

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和3年2月25日(2021.2.25)

【公表番号】特表2020-505333(P2020-505333A)

【公表日】令和2年2月20日(2020.2.20)

【年通号数】公開・登録公報2020-007

【出願番号】特願2019-537134(P2019-537134)

【国際特許分類】

C 07 D	217/14	(2006.01)
A 61 K	31/4725	(2006.01)
C 07 D	401/14	(2006.01)
A 61 K	47/55	(2017.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
A 61 P	1/00	(2006.01)
A 61 P	1/10	(2006.01)
A 61 P	1/12	(2006.01)
A 61 P	1/04	(2006.01)
A 61 P	3/00	(2006.01)
A 61 P	13/12	(2006.01)
A 61 P	9/00	(2006.01)
A 61 P	9/04	(2006.01)
A 61 P	9/12	(2006.01)
A 61 P	1/16	(2006.01)
A 61 P	37/08	(2006.01)
A 61 P	3/10	(2006.01)
A 61 P	25/00	(2006.01)
A 61 P	29/00	(2006.01)
A 61 P	19/02	(2006.01)
A 61 P	17/02	(2006.01)
A 61 P	17/14	(2006.01)
A 61 P	17/00	(2006.01)
A 61 P	17/04	(2006.01)
A 61 P	9/08	(2006.01)
A 61 P	25/18	(2006.01)
A 61 P	5/18	(2006.01)
A 61 P	25/32	(2006.01)

【F I】

C 07 D	217/14	C S P
A 61 K	31/4725	
C 07 D	401/14	
A 61 K	47/55	
A 61 P	43/00	1 0 5
A 61 P	1/00	
A 61 P	1/10	
A 61 P	1/12	
A 61 P	1/04	
A 61 P	3/00	
A 61 P	13/12	
A 61 P	9/00	

A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	1 0 1
A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	17/14
A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	17/04
A 6 1 P	9/08
A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	5/18
A 6 1 P	25/32

【手続補正書】

【提出日】令和3年1月12日(2021.1.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

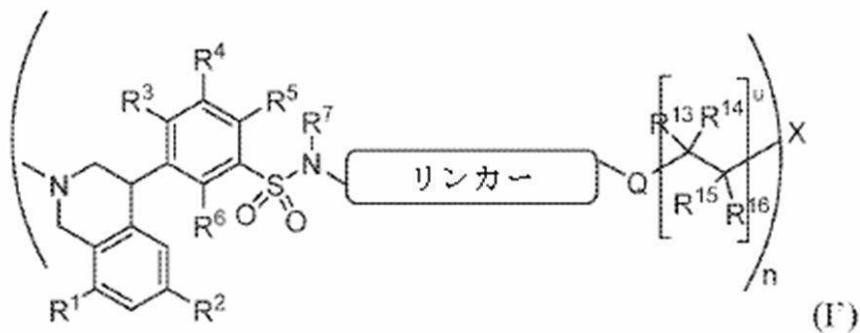
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I'の化合物：

【化97】



(I)

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、もしくは互変異性体

[式中]

Qは、結合または-NHCO(O)NH-であり；Xは、結合、NH、CR¹CR²、CR¹、C、または-NHCO(O)NH-であり；nは、2～4の整数であり；uは、0～2の整数であり；R¹及びR²は、独立に、ハロゲン、OH、CN、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ア

ルコキシ、C₁ ~ C₆ハロアルキル、C₁ ~ C₆ハロアルコキシ、または-C(O)NR⁹R¹⁰であり；

R³、R⁴、R⁵、及びR⁶は、独立に、H、ハロゲン、OH、CN、-NO₂、C₁ ~ C₆アルキル、C₂ ~ C₆アルケニル、C₄ ~ C₈シクロアルケニル、C₂ ~ C₆アルキニル、C₃ ~ C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、N、S、P及びOからなる群から選択される1 ~ 5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリール、-SR⁹、-OR⁹、-NHR⁹、-NR⁹R¹⁰、-S(O)₂N(R⁹)₂、-S(O)₂R⁹、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-NR⁹S(O)₂R¹⁰、-S(O)R⁹、-S(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸S(O)R⁹であり；

R⁷は、出現するごとに独立に、H、C₁ ~ C₆アルキル、またはC₁ ~ C₆ハロアルキルであり；

R⁸は、出現するごとに独立に、結合、H、C₁ ~ C₆アルキル、C₄ ~ C₈シクロアルケニル、C₃ ~ C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、各シクロアルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1個または複数のR¹⁷で任意選択で置換されているか；または

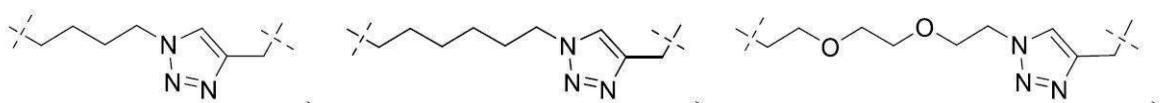
R⁷及びR⁸は、それらが結合している原子と一緒に組み合わさって、出現するごとに独立に、N、S、P及びOからなる群から選択される1 ~ 5個のヘテロ原子を含有するヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成していてよく、ここで、各ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、1個または複数のR¹⁷で任意選択で置換されており；

R⁹及びR¹⁰は、独立に、H、C₁ ~ C₆アルキル、C₂ ~ C₆アルケニル、C₄ ~ C₈シクロアルケニル、C₂ ~ C₆アルキニル、C₃ ~ C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはN、S、P及びOからなる群から選択される1 ~ 5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリールであり；

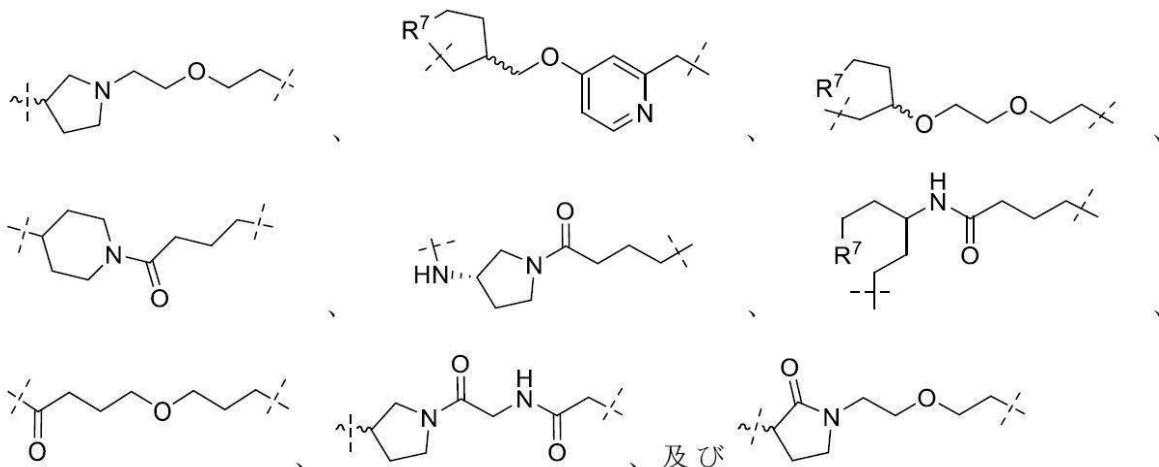
R¹³、R¹⁴、R¹⁵、及びR¹⁶は、出現するごとに独立に、H、OH、NH₂、CN、またはC₁ ~ C₃アルキルであり、ここで、前記アルキルは、1個または複数のR¹⁷で任意選択で置換されており；

R¹⁷は、出現するごとに独立に、H、OH、NH₂、オキソ、C₁ ~ C₆アルキル、C₁ ~ C₆ハロアルキル、またはC₁ ~ C₆アルコキシであり；

リンカーは、
【化100】



【化101】



からなる群から選択されるが；

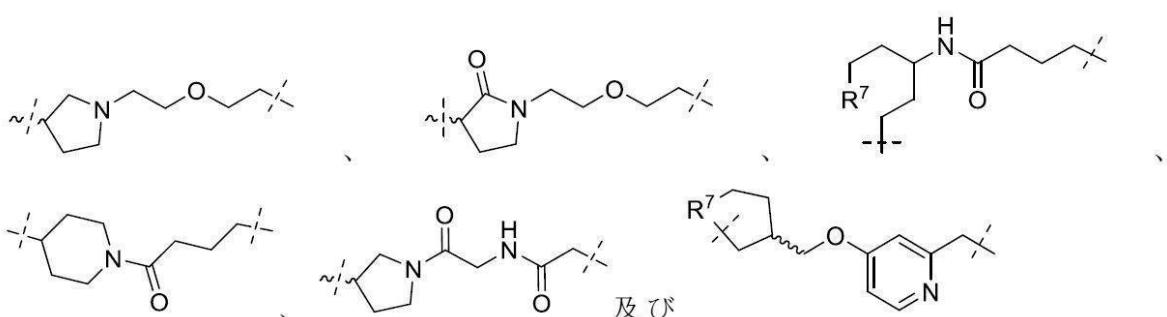
ただし：

- (1) X が結合、O、またはCR¹CR²である場合、nは、2である；
- (2) nが3である場合、Xは、CR¹またはNHである；
- (3) nが4である場合、Xは、Cである；
- (4) このとき、QまたはXのうちの1個のみが-NHCO(OC)NH-である]。

【請求項2】

リンカーが、

【化102】



からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R¹及びR²が、C₁～C₆アルキル、CN、またはハロゲンである、請求項1～2のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項4】

R¹及びR²が、クロロである、請求項1～2のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

R³、R⁴、R⁵、及びR⁶が、Hである、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

R³が、メチルまたはフルオロであり、R⁴、R⁵、及びR⁶が、Hである、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

R⁵が、メチルであり、R³、R⁴、及びR⁶が、Hである、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

