在 N_2 下向龙胆酸盐(500g, 3.24mol, 1.0当量)在吡啶(3.0L)中的悬浮液逐滴添加 Ac_2O (729g, 7.14mol, 668mL, 2.2当量)。将悬浮液在 25°C 下搅拌16h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=3/1, $R_f=0.5$)显示反应完成。将五个反应合并以用于处理。将反应溶液倒入冰水混合物(7.0L)中,并且然后用EtOAc(3.0L, 2.0L)萃取。将合并的有机层用1M HCl(2.0L)洗涤两次。然后将有机相用盐水(2.0L)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物在 25°C 下用MTBE(3v)研磨2h。将悬浮液过滤,并且收集滤饼并在减压下干燥以得到作为白色固体的化合物3(2.0kg, 8.40mol, 51.8%产率)。 ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.9(s, 1H), 7.67(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.41(dd, $J=8.4, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.25(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 2.28(s, 3H), 2.25(s, 3H) ppm。

[0278] 化合物4



[0280] 向D-木糖(500g, 3.33mol, 1.0eq)在 Ac_2O (4L)中的溶液中添加 AcONa (273g, 3.33mol, 1.0eq)。在添加之后,将所得的悬浮液在 80°C 下搅拌6小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=5/1, $R_f=0.75$)显示反应完成。将四个并行反应合并以用于处理。将反应溶液倒入冰水(30L)中并搅拌2h。丰富的固体沉淀并将其通过过滤收集。将残余物在 25°C 下用 H_2O (10.0L)研磨3小时。将悬浮液过滤,并且收集滤饼并在减压下干燥以得到作为白色固体的化合物4(2.0kg, 47.2%产率)。 ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 5.71(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 5.20(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.97-5.05(m, 2H), 4.14(dd, $J=12.0, 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.53(q, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 2.11(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.05(s, 6H) ppm。

[0281] 化合物5



[0283] 并行进行八个反应。在0℃下向槲皮素(300g, 992mmol, 1.00当量)在吡啶(1.60L)中的溶液中逐滴添加乙酸乙酯(1.52kg, 14.9mol, 1.39L, 15.0当量)。在添加之后, 将混合物在25℃下搅拌16h。TLC(二氯甲烷/甲醇=10/1, $R_f=0.63$)指示槲皮素被完全消耗。将八个反应混合物合并, 倒入冰水(w/w=1/1, 24.0L)中并搅拌1h。将悬浮液过滤以得到黄色固体。将固体在真空下干燥并与另一个批次的化合物5(300g)合并。将合并的粗产物溶解在MeCN(10.0L)中并加热至65℃。在65℃下逐滴添加EtOH(12.0L), 并且然后将悬浮液在65℃下搅拌1h。形成白色固体并将其过滤。将滤饼用EtOH(2.00L)冲洗, 收集并在真空下干燥(40℃, -0.09MPa)以得到作为白色固体的化合物5(2005g, 3.91mol, 39.3%总产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.68-7.73(m, 2H), 7.33-7.36(m, 2H), 6.87(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 2.43(s, 3H), 2.33-2.34(m, 12H) ppm。

[0284] 实例2. 小鼠脂肪细胞脂解测定

[0285] 小鼠3T3-L1细胞从ATCC获得, 并且在含有10%新生小牛血清(NCS)和青霉素/链霉素(P/S)的Dulbecco改良的Eagle培养基(DMEM)中在37℃下在具有5% CO_2 的培养箱中培养。一旦细胞变得汇合, 就将它们接种到组织培养物处理的96孔板中。然后, 通过使用含有10%胎牛血清、P/S、IBMX、地塞米松、和胰岛素的DMEM开始分化。在14天分化之后, 用感兴趣的化合物处理细胞。处理后24小时之后, 使用来自普洛麦格公司(Promega)的CellTiter-Glo发光法细胞活力测定评估细胞活力, 并且使用来自ZenBio公司的脂解测定试剂盒确定脂解。处理对于细胞活力没有显著影响(>90%的DMSO对照)。

[0286] 表1

	脂解	
	游离脂肪酸	甘油
	% DMSO	%变化
[0287] 乙酸 1 mM	++	+
乙酸 3 mM	++	+
丁酸 3 mM	++	++
丙酸 3 mM	+++	++
DMSO	=(100%)	=(100%)

[0288] $90\% > \leq 100\% : =$

[0289] $70\% > \leq 90\% : +$

[0290] $50 > \leq 70\% : ++$

[0291] $50\% \leq : +++$

[0292] 表1列出了减少游离脂肪酸和甘油释放(+、++或+++)的化合物。白色脂肪组织的脂解率与代谢功能障碍, 包括胰岛素抵抗和肝脂肪变性相关联。降低脂肪细胞的脂解的化合物可以改善代谢功能, 包括改善胰岛素敏感性和减少肝脂肪变性, 从而改善患有糖尿病(例如, 前驱糖尿病或II型糖尿病)、肥胖症、和高脂血症的受试者的结果。

[0293] 实例3. 小鼠心肌细胞脂解测定

[0294] 细胞从ATCC获得,并且在含有20%胎牛血清和1%青霉素/链霉素的Dulbecco改良的Eagle培养基(DMEM)中在37℃下在具有5%CO₂的培养箱中培养。一旦细胞变得汇合,就将它们接种到组织培养物处理的96孔板中。在第二天,使用具有2%马血清的DMEM培养基开始分化。一旦细胞完全分化,就用表2中所列的化合物对其进行处理。

[0295] 表2

处理	游离甘油
	% DMSO
乙酸1 mM	=
乙酸3 mM	=
丁酸3 mM	+++
丙酸3 mM	++
龙胆酸盐100 μM	+++
DMSO	=(100.0%)

[0296] 90%><100% : =

[0297] 70%><90% : +

[0298] 50><70% : ++

[0299] 50%< : +++

[0300] 表2列出了测试的化合物,包括那些减少甘油释放(+、++或+++)的那些化合物。肌肉甘油三酯的脂解率与代谢功能障碍,包括胰岛素抵抗和肝脂肪变性相关联。降低脂肪细胞的脂解的化合物可以改善代谢功能,包括改善胰岛素敏感性和减少肝脂肪变性,从而改善患有糖尿病(例如,前驱糖尿病或II型糖尿病)、肥胖症、和高脂血症的患者的结果。

[0301] 实例4.用于代谢障碍的酰化羟基苯甲酸的体内评价

[0302] 本文披露的酰化活性剂可以用于调节代谢标志物和用于治疗代谢障碍。本文披露的酰化活性剂还可以用于调节NAFLD标志物和用于治疗NAFLD(例如,NASH)。此实例证明了示例性酰化活性剂化合物3和4在受试者中诱导体重减轻和改善代谢标志物(例如,改善葡萄糖耐量)的能力。

[0303] 将C57BL/6小鼠分为九个群组,如表3中所列。

[0304] 表3

[0306]

模型	基础饮食 + 测试制品*	动物的#	剂量**	给药方案	途径
LFD	仅 LFD	12			
HFD	仅 HFD	12			
HFD	HFD + 化合物 1	12	6%的化合物 1	随意	饮食
HFD	HFD + 化合物 2	12	5%的化合物 2	随意	饮食
HFD	HFD + 化合物 3	12	7%的化合物 3	随意	饮食
HFD	HFD + 化合物 4	12	5%的化合物 4	随意	饮食
HFD	HFD + 化合物 5	12	6%的化合物 5	随意	饮食
HFD	HFD + 媒介物	12		每周 3x	皮下
HFD	HFD + 索马鲁肽	12	246.8 $\mu\text{g/kg}$ 的索马鲁肽	每周 3x	皮下

[0307] *在表3中, HFD是指高脂饮食, LFD是指低脂饮食, 并且媒介物是在盐水中的4.9% DMSO。

[0308] **在表3中, 剂量百分比是指相对于高脂饮食的重量百分比。

[0309] 在整个研究过程中, 允许动物自由获取食物和饮用水。定期对动物称重, 并且监测食物和饮用水的消耗。在研究开始时和在研究进行到42天时收集血浆和粪便样品。在研究进行到58天时, 从空腹小鼠再抽取血液。在研究进行到72天或73天时进行胰岛素耐量测试。在大约4h空腹后, 腹膜内施用0.5个单位/千克胰岛素。在胰岛素激发前 ($t=0$) 和胰岛素激发后 $t=15、30、60、90、$ 和 120min 收集血液。在研究进行到79天或80天时进行口服葡萄糖耐量测试。在大约4h空腹后, 通过口服管饲施用 2g/kg 葡萄糖。在胰岛素激发前 ($t=0$) 和葡萄

糖激发后 $t=15$ 、 30 、 60 、 90 、和 120min 收集血液。在研究结束时,在所有小鼠中测量体重、食物消耗、血液葡萄糖、血清ALT水平、血清AST水平、血清胆固醇(总胆固醇、HDL、和LDL水平)、血清甘油三酯水平、肝甘油三酯水平、肝胆固醇水平、肝重、皮下。

[0310] 这些样品和测试用于测量疾病标志物。

[0311] 此研究的结果在图1A、图1B、图1C、图1D、图1E、图1F、图2A、图2B、图3A、图3B、图4A、图4B、图4C、图4D、图4E、图5A、图5B、图6A、图6B、图6C、图6D、图7A、图7B、图7C、图8A、和图8B中说明。

[0312] 图1A、图1B、图1C、图1D、图1E、和图1F显示HFD+化合物3群组中的动物尽管被饲喂高脂饮食而没有显著的食欲抑制,但经历了体重减轻。HFD+化合物3群组中的动物的体重与LFD群组中的那些动物没有区别。

