



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201529073 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：103137938

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 10 月 31 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/506 (2006.01)**C07D401/06 (2006.01)**A61P3/04 (2006.01)**A61P3/10 (2006.01)*

(30)優先權：2013/11/14

歐洲專利局

13382460.7

(71)申請人：美國禮來大藥廠(美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)

美國

(72)發明人：馬汀妮茲 葛歐 瑪麗亞 安潔蕾 MARTINEZ-GRAU, MARIA ANGELES (ES)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 27 頁

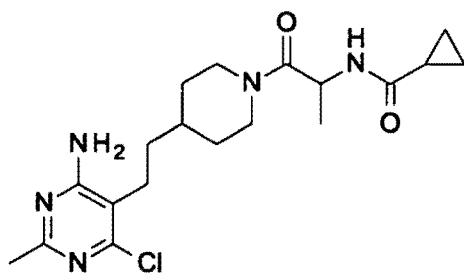
(54)名稱

飢餓素O-醯基轉移酶抑制劑

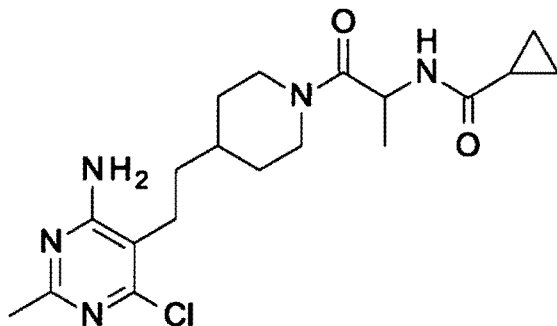
GHRELIN O-ACYL TRANSFERASE INHIBITOR

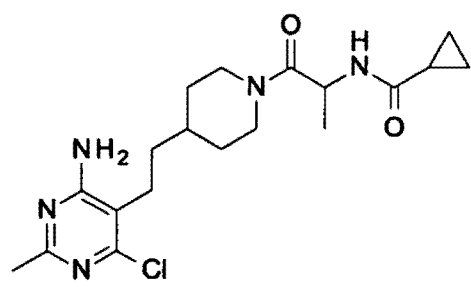
(57)摘要

本發明提供新穎 GOAT 抑制劑及其鹽及其醫藥組合物。



The present invention provides novel GOAT inhibitors and their salts and pharmaceutical compositions thereof.





發明摘要

※ 申請案號： 103137938

※ 申請日： 103.10.31

※IPC 分類：A61K31/506 (2006.01)

C07D401/06 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

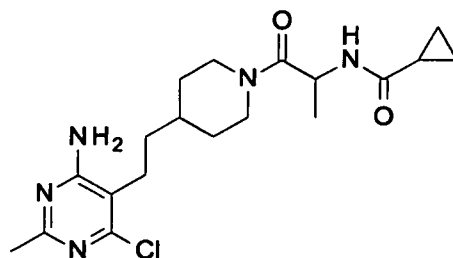
【發明名稱】

飢餓素O-醯基轉移酶抑制劑

GHRELIN O-ACYL TRANSFERASE INHIBITOR

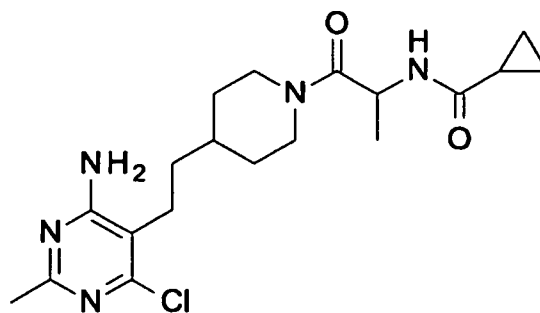
【中文】

本發明提供新穎GOAT抑制劑及其鹽及其醫藥組合物。



【英文】

The present invention provides novel GOAT inhibitors and their salts and pharmaceutical compositions thereof.



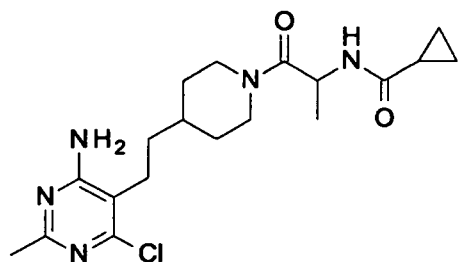
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

飢餓素O-醯基轉移酶抑制劑

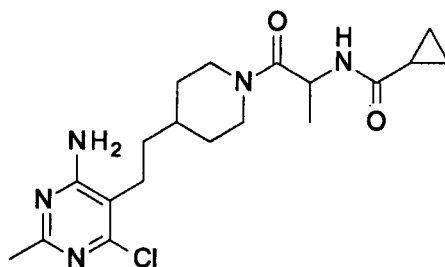
GHRELIN O-ACYL TRANSFERASE INHIBITOR

本發明係關於適用於抑制飢餓素O-醯基轉移酶(GOAT)之化合物，用於治療與GOAT活性相關的疾病之醫藥組合物及方法。

GOAT屬於酶之膜結合O-醯基轉移酶(MBOAT)家族。其藉由將脂肪酸轉移至去醯基飢餓素肽之Ser3殘基而將去醯基-飢餓素(亦稱為未醯化飢餓素或UAG)轉化成生物活性形式(醯基-飢餓素(AG))。已展示醯基-飢餓素增加食物攝入且增加人類及啮齒動物之肥胖症。亦已展示AG注入人體會抑制葡萄糖誘發的胰島素分泌。已展示消除飢餓素基因會增強胰島素釋放以預防或改善餵食高脂肪食物之ob/ob小鼠之葡萄糖不耐。

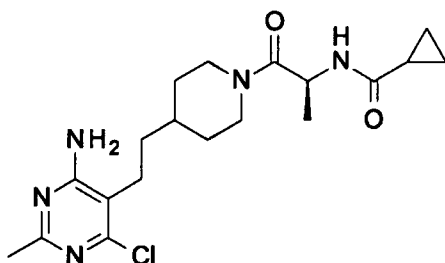
肥胖及糖尿病之流行加上肥胖及糖尿病之當前治療的不同有效性及對該等治療之反應使得患者有必要獲得更多治療選項。咸信GOAT抑制劑為肥胖治療之有用試劑。進一步咸信GOAT抑制劑作為食物及/或鍛煉、經設計以降低重量增加或治療肥胖之其他治療藥劑或程序之輔助亦可適用於降低重量增加或重量恢復。類似地，GOAT抑制劑可適用於治療2型糖尿病，單獨或與2型糖尿病之其他治療組合。

本發明提供一種化合物，亦即GOAT抑制劑。特定言之，本發明提供下式化合物



或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明進一步提供一種化合物，亦即下式之GOAT抑制劑



本發明提供包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑的醫藥組合物。在另一實施例中，本發明提供包含本發明化合物及一或多種其他治療劑之醫藥組合物。

本發明之另一態樣提供降低重量增加或重量恢復或治療2型糖尿病或肥胖之方法，其包含向有需要之患者投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供用於治療，尤其用於降低重量增加或重量恢復或治療2型糖尿病或肥胖的本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。此外，本發明提供本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用於降低重量增加或重量恢復或治療2型糖尿病或肥胖之藥劑。