Qが、-NHCO(NH)-である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

Qが、結合であり、Xが、-NHCO(NH)-である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

R¹～R³、R¹～R⁴、R¹～R⁵、及びR¹～R⁶が、Hである、あるいはR¹～R³及びR¹～R⁵が、Hであり、R¹～R⁴及びR¹～R⁶が、OHである、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

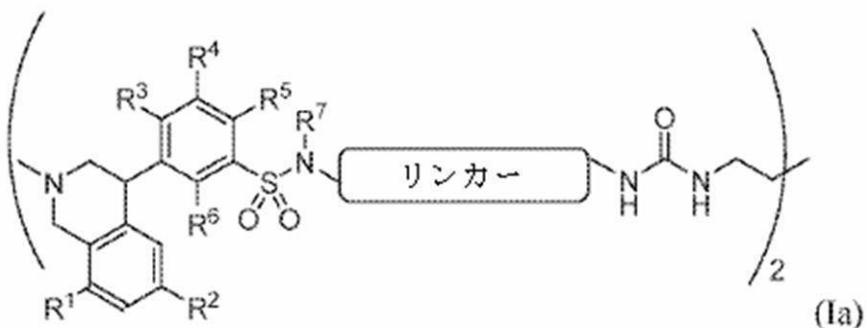
【請求項11】

nが、2である、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項12】

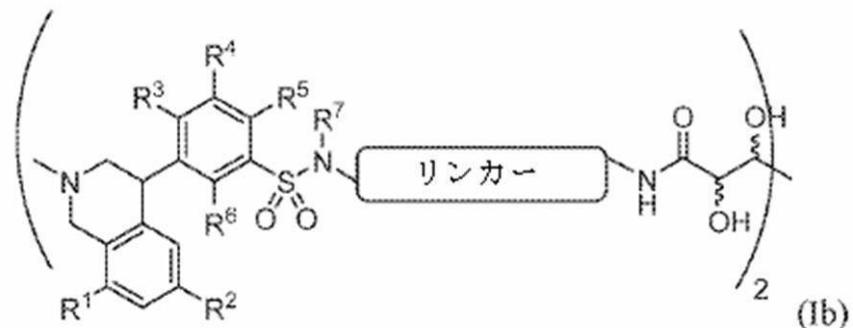
式：

【化103】



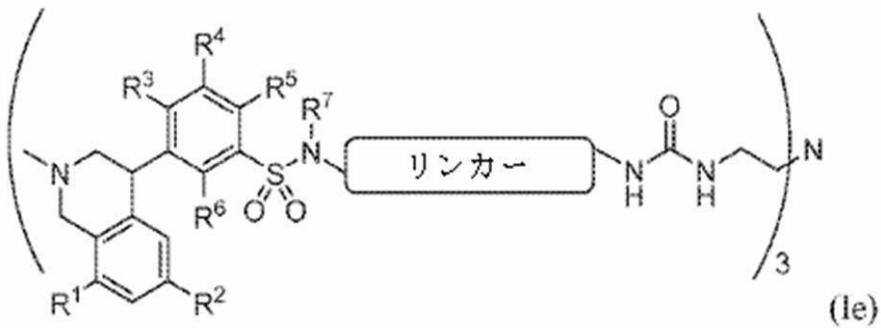
または

【化104】



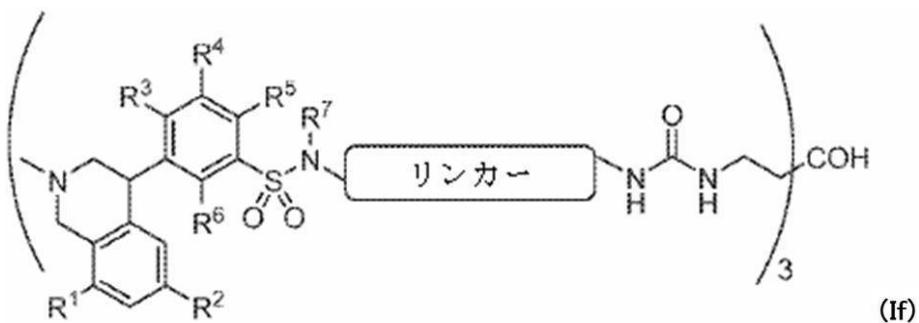
または

【化107】

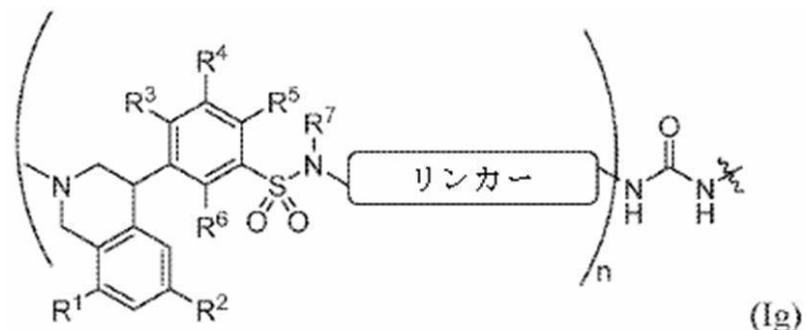


または

【化108】

または

【化109】



を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

下記から選択される、請求項1に記載の化合物：

N, N'-(10, 17-ジオキソ-3, 6, 21, 24-テトラオキサ-9, 11, 16, 18-テトラアザヘキサコサン-1, 26-ジイル)ビス[3-(6-クロロ-2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド]；

N, N'-(10, 17-ジオキソ-3, 6, 21, 24-テトラオキサ-9, 11, 16, 18-テトラアザヘキサコサン-1, 26-ジイル)ビス[3-(6-クロロ-8-シアノ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド]；

N, N'-(10, 17-ジオキソ-3, 6, 21, 24-テトラオキサ-9, 11, 16, 18-テトラアザヘキサコサン-1, 26-ジイル)ビス[3-(6, 8-ジクロロ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド]；

N, N'-(10, 17-ジオキソ-3, 6, 21, 24-テトラオキサ-9, 11, 16, 18-テトラアザヘキサコサン-1, 26-ジイル)ビス[3-(6-クロロ-2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド]；

N, N'-(10, 17-ジオキソ-3, 6, 21, 24-テトラオキサ-9, 11, 16, 18-テトラアザヘキサコサン-1, 26-ジイル)ビス[3-(6-クロロ-8-シアノ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド]；

N, N'-(10, 17-ジオキソ-3, 6, 21, 24-テトラオキサ-9, 11, 16, 18-テトラアザヘキサコサン-1, 26-ジイル)ビス[5-(6, 8-ジクロロ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド]；

N, N' - (10, 17 - ジオキソ - 3, 6, 21, 24 - テトラオキサ - 9, 11, 1
6, 18 - テトラアザヘキサコサン - 1, 26 - ジイル) ビス [5 - (6 - クロ口 - 2,
8 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチルベ
ンゼンスルホニアミド] ;

N, N' - (10, 17 - ジオキソ - 3, 6, 21, 24 - テトラオキサ - 9, 11, 16, 18 - テトラアザヘキサコサン - 1, 26 - ジイル) ビス (5 - (6 - クロロ - 8 - シアノ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチルベンゼンスルホニアミド) ;

N, N' - (10, 17 - ジオキソ - 3, 6, 21, 24 - テトラオキサ - 9, 11, 1
6, 18 - テトラアザヘキサコサン - 1, 26 - ジイル) ビス [3 - (6, 8 - ジクロロ
- 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 4 - フルオロ
ベンゼンスルホンアミド] ;

N, N' - (10, 17-ジオキソ-3, 6, 21, 24-テトラオキサ-9, 11, 16, 18-テトラアザヘキサコサン-1, 26-ジイル) ビス[3-(6-クロロ-2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)-4-フルオロベンゼンスルホンアミド;

N, N' - (10, 17-ジオキソ-3, 6, 21, 24-テトラオキサ-9, 11, 16, 18-テトラアザヘキサコサン-1, 26-ジイル)ビス[3-(6-クロロ-8-シアノ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)-4-フルオロベンゼンスルホニアミド]；

N, N' - [(3 S, 3' S) - (7, 14 - ジオキソ - 3, 18 - ジオキサ - 6, 8, 13, 15 - テトラアザイコサン - 1, 20 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1, 3 - ジイル)] ビス [3 - (6, 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) ベンゼンスルホニアミド] ;

N, N' - [(3 S, 3' S) - (7, 14 - ジオキソ - 3, 18 - ジオキサ - 6, 8, 13, 15 - テトラアザイコサン - 1, 20 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1, 3 - ジイル)] ビス [3 - (6 - クロロ - 2, 8 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) ベンゼンスルホニアミド] ;

N, N' - [(3 S, 3' S) - (7, 14 - ジオキソ - 3, 18 - ジオキサ - 6, 8, 13, 15 - テトラアザイコサン - 1, 20 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1, 3 - ジイル)] ビス [3 - (6 - クロロ - 8 - シアノ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド] ;

N, N' - [(3 S, 3' S) - (7, 14 - ジオキソ - 3, 18 - ジオキサ - 6, 8, 13, 15 - テトラアザイコサン - 1, 20 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1, 3 - ジイル)] ビス [3 - (6, 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 4 - メチルベンゼンスルホニアミド] ;

N, N' - [(3 S, 3' S) - (7, 14 - ジオキソ - 3, 18 - ジオキサ - 6, 8, 13, 15 - テトラアザイコサン - 1, 20 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1, 3 - ジイル)] ビス [3 - (6 - クロロ - 2, 8 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 4 - メチルベンゼンスルホニアミド] :

N, N' - [(3 S, 3' S) - (7, 14 - ジオキソ - 3, 18 - ジオキサ - 6, 8, 13, 15 - テトラアザイコサン - 1, 20 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1, 3 - ジイル)] ビス [3 - (6 - クロロ - 8 - シアノ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 4 - メチルベンゼンスルホニアミド] :