[0313] 图2A和图2B显示HFD+化合物3群组中的动物的葡萄糖耐量超过仅HFD群组中的动物的葡萄糖耐量。

[0314] 图3A和图3B显示HFD+化合物3群组中的动物的胰岛素耐量超过仅HFD群组中的动物的胰岛素耐量。

[0315] 图4A、图4B、图4C、图4D、和图4E分别示出了在研究第58天,测试动物的空腹葡萄糖水平、空腹胆固醇水平、空腹高密度脂蛋白(HDL)水平、空腹低密度脂蛋白(LDL)水平、和空腹甘油三酯水平。这些图中的单个星号指示观察到测试群组中的代谢标志物水平相对于仅HFD群组在统计学上的显著降低。具体地,图4A、图4B、和图4D显示与仅HFD群组相比,本发明的化合物可以降低空腹葡萄糖、胆固醇、和LDL水平。

[0316] 图5A和图5B示出了研究结束时测试动物的血清ALT和AST水平。丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)是肝酶。ALT和AST的水平升高与诸如代谢综合征和肝损伤等医学病状相关联。因此,图5A和图5B指示HFD+化合物3群组中的动物相对于HFD对照组中的动物具有显著改善的肝功能。

[0317] 图6A、图6B、图6C、和图6D证明了相对于LFD群组中的动物,HFD群组中的动物的总胆固醇水平升高。这些图还显示在研究结束时,相对于HFD群组中的动物,HFD+化合物3群组中的动物具有显著提高的总胆固醇和LDL水平。

[0318] 图7A、图7B、和图7C提供了来自测试小鼠的肝脏的特征。肝重、甘油三酯水平、和胆固醇水平是肝功能和脂质代谢的指标。

[0319] 图8A和图8B证明了LFD和HFD+化合物3群组中的小鼠比HFD对照群组中的小鼠具有显著更少($p<0.05$)的脂肪积累。

[0320] 此研究的结果显示示例性酰化活性剂(例如,酰化羟基苯甲酸,例如化合物3)可以在受试者中诱导体重减轻并改善代谢标志物(例如,葡萄糖耐量、胰岛素耐量、和胆固醇水平)。

[0321] 其他实施例

[0322] 本发明的所述的各种修改和变化对于本领域的技术人员将是显而易见的,而不背离本发明的范围和精神。虽已结合具体实施例描述了本发明,但应当理解,所要求的发明不应当过度地局限于此类具体实施例。事实上,对于本领域技术人员显而易见的用于进行本发明的所述方式的各种修改旨在落入本发明的范围内。

