



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3544981 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 11/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.09.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.06.23
(86)	European Application Nr.	17807900.0
(86)	European Filing Date	2017.11.22
(87)	The European Application's Publication Date	2019.10.02
(30)	Priority	2016.11.22, GB, 201619694
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	BA ; ME
	Designated Validation States:	MA,MD
(73)	Proprietor	Enterprise Therapeutics Limited, Sussex Innovation Centre University of Sussex Science Park Square, Falmer, Brighton BN1 9SB, Storbritannia
(72)	Inventor	MCCARTHY, Clive, c/o Enterprise Therapeutics LimitedSussex Innovation CentreUniversity of SussexScience Park SquareFalmer, BrightonSussex BN1 9SB, Storbritannia HARGRAVE, Jonathan, David, Evotec (UK) Limited114 Innovation DriveMilton Park, AbingdonOxfordshire OX14 4RZ, Storbritannia HAY, Duncan, Alexander, Evotec (UK) Limited114 Innovation DriveMilton Park, AbingdonOxfordshire OX14 4RZ, Storbritannia SCHOFIELD, Thomas, Beauregard, Evotec (UK) Limited114 Innovation DriveMilton Park, AbingdonOxfordshire OX14 4RZ, Storbritannia WENT, Naomi, Evotec (UK) Limited114 Innovation DriveMilton Park, AbingdonOxfordshire OX14 4RZ, Storbritannia

(74) Agent or Attorney Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54) Title **BENZODIAZOLIUM COMPOUNDS AS ENAC INHIBITORS**

(56) References

Cited:

WO-A1-2017/221008

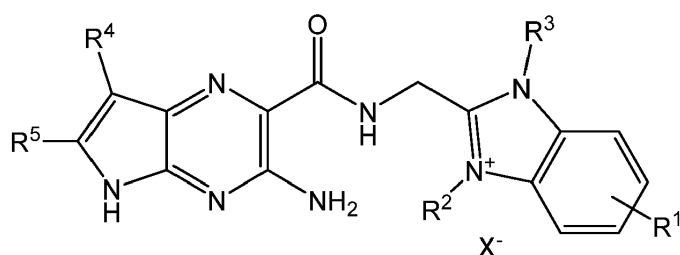
WO-A1-2016/113167

SCHOENBERGER, ALTHAUS: "Novel small molecule epithelial sodium channel inhibitors as potential therapeutics in cystic fibrosis - a patent evaluation", EXPERT OPIN. THER. PATENTS, vol. 23, no. 10, 1 October 2013 (2013-10-01), pages 1383-1389, XP002720993, ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1517/13543776.2013.829454 [retrieved on 2013-08-19]

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Forbindelse med generell formel (I) inkludert alle tautomere former, alle enantiomerer og isotopvarianter og salter derav:



5 (I)

hvor

X^- er et anion;

R^1 er:

i. H eller halogen; eller

10 ii. $-L^1R^{10}$ hvor

L^1 er:

$-Z^1-$, $-Q^1-$, $-Z^1Q^1-$, $-Q^1Z^1-$, $-Z^1Q^1Z^2-$, $-Q^1Q^2-$, $-Q^1Q^2Z^1-$, $-Q^1Q^2Z^1Q^3Z^2-$, $-Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$, $-OZ^1-$, $-OQ^1-$, $-OZ^1Q^1-$, $-OQ^1Z^1-$, $-OZ^1Q^1Z^2-$, $-OQ^1Q^2-$, $-OQ^1Q^2Z^1-$, $-OQ^1Q^2Z^1Q^3Z^2-$, $-OZ^1Q^1OQ^2OQ^3-$;

15 $-Z^1N(R^7)Z^2-$, $-Q^1Z^1N(R^7)Z^2-$, $-Z^1N(R^7)Z^2Q^1-$, $-Q^1Z^1N(R^7)Z^2Q^2Z^3-$;

$-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$, $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1-$, $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1-$, $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1Z^2-$, $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$, $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1-$, $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1$, $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1Z^3-$; $-C(O)Z^1Q^1Z^2-$, $-C(O)Q^1Z^1-$, $-C(O)Q^1Q^2-$, $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$,

