



(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 201400506 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：102118726

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 27 日

(51)Int. Cl.：

*C07K5/023 (2006.01)*

*C07K5/03 (2006.01)*

*C07K5/06 (2006.01)*

*C07K5/08 (2006.01)*

*C07K7/06 (2006.01)*

*A61K38/05 (2006.01)*

*A61K38/06 (2006.01)*

*A61K38/08 (2006.01)*

*A61P1/00 (2006.01)*

(30)優先權：2012/05/25 美國

61/651,662

(71)申請人：拉夸里亞創藥股份有限公司 (日本) RAQUALIA PHARMA INC. (JP)

日本

(72)發明人：高橋伸行 TAKAHASHI, NOBUYUKI (JP)；須藤正樹 SUDO, MASAKI (JP)；嶋田  
薰 SHIMADA, KAORU (JP)；若林宏明 WAKABAYASHI, HIROAKI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：2 共 115 頁

(54)名稱

用於治療胃酸缺乏症之生長激素釋放肽受體促效劑

GHRELIN RECEPTOR AGONISTS FOR THE TREATMENT OF ACHLORHYDRIA

(57)摘要

本發明係關於具有飢餓素受體促效活性之化合物、其藥學上可接受的鹽或其藥物組成物在製備用於治療包括與胃酸異常分泌有關的胃酸缺乏症在內的疾病之藥物中之用途。另外，本發明係關於包括給藥於人或動物之治療方法。該化合物、其藥學上可接受的鹽、或含有該等之藥物組成物可以與一種以上的第 2 活性劑組合使用。進一步地，本發明係關於包含本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽之用於治療該疾病之藥物組成物及套組。



(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 201400506 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：102118726

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 27 日

(51)Int. Cl.：

*C07K5/023 (2006.01)*

*C07K5/03 (2006.01)*

*C07K5/06 (2006.01)*

*C07K5/08 (2006.01)*

*C07K7/06 (2006.01)*

*A61K38/05 (2006.01)*

*A61K38/06 (2006.01)*

*A61K38/08 (2006.01)*

*A61P1/00 (2006.01)*

(30)優先權：2012/05/25 美國

61/651,662

(71)申請人：拉夸里亞創藥股份有限公司 (日本) RAQUALIA PHARMA INC. (JP)

日本

(72)發明人：高橋伸行 TAKAHASHI, NOBUYUKI (JP)；須藤正樹 SUDO, MASAKI (JP)；嶋田  
薰 SHIMADA, KAORU (JP)；若林宏明 WAKABAYASHI, HIROAKI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：2 共 115 頁

(54)名稱

用於治療胃酸缺乏症之生長激素釋放肽受體促效劑

GHRELIN RECEPTOR AGONISTS FOR THE TREATMENT OF ACHLORHYDRIA

(57)摘要

本發明係關於具有飢餓素受體促效活性之化合物、其藥學上可接受的鹽或其藥物組成物在製備用於治療包括與胃酸異常分泌有關的胃酸缺乏症在內的疾病之藥物中之用途。另外，本發明係關於包括給藥於人或動物之治療方法。該化合物、其藥學上可接受的鹽、或含有該等之藥物組成物可以與一種以上的第 2 活性劑組合使用。進一步地，本發明係關於包含本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽之用於治療該疾病之藥物組成物及套組。

## 發明摘要

※ 申請案號：102118726

※ 申請日：102.5.27

※ I P C 分類：

C07K 5/023 (2006.01)

C07K 5/03 (2006.01)

C07K 5/06 (2006.01)

C07K 5/08 (2006.01)

C07K 7/06 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

A61K 38/06 (2006.01)

A61K 38/08 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

A61P 1/00 (2006.01)

用於治療胃酸缺乏症之生長激素釋放肽受體促效劑

GHRELIN RECEPTOR AGONISTS FOR THE

TREATMENT OF ACHLORHYDRIA

## 【中文】

本發明係關於具有飢餓素受體促效活性之化合物、其藥學上可接受的鹽或其藥物組成物在製備用於治療包括與胃酸異常分泌有關的胃酸缺乏症在內的疾病之藥物中之用途。另外，本發明係關於包括給藥於人或動物之治療方法。該化合物、其藥學上可接受的鹽、或含有該等之藥物組成物可以與一種以上的第 2 活性劑組合使用。進一步地，本發明係關於包含本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽之用於治療該疾病之藥物組成物及套組。

## 【英文】

The present invention relates to a use of a compound having ghrelin receptor agonistic activity, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutical composition thereof for the manufacture of a medicament for treatment of diseases including achlorhydria in which abnormal gastric acid secretion is involved. In addition, the present invention relates to the method of treatment including administering to a human or animal. The compound, the pharmaceutically acceptable salt thereof, or pharmaceutical compositions containing them, may be used in combination with one or more second active agents. Further, the present invention relates to pharmaceutical compositions and kits comprising a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the treatment of said diseases.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：本案無指定代表圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

由於本案的圖均係顯示實驗數據之結果的圖，並非本案代表圖，故本案無指定代表圖。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

本案無化學式。

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿視需要更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

用於治療胃酸缺乏症之生長激素釋放肽受體促效劑

GHRELIN RECEPTOR AGONISTS FOR THE  
TREATMENT OF ACHLORHYDRIA

## 【技術領域】

【0001】 本發明係關於提供一種用於增加胃酸分泌之藥物。詳細而言，本發明係關於對飢餓素受體具有促效活性之化合物或其藥學上可接受的鹽、包含用於製備用於治療包括與胃酸異常分泌有關的胃酸缺乏症在內的疾病之藥物之該化合物或其藥學上可接受的鹽之藥物組成物的用途。本發明係關於該化合物或其藥學上可接受的鹽、或將該化合物或鹽與一種以上的視需要的第 2 活性劑同時包含之藥物組成物的用途。

本發明係關於將本發明的化合物或包含其之組成物給藥於人或動物之、治療包括與胃酸異常分泌有關的胃酸缺乏症在內的疾病之方法。

【0002】 本發明還係關於包含本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽之、用於治療該疾病之藥物組成物或套組。

## 【先前技術】

【0003】 消化道疾病是在常規臨床實施中的常見疾病之一。

爲了治療涉及過多胃酸分泌之疾病，臨床使用胃酸分泌抑制劑(氫氧化鋁乾凝膠、氧化鎂等)、抗消化藥物(antipeptic drugs)(硫糖鋁、依卡倍特鈉等)、胃酸分泌抑制劑(抗膽鹼能藥物、H<sub>2</sub>阻斷劑、質子幫浦抑制劑等)，等等。H<sub>2</sub>阻斷劑和質子幫浦抑制劑的開發在上消化道疾病的治療方面取得了突破性進展。

【0004】 另一方面，用於治療涉及胃酸分泌低或無胃酸分泌之胃酸缺乏症之類的疾病之較佳藥物則尚未被提供。因此，作爲用於促進胃酸或胃液分泌之藥劑，使用 1) 芳香苦味藥，例如當藥、苦木及黃柏；2) 香料，例如茴香、肉桂；3) 消化液或酶(digestive fluids or enzymes)，例如澱粉酵素、胃蛋白酶、澱粉酶及脂肪酶；4) 乙醯膽鹼衍生物；及 5) 酸，例如鹽酸、檸檬酸及酒石酸。

【0005】 已知胃內 pH > 5.5 的胃酸缺乏症患者的比例隨著年齡增大，50 歲人群中超過 60%(Journal of Pharmacobiodynamics, vol 7, 656-664, 1984)。

【0006】 如上所述，對於胃潰瘍、十二指腸潰瘍及其他消化性潰瘍而言，使用抑制消化液及其他腸壁浸潤因子之藥物(例如胃酸分泌阻斷劑及抗胃酸劑)及增強防禦機制之藥物(例如黏膜保護劑)。儘管如此，雖然促進胃酸分泌應該對慢性胃炎尤其是萎縮性胃炎患者有效，但在目前的情況下，還未開發出藥理學上適用於人或動物之促胃藥。

【0007】 另外，在有貧血症狀之患者中觀察到胃酸缺乏症。缺鐵性貧血爲胃部份切除術的長期結果，這說明

胃酸在膳食鐵吸收中的重要性(Suzana Kovaca, Gregory J. Andersonb, Graham S. Baldwin, *Biochimica et Biophysica Acta; Molecular Cell Research*, Volume 1813, Issue 5, 889-895, May 2011)。

【0008】 還提出因為食品-鈣複合物的解離和鈣鹽的溶解這兩者均高度依賴於酸的 pH，所以胃酸分泌對鈣吸收扮演非常重要的角色(Bo-Linn GW, Davis GR, Buddrus DJ, Morawski SG, Santa Ana C and Fordran JS, *J. Clin. Invest.*, 73:640-647, 1984; Nordin, B. E. C., *Gastroenterology*. 54: 294-301, 1968; Ivanovich, P., H. Fellows, and C. Rich, The absorption of calcium carbonate. *Ann. Intern. Med.* 66: 917-923, 1967)。

【0009】 胃切除術的實施不僅導致胃酸的生成降低，而且還可引起其他生理變化，其可能影響鈣吸收，包括弱化維生素 D 吸收和缺少降鈣素合成(Gertner J.M., Lilburn M., Domenec M., *Br. Med. J.*, 1, 1310 - 1312, 1977; Filipponi P., Gregorio F., Cristallini S. et al. Partial gastrectomy and mineral metabolism: effects on gastrin-calcitonin release, *Bone Miner.*, 11, 199-208, 1990)。

【0010】 另外，為了治療胃食道逆流病，主要使用質子幫浦抑制劑(PPI)。質子幫浦抑制劑-誘發的胃酸缺乏症導致循環胃泌素和嗜鉻粒蛋白 A(CGA)增加。嗜鉻粒蛋白係為了進行基於消化道的神經內分泌的診斷及隨診措施而廣泛使用之生物標記物(Raines D., Chester M., Diebold A.E.,

Mamikunian P., Anthony C.T., Mamikunian G., Woltering E.A.,  
Pancreas. Pancreas., May; 41(4): 508-11, 2012)。

【0011】 除 PPI 以外，很多其他藥物亦被報導有胃酸缺乏症這樣的副作用。該種藥物的例子包括阿莫西林、阿托伐他汀鈣、骨化三醇、卡鉑、氯法齊明、環孢素、地高辛、艾司奧美拉唑鎂、法莫替丁、氟康唑、氯沙坦鉀、甲胺蝶呤鈉、奧美拉唑、奧美拉唑鎂、帕米膦酸二鈉、泮托拉唑鈉、富馬酸喹硫平、葡萄糖奎尼丁、雷尼替丁、雷尼替丁鹽酸鹽、曲格列酮、甲磺酸曲伐沙星及唑來膦酸。

【0012】 根據上述敘述，爲了尋找或製備針對由自各種原因引起之胃酸缺乏症的化合物而作出了巨大努力。但至今還未能對胃酸缺乏症提供較佳藥物。

（先前技術文獻）

（非專利文獻）

【0013】

{NPL 1}

Journal of Pharmacobiodynamics, vol 7, 656-664, 1984

{NPL 2}

Suzana Kovaca, Gregory J. Andersonb, Graham S. Baldwin,  
Biochimica et Biophysica Acta, Molecular Cell Research,  
Volume 1813, Issue 5, 889-895, May 2011

{NPL 3}

Bo-Linn G.W., Davis G.R., Buddrus D.J., Morawski SG, Santa  
Ana C and Fordran JS, J. Clin. Invest., 73: 640-647, 1984

{NPL 4}

Nordin B.E.C., Gastroenterology, 54: 294-301, 1968

{NPL 5}

Ivanovich P., Fellows H., and Rich C., The absorption of calcium carbonate. Ann. Intern. Med., 66: 917-923, 1967.

{NPL 6}

Gertner J.M., M. Lilburn, M. Domenec, Br. Med. J., 1, 1310-1312, 1977

{NPL 7}

Filipponi P., Gregorio F., Cristallini S. et al., Bone Miner., 11, 199-208, 1990

{NPL 8}

Raines D., Chester M., Diebold A.E., Mamikunian P., Anthony C.T., Mamikunian G., Woltering E.A., Pancreas. Pancreas., May; 41(4): 508-11, 2012

### **【發明內容】**

（發明所欲解決之課題）

**【0014】** 在背景技術中提及的狀態下，仍需要應緩解或抑制胃酸缺乏症的進展之化合物或組成物。

（用以解決課題之手段）

**【0015】** 本發明的發明人對有效增加胃酸分泌之化合物群組進行了研究，得到飢餓素受體促效劑提高胃酸分泌之結論。因此，用本發明的作用實施例示出之飢餓素受體促效劑提高胃酸分泌。胃酸分泌提高效果表示著對涉及

胃酸分泌低或無胃酸分泌之疾病有效。

【0016】 很多飢餓素受體促效劑已做過報導，但本領域技術人員至今還未明確增加胃酸分泌中起到的效果，因此依本發明，會明確闡明飢餓素受體促效劑提高胃酸分泌且對涉及胃酸分泌低或無胃酸分泌之各種疾病有效這一點。

【0017】 用於防止或治療涉及胃酸分泌低或無胃酸分泌之依本發明的化合物包括具有飢餓素受體促效活性之已公知的化合物，並且包括在後面公開之具有飢餓素受體促效活性之化合物。

【0018】 具有飢餓素受體促效活性之公知化合物的例子如下：

WO97/024369 中公開之以卡莫瑞林表示之化合物：2-胺基-N-[2-(3a-(R)-苄基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺及 2-胺基-N-[1-(R)-(2,4-二氟-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(R)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

WO99/58501 和 WO2001/034593 中公開之以阿那瑞林表示之化合物：2-胺基-N-[(1R)-2-[(3R)-3-苄基-3-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)哌啶-1-基]-1-(1H-吡啶-3-基甲基)-2-側氧基乙基]-2-甲基丙醯胺、又名：2-胺基-N-((R)-1-((R)-3-苄基-3-(1,2,2-三甲基胍基羰基)哌啶-1-基)-3-(1H-吡啶-3-基)-1-

側氧基丙烷-2-基)-2-甲基丙醯胺；

WO2000/001726 中公開之以 ST-1141、又名 RC-1141 表示之化合物：(E)-N-((R)-3-([1,1'-聯苯]-4-基)-1-(((R)-1-(4-羥基吡啶-1-基)-1-側氧基-3-苯基丙烷-2-基)(甲基)胺基)-1-側氧基丙烷-2-基)-4-(1-胺基環丁基)-N-甲基丁-2-烯醯胺；

WO2001/096300 中公開之以馬昔瑞林表示之化合物：2-胺基-N-((R)-1-(((R)-1-甲醯胺基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基)胺基)-3-(1H-吡啶-3-基)-1-側氧基丙烷-2-基)-2-甲基丙醯胺；

WO2006/009674 和 WO2011/041369 中公開之以烏林莫瑞林(ulimorelin)表示之化合物：(2R,5S,8R,11R)-5-環丙基-11-(4-氟苄基)-2,7,8-三甲基-4,5,7,8,10,11,13,14,15,16-十氫-2H-苯并[q][1,4,7,10,13]嘔啞四氮雜環辛二烯-6,9,12(3H)-三酮；

WO95/17423 中公開之以伊帕瑞林表示之化合物：(S)-6-胺基-2-((R)-2-((R)-2-((S)-2-(2-胺基-2-甲基丙醯胺基)-3-(1H-咪唑-5-基)丙醯胺基)-3-(蔡-2-基)丙醯胺基)-3-苯基丙醯胺基)己醯胺等。

**【0019】** 上述引用之文獻中記載之化合物係上述引用之申請專利範圍中記載之所有化合物。另外，上述提及之引用文獻均援用於本說明書的內容中。

**【0020】** 當口服給藥時，考慮腸胃吸收，本發明的化合物的分子量小於 800 為較佳。

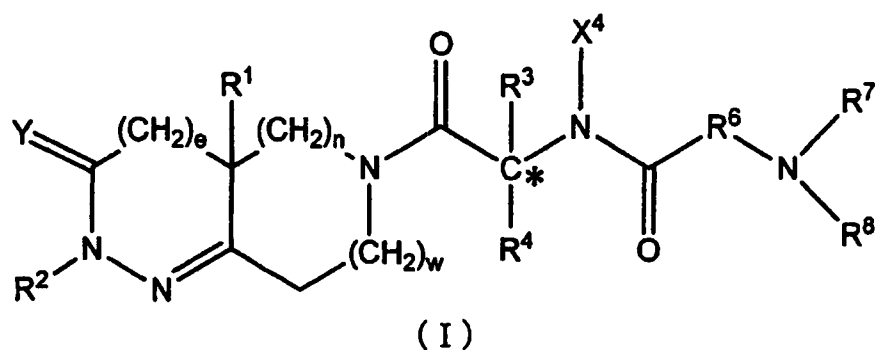
**【0021】** 尤其是卡莫瑞林、2-胺基-N-[1-(R)-(2,4-二

氟-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(R)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；阿那瑞林、ST-1141、馬昔瑞林、烏林莫瑞林、伊帕瑞林為較佳。本發明的化合物包括後面記載之其溶劑合物、錯合物、多形體、前藥、異構物及同位素-標記化合物。

【0022】 本發明的要點如下：

[1]一種選自由作為本發明的化合物均可一起用略語表示之化學式(I)的化合物、該化合物的外消旋-非對映異構物混合物、及光學異構物、及其等藥學上可接受的鹽以及前藥所構成群組中之一種以上物質在製備用於治療人或動物的胃酸缺乏症之藥物之用途：

【0023】



式中：

e 為 0 或 1；

n 和 w 各獨立地為 0、1 或 2，條件是 w 和 n 不能同時為 0；

Y 為氧或硫；

R<sup>1</sup> 為氫、-CN、-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>N(X<sup>6</sup>)C(O)X<sup>6</sup>、

$-(CH_2)_qN(X^6)C(O)(CH_2)_t-A^1$ 、 $-(CH_2)_qN(X^6)SO_2(CH_2)_t-A^1$ 、  
 $-(CH_2)_qN(X^6)SO_2X^6$ 、 $-(CH_2)_qN(X^6)C(O)N(X^6)(CH_2)_t-A^1$ 、  
 $-(CH_2)_qN(X^6)C(O)N(X^6)(X^6)$ 、 $-(CH_2)_qC(O)N(X^6)(X^6)$ 、  
 $-(CH_2)_qC(O)N(X^6)(CH_2)_t-A^1$ 、 $-(CH_2)_qC(O)OX^6$ 、  
 $-(CH_2)_qC(O)O(CH_2)_t-A^1$ 、 $-(CH_2)_qOX^6$ 、 $-(CH_2)_qOC(O)X^6$ 、  
 $-(CH_2)_qOC(O)(CH_2)_t-A^1$ 、 $-(CH_2)_qOC(O)N(X^6)(CH_2)_t-A^1$ 、  
 $-(CH_2)_qOC(O)N(X^6)(X^6)$ 、 $-(CH_2)_qC(O)X^6$ 、  
 $-(CH_2)_qC(O)(CH_2)_t-A^1$ 、 $-(CH_2)_qN(X^6)C(O)OX^6$ 、  
 $-(CH_2)_qN(X^6)SO_2N(X^6)(X^6)$ 、 $-(CH_2)_qS(O)_mX^6$ 、  
 $-(CH_2)_qS(O)_m(CH_2)_t-A^1$ 、 $-(C_1-C_{10})$ 烷基、 $-(CH_2)_t-A^1$ 、  
 $-(CH_2)_q-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(CH_2)_q-Y^1-(C_1-C_6)$ 烷基、  
 $-(CH_2)_q-Y^1-(CH_2)_t-A^1$ 或 $-(CH_2)_q-Y^1-(CH_2)_t-(C_3-C_7)$ 環烷基；

其中，在  $R^1$  的定義中，該烷基和環烷基視需要被  $(C_1-C_4)$  烷基、羥基、 $(C_1-C_4)$  烷氧基、羧基、 $-CONH_2$ 、 $-S(O)_m(C_1-C_6)$  烷基、 $-CO_2(C_1-C_4)$  烷基酯、1H-四唑-5-基或 1、2 或 3 個氟取代； $Y^1$  為  $O$ 、 $S(O)_m$ 、 $-C(O)NX^6-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N(X^6)C(O)-$ 、 $-C(O)NX^6-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(X^6)-$ 或 $-OC(O)-$ ；

$q$  為 0、1、2、3 或 4；

$t$  為 0、1、2 或 3；

$m$  為 0、1 或 2；

該  $(CH_2)_q$  基團和  $(CH_2)_t$  基團可各視需要被羥基、 $(C_1-C_4)$  烷氧基、羧基、 $-CONH_2$ 、 $-S(O)_m-(C_1-C_6)$  烷基、 $-CO_2(C_1-C_4)$  烷基酯、1H-四唑-5-基、1、2 或 3 個氟，或者 1 或 2 個  $(C_1-C_4)$  烷基取代；

$R^2$  為氫、 $(C_1-C_8)$ 烷基、 $-(C_0-C_3)$ 烷基、 $-(C_3-C_8)$ 環烷基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基- $A^1$ 或 $A^1$ ；

其中，在  $R^2$  的定義中，該烷基和該環烷基視需要被羥基、 $-C(O)OX^6$ 、 $-C(O)N(X^6)(X^6)$ 、 $-N(X^6)(X^6)$ 、 $-S(O)_m(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)A^1$ 、 $-C(O)(X^6)$ 、 $CF_3$ 、 $CN$  或 1、2 或 3 個鹵素取代；

$R^3$  為  $A^1$ 、 $(C_1-C_{10})$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $A^1$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_1-C_5)$ 烷基- $X^1$ - $(C_1-C_5)$ 烷基、 $-(C_1-C_5)$ 烷基- $X^1$ - $(C_0-C_5)$ 烷基- $A^1$  或  $-(C_1-C_5)$ 烷基- $X^1$ - $(C_1-C_5)$ 烷基- $(C_3-C_7)$ 環烷基；

其中，在  $R^3$  的定義中，該烷基視需要被  $-S(O)_m(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)OX^3$ 、1、2、3、4 或 5 個鹵素，或者 1、2 或 3 個  $OX^3$  取代；

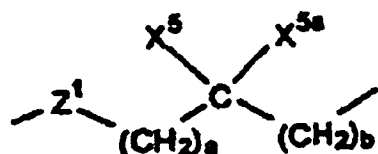
$X^1$  為  $O$ 、 $S(O)_m$ 、 $-N(X^2)C(O)-$ 、 $-C(O)N(X^2)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CX^2=CX^2-$ 、 $-N(X^2)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(X^2)-$  或  $-C \equiv C-$ ；

$R^4$  為氫、 $(C_1-C_6)$ 烷基或  $(C_3-C_7)$ 環烷基，或者， $R^4$  與  $R^3$  以及它們鍵結之碳原子一起形成  $(C_5-C_7)$ 環烷基、 $(C_5-C_7)$ 環烯基、具有 1 至 4 個獨立地選自由氧、硫及氮所構成群組中之雜原子之部份飽和或完全飽和的 4-至 8-員環，或者， $R^4$  為由部份飽和或完全飽和的 5-或 6-員環稠合在部份飽和、完全不飽和或完全飽和且視需要具有 1 至 4 個獨立地選自由氮、硫及氧所構成群組中之雜原子的 5-或 6-員環所構成之雙環系；

$X^4$  為氫或  $(C_1-C_6)$  烷基，或者， $X^4$  與  $R^4$  及與  $X^4$  鍵結之氮原子以及與  $R^4$  鍵結之碳原子一起形成 5 至 7 員環；

$R^6$  為鍵或

【0024】



其中， $a$  和  $b$  獨立地為 0、1、2 或 3；

$X^5$  和  $X^{5a}$  各獨立地選自由氫、三氟甲基、 $A^1$  及視需要取代的  $(C_1-C_6)$  烷基所構成之群組；

在  $X^5$  和  $X^{5a}$  的定義中，該視需要取代之  $(C_1-C_6)$  烷基視需要被選自由  $A^1$ 、 $OX^2$ 、 $-S(O)_m(C_1-C_6)$  烷基、 $-C(O)OX^2$ 、 $(C_3-C_7)$  環烷基、 $-N(X^2)(X^2)$  及  $-C(O)N(X^2)(X^2)$  所構成群組中之取代基取代；

該含  $X^5$  或  $X^{5a}$  之碳與含  $R^7$  和  $R^8$  之氮原子一起形成 1 或 2 個伸烷基橋，其中，各伸烷基橋含有 1 至 5 個碳原子，條件是當形成 1 個伸烷基橋時， $X^5$  或  $X^{5a}$  可處於該碳原子上但不能同時處於該碳原子上，且  $R^7$  或  $R^8$  可處於該氮原子上但不能同時處於該氮原子上，進一步的條件是，當形成 2 個伸烷基橋時， $X^5$  和  $X^{5a}$  不能處於該碳原子上，且  $R^7$  和  $R^8$  不能處於該氮原子上；或者

$X^5$  與  $X^{5a}$  及與它們鍵結之碳原子一起形成部份飽和或完全飽和的 3-至 7-員環、或具有 1 至 4 個獨立地選自由氧、硫及氮所構成群組中之雜原子之部份飽和或完全飽和的 4-

至 8-員環，或者

$X^5$  與  $X^{5a}$  及它們鍵結之碳原子一起形成由部份飽和或完全飽和且視需要具有 1 或 2 個獨立地選自由氮、硫及氧所構成群組中之雜原子的 5-或 6-員環，稠合在視需要具有 1 至 4 個獨立地選自由氮、硫及氧所構成群組中之雜原子之部份飽和、完全飽和或完全不飽和的 5-或 6-員環所構成之雙環系；

$Z^1$  為鍵、O 或  $N-X^2$ ，條件是當 a 和 b 均為 0 時， $Z^1$  不是  $N-X^2$  或 O；

【0025】  $R^7$  和  $R^8$  獨立地為氫或視需要取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；

其中，在  $R^7$  和  $R^8$  的定義中，該視需要取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基獨立地視需要被  $A^1$ 、-C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-S(O)<sub>m</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、1 至 5 個鹵素、1 至 3 個羥基、1 至 3 個 -O-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷基或 1 至 3 個(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基取代；或者