N, N' - [(3 S, 3 ' S) - (7, 1 4 - ジオキソ - 3, 1 8 - ジオキサ - 6, 8,
1 3, 1 5 - テトラアザイコサン - 1, 2 0 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1, 3 - ジイ
ル)] ビス [5 - (6, 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソ
キノリン - 4 - イル) - 2 - メチルベンゼンスルホニアミド] :

N , N' - [(3 S , 3' S) - (7 , 14 - ジオキソ - 3 , 18 - ジオキサ - 6 , 8 ,
13 - 15 - テトラアザイコサン - 1 - 20 - ジイル) ピス (ピロリジン - 1 - 3 - ジイ

N , N ' - [(3 R , 3 ' R) - (7 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 8 - ジオキサ - 6 , 8 , 1 3 , 1 5 - テトラアザイコサン - 1 , 2 0 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1 , 3 - ジイル)] ビス [5 - (6 - クロロ - 8 - シアノ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド] ;

N , N ' - [(3 R , 3 ' R) - (7 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 8 - ジオキサ - 6 , 8 , 1 3 , 1 5 - テトラアザイコサン - 1 , 2 0 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1 , 3 - ジイル)] ビス [3 - (6 , 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 4 - フルオロベンゼンスルホンアミド] ;

N , N ' - [(3 R , 3 ' R) - (7 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 8 - ジオキサ - 6 , 8 , 1 3 , 1 5 - テトラアザイコサン - 1 , 2 0 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1 , 3 - ジイル)] ビス [3 - (6 - クロロ - 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 4 - フルオロベンゼンスルホンアミド] ;

N , N ' - [(3 R , 3 ' R) - (7 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 8 - ジオキサ - 6 , 8 , 1 3 , 1 5 - テトラアザイコサン - 1 , 2 0 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1 , 3 - ジイル)] ビス [3 - (6 - クロロ - 8 - シアノ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 4 - フルオロベンゼンスルホンアミド] ;

N , N ' - [(7 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 8 - ジオキサ - 6 , 8 , 1 3 , 1 5 - テトラアザイコサン - 1 , 2 0 - ジイル) ビス (ピペリジン - 1 , 4 - ジイル)] ビス [3 - (6 - クロロ - 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド] ;

N , N ' - [(7 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 8 - ジオキサ - 6 , 8 , 1 3 , 1 5 - テトラアザイコサン - 1 , 2 0 - ジイル) ビス (ピペリジン - 1 , 4 - ジイル)] ビス [3 - (6 - クロロ - 8 - シアノ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド] ;

1 , 1 ' - [(3 R , 3 ' R) - (7 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 8 - ジオキサ - 6 , 8 , 1 3 , 1 5 - テトラアザイコサン - 1 , 2 0 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1 , 3 - ジイル)] ビス [N - ([3 - (6 - クロロ - 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) フェニル] スルホニル) ホルムアミド] ;

1 , 1 ' - [(3 R , 3 ' R) - (7 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 8 - ジオキサ - 6 , 8 , 1 3 , 1 5 - テトラアザイコサン - 1 , 2 0 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1 , 3 - ジイル)] ビス [N - ([3 - (6 - クロロ - 8 - シアノ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) フェニル] スルホニル) ホルムアミド] ;

1 , 1 ' - (5 , 1 2 - ジオキソ - 4 , 6 , 1 1 , 1 3 - テトラアザヘキサデカン - 1 , 1 6 - ジイル) ビス [N - ([3 - (6 , 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) フェニル] スルホニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド] ;

1 , 1 ' - (5 , 1 2 - ジオキソ - 4 , 6 , 1 1 , 1 3 - テトラアザヘキサデカン - 1 , 1 6 - ジイル) ビス [N - ([3 - (6 , 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) フェニル] スルホニル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド] ;

N ¹ , N ¹ ₈ - ビス ([3 - (6 , 8 - ジクロロ - 2 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) フェニル] スルホニル) - 6 , 1 3 - ジオキソ - 5 , 7 , 1 2 , 1 4 - テトラアザオクタデカンジアミド ;

N , N ' - [(3 S , 3 ' S) - (6 , 1 3 - ジオキソ - 5 , 7 , 1 2 , 1 4 - テトラアザオクタデカンジオイル) ビス (ピロリジン - 1 , 3 - ジイル)] ビス [3 - (6 - クロロ - 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド] ;

N , N ' - [(3 S , 3 ' S) - (6 , 1 3 - ジオキソ - 5 , 7 , 1 2 , 1 4 - テトラアザオクタデカンジオイル) ビス (ピロリジン - 1 , 3 - ジイル)] ビス [3 - (6 - クロロ - 8 - シアノ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル)

ベンゼンスルホンアミド] ;

1 - [2 - [(1 - [(3 - [(S) - 6 , 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル] フェニル) スルホニル] ピペリジン - 4 - イル) オキシ] エトキシ) エチル] - 3 - [4 - (3 - [2 - (2 - [(1 - [(3 - [(S) - 6 , 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル] フェニル) スルホニル] ピペリジン - 4 - イル) オキシ] エトキシ) エチル] ウレイド) ブチル] 尿素 ;

1 - (2 - (2 - (((R) - 1 - ((3 - ((S) - 6 , 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) エトキシ) エチル) - 3 - (4 - (3 - (2 - (2 - (((R) - 1 - ((3 - ((S) - 6 , 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) エトキシ) ウレイド) ブチル) 尿素 ;

1 - (2 - [2 - ([(S) - 1 - [(3 - [(S) - 6 , 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル] フェニル) スルホニル] ピロリジン - 3 - イル) オキシ) エトキシ] エチル) - 3 - (4 - [3 - (2 - [2 - ([(S) - 1 - [(3 - [(S) - 6 , 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル] フェニル) スルホニル] ピロリジン - 3 - イル) オキシ) エトキシ] エチル) ウレイド) ブチル) 尿素 ;

3 - [(S) - 6 , 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル] - N - [(3 R , 2 8 R) - 2 8 - [(3 - [(S) - 6 , 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル] フェニル) スルホンアミド] - 2 , 2 9 - ジメチル - 1 2 , 1 9 - ジオキソ - 5 , 8 , 2 3 , 2 6 - テトラオキサ - 1 1 , 1 3 , 1 8 , 2 0 - テトラアザトリアコンタン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

N , N ' - (1 0 - オキソ - 3 , 6 , 1 4 , 1 7 - テトラオキサ - 9 , 1 1 - ジアザノナデカン - 1 , 1 9 - ジイル) ビス [3 - (6 , 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド] ;

N , N ' - [(3 S , 3 ' S) - (7 - オキソ - 3 , 1 1 - ジオキサ - 6 , 8 - ジアザトリデカン - 1 , 1 3 - ジイル] ビス [ピロリジン - 1 , 3 - ジイル)) ビス (3 - (6 , 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド] ;

N ¹ , N ¹ ⁸ - ビス (1 - [(3 - [(S) - 6 , 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル] フェニル) スルホニル] ピペリジン - 4 - イル) - 6 , 1 3 - ジオキソ - 5 , 7 , 1 2 , 1 4 - テトラアザオクタデカンジアミド ;

N ¹ , N ¹ ⁸ - ビス (1 - [(3 - [(S) - 6 - クロロ - 8 - シアノ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル] フェニル) スルホニル] ピペリジン - 4 - イル) - 6 , 1 3 - ジオキソ - 5 , 7 , 1 2 , 1 4 - テトラアザオクタデカンジアミド ;

N ¹ , N ¹ ⁸ - ビス (1 - [(3 - [(S) - 6 - クロロ - 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル] フェニル) スルホニル] ピペリジン - 4 - イル) - 6 , 1 3 - ジオキソ - 5 , 7 , 1 2 , 1 4 - テトラアザオクタデカンジアミド ;

3 - [2 - (2 - { 2 - [5 - (6 - クロロ - 8 - シアノ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド] エトキシ } エトキシ) エチル] - 1 - [4 - ({ [2 - (2 - { 2 - [5 - (6 - クロロ - 8 - シアノ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド] エトキシ } エトキシ) エチル] カルバモイル } アミノ) ブチル] 尿素 ;

3 - (2 - { 2 - [(3 S) - 3 - [5 - (6 - クロロ - 8 - シアノ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド] ピロリジン - 1 - イル] エトキシ } エチル) - 1 - (4 - { [(2 - { 2 - [(3 S) - 3 - [5 - (6 - クロロ - 8 - シアノ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド] ピロリジン - 1 - イル] エトキシ } エチル) カルバモイル] アミノ } ブチル) 尿素 ;
 3 - [2 - (2 - { 2 - [5 - (6 - クロロ - 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド] エトキシ } エトキシ) エチル] - 1 - [4 - { [2 - (2 - { 2 - [5 - (6 - クロロ - 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド] エトキシ } エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ } ブチル] 尿素 ;
 3 - (2 - { 2 - [(3 S) - 3 - [5 - (6 - クロロ - 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド] ピロリジン - 1 - イル] エトキシ } エチル) - 1 - (4 - { [(2 - { 2 - [(3 S) - 3 - [5 - (6 - クロロ - 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド] ピロリジン - 1 - イル] エトキシ } エチル) カルバモイル] アミノ } ブチル) 尿素 ;
 3 - (2 - { 2 - [(3 R) - 3 - [3 - (6 - クロロ - 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド] ピロリジン - 1 - イル] エトキシ } エチル) - 1 - (4 - { [(2 - { 2 - [(3 R) - 3 - [3 - (6 - クロロ - 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド] ピロリジン - 1 - イル] エトキシ } エチル) カルバモイル] アミノ } ブチル) 尿素。

【請求項 14】

高リン血症の処置における使用のための、請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、もしくは互変異性体を含む医薬組成物。

【請求項 15】

I B S - c の処置における使用のための、請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、もしくは互変異性体を含む医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0032