20 $-C(O)Z^1-$, $-C(O)Q^1-$, $-C(O)Z^1Q^1-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Q^3-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2-$, $-C(O)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$;

$-C(O)N(R^7)Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$,

- $C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$, $-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$;
 $-Z^1C(O)N(R^7)Z^2-$, $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1-$, $-Z^1C(O)N(R^7)Z^2Q^1-$, $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Z^2-$, $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$, $-Z^1C(O)Q^1-$, $-Z^1C(O)Q^1Z^2-$, $-Z^1C(O)Q^1Q^2-$, $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^2-$;
 $-C(O)OZ^1-$, $-C(O)OQ^1-$, $-C(O)OZ^1Q^1-$, $-C(O)OZ^1Q^1Z^2-$, $-C(O)OQ^1Z^1-$, $-C(O)OQ^1Q^2-$, $-C(O)OQ^1Q^2Z^1-$;
 $-Q^1C(O)Q^2-$, $Q^1C(O)Z^1-$, $-Q^1C(O)Q^2Z^1-$, $Q^1C(O)Q^2Q^3-$, $Q^1C(O)Z^1Q^2-$, $Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1-$;
 $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1-$, $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1-$, $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1-$, $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$, $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Z^1-$, $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2-$ eller $C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$; hvori
 hver av Z^1 , Z^2 og Z^3 er uavhengig C_{1-12} alkylen, C_{2-12} alkenylen, C_{2-12} alkynylen, hvilken som helst av disse alternativt substitueres med én eller flere substituenten valgt fra halogen, OH, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $C(O)OR^{15}$ og $NR^{15}R^{16}$;
 hver R^{15} og R^{16} er uavhengig H eller C_{1-6} alkyl eller R^{15} og R^{16} sammen med nitrogenatomet som de er festet til kan danne en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring som alternativt inneholder ett eller flere videre heteroatomer valgt fra N, O og S;
 hver av Q^1 , Q^2 og Q^3 er uavhengig av hverandre karbosykl, heterosykl, aryl eller heteroaryl som hver eventuelt substitueres med én eller flere substituenten valgt fra halogen, OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $C(O)OR^{15}$ og $NR^{15}R^{16}$, og, for sykloalkyl- og heterosyklgrupper, okso, hvori R^{15} og R^{16} er som definert ovenfor i dette kravet;
 n er 1 til 6;
 hver R^7 og R^8 er uavhengig valgt fra H og C_{1-12} alkyl eventuelt substituert med én eller flere halogen- eller OH-grupper, eller
 når en R^7 og en R^8 eller to R^8 -grupper er bundet til et nitrogenatom kan de, sammen med nitrogenatomet kombineres for å danne en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring eventuelt omfattende ett eller flere ytterligere heteroatomer valgt fra N, O og S;
 R^9 er H eller C_{1-6} alkyl;

R^{10} er H, $-N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$, $-N(R^7)-C(O)OR^8$, OR^7 eller $-C(O)OR^7$; eller en kationisk gruppe valgt fra $-N(R^7)-C(O)-(C_{1-3} \text{ alkylen})-N^+(R^8)_3$ og $-N^+(R^8)_3$, i så fall vil det kreves et ekstra anion X^{-} og

R^7, R^8 og R^9 er som definert ovenfor i dette kravet; eller

- 5 iii. $-R^{12}$, $-OR^{12}$, $-SO_2R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-C(=NR^9)NR^{12}R^{13}$, $-Q^1R^{12}$, $-Q^{10}R^{12}$, $-Q^1SO_2R^{12}$, $-Q^1C(O)OR^{12}$, $-Q^1C(O)NR^{12}R^{13}$, $-Q^1C(=NR^7)NR^{12}R^{13}$, $-Q^1Q^2OR^{12}$, $-Q^1SO_2R^{12}$, $-Q^1Q^2C(O)OR^{12}$, $-Q^1Q^2C(O)NR^{12}R^{13}$ eller $-Q^1Q^2C(=NR^9)NR^{12}R^{13}$; hvori

