

【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】平成29年9月14日 (2017.9.14)

【公表番号】特表2016-529248(P2016-529248A)

【公表日】平成28年9月23日 (2016.9.23)

【年通号数】公開・登録公報2016-056

【出願番号】特願2016-532337(P2016-532337)

【国際特許分類】

C 0 7 D 241/26 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 409/14 (2006.01)

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 453/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 K 31/4965 (2006.01)

A 6 1 K 31/541 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/14 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/573 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 241/26 C S P

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 403/12

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 409/14

C 0 7 D 413/14

C 0 7 D 405/14

C 0 7 D 487/04 1 4 4

C 0 7 D 453/02

A 6 1 K 31/497

A 6 1 K 31/55

A 6 1 K 31/4965

A 6 1 K 31/541

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/02

A 6 1 P 11/06  
 A 6 1 P 11/14  
 A 6 1 P 37/08  
 A 6 1 K 31/573

## 【手続補正書】

【提出日】平成29年8月1日(2017.8.1)

## 【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

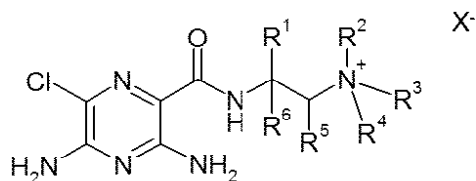
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式1

【化1】



(1)

(式中、

$R^1$ は、メチル、 $\text{HO(O)C-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{-アルキル-O(O)C-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{Cl(C}_{1-4}\text{-アルキル)}_3\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-HN(O)C-CH}_2\text{-}$ 又はアリールから選択され；

$R^6$ は、H又は $\text{C}_{1-4}\text{-アルキル}$ から選択され；

$R^2$ は、 $\text{C}_{1-4}\text{-アルキル}$ から選択され；

$R^3$ は、 $\text{C}_{1-4}\text{-アルキル}$ から選択され、任意に、 $\text{C}_{5-6}\text{-シクロアルキル}$ 、インドリル、 $\text{HO(O)C-}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{-アルキル-O(O)C-}$ 、 $\text{C}_{5-6}\text{-シクロアルキル-O(O)C-}$ 、任意に $\text{C}_{1-4}\text{-アルキル-O-}$ で置換されていてもよいアリール-O-、任意に $\text{C}_{1-4}\text{-アルキル-O-}$ で置換されていてもよいアリール- $\text{C}_{1-4}\text{-アルキル}$ 、又は任意に1若しくは2個の $\text{R}^{3\cdot 1}\text{-}$ 、 $\text{R}^{3\cdot 1}\text{-O-}$ 、 $\text{R}^{3\cdot 1}\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{R}^{3\cdot 1}\text{-CH}_2\text{-O-}$ 、ハロゲン若しくはNC-で置換されていてもよいアリールから選択される1又は2個の基で置換されていてもよく、

ここで、

$\text{R}^{3\cdot 1}$ は、H、 $\text{C}_{1-4}\text{-アルキル}$ 、ベンジル、 $\text{HO(O)C-}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{-アルキル-O(O)C-}$ 、 $\text{HO-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{-アルキル-O-CH}_2\text{-}$ 、 $(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})_2\text{N-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{-アルキル-(O)}_2\text{S}$ 、 $\text{H-[O-CH}_2\text{-CH}_2\text{]}_n\text{-}$ 、 $\text{R}^{3\cdot 1\cdot 1}\text{HN(O)C-}$ 、 $(\text{R}^{3\cdot 1\cdot 1})_2\text{N(O)C-}$ 、 $\text{R}^{3\cdot 1\cdot 2}\text{HN(O)C-}$ 又は $(\text{R}^{3\cdot 1\cdot 2})_2\text{N(O)C-}$  ( $n$ は3、4又は5である)から独立に選択され、

$\text{R}^{3\cdot 1\cdot 1}$ は、H、 $\text{H-[O-CH}_2\text{-CH}_2\text{]}_2\text{-}$ 、 $\text{H-[O-CH}_2\text{-CH}_2\text{]}_3\text{-}$ 又は5、6若しくは9員ヘテロシクリル(このヘテロシクリルでは、1、2又は3個の元素が、N、O又はSから独立に選択される元素と置き換わり、各5、6若しくは9員ヘテロシクリルは、任意に $\text{C}_{1-4}\text{-アルキル-}$ 、 $\text{HO-}$ 、 $\text{HO-C}_{1-4}\text{-アルキル-}$ 又は $\text{O=}$ から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい)から独立に選択され、或いは

2個の置換基 $\text{R}^{3\cdot 1\cdot 1}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に5、6又は9員ヘテロシクリル(このヘテロシクリルでは、1又は2個のさらなる元素が、N、O又はSから独立に選択される元素と置き換わり、各5、6又は9員ヘテロシクリルは、任意に $\text{C}_{1-4}\text{-アルキル}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{-アルキル-O-}$ 又は $\text{O=}$ から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい)を形成し、