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0032】

別の態様では、体液貯留または塩分過負荷と関連する障害を処置するための方法を提供する。その方法は、それを必要とする哺乳類に、上述のとおりの化合物または医薬組成物の薬学的有効量を投与することを含む。本発明はさらに、ナトリウム及び水素イオンのNHE媒介性アンチポートを阻害し得る化合物を提供する。本発明の化合物の有効性・安全性プロファイルを他の既知のNHE-3阻害薬に対して改善することができる。加えて、本技術はまた、これに限定されないが、心不全(鬱血性心不全など)、慢性腎疾患、末期腎疾患、高血圧、本態性高血圧、原発性高血圧、食塩感受性高血圧、肝疾患、及びペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)ガンマアゴニスト誘導性体液貯留、胃腸運動障害、過敏性腸症候群、慢性便秘、慢性特発性便秘、囊胞性線維症患者で起こる慢性便秘、慢性腎疾患患者で起こる慢性便秘、骨粗鬆症患者で起こるカルシウム誘導性便秘、オピオイド誘導性便秘、機能性消化管障害、パーキンソン病、多発性硬化症、胃食道逆流疾

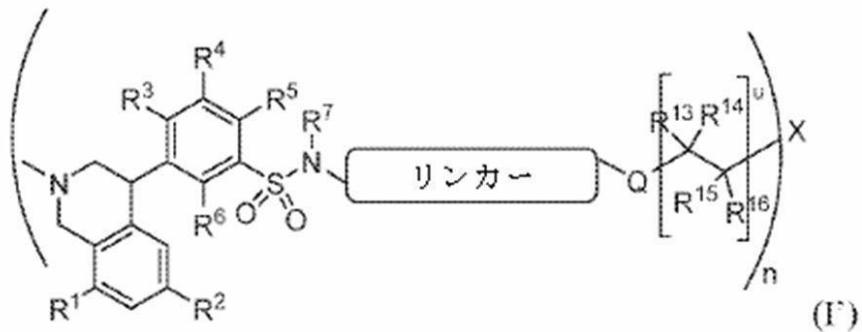
患、機能性胸やけ、消化不良、機能性消化不良、非潰瘍性消化不良、胃不全麻痺、慢性腸管偽性閉塞、クローン病、潰瘍性大腸炎及び炎症性腸症候群と称される関連疾患、結腸偽性閉塞、胃潰瘍、感染性下痢、がん（結腸直腸）、「リーキーガット症候群」、囊胞性線維症胃腸疾患、多臓器不全、顕微鏡的大腸炎、壊死性全腸炎、アレルギー・アトピー、食物アレルギー、感染（呼吸器）、急性炎症（例えば、敗血症、全身性炎症反応症候群）、慢性炎症（関節炎）、肥満誘導性代謝性疾患（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎、I型糖尿病、II型糖尿病、心臓血管疾患）、腎疾患、糖尿病性腎疾患、硬変、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪酸肝疾患、脂肪症、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、門脈高血圧、自己免疫疾患（例えば、1型糖尿病、セリアック続発性PTH、強直性脊椎炎、狼瘡、円形脱毛症、関節リウマチ、リウマチ性多発性筋痛、線維筋痛症、慢性疲労症候群、シェーベングレン症候群、白斑、甲状腺炎、脈管炎、蕁麻疹（じんま疹）、レイノー症候群）、統合失調症、自閉症スペクトラム障害、肝性脳症、小腸内細菌異常増殖、及び慢性アルコール中毒、続発性副甲状腺機能亢進症（PTH）、セリアック病、高リン血症などを含む、いくつかの異なる種類の疾患のために使用することができるという利点を有する。本技術の追加の特徴及び利点は、下の本発明の詳細な説明を読むことで、当業者には明らかとなる。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

（項目1）

式I'の化合物：

【化97】



(I)

またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、異性体、もしくは互変異性体

[式中]

リンカーは、 $-R^{1-3}- (CHR^{1-3})_p - [Y - (CH_2)_r]_s - Z - R^{1-3} - (CH_2)_t - Z -$ であり；

Qは、結合または $-NHCO(O)NH-$ であり；

Zは、出現するごとに独立に、結合、C(O)、または $-C(O)NH-$ であり；

Yは、出現するごとに独立に、O、S、NH、N(C₁~C₃アルキル)、または $-C(O)NH-$ であり；

Xは、結合、NH、CR¹⁻¹R¹⁻²、CR¹⁻¹、C、または $-NHCO(O)NH-$ であり；

nは、2~4の整数であり；

r及びpは、出現するごとに独立に、0~8の整数であり；

sは、0~4の整数であり；

tは、0~4の整数であり；

uは、0~2の整数であり；

R¹及びR²は、独立に、ハロゲン、OH、CN、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ア

ルコキシ、C₁ ~ C₆ハロアルキル、C₁ ~ C₆ハロアルコキシ、または-C(O)NR⁹R¹⁰であり；

R³、R⁴、R⁵、及びR⁶は、独立に、H、ハロゲン、OH、CN、-NO₂、C₁ ~ C₆アルキル、C₂ ~ C₆アルケニル、C₄ ~ C₈シクロアルケニル、C₂ ~ C₆アルキニル、C₃ ~ C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、N、S、P及びOからなる群から選択される1 ~ 5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリール、-SR⁹、-OR⁹、-NHR⁹、-NR⁹R¹⁰、-S(O)₂N(R⁹)₂-、-S(O)₂R⁹、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-NR⁹S(O)₂R¹⁰、-S(O)R⁹、-S(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸S(O)R⁹であり；

R⁷は、出現するごとに独立に、H、C₁ ~ C₆アルキル、またはC₁ ~ C₆ハロアルキルであり；

R⁸は、出現するごとに独立に、結合、H、C₁ ~ C₆アルキル、C₄ ~ C₈シクロアルケニル、C₃ ~ C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、各シクロアルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1個または複数のR¹⁷で任意選択で置換されているか；または

R⁷及びR⁸は、それらが結合している原子と一緒に組み合わさって、出現するごとに独立に、N、S、P及びOからなる群から選択される1 ~ 5個のヘテロ原子を含有するヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成していてよく、ここで、各ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、1個または複数のR¹⁷で任意選択で置換されており；

R⁹及びR¹⁰は、独立に、H、C₁ ~ C₆アルキル、C₂ ~ C₆アルケニル、C₄ ~ C₈シクロアルケニル、C₂ ~ C₆アルキニル、C₃ ~ C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはN、S、P及びOからなる群から選択される1 ~ 5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリールであり；

R¹¹及びR¹²は、独立に、H、C₁ ~ C₆アルキル、OH、NH₂、CN、またはNO₂であり；

R¹³、R¹⁴、R¹⁵、及びR¹⁶は、出現するごとに独立に、H、OH、NH₂、またはC₁ ~ C₃アルキルであり、ここで、前記アルキルは、1個または複数のR¹⁷で任意選択で置換されており；

R¹⁷は、出現するごとに独立に、H、OH、NH₂、オキソ、C₁ ~ C₆アルキル、C₁ ~ C₆ハロアルキル、またはC₁ ~ C₆アルコキシであるが；

ただし：

(1) Xが結合、O、またはCR¹¹R¹²である場合、nは、2である；

(2) nが3である場合、Xは、CR¹¹またはNHである；

(3) nが4である場合、Xは、Cである；

(4) このとき、QまたはXのうちの1個のみが-NHC(O)NH-である；

(5) R¹及びR²がクロロであり、Qが-NHC(O)NH-であり、R³、R⁴、R⁵、及びR⁶がHである場合、リンカーは、

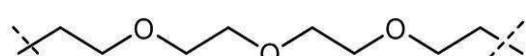
【化98】



ではない；

(6) R¹及びR²がクロロであり、Qが-NHC(O)NH-であり、R³、R⁴、R⁵、及びR⁶がHである場合、リンカーは、

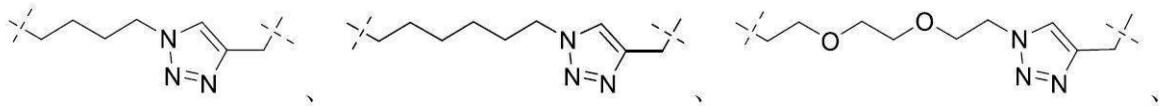
【化99】



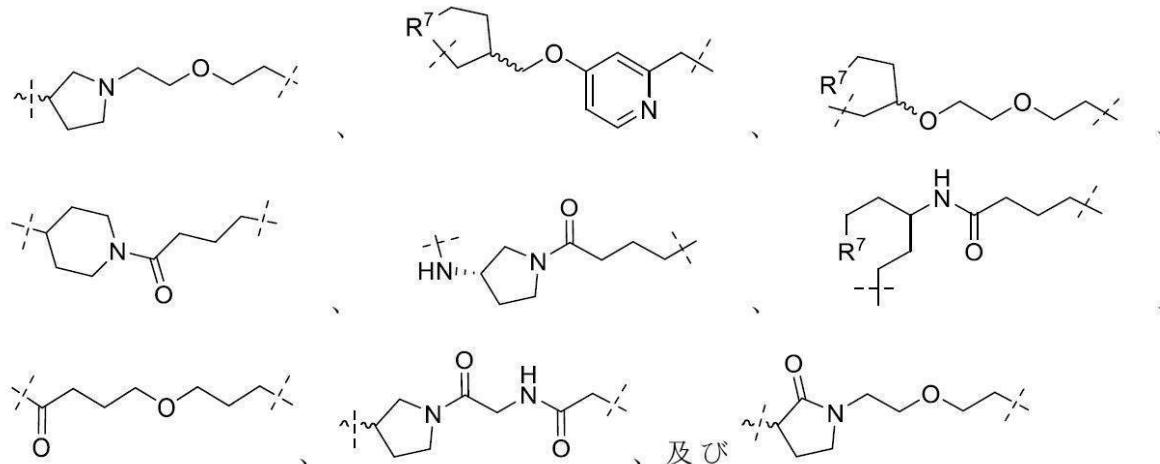
ではない】。

(項目2)