[0323] 其他实施例在权利要求中。

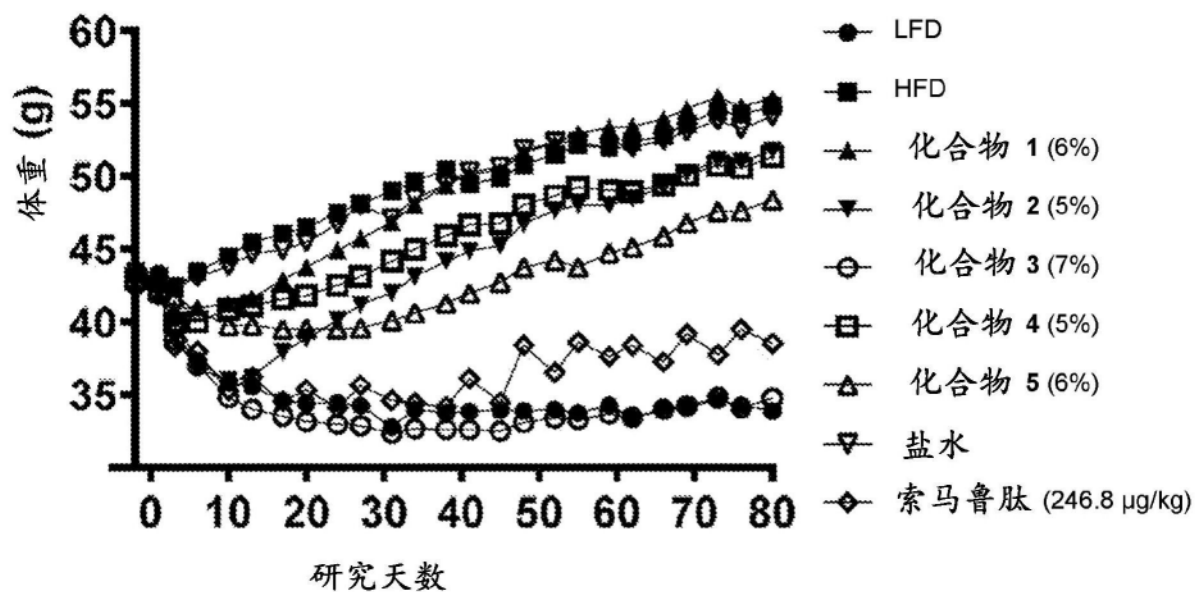


图1A

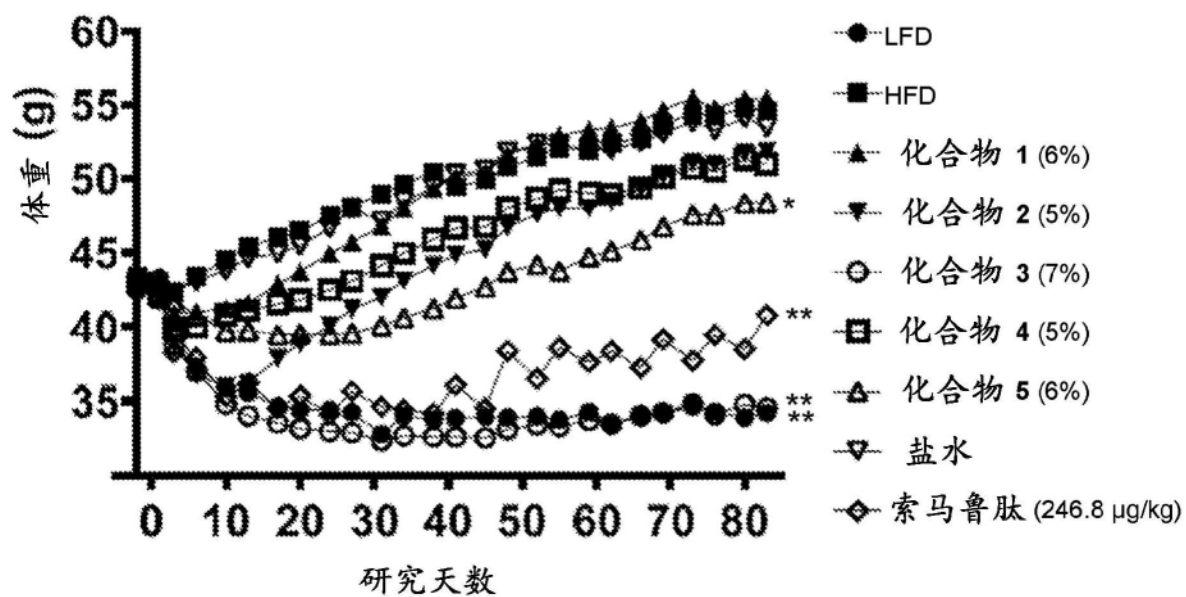


图1B

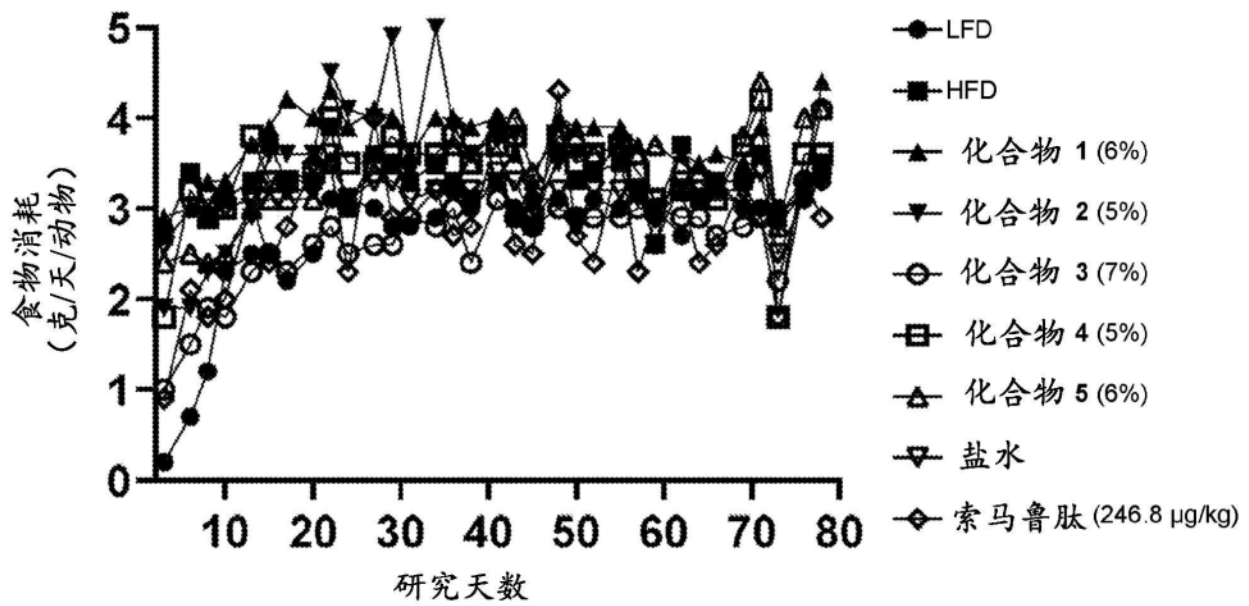


图1C

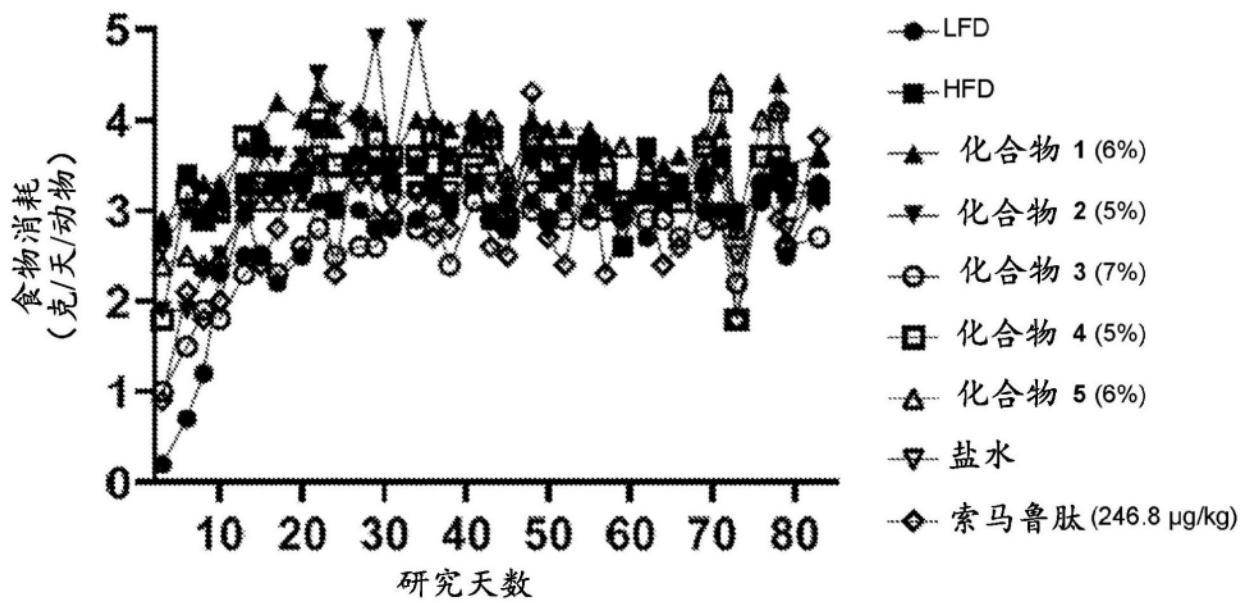


图1D

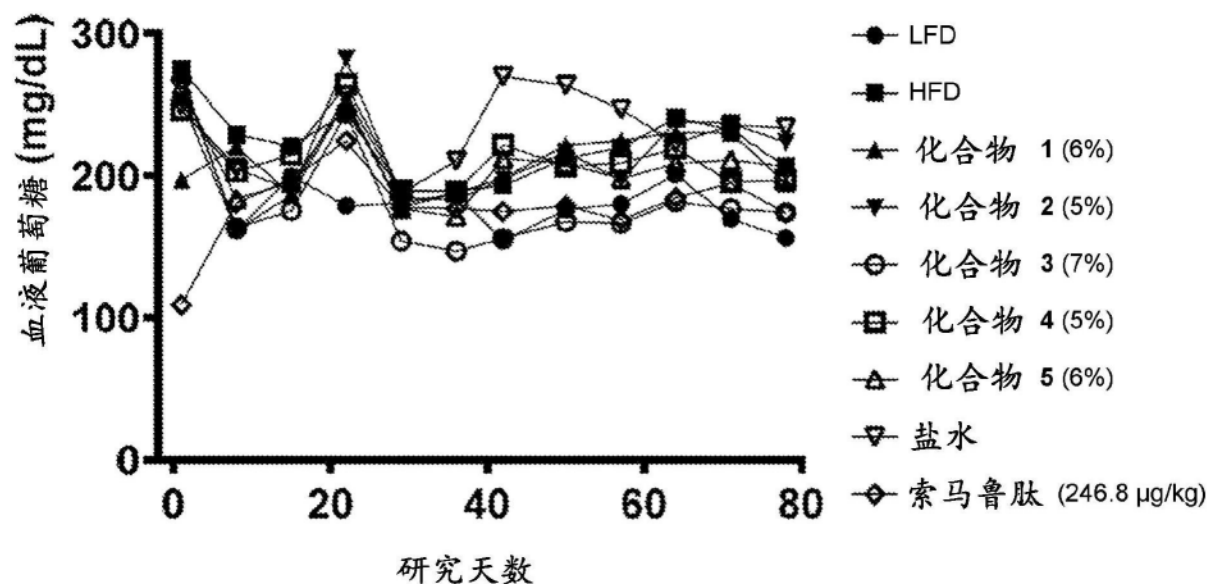


图1E

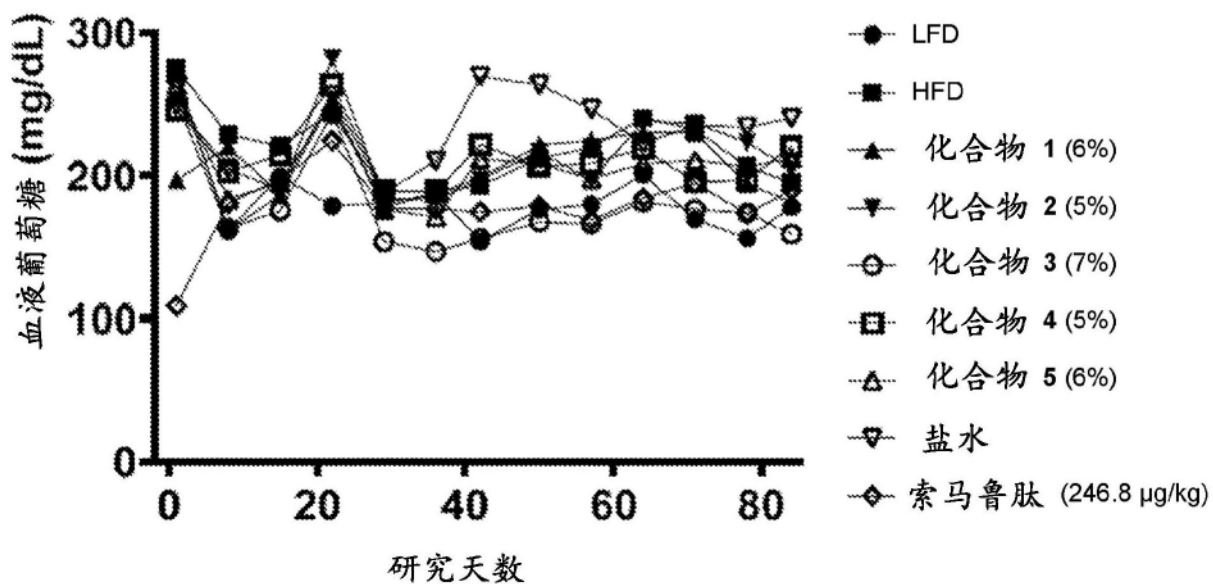


图1F

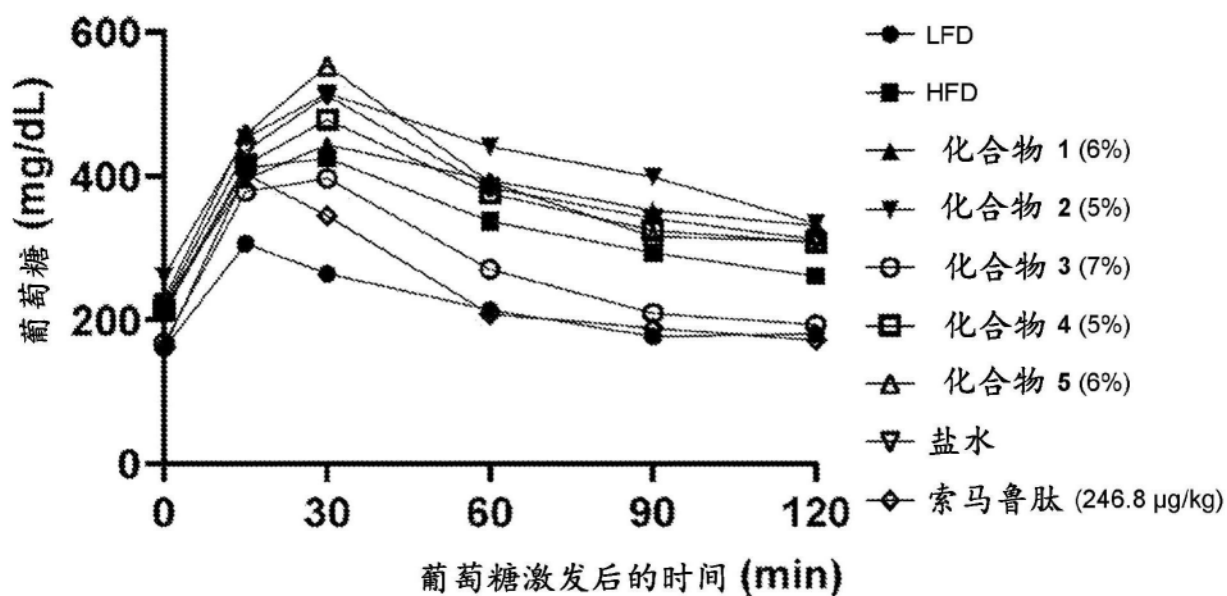
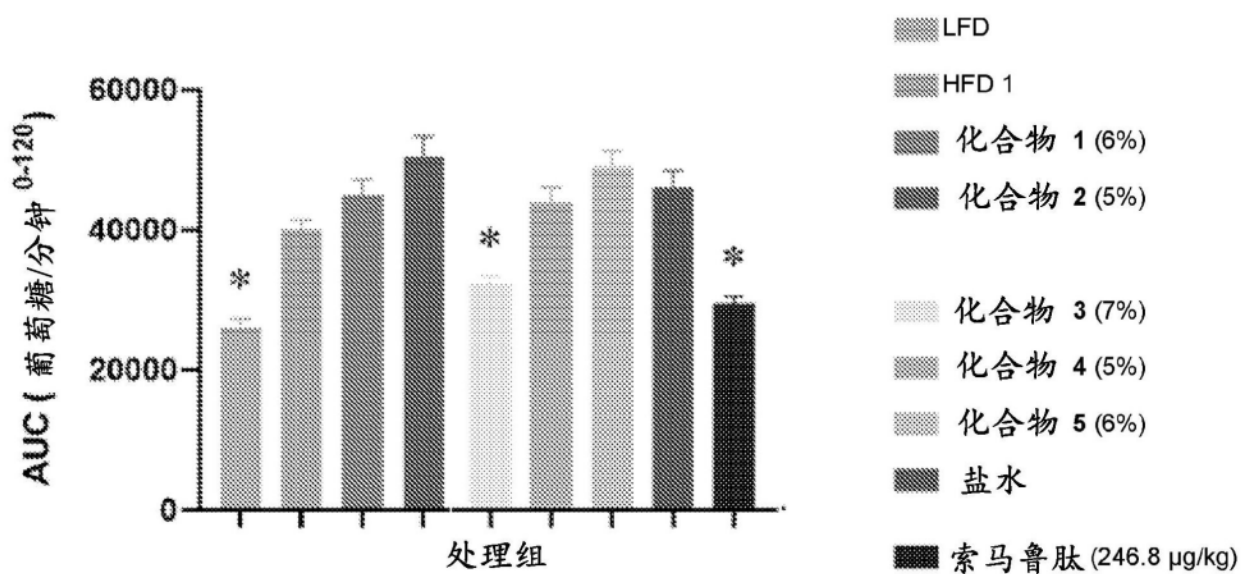