$\text{R}^{3\cdot 1\cdot 2}$ は、独立に分岐又は非分岐 $\text{C}_{1-4}\text{-アルキル}$ であり、任意に、 $\text{O=}$ 、NC-、HO-、 $\text{C}_{1-4}\text{-アルキル-O-}$ 、 $(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})_2\text{N-}$ 、 $\text{Cl(C}_{1-4}\text{-アルキル})_3\text{N-}$ 、 $\text{HO(O)C-}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{-アルキル-O(O)}$

C-、HO(O)<sub>2</sub>S-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-(O)<sub>2</sub>S-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-(O)<sub>2</sub>S-、(C<sub>1-4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>OP-又は5若しくは6員ヘテロシクリル若しくはヘテロアリール(このヘテロシクリル若しくはヘテロアリールでは、1又は2個の元素が、N又はOから独立に選択される元素と置き換わり、各5若しくは6員ヘテロシクリル若しくはヘテロアリールは、任意にC<sub>1-4</sub>-アルキル又はO=から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい)から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく；

R<sup>4</sup>は、C<sub>1-4</sub>-アルキルから選択され、任意に、C<sub>5-6</sub>-シクロアルキル、インドリル、HO(O)C-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O(O)C-、C<sub>5-6</sub>-シクロアルキル-O(O)C-、任意にC<sub>1-4</sub>-アルキル-O-で置換されていてもよいアリール-O-、任意にC<sub>1-4</sub>-アルキル-O-で置換されていてもよいアリール-C<sub>1-4</sub>-アルキル、又は任意に1若しくは2個のR<sup>4.1</sup>-、R<sup>4.1</sup>-O-、R<sup>4.1</sup>-CH<sub>2</sub>-、R<sup>4.1</sup>-CH<sub>2</sub>-O-、ハロゲン若しくはNC-で置換されていてもよいアリールから選択される1又は2個の基で置換されていてもよく、

ここで、R<sup>4.1</sup>は、H、C<sub>1-4</sub>-アルキル、ベンジル、HO(O)C-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O(O)C-、HO-CH<sub>2</sub>-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-CH<sub>2</sub>-、(C<sub>1-4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-(O)<sub>2</sub>S-、H-[O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-、R<sup>4.1.1</sup>HN(O)C-、(R<sup>4.1.1</sup>)<sub>2</sub>N(O)C-、R<sup>4.1.2</sup>HN(O)C-又は(R<sup>4.1.2</sup>)<sub>2</sub>N(O)C- (nは3、4又は5である)から独立に選択され、

R<sup>4.1.1</sup>は、H、H-[O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>-、H-[O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>]<sub>3</sub>-又は5、6若しくは9員ヘテロシクリル(このヘテロシクリルでは、1、2又は3個の元素が、N、O又はSから独立に選択される元素と置き換わり、各5、6若しくは9員ヘテロシクリルは、任意にC<sub>1-4</sub>-アルキル-、HO-、HO-C<sub>1-4</sub>-アルキル-、O=から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい)から独立に選択され、或いは

2個の置換基R<sup>4.1.1</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒に5、6又は9員ヘテロシクリル(このヘテロシクリルでは、1又は2個のさらなる元素が、N、O又はSから独立に選択される元素と置き換わり、各5、6又は9員ヘテロシクリルは、任意にC<sub>1-4</sub>-アルキル-、HO-、HO-C<sub>1-4</sub>-アルキル-、O=から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい)を形成し、

R<sup>4.1.2</sup>は、分岐又は非分岐C<sub>1-4</sub>-アルキルであり、任意に、O=、NC-、HO-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-、(C<sub>1-4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>N-、Cl(C<sub>1-4</sub>-アルキル)<sub>3</sub>N-、HO(O)C-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O(O)C-、HO(O)<sub>2</sub>S-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-(O)<sub>2</sub>S-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-(O)<sub>2</sub>S-、(C<sub>1-4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>OP-又は5若しくは6員ヘテロシクリル若しくはヘテロアリール(このヘテロシクリル若しくはヘテロアリールでは、1又は2個の元素が、N又はOから独立に選択される元素と置き換わり、5若しくは6員ヘテロシクリル若しくはヘテロアリールは、任意にC<sub>1-4</sub>-アルキル又はO=から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい)から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく；

R<sup>5</sup>はHであり；

或いはR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は合わせてR<sup>12</sup>であり、R<sup>12</sup>は、それぞれ任意に部分的又は全体的にR<sup>12.1</sup>で置換されていてもよいC<sub>2-4</sub>-アルキレンから選択され、R<sup>12.1</sup>は、任意にC<sub>1-4</sub>-アルキルで置換されていてもよいフェニルから選択され；

或いはR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>4</sup>は、それらを連結している原子と一緒にアザビシクロ[2.2.2]オクタンを形成し；

或いはR<sup>1</sup>及びR<sup>5</sup>は合わせて-CH<sub>2</sub>-であり；かつ

X<sup>-</sup>は、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、水酸化物イオン、硫酸水素イオン、硝酸イオン、ギ酸イオン、酢酸イオン、トリフルオロ酢酸イオン、メタンスルホン酸イオン又はp-トルエンスルホン酸イオンから選択される)