リンカーが、
【化100】



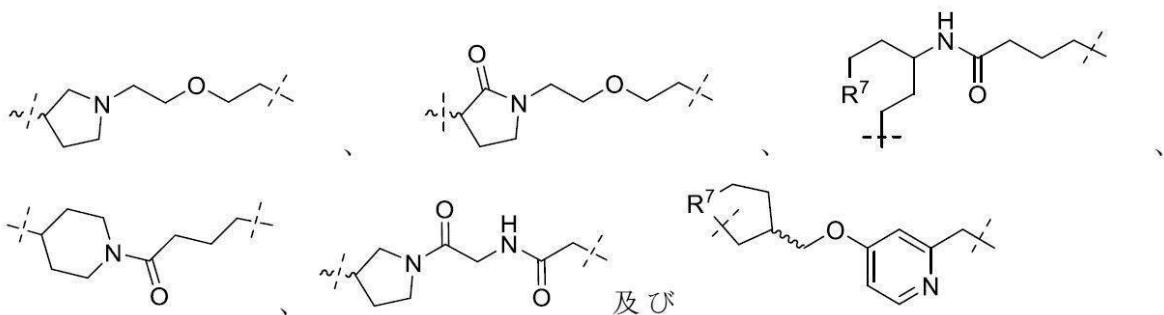
【化101】



からなる群から選択される、項目1に記載の化合物。

(項目3)

リンカーが、
【化102】



からなる群から選択される、項目1または2のいずれか1項に記載の化合物。

(項目4)

R^1 及び R^2 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、CN、またはハロゲンである、項目1～3のいずれか1項に記載の化合物。

(項目5)

R^1 及び R^2 が、ハロゲンである、項目1～4のいずれか1項に記載の化合物。

(項目6)

R^1 及び R^2 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項目1～4のいずれか1項に記載の化合物。

(項目7)

R^1 及び R^2 が、メチルである、項目1～4のいずれか1項に記載の化合物。

(項目8)

R¹が、C₁～C₆アルキルであり、R²が、ハロゲンである、項目1～4のいずれか1項に記載の化合物。

(項目9)

R¹が、メチルであり、R²が、ハロゲンである、項目8のいずれか1項に記載の化合物。

(項目10)

R¹が、CNであり、R²が、ハロゲンである、項目8のいずれか1項に記載の化合物。

(項目11)

R³、R⁴、R⁵、及びR⁶が、H、ハロゲン、またはC₁～C₆アルキルである、項目1～9のいずれか1項に記載の化合物。

(項目12)

R³、R⁴、R⁵、及びR⁶が、Hである、項目1～10のいずれか1項に記載の化合物。

(項目13)

R³が、メチルまたはフルオロであり、R⁴、R⁵、及びR⁶が、Hである、項目1～10のいずれか1項に記載の化合物。

(項目14)

R⁵が、メチルであり、R³、R⁴、及びR⁶が、Hである、項目1～10のいずれか1項に記載の化合物。

(項目15)

Qが、-NHC(O)NH-である、項目1～11のいずれか1項に記載の化合物。

(項目16)

Qが、結合であり、Xが、-NHC(O)NH-である、項目1～11のいずれか1項に記載の化合物。

(項目17)

R¹³、R¹⁴、R¹⁵、及びR¹⁶が、Hである、項目1～13のいずれか1項に記載の化合物。

(項目18)

R¹³及びR¹⁵が、Hであり、R¹⁴及びR¹⁶が、OHである、項目1～13のいずれか1項に記載の化合物。

(項目19)

Yが、Oであり、rが、2であり、sが、1である、項目1～15のいずれか1項に記載の化合物。

(項目20)

Yが、Oであり、rが、2であり、sが、2である、項目1～15のいずれか1項に記載の化合物。

(項目21)

sが、0である、項目1～17のいずれか1項に記載の化合物。

(項目22)

Zが、C(O)である、項目1～18のいずれか1項に記載の化合物。

(項目23)

R⁸が、H、C₁～C₆アルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、ここで、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが、1個または複数のR¹⁷で任意選択で置換されている、項目1～19のいずれか1項に記載の化合物。

(項目24)

R⁸が、1個または複数のR¹⁷で任意選択で置換されているヘテロシクリルである、項目1～19のいずれか1項に記載の化合物。

(項目25)

n が、2である、項目1～21のいずれか1項に記載の化合物。

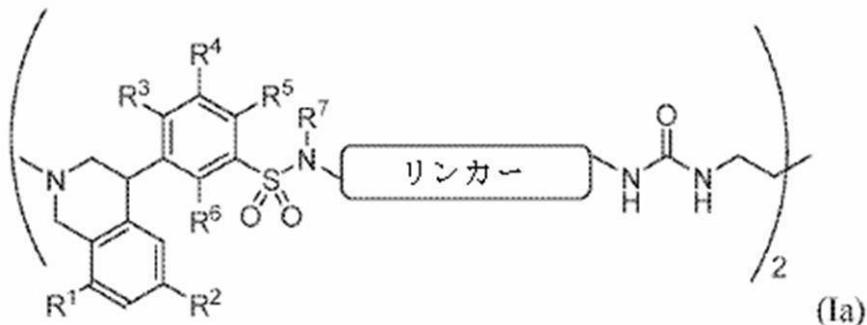
(項目26)

n が、3または4である、項目1～21のいずれか1項に記載の化合物。

(項目27)

式Ia:

【化103】

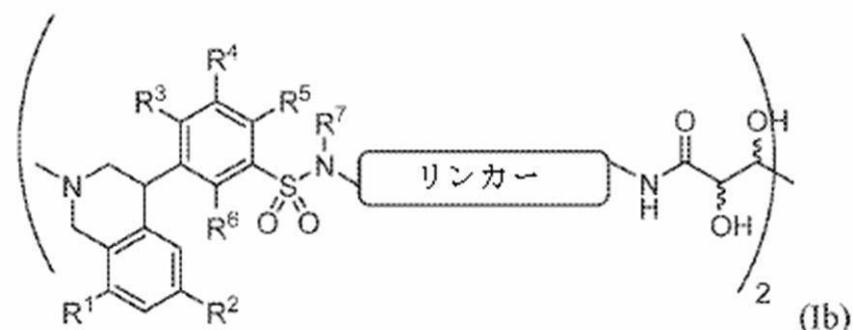


を有する、項目1に記載の化合物。

(項目28)

式Ib:

【化104】

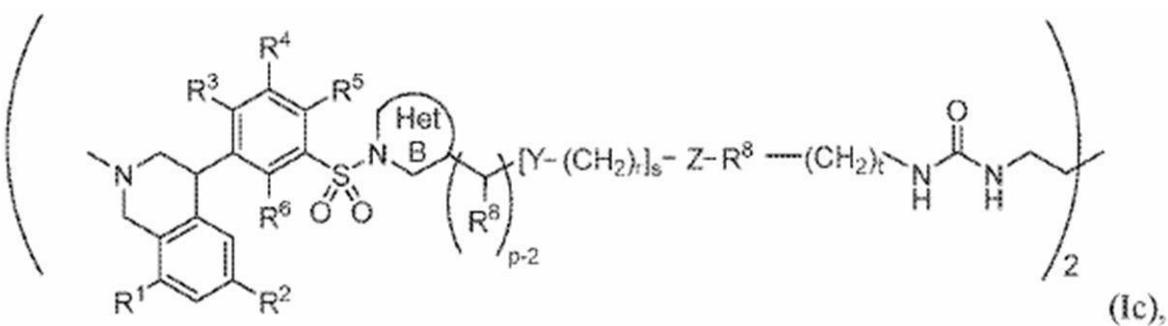


を有する、項目1に記載の化合物。

(項目29)

式Ic:

【化105】



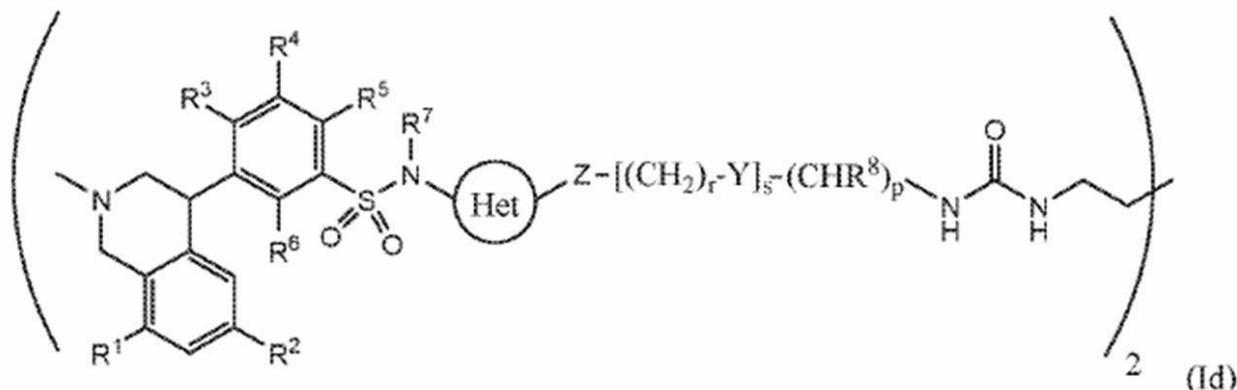
を有する、項目1に記載の化合物 [式中、Het Bは、N、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロシクリルまたはヘテロアリールを表し、ここで、各ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、1個または複数のR^{1~7}で任意

選択で置換されている]。

(項目 30)

式 I d :