图2A



* $p < 0.05$ 相对于组2, 平均值 $\pm$ SEM, $n=11-12$

图2B

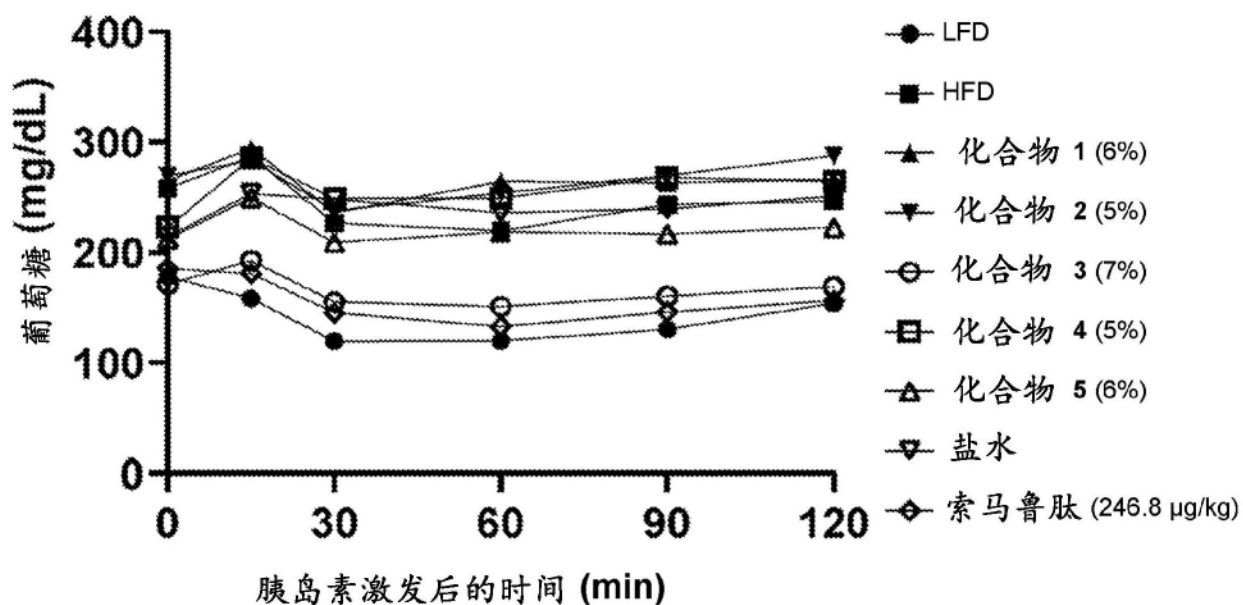
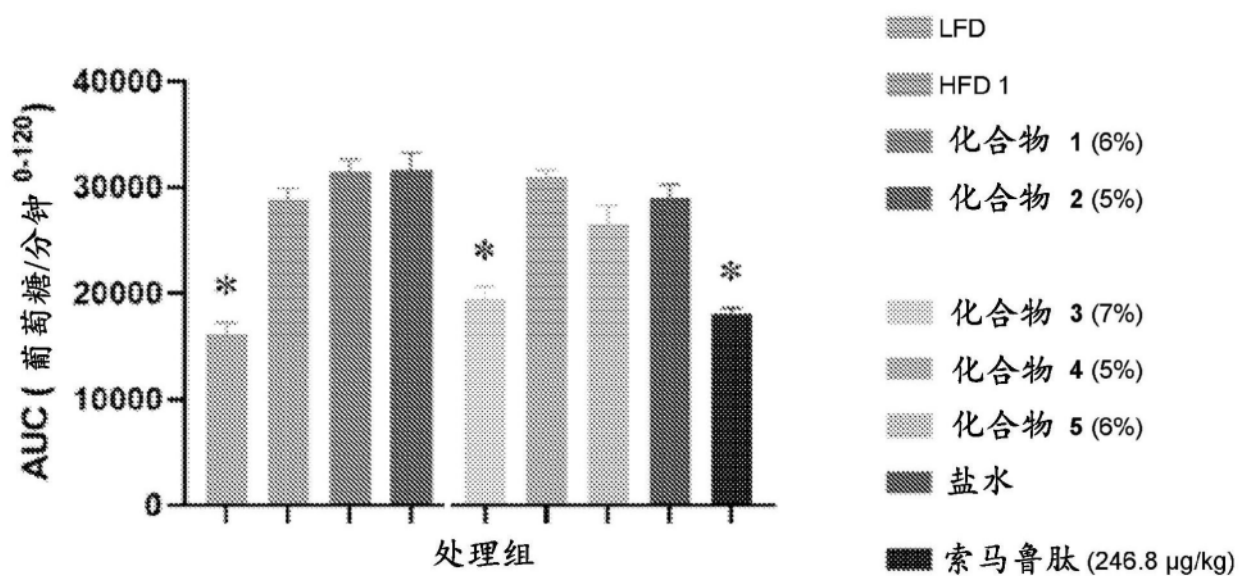