本發明化合物一般在廣泛劑量範圍內有效。舉例而言，每日劑量處於約0.03 mg/Kg體重至約150 mg/Kg體重範圍內。在一些情況下，低於前述範圍下限之劑量含量可為足夠的，而在其他情況下當維持有利的益處/風險概況時可使用更大劑量，且因此以上劑量範圍並

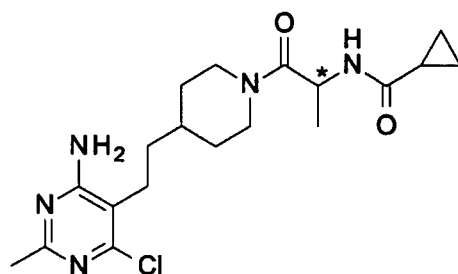
不意欲以任何方式限制本發明之範疇。應理解，實際上投與之化合物的量將由醫師鑒於相關情況，包括待治療之病狀、所選投藥途徑、實際投與的化合物、個別患者之年齡、重量及反應及患者症狀之嚴重程度來確定。

如本文所使用之術語「治療(treating)」(或「治療(treat)」或「治療(treatment)」)係指限制、減緩、阻止或逆轉現存症狀、病狀或病症之進展或嚴重程度。

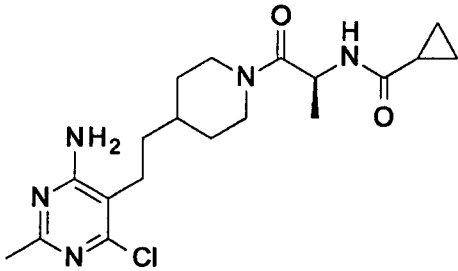
如本文所使用，術語「降低重量增加」係指減少患者之重量增加。術語「降低重量恢復」係指減少在重量減輕之後經歷重量反彈之患者的重量增加。重量恢復可歸因於停止經由食物、鍛煉、行為改進或認可療法實現之重量減輕之後的反彈作用。如本文所使用之避免可能的重量增加或重量恢復係指由食物攝入或飲食習慣誘發的重量增加或重量恢復，且不指非食物相關之重量增加，諸如歸因於水滯留、肌肉質量或炎症之流體、重量積聚。

本發明化合物可反應形成醫藥學上可接受之鹽。醫藥學上可接受之鹽及用於其製備之常見方法在此項技術中為人所熟知。參見例如 P. Stahl等人 *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, 第2修訂版 (Wiley-VCH, 2011)；S.M. Berge等人，「Pharmaceutical Salts,」 *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 第66卷, 第1期, 1977年1月。

熟練技術人員應瞭解本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽包含含有至少一個對掌性中心之核心：

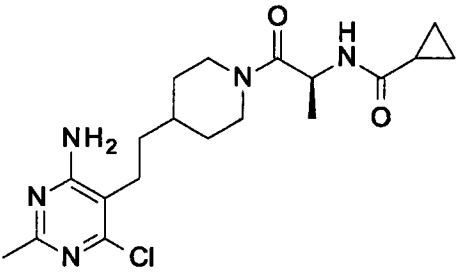


雖然本發明涵蓋所有個別對映異構體以及包括外消旋體在內之該等化合物之對映異構體的混合物，但本發明之較佳化合物由下式表示：



或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明化合物較佳經調配為藉由多種途徑投與之醫藥組合物。該等醫藥組合物及用於製備該等醫藥組合物之方法在此項技術中為人所熟知。參見例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (A. Gennaro等人編，第21版，Mack Publishing Co., 2005)。尤其更佳為如下醫藥組合物，其包含由下式表示之本發明化合物



或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

單一對映異構體或非對映異構體可以對掌性試劑為起始物質或藉由立體選擇性或立體特異性合成技術製備。或者，單一對映異構體或非對映異構體可藉由標準對掌性層析或結晶技術在本發明化合物合成中之任何便利點處自混合物中分離。本發明化合物之單一對映異構體及非對映異構體為本發明之較佳實施例。

此項技術中熟知，用於治療糖尿病及/或肥胖之試劑可與用於治療糖尿病及/或肥胖之其他試劑組合。本發明化合物或其醫藥學上可

接受之鹽可與用於糖尿病或肥胖之其他有效治療法同時或依序共同投與。單獨或與其他有效治療法組合之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在諸如肥胖症治療手術(例如，胃繞道手術或可調節胃束帶程序)之認可醫學程序之後同時或依序投與。

本發明亦包括適於合成本發明化合物之中間體及方法。

另外，以下流程中所描述之中間體可含有多個氮保護基。視特定反應條件及欲進行的特定轉化而定，每次出現之不同保護基可能相同或不同。保護及脫除保護基條件為熟練技術人員所熟知。參見例如 Greene及Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (T. Greene及P. Wuts編，第2版，1991)。

製法及實例

以下製法及實例進一步說明本發明且代表本發明化合物之典型合成。試劑及起始材料容易獲得或容易由一般技術者合成。應理解，製法及實例以說明而非限制之方式闡述，且可由一般技術者進行各種修改。

本發明化合物之R或S組態可由諸如X射線分析之標準技術及與對掌性-HPLC滯留時間之相關性測定。以下製法及實施例之命名一般使用MDL Accelrys® Draw版本4.0.NET中之IUPAC命名特徵進行。

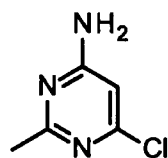
如本文中所使用，以下術語具有指定意義：「ACN」係指乙腈；「BSA」係指牛血清蛋白；「DCM」係指二氯甲烷；「DIPEA」係指*N,N*-二異丙基乙胺；「DMF」係指二甲基甲醯胺；「DMSO」係指二甲亞砜；「EDTA」係指乙二胺四乙酸；「EtOAc」係指乙酸乙酯；「EtOH」係指乙醇；「FBS」係指胎牛血清；「HRP」係指辣根過氧化酶；「IC50」係指產生50%最大反應時之試劑濃度；「IPA」係指異丙醇；「MeOH」係指甲醇；「MTBE」係指甲基第三丁基醚；「PBS」係指磷酸鹽緩衝生理食鹽水；「RT」係指室溫；「TEA」係指三乙胺；

「TFA」係指三氟乙酸；「T_R」係指滯留時間；「THF」係指四氫呋喃；及「TMB」係指3,3',5,5'-四甲基聯苯胺。

LC-MS條件(低pH)：管柱：Phenomenex Gemini NX C18 2.1 × 50 mm 3.0 m；梯度：在3 min內5%-100% B，隨後100% B持續0.75 min；管柱溫度：50°C +/-10°C；流速：1 mL/min；溶劑A：具有0.1%甲酸之去離子水；溶劑B：具有0.1%甲酸之ACN。

製法1

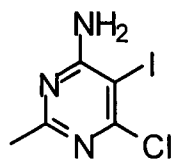
6-氯-2-甲基嘧啶-4-胺基



在RT下，將4,6-二氯-2-甲基嘧啶(400 g，2.45 mol)及氫氧化鉍(2.8 L)饋入5 L鋼質壓力容器(高壓釜)。將反應加熱至90°C持續5 h。冷卻反應混合物至RT，且隨後經由布氏漏斗(Buchner funnel)過濾固體。用水(200 mL)及己烷(200 mL)洗滌濾餅，且隨後在真空下乾燥以獲得呈白色固體狀之標題化合物(290 g，82%)。LC-ES/MS *m/z* 144.0 (M+1)。