の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

#### 【請求項2】

R<sup>1</sup>が、メチル、HO(O)C-CH<sub>2</sub>-、CH<sub>3</sub>O(O)C-CH<sub>2</sub>-、Cl(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-HN(O)C-CH<sub>2</sub>-及びフェニルから選択される、請求項1に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

#### 【請求項3】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が合わせてR<sup>12</sup>であり、R<sup>12</sup>は、それぞれ任意に部分的又は全体的にR<sup>12.1</sup>で置

換されていてもよい $C_{2-4}$ -アルキレンから選択され、 $R^{12 \cdot 1}$ は、任意に $C_{1-4}$ -アルキルで置換されていてもよいフェニルから選択される、請求項1に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

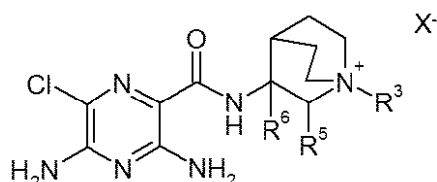
【請求項4】

$R^1$ 及び $R^2$ が合わせて $R^{12}$ であり、 $R^{12}$ は、それぞれ任意に部分的又は全体的に $R^{12 \cdot 1}$ で置換されていてもよい $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ から選択され、 $R^{12 \cdot 1}$ は、任意に $CH_3-$ で置換されていてもよいフェニルから選択される、請求項3に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

【請求項5】

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^4$ が、それらを連結している原子と一緒にアザビシクロ[2.2.2]オクタンを形成し、下記式(2)

【化2】



(2)

(式中、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $X^-$ は、請求項1～4のいずれか1項の定義通りである)の化合物から選択される、請求項1に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

【請求項6】

$R^1$ 及び $R^5$ が合わせて $-CH_2-$ である、請求項1に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

【請求項7】

$R^6$ がH又は $CH_3$ から選択される、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

【請求項8】

$R^6$ がHである、請求項7に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

【請求項9】

$R^2$ が $C_{1-4}$ -アルキルから選択される、請求項1、2、6、7、若しくは8のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

【請求項10】

$R^2$ が $CH_3$ である、請求項9に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

【請求項11】

$R^3$ が、任意に、 $C_{5-6}$ -シクロアルキル、インドリル、 $HO(O)C-CH_2-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル- $O(O)C-CH_2-$ 、 $C_{5-6}$ -シクロアルキル- $O(O)C-CH_2-$ 、任意に $C_{1-4}$ -アルキル- $O-$ で置換されていてもよいフェニル- $O-$ 、2個のハロゲンで置換されているフェニル、任意に1個の $R^{3 \cdot 1}$ 、 $R^{3 \cdot 1}-O-$ 、 $R^{3 \cdot 1}-CH_2-$ 、 $R^{3 \cdot 1}-CH_2-O-$ 、ハロゲン又は $NC-$ で置換されていてもよいフェニルから選択される1又は2個の基で置換されていてもよい $C_{1-4}$ -アルキルから選択され、ここで、 $R^{3 \cdot 1}$ は、H、 $C_{1-4}$ -アルキル、ベンジル、 $HO(O)C-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル- $O(O)C-$ 、 $HO-CH_2-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル- $O-CH_2-$ 、 $(C_{1-4}-アルキル)_2N-CH_2-$ 、 $H-[O-CH_2-CH_2]_n-$ 、 $R^{3 \cdot 1 \cdot 1}HN(O)C-$ 、 $(R^{3 \cdot 1 \cdot 1})_2N(O)C-$ 、 $R^{3 \cdot 1 \cdot 2}HN(O)C-$ 又は $(R^{3 \cdot 1 \cdot 2})_2N(O)C-$  ( $n$ は3、4又は5である)から独立に選択され、

$R^{3 \cdot 1 \cdot 1}$ は、H、 $H-[O-CH_2-CH_2]_2-$ 若しくは $H-[O-CH_2-CH_2]_3-$ 又は5若しくは6員ヘテロシクリル(任意に $C_{1-4}$ -アルキルで置換されていてもよいピペリジニル、任意に $C_{1-4}$ -アルキル又は $O=$ から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよいピロリジニル、任意に $C_{1-4}$ -アルキル- $O-$ で置換されていてもよいテトラヒドロフラニル、又は任意に2個の $O=$ で置換されていてもよいテトラヒドロチオフェニルから選択される)から独立に選択され、或いは

2個の置換基 $R^{3 \cdot 1 \cdot 1}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジンから選択される5、6又は9員ヘテロシクリルを形成し、各5、6又は9員ヘテロシクリルは、任意に $C_{1-4}$ -アルキル-、HO-、HO- $C_{1-4}$ -アルキル-又はO=から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく、かつ

$R^{3 \cdot 1 \cdot 2}$ は、任意に、O=、NC-、HO-、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-、( $C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ N-、Cl( $C_{1-4}$ -アルキル) $_3$ N-、HO(O)C-、 $C_{1-4}$ -アルキル-O(O)C-、HO(O) $_2$ S-、 $C_{1-4}$ -アルキル-(O) $_2$ S-、 $C_{1-4}$ -アルキル-(O) $_2$ S-、( $C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ OP-又は5若しくは6員ヘテロシクリル若しくはヘテロアリアル(ピロリジニル、ピリジル、イミダゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルから選択され、各5若しくは6員ヘテロシクリル若しくはヘテロアリアルは任意に $C_{1-4}$ -アルキル又はO=から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい)から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい分岐又は非分岐 $C_{1-4}$ -アルキルである、