Q^1 og Q^2 er som definert ovenfor; og

- 10 hver R^{12} og R^{13} er uavhengig H, C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, C_{3-8} -sykloalkyl eller C_{3-8} -heterosyklyl, hvilken som helst av disse eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, OR^7 , $C(O)OR^7$, $N(R^7)R^8$ og $C(O)N(R^7)R^8$ og, i tilfelle av sykloalkyl- eller heterosyklylgrupper, okso; hvori R^7 , R^8 og R^9 er som definert ovenfor i dette kravet;

- 15 hver av R^2 og R^3 er uavhengig C_{1-10} -alkyl, hvori én eller flere $-CH_2-$ gruppene eventuelt erstattes med $-O-$, $-S-$ eller $-NR^7-$ forutsatt at tilstøtende CH_2- grupper ikke så erstattes og som eventuelt substitueres med én eller flere substituenten valgt fra halogen, OH, SH, $N(R^7)R^8$ -aryl, heteroaryl, sykloalkyl, heterosyklyl, $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, OR^7 og $-N(R^7)R^8$ hvori R^7 og R^8 er som definert ovenfor i dette kravet;

E^4 er H, halogen, cyano, C_{1-6} -alkyl, $C(O)OR^{16}$ eller $C(O)N(R^{16})R^{17}$;

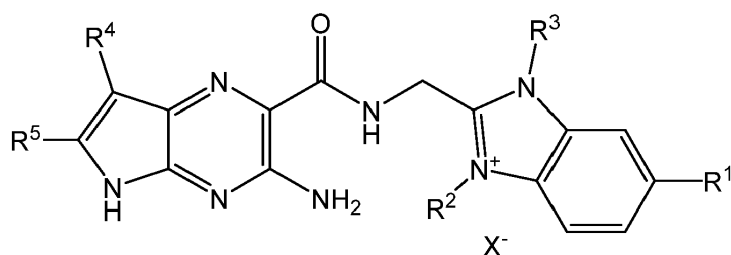
hvari alkylgruppene eventuelt substitueres med én eller flere substituenten valgt fra halogen, $-OR^7$ og $-N(R^7)R^8$ hvori R^7 og R^8 er som definert ovenfor i dette kravet;

- 20 hver R^{16} og R^{17} er uavhengig H eller C_{1-6} -alkyl, eller R^{16} og R^{17} sammen med det nitrogenatomet som de er bundet til kan danne en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring som eventuelt inneholder ett eller flere ytterligere heteroatomer valgt fra O, N og S; og

R^5 er H eller metyl.

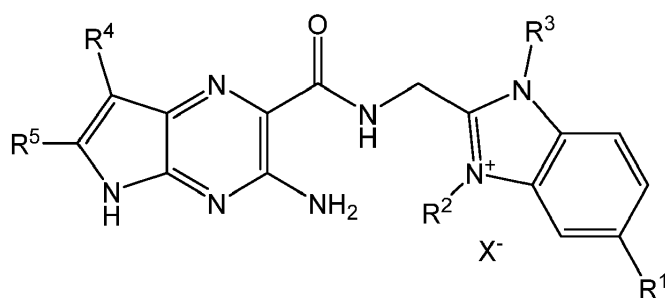
- 30 2. Forbindelse ifølge krav 1, som er en forbindelse med den generelle formel (IA):

4



(IA)

hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og X^- er som definert i krav 1;
eller en forbindelse med generell formel (IB):



(IB)

5 hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og X^- er som definert i krav 1.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2 hvor R^1 er:

H, halogen, $-R^{12}-C(O)OR^{12}$ eller $-OR^{12}$.

10 **4.** Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2 hvor R^1 er $-L^1R^{10}$.

5. Forbindelse ifølge krav 4 hvor L^1 er:

- Z^1 -, $-Q^1$ -, $-Q^1Z^1$ -, $-Q^1Q^2$ -, $-Q^1Q^2Z^1$ -;

- OZ^1 -;

15 - $C(O)Q^1$ -, $-C(O)Q^1Z^1$ -;

- $C(O)N(R^7)Z^1$ -, $C(O)N(R^7)Q^1$ -, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1$ -, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1$ -, -

$C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2$ -, $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2$ - eller -

$C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3$ -.