製法2

6-氯-5-碘-2-甲基嘧啶-4-胺基

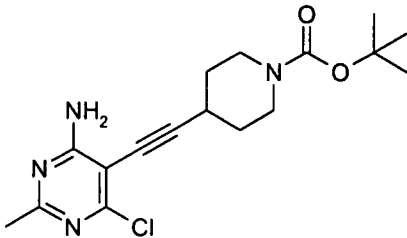


在裝備有機械攪拌器之20 L圓底燒瓶中組合6-氯-2-甲基嘧啶-4-胺(708 g，4.93 mol)與MeOH (7.08 L)。冷卻至0°C -5°C。使用加料漏斗經1 h時間添加溶解於MeOH (6 L)中之一氯化碘(4.806 kg，29.6 mol)。溫熱反應混合物至RT且在RT下攪拌16 h。冷卻反應混合物至0°C -5°C且添加亞硫酸鈉(46 L，20%水溶液)。過濾所得固體且用水(2

L)、隨後己烷(3 L)洗滌。在真空下乾燥固體以獲得呈白色固體狀之標題化合物(1061 g, 80%)。LC-ES/MS m/z 269.9 (M+1)。

製法3

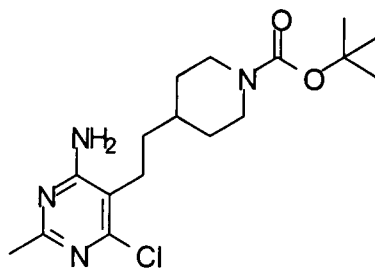
4-[2-(4-胺基-6-氯-2-甲基-嘓啶-5-基)乙炔基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



在3頸燒瓶中將6-氯-5-碘-2-甲基-嘓啶-4-胺(20 g, 74.22 mmol)、4-乙炔基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(18.64 g, 89.06 mmol)及二異丙胺(10.44 mL, 74.22 mmol)溶解於THF (200 mL)中。或者，抽空且將氮氣饋入燒瓶3次。將雙(三苯基膦)氯化鈣(II) (2.63 g, 3.71 mmol)及碘化銅(I) (0.713 g, 3.71 mmol)添加至溶液中。加熱混合物至50℃至55℃之間持續16 h。冷卻混合物至RT，且添加更多雙(三苯基膦)氯化鈣(II) (1.31 g, 1.86 mmol)、碘化銅(I) (0.356 g, 1.86 mmol)及4-乙炔基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.55 g, 7.42 mmol)。加熱混合物至60℃持續3.5 h。冷卻混合物至RT且在減壓下濃縮。用DCM (300 mL)稀釋材料，且用飽和氯化銨水溶液(100 mL)、水(100 mL)及飽和氯化鈉水溶液(100 mL)洗滌。用MgSO₄乾燥溶液、過濾且在減壓下濃縮。使用以己烷中之20%至100% EtOAc溶離的矽膠層析(800 g矽膠管柱)純化殘餘物。濃縮經純化溶離份以獲得呈淡橙色粉末狀之標題化合物(22.6 g, 86%)。LC-ES/MS m/z (³⁵Cl/³⁷Cl) 351.2/353.1 (M+1)。

製法4

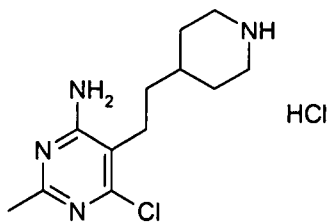
4-[2-(4-胺基-6-氯-2-甲基-嘓啶-5-基)乙基]哌啶-1-甲酸第三丁酯



在EtOH (81 mL)及EtOAc (40 mL)中組合4-[2-(4-胺基-6-氯-2-甲基-嘧啶-5-基)乙炔基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(4.30 g, 12.26 mmol)與氧化鉑(IV) (0.139 g, 0.61 mmol)。或者，抽空且使用氫氣氣球將氫氣饋入燒瓶，且在RT下攪拌8 h。仔細監測反應以避免由於移除分子中之氯離子而產生的潛在副產物。應注意，產物於溶劑混合物中之溶解性強於起始炔烴。經由矽藻土過濾混合物，用MeOH沖洗。在減壓下濃縮溶液。將二氧化矽、1-丙硫醇(4 g, 裝載量=1.28 mmol/g, 來自SILICYCLE®之SILIABOND®硫醇) (以自前述偶合反應移除殘餘鈀)及EtOAc (300 mL)添加至燒瓶中。在RT下攪拌材料3天。過濾固體且在減壓下濃縮濾液。對所得殘餘物如下重複氫化。將氧化鉑(IV) (0.139 g, 0.61 mmol)、EtOH (81 mL)及EtOAc (40 mL)饋入含有殘餘物之燒瓶。或者，抽空且使用氫氣氣球將氫氣饋入燒瓶，且在RT下攪拌8 h。經由矽藻土過濾，用MeOH沖洗，且在減壓下濃縮濾液。對所得殘餘物如下重複氫化。將氧化鉑(IV) (0.139 g, 0.61 mmol)、EtOH (81 mL)及EtOAc (40 mL)饋入含有殘餘物之燒瓶。或者，抽空且使用氫氣氣球將氫氣饋入燒瓶，且在RT下攪拌8 h。經由矽藻土過濾，用MeOH沖洗。在減壓下將濾液濃縮至矽膠(20 g)上。使用以己烷中之70%至100% EtOAc溶離的矽膠層析純化材料(120 g管柱)。組合經純化溶離份且在減壓下濃縮。用DCM及己烷稀釋殘餘物且在減壓下濃縮三次。將材料置放在真空下以獲得呈白色固體狀之標題化合物(3.20 g, 73%)。LC-ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 355.2/357.2 ($M+1$)。

製法5

6-氯-2-甲基-5-[2-(4-哌啶基)乙基]嘧啶-4-胺，鹽酸鹽

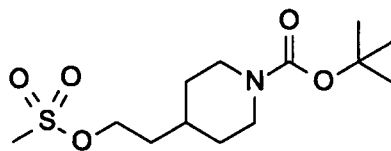


將4-[2-(4-胺基-6-氯-2-甲基-嘧啶-5-基)乙基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(29.00 g, 81.72 mmol)溶解於1,4-二噁烷(145 mL)中，且添加在1,4-二噁烷(204.2 mL, 817.1 mmol)中之4M鹽酸。在RT下攪拌溶液18 h。在減壓下濃縮混合物，在乙醚(250 mL)中漿化，過濾且在真空下乾燥所得固體以獲得呈粗白色固體狀之標題化合物(29 g)。LC-ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 255.2/257.2 (M+1)。

關於6-氯-2-甲基-5-[2-(4-哌啶基)乙基]嘧啶-4-胺之替代性途徑(製備6-製備10)