$R^7$  和  $R^8$  可一起形成 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-L-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-；其中，L 為 C(X<sup>2</sup>)(X<sup>2</sup>)、S(O)<sub>m</sub> 或 N(X<sup>2</sup>)；

在各種情況下， $A^1$  獨立地為(C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)環烯基、苯基或藉由從視需要具有 1 至 4 個獨立地選自由氧、硫及氮所構成群組中之雜原子之部份飽和、完全飽和或完全不飽和的 4-至 8-員環、雙環系中消除氫原子而形成之取代基，該雙環系係由部份飽和、完全不飽和或完全飽和且視需要具有 1 至 4 個獨立地選自由氮、硫及氧所構成群組中之雜原子的 5-或 6-員環稠合在視需要具有 1 至 4 個獨立地選自由

氮、硫及氧所構成群組中之雜原子之部份飽和、完全飽和或完全不飽和的 5-或 6-員環所構成；

在各種情況下，當  $A^1$  為雙環系時， $A^1$  在 1 個或視需要 2 個環中視需要被 3 個以下的取代基取代，各取代基獨立地選自由 F、Cl、Br、I、 $OCF_3$ 、 $OCF_2H$ 、 $CF_3$ 、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、 $-OX^6$ 、 $-C(O)N(X^6)(X^6)$ 、 $-C(O)OX^6$ 、側氧基、 $(C_1-C_6)$  烷基、硝基、氰基、苄基、 $-S(O)_m(C_1-C_6)$  烷基、1H-四唑-5-基、苯基、苯氧基、苯基烷氧基、鹵代苯基、亞甲二氧基、 $-N(X^6)(X^6)$ 、 $-N(X^6)C(O)(X^6)$ 、 $-SO_2N(X^6)(X^6)$ 、 $-N(X^6)SO_2$ -苯基、 $-N(X^6)SO_2X^6$ 、 $-CONX^{11}X^{12}$ 、 $-SO_2NX^{11}X^{12}$ 、 $-NX^6SO_2X^{12}$ 、 $-NX^6CONX^{11}X^{12}$ 、 $-NX^6SO_2NX^{11}X^{12}$ 、 $-NX^6C(O)X^{12}$ 、咪唑基、噻唑基或四唑基所構成之群組，條件是當  $A^1$  視需要被亞甲二氧基取代時，其可以僅被 1 個亞甲二氧基取代；

其中， $X^{11}$  為氫或視需要取代的  $(C_1-C_6)$  烷基；

在  $X^{11}$  的定義中，該視需要取代的  $(C_1-C_6)$  烷基獨立地視需要被苯基、苯氧基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基、 $-S(O)_m(C_1-C_6)$  烷基、1 至 5 個鹵素、1 至 3 個羥基、1 至 3 個  $(C_1-C_{10})$  烷醯氧基或 1 至 3 個  $(C_1-C_6)$  烷氧基取代；

$X^{12}$  為氫、 $(C_1-C_6)$  烷基、苯基、噻唑基、咪唑基、呋喃基或噻吩基，條件是當  $X^{12}$  不是氫時， $X^{12}$  視需要被 1-3 個獨立地選自由 Cl、F、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$  及  $CF_3$  所構成群組中之取代基取代；或者

$X^{11}$  和  $X^{12}$  一起形成  $-(CH_2)_r-L^1-(CH_2)_r-$ ；其中， $L^1$  為  $C(X^2)(X^2)$ 、O、 $S(O)_m$  或  $N(X^2)$ ；

在各種情況下， $r$  獨立地為 1、2 或 3；

在各種情況下， $X^2$  獨立地為氫、視需要取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基或視需要取代的 $(C_3-C_7)$ 環烷基，其中，在  $X^2$  的定義中，該視需要取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基和視需要取代的 $(C_3-C_7)$ 環烷基獨立地視需要被  $-S(O)_m(C_1-C_6)$  烷基、 $-C(O)OX^3$ 、1 至 5 個鹵素或 1 至 3 個  $OX^3$  取代；

在各種情況下， $X^3$  獨立地為鹵素或 $(C_1-C_6)$ 烷基；

$X^6$  獨立地為氫、視需要取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_2-C_6)$ 鹵化烷基、視需要取代的 $(C_3-C_7)$ 環烷基、 $(C_3-C_7)$ -鹵化環烷基，其中，在  $X^6$  的定義中，視需要取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基和視需要取代的 $(C_3-C_7)$ 環烷基獨立地視需要被 1 或 2 個 $(C_1-C_4)$ 烷基、羥基、 $(C_1-C_4)$ 烷氧基、羧基、 $CONH_2$ 、 $-S(O)_m(C_1-C_6)$ 烷基、羧酸酯基、 $(C_1-C_4)$ 烷基羧基酯或 1H-四唑-5-基取代；或者，當 1 個原子上有 2 個  $X^6$  基團且 2 個  $X^6$  獨立地為 $(C_1-C_6)$ 烷基時，該 2 個 $(C_1-C_6)$ 烷基可視需要鍵結，與該 2 個  $X^6$  鍵結之原子一起形成視需要具有氧、硫或  $NX^7$  之 4-至 9-員環；

$X^7$  為氫或視需要被羥基取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基；在各種情況下， $m$  獨立地為 0、1 或 2；

條件是：

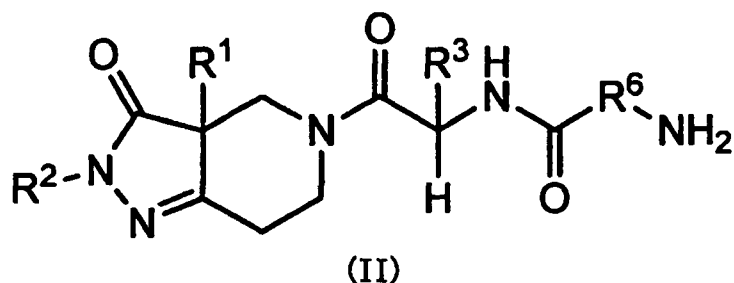
$X^6$  和  $X^{12}$  當以  $C(O)X^6$ 、 $C(O)X^{12}$ 、 $SO_2X^6$  或  $SO_2X^{12}$  形態連接至  $C(O)$  或  $SO_2$  時，不能為氫；

當  $R^6$  為鍵時， $L$  為  $N(X^2)$ ，在  $-(CH_2)_r-L-(CH_2)_r-$  的定義中，各  $r$  獨立地為 2 或 3；

【0026】 [2]一種選自由化學式(II)的化合物、該化合

物的外消旋-非對映異構物混合物、及光學異構物、及其等藥學上可接受的鹽以及前藥所構成群組中之一種以上物質在製備用於治療人或動物的胃酸缺乏症之藥物之用途：

【0027】



式中：

$R^1$  為  $-(C_1-C_3)$  烷基-苯基、 $-(C_1-C_3)$  烷基-吡啶基、 $-(C_1-C_3)$  烷基-喹啉基或  $-(C_1-C_3)$  烷基-噻唑基，其中，該  $R^1$  中的苯基視需要被 1 或 2 個選自由鹵基、 $CF_3$ 、 $CH_3$  及苯基所構成群組中之取代基取代；

$R^2$  為  $-(C_1-C_4)$  烷基或  $-(C_1-C_4)$  烷基- $CF_3$ ；

$R^3$  為  $-(C_1-C_4)$  烷基吡啶基、 $-(C_1-C_4)$  烷基苯基、 $-(C_1-C_4)$  烷基-O- $-(C_1-C_4)$  烷基-Ar、 $-(C_1-C_4)$  烷基-S- $-(C_1-C_4)$  烷基-Ar，其中，Ar 為苯基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基或苯并異噁唑基，該 Ar 視需要被 1 或 2 個選自由鹵基、 $OCF_3$ 、 $CF_3$  及  $CH_3$  所構成群組中之取代基取代；並且

$R^6$  為  $-C(X^5)(X^5)$ ，其中， $X^5$  為  $-(C_1-C_6)$  烷基；

【0028】 [3]如[1]或[2]所述之用途，其中，該化合物選自由以下化合物所構成之群組：

2-胺基-N-[1-(3a-(R,S)-苄基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-4-苯基(R)-丁基]異丁

醯胺；

2-胺基-N-[1-(3a-(R)-苈基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-4-苄基(R)-丁基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[1-(3a-(S)-苈基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-4-苄基(R)-丁基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R,S)-苈基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-(1H-吡啶-3-基甲基)-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R)-苈基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-(1H-吡啶-3-基甲基)-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(S)-苈基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-(1H-吡啶-3-基甲基)-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R,S)-苈基-2-乙基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-(1H-吡啶-3-基甲基)-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R)-苈基-2-乙基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-(1H-吡啶-3-基甲基)-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(S)-苈基-2-乙基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-(1H-吡啶-3-基甲

基)-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R,S)-(4-氟-苄基)-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-(1H-吡啶-3-基甲基)-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R)-(4-氟-苄基)-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-(1H-吡啶-3-基甲基)-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(S)-(4-氟-苄基)-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-(1H-吡啶-3-基甲基)-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R,S)-苄基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R)-苄基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(S)-苄基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R,S)-苄基-2-乙基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R)-苄基-2-乙基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側

氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(S)-苄基-2-乙基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R,S)-苄基-3-側氧基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R)-苄基-3-側氧基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(S)-苄基-3-側氧基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-苄氧基甲基-2-(3a-(R,S)-(4-氟-苄基)-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-苄氧基甲基-2-(3a-(R)-(4-氟-苄基)-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-苄氧基甲基-2-(3a-(S)-(4-氟-苄基)-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R,S)-苄基-2-第三丁基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲

基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R)-苄基-2-第三丁基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(S)-苄基-2-第三丁基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R,S)-苄基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R)-苄基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(S)-苄基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-苄氧基甲基-2-(2-甲基-3-側氧基-3a-(R,S)-吡啶-2-基甲基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-2-側氧基-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-苄氧基甲基-2-(2-甲基-3-側氧基-3a-(R)-吡啶-2-基甲基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-2-側氧基-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-苄氧基甲基-2-(2-甲基-3-側氧基-3a-(S)-吡啶-2-基甲基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶

-5-基)-2-側氧基-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(3-氯-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(R,S)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(3-氯-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(R)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(3-氯-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(S)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(4-氯-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(R,S)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(4-氯-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(R)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(4-氯-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(S)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(2,4-二氯-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(R,S)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(2,4-二氯-苄氧基甲基)-2-側氧基

-2-(3-側氧基-3a-(R)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(2,4-二氟-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(S)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(4-氯-噻吩-2-基甲氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(R,S)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,5,7-六氫吡啶并[3,4-c]吡啶-6-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(4-氯-噻吩-2-基甲氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(R)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,5,7-六氫吡啶并[3,4-c]吡啶-6-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(4-氯-噻吩-2-基甲氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(S)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,5,7-六氫吡啶并[3,4-c]吡啶-6-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(2,4-二氟-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(R,S)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(2,4-二氟-苄氧基甲基)-2-側氧基

-2-(3-側氧基-3a-(R)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(2,4-二氟-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(S)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R,S)-苄基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-(3,4-二氟-苄氧基甲基)-2-側氧基-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R)-苄基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-(3,4-二氟-苄氧基甲基)-2-側氧基-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(S)-苄基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-(3,4-二氟-苄氧基甲基)-2-側氧基-乙基]-2-甲基-丙醯胺；及

其藥學上可接受的鹽；

【0029】 [4]如[1]至[3]中任一項所述之用途，其中，該化合物選自由以下化合物所構成之群組：

2-胺基-N-[2-(3a-(R)-苄基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

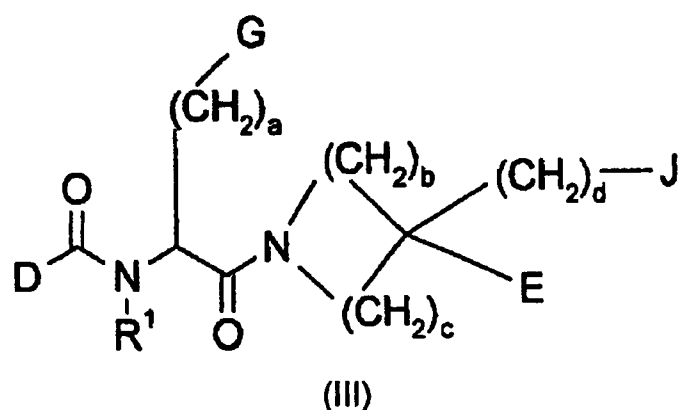
2-胺基-N-[1-(R)-(2,4-二氟-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(R)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-

2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；及

其等藥學上可接受的鹽；

【0030】 [5]一種選自由化學式(III)的化合物、該化合物的外消旋-非對映異構物混合物、及光學異構物、及其等藥學上可接受的鹽以及前藥所構成群組中之一種以上物質在製備用於治療人或動物的胃酸缺乏症之藥物之用途：

【0031】



式中：

$R^1$  為氫、或視需要被 1 個以上的芳基或雜芳基取代的  $C_{1-6}$ -烷基；

$a$  和  $d$  各獨立地為 0、1、2 或 3；

$b$  和  $c$  各獨立地為 0、1、2、3、4 或 5，條件是  $b+c$  為 3、4 或 5；

$D$  為  $R^2-NH-(CR^3R^4)_e-(CH_2)_f-M-(CHR^5)_g-(CH_2)_h-$ ，

【0032】 其中， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5$  獨立地為氫、或視需要被 1 個以上的鹵素、胺基、羥基、芳基或雜芳基取代的  $C_{1-6}$ -烷基；或者

$R^2$  和  $R^3$  或者  $R^2$  和  $R^4$  或者  $R^3$  和  $R^4$  可視需要形成

$-(\text{CH}_2)_i-\text{U}-(\text{CH}_2)_j-$  ,

其中,  $i$  和  $j$  獨立地為 1 或 2,  $\text{U}$  為  $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$  或鍵;

$h$  和  $f$  獨立地為 0、1、2 或 3;

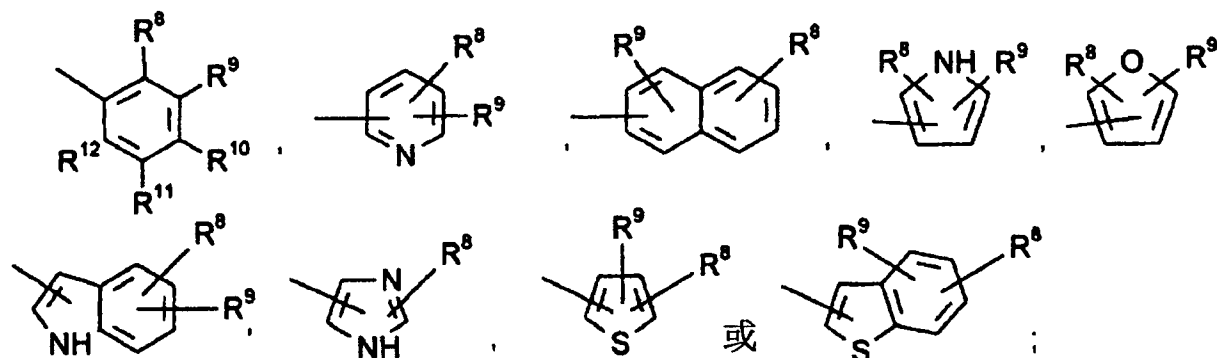
$g$  和  $e$  獨立地為 0 或 1;

$\text{M}$  為鍵、 $-\text{CR}^6=\text{CR}^7-$ 、伸芳基、雜伸芳基、 $-\text{O}-$  或  $-\text{S}-$ ;

$\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  獨立地為氫、或視需要被 1 個以上的芳基或雜芳基取代的  $\text{C}_{1-6}$ -烷基;

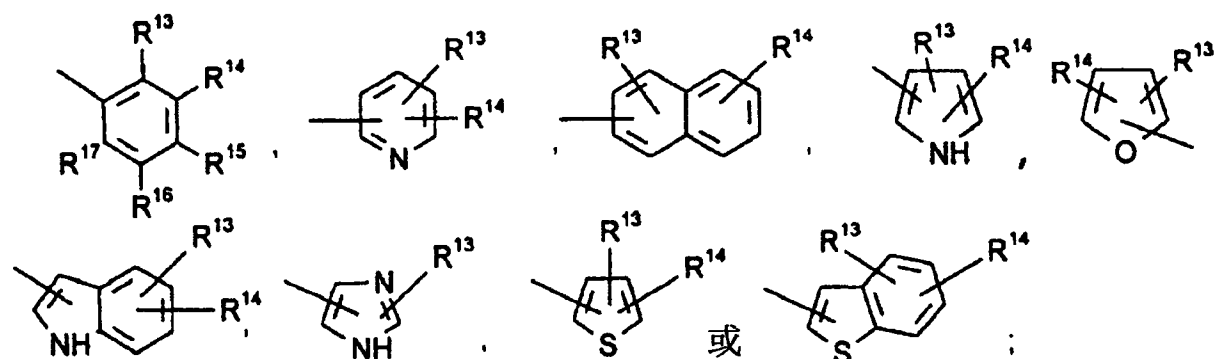
$\text{G}$  為  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_k-\text{R}^8$ 、

【0033】



$\text{J}$  為  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_l-\text{R}^{13}$ 、

【0034】



其中,  $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{16}$  及  $\text{R}^{17}$  各獨立地為氫、鹵素、芳基、雜芳基、 $\text{C}_{1-6}$ -烷基或  $\text{C}_{1-6}$ -烷氧基;

k 和 l 獨立地為 0、1 或 2；

E 為  $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-\text{COOR}^{19}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{18}\text{SO}_2\text{R}^{20}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{18}\text{COR}^{20}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{OR}^{19}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{OCOR}^{20}$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{18}-\text{CS}-\text{NR}^{19}\text{R}^{21}$  或  $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{18}-\text{CO}-\text{NR}^{19}\text{R}^{21}$ ；或者

E 為  $-\text{CONR}^{22}\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ ，

其中， $\text{R}^{22}$  為氫、或視需要被 1 個以上的芳基或雜芳基取代的  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、或視需要被 1 個以上的  $\text{C}_{1-6}$ -烷基取代的芳基或雜芳基； $\text{R}^{23}$  為視需要被 1 個以上的芳基或雜芳基取代的  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、或  $\text{C}_{1-7}$ -鹽基；並且， $\text{R}^{24}$  為氫、或視需要被 1 個以上的芳基或雜芳基取代的  $\text{C}_{1-6}$ -烷基；或視需要被 1 個以上的  $\text{C}_{1-6}$ -烷基取代的芳基或雜芳基；或者

$\text{R}^{22}$  和  $\text{R}^{23}$  可與它們鍵結之氮原子一起形成視需要被 1 個以上的  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、鹵素、胺基、羥基、芳基或雜芳基取代的雜環系；或者

$\text{R}^{22}$  和  $\text{R}^{24}$  可與它們鍵結之氮原子一起形成視需要被 1 個以上的  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、鹵素、胺基、羥基、芳基或雜芳基取代的雜環系；或者

$\text{R}^{23}$  和  $\text{R}^{24}$  可與它們鍵結之氮原子一起形成視需要被 1 個以上的  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、鹵素、胺基、羥基、芳基或雜芳基取代的雜環系；

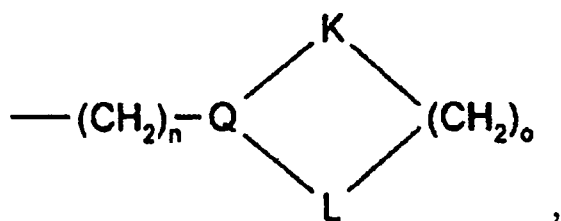
其中，m 為 0、1、2 或 3，

$\text{R}^{18}$ 、 $\text{R}^{19}$  及  $\text{R}^{21}$  獨立地為氫或視需要被鹵素、 $-\text{N}(\text{R}^{25})\text{R}^{26}$  取代的  $\text{C}_{1-6}$ -烷基，其中， $\text{R}^{25}$  和  $\text{R}^{26}$  獨立地為氫或  $\text{C}_{1-6}$ -烷基；羥基、 $\text{C}_{1-6}$ -烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$ -烷氧基羰基、 $\text{C}_{1-6}$ -烷基羰氧基或芳

基；或者

$R^{19}$  為

【0035】



其中，

Q 為  $\text{---CH<}$  或  $\text{---N<}$ ，

K 和 L 獨立地為  $\text{---CH}_2\text{---}$ 、 $\text{---CO---}$ 、 $\text{---O---}$ 、 $\text{---S---}$ 、 $\text{---NR}^{27}\text{---}$  或鍵，

其中， $R^{27}$  為氫或  $\text{C}_{1-6}$ -烷基；

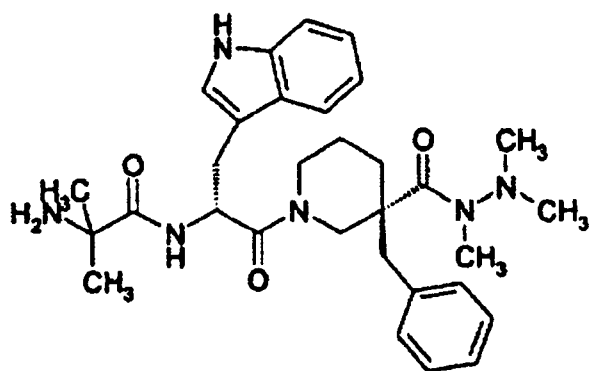
n 和 o 獨立地為 0、1、2、3 或 4；

$R^{20}$  為  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、芳基或雜芳基；

條件是，若 M 為鍵，則 E 為  $\text{---CONR}^{22}\text{NR}^{23}\text{R}^{24}\text{---}$ ；

【0036】 [6]如[5]所述之用途，該化合物為下述化學式(IV)的化合物：

【0037】



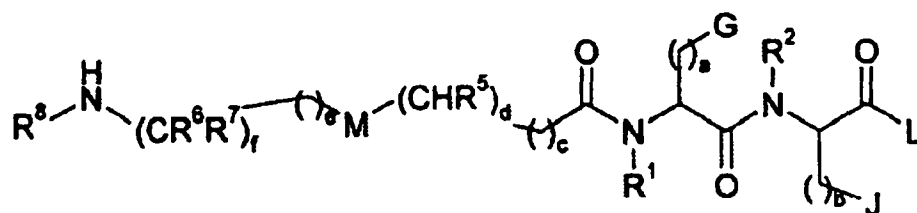
(IV)

；

【0038】 [7]一種選自由化學式(V)的化合物、該化合物的外消旋-非對映異構物混合物、及光學異構物、及其等

藥學上可接受的鹽以及前藥所構成群組中之一種以上物質  
在製備用於治療人或動物的胃酸缺乏症之藥物中之用途：

【0039】



(M)

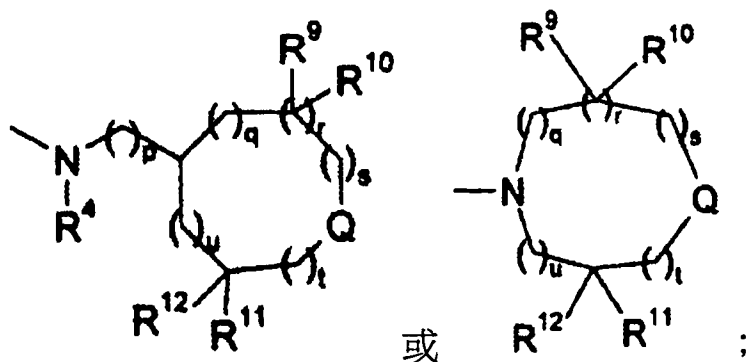
式中：

$R^1$  為氫或  $C_{1-6}$ -烷基；

$R^2$  為氫或  $C_{1-6}$ -烷基；

$L$  為

【0040】



其中， $R^4$  為氫或  $C_{1-6}$ -烷基；

$p$  為 0 或 1；

$q$ 、 $s$ 、 $t$ 、 $u$  各獨立地為 0、1、2、3 或 4；

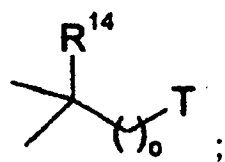
$r$  為 0 或 1；

$q+r+s+t+u$  為 0、1、2、3 或 4；

$R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  及  $R^{12}$  各獨立地為氫或  $C_{1-6}$ -烷基；

$Q$  為  $>N-R^{13}$ 、或

【0041】



其中， $o$  為 0、1 或 2；

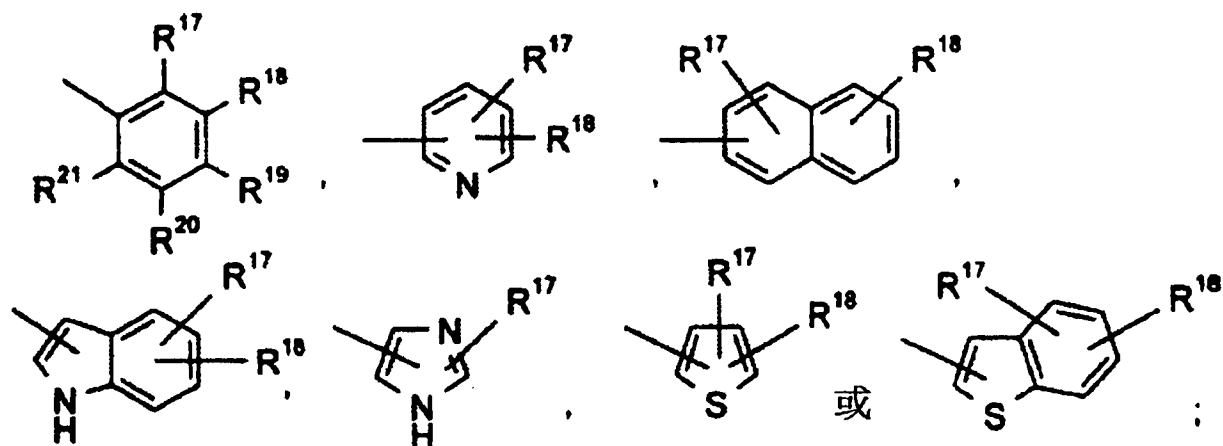
$T$  為  $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$  或羥基；

$\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^{15}$  及  $\text{R}^{16}$  各獨立地為氫或  $\text{C}_{1-6}$ -烷基；