【化 106】

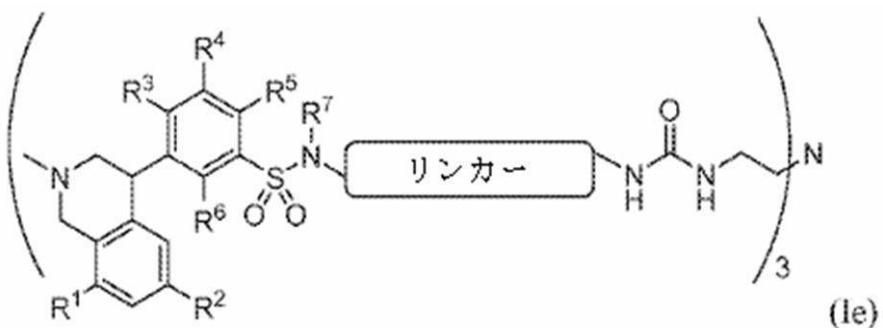


を有する、項目 1 に記載の化合物 [式中、H e t は、C₄ ~ C₈ シクロアルケニル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである R⁸ を表し、ここで、各シクロアルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1 個または複数の R^{1~9} で任意選択で置換されている]。

(項目 31)

式 I e :

【化 107】

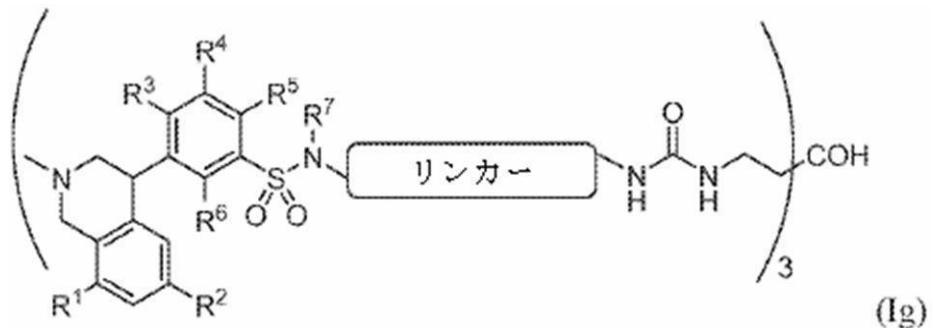


を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 32)

式 I f :

【化 108】

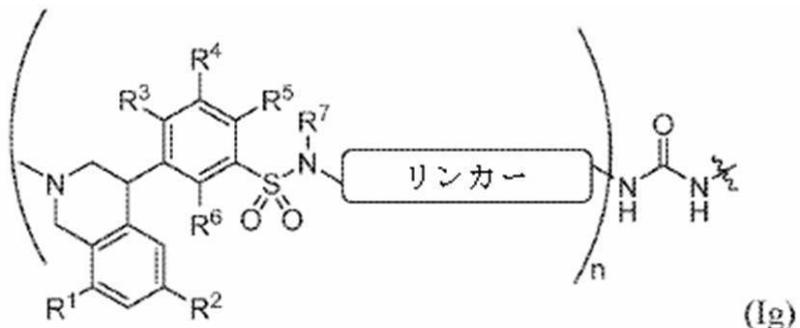


を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 33)

式 I g :

【化 109】



を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 34)

下記から選択される、項目 1 に記載の化合物：

N, N' - (10, 17 - ジオキソ - 3, 6, 21, 24 - テトラオキサ - 9, 11, 1
6, 18 - テトラアザヘキサコサン - 1, 26 - ジイル) ビス [3 - (6 - クロロ - 2,
8 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) ベンゼンスルホ
ンアミド] ;

N, N' - (10, 17 - ジオキソ - 3, 6, 21, 24 - テトラオキサ - 9, 11, 1
6, 18 - テトラアザヘキサコサン - 1, 26 - ジイル) ビス [3 - (6 - クロロ - 8 -
シアノ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) ベンゼン
スルホンアミド] ;

N, N' - (10, 17 - ジオキソ - 3, 6, 21, 24 - テトラオキサ - 9, 11, 1
6, 18 - テトラアザヘキサコサン - 1, 26 - ジイル) ビス [3 - (6, 8 - ジクロロ
- 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 4 - メチルベ
ンゼンスルホンアミド] ;

N, N' - (10, 17 - ジオキソ - 3, 6, 21, 24 - テトラオキサ - 9, 11, 1
6, 18 - テトラアザヘキサコサン - 1, 26 - ジイル) ビス [3 - (6 - クロロ - 2,
8 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 4 - メチルベ
ンゼンスルホンアミド] ;

N, N' - (10, 17 - ジオキソ - 3, 6, 21, 24 - テトラオキサ - 9, 11, 1
6, 18 - テトラアザヘキサコサン - 1, 26 - ジイル) ビス [3 - (6 - クロロ - 8 -
シアノ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 4 - メチルベ
ンゼンスルホンアミド] ;

N, N' - (10, 17 - ジオキソ - 3, 6, 21, 24 - テトラオキサ - 9, 11, 1
6, 18 - テトラアザヘキサコサン - 1, 26 - ジイル) ビス [5 - (6, 8 - ジクロロ
- 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチルベ
ンゼンスルホンアミド] ;

N, N' - (10, 17 - ジオキソ - 3, 6, 21, 24 - テトラオキサ - 9, 11, 1
6, 18 - テトラアザヘキサコサン - 1, 26 - ジイル) ビス [5 - (6 - クロロ - 2,
8 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチルベ
ンゼンスルホンアミド] ;

N, N' - (10, 17 - ジオキソ - 3, 6, 21, 24 - テトラオキサ - 9, 11, 1
6, 18 - テトラアザヘキサコサン - 1, 26 - ジイル) ビス (5 - (6 - クロロ - 8 -
シアノ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 2 - メ
チルベンゼンスルホンアミド) ;

N, N' - (10, 17 - ジオキソ - 3, 6, 21, 24 - テトラオキサ - 9, 11, 1
 6, 18 - テトラアザヘキサコサン - 1, 26 - ジイル) ビス [3 - (6, 8 - ジクロロ
 - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 4 - フルオロ
 ベンゼンスルホンアミド] ;

N, N' - (10, 17 - ジオキソ - 3, 6, 21, 24 - テトラオキサ - 9, 11, 1
 6, 18 - テトラアザヘキサコサン - 1, 26 - ジイル) ビス [3 - (6 - クロ口 - 2,
 8 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 4 - フルオロ
 ベンゼンスルホンアミド ;

N , N' - (1 0 , 1 7 - ジオキソ - 3 , 6 , 2 1 , 2 4 - テトラオキサ - 9 , 1 1 , 1
6 , 1 8 - テトラアザヘキサコサン - 1 , 2 6 - ジイル) ビス [3 - (6 - クロ口 - 8 -
シアノ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 4 - フ
ルオロベンゼンスルホニアミド] ;

N , N' - [(3 S , 3 ' S) - (7 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 8 - ジオキサ - 6 , 8 ,
1 3 , 1 5 - テトラアザイコサン - 1 , 2 0 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1 , 3 - ジイ
ル)] ビス [3 - (6 , 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソ
キノリン - 4 - イル) ベンゼンスルホニアミド] ;

N , N' - [(3 S , 3 ' S) - (7 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 8 - ジオキサ - 6 , 8 ,
1 3 , 1 5 - テトラアザイコサン - 1 , 2 0 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1 , 3 - ジイ
ル)] ビス [3 - (6 - クロロ - 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソ
キノリン - 4 - イル) ベンゼンスルホニアミド] ;

N , N' - [(3 S , 3 ' S) - (7 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 8 - ジオキサ - 6 , 8 ,
1 3 , 1 5 - テトラアザイコサン - 1 , 2 0 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1 , 3 - ジイ
ル)] ビス [3 - (6 - クロロ - 8 - シアノ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒド
ロイソキノリン - 4 - イル) ベンゼンスルホニアミド] ;

N , N' - [(3 S , 3 ' S) - (7 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 8 - ジオキサ - 6 , 8 ,
1 3 , 1 5 - テトラアザイコサン - 1 , 2 0 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1 , 3 - ジイ
ル)] ビス [3 - (6 , 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソ
キノリン - 4 - イル) - 4 - メチルベンゼンスルホニアミド] ;

N , N' - [(3 S , 3 ' S) - (7 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 8 - ジオキサ - 6 , 8 ,
1 3 , 1 5 - テトラアザイコサン - 1 , 2 0 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1 , 3 - ジイ
ル)] ビス [3 - (6 - クロロ - 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソ
キノリン - 4 - イル) - 4 - メチルベンゼンスルホニアミド] ;

N, N' - [(3 S, 3' S) - (7, 1 4 - ジオキソ - 3, 1 8 - ジオキサ - 6, 8,
1 3, 1 5 - テトラアザイコサン - 1, 2 0 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1, 3 - ジイ
ル)] ビス [3 - (6 - クロロ - 8 - シアノ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒド
ロイソキノリン - 4 - イル) - 4 - メチルベンゼンスルホニアミド] ;

N, N' - [(3 S, 3 ' S) - (7, 1 4 - ジオキソ - 3, 1 8 - ジオキサ - 6, 8,
1 3, 1 5 - テトラアザイコサン - 1, 2 0 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1, 3 - ジ
ル)] ビス [5 - (6, 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソ
キノリン - 4 - イル) - 2 - メチルベンゼンスルホニアミド] :

N , N ' - [(3 S , 3 ' S) - (7 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 8 - ジオキサ - 6 , 8 ,
1 3 , 1 5 - テトラアザイコサン - 1 , 2 0 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1 , 3 - ジイ
ル)] ビス [5 - (6 - クロロ - 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソ
キノリン - 4 - イル) - 2 - メチルベンゼンスルホニアミド] :

N , N ' - [(3 S , 3 ' S) - (7 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 8 - ジオキサ - 6 , 8 ,
1 3 , 1 5 - テトラアザイコサン - 1 , 2 0 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1 , 3 - ジイ
ル)] ビス [5 - (6 - クロロ - 8 - シアノ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒド
ロイソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチルベンゼンスルホニアミド] :

N , N' - [(3 S , 3' S) - (7 , 14 - ジオキソ - 3 , 18 - ジオキサ - 6 , 8 ,
13 , 15 - テトラアザイコサン - 1 , 20 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1 , 3 - ジイ

N , N ' - [(3 R , 3 ' R) - (7 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 8 - ジオキサ - 6 , 8 ,
 1 3 , 1 5 - テトラアザイコサン - 1 , 2 0 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1 , 3 - ジイ
 ル)] ビス [3 - (6 - クロ口 - 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソ
 キノリン - 4 - イル) - 4 - フルオロベンゼンスルホンアミド] ;

N , N ' - [(3 R , 3 ' R) - (7 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 8 - ジオキサ - 6 , 8 ,
 1 3 , 1 5 - テトラアザイコサン - 1 , 2 0 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1 , 3 - ジイ
 ル)] ビス [3 - (6 - クロ口 - 8 - シアノ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒド
 ロイソキノリン - 4 - イル) - 4 - フルオロベンゼンスルホンアミド] ;

N , N ' - [(7 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 8 - ジオキサ - 6 , 8 , 1 3 , 1 5 - テトラ
 アザイコサン - 1 , 2 0 - ジイル) ビス (ピペリジン - 1 , 4 - ジイル)] ビス [3 - (6 -
 クロ口 - 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル
) ベンゼンスルホンアミド] ;

N , N ' - [(7 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 8 - ジオキサ - 6 , 8 , 1 3 , 1 5 - テトラ
 アザイコサン - 1 , 2 0 - ジイル) ビス (ピペリジン - 1 , 4 - ジイル)] ビス [3 - (6 -
 クロ口 - 8 - シアノ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル
) ベンゼンスルホンアミド] ;

1 , 1 ' - [(3 R , 3 ' R) - (7 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 8 - ジオキサ - 6 , 8 ,
 1 3 , 1 5 - テトラアザイコサン - 1 , 2 0 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1 , 3 - ジイ
 ル)] ビス [N - ([3 - (6 - クロ口 - 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒ
 ドロイソキノリン - 4 - イル) フェニル] スルホニル) ホルムアミド] ;

1 , 1 ' - [(3 R , 3 ' R) - (7 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 8 - ジオキサ - 6 , 8 ,
 1 3 , 1 5 - テトラアザイコサン - 1 , 2 0 - ジイル) ビス (ピロリジン - 1 , 3 - ジイ
 ル)] ビス [N - ([3 - (6 - クロ口 - 8 - シアノ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テ
 ラヒドロイソキノリン - 4 - イル) フェニル] スルホニル) ホルムアミド] ;

1 , 1 ' - (5 , 1 2 - ジオキソ - 4 , 6 , 1 1 , 1 3 - テトラアザヘキサデカン - 1 ,
 1 6 - ジイル) ビス [N - ([3 - (6 , 8 - ジクロ口 - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 -
 テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) フェニル] スルホニル) ピペリジン - 4 - カルボ
 キサミド] ;

1 , 1 ' - (5 , 1 2 - ジオキソ - 4 , 6 , 1 1 , 1 3 - テトラアザヘキサデカン - 1 ,
 1 6 - ジイル) ビス [N - ([3 - (6 , 8 - ジクロ口 - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 -
 テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) フェニル] スルホニル) ピペリジン - 3 - カルボ
 キサミド] ;

N ¹ , N ¹ ₈ - ビス ([3 - (6 , 8 - ジクロ口 - 2 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テト
 ラヒドロイソキノリン - 4 - イル) フェニル] スルホニル) - 6 , 1 3 - ジオキソ - 5 ,
 7 , 1 2 , 1 4 - テトラアザオクタデカンジアミド ;

N , N ' - [(3 S , 3 ' S) - (6 , 1 3 - ジオキソ - 5 , 7 , 1 2 , 1 4 - テトラア
 ザオクタデカンジオイル) ビス (ピロリジン - 1 , 3 - ジイル)] ビス [3 - (6 - クロ
 口 - 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) ベンゼ
 ンスルホンアミド] ;

N , N ' - [(3 S , 3 ' S) - (6 , 1 3 - ジオキソ - 5 , 7 , 1 2 , 1 4 - テトラア
 ザオクタデカンジオイル) ビス (ピロリジン - 1 , 3 - ジイル)] ビス [3 - (6 - クロ
 口 - 8 - シアノ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル)
 ベンゼンスルホンアミド] ;

1 - [2 - (2 - [(1 - [(3 - [(S) - 6 , 8 - ジクロ口 - 2 - メチル - 1 , 2 ,
 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル] フェニル) スルホニル] ピペリジン - 4
 - イル) オキシ] エトキシ) エチル] - 3 - [4 - (3 - [2 - (2 - [(1 - [(3 -
 [(S) - 6 , 8 - ジクロ口 - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン
 - 4 - イル] フェニル) スルホニル] ピペリジン - 4 - イル) オキシ] エトキシ) エチル
] ウレイド) プチル] 尿素 ;

1 - (2 - (2 - (((R) - 1 - ((3 - ((S) - 6 , 8 - ジクロ口 - 2 - メチル -

1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) エトキシ) エチル) - 3 - (4 - (3 - (2 - (2 - ((R) - 1 - ((3 - ((S) - 6 , 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) エトキシ) エチル) ウレイド) プチル) 尿素 ;

1 - (2 - [2 - ([(S) - 1 - [(3 - [(S) - 6 , 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル] フェニル) スルホニル] ピロリジン - 3 - イル] オキシ) エトキシ] エチル) - 3 - (4 - [3 - (2 - [2 - ([(S) - 1 - [(3 - [(S) - 6 , 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル] フェニル) スルホニル] ピロリジン - 3 - イル] オキシ) エトキシ] エチル) ウレイド] プチル) 尿素 ;

3 - [(S) - 6 , 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル] - N - [(3 R , 28 R) - 28 - [(3 - [(S) - 6 , 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル] フェニル) スルホンアミド] - 2 , 29 - ジメチル - 12 , 19 - ジオキソ - 5 , 8 , 23 , 26 - テトラオキサ - 11 , 13 , 18 , 20 - テトラアザトリアコンタン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

N , N' - (10 - オキソ - 3 , 6 , 14 , 17 - テトラオキサ - 9 , 11 - ジアザノナデカン - 1 , 19 - ジイル) ビス [3 - (6 , 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド] ;

N , N' - [(3 S , 3' S) - (7 - オキソ - 3 , 11 - ジオキサ - 6 , 8 - ジアザトリデカン - 1 , 13 - ジイル] ビス [ピロリジン - 1 , 3 - ジイル)) ビス (3 - (6 , 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド] ;

N¹ , N¹⁸ - ビス (1 - [(3 - [(S) - 6 , 8 - ジクロロ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル] フェニル) スルホニル] ピペリジン - 4 - イル) - 6 , 13 - ジオキソ - 5 , 7 , 12 , 14 - テトラアザオクタデカンジアミド ;

N¹ , N¹⁸ - ビス (1 - [(3 - [(S) - 6 - クロロ - 8 - シアノ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル] フェニル) スルホニル] ピペリジン - 4 - イル) - 6 , 13 - ジオキソ - 5 , 7 , 12 , 14 - テトラアザオクタデカンジアミド ;

N¹ , N¹⁸ - ビス (1 - [(3 - [(S) - 6 - クロロ - 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル] フェニル) スルホニル] ピペリジン - 4 - イル) - 6 , 13 - ジオキソ - 5 , 7 , 12 , 14 - テトラアザオクタデカンジアミド ;

3 - [2 - (2 - { 2 - [5 - (6 - クロロ - 8 - シアノ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド] エトキシ } エトキシ) エチル] - 1 - [4 - ({ [2 - (2 - { 2 - [5 - (6 - クロロ - 8 - シアノ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド] エトキシ } エトキシ) エチル] カルバモイル } アミノ) ブチル] 尿素 ;

3 - (2 - { 2 - [(3 S) - 3 - [5 - (6 - クロロ - 8 - シアノ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド] ピロリジン - 1 - イル] エトキシ } エチル) - 1 - (4 - { [(2 - { 2 - [(3 S) - 3 - [5 - (6 - クロロ - 8 - シアノ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド] ピロリジン - 1 - イル] エトキシ } エチル) カルバモイル] アミノ } ブチル) 尿素 ;

3 - [2 - (2 - { 2 - [5 - (6 - クロロ - 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド] エトキシ } エ

トキシ)エチル] - 1 - [4 - ({ [2 - (2 - { 2 - [5 - (6 - クロロ - 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド] エトキシ } エトキシ) エチル] カルバモイル } アミノ } ブチル] 尿素 ; 3 - (2 - { 2 - [(3 S) - 3 - [5 - (6 - クロロ - 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド] ピロリジン - 1 - イル] エトキシ } エチル) - 1 - (4 - { [(2 - { 2 - [(3 S) - 3 - [5 - (6 - クロロ - 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド] ピロリジン - 1 - イル] エトキシ } エチル) カルバモイル] アミノ } ブチル) 尿素 ; 3 - (2 - { 2 - [(3 R) - 3 - [3 - (6 - クロロ - 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド] ピロリジン - 1 - イル] エトキシ } エチル) - 1 - (4 - { [(2 - { 2 - [(3 R) - 3 - [3 - (6 - クロロ - 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド] ピロリジン - 1 - イル] エトキシ } エチル) カルバモイル] アミノ } ブチル) 尿素。

(項目35)

項目1～34のいずれか1項に記載の化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

(項目36)

ナトリウム及び水素イオンのNHE媒介性アンチポートを阻害するための方法であって、それを必要とする哺乳類に、項目1～34のいずれかに記載の化合物または医薬組成物の薬学的有効量を投与することを含む、前記方法。

(項目37)