製法6

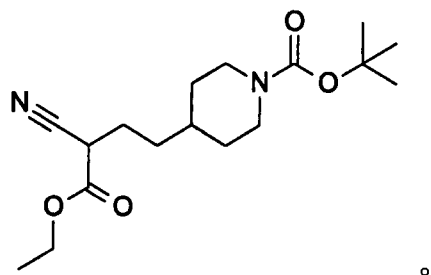
4-(2-甲基磺醯基氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在氮氣氛圍下，在50 L反應器中組合4-(2-羥乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(4.720 kg, 20.6 mol)與DCM (40 L)及TEA (3020 mL, 21.63 mol)。冷卻溶液至約0℃且在DCM(5 L)中緩慢添加甲烷磺醯氯(2.478 kg, 21.63 mol)，同時保持反應溫度低於10℃。在添加完成之後，在15℃下攪拌混合物18 h，此時TLC (1:1, 己烷:EtOAc)展示無起始材料剩餘。用水(30 L)洗滌混合物且使各相分離。將有機相濃縮成固體。在MTBE (6 L)中將固體漿化，藉由過濾收集，且在真空烘箱中在50℃下乾燥以提供呈白色固體狀之標題化合物(5.67 kg, 91%)。

製法7

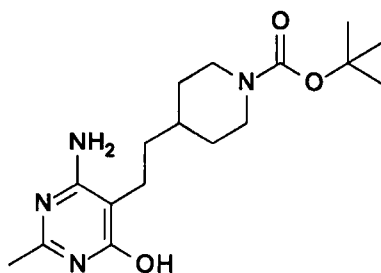
4-(3-氰基-4-乙氧基-4-側氧基-丁基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在氮氣氛圍下，在50 L反應器中組合4-(2-甲基磺醯基氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(5.26 kg, 17.1 mol)、氰基乙酸乙酯(7 kg, 62 mol)、於EtOH (8.25 L, 24.75 mol)中之21%乙醇鈉及EtOH (35 L)。在35°C -40°C下加熱混合物18 h，此時NMR分析展示20%甲磺酸酯剩餘。在35°C -40°C下繼續加熱混合物24 h，此時NMR分析展示僅僅少量甲磺酸酯。緩慢冷卻反應至RT且經30 min添加冰乙酸(1422 mL, 22.68 mol)。使用真空蒸餾濃縮混合物，且隨後分配於水(25 L)與EtOAc (35 L)之間。分離各層且用EtOAc (10 L)萃取水相。組合有機部分，用鹽水(15 L)洗滌，且濃縮成紅色油狀物。使用相繼以己烷(40 L)及20% EtOAc/己烷溶離的矽膠層析(75 kg矽膠，65-250目)純化油狀物，以提供溶離份(7.8 kg)，其為30%氰基乙酸乙酯/70%所需產物。藉由刮膜蒸餾在100°C及210毫托真空下濃縮材料，收集非揮發性餾分以提供標題化合物(4.54 kg, 82%)。

製法8

4-[2-(4-胺基-6-羥基-2-甲基-嘓啶-5-基)乙基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

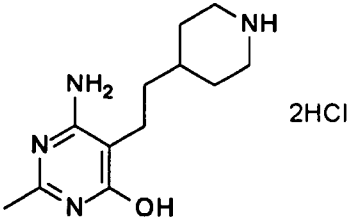


在氮氣氛圍下，在22 L反應器中組合4-(3-氰基-4-乙氧基-4-側氧基-丁基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.18 kg, 6.73 mol)、鹽酸乙脒(1.27

kg, 13.46 mol, 95%分析) [注意：藉由在甲苯(10 L)中兩次漿化且隨後在真空下汽提至乾燥來預乾燥鹽酸乙脒]、於EtOH中之21%乙醇鈉(6.73 L, 20.19 mol)及EtOH (10 L)。在回流下加熱反應42 h。用冰乙酸(1.2 L, 20.86 mol)將反應調節至約pH = 5。藉由在旋轉式蒸發器上真空蒸餾移除EtOH。在水(6 L)中漿化所得固體，且隨後藉由過濾收集固體，再用水(2 L)洗滌。在真空烘箱中在50°C下乾燥固體以提供標題化合物(1.72 kg, 76%)。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 4.83 (s, 3H); 4.05 (d, 2H), 2.75 (bs, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.78 (d, 2H), 1.43 (m, 1H) 1.42 (s, 9H), 1.40 (m, 2H), 1.38 (m, 2H)。使用4-(3-氰基-4-乙氧基-4-側氧基-丁基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.36 kg)，基本上如所描述重複該過程以獲得標題化合物(2.01 kg, 82%)。

製法9

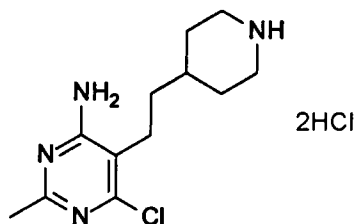
6-氨基-2-甲基-5-[2-(4-哌啶基)乙基]嘧啶-4-醇，二鹽酸鹽



在氮氣氛圍下，在50 L反應器中組合4-[2-(4-胺基-6-羥基-2-甲基-嘓啶-5-基)乙基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.73 kg, 11.09 mol)與IPA。在攪拌下經3 h添加12 N鹽酸(3.05 L, 36.6 mol)。在50℃下加熱混合物16 h，形成濃稠漿液。此時，NMR分析展示沒有殘留BOC基團。冷卻反應混合物至20℃-25℃，用THF (12 L)稀釋。藉由過濾收集固體。過濾緩慢且可能耗時24 h完成。用IPA (2 × 10 L)洗滌。在真空烘箱中在50℃下乾燥材料以提供標題化合物(3.117 kg, 91%)。

製法10

6-氯-2-甲基-5-[2-(4-哌啶基)乙基]嘧啶-4-胺，二鹽酸鹽



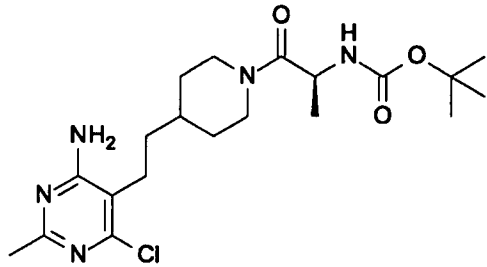
在氮氣氛圍下，在經由苛性鹼(10% NaOH)洗滌器排氣之50 L反應器中組合6-胺基-2-甲基-5-[2-(4-哌啶基)乙基]嘧啶-4-醇，二鹽酸鹽(3.167 kg, 10.2 mol)及磷醯氯(30 L, 300 mol)。將85%磷酸(1 L, 8.5 mol)添加至經攪拌之漿液中。使用75°C之反應器夾套溫度緩慢加熱混合物。在約55°C下，當發生排氣時，在冰水浴中冷卻洗滌器。當排氣減緩時，在90°C-95°C下加熱混合物50 h，此時TLC及NMR分析展示反應完成。藉由真空蒸餾(22 in Hg真空及60°C內部溫度)移除大多數過量磷醯氯，以在餾出物中回收20 L。冷卻混合物至20°C-25°C，且隨後用甲苯(10 L)稀釋。進一步冷卻混合物至< 15°C且用水(1 L)緩慢淬滅，同時保持溫度< 30°C。在添加甲苯之後，混合物變得極濃稠且難以攪拌，其中產物相呈黏稠半固體狀剩餘在反應器底部。升高攪拌器刀片以便達成任何混合。將EtOH (10 L)添加至混合物且在25°C下攪拌約18 h。此時，黏稠半固體尚未完全消解，但其已軟化至可以使用手動探測。再劇烈攪拌4 h至5 h以完全消解。冷卻所得漿液至5°C-10°C且藉由過濾收集固體，用MTBE (8 L)洗滌以獲得濕產物(約6 kg)。