請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

#### 【請求項 1 2】

$R^3$ が、任意に、シクロヘキシル、インドリル、HO(O)C-CH $_2$ -、CH $_3$ O(O)C-CH $_2$ -、C $_2$ H $_5$ -O(O)C-CH $_2$ -、シクロヘキシル-O(O)C-CH $_2$ -、任意にCH $_3$ O-で置換されていてもよいフェニル-O-、2個のFで置換されているフェニル、又は任意に1個の $R^{3 \cdot 1 \cdot 1}$ -、 $R^{3 \cdot 1 \cdot 1}$ -O-、 $R^{3 \cdot 1 \cdot 1}$ -CH $_2$ -、 $R^{3 \cdot 1 \cdot 1}$ -CH $_2$ -O-、Cl若しくはNC-で置換されていてもよいフェニルから選択される1又は2個の基で置換されていてもよい $C_{1-4}$ -アルキルから選択され、ここで、 $R^{3 \cdot 1 \cdot 1}$ は、H、CH $_3$ 、C $_2$ H $_5$ 、ベンジル、HO(O)C-、CH $_3$ O(O)C-、HO-CH $_2$ -、CH $_3$ O-CH $_2$ -、(CH $_3$ ) $_2$ N-CH $_2$ -、H-[O-CH $_2$ -CH $_2$ ] $_n$ -、 $R^{3 \cdot 1 \cdot 1}$ HN(O)C-、( $R^{3 \cdot 1 \cdot 1}$ ) $_2$ N(O)C-、 $R^{3 \cdot 1 \cdot 2}$ HN(O)C-又は( $R^{3 \cdot 1 \cdot 2}$ ) $_2$ N(O)C- (nは3、4又は5である)から独立に選択され、

$R^{3 \cdot 1 \cdot 1}$ は、H、H-[O-CH $_2$ -CH $_2$ ] $_2$ -、H-[O-CH $_2$ -CH $_2$ ] $_3$ -又は5若しくは6員ヘテロシクリル(任意にCH $_3$ で置換されていてもよいピペリジニル、任意にCH $_3$ -又はO=から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよいピロリジニル、任意にCH $_3$ O-で置換されていてもよいテトラヒドロフラニル、又は任意に2個のO=で置換されていてもよいテトラヒドロチオフェニルから選択される)から独立に選択され、或いは

2個の置換基 $R^{3 \cdot 1 \cdot 1}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジンから選択される5、6又は9員ヘテロシクリルを形成し、各5又は6員ヘテロシクリルは、任意にC $_1$ H $_3$ 、HO-、HOCH $_2$ -、HO-CH $_2$ -CH $_2$ -、又はO=から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく、かつ

$R^{3 \cdot 1 \cdot 2}$ は、任意に、O=、NC-、HO-、CH $_3$ O-、(CH $_3$ ) $_2$ N-、Cl(CH $_3$ ) $_3$ N-、HO(O)C-、CH $_3$ O(O)C-、HO(O) $_2$ S-、CH $_3$ (O) $_2$ S-、CH $_3$ (O) $_2$ S-、(CH $_3$ ) $_2$ OP-又は5若しくは6員ヘテロシクリル若しくはヘテロアリアル(ピロリジニル、ピリジル、イミダゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルから選択され、各5若しくは6員ヘテロシクリル若しくはヘテロアリアルは、任意にCH $_3$ -又はO=から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい)から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい分岐又は非分岐 $C_{1-4}$ -アルキルである、

請求項11に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

#### 【請求項 1 3】

$R^4$ が、任意に、C $_5-6$ -シクロアルキル、インドリル、HO(O)C-CH $_2$ -、 $C_{1-4}$ -アルキル-O(O)C-CH $_2$ -、C $_5-6$ -シクロアルキル-O(O)C-CH $_2$ -、任意に $C_{1-4}$ -アルキル-O-で置換されていてもよいフェニル-O-、2個のハロゲンで置換されているフェニル、又は任意に1個の $R^{4 \cdot 1 \cdot 1}$ -、 $R^{4 \cdot 1 \cdot 1}$ -O-、 $R^{4 \cdot 1 \cdot 1}$ -CH $_2$ -、 $R^{4 \cdot 1 \cdot 1}$ -CH $_2$ -O-、ハロゲン若しくはNC-で置換されていてもよいフェニルから選択される1又は2個の基で置換されていてもよい $C_{1-4}$ -アルキルから選択され、ここで、 $R^{4 \cdot 1 \cdot 1}$ は、H、 $C_{1-4}$ -アルキル、ベンジル、HO(O)C-、 $C_{1-4}$ -アルキル-O(O)C-、HO-CH $_2$ -、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-CH $_2$ -、( $C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ N-CH $_2$ -、H-[O-CH $_2$ -CH $_2$ ] $_n$ -、 $R^{4 \cdot 1 \cdot 1}$ HN(O)C-、( $R^{4 \cdot 1 \cdot 1}$ ) $_2$ N(O)C-、 $R^{4 \cdot 1 \cdot 2}$ HN(O)C-、又は( $R^{4 \cdot 1 \cdot 2}$ ) $_2$ N(O)C- (nは3、4又は5である)から独立