$\text{R}^{14}$  為氫、芳基或雜芳基；

$G$  為  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_k-\text{R}^{17}$ 、

【0042】

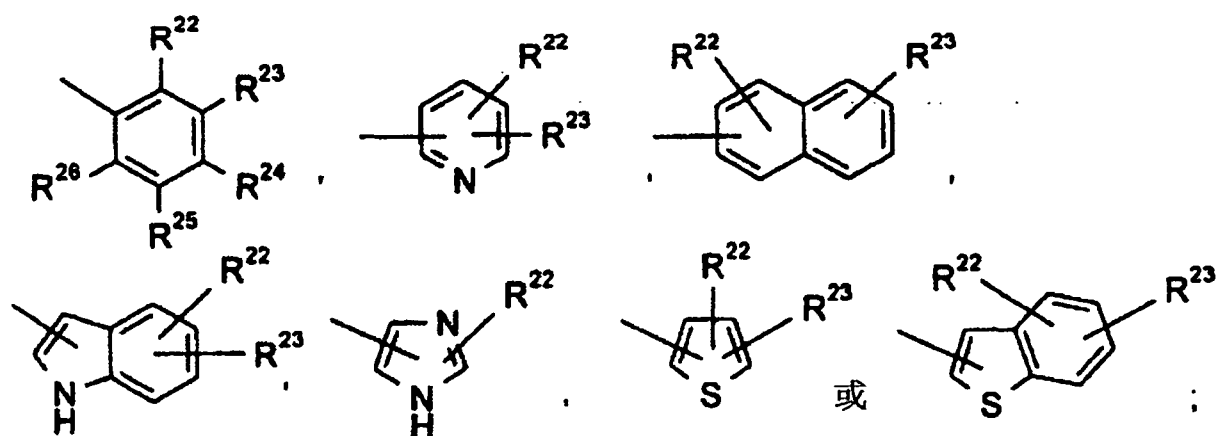


其中， $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{18}$ 、 $\text{R}^{19}$ 、 $\text{R}^{20}$  及  $\text{R}^{21}$  各獨立地為氫、鹵素、芳基、雜芳基、 $\text{C}_{1-6}$ -烷基或  $\text{C}_{1-6}$ -烷氧基；

$k$  為 0、1 或 2；

$J$  為  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_l-\text{R}^{22}$ 、

【0043】



其中， $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$  及  $R^{26}$  各獨立地為氫、鹵素、芳基、雜芳基、 $C_{1-6}$ -烷基或  $C_{1-6}$ -烷氧基；

$l$  為 0、1 或 2；

$a$  為 0、1、2；

$b$  為 0、1、2；

$c$  為 0、1、2；

$d$  為 0 或 1；

$e$  為 0、1、2 或 3；

$f$  為 0 或 1；

$R^5$  為氫、或視需要被 1 個以上的羥基、芳基或雜芳基取代的  $C_{1-6}$ -烷基；

$R^6$  和  $R^7$  各獨立地為氫、或視需要被 1 個以上的鹵素、胺基、羥基、芳基或雜芳基取代的  $C_{1-6}$ -烷基；

$R^8$  為氫、或視需要被 1 個以上的鹵素、胺基、羥基、芳基或雜芳基取代的  $C_{1-6}$ -烷基；

$R^8$  和  $R^7$  或者  $R^6$  和  $R^8$  或者  $R^7$  和  $R^8$  可視需要形成  $-(CH_2)_i-U-(CH_2)_j-$ ，其中， $i$  和  $j$  各獨立地為 1、2 或 3，並

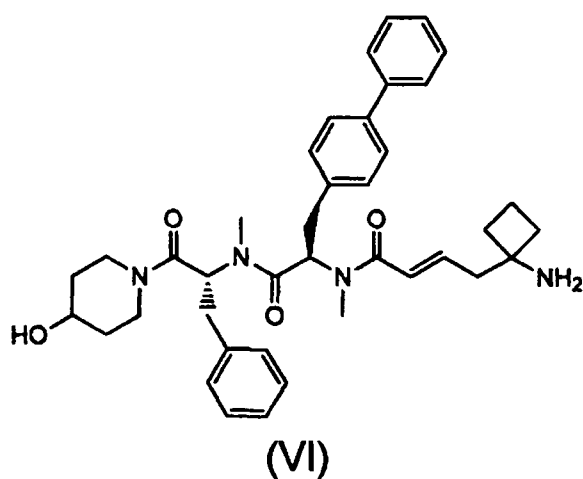
且，U 爲 -O-、-S-或鍵；

M 爲伸芳基、雜伸芳基、-O-、-S-或  $-\text{CR}^{27}=\text{CR}^{28}-$ ；

$\text{R}^{27}$  和  $\text{R}^{28}$  各獨立地爲氫或視需要被 1 個以上的芳基或雜芳基取代的 C<sub>1-6</sub>-烷基。

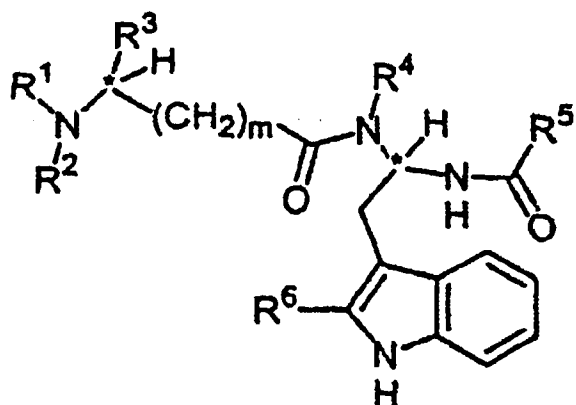
【0044】 [8]如[7]所述之用途，其中，該化合物爲下述化學式(VI)的化合物：

【0045】



【0046】 [9]一種選自由化學式(VII)的化合物、該化合物的外消旋-非對映異構物混合物、及光學異構物、及其藥學上可接受的鹽以及前藥所構成群組中之一種以上物質在製備用於治療人或動物的胃酸缺乏症之藥物中之用途：

【0047】

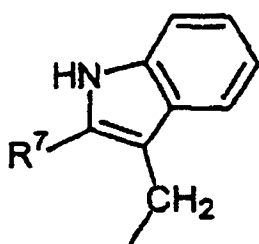


(VII)

上述式中：

\*表示碳原子，當該碳原子為手性碳原子時，其具有 R 或 S 構型， $R^1$  和  $R^3$  其中一個為氫原子，另一個為化學式(A)的基團；

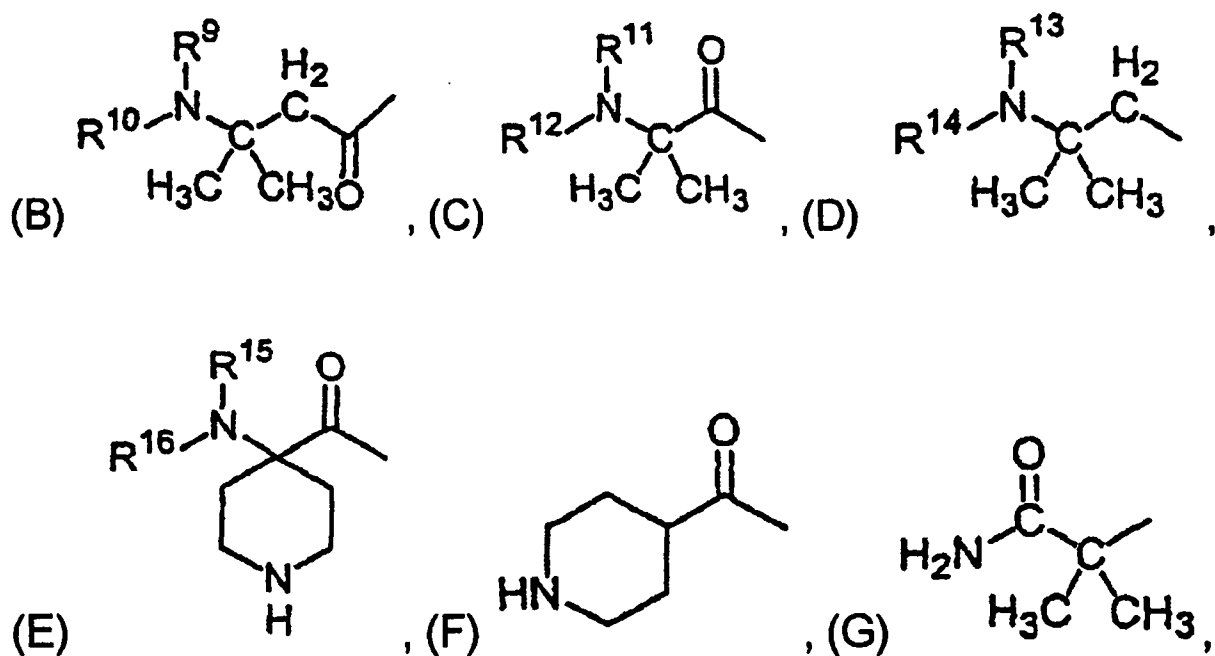
【0048】



(A)

$R^2$  為氫原子、直鏈或支鏈  $C_1$ - $C_6$  烷基、芳基、雜環基、環烷基、 $(CH_2)_n$ -芳基、 $(CH_2)_n$ -雜環基、 $(CH_2)_n$ -環烷基、甲磺醯基、苯磺醯基、 $C(O)R^8$  基團或化學式(B)至(G)中一個的基團；

【0049】



$R^4$  為氫原子或直鏈或支鏈  $C_1$ - $C_4$ -烷基，

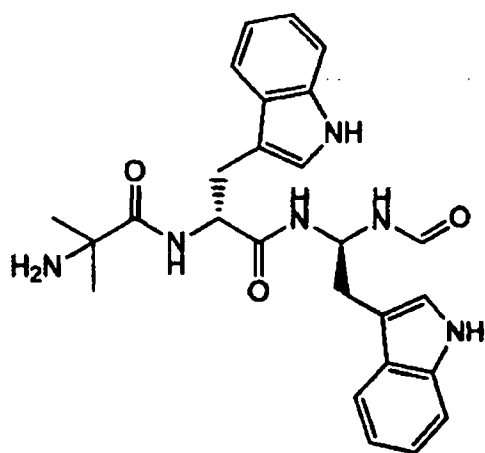
$R^5$  為氫原子、直鏈或支鏈  $C_1$ - $C_4$ -烷基、 $(CH_2)_n$ -芳基、 $(CH_2)_n$ -雜環基、 $(CH_2)_n$ -環烷基或胺基，

$R^6$  和  $R^7$  各獨立地為氫原子或直鏈或支鏈  $C_1$ - $C_4$ -烷基，

$R^8$  為直鏈或支鏈  $C_1$ - $C_6$ -烷基， $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  及  $R^{16}$  各獨立地為氫原子或直鏈或支鏈  $C_1$ - $C_4$ -烷基， $m$  為 0、1 或 2， $n$  為 1 或 2；

【0050】 [10]如[9]所述之用途，其中，該化合物為下述化學式(VIII)的化合物：

【0051】

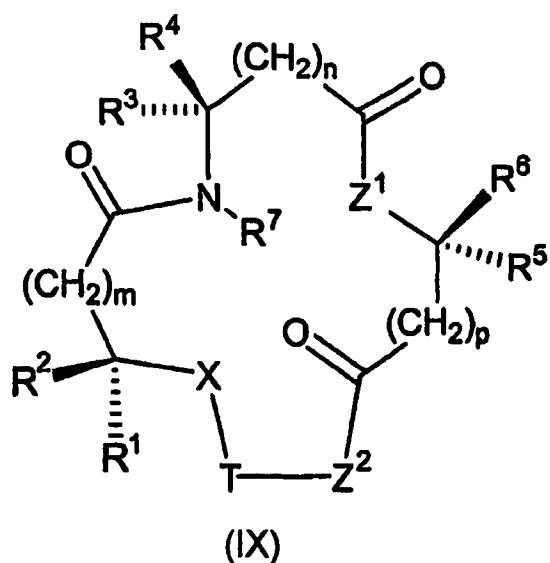


(VIII)

;

【0052】 [11]一種選自由化學式(IX)的化合物、該化合物的外消旋-非對映異構物混合物、及光學異構物、及其藥學上可接受的鹽以及前藥所構成群組中之一種以上物質在製備用於治療人或動物的胃酸缺乏症之藥物中之用途：

【0053】



式中：

R<sup>1</sup> 為氫或胺基酸的側鏈，或者，R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 一起形成環中視需要包含 O、S 或 N 原子之 4-、5-、6-、7-或 8-員環，其

中，該環視需要被下述定義之  $R^8$  取代，或者， $R^1$  和  $R^9$  一起形成環中視需要包含 O、S 或還包含 N 原子之 3-、4-、5-、6-或 7-員環，其中，該環視需要被下述定義之  $R^8$  取代；

$R^2$  為氫或胺基酸的側鏈，或者， $R^1$  和  $R^2$  一起形成環中視需要包含 O、S 或 N 原子之 4-、5-、6-、7-或 8-員環，其中，該環視需要被下述定義之  $R^8$  取代，或者， $R^2$  和  $R^9$  一起形成環中視需要包含 O、S 或還包含 N 原子之 3-、4-、5-、6-或 7-員環，其中，該環視需要被下述定義之  $R^8$  取代；

$R^3$  為氫或胺基酸的側鏈，或者， $R^3$  和  $R^4$  一起形成環中視需要包含 O 或 S 原子之 3-、4-、5-、6-或 7-員環，其中，該環視需要被下述定義之  $R^8$  取代，或者， $R^3$  和  $R^7$  或  $R^3$  和  $R^{11}$  一起形成環中視需要包含 O、S 或還包含 N 原子之 4-、5-、6-、7-或 8-員雜環，其中，該環視需要被下述定義之  $R^8$  取代；

$R^4$  為氫或胺基酸的側鏈，或者， $R^3$  和  $R^4$  一起形成環中視需要包含 O 或 S 原子之 3-、4-、5-、6-或 7-員環，其中，該環視需要被下述定義之  $R^8$  取代，或者， $R^4$  和  $R^7$  或  $R^4$  和  $R^{11}$  一起形成環中視需要包含 O、S 或還包含 N 原子之 4-、5-、6-、7-或 8-員雜環，其中，該環視需要被下述定義之  $R^8$  取代；

$R^5$  和  $R^6$  各獨立地為氫或胺基酸的側鏈，或者， $R^5$  和  $R^6$  一起形成環中視需要包含 O、S 或 N 原子之 3-、4-、5-、6-或 7-員環，其中，該環視需要被下述定義之  $R^8$  取代；

$R^7$  為氫、 $C_1$ - $C_{10}$ -烷基、被取代的  $C_1$ - $C_{10}$ -烷基、環烷基、

被取代的環烷基、雜環基、被取代的雜環基，或者， $R^3$  和  $R^7$  或者  $R^4$  和  $R^7$  一起形成環中視需要包含 O、S 或還包含 N 原子之 4-、5-、6-、7-或 8-員雜環，其中，該環視需要被  $R^8$  取代；

$R^8$  係在 3-、4-、5-、6-、7-或 8-員環結構上的 1 個以上氫原子被取代，且係獨立地選自由烷基、被取代的烷基、環烷基、被取代的環烷基、雜環基、被取代的雜環基、芳基、被取代的芳基、雜芳基、被取代的雜芳基、羥基、烷氧基、芳氧基、側氧基、胺基、鹵素、甲醯基、醯基、羧基、羧烷基、羧芳基、醯胺基、胺基甲醯基、胍基、脒基、脰基、硫基、亞磺醯基、磺醯基及磺醯胺基所構成之群組，或者， $R^8$  為稠合環烷基、被取代的稠合環烷基、稠合雜環基、被取代的稠合雜環基、稠合芳基、被取代的稠合芳基、稠合雜芳基或被取代的稠合雜芳基；

X 為 O、 $NR^9$  或  $N(R^{10})_2^+$ ；

其中， $R^9$  為氫、 $C_1$ - $C_{10}$ -烷基、被取代的  $C_1$ - $C_{10}$ -烷基、磺醯基、磺醯胺基或脒基， $R^{10}$  為氫、 $C_1$ - $C_{10}$ -烷基或取代的  $C_1$ - $C_{10}$ -烷基，或者， $R^9$  和  $R^1$  一起形成環中視需要包含 O、S 或還包含 N 原子之 3-、4-、5-、6-或 7-員環，其中，該環視需要被該定義之  $R^8$  取代；

$Z^1$  為 O 或  $NR^{11}$ ；

其中， $R^{11}$  為氫、 $C_1$ - $C_{10}$ -烷基或取代的  $C_1$ - $C_{10}$ -烷基，或者， $R^3$  和  $R^{11}$  或者  $R^4$  和  $R^{11}$  一起形成環中視需要包含 O、S 或還包含 N 原子之 4-、5-、6-、7-或 8-員雜環，其中，該

環視需要被該定義之  $R^8$  取代；

$Z^2$  為 O 或  $NR^{12}$ ，

其中， $R^{12}$  為氫、 $C_1$ - $C_{10}$ -烷基或取代的  $C_1$ - $C_{10}$ -烷基；

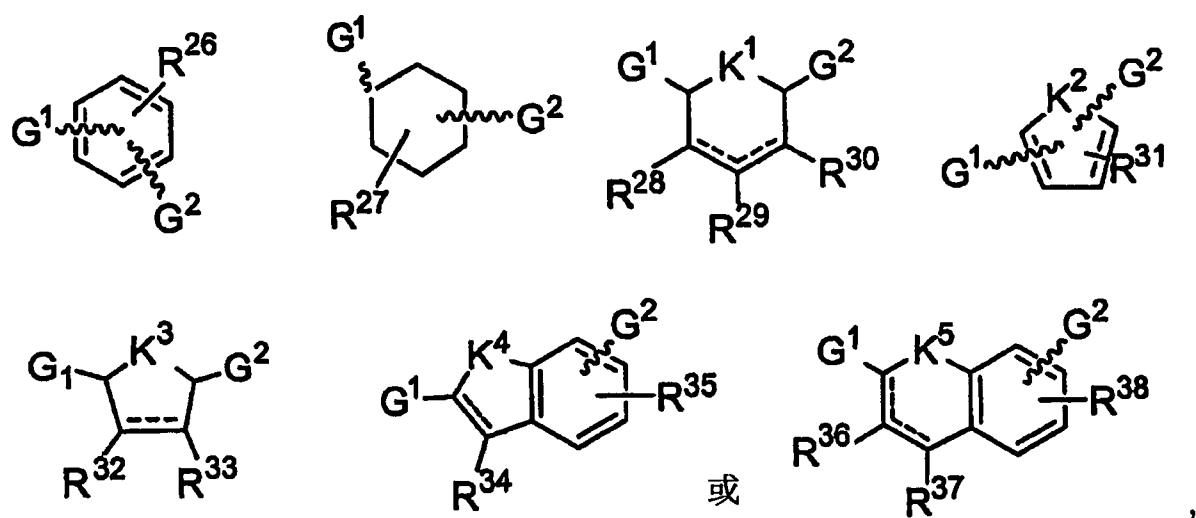
$m$ 、 $n$  及  $p$  各獨立地為 0、1 或 2；

T 為下述式的二價基，

$-U-(CH_2)_d-W-Y-Z-(CH_2)_e-$ ，

其中， $d$  和  $e$  各獨立地為 0、1、2、3、4 或 5；Y 和 Z 各視需要存在；U 為  $-CR^{21}R^{22}-$  或  $-C(=O)-$ ，並鍵結在化學式 (IX) 的 X 上；W、Y 及 Z 各獨立地選自由  $-O-$ 、 $-NR^{23}-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-SO_2-NH-$ 、 $-NH-SO_2-$ 、 $-CR^{24}R^{25}-$ 、具有 Z 或 E 構型之  $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$  及下述環結構式所構成之群組：

【0054】



其中， $G^1$  和  $G^2$  各獨立地為鍵、或選自由  $-O-$ 、 $-NR^{39}-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-SO_2-NH-$ 、 $-NH-SO_2-$ 、 $-CR^{40}R^{41}-$ 、具有 Z 或 E 構型之  $-CH=CH-$  及  $-C\equiv C-$  所構成群組中之二價

基； $G^1$ 以最靠近 U 基團之方式鍵結；其中，該環中未另行定義之任何碳原子視需要被 N 取代，條件是，該環不能含有超過 4 個 N 原子； $K^1$ 、 $K^2$ 、 $K^3$ 、 $K^4$ 及  $K^5$ 各獨立地為 O、 $NR^{42}$ 或 S，其中， $R^{42}$ 如下所定義；

$R^{21}$ 和  $R^{22}$ 各獨立地為氫、 $C_1$ - $C_{10}$ -烷基或被取代的  $C_1$ - $C_{10}$ -烷基，或者， $R^{21}$ 和  $R^{22}$ 一起形成環中視需要包含 1 個以上選自由 O、S 及 N 所構成群組中之雜原子之 3-至 12-員環狀環，其中，該環視需要被前面定義之  $R^8$ 取代；

$R^{23}$ 、 $R^{39}$ 及  $R^{42}$ 各獨立地為氫、烷基、被取代的烷基、環烷基、被取代的環烷基、雜環基、被取代的雜環基、芳基、被取代的芳基、雜芳基、被取代的雜芳基、甲醯基、醯基、羧烷基、羧芳基、醯胺基、脒基、磺醯基或磺醯胺基；

$R^{24}$ 和  $R^{25}$ 各獨立地為氫、 $C_1$ - $C_{10}$ -烷基、被取代的  $C_1$ - $C_{10}$ -烷基、 $R^{AA}$ (其中， $R^{AA}$ 為胺基酸的側鏈)，或者， $R^{24}$ 和  $R^{25}$ 一起形成視需要包含 1 個以上選自由 O、S 及 N 所構成群組中之雜原子之 3-至 12-員環狀環；或者， $R^{24}$ 和  $R^{25}$ 其中一個為羥基、烷氧基、芳氧基、胺基、巯基、胺基甲醯基、脒基、脲基或胍，另一個為氫、 $C_1$ - $C_{10}$ -烷基或取代的  $C_1$ - $C_{10}$ -烷基， $R^{24}$ 和  $R^{25}$ 鍵結之碳還鍵結於另一雜原子之情況除外；

$R^{26}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{35}$ 及  $R^{38}$ 各視需要存在，存在時其係取代所標明之環上的 1 個以上的氫原子，且係各獨立地選自由鹵素、三氟甲基、烷基、被取代的烷基、環烷基、被取代的環烷基、雜環基、被取代的雜環基、芳基、被取代的芳基、

雜芳基、被取代的雜芳基、羥基、烷氧基、芳氧基、胺基、甲醯基、醯基、羧基、羧烷基、羧芳基、醯胺基、胺基甲醯基、胍基、脲基、脒基、氰基、硝基、巰基、亞磺醯基、磺醯基及磺醯胺基所構成之群組；

$R^{27}$  視需要存在，存在時其係取代所標明之環上的 1 個以上的氫原子，且係各獨立地選自由烷基、被取代的烷基、環烷基、被取代的環烷基、雜環基、被取代的雜環基、芳基、被取代的芳基、雜芳基、被取代的雜芳基、羥基、烷氧基、芳氧基、側氧基、胺基、甲醯基、醯基、羧基、羧烷基、羧芳基、醯胺基、胺基甲醯基、胍基、脲基、脒基、巰基、亞磺醯基、磺醯基及磺醯胺基所構成之群組；

$R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{36}$  及  $R^{37}$  各視需要存在，環中它們所鍵結之碳原子沒有雙鍵時，2 個基團視需要存在，存在時其係各取代存在於環中的 1 個氫，或者，環中它們所鍵結之碳原子沒有雙鍵時，其係取代環上的 2 個氫原子中的 1 或 2 個，且係各獨立地選自由烷基、被取代的烷基、環烷基、被取代的環烷基、雜環基、被取代的雜環基、芳基、被取代的芳基、雜芳基、被取代的雜芳基、羥基、烷氧基、芳氧基、側氧基、胺基、甲醯基、醯基、羧基、羧烷基、羧芳基、醯胺基、胺基甲醯基、胍基、脲基、脒基、巰基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺基及鹵素(只在雙鍵存在的情況下)所構成之群組，並且

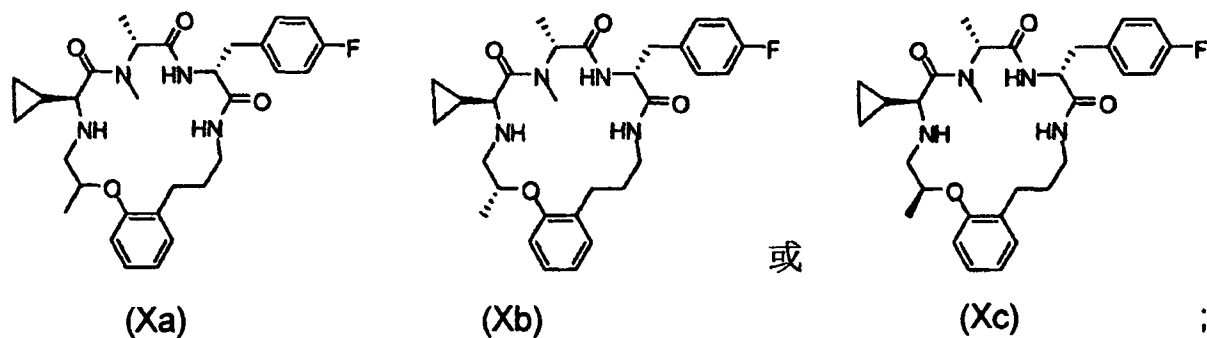
$R^{40}$  和  $R^{41}$  各獨立地為氫、 $C_1$ - $C_{10}$ -烷基、取代的  $C_1$ - $C_{10}$ -烷基、如上所定義之  $R^{AA}$ ，或者， $R^{40}$  和  $R^{41}$  一起形成視需

要包含 1 個以上選自由 O、S 及 N 所構成群組中之雜原子之 3-至 12-員環狀環，其中，該環視需要被如上定義之  $R^8$  取代，或者， $R^{40}$  和  $R^{41}$  其中一個為羥基、烷氧基、芳氧基、胺基、巯基、胺基甲醯基、脒基、脲基或胍基，另一個為氫、 $C_1$ - $C_{10}$ -烷基或取代的  $C_1$ - $C_{10}$ -烷基， $R^{40}$  和  $R^{41}$  鍵結之碳還鍵結於另一雜原子之情況除外；