体液貯留または塩分過負荷と関連する障害を処置するための方法であって、それを必要とする哺乳類に、項目1～34のいずれかに記載の化合物または医薬組成物の薬学的有効量を投与することを含む、前記方法。

(項目38)

前記障害が、胃腸運動障害、過敏性腸症候群、慢性便秘、慢性特発性便秘、囊胞性線維症患者で起こる慢性便秘、オピオイド誘導性便秘、慢性腸管偽性閉塞、結腸偽性閉塞、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、慢性腎疾患（ステージ4または5）と関連する消化管障害、カルシウム補助食品によって誘導される便秘、治療薬の使用と関連する便秘、神経障害性障害（パーキンソン病、多発性硬化症）と関連する便秘、手術後便秘（手術後イレウス）、特発性便秘（機能性便秘または遅延通過便秘）、神経障害性、代謝または内分泌障害と関連する便秘、鎮痛薬（例えば、オピオイド）、降圧薬、抗痙攣薬、抗鬱薬、鎮瘻薬及び抗精神病薬から選択される薬物の使用による便秘、胃潰瘍、感染性下痢、リーキーガット症候群、囊胞性線維症胃腸疾患、顕微鏡的大腸炎、壞死性全腸炎、アトピー、食物アレルギー、急性炎症、慢性炎症、肥満誘導性代謝性疾患、腎疾患、慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、心疾患、心不全、鬱血性心不全、高血圧、本態性高血圧、原発性高血圧、食塩感受性高血圧、肝臓疾患、硬変、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、脂肪症、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、門脈高血圧、1型糖尿病、セリアック病、多発性硬化症、強直性脊椎炎、関節リウマチ、狼瘡、円形脱毛症、リウマチ性多発性筋痛、多発性硬化症、線維筋痛症、慢性疲労症候群、シェーヌグレン症候群、白斑、甲状腺炎、脈管炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、蕁麻疹（じんま疹）、レイノー症候群、統合失調症、自閉症スペクトラム障害、多発性硬化症、肝性脳症、小腸内細菌異常増殖、続発性副甲状腺機能亢進症（PTH）、セリアック病、高リン血症ならびに慢性アルコール中毒からなる群から選択される、項目37に記載の方法。

(項目39)

前記急性炎症が、全身性炎症反応症候群、敗血症、または多臓器不全から選択される、項目37に記載の方法。

(項目40)

前記慢性炎症が関節炎である、項目37に記載の方法。

(項目41)

前記肥満誘導性代謝性疾患が、非アルコール性脂肪性肝炎、心臓血管疾患、I型糖尿病、またはII型糖尿病から選択される、項目37に記載の方法。

(項目42)

ナトリウム及び水素イオンのNHE媒介性アンチポートを阻害するための、項目1~33のいずれか1項に記載の化合物または医薬組成物の使用。

(項目43)

体液貯留または塩分過負荷と関連する障害を処置するための、項目1~33のいずれか1項に記載の化合物または医薬組成物の使用。

(項目44)

傍細胞透過性と関連する疾患を処置する方法であって、密着結合でプロトンの細胞内蓄積をもたらす薬剤を投与することを含む、前記方法。

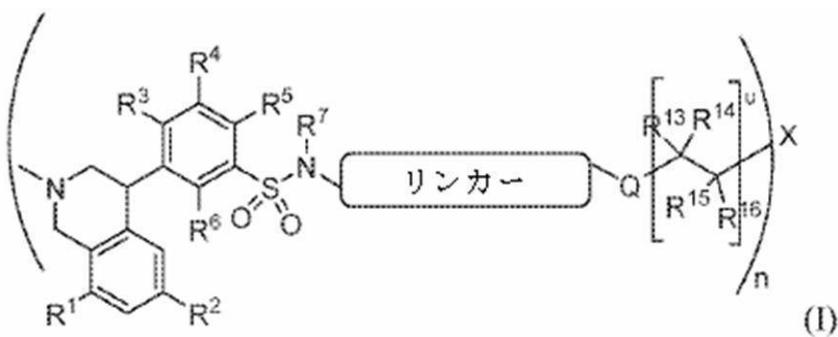
(項目45)

前記薬剤がNHE-3阻害薬である、項目44に記載の方法。

(項目46)

前記NHE-3阻害薬が、式Iの化合物：

【化110】



(I)

またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、異性体、もしくは互変異性体

[式中、

リンカーは、 $-(\text{CH}_2\text{R}^8)_p-[Y-(\text{CH}_2)_r]_s-Z-\text{R}^8-(\text{CH}_2)_t-Z-$ であり；

Qは、結合または $-\text{NHCO(O)NH-}$ であり；

Zは、出現するごとに独立に、結合、C(=O)、または $-\text{C}(=\text{O})\text{NH-}$ であり；

Yは、出現するごとに独立に、O、S、NH、N(C₁~C₃アルキル)、または $-\text{C}(=\text{O})\text{NH-}$ であり；

Xは、結合、N、O、CR^{1~1}R^{1~2}、CR^{1~1}、C、または $-\text{NHCO(O)NH-}$ であり；

nは、2~4の整数であり；

r及びpは、出現するごとに独立に、0~8の整数であり；

sは、0~4の整数であり；

tは、0~4の整数であり；

uは、0~2の整数であり；

R¹及びR²は、独立に、ハロゲン、OH、CN、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ハロアルコキシ、または $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{1~0}$ であり；

R³、R⁴、R⁵、及びR⁶は、独立に、H、ハロゲン、OH、CN、-NO₂、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₄～C₈シクロアルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、N、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリール、-SR⁹、-OR⁹、-NHR⁹、-NR⁹R¹⁰、-S(O), N(R⁹)₂、-、-S(O)₂R⁹、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-NR⁹S(O), R¹⁰、-S(O)R⁹、-S(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸S(O)R⁹であり；

R⁷は、出現するごとに独立に、H、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₆ハロアルキルであり；

R⁸は、出現するごとに独立に、結合、H、C₁～C₆アルキル、C₄～C₈シクロアルケニル、C₃～C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、各シクロアルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1個または複数のR¹⁷で任意選択で置換されているか；または

R⁷及びR⁸は、それらが結合している原子と一緒に組み合わさって、出現するごとに独立に、N、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成していてよく、ここで、各ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、1個または複数のR¹⁷で任意選択で置換されており；

R⁹及びR¹⁰は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₄～C₈シクロアルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはN、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリールであり；

R¹¹及びR¹²は、独立に、H、C₁～C₆アルキル、OH、NH₂、CN、またはNO₂であり；

R¹³、R¹⁴、R¹⁵、及びR¹⁶は、出現するごとに独立に、H、OH、NH₂、またはC₁～C₃アルキルであり、ここで、前記アルキルは、1個または複数のR¹⁷で任意選択で置換されており；

R¹⁷は、出現するごとに独立に、H、OH、NH₂、オキソ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、またはC₁～C₆アルコキシであるが；

ただし：

(1) Xが結合、O、またはCR¹¹R¹²である場合、nは、2である；

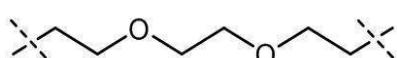
(2) nが3である場合、Xは、CR¹¹またはNである；

(3) nが4である場合、Xは、Cである；

(4) このとき、QまたはXのうちの1個のみが-NHC(O)NH-である；

(5) R¹及びR²がクロロであり、Qが-NHC(O)NH-であり、R³、R⁴、R⁵、及びR⁶がHである場合、リンカーは、

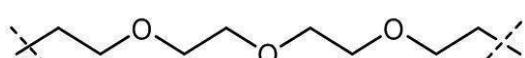
【化111】



ではない；

(6) R¹及びR²がクロロであり、Qが-NHC(O)NH-であり、R³、R⁴、R⁵、及びR⁶がHである場合、リンカーは、

【化112】



ではない]である、項目45に記載の方法。

(項目47)

前記薬剤が、NHE-3阻害薬ではない、項目44に記載の方法。

(項目48)

前記疾患が、胃腸運動障害、過敏性腸症候群、慢性便秘、慢性特発性便秘、囊胞性線維症患者で起こる慢性便秘、オピオイド誘導性便秘、慢性腸管偽性閉塞、結腸偽性閉塞、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、慢性腎疾患（ステージ4または5）と関連する消化管障害、カルシウム補助食品によって誘導される便秘、治療薬の使用と関連する便秘、神経障害性障害（パーキンソン病、多発性硬化症）と関連する便秘、手術後便秘（手術後イレウス）、特発性便秘（機能性便秘または遅延通過便秘）、神経障害性、代謝または内分泌障害と関連する便秘、鎮痛薬（例えば、オピオイド）、降圧薬、抗痙攣薬、抗鬱薬、鎮瘻薬及び抗精神病薬から選択される薬物の使用による便秘、胃潰瘍、感染性下痢、リーキーガット症候群、囊胞性線維症胃腸疾患、顕微鏡的大腸炎、壞死性全腸炎、アトピー、食物アレルギー、急性炎症、慢性炎症、肥満誘導性代謝性疾患、腎疾患、慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、心疾患、心不全、鬱血性心不全、高血圧、本態性高血圧、原発性高血圧、食塩感受性高血圧、肝臓疾患、硬変、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、脂肪症、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、門脈高血圧、1型糖尿病、セリアック病、多発性硬化症、強直性脊椎炎、関節リウマチ、狼瘡、円形脱毛症、リウマチ性多発性筋痛、多発性硬化症、線維筋痛症、慢性疲労症候群、シェーングレン症候群、白斑、甲状腺炎、脈管炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、蕁麻疹（じんま疹）、レイノー症候群、統合失調症、自閉症スペクトラム障害、多発性硬化症、肝性脳症、小腸内細菌異常増殖、続発性副甲状腺機能亢進症（PTH）、セリアック病、高リン血症及び慢性アルコール中毒から選択される、項目44～47のいずれか1項に記載の方法。