藉由在MeOH (35 L)中在40°C下溶解濕濾餅而使粗產物再結晶。藉由真空蒸餾濃縮溶液，移除15 L溶劑。添加IPA (35 L)且藉由真空蒸餾濃縮漿液以移除13 L溶劑。冷卻漿液至5°C-10°C，且隨後過濾固體，用IPA (2 L)洗滌，且隨後用MTBE(8 L)洗滌。在真空烘箱中在55°C下乾燥固體以獲得呈灰白色固體之標題化合物(2.77 kg, 82%)。分析計算C₁₂H₂₁Cl₃N₄：C, 43.98；H, 6.46；Cl, 32.46；N, 17.10。實

驗值：C，43.63；H，6.53；Cl，32.16；N，16.86。

製法11

N-[(1*S*)-2-[4-[2-(4-氨基-6-氯-2-甲基-嘧啶-5-基)乙基]-1-哌啶基]-1-甲基-2-側氧基-乙基]胺基甲酸第三丁酯

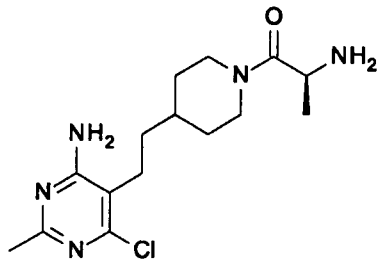


將6-氯-2-甲基-5-[2-(4-哌啶基)乙基]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(12.50 g，42.92 mmol)、二異丙基乙胺(22.46 mL，128.7 mmol)及DMF (100 mL)添加至兩個圓底燒瓶中之每一者中。在冷水浴中冷卻兩種混合物且攪拌5 min。將六氟磷酸[二甲胺基(三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基氧基)亞甲基]-二甲基-銨(17.95 g，47.21 mmol)及(2*S*)-2-(第三丁氧基羰基胺基)丙酸(8.93 g，47.21 mmol)一次性添加至該等混合物中之每一者中。在RT下攪拌混合物90 min。將混合物以及水(300 mL)及EtOAc (400 mL)傾入獨立分離漏斗中，震盪且分配。用EtOAc (3 × 300 mL)萃取水層，用水(4 × 250 mL)、飽和NaCl水溶液(200 mL)洗滌各別有機層且經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。經由以己烷中之70%至100% EtOAc溶離的矽膠層析純化經組合之材料。組合且在減壓下濃縮經純化溶離份。用EtOAc (500 mL)稀釋殘餘物，且用飽和NH₄Cl水溶液(100 mL)、飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)、水(100 mL)及飽和NaCl水溶液(100 mL)洗滌。經MgSO₄乾燥有機物，過濾，且在減壓下濃縮以獲得呈白色固體狀之標題化合物(28.00 g，76%)。LC-ES/MS *m/z* (³⁵Cl/³⁷Cl) 426.2/428.2 (M+1)。

製法12

(2*S*)-2-胺基-1-[4-[2-(4-氨基-6-氯-2-甲基-嘧啶-5-基)乙基]-1-哌啶基]丙

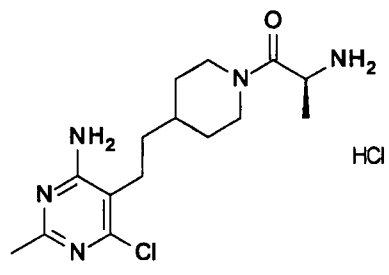
-1-酮



將 *N*-[(1*S*)-2-[4-[2-(4-氨基-6-氯-2-甲基-嘧啶-5-基)乙基]-1-哌啶基]-1-甲基-2-側氧基-乙基]胺基甲酸第三丁酯(15.78 g , 37.05 mmol)溶解於DCM (185 mL)中，以逐滴方式經3 min添加TFA (185 mL)且攪拌隔夜。藉由LCMS (低pH)分析反應以展示完全轉化。由於放熱混合，緩慢添加MeOH (400 mL)。用水(20 mL)且隨後用MeOH (20 mL)預洗滌三個SCX管柱(50 g)。將反應混合物分成三個相等部分且相同地裝載至SCX管柱上。用水(40 mL)及MeOH (40 mL)洗滌各管柱，在真空燒瓶中收集洗滌液。用於MeOH (60 mL)中之2 N氨將所需材料自SCX管柱溶離至潔淨容器中。組合含產物之溶液，在減壓下濃縮，與DCM-己烷(1:1)共沸三次，且置放在真空下以獲得呈白色泡沫狀之標題化合物(10.29 g , 84%)。LC-ES/MS *m/z* (³⁵Cl/³⁷Cl) 326.2/328.2 (M+1)。

製法13

(2*S*)-2-氨基-1-[4-[2-(4-氨基-6-氯-2-甲基-嘧啶-5-基)乙基]-1-哌啶基]丙-1-酮鹽酸鹽

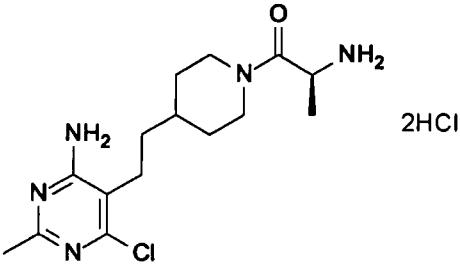


將 *N*-[(1*S*)-2-[4-[2-(4-氨基-6-氯-2-甲基-嘧啶-5-基)乙基]-1-哌啶基]-1-甲基-2-側氧基-乙基]胺基甲酸第三丁酯(28.75 g , 67.49 mmol)添加至1,4-二噁烷(143.7 mL)中。隨後，添加在1,4-二噁烷(168.7 mL，

674.9 mmol)中之4M鹽酸且攪拌10 min。添加MeOH (20 mL)且在劇烈攪拌下攪拌混合物3 h。在減壓下濃縮混合物，用乙醚(200 mL)稀釋固體，且攪拌隔夜。過濾材料，用乙醚(2 × 25 mL)沖洗。經由抽吸乾燥材料15 min，隨後在45°C下置放在真空下1 h以獲得呈粗白色粉末狀之標題化合物(27.7 g)。LC-ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 326.1/328.2 (M+1)。

製法14

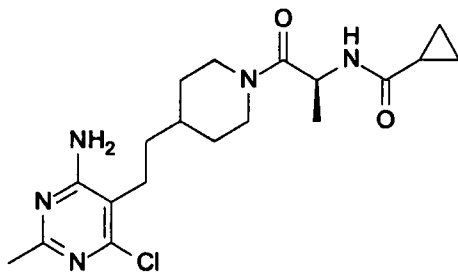
(2S)-2-胺基-1-[4-[2-(4-胺基-6-氯-2-甲基-嘓啶-5-基)乙基]-1-哌啶基]丙-1-酮，二鹽酸鹽