20 **6.** Forbindelse ifølge krav 4 eller krav 5, hvor R^{10} er H, $-N(R^7)R^8$ -, $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)$ -, $-N^7C(O)OR^8$ eller $-C(O)^7$.

7. Forbindelse ifølge krav 4 hvori R^{10} er H og:

a) L^1 er $-OZ^1$, hvori Z^1 er C_{1-4} alkylen, eller

b) L^1 er Q^1 -, $-Q^1Q^2$ - eller $-C(O)NR^7Q^1$ -, hvori Q^1 gruppen eller, for $-Q^1Q^2$ -, Q^2 - gruppen er en nitrogenholdig heterosyklylgruppe som er bundet til R^{10} -gruppen via et ringnitrogenatom; eller

c) L^1 er:

$-Z^1$ -, Q^1 -, $-Q^1Z^1$ -, $-Q^1Q^2$ -, $-Q^1Q^2Z^1$ -;

$-OZ^1$ -, $-OQ^1Z^1$ -, $-OQ^1Q^2Z^1$ -;

$-C(O)Z^1$ -, $-C(O)Q^1Z^1$ -, $-C(O)Q^1Q^2Z^1$ -;

$-C(O)N(R^7)Z^1$ -, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1$ -, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1$ -;

$-C(O)OZ^1$ -, $-C(O)OQ^1Z^1$ -, $-C(O)OQ^1Q^2$ -, $C(O)OQ^1Q^2Z^1$ -;

$-C(=NR^9)N(R^7)Z^1$ -, $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Z^1$ - eller $C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2Z^1$ -; eller

d) L^1 er:

$-Q^1Z^1$ -, $-Z^1Q^1Z^2$ -, $-Q^1Q^2Z^1$ -;

$-OQ^1Z^1$ -, $-OZ^1Q^1Z^2$ -, $-OQ^1Q^2Z^1$ -;

$-Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1Z^2$ -, $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2$ -, $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1Z^3$ -;

$-C(O)Z^1Q^1Z^2$ -, $-C(O)Q^1Z^1$ -, $-C(O)Q^1Q^2Z^1$ -, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2$ -, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2$ -, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1$ -;

$-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1$ -, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2$ -, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2$;

$Z^1C(O)N(R^7)Q^1Z^2$ -, $-Z^1C(O)Q^1Z^2$ -, $Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^2$;

$-C(O)OZ^1Q^1Z^2$ -, $-C(O)OQ^1Z^1$ -, $-C(O)OQ^1Q^2Z^1$ -;

$Q^1C(O)Q^2Z^1$ -, $Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1$;

$-C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1Z^2$ -, $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Z^1$ - or $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2Z^1$ - ; og

den sykliske gruppen Q^1 , Q^2 eller Q^3 er en nitrogeninnholdende heterosyklylgruppe bundet til Z^1 eller Z^2 eller Z^3 via et ringnitrogenatom; eller

e) L^{-1} inneholder en rest $Z^{1,2,2}$ eller Z^3 , som er koblet direkte til R^{10} og er $-CH_2[CH(OH)]_4-CH(OH)-$, slik at gruppen $Z^1R^{10}Z^2R^{10}$ eller Z^3R^{10} er en rest $-CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH$.

8. Forbindelse ifølge krav 4, hvori:

a) R^{10} er $-C(O)OR^7$; og

L^1 er:

$-Q^1-$ eller $-Q^1-Q^2-$ hvor Q^1 eller, for $-Q^1Q^2-$, Q^2 er en karbosyklyl- eller heterosyklylgruppe, og er bundet til R^{10} via et ringkarbonatom; eller

5 $C(O)N(R^7)Q^1$ hvor Q^1 er en karbosyklyl eller heterosyklylgruppe, og er bundet til R^{10} via et ringnitrogenatom; eller

b) R^{10} er $-N(R^7R^8-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$ eller $-N(R^7)C(O)^8-$; og

L^1 er:

$-Z^1-$,

10 $-OZ^1-$;

$-C(O)N(R^7)Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3$, $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2$;

$-C(O)N(R^7Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$ eller $-C(O)Q^1-$, hvor Q^1 er en karbosyklyl eller heterosyklylgruppe, og er bundet til R^{10} via et ringkarbonatom; eller $C(O)Q^1Z^1-$.