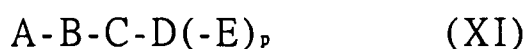
條件是，T 不是胺基酸殘基、二肽片段、三肽片段或包含標準胺基酸之更高階的肽片段。

【0055】 [12]如[11]所述之用途，其中，該化合物選自下述化學式(Xa)、(Xb)及(Xc)的化合物。

【0056】



【0057】 [13]一種選自由化學式(XI)的化合物、該化合物的外消旋-非對映異構物混合物、及光學異構物、及其等藥學上可接受的鹽以及前藥所構成群組中之一種以上物質在製備用於治療人或動物的胃酸缺乏症之藥物中之用途：



式中：

p 為 0 或 1；

A 爲氫或  $R^1-(CH_2)_q-(X)_r-(CH_2)_s-CO-$ ，其中，

q 爲 0 或 1-5 的整數；

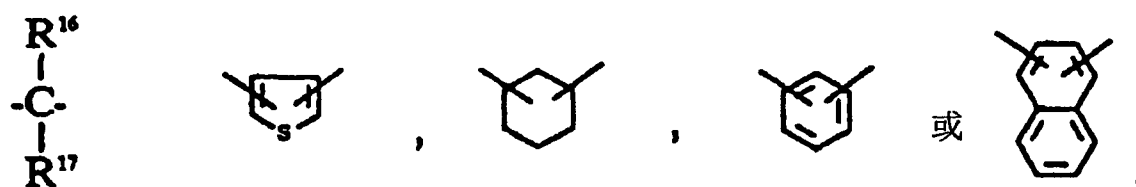
r 爲 0 或 1；

s 爲 0 或 1-5 的整數；

$R^1$  爲氫、咪唑基、胍基、N-哌啶基、N-嗎啉基、N-哌啶基或  $N(R^2)-R^3$ ，其中， $R^2$  和  $R^3$  各獨立地爲氫或視需要被 1 個以上的羥基、吡啶基或呋喃基取代之  $C_1-C_{10}$ -烷基；並且

當 r 爲 1 時，X 爲  $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、

【0058】



其中， $R^{16}$  和  $R^{17}$  各獨立地爲氫或  $C_1-C_{10}$ -烷基；

B 爲  $(G)_t-(H)_u$ ，其中，

t 爲 0 或 1；

u 爲 0 或 1；

G 和 H 爲選自由天然的 L-胺基酸或其相應的 D-異構體及非天然胺基酸如 1,4-二胺基丁酸、胺基-異丁酸、1,3-二胺基丙酸、4-胺基苯丙胺酸、3-吡啶丙胺酸、1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸、1,2,3,4-四氫降哈爾滿-3-羧酸 ((1,2,3,4-tetrahydronorharman-3-carboxylic acid))、N-甲基鄰胺基苯甲酸、鄰胺基苯甲酸、N-苄基甘胺酸、3-胺基-3-甲基苯甲酸、3-胺基-3-甲基丁酸、肌胺酸、六氫菸鹼酸或異六氫菸鹼酸

所構成群組中之胺基酸殘基；

【0059】 當  $t$  和  $u$  均為 1 時， $G$  與  $H$  之間的醯胺鍵視需要被  $Y-NR^{18}$ -取代，其中， $Y$  為  $-CO-$  或  $-CH_2-$ ， $R^{18}$  為氫、 $C_1-C_{10}$ -烷基或低級芳烷基；

$C$  為化學式  $-NH-CH((CH_2)_w-R^4)-CO-$  的 D-胺基酸殘基，其中， $w$  為 0、1 或 2；並且

$R^4$  選自由

【0060】



所構成之群組，其各視需要被鹵素、 $C_1-C_{10}$ -烷基、 $C_1-C_{10}$ -烷氧基、 $C_1-C_{10}$ -烷胺基、胺基或羥基取代；

當  $p$  為 1 時， $D$  為化學式  $-NH-CH((CH_2)_k-R^5)-CO-$  的 D-胺基酸殘基，或者， $p$  為 0 時， $D$  為  $-NH-CH((CH_2)_l-R^5)-CH_2-R^6$  或  $-NH-CH((CH_2)_m-R^5)-CO-R^6$ ，其中，

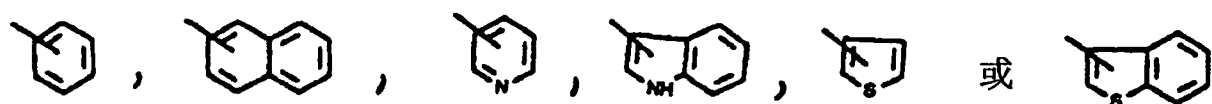
$k$  為 0、1 或 2；

$l$  為 0、1 或 2；

$m$  為 0、1 或 2；

$R^5$  選自由

【0061】



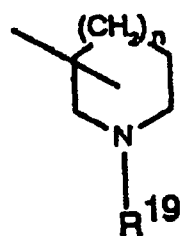
所構成之群組，其各視需要被鹵素、烷基、烷氧基胺基或羥基取代；並且

$R^6$  為 N-哌啶基、N-嗎啉基、N-哌啶基、-OH 或  $-N(R^7)-R^8$ ，其中， $R^7$  和  $R^8$  各獨立地為氫或  $C_1-C_{10}$ -烷基；

當  $p$  為 1 時， $E$  為  $-NH-CH(R^{10})-(CH_2)_v-R^9$ ，其中， $v$  為 0 或 1 至 8 的整數；

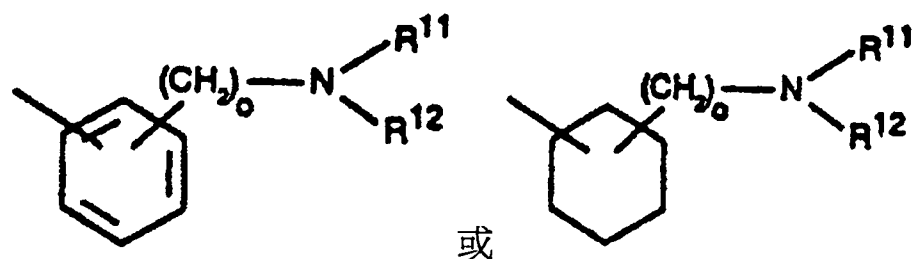
$R^9$  為氫、咪唑基、胍基、N-哌啶基、N-嗎啉基、N-哌啶基、

【0062】



(其中， $n$  為 0、1 或 2， $R^{19}$  為氫或  $C_1-C_{10}$ -烷基)、

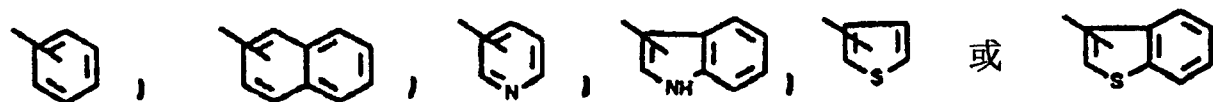
【0063】



(其中， $o$  為 1 至 3 的整數)、或

$N(R^{11})-R^{12}$  (其中， $R^{11}$  和  $R^{12}$  各獨立地為氫或  $C_1-C_{10}$ -烷基)、或

【0064】



，其各視需要被鹵素、烷基、烷氧基、胺基、烷胺基、羥基、或由胺基和從吡喃六碳糖或吡喃六碳糖基-吡喃六碳糖

消除氫而形成之殘基生成之阿瑪多立 (Amadori rearrangement))重排產物取代；

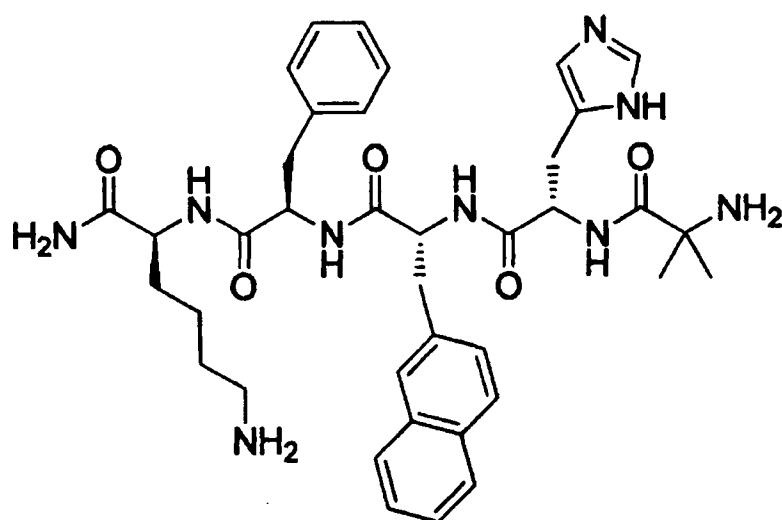
當  $p$  為 1 時， $R^{10}$  選自由  $-H$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2-R^{13}$ 、 $-CO-R^{13}$  或  $-CH_2-OH$  所構成之群組，其中，

$R^{13}$  為  $N$ -哌啶基、 $N$ -嗎啉基、 $N$ -哌啶基、 $-OH$  或  $-N(R^{14})-R^{15}$ ，其中， $R^{14}$  和  $R^{15}$  各獨立地為氫或  $C_1-C_{10}$ -烷基；

$B$  與  $C$  之間的醯胺鍵，或者當  $t$  和  $u$  均為 0 時  $A$  與  $C$  之間的醯胺鍵視需要被  $R^{18}$  或  $Y-NR^{18}$ -取代(其中， $Y$  為  $-CO-$  或  $-CH_2-$ ， $R^{18}$  為氫、 $C_1-C_{10}$ -烷基或低級芳烷基)，或者，當  $p$  為 1 時  $D$  與  $E$  之間的醯胺鍵視需要被  $Y-NR^{18}$ -取代(其中， $Y$  和  $R^{18}$  如上所定義)；

【0065】 [14]如[13]所述之用途，該化合物為以下化學式(XII)的化合物：

【0066】



(XII)

【0067】 [15]如[1]至[14]中任一項所述之用途，其中，該化合物的分子量小於 800；

【0068】 [16]如[1]至[15]中任一項所述之用途，其中，該胃酸缺乏症係伴隨老化過程之年齡-相關胃酸缺乏症；慢性胃炎-相關胃酸缺乏症；伴隨貧血症狀之貧血性胃酸缺乏症；胃部份切除術-相關胃酸缺乏症；鈣吸收-相關胃酸缺乏症；維生素 D 吸收-相關胃酸缺乏症；降鈣素合成-相關胃酸缺乏症；及藥物-誘發的胃酸缺乏症；

【0069】 [17]與一種以上的第 2 活性劑聯合使用之[1]至[15]中任一項定義之化合物或其藥學上可接受的鹽的用途；

【0070】 [18]如[17]所述之用途，其中，該第 2 活性劑選自以下成份中的視需要一種：

(i)組胺 H<sub>2</sub> 受體拮抗劑、(ii)質子幫浦抑制劑、(iii)口服制酸劑混合物、(iv)黏膜保護劑、(v)抗胃潰瘍劑、(vi)5-HT<sub>3</sub>拮抗劑、(vii)5-HT<sub>4</sub> 促效劑、(viii)緩瀉藥、(ix)GABAB 促效劑、(x)GABAB 拮抗劑、(xi)鈣通道阻斷劑、(xii)多巴胺拮抗劑、(xiii)速激肽(NK)拮抗劑、(xiv)幽門螺桿菌感染劑、(xv)一氧化氮合成酶抑制劑、(xvi)辣椒素受體 1 拮抗劑、(xvii)毒蕈鹼受體拮抗劑、(xviii)調鈣素拮抗劑、(xix)鉀通道促效劑、(xx)β -1 促效劑、(xxi)β -2 促效劑、(xxii)β 促效劑、(xxiii)α 2 促效劑、(xxiv)內皮素 A 拮抗劑、(xxv)類鴉片 μ 促效劑、(xxvi)類鴉片 μ 拮抗劑、(xxvii)胃動素促效劑、(xxviii)飢餓素促效劑、(xxix)AChE 釋放興奮藥、(xxx)CCK-B 拮抗劑、(xxxi)升糖素拮抗劑、(xxxii)必倍西林、鹽酸侖胺西林、四環黴素、硝基甲嘧啶乙醇、檸檬酸

銻與鹼式水楊酸銻、(xxxiii)升糖素-類肽-1(GLP-1)拮抗劑、(xxxiv)小電導鈣激活鉀通道 3(SK-3)拮抗劑、(xxxv)mGluR5 拮抗劑、(xxxvi)5-HT<sub>3</sub> 促效劑、(xxxvii)mGluR8 促效劑、(xxxviii)化療劑、(xxxix)免疫治療劑、(xL)惡病質用藥物、(xLi)利尿劑、及(xLii)抗抑鬱藥；

【0071】 [19]一種胃酸缺乏症的治療方法，該方法包括將有效量的[1]至[15]中任一項定義之化合物或其藥學上可接受的鹽給藥於人或動物；

【0072】 [20]一種用於治療胃酸缺乏症之藥物組成物，該藥物組成物包含[1]至[15]中任一項定義之化合物或其藥學上可接受的鹽；

【0073】 [21]一種用於治療胃酸缺乏症之套組，該套組包含[1]至[15]中任一項定義之化合物或其藥學上可接受的鹽；

【0074】 [22]如[21]所述之套組，該套組包含[1]至[15]中任一項定義之化合物或其藥學上可接受的鹽、至少一種第 2 活性劑及容器；

【0075】 [23]一種商業用包裝，該包裝包含含有[1]至[15]中任一項定義之化合物或其藥學上可接受的鹽之藥物組成物及與該藥物組成物相關的記載事項，該記載事項係說明該藥物組成物可以或者應當用於治療胃酸缺乏症。

#### 【圖式簡單說明】

【0076】

第 1 圖係顯示載劑對胃內 pH 的效果。

第 2 圖係顯示飢餓素受體促效劑(化合物 A)對胃內 pH 的效果。

### 【實施方式】

【0077】 依該結構式及本申請，“雜芳基”可以縮寫為“hetaryl”，如果以下術語沒有另行表達則具有所表示之含義。

【0078】 烷基包括可視需要含有雙鍵或三鍵之具有以直鏈或側鏈構型表示之長度之烷氧基。該種烷基的例子有甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、仲丁基、第三丁基、戊基、異戊基、己基、異己基、烯丙基、乙炔基、丙烯基、丁二烯基、己烯基等。

【0079】 前述定義中提及對 C<sub>0</sub>-烷基的定義時，其表示單鍵。

【0080】 前述說明之烷氧基包括可視需要含有雙鍵或三鍵之具有以直鏈或側鏈構型表示之長度之烷氧基。該種烷氧基的例子有甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基、己氧基、異己氧基、烯丙氧基、2-丙炔氧基、異丁烯氧基、己烯基氧基等。

【0081】 術語“鹵素”或“鹵代”包括鹵素原子氟、氯、溴及碘。

【0082】 術語“鹵化烷基”包括被 1 個以上的如上定義之鹵素原子取代的如上定義之烷基。

【0083】 術語“鹵化環烷基”包括被 1 個以上的如

上定義之鹵素原子取代的如上定義之環烷基。

【0084】 術語“芳基”包括苯基及萘基以及取代基，該取代基係藉由從具有1至4個雜原子之芳香族5-及6-員環或者從具有1至4個氮、硫和/或氧中的雜原子之稠合5-或6-員雙環消除氫而形成。該種雜環芳族環的例子有吡啶、噻吩(被周知為 thienyl)、呋喃、苯并噻吩、四唑、吡啶、N-甲基吡啶、二氫吡啶、吡唑、N-甲醯基吡啶、苯并咪唑、噻唑、嘧啶及噻二唑。

【0085】 本申請中所使用之術語“胃酸缺乏症”包括多種胃酸缺乏症，非限制性地包括：伴隨老化過程之年齡-相關胃酸缺乏症；慢性胃炎-相關胃酸缺乏症；伴隨貧血症狀之貧血性胃酸缺乏症；胃部份切除術-相關胃酸缺乏症；鈣吸收-相關胃酸缺乏症；維生素D吸收-相關胃酸缺乏症；降鈣素合成-相關胃酸缺乏症；及藥物(例如PPI)-誘發的胃酸缺乏症。

【0086】 本申請中所使用之術語“治療的”或“治療”包括逆轉、緩解、抑制適用該種術語之疾病或病症或者這種疾病或病症的一種以上的進展，或者預防這種疾病或病症。其不僅包括胃酸缺乏症的治療，還包括病症的緩解、QOL 的提高及預防。因此包括“治療劑”及“預防劑”。

【0087】 本領域技術人員可以領會本發明中例舉之含雜原子取代基的特定組合係定義在生理學條件下不太穩定的化合物(例如含有乙縮醛、縮醛胺鍵之化合物)。因此

該種化合物不佳。

【0088】 本發明人開始尋找或製備能夠緩解胃酸缺乏症之、增加胃酸分泌之化合物。精心研究的結果，本發明的發明人發現對飢餓素受體具有促效活性之化合物使胃內 pH 數值急劇減少、長期維持較低數值。藉此，本發明的化合物提高胃酸分泌，其提供令人期待的胃酸缺乏症治療用之藥物。

【0089】 已證實飢餓素受體促效劑具有多種藥理學用途(White H.K., Petrie C.D., Landschulz W., et Al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 94:1198-1206, 2009; Garcia J.M. and Polvino W.J., The Oncologist, 12:594-600, 2007; Nagaya N., Kojima M., Uematsu M., Yamagishi M., Hosoda H., Oya H., Hayashi Y., and Kangawa K., Am. J. Physiol. Regulatory. Integrative Comp. Physiol., 280: R148-R1487, 2001; De Smet B., Mitselos A., and Depoortere I., Pharmacology & Therapeutics, 123: 207-223, 2009)。但是，在該領域的現狀下至今全然沒有明確飢餓素受體促效劑提高胃酸分泌之事實。因此，本領域技術人員未能預測將飢餓素受體促效劑用於胃酸缺乏症。

【0090】 一種以上的本發明的化合物能夠與其他藥理活性化合物或 2 種以上的其他藥物活性化合物(第 2 活性劑)有效組合使用。

【0091】 例如，能夠將本發明的飢餓素受體促效劑或其藥學上可接受的鹽與選自以下的一種以上的成份同

時、連續或分開給藥。

(i)組胺 H<sub>2</sub> 受體拮抗劑，例如雷尼替丁、拉呋替丁、尼扎替丁、西咪替丁、法莫替丁及羅沙替丁；

(ii)質子幫浦阻斷劑，例如奧美拉唑、艾司奧美拉唑、泮托拉唑、雷貝拉唑、替那拉唑、艾普拉唑及蘭索拉唑；

(iii)口服用制酸劑混合物，例如 Maalox(註冊商標)、Aludrox(註冊商標)及 Gaviscon(註冊商標)；

(iv)黏膜保護劑，例如聚普瑞鋅、依卡倍特鈉、瑞巴派特、替普瑞酮、西曲酸酯、硫糖鋁、葉綠素銅及普勞諾托；

(v)抗胃潰瘍劑，例如抗胃泌素疫苗、伊曲穀胺及 Z-360；

(vi)5-HT<sub>3</sub> 拮抗劑，例如多拉司瓊、帕洛諾司瓊、阿洛司瓊、阿扎司瓊、雷莫司瓊、米氮平、格拉司瓊、托烷司瓊、E-3620、昂丹司瓊及吡地司瓊；

(vii)5-HT<sub>4</sub> 促效劑，例如替加色羅、莫沙必利、西尼必利及羥色胺酸；

(viii)緩瀉藥，例如 Trifyba(註冊商標)、Fybogel(註冊商標)、Konsyl(註冊商標)、Isogel(註冊商標)、Regulan(註冊商標)、Celevac(註冊商標)及 Normacol(註冊商標)；

(ix)GABAB 促效劑，例如巴氯芬及 AZD-3355；

(x)GABAB 拮抗劑，例如 GAS-360 及 SGS-742；

(xi)鈣通道阻斷劑，例如阿雷地平、拉西地平、非洛地平、阿折地平、西尼地平、洛美利嗪、地爾硫、格羅帕

米、依福地平、尼索地平、胺氯地平、樂卡地平、貝凡洛爾、尼卡地平、伊拉地平、貝尼地平、維拉帕米、尼群地平、巴尼地平、普羅帕酮、馬尼地平、苜普地爾、硝苯地平、尼伐地平、尼莫地平及法舒地爾；

(xii)多巴胺拮抗劑，例如甲氧氯普胺、多潘立酮及左舒必利；

(xiii)速激肽(NK)拮抗劑，尤其是 NK-3、NK-2 及 NK-1 拮抗劑，例如奈帕坦特、沙瑞度坦、他奈坦、( $\alpha$  R,9R)-7-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-8,9,10,11-四氫-9-甲基-5-(4-甲基苯基)-7H-[1,4]二偶氮芳辛駢(diazocino)[2,1-g][1,7]萘啶-6,13-二酮(TAK-637)、5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙氧基-3-(4-氟苯基)-4-嗎啉基]甲基]-1,2-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、蘭奈吡坦、達匹坦及 3-[[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基]甲基胺基]-2-苯基-哌啶(2S,3S)；

(xiv)幽門螺桿菌感染劑，例如克拉黴素、羅紅黴素、羅他黴素、氟紅黴素、替利黴素、阿莫西林、胺苄西林、替莫西林、巴胺西林、阿撲西林、舒他西林、呱拉西林、侖胺西林、四環黴素、硝基甲嘧啶乙醇、檸檬酸鋇及鹼式水楊酸鋇；

(xv)一氧化氮合成酶抑制劑，例如 GW-274150、替拉精胺酸(tilarginine)、P54、1,1'-(2,2'-二硫烷二基雙(乙烷-2,1-二基))二胍(guanidinoethyldisulfide)及硝基氟吡洛芬；

(xvi)辣椒素受體 1 拮抗劑，例如 AMG-517 及 GW-705498；

(xvii)毒蕈鹼受體拮抗劑，例如曲司鉍(trospium)、索非那新(solifenacin)、托特羅定、噻托鉍(tiotropium)、西美托鉍(cimetropium)、氧托鉍(oxitropium)、異丙托鉍(ipratropium)、替啶鉍(tiquizium)、達非那新及咪達那新；

(xviii)調鈣素拮抗劑，例如角鯊胺(squalamine)及DY-9760；

(xix)鉀通道促效劑，例如吡那地爾、替利洛兒、尼可地爾、NS-8及瑞替加濱；

(xx) $\beta$ -1促效劑，例如多巴酚、地諾帕明、扎莫特羅、多卡巴胺及扎莫特羅；

(xxi) $\beta$ -2促效劑，例如沙丁胺醇、特布他林、阿福特羅、美盧君、馬布特羅、利托君、非諾特羅、克侖特羅、福莫特羅、丙卡特羅、妥洛特羅、吡布特羅、班布特羅、妥洛特羅、多培沙明及左沙丁胺醇(levosalbutamol)；

(xxii) $\beta$ 促效劑，例如異丙基腎上腺素(isoproterenol)及特布他林；

(xxiii) $\alpha$ 2促效劑，例如可樂定、美托咪啟、洛非西定、莫索尼定、替扎尼定、胍法辛、胍那苳、他利克索及右美托咪啟(dexmedetomidine)；

(xxiv)內皮素A拮抗劑，例如波生坦、阿曲生坦、安立生坦、克拉生坦、司他生坦、泛多生坦及達盧生坦；

(xxv)類鴉片 $\mu$ 促效劑，例如嗎啡、芬太尼及洛呱丁胺；

(xxvi)類鴉片 $\mu$ 拮抗劑，例如納洛酮、丁丙諾啡及愛

維莫潘；

(xxvii)胃動素促效劑，例如紅黴素、米坦西諾、SLV-305及阿替莫汀(atilmotin)；

(xxviii)飢餓素促效劑，例如卡莫瑞林及 TZIP-101；

(xxix)AChE 釋放興奮藥，例如 Z-338 及 KW-5092；

(xxx)CCK-B 拮抗劑，例如伊曲穀胺、YF-476 及 S-0509；

(xxxi)升糖素拮抗劑，例如 NN-2501 及 A-770077；

(xxxii)呱拉西林、鹽酸侖胺西林、四環黴素、硝基甲嘧啶乙醇、檸檬酸鋇與鹼式水楊酸鋇；

(xxxiii)升糖素-類肽-1(GLP-1)拮抗劑，例如 PNU-126814；

(xxxiv)小電導鈣激活鉀通道 3(SK-3)拮抗劑，例如蜂毒明肽、地喹鉍(dequalinium)、阿曲庫鉍、潘庫鉍及筒箭毒鹼；

(xxxv)mGluR5 拮抗劑，例如 ADX-10059 及 AFQ-056；

(xxxvi)5-HT3 拮抗劑，例如普摩騰(pumosetrag：DDP733)；

(xxxvii)mGluR8 促效劑，例如(S)-3,4-DCPG 及 mGluR8-A；

(xxxviii)化療劑，例如烷化劑(例如環磷醯胺、異環磷醯胺)、抗代謝藥(例如甲胺蝶呤、5-氟脲嘧啶)、抗腫瘤抗生素(例如絲裂黴素、阿黴素)、植物來源抗腫瘤藥物(例如長春新鹼、長春地辛、紫杉醇)、順鉑、卡鉑及依托泊苷；尤其是 Flutron 及 Neo-Flutron(該等為 5-氟脲嘧啶衍生物)；

(xxxix)免疫治療劑，例如真菌或細菌細胞壁成份(例如胞壁醯二肽衍生物、必醫你舒)、免疫刺激劑多醣(例如香

菇多醣、裂褶多醣、雲芝多醣)、重組細胞激素(例如干擾素、介白素(IL)及集落刺激因子(例如顆粒球集落刺激因子、紅血球生成素)、尤其是 IL-1、IL-2 及 IL-12 為較佳；