加熱IPA (154 mL)至50°C且由於放熱反應緩慢添加乙醯氯(19.3 mL，271 mmol)。在50°C下攪拌反應物10 min，且隨後添加N-[(1S)-2-[4-[2-(4-胺基-6-氯-2-甲基-嘓啶-5-基)乙基]-1-哌啶基]-1-甲基-2-側氧基-乙基]胺基甲酸第三丁酯(21.0 g，45.3 mmol)。攪拌反應物2 h，經由LCMS (低pH)監測。冷卻反應至室溫且添加乙醚(386 mL)。攪拌漿液15 min。過濾固體，由於材料為吸水性而以快速方式用乙醚(2 × 50 mL)洗滌。過濾材料且經由過濾乾燥1 min，隨後在真空乾燥烘箱中在50°C下隔夜以獲得呈白色粉末狀之標題化合物(18.4 g)。LC-ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 326.1/328.2 (M+1)。藉由離子層析進行之相對離子分析與二鹽酸鹽一致。

實例1

N-[(1S)-2-[4-[2-(4-胺基-6-氯-2-甲基-嘓啶-5-基)乙基]-1-哌啶基]-1-甲基-2-側氧基-乙基]環丙烷甲醯胺



將1-羥基-7-氮雜苯并三唑(281 mg, 2.03 mmol)及1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(430 mg, 2.21 mmol)添加至環丙烷甲酸(161 μ L, 2.03 mmol)、(2*S*)-2-胺基-1-[4-[2-(4-胺基-6-氯-2-甲基-嘓啶-5-基)乙基]-1-哌啶基]丙-1-酮(600 mg, 1.84 mmol)於無水THF (12 mL)中之漿液中。隨後添加TEA (770 μ L, 5.52 mmol)且在RT下攪拌所得混合物12 h。用EtOAc (10 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土過濾，且在真空中濃縮濾液。藉由質量-引導HPLC逆相層析(Agilent® 1200 LCMS及MSD質譜儀，75 $\times$ 30 mm Phenomenex Gemini-NX®，具有10 $\times$ 20 mm保護件之5 μ 粒度管柱，於10 mM碳酸氫銨水溶液中之12%-46% ACN，pH 10，歷經9 min之梯度)純化所得殘餘物以獲得呈無色玻璃狀之標題化合物(572 mg, 78%)。LC-ESMS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 394.2/396.2 (M+H)。

使用1-丙烷膦酸酐之替代性程序

用DIPEA (128 mL, 732.59 mmol)處理(2*S*)-2-胺基-1-[4-[2-(4-胺基-6-氯-2-甲基-嘓啶-5-基)乙基]-1-哌啶基]丙-1-酮，二鹽酸鹽(107.4 g, 183.15 mmol)於DCM (584 mL)中之混合物。在冰浴中冷卻反應混合物至0°C且添加環丙烷甲酸(21.8 mL, 274.72 mmol)。隨後添加1-丙烷膦酸酐溶液(於EtOAc中之50%溶液，174.8 g, 274.72 mmol)，隨後添加額外DIPEA (40 mL)以使反應混合物呈鹼性。在RT下隔夜攪拌。用水(1 L)洗滌反應混合物且分離各層。經MgSO₄乾燥有機部分且在真空中濃縮以獲得呈灰白色泡沫狀之粗產物。藉由矽膠(800 g，於EtOAc中之0%-10% MeOH)層析純化材料。使適當溶離份與藉由基本上遵循與

使用(2*S*)-2-胺基-1-[4-[2-(4-胺基-6-氯-2-甲基-嘧啶-5-基)乙基]-1-哌啶基]丙-1-酮，二鹽酸鹽(77.9 g, 150.42 mmol)相同之程序獲得的另一批產物(51 g)組合。在真空中濃縮經組合之批次以獲得白色固體(114 g)。產物在濃縮期間開始結晶。用熱EtOAc (200 mL)濕磨材料，冷卻且過濾以獲得標題化合物(111 g, 84%)。LC-ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 394.0/396.0 ($M+1$)。對掌性分析(OD-H管柱，25% MeOH/iPrNH₂，5.0 mL/min，100巴，35°C，220 nm) >99.9% ee； $T_R = 1.15$ min。

GOAT為將UAG轉化成AG之主要酶。關於GOAT及饑餓素之作用的回顧，參見：Kristy M. Heppner等人, *The ghrelin O-acyltransferase-ghrelin system: a novel regulator of glucose metabolism*, Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity 2011, 18:50-55；Phillip A. Cole等人, *Glucose and Weight Control in Mice with a Designed Ghrelin OAcyltransferase Inhibitor*, Science. 2010年12月17日；330(6011): 1689-1692. doi:10.1126/science.1196154, Matthias H. Tschöp等人, *Gastric O-acyl transferase activates hunger signal to the brain*, Proc Natl Acad Sci U S A. 2008年4月29日；105(17): 6213-6214，及Jesus Gutierrez等人, *Ghrelin octanoylation mediated by an orphan lipid transferase*, Proc Natl Acad Sci U S A., 2008年4月29日，105 (17): 6320-6325。

GOAT之作用藉由在不含GOAT基因之小鼠中觀察到的表型支持。因此，預期抑制GOAT會減少循環AG且提高循環UAG。因此，AG與總饑餓素(UAG + AG)之比率在GOAT抑制劑處理之後降低。

活體外無細胞人類GOAT酶分析

將人類GOAT基因(寄存編號：NM_001100916)次選殖至pAN51桿狀病毒表現載體中。桿狀病毒原料遵循由供應商 Invitrogen, California, USA提供之Bac-to-Bac協定製備。在2 L錐形瓶中，以每毫

升 1×10^6 個細胞之密度將 5 mL 人類 GOAT 桿狀病毒原料添加至於 HyQ SFX-InsectTM 培養基 (HyClone 目錄編號 SH30278.02) 中之 500 mL Sf9 細胞中。將含人類 GOAT 基因感染之 Sf9 細胞之燒瓶放於在 120 rpm 下在 28°C 下之板震盪器上持續 48 h。在 48 h 培育之後，在 4°C 下以 1,000 xg 使細胞離心 10 min。收集細胞集結粒且在 -80°C 下在冷凍器中儲存直至準備進一步處理。

用於酶分析之 GOAT 酶之微粒體膜之製備：

將 1 g 細胞集結粒懸浮於 9 mL 經冷凍之均質化緩衝液 (50 mM Tris-HCl, 250 mM 蔗糖，調節至 pH 7.5，且經由 0.2 μ m Millipore 過濾器無菌過濾) 中。將細胞懸浮液轉移至 Dounce 玻璃均質器。在冰上用 40 個衝程使細胞集結粒均質化。在 Beckman 擺動桶轉子中在 4°C 下以 3,000 rpm 使均質物離心 10 min 以移除完整細胞。收集上清液且在 4°C 下以 40,000 xg 離心 1 h。使用 Dounce 玻璃均質機使所得膜集結粒懸浮於均質化緩衝液中，且在 -20°C 下儲存在冷凍器中以用於分析。就人類 GOAT 酶膜製備之長期儲存而言，懸浮膜儲存在 -80°C 冷凍器中。