に選択され、

$R^{4,1,1}$ は、H、 $H-[O-CH_2-CH_2]_2-$ 、 $H-[O-CH_2-CH_2]_3-$ 、又は5若しくは6員ヘテロシクリル（任意に $C_{1-4}$ -アルキルで置換されていてもよいピペリジニル、任意に $C_{1-4}$ -アルキル又はO=から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよいピロリジニル、任意に $C_{1-4}$ -アルキル-O-で置換されていてもよいテトラヒドロフラニル、又は任意に2個のO=で置換されていてもよいテトラヒドロチオフェニルから選択される）から独立に選択され、或いは

2個の置換基 $R^{4,1,1}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジンから選択される5、6又は9員ヘテロシクリルを形成し、各5、6又は9員ヘテロシクリルは、任意に $C_{1-4}$ -アルキル-、HO-、HO- $C_{1-4}$ -アルキル-、O=から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく、かつ

$R^{4,1,2}$ は、任意に、O=、NC-、HO-、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-、( $C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ N-、Cl( $C_{1-4}$ -アルキル) $_3$ N-、HO(O)C-、 $C_{1-4}$ -アルキル-O(O)C-、HO(O) $_2$ S-、 $C_{1-4}$ -アルキル-(O) $_2$ S-、 $C_{1-4}$ -アルキル-(O) $_2$ S-、( $C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ OP-又は5若しくは6員ヘテロシクリル若しくはヘテロアリアル（ピロリジニル、ピリジル、イミダゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルから選択され、各5若しくは6員ヘテロシクリル若しくはヘテロアリアルは、任意に $C_{1-4}$ -アルキル又はO=から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい）から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい分岐又は非分岐 $C_{1-4}$ -アルキルである、

請求項1～4若しくは6～12のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

【請求項14】

$R^4$ が、任意に、シクロヘキシル、インドリル、HO(O)C-CH $_2$ -、CH $_3$ O(O)C-CH $_2$ -、C $_2$ H $_5$ -O(O)C-CH $_2$ -若しくはシクロヘキシル-O(O)C-CH $_2$ -、任意にCH $_3$ O-で置換されていてもよいフェニル-O-、2個のFで置換されているフェニル、又は任意に1個の $R^{4,1}$ -、 $R^{4,1}$ -O-、 $R^{4,1}$ -CH $_2$ -、 $R^{4,1}$ -CH $_2$ -O-、Cl若しくはNC-で置換されていてもよいフェニルから選択される1又は2個の基で置換されていてもよい

$C_{1-4}$ -アルキルから選択され、ここで、 $R^{4,1}$ は、H、CH $_3$ 、C $_2$ H $_5$ 、ベンジル、HO(O)C-、CH $_3$ O(O)C-、HO-CH $_2$ -、CH $_3$ O-CH $_2$ -、(CH $_3$ ) $_2$ N-CH $_2$ -、H-[O-CH $_2$ -CH $_2$ ] $_n$ -、 $R^{4,1,1}$ HN(O)C-、( $R^{4,1,1}$ ) $_2$ N(O)C-、 $R^{4,1,2}$ HN(O)C-又は( $R^{4,1,2}$ ) $_2$ N(O)C-（ $n$ は3、4又は5である）から独立に選択され、

$R^{4,1,1}$ は、H、 $H[O-CH_2-CH_2]_2-$ 、 $H[O-CH_2-CH_2]_3-$ 、又は5若しくは6員ヘテロシクリル（任意にCH $_3$ で置換されていてもよいピペリジニル、任意にCH $_3$ -若しくはO=から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよいピロリジニル、任意にCH $_3$ O-で置換されていてもよいテトラヒドロフラニル、又は任意に2個のO=で置換されていてもよいテトラヒドロチオフェニルから選択される）から独立に選択され、或いは

2個の置換基 $R^{4,1,1}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジンから選択される5、6又は9員ヘテロシクリルを形成し、各5、6又は9員ヘテロシクリルは、任意にCH $_3$ 、HO-、HOCH $_2$ -、HO-CH $_2$ -CH $_2$ -、又はO=から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく、かつ

$R^{4,1,2}$ は、任意に、O=、NC-、HO-、CH $_3$ O-、(CH $_3$ ) $_2$ N-、Cl(CH $_3$ ) $_3$ N-、HO(O)C-、CH $_3$ O(O)C-、HO(O) $_2$ S-、CH $_3$ (O) $_2$ S-、CH $_3$ (O) $_2$ S-、(CH $_3$ ) $_2$ OP-又は5若しくは6員ヘテロシクリル若しくはヘテロアリアル（ピロリジニル、ピリジル、イミダゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルから選択され、各5若しくは6員ヘテロシクリル若しくはヘテロアリアルは、任意にCH $_3$ -又はO=から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい）から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい分岐又は非分岐 $C_{1-4}$ -アルキルである、