(xL)惡病質用藥物，例如環氧合酶抑制劑(例如，吲哚美辛)[Cancer Research, 49, 5935-5939, 1989]、黃體酮衍生物(例如，醋酸甲地孕酮)[Journal of Clinical Oncology, 12, 213-225, 1994]、糖皮質激素(例如，地塞米松)、甲氧氯普胺、四氫大麻酚(與上述相同的文獻)、脂質代謝改善劑(例如二十碳五烯酸)[British Journal of Cancer, 68, 314-318, 1993]、生長激素、IGF-1 及惡病質-誘發因子 TNF- $\alpha$ 、LIF、IL-6 及對抑瘤素 M 的抗體；

(xLi)利尿劑，例如黃嘌呤衍生物製劑(例如可可鹼水楊酸鈉及可可鹼水楊酸鈣)、噻吩製劑(例如乙噻吩、環戊噻吩、三氯噻吩、氫氯噻吩、氫氟噻吩、苄基氫氯噻吩、戊氟噻吩、泊利噻吩、甲氯噻吩)、醛固酮拮抗製劑(例如螺內酯、胺苯蝶啶)、碳酸脫水酶抑制劑(例如乙醯唑胺)、氯苯磺醯胺製劑(例如氯噻酮、美夫西特、吲達帕胺)、阿佐醯胺、異三梨醇、依他尼酸、吡咯他尼、布美他尼及利尿磺胺；以及

(xLii)抗抑鬱藥，例如氫溴酸西酞普蘭、草酸依地普侖、馬來酸氟伏沙明、鹽酸帕羅西汀、甲磺酸帕羅西汀、鹽酸舍曲林及米氮平。

【0092】 就藥學上可接受的酸加成鹽而言，合適的酸加成鹽從形成無毒的鹽之酸形成。例子包括醋酸鹽、天

冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、羥苯醯苯酸鹽、鹽酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、羥乙磺酸鹽、甲硫酸鹽、萘酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、撲酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/二氫磷酸鹽、糖酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及三氟乙酸鹽。

【0093】 合適的鹼加成鹽從形成無毒的鹽之鹼形成。例子包括鋁鹽、精胺酸鹽、苜星鹽、鈣鹽、膽鹼鹽、二乙胺鹽、二乙醇胺鹽、甘胺酸鹽、賴胺酸鹽、鎂鹽、葡甲胺鹽、乙醇胺鹽、鉀鹽、鈉鹽、胺基丁三醇鹽及鋅鹽。

【0094】 對合適的鹽的綜述，請參閱以下文獻：“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

【0095】 本發明的化合物的藥學上可接受的鹽可藉由將化合物的溶液與目標酸或鹼合適地混合來輕鬆地進行製備。若鹽從溶液沈澱出來則能夠藉由過濾來收集，或者藉由使溶劑蒸發來收集。鹽中的離子化程度能夠從完全離子化改變為幾乎非離子化。

【0096】 本發明的化合物的藥學上可接受的鹽包括

非溶劑化和溶劑化這兩種形態。本申請中，術語“溶劑合物”係為描述包含本發明的化合物和一種以上的藥學上可接受的溶劑分子(例如甲醇)之分子錯合物而使用。

【0097】 如籠形包合物、藥物-主體內含化合物之類的錯合物包括在本發明的範圍內，其中，與該溶劑合物成對比，藥物及主體以化學計量或非化學計量存在。此外，含有可以以化學計量或非化學計量存在的2種以上的有機及/或無機成份之藥物的錯合物亦包括在本發明的範圍內。生成之錯合物可以被離子化、部份離子化或非離子化。對該等錯合物的綜述，請參閱以下文獻：J Pharm Sci. 64 (8), 1269-1288 by Halebian (August 1975)。

【0098】 對本發明的化合物的所有參考文獻包括對其鹽及錯合物的參考文獻和對其鹽的溶劑合物及錯合物的參考文獻。

【0099】 本發明的化合物包括其多形體、前藥及異構物(包括光學異構物、幾何異構物及互變異構物)以及本申請中定義之本發明的同位素-標記化合物。

【0100】 如前所述，本發明包括如上定義之所有多形體。

【0101】 化學式(I)的化合物的所謂的“前藥”亦包括在本發明的範圍內。因此，它們本身幾乎或完全沒有具備藥理學活性之化學式(I)的化合物的特定衍生物當體內或體表給藥時，例如能夠藉由水解性分解轉換成具有目標活性之化學式(I)的化合物。該種衍生物稱作“前藥”。對

於前藥的使用之追加資訊可在以下文獻中查看：Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) and Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association)。

【0102】 基於本發明的前藥例如能夠藉由將化學式(I)的化合物中存在之合適的官能團作為例如文獻：Design of Prodrugs by H Bundgaard (Elsevier, 1985)中記載之“預存在基團(pro-moieties)”，用本領域技術人員公知的特定部份取代來進行製備。

【0103】 基於本發明的前藥中的部份例子包括以下：

(i)當本發明的化合物含有羧酸官能團(-COOH)時，例如用(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷醯氧基甲基取代-COOH的氫而獲得之其酯；

(ii)當本發明的化合物中含有醇官能團(-OH)時，例如用(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷醯氧基甲基取代-OH的氫而獲得之其醚；及

(iii)當化學式(I)的化合物含有一級胺或二級胺官能團(-NH<sub>2</sub>或-NHR，其中，R不是H，而是取代基)，例如可用(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷醯基取代-NH<sub>2</sub>或NHR中的1個氫或2個氫而獲得之其醯胺。

【0104】 基於前述例子的取代基的追加例子已被本領域技術人員所周知，可在前述參考文獻中查看，但並不限於此。

【0105】 本發明的特定化合物本身可作為本發明的

其他化合物的前藥發揮作用。

【0106】 含有 1 個以上非對稱碳原子之本發明的化合物可以以 2 種以上的非對映異構物存在。當本發明的化合物中含有烯基或伸烯基時，可以實現順式/反式(或 Z/E)幾何異構物。當本發明的化合物例如含有酮基或肟基或包含 2 個以上氮之芳族部份或雜芳環時，可能會發生異構現象(互變異構現象)。因此單一化合物可顯示出 1 種類型以上的異構現象。

【0107】 包括顯示出 1 種類型以上的異構現象之化合物及該等之一種以上的混合物在內，本發明的所有對映異構物、幾何異構物及互變異構物形態均包括在本發明的範圍內。還包括抗衡離子為光學活性的酸加成鹽或鹼加成鹽，例如 D-乳酸或 L-賴胺酸或者外消旋體(例如 DL-酒石酸或 DL-精胺酸)。

【0108】 順式/反式異構物可藉由本領域技術人員所周知的通常技術，例如色譜法及分段結晶來分離。

【0109】 用於製備或離析各對映異構物之通常技術包括從合適的光學上純粹的前驅物的手性合成法，或者使用例如手性高壓液相色譜法(HPLC)之外消旋體(或鹽或衍生物的外消旋體)拆分法。

【0110】 或者，可以使外消旋體(或外消旋前驅物)與合適的光學活性化合物例如醇反應，或者當化學式(I)的化合物含有酸性或鹼性部份時，可以使其與酒石酸或 1-苯乙胺之類的酸或鹼反應。該生成之非對映異構物混合物可

藉由色譜法和/或分段結晶來分離，或者非對映異構物中的 1 或 2 個可藉由本領域技術人員所周知的手段轉換為相應的純粹對映異構物。

【0111】 本發明的手性化合物(及其手性前驅物)係可藉由利用基於由碳氫化合物組成之移動層之不對稱樹脂上的色譜法，以對映異構體富集的形態獲得，其中，該碳氫化合物含有 0 至 50%通常是 2 至 20%的異丙醇及 0 至 5%的烷基胺通常是 0.1%的二乙胺，該碳氫化合物通常是庚烷或己烷，該色譜法通常是 HPLC。藉由洗脫液的濃縮來提供富集的混合物。

【0112】 對映異構物的集合體可藉由本領技術人員周知的通常技術來分離，例如參閱以下文獻：  
“Stereochemistry of Organic Compounds” by E L Eliel (Wiley, New York, 1994)。

【0113】 本發明包括本發明的所有藥學上可接受的同位素-標記化合物，該同位素-標記化合物的 1 個以上的原子被原子序相同但與通常能夠在自然中發現之原子質量或質量數不同的原子取代。

【0114】 適合包含於本發明的化合物之合適同位素的例子包括  $^2\text{H}$  及  $^3\text{H}$  等氫同位素、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$  及  $^{14}\text{C}$  等碳同位素、 $^{36}\text{Cl}$  等氯同位素、 $^{18}\text{F}$  等氟同位素、 $^{123}\text{I}$  及  $^{125}\text{I}$  等碘同位素、 $^{13}\text{N}$  及  $^{15}\text{N}$  等氮同位素、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$  及  $^{18}\text{O}$  等氧同位素、 $^{32}\text{P}$  等磷同位素、以及  $^{35}\text{S}$  等硫同位素。

【0115】 化學式(I)的特定同位素-標記化合物，例如

摻入放射性同位素之同位素-標記化合物在藥物和/或基質組織分佈研究中是有用的。從摻入的容易性及快捷的檢測手段的觀點考慮，前述放射性同位素氚(亦即  $^3\text{H}$ )及碳-14(亦即  $^{14}\text{C}$ )對該目的尤其有用。

【0116】 較重的同位素例如重氫(亦即  $^2\text{H}$ )的取代可提供由更大的代謝穩定性而產生的特定的治療上的優勢，例如體內半衰期增加或所需劑量減少，因此上述取代在一些情況下可以是較佳的。

【0117】 例如  $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$  及  $^{13}\text{N}$  等正電子發射同位素的取代有可能對用於檢測基質受體佔有之正電子發射斷層攝影(PET)研究有用。

【0118】 本發明的同位素-標記化合物係可藉由本領域技術人員所周知的通常技術來進行製備，或者使用合適的同位素-標記試劑來代替以往使用之非標記試劑，藉由與附加的實施例及製備部份中記載之方法類似的方法來進行製備。

【0119】 基於本發明的藥學上可接受的溶劑合物包括結晶溶劑可被同位素取代之該等溶劑合物例如  $\text{D}_2\text{O}$ 、 $\text{d}_6$ -丙酮、 $\text{d}_6$ -DMSO 的溶劑合物。

【0120】 可以以晶質或無定形產物形式給藥藥學用途目的的本發明的化合物。例如可藉由如沈澱、結晶、冷凍乾燥、或噴霧乾燥或蒸發乾燥之類的方法，例如以固體塞(solid plug)、粉末或膜劑形式獲得這些。微波或高頻乾燥可利用於此目的。

【0121】 該等可以單獨，或者與本發明的一種以上的另一化合物或一種以上的其他藥物(或其組合)聯合給藥。一般，該等會以與一種以上的藥學上可接受的賦形劑的製劑形式給藥。該術語“賦形劑”用於在本申請中記載之本發明的化合物以外的視需要成份。賦形劑的選擇會取決於如給藥的特定模式、賦形劑對溶解度和穩定性帶來的影響及劑型種類等因素。

【0122】 因此，本發明提供本發明的化合物、其溶劑合物或前藥及包含選自一種以上藥學活性物質之化合物(或化學群組，亦即第 2 治療劑)的組合。並且，本發明提供將該等組合與藥學上可接受的添加劑、稀釋劑或載體一起包含之藥物組成物，尤其是用於治療因腸胃異常運動而產生之多種疾病之藥物組成物。另外，本發明提供包含第 1 藥物組成物、第 2 活性劑及容器之套組，該第 1 藥物組成物含有本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0123】 用於治療因腸胃異常運動而產生的多種疾病之包含本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽之套組是本發明之一。商業用包裝包含含有本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽之藥物組成物及與該藥物組成物相關的記載事項(其中，該記載事項係說明該藥物組成物可以或者應當用於治療因腸胃異常運動而產生的多種疾病)。

【0124】 本申請中所使用之術語“治療的”係說明逆轉、緩解、抑制適用該種術語之疾病或病症或者這種疾病或病症的一種以上的進展，或者預防這種疾病或病症。

本申請中所使用之術語“治療”不僅包括因胃酸異常分泌而產生之疾病的治療，還包括病症的緩解、QOL 的提高及所謂的預防概念，範圍較廣。

【0125】 從下述詳細說明及申請專利範圍可明確本發明的其他特徵及優點。雖然說明了本發明的特定實施方式，但可實施的其他變化及改良為本發明的一部份，而且源自本領域中公知的通常的常規作法之、脫離公開內容者歸屬添附的申請專利範圍。本發明還包括來源於本發明宗旨之本發明的等價物、變化、用途或適用。

【0126】 以用於改善因腸胃異常運動而產生的多種疾病之足夠量給藥本發明的化合物。該治療有效量因待治療之特定病症、患者病狀、給藥途徑、劑型、醫師的判斷及其他因素而發生變動。依據公開內容，其量根據本領域技術人員所周知的其他因素，藉由通常的最佳技術來確定。

【0127】 本發明的化合物可包含於治療組成物中。該種治療劑與治療上可接受之輸送載劑或載體組合使用。

【0128】 藥學上可接受的輸送載劑包括適於給藥藥劑之溶劑、分散介質、塗層物、抗細菌劑、抗真菌劑、滲透劑及吸收遲延劑。該載劑還可包含另一活性或惰性成份。

【0129】 本發明的化合物的療效例如在欲測定ED50(50%群體中治療上有效的劑量)時，依公開內容，可藉由如細胞培養之類的體外試驗法或者在實驗用動物中藉由標準治療方法進行測定。

【0130】 從前述體外測試法及動物研究中獲得之資

料可用於調節使用於人的劑量範圍。前述劑量會因劑型及給藥途徑而發生變動。對於本發明的方法中使用之化合物而言，治療有效劑量可藉由體外測試法早期計算出。劑量可在動物模型中劑型化以達到該等測試為基礎的目標循環血漿濃度範圍，該循環血漿濃度範圍內包括藉由體外測試法確定之  $IC_{50}$ 。利用該等資訊可更準確地確定人體中的有效劑量。血漿內的水平可藉由例如高效液相色譜儀及質譜儀進行測定。

【0131】 包括疾病或紊亂的嚴重程度、先前治療經歷、哺乳動物的整體健康狀態和/或年齡及現有的其他疾病在內(但並不限於此)的特定因素會對有效治療哺乳動物所需的劑量和時間帶來影響，這對本領域技術人員來講是周知的。並且，以治療有效量的本發明的化合物治療哺乳動物包括單獨治療、隔日治療及一系列治療，但並不限於此。

尤其給藥於人患者之化合物的準確量是主治醫師的責任。但是，使用之劑量取決於包括患者年齡和性別、治療時的準確病症及其嚴重程度以及給藥途徑在內的多種因素。

【0132】 本發明的化合物便於以藥物組成物形態給藥。該種組成物便於提供為藉由通常方法與一種以上的生理學上可接受的載體或賦形劑混合使用。包含本發明的化合物之藥物組成物亦可為本發明之一。

【0133】 本發明的化合物可以以原料化合物形態給藥，但以藥物劑型給藥為較佳。該劑型包含該化合物和一

種以上的可接受的載體以及任一其他治療成份。該載體必須是從與製劑的其他成份相容意義上來說的“可接受”且在對其接受者無害。

【0134】 將治療組成物配製為符合目標給藥途徑。給藥途徑的非限制性例子為非口服(例如靜脈內、皮膚內、皮下)、口服(例如攝取或吸入)、經皮(局部)、黏膜及直腸給藥。液劑或懸浮液可藉由記載於下述文獻之方法進行製備：Remington's Pharmaceutical Sciences (1811 ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, (1990))。

【0135】 最佳途徑例如取決於受體的病狀及疾病。劑型可以便於提供為單一劑型，可藉由藥劑學領域周知的方法進行製備。所有方法均包括將化合物(“活性成份”)與由一種以上的副成份構成之載體進行組合之步驟。一般，劑型係藉由將活性成份與液體載體或細碎的固體載體或者與這兩者均質細密地組合之後，根據需要將產物成形為目標劑型來進行製備。

【0136】 適於口服給藥之劑型可提供為：膠囊劑、扁囊劑、或片劑(例如尤其用於小兒給藥之咀嚼片劑)(該等各含有規定量的活性成份)之類的單獨單位；水性液體或非水性液體中的液劑或懸浮劑；或者水中油的液體液劑或油中水的液體液劑。活性成份亦可以提供為大丸劑、糖劑或糊劑。

【0137】 片劑係可以與視需要的一種以上的副成份進行壓縮或模製來進行製備。壓縮片劑係可以在合適的機

械中將粉末或顆粒之類的自由流動狀態的活性成份與視需要的黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、潤滑界面活性或分散劑混合之後壓縮來進行製備。模製之片劑係可以在合適的機械中對用惰性液體稀釋劑濕潤之粉末化合物的混合物進行模製來進行製備。該片劑可視需要被塗佈或劃線，可以被配製為使其中的活性成份緩慢或調節釋放。

【0138】 非口服給藥用製劑包括：水性及非水性滅菌注射液劑(其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及溶質，該溶質使該製劑與受體的血液等滲)；及可含有懸浮液劑增稠劑之水性及非水性滅菌懸浮劑。該製劑可提供為單位劑量或多劑量容器例如密封的安瓿及玻璃瓶，可以以只要在使用之前立即添加滅菌液體載體例如注射用水即可的凍結-乾燥(凍乾)狀態進行保管。臨時注射溶液及懸浮液可從該種類的滅菌粉末、顆粒及片劑進行製備。

【0139】 直腸給藥用製劑可以以使用可可黃油、硬質脂肪或聚乙二醇之類的通常載體之栓劑提供。

【0140】 局部給藥於口(例如臉頰或舌下)之製劑包括藥片(lozenge)和香錠(pastilles)，該藥片含活性成份於添加有香料之基材(例如蔗糖及金合歡膠或黃蓍膠)中，該香錠含活性成份於基材(例如明膠及甘油或蔗糖及金合歡膠)中。

【0141】 本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽還可配製為埋植劑。該種長效製劑可藉由移植(例如皮下或肌肉內)或藉由肌肉內注射來進行給藥。因此，例如本發明的

化合物可以與合適的聚合性或疏水性物質(例如可接受的油中的乳液)或離子交換樹脂一起配製或可配製為難溶性衍生物例如難溶性鹽。

【0142】 除上述特別提及之成份以外，依據相應製劑類型，該製劑可含有適於口服給藥之例如調味劑之類的該領域中通常的其他藥劑。

【0143】 本發明係關於以套組方式組合各別藥物組成物。該套組包含 2 個各別的藥物組成物；本發明的化合物、其前藥或所述化合物或該前藥的藥學上可接受的鹽；及本申請中記載之 2 種治療劑。該套組包括分瓶或分箔紙包裝盒等裝有各組成物之容器，但該各組成物亦可以裝在單一的未分開的容器中。當以不同給藥方式(例如口服及非口服)、不同給藥間隔給藥該各成份為較佳時，或者開處方的醫師要求滴定組成物之各成份時，該套組方式尤其有利。

【0144】 該種套組的一例為所謂的單板包裝。單板包裝在包裝業界內已廣為人知，在製藥學單位劑型(片劑、膠囊劑等)的包裝中被廣泛利用。單板包裝一般由透明塑膠材料箔紙包覆之相對剛性材質片材構成。在包裝工藝中，在塑膠箔紙上形成凹部。凹部具備即將要包裝之片劑或膠囊劑的大小和形狀。接著，將該片劑或膠囊劑放在前述凹部，在形成凹部之方向的相反側的箔紙面上，使相對剛性材質片材對塑膠箔紙進行密封。其結果，片劑或膠囊劑被密封在塑料箔紙與片材之間的凹部。片材的強度為用手對凹部施加壓力而隨此在處於凹部位置之片材上形成開口

部，從而可從罩板包裝去除片劑或膠囊劑的強度為較佳。接著，片劑或膠囊劑可藉由上部開口部被取出。

**【0145】 組合治療的例示方法**

在特定實施方式中，供於本申請之方法包括將本發明的化合物與一種以上的第 2 活性劑組合，或者/以及與放射性治療或手術組合而進行給藥。向患者給藥本發明的化合物和第 2 活性劑可藉由相同或不同給藥途徑同時或依次發生。用於特定活性劑的特定給藥途徑的適當性取決於活性劑本身(例如，在進入血流之前能否未分解地口服給藥)及待治療之疾病。對第 2 活性劑的推薦給藥途徑已被本領域技術人員所周知。例如參閱文獻：Physicians' Desk Reference。

**【0146】** 在一實施方式中，將本發明的化合物或第 2 活性劑以約 0.1 至約 3,000mg，較佳約 1 至約 1,000mg，更加約 5 至約 500mg，進一步較佳約 10 至約 375mg，最佳約 50 至約 200mg 的量，1 天 1 次或 2 次靜脈內注射或皮下注射。

**【0147】** 在另一實施方式中，本申請提供治療、預防和/或管理因腸胃異常運動而產生的多種疾病之方法，該方法包括將本發明的化合物與目前用於治療、預防或管理因腸胃異常運動而產生的多種疾病之其他非藥物記載療法在內(但並不限於此)的常規療法(例如之前、期間或之後)進行組合。不拘於理論，認為本發明的化合物當與該種常規療法同時給定時，可提供相加效果或協同效果。

【0148】 在特定實施方式中，將前述第 2 活性劑與本發明的化合物一起給藥或延遲 1 至 50 小時給藥。在特定實施方式中，先給藥本發明的化合物之後，延遲 1 至 50 小時給藥第 2 活性劑。在另一實施方式中，先給藥第 2 活性劑之後，延遲 1 至 50 小時給藥本發明的化合物。在部份實施方式中，該延遲時間為 24 小時。

【0149】 在一實施方式中，本發明的化合物可在使用常規療法之前、期間或之後，以約 0.1 至約 3,000mg/天的量單獨給藥或與本申請中公開之第 2 活性劑組合給藥。

在另一實施方式中，供於本申請之方法包括：a)對需要給藥之患者以約 0.1 至約 3,000mg/天的劑量給藥之步驟；及 b)給藥治療有效量的如輔助劑之類的第 2 活性劑之步驟。

【0150】 本發明的化合物及伴隨之藥物的給藥方式沒有特別限定，只需在本發明的化合物和伴隨之藥物給藥時進行組合即可。該種給藥方式的例子有以下：

(1)由本發明的化合物和伴隨的藥物同時加工而獲得之單一製劑的給藥；(2)由本發明的化合物和伴隨的藥物分別配製而獲得之 2 種製劑藉由相同的給藥途徑同時給藥；(3)由本發明的化合物和伴隨的藥物分別配製而獲得之 2 種製劑藉由相同的給藥途徑遲延給藥；(4)由本發明的化合物和伴隨的藥物分別配製而獲得之 2 種製劑藉由不同的給藥途徑同時給藥；(5)由本發明的化合物和伴隨的藥物分別配

製而獲得之 2 種製劑藉由不同的給藥途徑遲延給藥(例如，給藥本發明的化合物，接著給藥伴隨藥物，或者反過來)等。以下說明中，將該等給藥方式以本發明的伴隨藥物總括表示。

當本發明的化合物與一種以上其他治療劑(第 2 活性劑)一組合使用時，本發明的化合物可以以方便地途徑連續或同時給藥。

【0151】 上述提及之組成物可便於爲了以藥物製劑方式使用而提供，因此包括如上所定義之藥學上可接受的載體或賦形劑以及組成物之藥物製劑爲本發明追加實施方式。該種組成物的各成份可以以單獨或聯合使用之藥物製劑方式一次或同時給藥。

【0152】 當本發明的化合物與針對同一疾病之第 2 治療劑聯合使用時，各化合物的劑量有可能不同於單獨使用該化合物時的劑量。本領域技術人員會容易領會合適的劑量。

【0153】 較佳的單位劑型爲含有活性成份之本申請中記載之 1 天有效劑量，或其合適的份數的那些劑型。例如，本發明的化合物的推薦的 1 天劑量每天約 0.1mg 至 3,000mg 爲較佳，約 1mg 至 1,000mg 爲更加。如前所述，劑量會因各患者的病狀而發生變動，並不限於此。

【0154】 被給藥本發明的化合物或含有該化合物之藥物組成物之合適的受治者爲包括人在內的哺乳動物。其中患有由胃酸異常誘發的多種疾病之哺乳動物爲較佳。因

抑制之胃酸分泌而呈較高胃酸 pH 之哺乳動物為更加。

{實施例}

【0155】 記載於本發明之化合物一般是公知的，其可藉由公知的方法進行合成。以下專利申請例如 WO97/24369、WO1998/008492、WO1999/058501、WO2000/01726、WO2000/74702 及 WO2008/100448 中有所提及。

【0156】 化合物 A：2-胺基-N-[2-(3a-(R)-苄基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺。

化合物 B：2-胺基-N-[1-(R)-(2,4-二氟-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(R)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺。

化合物 C：阿那瑞林，2-胺基-N-[(1R)-2-[(3R)-3-苄基-3-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)哌啶-1-基]-1-(1H-吡啶-3-基甲基)-2-側氧基乙基]-2-甲基丙醯胺。

化合物 D：ST-1141，又名 RC-1141，(E)-N-((R)-3-([1,1'-聯苯]-4-基)-1-(((R)-1-(4-羥基哌啶-1-基)-1-側氧基-3-苯基丙烷-2-基)(甲基)胺基)-1-側氧基丙烷-2-基)-4-(1-胺基環丁基)-N-甲基丁-2-烯醯胺。

化合物 E：ulimorelin，(2R,5S,8R,11R)-5-環丙基-11-(4-氟苄基)-2,7,8-三甲基-4,5,7,8,10,11,13,14,15,16-十氫-2H-苯并[q][1,4,7,10,13]嘔啶四氮雜環辛二烯-6,9,12(3H)-三酮。

化合物 F：伊帕瑞林，(S)-6-胺基-2-((R)-2-((R)-2-((S)-

2-(2-胺基-2-甲基丙醯胺基)-3-(1H-咪唑-5-基)丙醯胺基)-3-(萘-2-基)丙醯胺基)-3-苯基丙醯胺基)己醯胺。

#### 【0157】 實施例 1

##### 狗胃內 pH 的測定

利用雄性比格獵犬。藉由外科手術在遠端胃大彎附近的胃組織區最底部的腹部左側插入金屬套管。以藉由胃瘻管插入之柔性 pH 電極連續測定胃內 pH。將載劑或藥物口服給藥於狗。結果示於第 1 圖。