人類 GOAT 酶分析協定：

在 DMSO 中製備測試化合物以製成 0.2 mM 儲備溶液。連續稀釋於 DMSO 中之儲備溶液以在 96-孔圓底板中獲得最終化合物濃度範圍為 10 μ M 至 0.5 nM 之十點稀釋曲線。製備於分析緩衝液 (於 50 mM Tris 中之 0.02% TweenTM-20, pH 7.5/250 mM 蔗糖/1 mg/mL BSA/10 mM EDTA) 中之酶及受質溶液。將經稀釋之化合物 (1 μ L) 添加至相應低蛋白質結合 384 孔板之列 A 至 N 之各孔中。將由人類去醯基-饑餓素-生物素 (CPC Scientific Inc., 6.0 μ M 最終)、辛醯基-CoA (Sigma, 60 μ M 最終) 及 AG 特異性抗體 (WO 2006/091381) (1.0 μ g/mL 最終) 組成的人類 GOAT 受質混合物 (10 μ L) 添加至化合物中。將已在分析緩衝液 (9 μ L) 中製備之 GOAT-His/sf9 酶製法添加至含有受質及測試化合物之板之各

孔中，產生0.01 $\mu\text{g/mL}$ 之最終濃度以起始反應。混合物在RT下在平緩旋轉振盪器上保溫1 h。將4 M鹽酸胍(20 μL)添加至所有孔中，混合，且保溫3 h以終止反應。

藉由用PBS (40 μL) (Invitrogen)阻斷緩衝液中之2%熱不活化FBS阻斷3 h來製備ELISA板(STREPTAVIDIN SPECTRAPLATE™ 384, Perkin Elmer)。自ELISA板抽出阻斷緩衝液且將阻斷緩衝液(23 μL)添加至行1-24，列A-N中。關於醯基饑餓素標準曲線保留列O及P。將反應混合物(2 μL)添加至ELISA板中。藉由以2.5 pM起始，在含有0.2M鹽酸胍之阻斷緩衝液中進行連續2X稀釋來製備10點標準曲線(生物素標記之辛醯基-饑餓素)。在4°C下，在ELISA板中保溫反應混合物或生物素標記之AG標準物隔夜。第二天，用洗滌緩衝液(0.1% Tween™-20/PBS，各洗滌週期中每孔100 μL)洗滌板3×。將AG特異性抗體(WO 2006/091381) (25 μL ，於阻斷緩衝液中0.5 $\mu\text{g/mL}$)添加至各孔中，且在RT下保溫1 h。類似於前一步驟，用洗滌緩衝液洗滌板3×。添加在阻斷緩衝液中3,000×稀釋之蛋白G-HRP (25 μL) (Southern Biotech)，且在RT下保溫1 h。如在前述步驟中，之後用洗滌緩衝液洗滌3×。將TMB試劑(25 μL) (Kirkegaard & Perry Laboratories, Inc.)添加至各孔中且使其顯影20分鐘，且用1 M磷酸(25 μL 每孔)終止。使用Envision Multilabel板讀取器在450 nm讀取板。AG含量相對於經擬合標準曲線計算，且計算抑制百分比。繪製10點抑制曲線，且使用Activity Base (版本7.3.2.1)用四參數邏輯等式擬合以獲得IC₅₀值。

根據基本上如上文所描述之協定，實例1化合物顯示約192 nM $\pm$ 73之IC₅₀ (n = 5)。數據證實實例1化合物在活體外抑制經純化GOAT酶活性。

化合物處理組中AG與總饑餓素之比率改變與媒劑處理組之比率改變的比較反映活體內GOAT酶抑制之程度，這歸因於藉由GOAT酶

實現之UAG至AG動態處理。在本文中之活體內藥力學研究中，在媒劑及化合物處理組中血漿及胃中之AG及UAG含量藉由ELISA特定針對此兩種分析物量測。各樣本之總饑餓素含量藉由此等ELISA量測值計算為AG及UAG之總和。AG與總饑餓素之比率藉由各樣本中之AG含量除以相同樣本中之總饑餓素含量來定義。計算媒劑處理組中之AG、UAG含量及AG與總饑餓素之比率且設定為100%。隨後計算化合物處理組中之此等參數之相對改變以測定測試化合物之有效性。

關於GOAT抑制劑之活體內劑量相關3天BID研究；

動物及治療：

自Harlan (Indianapolis, IN)購買9週齡之雄性C57BL/6小鼠。將小鼠個別地圈養於具有12 h光/暗循環(2200 h燈)之溫控(24°C)設施中，且允許自由取用標準啮齒動物食物(食物2014, Harlan)及水。通常，使用在研究時為10-13週齡之小鼠。在實驗之第0天，將小鼠隨機分成處理組(N = 7/組)，因此各組具有相似的平均體重。在第1天及第2天，在上午7點及下午7點藉由經口管飼用媒劑(1%羥基乙基纖維素，0.25% Tween 80，0.05%消泡劑)或在媒劑中製備之呈懸浮液形式的測試化合物以多種劑量處理動物。在第3天，使動物禁食，將其移至潔淨籠具中，且在上午8點藉由經口管飼用媒劑或測試化合物再次給藥。同一天下午1點，藉由去頭處死動物以收集血液。關於血液收集及血漿處理之細節，參見下文血液收集及自血漿萃取饑餓素部分。

血液收集：

將大約600 μ L血液收集至含有600 μ L (定義為 $V_{\text{防腐劑}}$)新製防腐劑(4 mM PEFABLOC® [4-(2-胺基乙基)苯磺醯基氟鹽酸鹽]、72 mM NaCl、58 mM NaF、0.032 N鹽酸，pH 3.0)之預稱重EDTA管中，且立即混合。再次將管稱重且保持在冰上。為使用此血液收集程序精確測定各樣本之準確血液體積，各小鼠之血液重量使用以下等式計算：

血液重量 = (含有血液+防腐劑之管的重量) - (含有防腐劑之管的重量)

血液體積($V_{\text{血液}}$) = (血液重量)/1.06

注意，啮齒動物血液之密度假設為1.06 g/mL。

在血液收集之後15分鐘內，以5000 rpm在4℃下使樣本離心8 min。移出血漿(650 μL)至含1 N鹽酸(65 μL)之5 mL玻璃管中，混合且保持在冰上。

藉由SEP-PAK®管柱進行之饑餓素萃取：

在進行ELISA之前使用SEP-PAK® C18管柱自血漿萃取AG及UAG以移除干擾。藉由SEP-PAK® C18管柱進行之AG及UAG肽之固相萃取可在真空歧管(Waters Corp)上或使用蠕動泵進行。樣本SEP-PAK®管柱萃取程序獨立地應用於獲自各個別小鼠之血漿樣本。一般萃取協定描述如下。