請求項13に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

【請求項15】

$R^5$ がHである、請求項1～5若しくは7～14のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

【請求項16】

$X^-$ が、塩化物イオン及びトリフルオロ酢酸イオンから選択される、請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

【請求項17】

$R^1$ が、メチル、 $HO(O)C-CH_2-$ 、 $CH_3O(O)C-CH_2-$ 、 $Cl(CH_3)_3N-CH_2-CH_2-HN(O)C-CH_2-$ 又はフェニルから選択され；

$R^6$ が、H又は $CH_3$ から選択され；

$R^2$ が $CH_3$ であり；

$R^3$ が、任意に、シクロヘキシル、インドリル、 $HO(O)C-CH_2-$ 、 $CH_3O(O)C-CH_2-$ 、 $C_2H_5-O(O)C-CH_2-$ 、シクロヘキシル- $O(O)C-CH_2-$ 、任意に $CH_3O-$ で置換されていてもよいフェニル- $O-$ 、2個のFで置換されているフェニル、又は任意に1個の $R^{3 \cdot 1 \cdot 1}-$ 、 $R^{3 \cdot 1 \cdot 1}-O-$ 、 $R^{3 \cdot 1 \cdot 1}-CH_2-$ 、 $R^{3 \cdot 1 \cdot 1}-CH_2-O-$ 、Cl若しくはNC-で置換されていてもよいフェニルで置換されていてもよい $C_{1-4}$ -アルキルから選択され、ここで、 $R^{3 \cdot 1 \cdot 1}$ は、H、 $CH_3-$ 、 $C_2H_5-$ 、ベンジル、 $HO(O)C-$ 、 $CH_3O(O)C-$ 、 $HO-CH_2-$ 、 $CH_3O-CH_2-$ 、 $(CH_3)_2N-CH_2-$ 、 $H-[O-CH_2-CH_2]_n-$ 、 $R^{3 \cdot 1 \cdot 1}HN(O)C-$ 、 $(R^{3 \cdot 1 \cdot 1})_2N(O)C-$ 、 $R^{3 \cdot 1 \cdot 2}HN(O)C-$ 又は $(R^{3 \cdot 1 \cdot 2})_2N(O)C-$ （ $n$ は3、4又は5である）から独立に選択され、 $R^{3 \cdot 1 \cdot 1}$ は、H、 $H-[O-CH_2-CH_2]_2-$ 、 $H-[O-CH_2-CH_2]_3-$ 、又は5若しくは6員ヘテロシクリル（任意に $CH_3$ で置換されていてもよいピペリジニル、任意に $CH_3-$ 若しくは $O=$ から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよいピロリジニル、任意に $CH_3O-$ で置換されていてもよいテトラヒドロフラニル、又は任意に2個の $O=$ で置換されていてもよいテトラヒドロチオフェニルから選択される）から選択され、或いは

2個の置換基 $R^{3 \cdot 1 \cdot 1}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジンから選択される5、6又は9員ヘテロシクリルを形成し、各5、6又は9員ヘテロシクリルは、任意に $CH_3$ 、 $HO-$ 、 $HOCH_2-$ 、 $HOCH_2-CH_2-$ 、又は $O=$ から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく、かつ

$R^{3 \cdot 1 \cdot 2}$ は、任意に、 $O=$ 、 $NC-$ 、 $HO-$ 、 $CH_3O-$ 、 $(CH_3)_2N-$ 、 $Cl(CH_3)_3N-$ 、 $HO(O)C-$ 、 $CH_3O(O)C-$ 、 $HO(O)_2S-$ 、 $CH_3(O)_2S-$ 、 $CH_3(O)_2S-$ 、 $(CH_3)_2OP-$ 又は5若しくは6員ヘテロシクリル若しくはヘテロアリアル（ピロリジニル、ピリジル、イミダゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルから選択され、各5若しくは6員ヘテロシクリル若しくはヘテロアリアルは、任意に $CH_3-$ 又は $O=$ から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい）から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい分岐又は非分岐 $C_{1-4}$ -アルキルであり；

$R^4$ が、任意に、シクロヘキシル、インドリル、 $HO(O)C-CH_2-$ 、 $CH_3O(O)C-CH_2-$ 、 $C_2H_5-O(O)C-CH_2-$ 、シクロヘキシル- $O(O)C-CH_2-$ 、任意に $CH_3O-$ で置換されていてもよいフェニル- $O-$ 、2個のFで置換されているフェニル、又任意に1個の $R^{4 \cdot 1 \cdot 1}-$ 、 $R^{4 \cdot 1 \cdot 1}-O-$ 、 $R^{4 \cdot 1 \cdot 1}-CH_2-$ 、 $R^{4 \cdot 1 \cdot 1}-CH_2-O-$ 、Cl若しくはNC-で置換されていてもよいフェニルから選択される1又は2個の基で置換されていてもよい $C_{1-4}$ -アルキルから選択され、ここで、 $R^{4 \cdot 1 \cdot 1}$ は、H、 $CH_3-$ 、 $C_2H_5-$ 、ベンジル、 $HO(O)C-$ 、 $CH_3O(O)C-$ 、 $HO-CH_2-$ 、 $CH_3O-CH_2-$ 、 $(CH_3)_2N-CH_2-$ 、 $H-[O-CH_2-CH_2]_n-$ 、 $R^{4 \cdot 1 \cdot 1}HN(O)C-$ 、 $(R^{4 \cdot 1 \cdot 1})_2N(O)C-$ 、 $R^{4 \cdot 1 \cdot 2}HN(O)C-$ 又は $(R^{4 \cdot 1 \cdot 2})_2N(O)C-$ （ $n$ は3、4又は5である）から独立に選択され、