15

9. Forbindelse ifølge krav 8, hvori

R^{10} er $-N(R^7)R^8$; og én av R^7 og R^8 er en rest $-CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH$, og den andre av R^7 og R^8 er enten H eller C_{1-8} alkyl, eventuelt substituert med én eller flere OH-grupper; eller R^{10} er $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$; eller

20 R^{10} er $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$, hvori

hver av R^7 og R^9 er H eller C_{1-4} alkyl; og

én eller begge R^8 -grupper er $-CH_2[CH(OH)]_4OH$.

10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori hver av R^2 og R^3 er uavhengig av hverandre C_{1-10} -alkyl hvor én eller flere CH_2 -grupper eventuelt erstattes med -O- eller -S- og som eventuelt substitueres som definert i krav 1; og/eller R^4 og/eller R^5 er H.

25

11. Forbindelse ifølge krav 1, som har et kation valgt fra:

30 1. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-1-etyl-3-metyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;

2. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-1-etyl-6-fluor-3-metyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
3. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-klor-1-etyl-3-metyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 5 4. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-1-etyl-6-metoksy-3-metyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
5. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-1-etyl-3-metyl-6-(trifluorometyl)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
6. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-1-etyl-3-metyl-6-(trifluorometoksy)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 10 7. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-1,3-dietyl-6-metoksy-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
8. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-3-benzyl-1-etyl-6-metoksy-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 15 9. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-1-etyl-6-metoksy-3-(2-metoksy-2-oksoetyl)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
10. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-3-(karboksylatometyl)-1-etyl-6-metoksy-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium
11. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-3-(karbamoylmetyl)-1-etyl-6-metoksy-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 20 12. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-1-etyl-6-metoksy-3-[2-(metylsulfanyl)etyl]-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
13. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-1-etyl-3-(2-hidroksyetyl)-6-metoksy-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 25 14. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-1-etyl-3-{2-[2-(2-hidroksyetoksy)etoksy]etyl}-6-metoksy-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium
15. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-1-benzyl-3-metyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
16. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-3-benzyl-6-klor-1-etyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 30

17. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-3-benzyl-1-etyl-6-(trifluormetyl)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
18. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-3-benzyl-1-[2-okso-2-(piperidin-1-yl)etyl]-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 5 19. 2-[(3-amino-6-metyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-1-etyl-6-metoksy-3-metyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
20. 2-[(3-amino-7-metyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-klor-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
21. 2-[(3-amino-7-klor-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-klor-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 10 22. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-(2-[(*tert*-butoksy)karbonyl]amino)etoksy)-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
23. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-(3-[(*tert*-butoksy)karbonyl]amino)propoksy)-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 15 24. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-(3-[(*tert*-butoksy)karbonyl]amino)propyl)-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
25. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-{1-[(*tert*-butoksy)karbonyl]piperidin-4-yl}-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
26. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-(1-{1-[(*tert*-butoksy)karbonyl]piperidin-4-yl}-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 20 27. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-(2-aminoetoksy)-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
28. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-(3-aminopropoksy)-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 25 29. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-(3-aminopropyl)-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
30. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-1,3-dietyl-6-(piperidin-4-yl)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 30 31. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-1,3-dietyl-6-[1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;

32. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-(2-karbamimidamidoetoksy)-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
33. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-(3-karbamimidamidopropyl)-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 5 34. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-karboksy-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
35. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido) metyl]-6-[(3-[(*tert*-butoksy)karbonyl]amino)propyl)karbamoyl]-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium maursyre;
- 10 36. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido) metyl]-6-[(1-[(*tert*-butoksy)karbonyl]piperidin-4-yl)karbamoyl]-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
37. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido) metyl]-6-(4-[(*tert*-butoksy)karbonyl]amino)piperidin-1-karbonyl)-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 15 38. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-[[2-(4-[(*tert*-butoxy)karbonyl]amino)piperidin-1-yl)etyl]karbamoyl]-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
39. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-[(3-aminopropyl)karbamoyl]-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 20 40. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-1,3-dietyl-6-[(piperidin-4-yl)karbamoyl]-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
41. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-(4-aminopiperidin-1-karbonyl)-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
42. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-[[2-(4-aminopiperidin-1-yl)etyl]karbamoyl]-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 25 43. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-5-(2-{bis[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroksyheksyl]amino}etoksy)-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
44. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-5-(3-{bis[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroksyheksyl]amino}propoksy)-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 30

45. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-5-(3-{bis[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroksyheksyl]amino}propyl)-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 5 46. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-1,3-dietyl-6-{1-[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroksyheksyl]piperidin-4-yl}-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
47. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-1,3-dietyl-6-(1-{1-[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroksyheksyl]piperidin-4-yl}-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 10 48. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-[(3-{bis[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroksyheksyl]amino}propyl)karbamoyl]-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
49. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-1,3-dietyl-6-({1-[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroksyheksyl]piperidin-4-yl}karbamoyl)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 15 50. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-(4-{bis[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroksyheksyl]aminolpiperidin-1-karbonyl)-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
51. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-[(3-{bis[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroksyheksyl]amino}propyl)karbamoyl]-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 20 52. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-5-[4-(3-{bis[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroksyheksyl]aminolmetyl)piperidin-1-karbonyl]-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 25 53. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-[(3*R*)-3-{bis[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroksyheksyl]amino}pyrrolidin-1-karbonyl]-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
54. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-[(3*S*)-3-{bis[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroksyheksyl]amino}pyrrolidin-1-karbonyl]-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 30

55. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-1,3-dietyl-6-[(1*r*, 4*r*)-4-{bis[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroksyheksyl]amino}sykloheksyl]karbamoyl]-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 5 56. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-1,3-dietyl-6-[(1*s*, 4*s*)-4-{bis[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroksyheksyl]amino}sykloheksyl]karbamoyl]-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 10 57. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-[(3-{bis[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroksyheksyl]amino}propyl)(metyl)karbamoyl]-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
58. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-[(2-{bis[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroksyheksyl]amino}etyl)karbamoyl]-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 15 59. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-1,3-dietyl-5-[(14*S*, 15*R*, 16*R*, 17*R*)-14,15,16,17,18-pentahidroksy-12-[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroksyheksyl]-3,6,9-trioksa-12-azaoktadekan-1-yl]karbamoyl]-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 20 60. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-[(2-[4'-(2-{bis[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroksyheksyl]amino}etyl)-[1,1'-bifenyl]-4-yl]etyl)karbamoyl]-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 25 61. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-[(3*S*)-3-[(3-{bis[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroksyheksyl]amino}propyl)amino]-3-karbamoylpropyl]karbamoyl]-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
62. 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-[[4-(4-{3-[(3-{bis[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroksyheksyl]amino}propyl)amino]-3-karbamoylpropyl}fenyl)butyl]karbamoyl]-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
- 30 63. 2-[(3-amino-7-klor-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-karboksy-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;
64. 2-[(3-amino-7-brom-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-karboksy-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;

65. 2-[(3-amino-7-klor-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-(4-{bis[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2,3,4,5,6-pentahydroksyheksyl]aminolpiperidin-1-karbonyl)-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium;

66. 2-[(3-amino-7-brom-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-(4-{bis[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2,3,4,5,6-pentahydroksyheksyl]aminolpiperidin-1-karbonyl)-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium; og

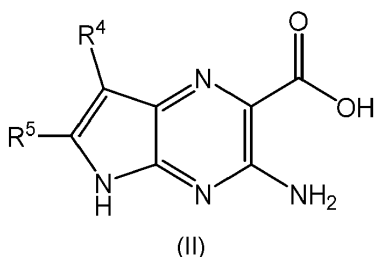
67. 2-[(3-amino-7-cyano-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-1,3-dietyl-6-metoksy-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium.