#### 【0158】 實施例 2

藉由與實施例 1 中記載之方法類似的方法，將 3mg/kg 的化合物 A 口服給藥於狗。結果示於第 2 圖。胃內 pH 值在載劑-處理之有意識的狗中為 2 與 7 之間。給藥化合物 A 之狗中，兩隻狗的胃內 pH 值均在給藥之後迅速減少，較低的 pH 值 3 小時以上維持在約 2.5 以下。

#### 【0159】 實施例 3

藉由與實施例 1 中記載之方法類似的方法，將化合物 B 口服給藥於狗。狗的胃內 pH 值在給藥之後立即減少，3 小時以上維持較低 pH。

#### 【0160】 實施例 4

藉由與實施例 1 中記載之方法類似的方法，將化合物 C 口服給藥於狗。狗的胃內 pH 值在給藥之後立即減少，3 小時以上維持較低 pH。

#### 【0161】 實施例 5

藉由與實施例 1 中記載之方法類似的方法，將化合物

D 口服給藥於狗。狗的胃內 pH 值在給藥之後立即減少，3 小時以上維持較低 pH。

**【0162】 實施例 6**

藉由與實施例 1 中記載之方法類似的方法，將化合物 E 口服給藥於狗。狗的胃內 pH 值在給藥之後立即減少，3 小時以上維持較低 pH。

**【0163】 實施例 7**

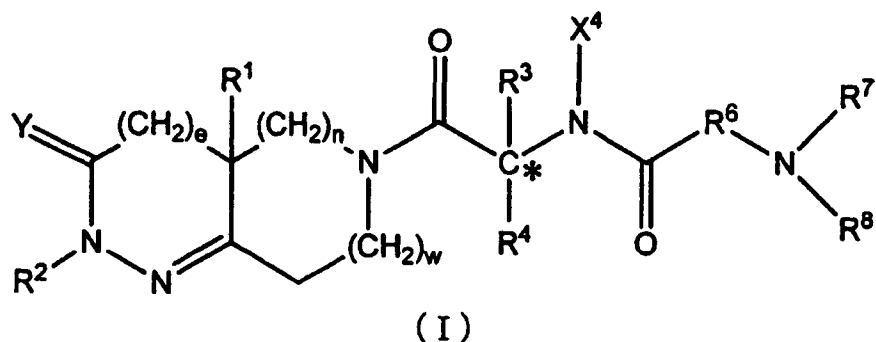
藉由與實施例 1 中記載之方法類似的方法，將化合物 F 口服給藥於狗。狗的胃內 pH 值在給藥之後立即減少，3 小時以上維持較低 pH。

**【符號說明】**

無。

## 申請專利範圍

1. 一種選自由化學式(I)的化合物、該化合物的外消旋-非對映異構物混合物、及光學異構物、及其等藥學上可接受的鹽以及前藥所構成群組中之一種以上物質之用途，係用於製備治療人或動物的胃酸缺乏症之藥物，



式中：

e 為 0 或 1；

n 和 w 各獨立地為 0、1 或 2，條件是 w 和 n 不能同時為 0；

Y 為氧或硫；

R<sup>1</sup> 為氫、-CN、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(X<sup>6</sup>)C(O)X<sup>6</sup>、

-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(X<sup>6</sup>)C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-A<sup>1</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(X<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-A<sup>1</sup>、

-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(X<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>X<sup>6</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(X<sup>6</sup>)C(O)N(X<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-A<sup>1</sup>、

-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(X<sup>6</sup>)C(O)N(X<sup>6</sup>)(X<sup>6</sup>)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)N(X<sup>6</sup>)(X<sup>6</sup>)、

-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)N(X<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-A<sup>1</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)OX<sup>6</sup>、

-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-A<sup>1</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OX<sup>6</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OC(O)X<sup>6</sup>、

-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-A<sup>1</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OC(O)N(X<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-A<sup>1</sup>、

-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OC(O)N(X<sup>6</sup>)(X<sup>6</sup>)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)X<sup>6</sup>、

-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-A<sup>1</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(X<sup>6</sup>)C(O)OX<sup>6</sup>、

$-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{X}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_m\text{X}^6$ 、  
 $-(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_m(\text{CH}_2)_t\text{A}^1$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_{10})$  烷基、 $-(\text{CH}_2)_t\text{A}^1$ 、  
 $-(\text{CH}_2)_q\text{-(C}_3\text{-C}_7\text{)環烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{-Y}^1\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)烷基}$ 、  
 $-(\text{CH}_2)_q\text{-Y}^1\text{-(CH}_2)_t\text{A}^1$  或  $-(\text{CH}_2)_q\text{-Y}^1\text{-(CH}_2)_t\text{-(C}_3\text{-C}_7\text{)環烷基}$ ；

其中，在  $\text{R}^1$  的定義中，該烷基和環烷基視需要被  
 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  烷基、羥基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  烷氧基、羧基、 $-\text{CONH}_2$ 、  
 $-\text{S}(\text{O})_m(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基、 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)$  烷基酯、1H-四唑-5-基或  
 1、2 或 3 個氟取代； $\text{Y}^1$  為  $\text{O}$ 、 $\text{S}(\text{O})_m$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NX}^6$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、  
 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{N}(\text{X}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NX}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)-$   
 或  $-\text{OC}(\text{O})-$ ；

$q$  為 0、1、2、3 或 4；

$t$  為 0、1、2 或 3；

$m$  為 0、1 或 2；

該  $(\text{CH}_2)_q$  基團和  $(\text{CH}_2)_t$  基團可各視需要被羥基、  
 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  烷氧基、羧基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)烷基}$ 、  
 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)$  烷基酯、1H-四唑-5-基、1、2 或 3 個氟，或  
 者 1 或 2 個  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  烷基取代；

$\text{R}^2$  為氫、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$  烷基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_3)$  烷基、 $-(\text{C}_3\text{-C}_8)$  環烷基、  
 $-(\text{C}_1\text{-C}_4)$  烷基- $\text{A}^1$  或  $\text{A}^1$ ；

其中，在  $\text{R}^2$  的定義中，該烷基和該環烷基視需要  
 被羥基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OX}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$ 、 $-\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$ 、  
 $-\text{S}(\text{O})_m(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{A}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{X}^6)$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CN}$  或 1、  
 2 或 3 個鹵素取代；

$\text{R}^3$  為  $\text{A}^1$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$  烷基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基- $\text{A}^1$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$

烷基  $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_1-C_5)$ 烷基  $-X^1-(C_1-C_5)$ 烷基、  
 $-(C_1-C_5)$ 烷基  $-X^1-(C_0-C_5)$ 烷基  $-A^1$  或  $-(C_1-C_5)$ 烷基  $-X^1-(C_1-C_5)$   
烷基  $-(C_3-C_7)$ 環烷基；

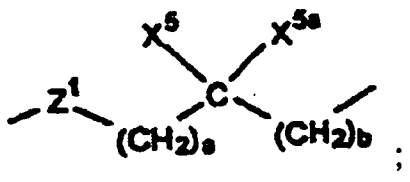
其中，在  $R^3$  的定義中，該烷基視需要被  $-S(O)_m(C_1-C_6)$  烷基、 $-C(O)OX^3$ 、1、2、3、4 或 5 個鹵素，或者 1、2 或 3 個  $OX^3$  取代；

$X^1$  為  $O$ 、 $S(O)_m$ 、 $-N(X^2)C(O)-$ 、 $-C(O)N(X^2)-$ 、 $-OC(O)-$ 、  
 $-C(O)O-$ 、 $-CX^2=CX^2-$ 、 $-N(X^2)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(X^2)-$  或  
 $-C\equiv C-$ ；

$R^4$  為氫、 $(C_1-C_6)$ 烷基或  $(C_3-C_7)$ 環烷基，或者， $R^4$  與  $R^3$  以及它們鍵結之碳原子一起形成  $(C_5-C_7)$ 環烷基、  
 $(C_5-C_7)$ 環烯基、具有 1 至 4 個獨立地選自由氧、硫及氮所構成群組中之雜原子之部份飽和或完全飽和的 4-至 8-員環，或者， $R^4$  為由部份飽和或完全飽和的 5-或 6-員環稠合在部份飽和、完全不飽和或完全飽和且視需要具有 1 至 4 個獨立地選自由氮、硫及氧所構成群組中之雜原子的 5-或 6-員環所構成之雙環系；

$X^4$  為氫或  $(C_1-C_6)$ 烷基，或者， $X^4$  與  $R^4$  及與  $X^4$  鍵結之氮原子以及與  $R^4$  鍵結之碳原子一起形成 5 至 7 員環；

$R^6$  為鍵或



其中， $a$  和  $b$  獨立地為 0、1、2 或 3；

$X^5$  和  $X^{5a}$  各獨立地選自由氫、三氟甲基、 $A^1$  及視需要被取代的  $(C_1-C_6)$  烷基所構成之群組；

在  $X^5$  和  $X^{5a}$  的定義中，該視需要被取代之  $(C_1-C_6)$  烷基視需要被選自由  $A^1$ 、 $OX^2$ 、 $-S(O)_m(C_1-C_6)$  烷基、 $-C(O)OX^2$ 、 $(C_3-C_7)$  環烷基、 $-N(X^2)(X^2)$  及  $-C(O)N(X^2)(X^2)$  所構成群組中之取代基取代；

其中，該含  $X^5$  或  $X^{5a}$  之碳與含  $R^7$  和  $R^8$  之氮原子一起形成 1 或 2 個伸烷基橋，其中，各伸烷基橋含有 1 至 5 個碳原子，條件是當形成 1 個伸烷基橋時， $X^5$  或  $X^{5a}$  可處於該碳原子上但不能同時處於該碳原子上，且  $R^7$  或  $R^8$  可處於該氮原子上但不能同時處於該氮原子上，進一步的條件是，當形成 2 個伸烷基橋時， $X^5$  和  $X^{5a}$  不能處於該碳原子上，且  $R^7$  和  $R^8$  不能處於該氮原子上；或者

$X^5$  與  $X^{5a}$  及與它們鍵結之碳原子一起形成部份飽和或完全飽和的 3-至 7-員環、或具有 1 至 4 個獨立地選自由氧、硫及氮所構成群組中之雜原子之部份飽和或完全飽和的 4-至 8-員環，或者

$X^5$  與  $X^{5a}$  及它們鍵結之碳原子一起形成由部份飽和或完全飽和且視需要具有 1 或 2 個獨立地選自由氮、硫及氧所構成群組中之雜原子的 5-或 6-員環，稠合在視需要具有 1 至 4 個獨立地選自由氮、硫及氧所構成群組中之雜原子之部份飽和、完全飽和或完全不飽和的 5-或 6-員環所構成之雙環系；

$Z^1$  為鍵、O 或  $N-X^2$ ，條件是當  $a$  和  $b$  均為 0 時， $Z^1$  不是  $N-X^2$  或 O；

$R^7$  和  $R^8$  獨立地為氫或視需要被取代的  $(C_1-C_6)$  烷基；

其中，在  $R^7$  和  $R^8$  的定義中，該視需要被取代的  $(C_1-C_6)$  烷基獨立地視需要被  $A^1$ 、 $-C(O)O-(C_1-C_6)$  烷基、 $-S(O)_m(C_1-C_6)$  烷基、1 至 5 個鹵素、1 至 3 個羥基、1 至 3 個  $-O-C(O)(C_1-C_{10})$  烷基或 1-3 個  $(C_1-C_6)$  烷氧基取代；或者

$R^7$  和  $R^8$  可一起形成  $-(CH_2)_r-L-(CH_2)_r-$ ；其中， $L$  為  $C(X^2)(X^2)$ 、 $S(O)_m$  或  $N(X^2)$ ；

在各種情況下， $A^1$  獨立地為  $(C_5-C_7)$  環烯基、苯基或藉由從由視需要具有 1 至 4 個獨立地選自由氧、硫及氮所構成群組中之雜原子之部份飽和、完全飽和或完全不飽和的 4-至 8-員環、雙環系中消除氫而形成之取代基，該雙環系係由部份飽和、完全不飽和或完全飽和且視需要具有 1 至 4 個獨立地選自由氮、硫及氧所構成群組中之雜原子的 5-或 6-員環，稠合在視需要具有 1 至 4 個獨立地選自由氮、硫及氧所構成群組中之雜原子之部份飽和、完全飽和或完全不飽和的 5-或 6-員環所構成；

在各種情況下，當  $A^1$  為雙環系時， $A^1$  在 1 個或視需要在 2 個環上視需要被最多 3 個取代基取代，各取代基獨立地選自由 F、Cl、Br、I、 $OCF_3$ 、 $OCF_2H$ 、 $CF_3$ 、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、 $-OX^6$ 、 $-C(O)N(X^6)(X^6)$ 、 $-C(O)OX^6$ 、側氧基、

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、硝基、氰基、苄基、-S(O)<sub>m</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、1H-四唑-5-基、苯基、苯氧基、苯基烷氧基、鹵代苯基、亞甲二氧基、-N(X<sup>6</sup>)(X<sup>6</sup>)、-N(X<sup>6</sup>)C(O)(X<sup>6</sup>)、-SO<sub>2</sub>N(X<sup>6</sup>)(X<sup>6</sup>)、-N(X<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>- 苯基、-N(X<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>X<sup>6</sup>、-CONX<sup>11</sup>X<sup>12</sup>、-SO<sub>2</sub>NX<sup>11</sup>X<sup>12</sup>、-NX<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>X<sup>12</sup>、-NX<sup>6</sup>CONX<sup>11</sup>X<sup>12</sup>、-NX<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NX<sup>11</sup>X<sup>12</sup>、-NX<sup>6</sup>C(O)X<sup>12</sup>、咪唑基、噻唑基或四唑基所構成之群組，條件是當 A<sup>1</sup> 視需要被亞甲二氧基取代時，其可以僅被 1 個亞甲二氧基取代；

其中，X<sup>11</sup> 為氫或視需要取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；

在 X<sup>11</sup> 的定義中，該視需要取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基獨立地視需要被苯基、苯氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基羰基、-S(O)<sub>m</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、1 至 5 個鹵素、1 至 3 個羥基、1 至 3 個(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷醯氧基或 1 至 3 個(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基取代；

X<sup>12</sup> 為氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、苯基、噻唑基、咪唑基、呋喃基或噻吩基，條件是當 X<sup>12</sup> 不是氫時，X<sup>12</sup> 視需要被 1-3 個獨立地選自由 Cl、F、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub> 及 CF<sub>3</sub> 所構成群組中之取代基取代；或者

X<sup>11</sup> 和 X<sup>12</sup> 一起形成-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-L<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-；其中，L<sup>1</sup> 為 C(X<sup>2</sup>)(X<sup>2</sup>)、O、S(O)<sub>m</sub> 或 N(X<sup>2</sup>)；

在各種情況下，r 獨立地為 1、2 或 3；

在各種情況下，X<sup>2</sup> 獨立地為氫、視需要被取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或視需要被取代的(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)環烷基，其中，在 X<sup>2</sup> 的定義中，該視需要被取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和視需要被取代的(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)環烷基獨立地視需要被-S(O)<sub>m</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷

基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OX}^3$ 、1 至 5 個鹵素或 1 至 3 個  $\text{OX}^3$  取代；

在各種情況下， $\text{X}^3$  獨立地為鹵素或  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基；

$\text{X}^6$  獨立地為氫、視需要取代的  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$  鹵化烷基、視需要取代的  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$  環烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -鹵化環烷基，其中，在  $\text{X}^6$  的定義中，視需要被取代的  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基和視需要被取代的  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$  環烷基獨立地視需要被 1 或 2 個  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  烷基、羥基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  烷氧基、羧基、 $\text{CONH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基、羧酸酯基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  烷基羧基酯或 1H-四唑-5-基取代；或者，當 1 個原子上有 2 個  $\text{X}^6$  基團且 2 個  $\text{X}^6$  獨立地為  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基時，該 2 個  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基可視需要鍵結，與該 2 個  $\text{X}^6$  鍵結之原子一起形成視需要具有氧、硫或  $\text{NX}^7$  之 4-至 9-員環；

$\text{X}^7$  為氫或視需要被羥基取代的  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基；在各種情況下， $m$  獨立地為 0、1 或 2；

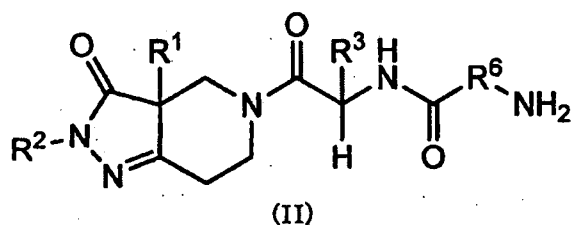
條件是：

當  $\text{X}^6$  和  $\text{X}^{12}$  以  $\text{C}(\text{O})\text{X}^6$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{X}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{X}^6$  或  $\text{SO}_2\text{X}^{12}$  形態鍵結至  $\text{C}(\text{O})$  或  $\text{SO}_2$  時，其等不能為氫；

當  $\text{R}^6$  為鍵時， $\text{L}$  為  $\text{N}(\text{X}^2)$ ，在  $-(\text{CH}_2)_r\text{-L-(CH}_2)_r\text{-}$  的定義中，各  $r$  獨立地為 2 或 3；並且

$\text{C}^*$  表示非對稱碳原子。

2. 一種選自由化學式(II)的化合物、該化合物的外消旋-非對映異構物混合物、及光學異構物、及其藥學上可接受的鹽以及前藥所構成群組中之一種以上物質之用途，係用於製備治療人或動物的胃酸缺乏症之藥物，



式中：

$R^1$  為  $-(C_1-C_3)$  烷基 - 苯基、 $-(C_1-C_3)$  烷基 - 吡啶基、 $-(C_1-C_3)$  烷基 - 喹啉基或  $-(C_1-C_3)$  烷基 - 噻唑基，其中， $R^1$  中的苯基視需要被 1 或 2 個選自由鹵基、 $CF_3$ 、 $CH_3$  及苯基所構成群組中之取代基取代；

$R^2$  為  $-(C_1-C_4)$  烷基或  $-(C_1-C_4)$  烷基 -  $CF_3$ ；

$R^3$  為  $-(C_1-C_4)$  烷基吡啶基、 $-(C_1-C_4)$  烷基苯基、 $-(C_1-C_4)$  烷基 -  $O-(C_1-C_4)$  烷基 - Ar、 $-(C_1-C_4)$  烷基 -  $S-(C_1-C_4)$  烷基 - Ar，其中，Ar 為苯基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基或苯并異噁唑基，該 Ar 視需要被 1 或 2 個選自由鹵基、 $OCF_3$ 、 $CF_3$  及  $CH_3$  所構成群組中之取代基取代；並且

$R^6$  為  $-C(X^5)(X^5)$ ，其中， $X^5$  為  $-(C_1-C_6)$  烷基。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之用途，其中，該化合物選自由以下化合物所構成之群組：

2- 胺基 -N-[1-(3a-(R,S)- 苄基 -2- 甲基 -3- 側氧基 -2,3,3a,4,6,7- 六氫吡啶并 [4,3-c] 吡啶 -5- 羰基) -4- 苯基 (R)- 丁基] 異丁醯胺；

2- 胺基 -N-[1-(3a-(R)- 苄基 -2- 甲基 -3- 側氧基 -2,3,3a,4,6,7- 六氫吡啶并 [4,3-c] 吡啶 -5- 羰基) -4- 苯基 (R)- 丁基] 異丁醯胺；

2-胺基-N-[1-(3a-(S)-苈基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-4-苯基(R)-丁基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R,S)-苈基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-(1H-吲哚-3-基甲基)-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R)-苈基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-(1H-吲哚-3-基甲基)-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(S)-苈基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-(1H-吲哚-3-基甲基)-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R,S)-苈基-2-乙基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-(1H-吲哚-3-基甲基)-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R)-苈基-2-乙基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-(1H-吲哚-3-基甲基)-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(S)-苈基-2-乙基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-(1H-吲哚-3-基甲基)-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R,S)-(4-氟-苈基)-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-(1H-吲哚-3-基甲基)-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

·  
·  
·  
·  
·

2-胺基-N-[2-(3a-(R)-(4-氟-苄基)-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-(1H-吡啶-3-基甲基)-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(S)-(4-氟-苄基)-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-(1H-吡啶-3-基甲基)-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R,S)-苄基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R)-苄基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(S)-苄基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R,S)-苄基-2-乙基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R)-苄基-2-乙基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(S)-苄基-2-乙基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R,S)-苄基-3-側氧基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R)-苄基-3-側氧基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(S)-苄基-3-側氧基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-苄氧基甲基-2-(3a-(R,S)-(4-氟-苄基)-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-苄氧基甲基-2-(3a-(R)-(4-氟-苄基)-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-苄氧基甲基-2-(3a-(S)-(4-氟-苄基)-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R,S)-苄基-2-第三丁基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R)-苄基-2-第三丁基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(S)-苄基-2-第三丁基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R,S)-苄基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R)-苄基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(S)-苄基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-苄氧基甲基-2-(2-甲基-3-側氧基-3a-(R,S)-吡啶-2-基甲基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-2-側氧基-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-苄氧基甲基-2-(2-甲基-3-側氧基-3a-(R)-吡啶-2-基甲基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-2-側氧基-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-苄氧基甲基-2-(2-甲基-3-側氧基-3a-(S)-吡啶-2-基甲基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-2-側氧基-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(3-氯-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(R,S)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-

甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(3-氯-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(R)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(3-氯-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(S)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(4-氯-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(R,S)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(4-氯-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(R)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(4-氯-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(S)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(2,4-二氯-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(R,S)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-

甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(2,4-二氯-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(R)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(2,4-二氯-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(S)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(4-氯-噻吩-2-基甲氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(R,S)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,5,7-六氫吡啶并[3,4-c]吡啶-6-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(4-氯-噻吩-2-基甲氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(R)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,5,7-六氫吡啶并[3,4-c]吡啶-6-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(4-氯-噻吩-2-基甲氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(S)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,5,7-六氫吡啶并[3,4-c]吡啶-6-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(2,4-二氟-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(R,S)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-

甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(2,4-二氟-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(R)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(2,4-二氟-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(S)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R,S)-苄基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-(3,4-二氟-苄氧基甲基)-2-側氧基-乙基]-2-甲基-丙醯胺；

2-胺基-N-[2-(3a-(R)-苄基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-(3,4-二氟-苄氧基甲基)-2-側氧基-乙基]-2-甲基-丙醯胺；及

2-胺基-N-[2-(3a-(S)-苄基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-(3,4-二氟-苄氧基甲基)-2-側氧基-乙基]-2-甲基-丙醯胺；或

其等藥學上可接受的鹽。

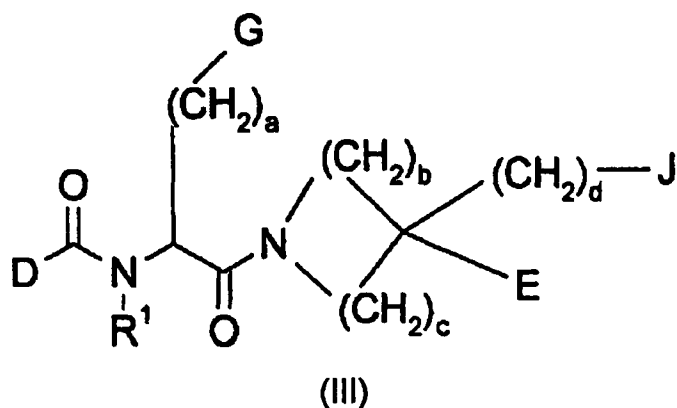
4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述之用途，其中，該化合物選自由以下化合物所構成之群組：

2-胺基-N-[2-(3a-(R)-苄基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-側氧基-乙基]異丁醯胺；

2-胺基-N-[1-(R)-(2,4-二氟-苄氧基甲基)-2-側氧基-2-(3-側氧基-3a-(R)-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基]-2-甲基-丙醯胺；及

其等藥學上可接受的鹽。

5. 一種選自由化學式(III)的化合物、該化合物的外消旋-非對映異構物混合物、及光學異構物、及其等藥學上可接受的鹽以及前藥所構成群組中之一種以上物質之用途，係用於製備治療人或動物的胃酸缺乏症之藥物，



式中：

$R^1$  為氫、或視需要被 1 個以上的芳基或雜芳基取代的  $C_{1-6}$ -烷基；

a 和 d 各獨立地為 0、1、2 或 3；

b 和 c 各獨立地為 0、1、2、3、4 或 5，條件是  $b+c$  為 3、4 或 5；

D 為  $R^2-NH-(CR^3R^4)_e-(CH_2)_f-M-(CHR^5)_g-(CH_2)_h-$ ，

其中， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5$  獨立地為氫、或視需要被 1 個以上的鹵素、胺基、羥基、芳基或雜芳基取代的  $C_{1-6}$ -烷基；或者

$R^2$  和  $R^3$  或者  $R^2$  和  $R^4$  或者  $R^3$  和  $R^4$  可視需要形成  $-(CH_2)_i-U-(CH_2)_j-$ ，其中， $i$  和  $j$  獨立地為 1 或 2， $U$  為  $-O-$ 、 $-S-$  或鍵；