$R^{4 \cdot 1 \cdot 1}$ は、H、 $H-[O-CH_2-CH_2]_2-$ 、 $H-[O-CH_2-CH_2]_3-$ 、又は5若しくは6員ヘテロシクリル（任意に $CH_3$ で置換されていてもよいピペリジニル、任意に $CH_3-$ 若しくは $O=$ から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよいピロリジニル、任意に $CH_3O-$ で置換されていてもよいテトラヒドロフラニル、又は任意に2個の $O=$ で置換されていてもよいテトラヒドロチオフェニルから選択される）から選択され、或いは

2個の置換基 $R^{4 \cdot 1 \cdot 1}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジンから選択される5、6又は9員ヘテロシクリルを形成し、5、6又は9員ヘテロシクリルは、任意に

CH<sub>3</sub>、HO-、HOCH<sub>2</sub>-、HO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、又はO=から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく、かつ

R<sup>4·1·2</sup>は、任意に、O=、NC-、HO-、CH<sub>3</sub>O-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-、Cl(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N-、HO(O)C-、CH<sub>3</sub>O(O)C-、HO(O)<sub>2</sub>S-、CH<sub>3</sub>(O)<sub>2</sub>S-、CH<sub>3</sub>(O)<sub>2</sub>S-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OP-又は5若しくは6員ヘテロシクリル若しくはヘテロアリアル(ピロリジニル、ピリジル、イミダゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルから選択され、各5若しくは6員ヘテロシクリル若しくはヘテロアリアルは、任意にCH<sub>3</sub>-又はO=から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい)から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい分岐又は非分岐C<sub>1-4</sub>-アルキルであり；

R<sup>5</sup>がHであり；

或いはR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が合わせてR<sup>12</sup>であり、R<sup>12</sup>は、それぞれ任意にR<sup>12·1</sup>で置換されていてもよい-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-から選択され、R<sup>12·1</sup>は、任意にCH<sub>3</sub>-で置換されていてもよいフェニルから選択され；

或いはR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>4</sup>が、それらを連結している原子と一緒にアザビシクロ[2.2.2]オクタンを形成し；

或いはR<sup>1</sup>及びR<sup>5</sup>が合わせて-CH<sub>2</sub>-であり；かつ

X<sup>-</sup>が、塩化物イオン又はトリフルオロ酢酸イオンから選択される、請求項1に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

#### 【請求項18】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が合わせてR<sup>12</sup>であり、R<sup>12</sup>は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-であり；

R<sup>6</sup>がHであり；

R<sup>3</sup>が、任意に1個のR<sup>3·1·1</sup>-、R<sup>3·1·1</sup>-O-、R<sup>3·1·1</sup>-CH<sub>2</sub>-又はR<sup>3·1·1</sup>-CH<sub>2</sub>-O-で置換されていてもよいフェニルで置換されているC<sub>1-4</sub>-アルキルから選択され、

ここで、R<sup>3·1·1</sup>は、H、CH<sub>3</sub>-、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-、ベンジル、HO(O)C-、CH<sub>3</sub>O(O)C-、HO-CH<sub>2</sub>-、CH<sub>3</sub>O-CH<sub>2</sub>-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-、H-[O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-、R<sup>3·1·1·1</sup>HN(O)C-、(R<sup>3·1·1·1</sup>)<sub>2</sub>N(O)C-、R<sup>3·1·1·2</sup>HN(O)C-又は(R<sup>3·1·1·2</sup>)<sub>2</sub>N(O)C- (nは3、4又は5である)から独立に選択され、

R<sup>3·1·1</sup>は、H、H-[OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>-、H-[OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>]<sub>3</sub>-、又は5若しくは6員ヘテロシクリル(任意にCH<sub>3</sub>で置換されていてもよいピペリジニル、任意にCH<sub>3</sub>-若しくはO=から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよいピロリジニル、任意にCH<sub>3</sub>O-で置換されていてもよいテトラヒドロフラニル、又は任意に2個のO=で置換されていてもよいテトラヒドロチオフェニルから選択される)から選択され、或いは

2個の置換基R<sup>3·1·1</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジンから選択される5、6又は9員ヘテロシクリルを形成し、各5、6又は9員ヘテロシクリルは、任意にCH<sub>3</sub>、HO-、HOCH<sub>2</sub>-、HOCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、又はO=から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく、かつ