图3A



* $p < 0.05$ 相对于HFD, 平均值 $\pm$ SEM, $n=11-12$

图3B

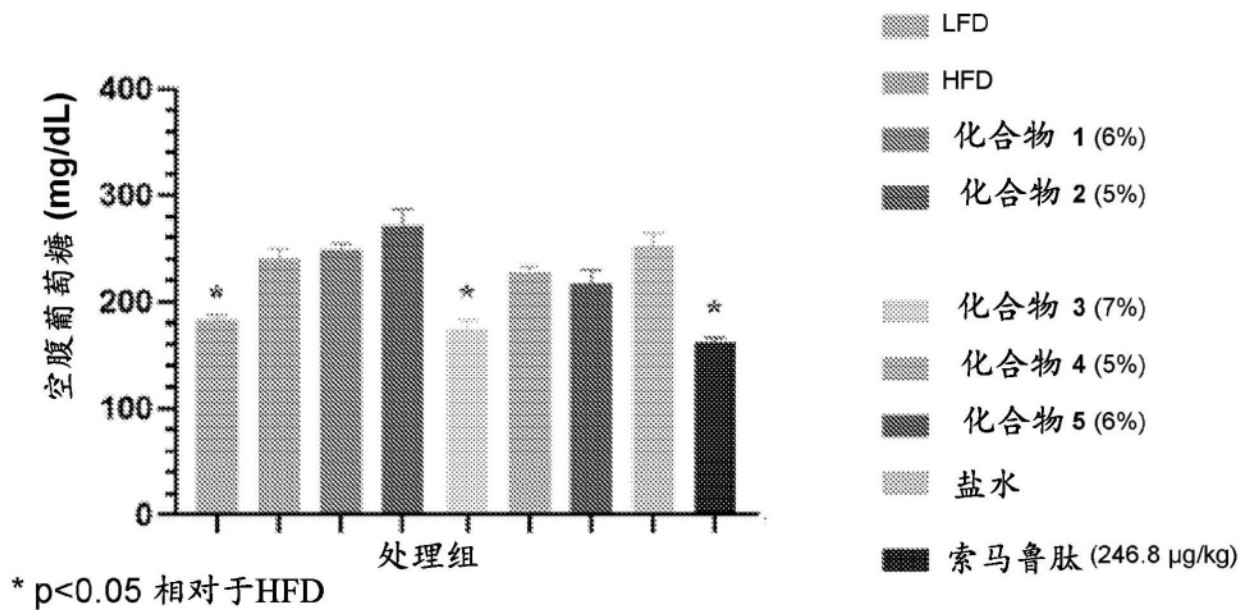


图4A

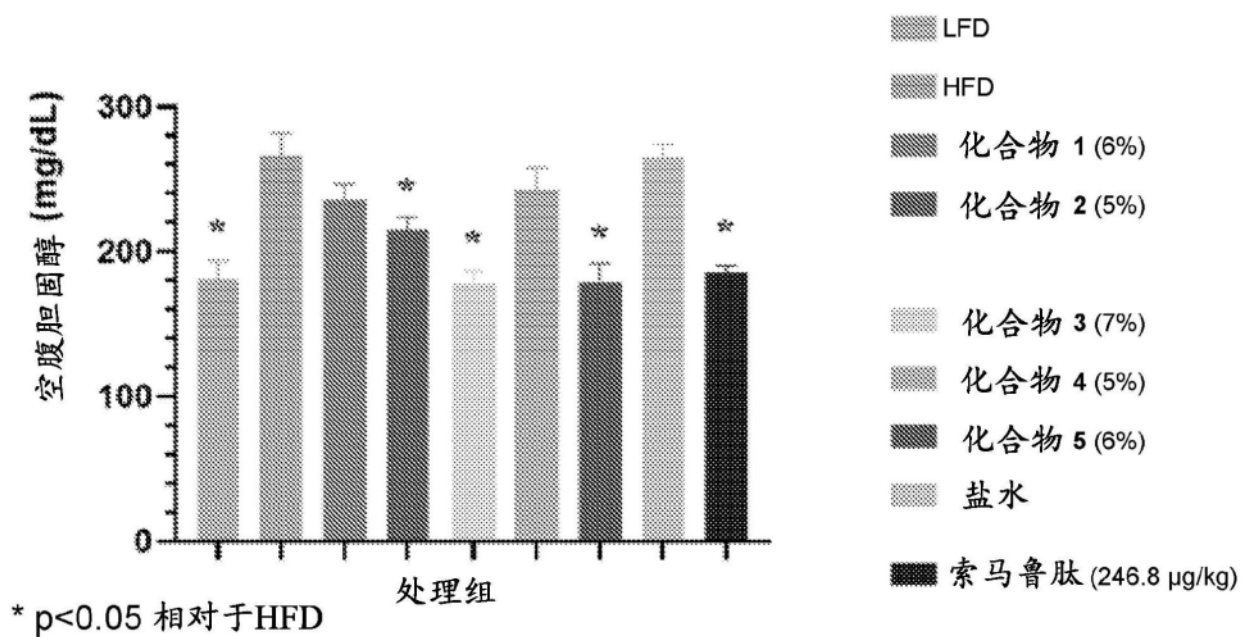


图4B

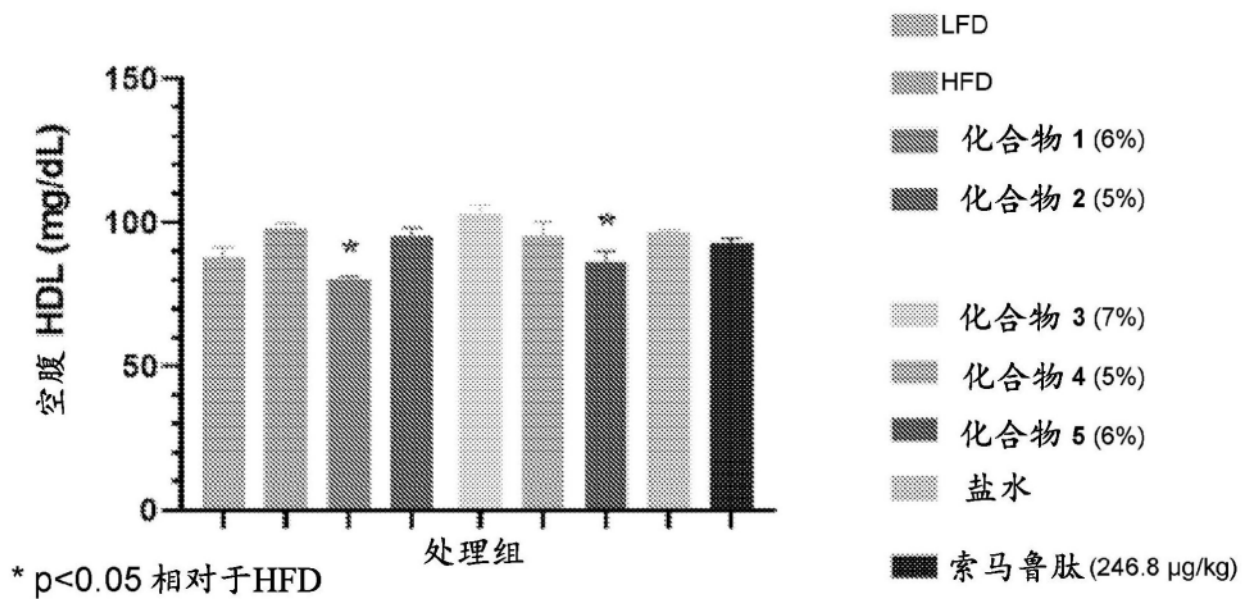


图4C