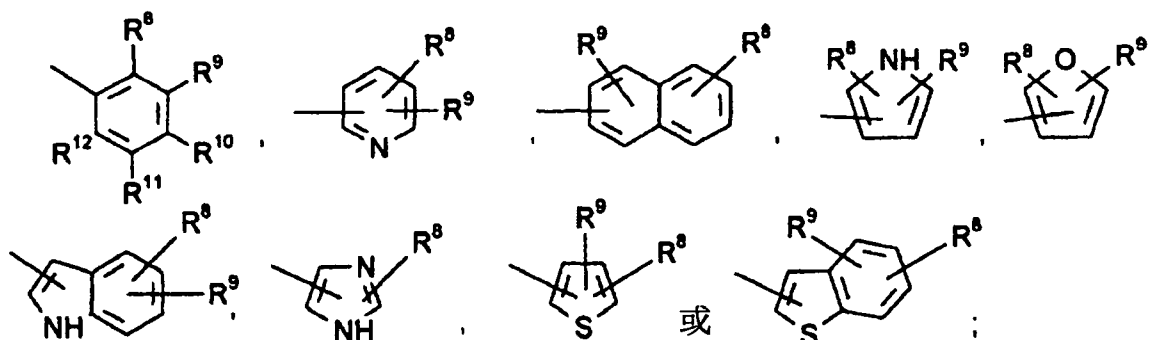
$h$  和  $f$  獨立地為 0、1、2 或 3；

$g$  和  $e$  獨立地為 0 或 1；

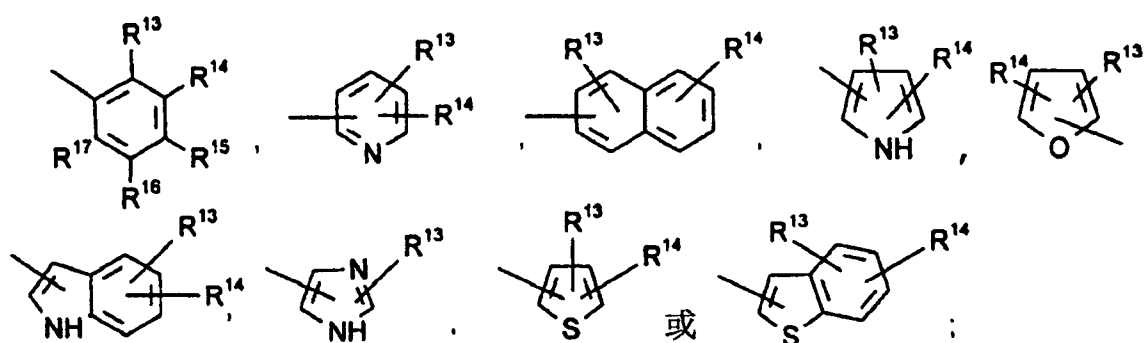
$M$  為鍵、 $-CR^6=CR^7-$ 、伸芳基、雜伸芳基、 $-O-$  或  $-S-$ ；

$R^6$  和  $R^7$  獨立地為氫、或視需要被 1 個以上的芳基或雜芳基取代的  $C_{1-6}$ -烷基；

$G$  為  $-O-(CH_2)_k-R^8$ 、



$J$  為  $-O-(CH_2)_l-R^{13}$ 、



其中， $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  及  $R^{17}$  各獨立地為氫、鹵素、芳基、雜芳基、 $C_{1-6}$ -烷基或  $C_{1-6}$ -烷氧基；

$k$  和  $l$  獨立地為 0、1 或 2；

E 爲  $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-\text{COOR}^{19}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{18}\text{SO}_2\text{R}^{20}$ 、  
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{18}\text{COR}^{20}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{OR}^{19}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{OCOR}^{20}$ 、  
 $-\text{CH}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{18}-\text{CS}-\text{NR}^{19}\text{R}^{21}$  或  
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{18}-\text{CO}-\text{NR}^{19}\text{R}^{21}$ ；或者

E 爲  $-\text{CONR}^{22}\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ ，

其中， $\text{R}^{22}$  爲氫、視需要被 1 個以上的芳基或雜芳基取代的  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、或視需要被 1 個以上的  $\text{C}_{1-6}$ -烷基取代的芳基或雜芳基； $\text{R}^{23}$  爲視需要被 1 個以上的芳基或雜芳基取代的  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、或  $\text{C}_{1-7}$ -醯基；並且， $\text{R}^{24}$  爲氫、視需要被 1 個以上的芳基或雜芳基取代的  $\text{C}_{1-6}$ -烷基；或視需要被 1 個以上的  $\text{C}_{1-6}$ -烷基取代的芳基或雜芳基；或者

$\text{R}^{22}$  和  $\text{R}^{23}$  可與它們鍵結之氮原子一起形成視需要被 1 個以上的  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、鹵素、胺基、羥基、芳基或雜芳基取代的雜環系；或者

$\text{R}^{22}$  和  $\text{R}^{24}$  可與它們鍵結之氮原子一起形成視需要被 1 個以上的  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、鹵素、胺基、羥基、芳基或雜芳基取代的雜環系；或者

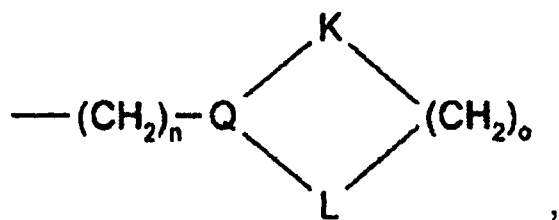
$\text{R}^{23}$  和  $\text{R}^{24}$  可與它們鍵結之氮原子一起形成視需要被 1 個以上的  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、鹵素、胺基、羥基、芳基或雜芳基取代的雜環系；

其中， $m$  爲 0、1、2 或 3，

$\text{R}^{18}$ 、 $\text{R}^{19}$  及  $\text{R}^{21}$  獨立地爲氫或視需要被鹵素、 $-\text{N}(\text{R}^{25})\text{R}^{26}$  取代的  $\text{C}_{1-6}$ -烷基，其中， $\text{R}^{25}$  和  $\text{R}^{26}$  獨立地爲

氫或 C<sub>1-6</sub>-烷基；羥基、C<sub>1-6</sub>-烷氧基、C<sub>1-6</sub>-烷氧基羰基、C<sub>1-6</sub>-烷基羰氧基或芳基；或者

R<sup>19</sup> 為



其中，

Q 為 -CH< 或 -N<，

K 和 L 獨立地為 -CH<sub>2</sub>-、-CO-、-O-、-S-、-NR<sup>27</sup>-或鍵，

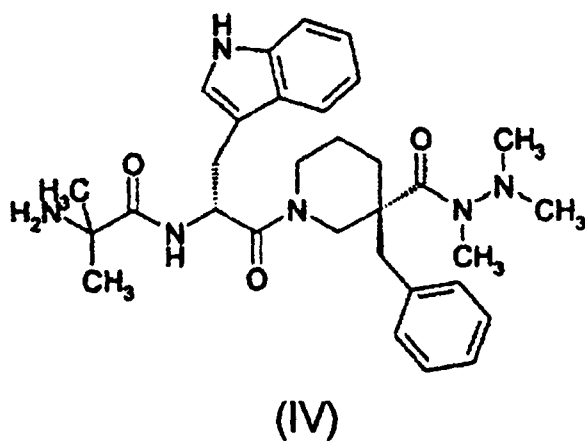
其中，R<sup>27</sup> 為氫或 C<sub>1-6</sub>-烷基；

n 和 o 獨立地為 0、1、2、3 或 4；

R<sup>20</sup> 為 C<sub>1-6</sub>-烷基、芳基或雜芳基；

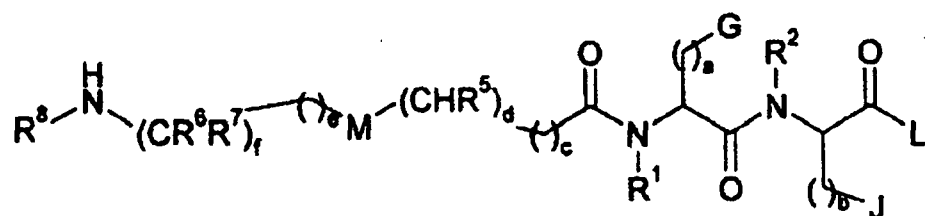
條件是，若 M 為鍵，則 E 為 -CONR<sup>22</sup>NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>。

6. 如申請專利範圍第 5 項所述之用途，其中，該化合物為下述化學式(IV)的化合物：



7. 一種選自由化學式(V)的化合物、該化合物的外消旋-非對映異構物混合物、及光學異構物、及其等藥學上

可接受的鹽以及前藥所構成群組中之一種以上物質之用途，係用於製備治療人或動物的胃酸缺乏症之藥物，



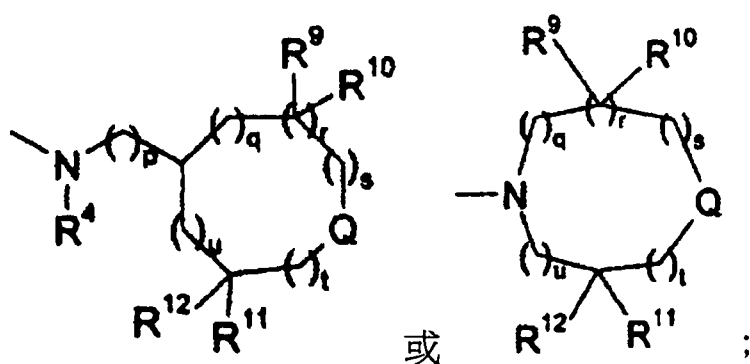
(V)

式中：

$R^1$  為氫或  $C_{1-6}$ -烷基；

$R^2$  為氫或  $C_{1-6}$ -烷基；

$L$  為



其中， $R^4$  為氫或  $C_{1-6}$ -烷基；

$p$  為 0 或 1；

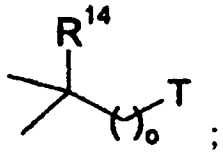
$q$ 、 $s$ 、 $t$ 、 $u$  各獨立地為 0、1、2、3 或 4；

$r$  為 0 或 1；

$q+r+s+t+u$  之總和為 0、1、2、3 或 4；

$R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  及  $R^{12}$  各獨立地為氫或  $C_{1-6}$ -烷基；

$Q$  為  $>N-R^{13}$ 、或



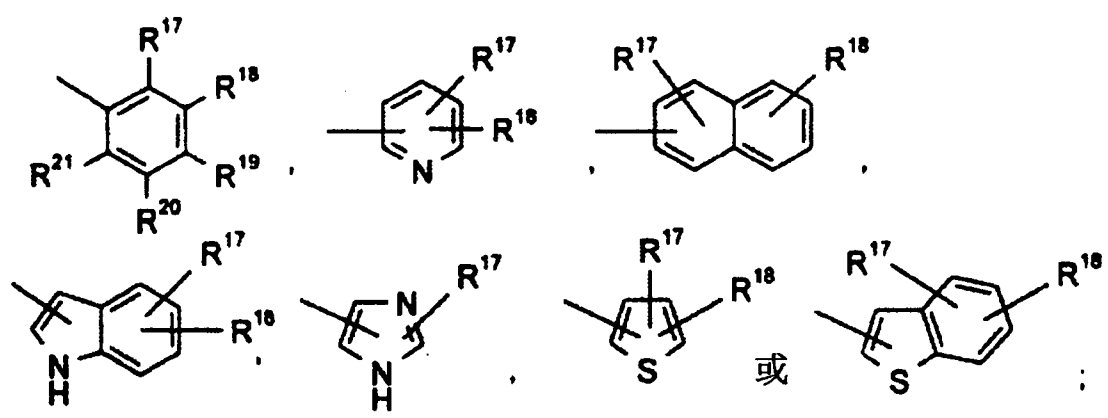
其中，o 為 0、1 或 2；

T 為 -N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>)或羥基；

R<sup>13</sup>、R<sup>15</sup> 及 R<sup>16</sup> 各獨立地為氫或 C<sub>1-6</sub>-烷基；

R<sup>14</sup> 為氫、芳基或雜芳基；

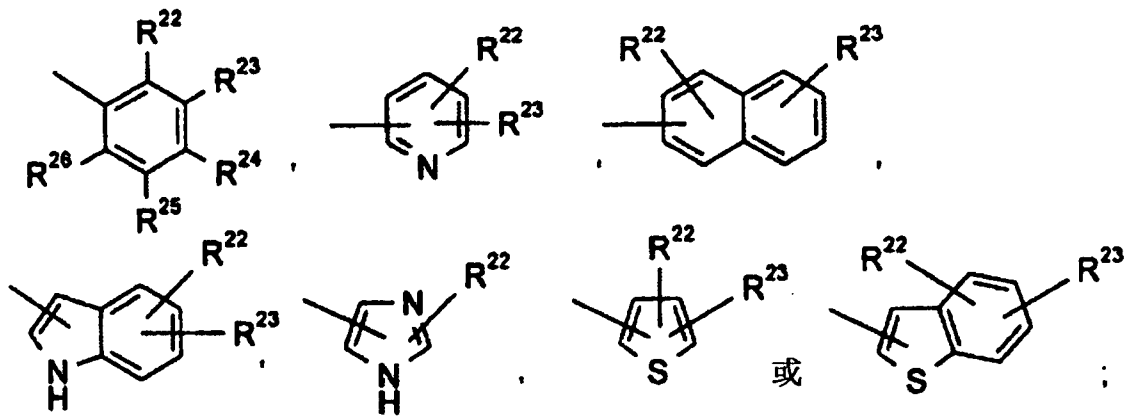
G 為 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-R<sup>17</sup>、



其中，R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup> 及 R<sup>21</sup> 各獨立地為氫、鹵素、芳基、雜芳基、C<sub>1-6</sub>-烷基或 C<sub>1-6</sub>-烷氧基；

k 為 0、1 或 2；

J 為 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>l</sub>R<sup>22</sup>、



其中，R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>24</sup>、R<sup>25</sup> 及 R<sup>26</sup> 各獨立地為氫、鹵

素、芳基、雜芳基、C<sub>1-6</sub>-烷基或 C<sub>1-6</sub>-烷氧基；

l 爲 0、1 或 2；

a 爲 0、1 或 2；

b 爲 0、1 或 2；

c 爲 0、1 或 2；

d 爲 0 或 1；

e 爲 0、1、2 或 3；

f 爲 0 或 1；

R<sup>5</sup> 爲氫、或視需要被 1 個以上的羥基、芳基或雜芳基取代的 C<sub>1-6</sub>-烷基；

R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 各獨立地爲氫、或視需要被 1 個以上的鹵素、胺基、羥基、芳基或雜芳基取代的 C<sub>1-6</sub>-烷基；

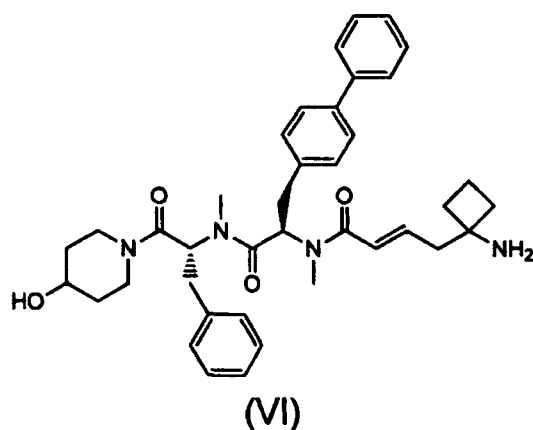
R<sup>8</sup> 爲氫、或視需要被 1 個以上的鹵素、胺基、羥基、芳基或雜芳基取代的 C<sub>1-6</sub>-烷基；

R<sup>8</sup> 和 R<sup>7</sup> 或者 R<sup>6</sup> 和 R<sup>8</sup> 或者 R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 可視需要形成 -(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-U-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-，其中，i 和 j 各獨立地爲 1、2 或 3，並且，U 爲 -O-、-S-或鍵；

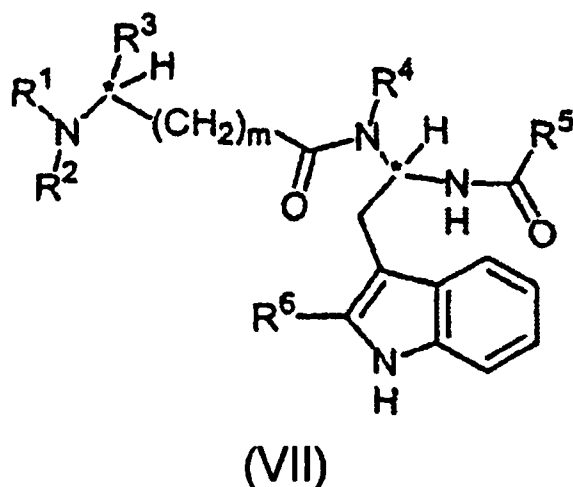
M 爲伸芳基、雜伸芳基、-O-、-S-或 -CR<sup>27</sup>=CR<sup>28</sup>-；

R<sup>27</sup> 和 R<sup>28</sup> 各獨立地爲氫或視需要被 1 個以上的芳基或雜芳基取代的 C<sub>1-6</sub>-烷基。

8. 如申請專利範圍第 7 項所述之用途，其中，該化合物爲下述化學式(VI)的化合物：

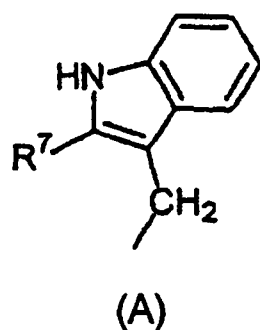


9. 一種選自由化學式(VII)的化合物、該化合物的外消旋-非對映異構物混合物、及光學異構物、及其等藥學上可接受的鹽以及前藥所構成群組中之一種以上物質之用途，係用於製備治療人或動物的胃酸缺乏症之藥物，

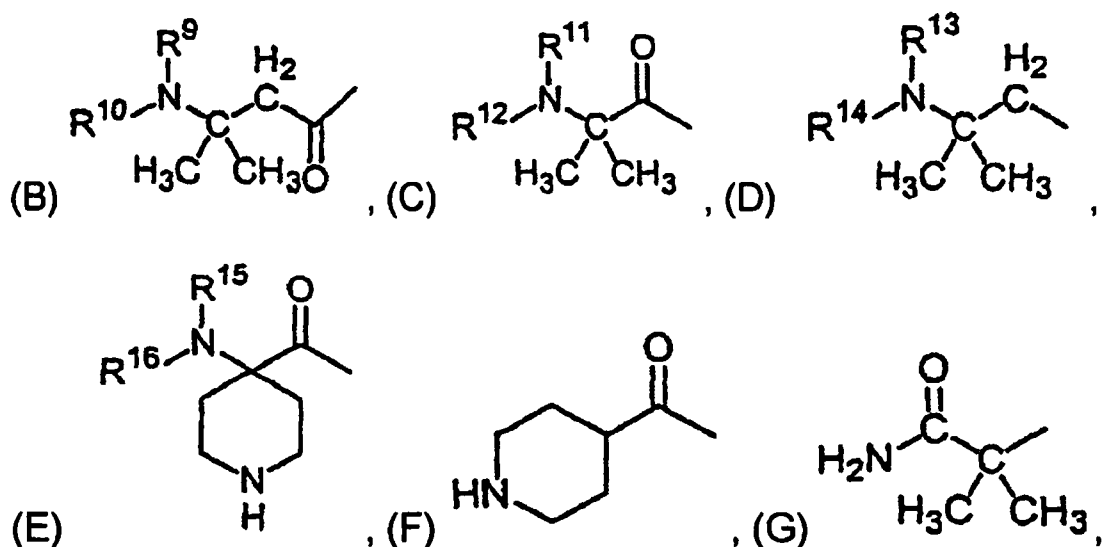


式中：

\*表示碳原子，當該碳原子為手性碳原子時，其具有 R 或 S 構型， $R^1$  和  $R^3$  其中一個為氫原子，另一個為化學式(A)的基團；



$R^2$  為氫原子、直鏈或支鏈  $C_1$ - $C_6$  烷基、芳基、雜環基、環烷基、 $(CH_2)_n$ -芳基、 $(CH_2)_n$ -雜環基、 $(CH_2)_n$ -環烷基、甲磺醯基、苯磺醯基、 $C(O)R^8$  基團或化學式(B)至(G)中的一個基團；



$R^4$  為氫原子或直鏈或支鏈  $C_1$ - $C_4$ -烷基，

$R^5$  為氫原子、直鏈或支鏈  $C_1$ - $C_4$ -烷基、 $(CH_2)_n$ -芳基、 $(CH_2)_n$ -雜環基、 $(CH_2)_n$ -環烷基或胺基，

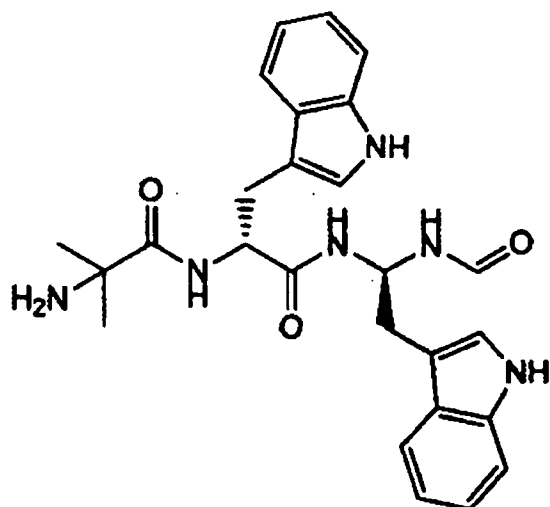
$R^6$  和  $R^7$  各獨立地為氫原子或直鏈或支鏈  $C_1$ - $C_4$ -烷基，

$R^8$  為直鏈或支鏈  $C_1$ - $C_6$ -烷基，

$R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  及  $R^{16}$  各獨立地為氫原子或直鏈或支鏈  $C_1$ - $C_4$ -烷基，

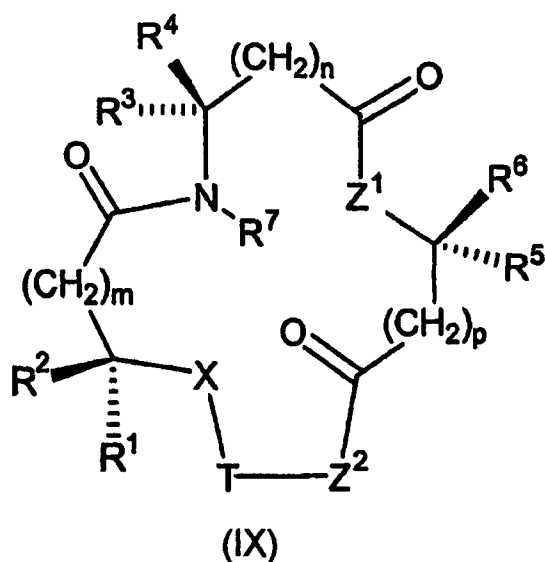
$m$  為 0、1 或 2， $n$  為 1 或 2。

10. 如申請專利範圍第 9 項所述之用途，其中，該化合物為下述化學式(VIII)的化合物：



(VIII)

11. 一種選自由化學式(IX)的化合物、該化合物的外消旋-非對映異構物混合物、及光學異構物、及其等藥學上可接受的鹽以及前藥所構成群組中之一種以上物質之用途，係用於製備治療人或動物的胃酸缺乏症之藥物，



式中：

$\text{R}^1$  為氫或胺基酸的側鏈，或者， $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  一起形成環中視需要包含 O、S 或 N 原子之 4-、5-、6-、7-或 8-員環，其中，該環視需要被下述定義之  $\text{R}^8$  取代，或者， $\text{R}^1$  和  $\text{R}^9$  一起形成環中視需要包含 O、S 或還包含 N 原

子之 3-、4-、5-、6-或 7-員環，其中，該環視需要被下述定義之  $R^8$  取代；

$R^2$  為氫或胺基酸的側鏈，或者， $R^1$  和  $R^2$  一起形成環中視需要包含 O、S 或 N 原子之 4-、5-、6-、7-或 8-員環，其中，該環視需要被下述定義之  $R^8$  取代，或者， $R^2$  和  $R^9$  一起形成環中視需要包含 O、S 或還包含 N 原子之 3-、4-、5-、6-或 7-員環，其中，該環視需要被下述定義之  $R^8$  取代；

$R^3$  為氫或胺基酸的側鏈，或者， $R^3$  和  $R^4$  一起形成環中視需要包含 O 或 S 原子之 3-、4-、5-、6-或 7-員環，其中，該環視需要被下述定義之  $R^8$  取代，或者， $R^3$  和  $R^7$  或者  $R^3$  和  $R^{11}$  一起形成環中視需要包含 O、S 或還包含 N 原子之 4-、5-、6-、7-或 8-員雜環，其中，該環視需要被下述定義之  $R^8$  取代；

$R^4$  為氫或胺基酸的側鏈，或者， $R^3$  和  $R^4$  一起形成環中視需要包含 O 或 S 原子之 3-、4-、5-、6-或 7-員環，其中，該環視需要被下述定義之  $R^8$  取代，或者， $R^4$  和  $R^7$  或者  $R^4$  和  $R^{11}$  一起形成環中視需要包含 O、S 或還包含 N 原子之 4-、5-、6-、7-或 8-員雜環，其中，該環視需要被下述定義之  $R^8$  取代；

$R^5$  和  $R^6$  各獨立地為氫或胺基酸的側鏈，或者， $R^5$  和  $R^6$  一起形成環中視需要包含 O、S 或 N 原子之 3-、4-、5-、6-或 7-員環，其中，該環視需要被下述定義之  $R^8$  取代；

$R^7$  為氫、 $C_1-C_{10}$ -烷基、被取代的  $C_1-C_{10}$ -烷基、環烷基、被取代的環烷基、雜環基、被取代的雜環基，或者， $R^3$  和  $R^7$  或者  $R^4$  和  $R^7$  一起形成環中視需要包含 O、S 或還包含 N 原子之 4-、5-、6-、7-或 8-員雜環，其中，該環視需要被  $R^8$  取代；

$R^8$  係在 3-、4-、5-、6-、7-或 8-員環結構上的 1 個以上氫原子被取代，且係獨立地選自由烷基、被取代的烷基、環烷基、被取代的環烷基、雜環基、被取代的雜環基、芳基、被取代的芳基、雜芳基、被取代的雜芳基、羥基、烷氧基、芳氧基、側氧基、胺基、鹵素、甲醯基、醯基、羧基、羧烷基、羧芳基、醯胺基、胺基甲醯基、胍基、脲基、脒基、巯基、亞磺醯基、磺醯基及磺醯胺基所構成之群組，或者， $R^8$  為稠合環烷基、被取代的稠合環烷基、稠合雜環基、被取代的稠合雜環基、稠合芳基、被取代的稠合芳基、稠合雜芳基或被取代的稠合雜芳基；

X 為 O、 $NR^9$  或  $N(R^{10})_2^+$ ；

其中， $R^9$  為氫、 $C_1-C_{10}$ -烷基、被取代的  $C_1-C_{10}$ -烷基、磺醯基、磺醯胺基或脒基， $R^{10}$  為氫、 $C_1-C_{10}$ -烷基或被取代的  $C_1-C_{10}$ -烷基，或者， $R^9$  和  $R^1$  一起形成環中視需要包含 O、S 或還包含 N 原子之 3-、4-、5-、6-或 7-員環，其中，該環視需要被前述定義之  $R^8$  取代；