R<sup>3·1·2</sup>は、任意に、O=、NC-、HO-、CH<sub>3</sub>O-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-、Cl(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N-、HO(O)C-、CH<sub>3</sub>O(O)C-、HO(O)<sub>2</sub>S-、CH<sub>3</sub>(O)<sub>2</sub>S-、CH<sub>3</sub>(O)<sub>2</sub>S-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OP-又は5若しくは6員ヘテロシクリル若しくはヘテロアリアル(ピロリジニル、ピリジル、イミダゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルから選択され、各5若しくは6員ヘテロシクリル若しくはヘテロアリアルは、任意にCH<sub>3</sub>-又はO=から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい)から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい分岐又は非分岐C<sub>1-4</sub>-アルキルであり；かつ

R<sup>4</sup>が、任意に1個のR<sup>4·1·1</sup>-、R<sup>4·1·1</sup>-O-、R<sup>4·1·1</sup>-CH<sub>2</sub>-又はR<sup>4·1·1</sup>-CH<sub>2</sub>-O-で置換されていてもよいフェニルで置換されているC<sub>1-4</sub>-アルキルから選択され、

ここで、R<sup>4·1·1</sup>は、H、CH<sub>3</sub>-、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-、ベンジル、HO(O)C-、CH<sub>3</sub>O(O)C-、HO-CH<sub>2</sub>-、CH<sub>3</sub>O-CH<sub>2</sub>-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-、H-[O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-、R<sup>4·1·1·1</sup>HN(O)C-、(R<sup>4·1·1·1</sup>)<sub>2</sub>N(O)C-、R<sup>4·1·1·2</sup>HN(O)C-又は(R<sup>4·1·1·2</sup>)<sub>2</sub>N(O)C- (nは3、4又は5である)から独立に選択され、

R<sup>4·1·1</sup>は、H、H-[OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>-、H-[OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>]<sub>3</sub>-、又は5若しくは6員ヘテロシクリル(任意にCH<sub>3</sub>で置換されていてもよいピペリジニル、任意にCH<sub>3</sub>-若しくはO=から独立に選択さ



れる1又は2個の置換基で置換されていてもよいピロリジニル、任意にCH<sub>3</sub>O-で置換されていてもよいテトラヒドロフラニル、又は任意に2個のO=で置換されていてもよいテトラヒドロチオフェニルから選択される)から選択され、或いは

2個の置換基R<sup>4.1.1</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジンから選択される5、6又は9員ヘテロシクリルを形成し、各5、6又は9ヘテロシクリルは、任意にCH<sub>3</sub>、HO-、HOCH<sub>2</sub>-、HOCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、又はO=から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく、かつ

R<sup>4.1.2</sup>は、任意に、O=、NC-、HO-、CH<sub>3</sub>O-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-、Cl(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N-、HO(O)C-、CH<sub>3</sub>O(O)C-、HO(O)<sub>2</sub>S-、CH<sub>3</sub>(O)<sub>2</sub>S-、CH<sub>3</sub>(O)<sub>2</sub>S-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OP-又は5若しくは6員ヘテロシクリル若しくはヘテロアリール(ピロリジニル、ピリジル、イミダゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルから選択され、各5若しくは6員ヘテロシクリル若しくはヘテロアリールは、任意にCH<sub>3</sub>-又はO=から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい)から独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい分岐又は非分岐C<sub>1-4</sub>-アルキルである、

請求項17に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

【請求項 19】

請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩を含む医薬組成物。

【請求項 20】

呼吸器疾患又は愁訴及び気道のアレルギー性疾患の中から選択される疾患を治療するための、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

慢性気管支炎、急性気管支炎、細菌若しくはウイルス感染又は真菌若しくは蠕虫に起因する気管支炎、アレルギー性気管支炎、毒性気管支炎、慢性閉塞性気管支炎(COPD)、喘息(内因性又はアレルギー性)、小児喘息、気管支拡張症、アレルギー性肺炎、アレルギー性若しくは非アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、嚢胞性線維症若しくはムコビシドーシス、1アンチトリプシン欠損症、咳、肺気腫、間質性肺疾患、肺炎、気道過敏症、鼻茸、肺水腫及び種々起源の間質性肺炎の中から選択される疾患を治療するための、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

請求項1～18のいずれか1項に記載の少なくとも1種の化合物又はその医薬的に許容できる塩及び医薬的に許容できる担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項 23】

請求項1～18のいずれか1項に記載の1種以上の化合物に加えて、さらなる活性物質として、さらなるENaC阻害薬、受容体刺激薬、抗コリン薬、コルチコステロイド、PDE4阻害薬、LTD4拮抗薬、EGFR阻害薬、ドパミン作動薬、H1抗ヒスタミン薬、PAF拮抗薬、MAPキナーゼ阻害薬、MPR4阻害薬、iNOS阻害薬、SYK阻害薬、嚢胞性線維症膜貫通制御因子(CFTR)の補正薬及びCFTR増強薬の分類の中から選択される1種以上の化合物又はその二重若しくは三重の組み合わせを含有する組み合わせ薬物。