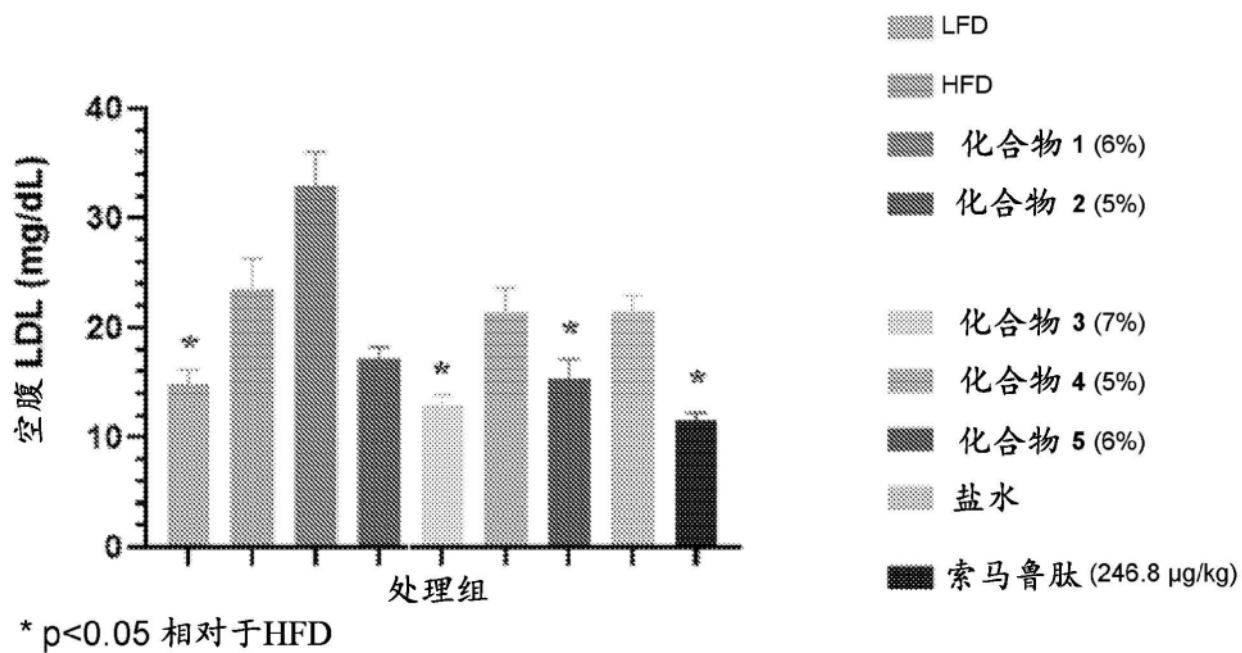


图4D

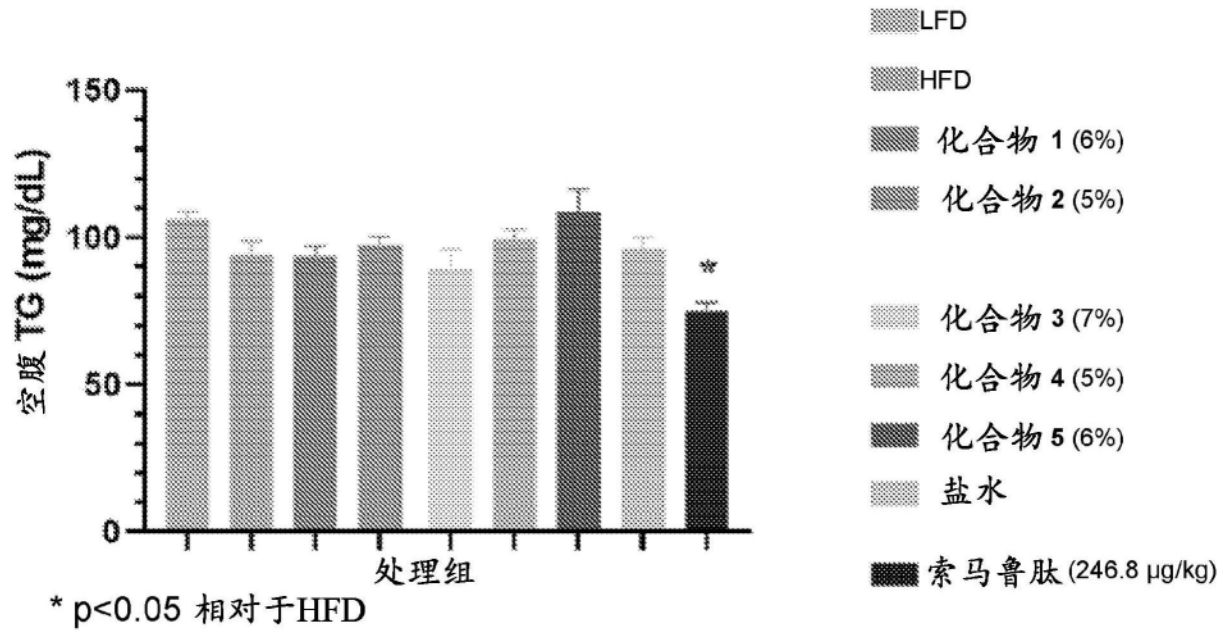


图4E

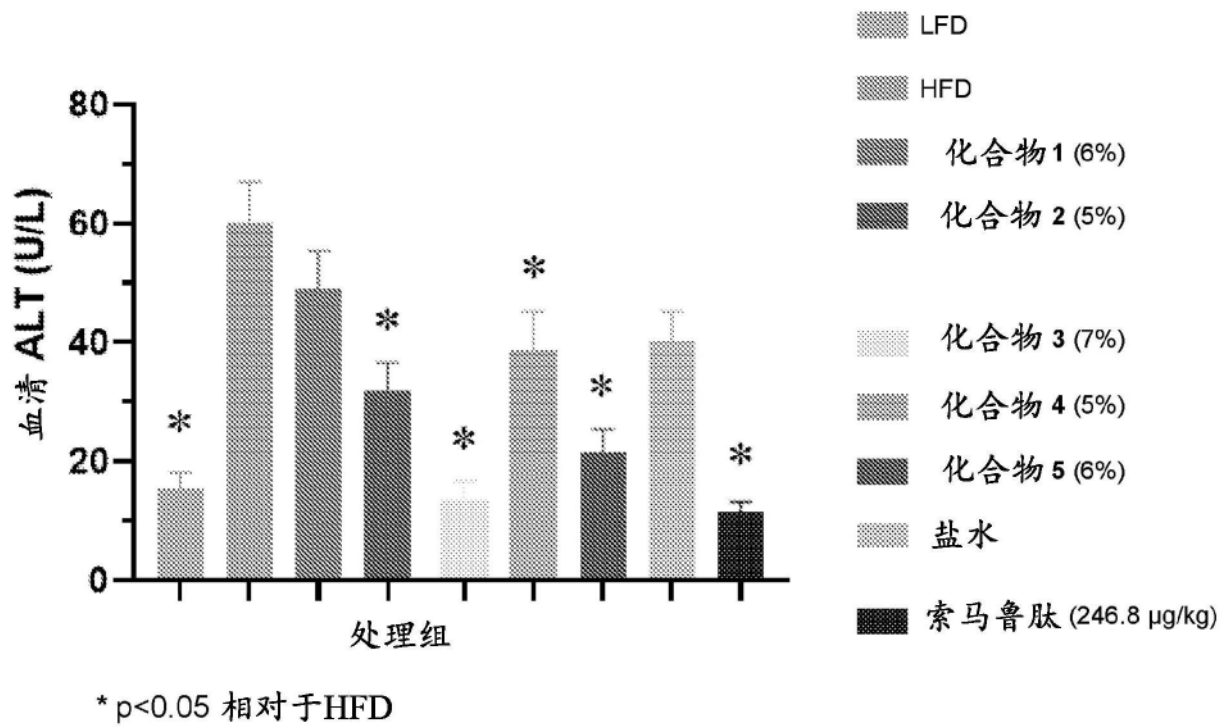


图5A

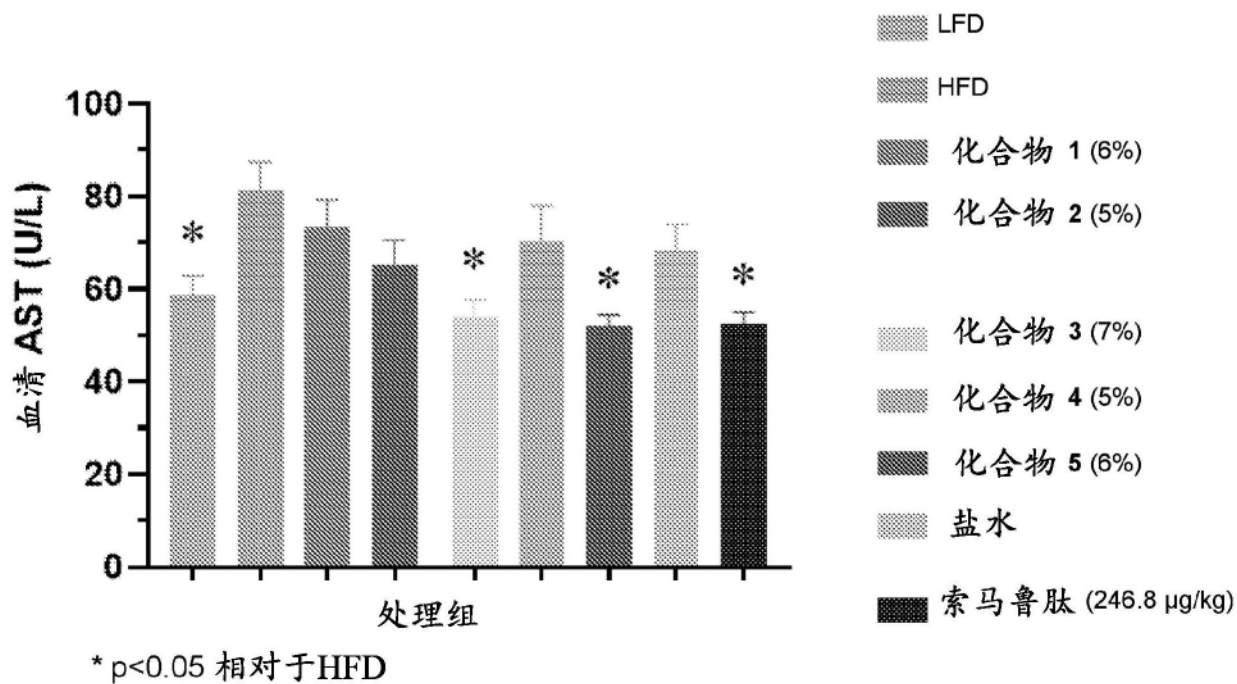


图5B