$Z^1$  為 O 或  $NR^{11}$ ；

其中， $R^{11}$  為氫、 $C_1-C_{10}$ -烷基或被取代的  $C_1-C_{10}$ -烷

基，或者， $R^3$  和  $R^{11}$  或  $R^4$  和  $R^{11}$  一起形成環中視需要包含 O、S 或還包含 N 原子之 4-、5-、6-、7-或 8-員雜環，其中，該環視需要被前述定義之  $R^8$  取代；

$Z^2$  為 O 或  $NR^{12}$ ，

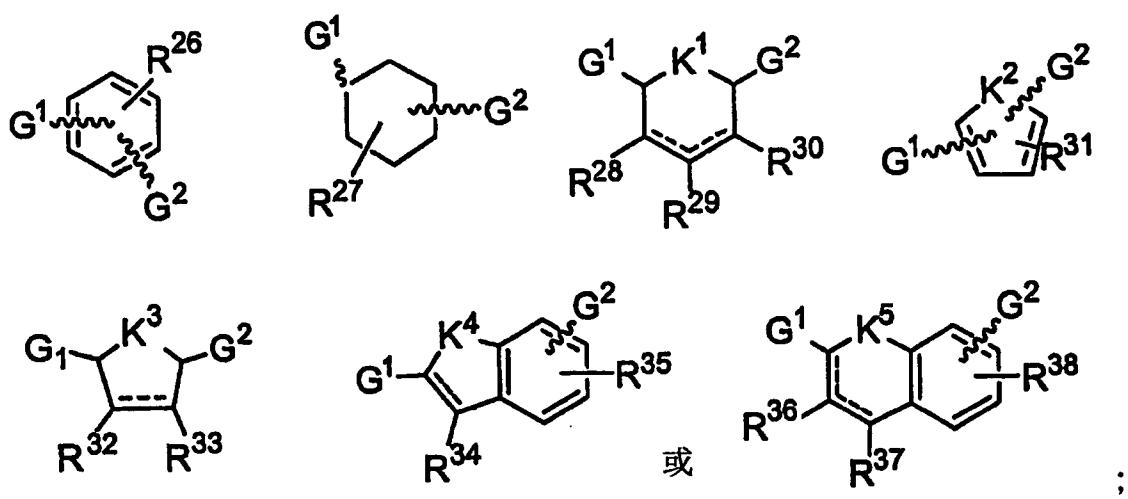
其中， $R^{12}$  為氫、 $C_1$ - $C_{10}$ -烷基或被取代的  $C_1$ - $C_{10}$ -烷基；

$m$ 、 $n$  及  $p$  各獨立地為 0、1 或 2；

T 為下述式的二價基

$-U-(CH_2)_d-W-Y-Z-(CH_2)_e-$ ，

其中， $d$  和  $e$  各獨立地為 0、1、2、3、4 或 5；Y 和 Z 各視需要存在；U 為  $-CR^{21}R^{22}-$  或  $-C(=O)-$ ，並鍵結在化學式(IX)的 X 上；W、Y 及 Z 各獨立地選自由  $-O-$ 、 $-NR^{23}-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-SO_2-NH-$ 、 $-NH-SO_2-$ 、 $-CR^{24}R^{25}-$ 、具有 Z 或 E 構型之  $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$  及下述環結構式所構成之群組：



其中， $G^1$  和  $G^2$  各獨立地為鍵、或選自由  $-O-$ 、

-NR<sup>39</sup>-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=O)-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-、  
 -C(=O)NH-、-NH-C(=O)-、-SO<sub>2</sub>-NH-、-NH-SO<sub>2</sub>-、  
 -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-、具有 Z 或 E 構型之-CH=CH-及-C≡C-所構成  
 群組中之二價基；G<sup>1</sup>以最靠近 U 基團之方式鍵結；其  
 中，該環上的未另行定義之任何碳原子視需要被 N 置  
 換，條件是：該環不能含有超過 4 個 N 原子；K<sup>1</sup>、K<sup>2</sup>、  
 K<sup>3</sup>、K<sup>4</sup>及 K<sup>5</sup>各獨立地為 O、NR<sup>42</sup>或 S，其中，R<sup>42</sup>如下  
 所定義：

R<sup>21</sup>和 R<sup>22</sup>各獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-烷基或被取代的  
 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-烷基，或者，R<sup>21</sup>和 R<sup>22</sup>一起形成環中視需要包含  
 1 個以上選自由 O、S 或 N 所構成群組中之雜原子之 3-  
 至 12-員環狀環，其中，該環視需要被前述定義之 R<sup>8</sup>  
 取代；

R<sup>23</sup>、R<sup>39</sup>及 R<sup>42</sup>各獨立地為氫、烷基、被取代的烷  
 基、環烷基、被取代的環烷基、雜環基、被取代的雜  
 環基、芳基、取代的芳基、雜芳基、被取代的雜芳基、  
 甲醯基、醯基、羧烷基、羧芳基、醯胺基、脒基、磺  
 醯基或磺醯胺基；

R<sup>24</sup>和 R<sup>25</sup>各獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-烷基、被取代的  
 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-烷基、R<sup>AA</sup>，其中，R<sup>AA</sup>為胺基酸的側鏈，或者，  
 R<sup>24</sup>和 R<sup>25</sup>一起形成視需要包含 1 個以上選自由 O、S 及  
 N 所構成群組中之雜原子之 3-至 12-員環狀環；或者，  
 R<sup>24</sup>和 R<sup>25</sup>其中一個為羥基、烷氧基、芳氧基、胺基、巯  
 基、胺基甲醯基、脒基、脲基或胍基，另一個為氫、

$C_1$ - $C_{10}$ -烷基或被取代的  $C_1$ - $C_{10}$ -烷基，當  $R^{24}$  和  $R^{25}$  鍵結之碳還鍵結於另一雜原子之情況除外；

$R^{26}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{35}$  及  $R^{38}$  各視需要存在，存在時係取代所標明之環上的 1 個以上的氫原子，且係各獨立地選自由鹵素、三氟甲基、烷基、被取代的烷基、環烷基、被取代的環烷基、雜環基、被取代的雜環基、芳基、被取代的芳基、雜芳基、被取代的雜芳基、羥基、烷氧基、芳氧基、胺基、甲醯基、醯基、羧基、羧烷基、羧芳基、醯胺基、胺基甲醯基、胍基、脲基、脒基、氰基、硝基、巯基、亞磺醯基、磺醯基及磺醯胺基所構成之群組；

$R^{27}$  視需要存在，存在時係取代所標明之環上的 1 個以上的氫原子，且係各獨立地選自由烷基、被取代的烷基、環烷基、被取代的環烷基、雜環基、被取代的雜環基、芳基、被取代的芳基、雜芳基、被取代的雜芳基、羥基、烷氧基、芳氧基、側氧基、胺基、甲醯基、醯基、羧基、羧烷基、羧芳基、醯胺基、胺基甲醯基、胍基、脲基、脒基、巯基、亞磺醯基、磺醯基及磺醯胺基所構成之群組；

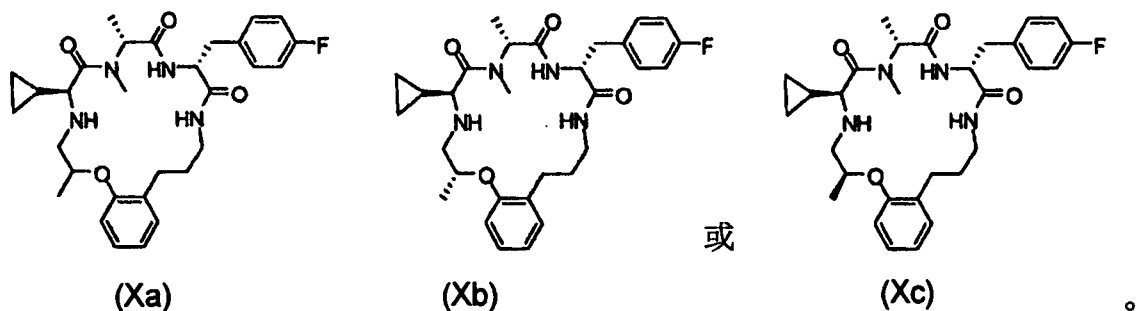
$R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{36}$  及  $R^{37}$  各視需要存在，環中它們所鍵結之碳原子沒有雙鍵時，2 個基團視需要存在，存在時其係各取代存在於環中的 1 個氫，或者，環中它們所鍵結之碳原子沒有雙鍵時，其係取代環上的 2 個氫原子中的 1 或 2 個，且係各獨立地選自

由烷基、被取代的烷基、環烷基、被取代的環烷基、雜環基、被取代的雜環基、芳基、被取代的芳基、雜芳基、被取代的雜芳基、羥基、烷氧基、芳氧基、側氧基、胺基、甲醯基、醯基、羧基、羧烷基、羧芳基、醯胺基、胺基甲醯基、胍基、脲基、脒基、巯基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺基及只有雙鍵存在時鹵素所構成之群組，並且

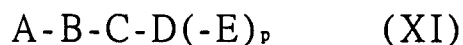
$R^{40}$  和  $R^{41}$  各獨立地為氫、 $C_1$ - $C_{10}$ -烷基、被取代的  $C_1$ - $C_{10}$ -烷基、如上所定義之  $R^{AA}$ ，或者， $R^{40}$  和  $R^{41}$  一起形成環中視需要包含 1 個以上選自由 O、S 及 N 所構成群組中之雜原子之 3-至 12-員環狀環，其中，該環視需要被如上定義之  $R^8$  取代，或者， $R^{40}$  和  $R^{41}$  其中一個為羥基、烷氧基、芳氧基、胺基、巯基、胺基甲醯基、脒基、脲基或胍基，另一個為氫、 $C_1$ - $C_{10}$ -烷基或被取代的  $C_1$ - $C_{10}$ -烷基， $R^{40}$  和  $R^{41}$  鍵結之碳還鍵結於另一雜原子之情況除外；

條件是，T 不是胺基酸殘基、二肽片段、三肽片段或包含標準胺基酸之更高階的肽片段。

12. 如申請專利範圍第 11 項所述之用途，其中，該化合物選自下述化學式 (Xa)、(Xb) 及 (Xc) 的化合物：



13. 一種選自由化學式(XI)的化合物、該化合物的外消旋-非對映異構物混合物、及光學異構物、及其等藥學上可接受的鹽以及前藥所構成群組中之一種以上物質之用途，係用於製備治療人或動物的胃酸缺乏症之藥物，



式中：

p 為 0 或 1；

A 為氫或  $R^1-(CH_2)_q-(X)_r-(CH_2)_s-CO-$ ，其中，

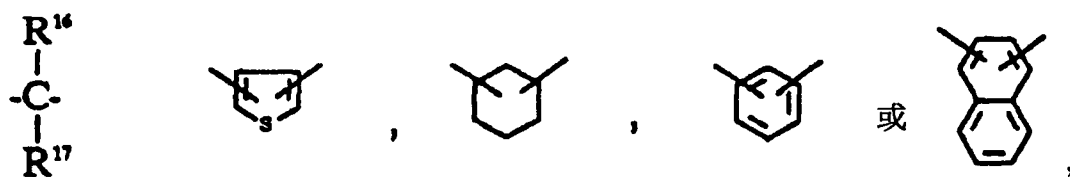
q 為 0 或 1 至 5 的整數；

r 為 0 或 1；

s 為 0 或 1 至 5 的整數；

$R^1$  為氫、咪唑基、胍基、N-哌啶基、N-嗎啉基、N-哌啶基或  $N(R^2)-R^3$ ，其中， $R^2$  和  $R^3$  各獨立地為氫或視需要被 1 個以上的羥基、吡啶基或呋喃基取代之  $C_1-C_{10}$ -烷基；並且

當 r 為 1 時，X 為  $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、



其中， $R^{16}$  和  $R^{17}$  各獨立地為氫或  $C_1-C_{10}$ -烷基；

B 為  $(G)_t-(H)_u$ ，其中，

t 為 0 或 1；

u 為 0 或 1；

G 和 H 為選自由天然的 L-胺基酸或其相應的 D-異

構物及非天然胺基酸如 1,4-二胺基丁酸、胺基-異丁酸、1,3-二胺基丙酸、4-胺基苯基丙胺酸、3-吡啶基丙胺酸、1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸、1,2,3,4-四氫降哈爾滿-3-羧酸 (1,2,3,4-tetrahydronorharman-3-carboxylic acid)、N-甲基鄰胺基苯甲酸、鄰胺基苯甲酸、N-苄基甘胺酸、3-胺基-3-甲基苯甲酸、3-胺基-3-甲基丁酸、肌胺酸、六氫菸鹼酸或異六氫菸鹼酸所構成群組之胺基酸殘基；

以及其中，當 t 和 u 均為 1 時，G 與 H 之間的醯胺鍵視需要被  $Y-NR^{18}$ -取代，其中，Y 為  $-CO-$  或  $-CH_2-$ ， $R^{18}$  為氫、 $C_1-C_{10}$ -烷基或低級芳烷基；

C 為化學式  $-NH-CH((CH_2)_w-R^4)-CO-$  的 D-胺基酸殘基，其中，w 為 0、1 或 2；並且

$R^4$  選自由



所構成之群組，其各視需要被鹵素、 $C_1-C_{10}$ -烷基、 $C_1-C_{10}$ -烷氧基、 $C_1-C_{10}$ -烷胺基、胺基或羥基取代；

當 p 為 1 時，D 為化學式  $-NH-CH((CH_2)_k-R^5)-CO-$  的 D-胺基酸殘基，或者，p 為 0 時，D 為  $-NH-CH((CH_2)_l-R^5)-CH_2-R^6$  或  $-NH-CH((CH_2)_m-R^5)-CO-R^6$ ，其中，

k 為 0、1 或 2；

l 為 0、1 或 2；

m 為 0、1 或 2；

R<sup>5</sup> 選自由

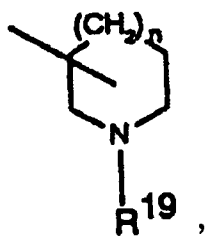


所構成之群組，其各視需要被鹵素、烷基、烷氧基胺基或羥基取代；並且

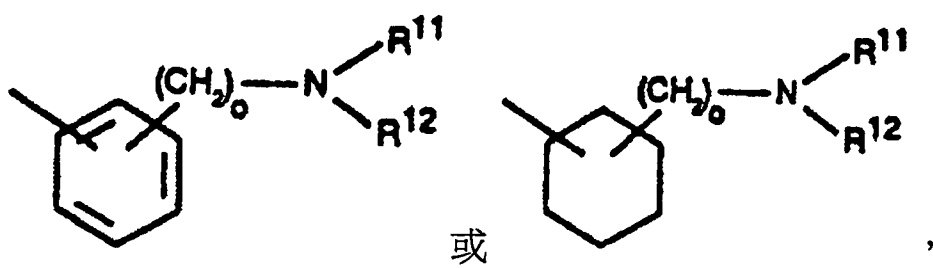
R<sup>6</sup> 為 N-哌啶基、N-嗎啉基、N-哌啶基、-OH 或 -N(R<sup>7</sup>)-R<sup>8</sup>，其中，R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 各獨立地為氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-烷基；

當 p 為 1 時，E 為 -NH-CH(R<sup>10</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-R<sup>9</sup>，其中，v 為 0 或 1 至 8 的整數；

R<sup>9</sup> 為氫、咪唑基、胍基、N-哌啶基、N-嗎啉基、N-哌啶基、

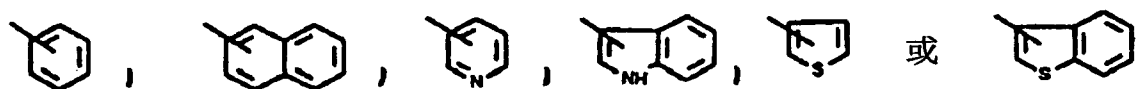


其中，n 為 0、1 或 2，R<sup>19</sup> 為氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-烷基、



其中，o 為 1 至 3 的整數；或

N(R<sup>11</sup>)-R<sup>12</sup>，其中，R<sup>11</sup> 和 R<sup>12</sup> 各獨立地為氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-烷基，或



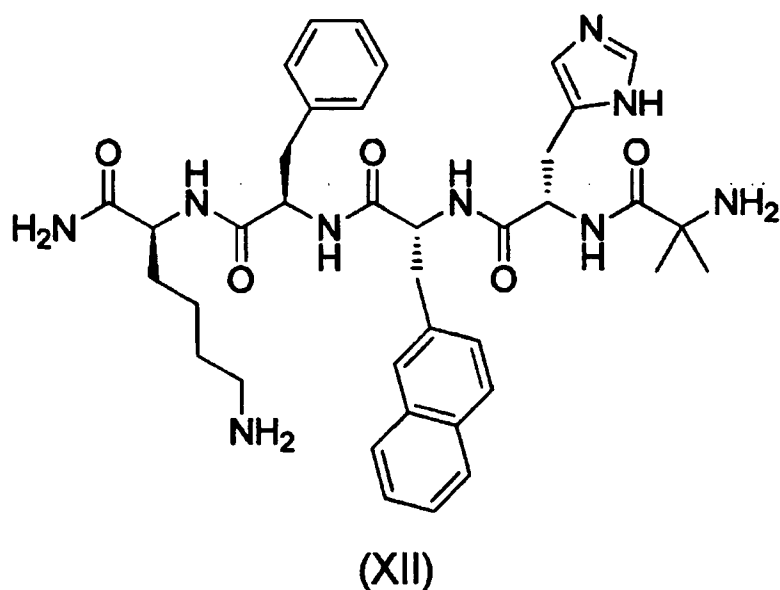
，其各視需要被鹵素、烷基、烷氧基、胺基、烷胺基、羥基、或由胺基和從吡喃六碳糖或吡喃六碳糖基-吡喃六碳糖消除氫而形成之殘基所生成之阿瑪多立重排 (Amadori rearrangement) 產物取代；及

當  $p$  為 1 時， $R^{10}$  選自由  $-H$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2-R^{13}$ 、 $-CO-R^{13}$  或  $-CH_2-OH$  所構成之群組，其中，

$R^{13}$  為  $N$ -哌啶基、 $N$ -嗎啉基、 $N$ -哌啶基、 $-OH$  或  $-N(R^{14})-R^{15}$ ，其中， $R^{14}$  和  $R^{15}$  各獨立地為氫或  $C_1-C_{10}$ -烷基；

$B$  與  $C$  之間的醯胺鍵，或者當  $t$  和  $u$  均為 0 時  $A$  與  $C$  之間的醯胺鍵視需要被  $R^{18}$  或  $Y-NR^{18}$ -取代，其中， $Y$  為  $-CO-$  或  $-CH_2-$ ， $R^{18}$  為氫、 $C_1-C_{10}$ -烷基或低級芳烷基，或者，當  $p$  為 1 時  $D$  與  $E$  之間的醯胺鍵視需要被  $Y-NR^{18}$ -取代，其中， $Y$  和  $R^{18}$  如上所定義。

14. 如申請專利範圍第 13 項所述之用途，其中，該化合物為以下化學式(XII)的化合物：



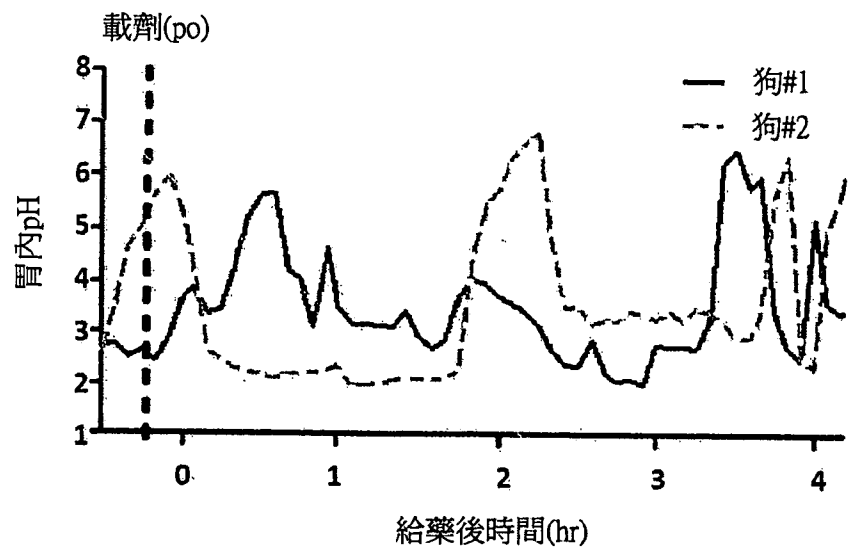
15. 如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項所述之用途，其中，該化合物的分子量小於 800。
16. 如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項所述之用途，其中，該胃酸缺乏症係伴隨老化過程之年齡-相關胃酸缺乏症；慢性胃炎-相關胃酸缺乏症；伴隨貧血症狀之貧血性胃酸缺乏症；部份胃切除術-相關胃酸缺乏症；鈣吸收-相關胃酸缺乏症；維生素 D 吸收-相關胃酸缺乏症；降鈣素合成-相關胃酸缺乏症；及藥物-誘發的胃酸缺乏症。
17. 一種申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項定義之化合物或其藥學上可接受的鹽的用途，其係與一種以上的第 2 活性劑組合使用。
18. 如申請專利範圍第 17 項所述之用途，其中，該第 2 活性劑選自以下成份中的任意一種：
  - (i)組織胺  $H_2$  受體拮抗劑、(ii)質子幫浦抑制劑、(iii)口服制酸劑混合物、(iv)黏膜保護劑、(v)抗胃潰瘍劑、

(vi)5-HT<sub>3</sub> 拮抗劑、(vii)5-HT<sub>4</sub> 促效劑、(viii)緩瀉藥、  
 (ix)GABAB 促效劑、(x)GABAB 拮抗劑、(xi)鈣通道阻斷  
 劑、(xii)多巴胺拮抗劑、(xiii)速激肽(NK)拮抗劑、(xiv)  
 幽門螺桿菌感染劑、(xv)一氧化氮合成酶抑制劑、(xvi)  
 辣椒素受體 1 拮抗劑、(xvii)毒蕈鹼受體拮抗劑、(xviii)  
 調鈣素拮抗劑、(xix)鉀通道促效劑、(xx) $\beta$ -1 促效劑、  
 (xxi) $\beta$ -2 促效劑、(xxii) $\beta$  促效劑、(xxiii) $\alpha$  2 促效劑、  
 (xxiv)內皮素 A 拮抗劑、(xxv)類鴉片  $\mu$  促效劑、(xxvi)  
 類鴉片  $\mu$  拮抗劑、(xxvii)腸動素促效劑、(xxviii)飢餓  
 素促效劑、(xxix)AChE 釋放興奮劑、(xxx) CCK-B 拮抗  
 劑、(xxxi)升糖素拮抗劑、(xxxii)必倍西林  
 (piperacillin)、鹽酸侖胺西林(lenampicillin)、四環黴素、  
 硝基甲嘧啶乙醇(metronidazole)、檸檬酸鉍與鹼式水楊  
 酸鉍、(xxxiii)升糖素-類肽-1(GLP-1)拮抗劑、(xxxiv)小  
 電導鈣激活鉀通道 3(SK-3)拮抗劑、(xxxv) mGluR5 拮抗  
 劑、(xxxvi)5-HT<sub>3</sub> 促效劑、(xxxvii)mGluR8 促效劑、  
 (xxxviii)化療劑、(xxxix)免疫治療劑、(xL)惡病質用藥  
 物、(xLi)利尿劑、及(xLii)抗抑鬱藥。

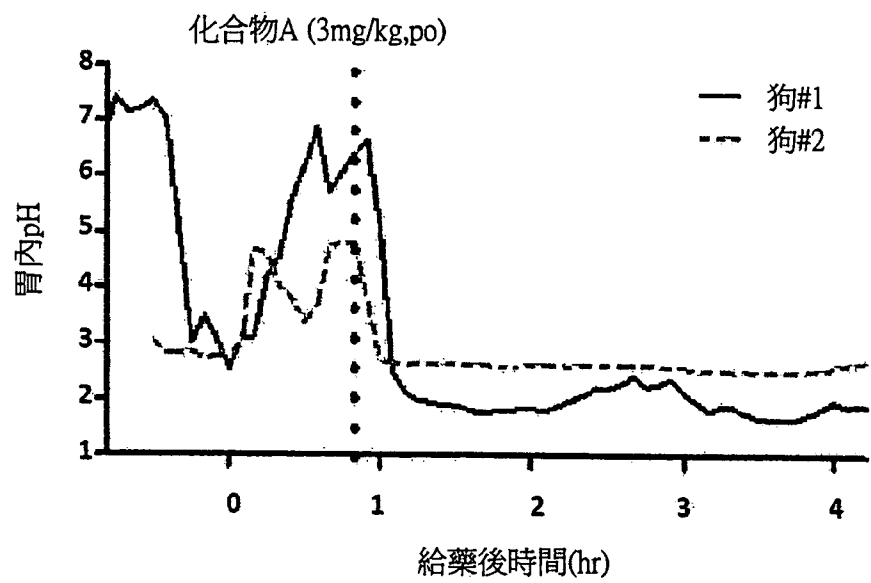
19. 一種胃酸缺乏症的治療方法，該方法包括將有效量的  
 申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項定義之化合物或其  
 藥學上可接受的鹽給藥於人或動物。
20. 一種用於治療胃酸缺乏症之藥物組成物，該藥物組成  
 物包含申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項定義之化合  
 物或其藥學上可接受的鹽。

21. 一種用於治療胃酸缺乏症之套組，該套組包含申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項定義之化合物或其藥學上可接受的鹽。
22. 如申請專利範圍第 21 項所述之套組，該套組包含申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項定義之化合物或其藥學上可接受的鹽、至少一種第 2 活性劑及容器。
23. 一種商業用包裝，該包裝包含含有申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項定義之化合物或其藥學上可接受的鹽之藥物組成物及與該藥物組成物相關的記載事項，該記載事項係說明該藥物組成物可以或者應當用於治療胃酸缺乏症。

圖式



第1圖



第2圖