用於SEP-PAK®管柱萃取之完整協定的所有溶液均應處於冰冷條件下。用99.9% ACN/0.1% TFA (100 mL ACN/0.1 mL TFA溶液中之1 mL)潤濕SEP-PAK®管柱(WAT054960, Waters Corp, Milford MA)。施加壓力以將流速調節至約1 mL/min以自管柱床移除液體，但不允許管柱在任何點變乾。一旦液體自管柱中移除，終止壓力。用3% ACN/0.1% TFA (97 mL水、3 mL ACN、0.1 mL TFA中之1 mL)平衡管柱。施加壓力以將流速調節至約1 mL/min以自管柱床移除液體，但不使管柱變乾。將大約650 μL酸化血漿(定義為 $V_{\text{添加至管柱之血漿}}$)稀釋至1.4 mL冰冷0.1% TFA。將來自前一步驟之所有經稀釋之酸化血漿裝載至管柱上。施加壓力以將流速調節至約0.5 mL/min以允許樣本穿過管柱且允許饑餓素肽吸收至管柱之樹脂上。不使管柱變乾。用3% ACN/0.1% TFA (97 mL水、3 mL ACN、0.1 mL TFA中之0.9 mL)洗滌。施加壓力以將流速調節至約1 mL/min以自管柱床移除液體，但不使管柱變乾。再重

複洗滌兩次。用60% ACN/0.1% TFA (40 mL水、60 mL ACN、0.1 mL TFA中之1 mL)溶離。將收集管放於各管柱下方，施加壓力以調節流速至約0.5 mL/min以推動液體通過管柱且將溶離劑收集至收集管中。立即在乾冰上冷凍樣本。在speed-vac (型號SC110A, Savant)中凍乾樣本，且儲存在-20℃下直至進行ELISA分析。

關於饑餓素之ELISA分析：

用100 μ L之1 μ g/mL抗體(WO 2005/026211及WO2006/019577)塗佈96孔MULTI-ARRAY® MSD®板(Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD, 目錄號L15XA-3)，該抗體識別PBS (Invitrogen)中之饑餓素之醯基及未醯化形式之中間區域。輕敲板之側面以確保孔之覆蓋，用黏合板密封劑密封，且在RT下保溫隔夜。丟棄內含物且將於PBS (25 μ L) (Thermo Scientific, Rockford, IL, 目錄號37528)中之Blocker™酪蛋白添加至各孔中。再密封板且在RT下放於板震盪器上1 h。

在於PBS (針對各樣本為400 μ L，此體積定義為 $V_{復原}$)中之Blocker™酪蛋白中復原凍乾保存之來自SEP-PAK® C₁₈管柱萃取之血漿樣本，用渦旋混合器混合孔且在冰上保溫45 min至60 min。丟棄來自板之內含物且將25 μ L復原之血漿樣本添加至各孔中。以8000 pg/mL開始且針對8個總濃度進行連續1:4稀釋來製備醯基饑餓素及未醯化饑餓素標準曲線。將製備之標準物一式兩份添加至經阻斷之板中，在各孔中具有25 μ L。密封板且在板震盪器上在RT下保溫2 h。

丟棄板內含物且用包括0.1% Tween™ 20之PBS (150 μ L) (PBS-T)洗滌三次。將用MSD SULFO-TAG™ (Meso Scale Discovery)標記之醯基饑餓素特異性抗體(WO 2006/091381)或未醯化饑餓素特異性抗體(WO 2006/055347)在含有0.05% Tween™ 20之0.2 $\times$ Blocker酪蛋白(稱為二次抗體溶液)中稀釋至0.05 μ g/mL。移除最終洗滌液且添加特異性識別AG或UAG之二次抗體溶液(各孔25 μ L)。再密封板且在板震盪

器上在RT下保溫1 h，隨後用PBS-T (150微毫/孔)最後再洗滌3×。

丟棄最終洗滌液且用1× MSD讀取緩衝液(150微毫/孔)替換。使用MSD® SECTOR® Imager 6000分析器(Meso Scale Discovery)，讀取藉由結合於板上之電極的MSD SULFO-TAG™標籤之活化產生的電化學發光信號。基於藉由MSD®軟體產生的各別標準曲線，計算醯基饑餓素或未醯化饑餓素之濃度。藉由所量測之醯基饑餓素或未醯化饑餓素含量乘以稀釋因數來測定各樣本之實際血漿濃度。各血漿樣本之稀釋因數用以下等式計算。

$$\text{稀釋因數} = \left(\frac{V_{\text{血液}} + V_{\text{防腐劑}}}{V_{\text{血液}}} \right) \times \left(\frac{V_{\text{復原}}}{V_{\text{裝載至管柱之血漿}}} \right)$$

結果：

分別以0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg及10 mg/kg投與實例2之化合物3天會使血漿AG降低-1%、5%、45%及48%，且使UAG增加2.24、2.82、2.53及2.89倍(結果列表於以下)。當與媒劑處理之對照動物相比時，以0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg及10 mg/kg投藥分別導致AG與總饑餓素之比率降低39%、54%、71%及77%。此等結果證實實例1之化合物抑制AG產生且提昇循環中之UAG，如活體內GOAT基因剔除小鼠中所展示。

處理	AG (對照之%)	UAG (媒劑對照之%)	AG/總饑餓素(媒劑對照之%)
媒劑	100	100	100
0.3 mg/kg	101±25	224±35	61±4
1 mg/kg	95±18	282±45	46±11
3 mg/kg	55±6	253±31	29±4
10 mg/kg	52±10	289±44	23±4

【圖式簡單說明】

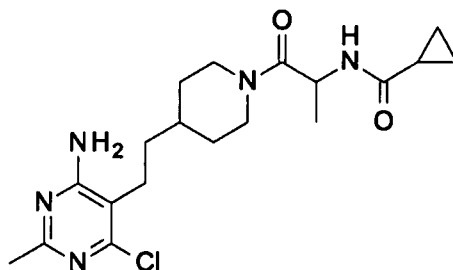
無

【符號說明】

無

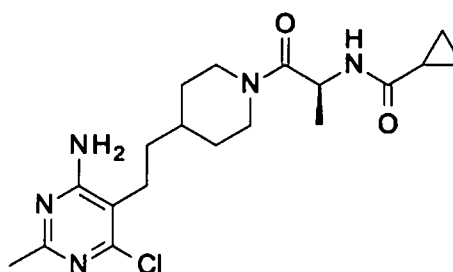
申請專利範圍

1. 一種下式化合物



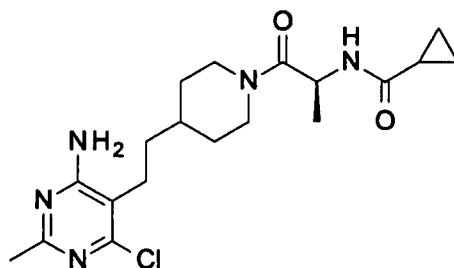
或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其具有下式



或其醫藥學上可接受之鹽。

3. 如請求項2之化合物，其具有下式



4. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。
5. 如請求項4之醫藥組合物，其包含一或多種其他治療劑。
6. 如請求項1至3中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療。
7. 如請求項1至3中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其用於降低重量增加。

8. 如請求項1至3中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其用於降低重量恢復。
9. 如請求項1至3中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療肥胖。
10. 如請求項1至3中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療2型糖尿病。
11. 一種如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於降低重量增加之藥劑。
12. 一種如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於降低重量恢復之藥劑。
13. 一種如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療2型糖尿病之藥劑。
14. 一種如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療肥胖之藥劑。