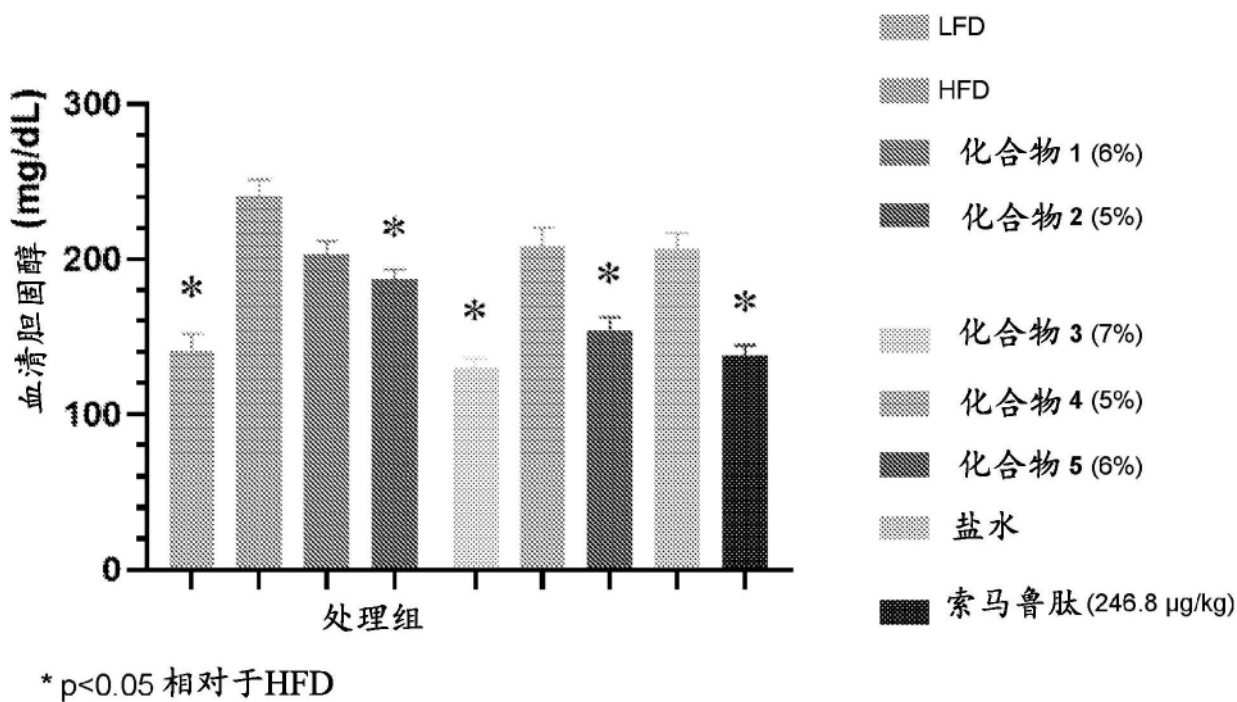


图6A

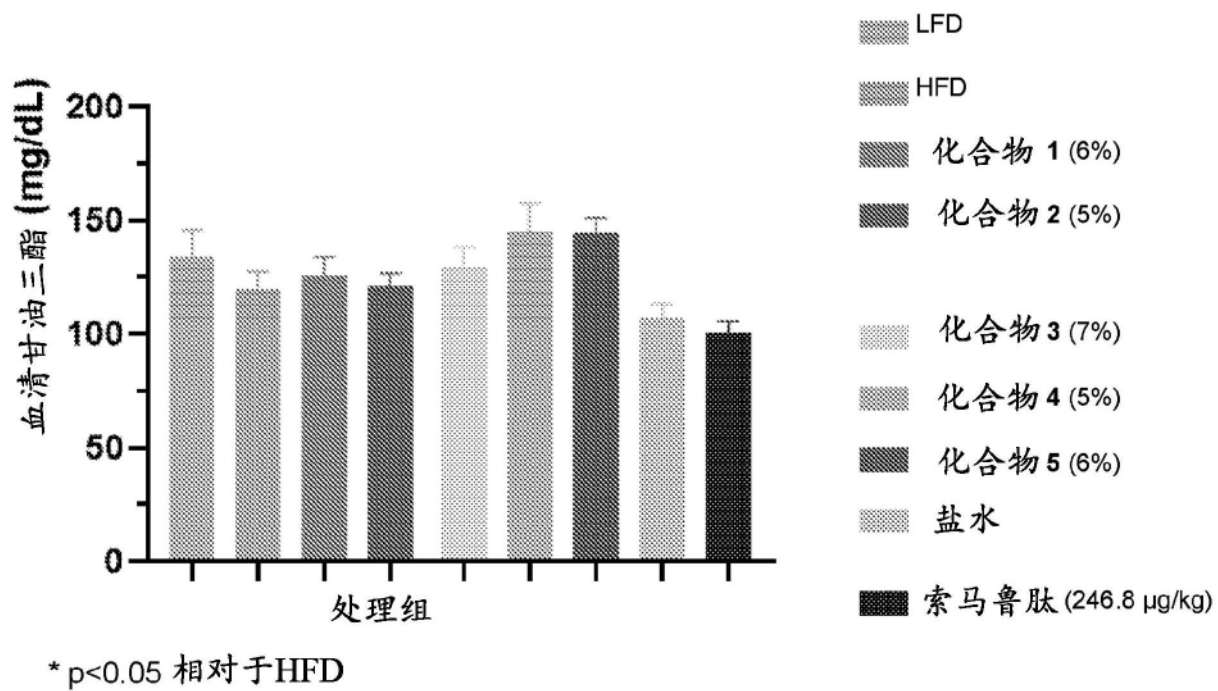


图6B

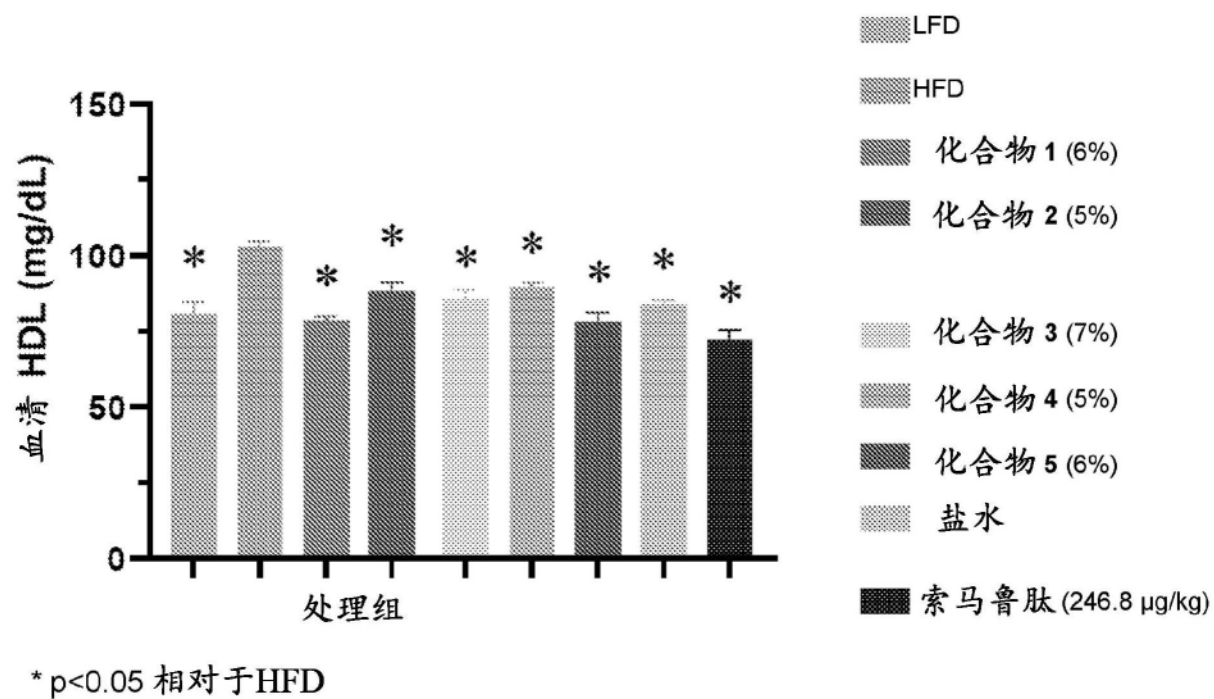


图6C

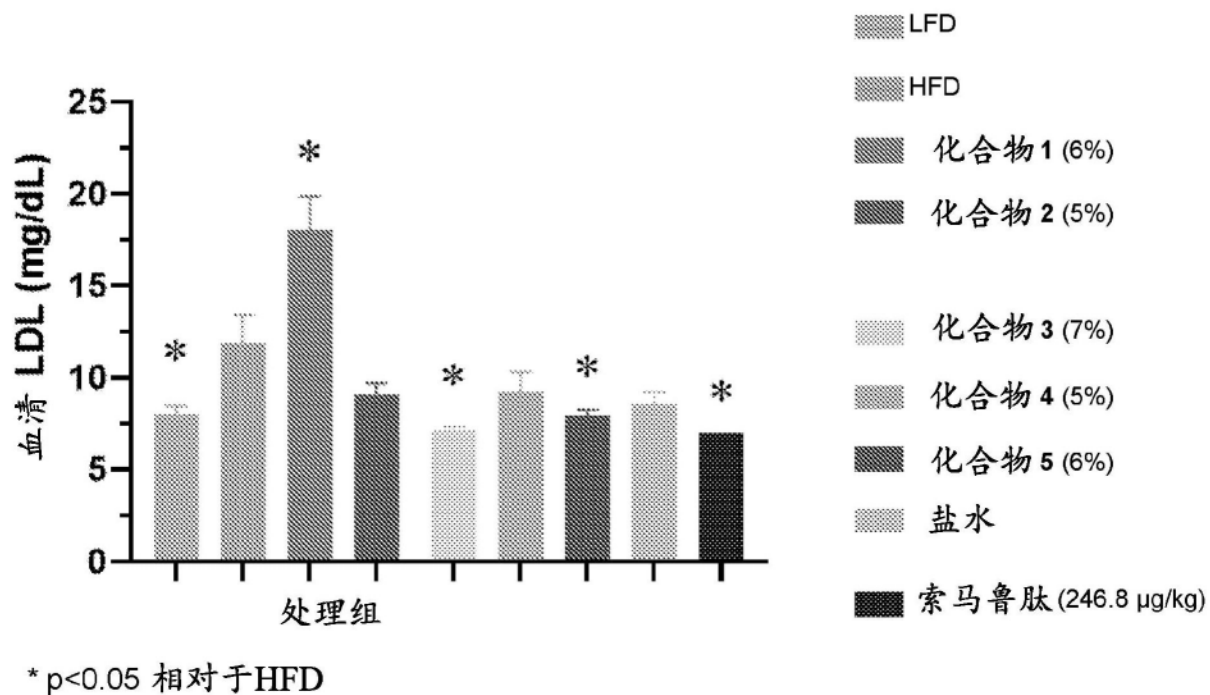


图6D

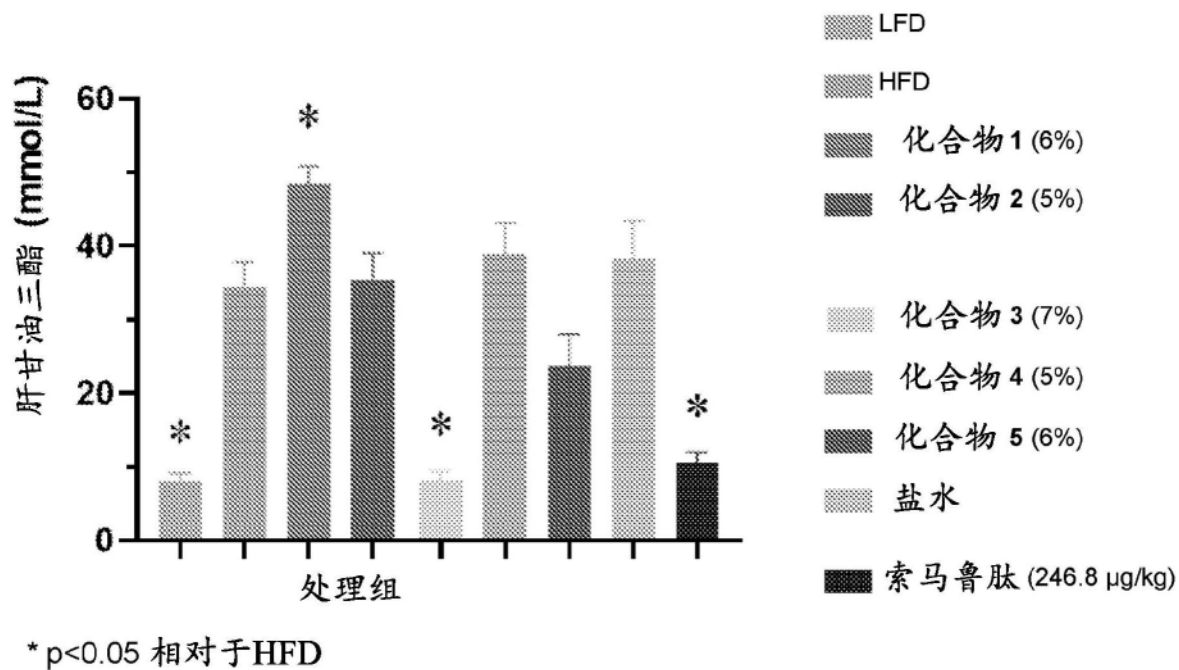


图7A

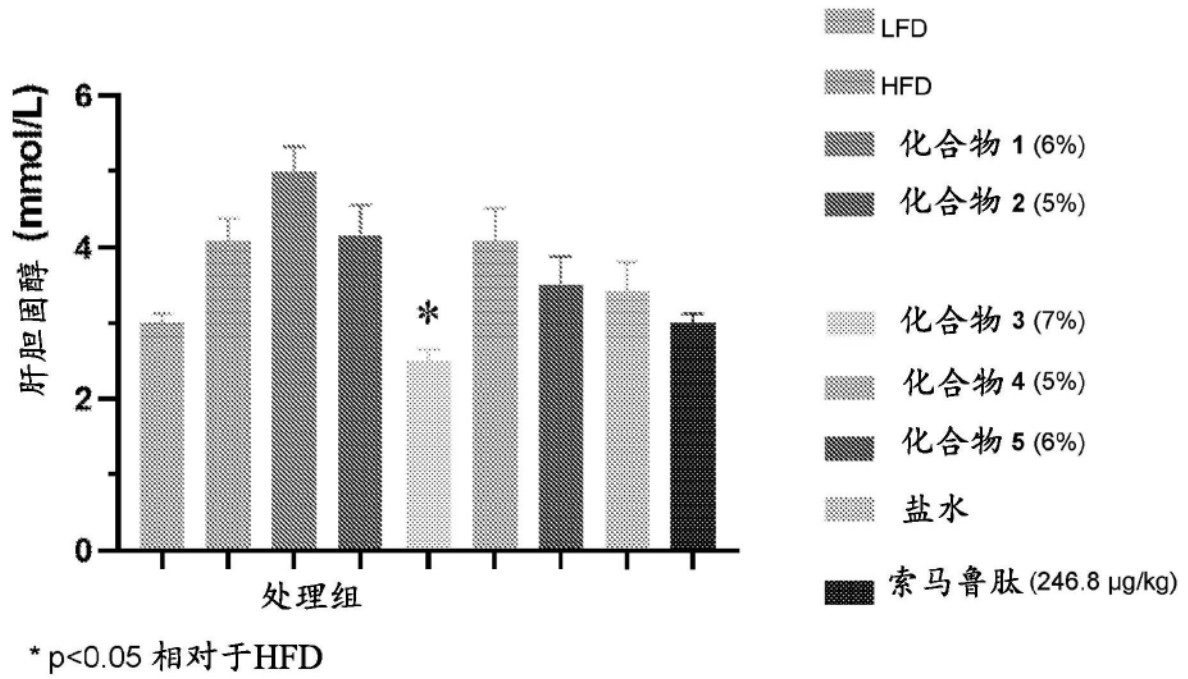


图7B

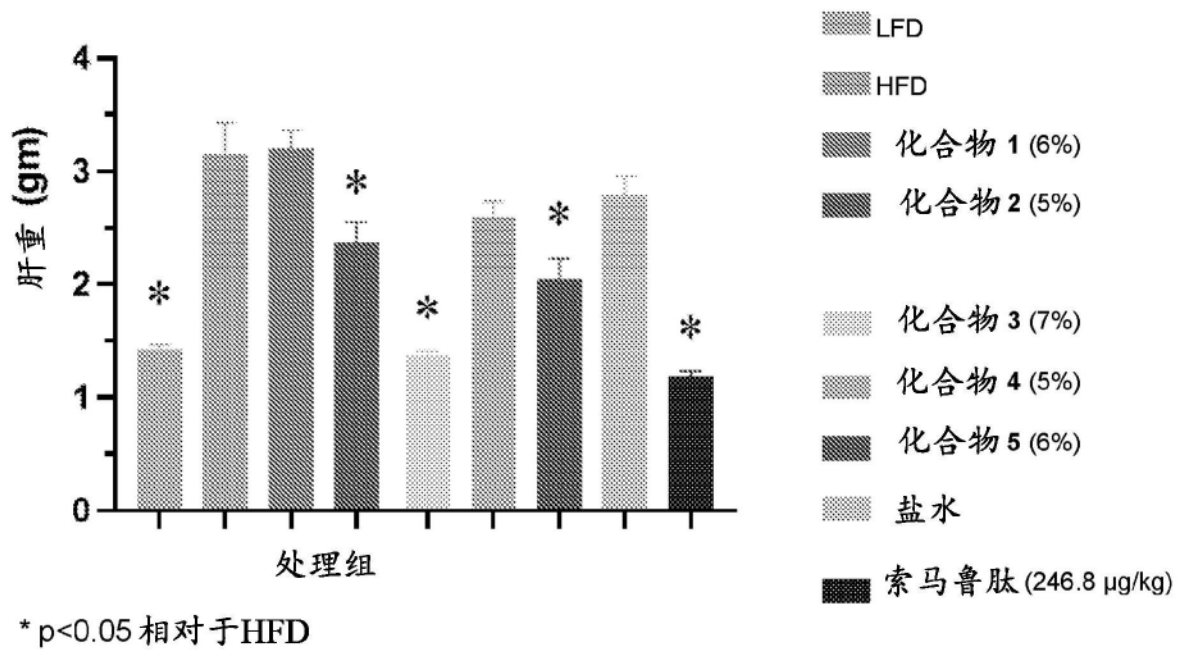


图7C

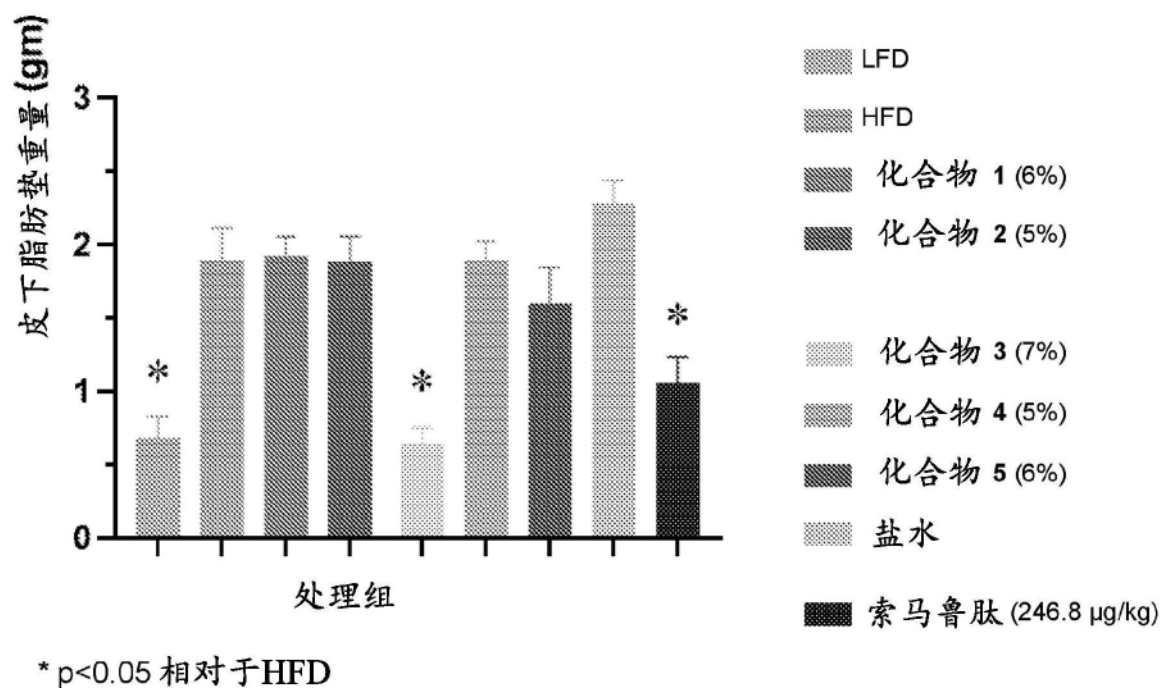


图8A

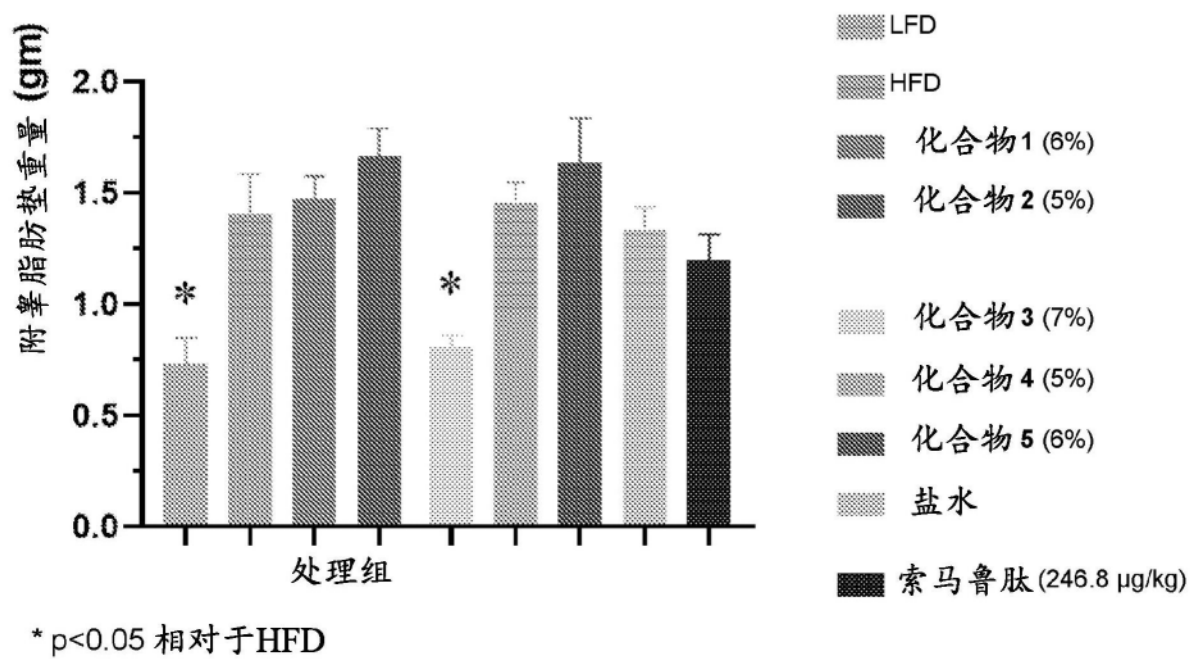


图8B