10 **12.** Forbindelse ifølge krav 1, som har et kation som er 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-6-(4-{bis[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2,3,4,5,6-pentahydroksyheksyl]amino}piperidin-1-karbonyl)-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium.

15 **13.** Forbindelse ifølge krav 1, som har et kation som er 2-[(3-amino-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)formamido)metyl]-5-(4-{bis[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2,3,4,5,6-pentahydroksyheksyl]amino}piperidin-1-karbonyl)-1,3-dietyl-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium.

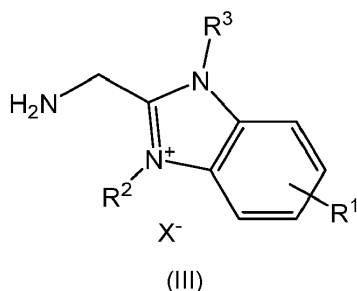
14. Prosess for fremstillingen av en forbindelse med den generelle formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, omfattende:

20 A. reagere en forbindelse med den generelle formel (II) eller et salt eller aktivert derivat derav:



hvor R^4 og R^5 er som definert i krav 1;

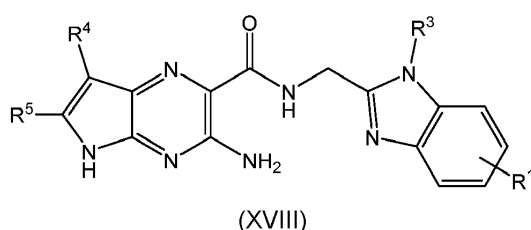
med et salt med generell formel (III):



hvor R^1 , R^2 og R^3 er som definert i krav 1;

og X^- er som definert i krav 1 og som kan være den samme eller forskjellig fra X^- av produktet med den generelle formel (I); eller

5 B. reagere en forbindelse med generell formel (XVIII):



hvor R^1 , R^3 , R^4 og R^5 er som definert i krav 1.

med en forbindelse med den generelle formel (IX):

10 R^2-X^1 (IX)

hvor R^2 er som definert i krav 1, og X^1 er en utgående gruppe slik som halogen; eller med en forbindelse med den generelle formel (IXA):



15 hvor X^1 er som definert ovenfor for den generelle formel (IX) og R^{2a} er en beskyttet R^2 gruppe; eller

C. omdanne en forbindelse med den generelle formel (I) hvor R^3 omfatter en -C(O)OR⁷-gruppe hvor R^7 er forskjellig fra H eller en -C(O N⁷)R⁸-gruppe

til en forbindelse med generell formel (I) hvor R^3 omfatter en -C(O)OH- eller C(O)O⁻-gruppe; ved hydrolyse; eller

20 D. omdanne en forbindelse med den generelle formel (I) hvor R^1 er L¹R¹⁰ hvor R^{10} er -N(R⁷-C(O)OR⁸); til en forbindelse med generell formel (I) hvor R^{10} er -NHR⁷;

ved hydrolyse; eller

E. omdanne en forbindelse med den generelle formel (I) hvor R^1 er L^1R^{10} , og L^1 omfatter en rest $Q^{1,Q2}$ eller Q^3 , som er koblet til R^{10} via et ringnitrogenatom; og R^{10} er $C(O)^{OR7}$; til

5 en forbindelse med generell formel (I) hvori R^1 er L^1R^{10} og R^{10} er H; ved hydrolyse; eller

F. omdanne en forbindelse med den generelle formel (I) hvori R^1 er L^1R^{10} og R^{10} er $-NH_2$; til

10 en forbindelse med generell formel (I) hvori R^1 er L^1R^{10} og R^{10} er $N(R^7)R^8$ hvor R^7 er CH_2-R^{7a} og R^8 er CH_2-R^{8a} og ett av R^{7a} og R^{8a} er C_{1-11} -alkyl, eventuelt substituert med én eller flere halogen- eller OH-grupper; og den andre av R^{7a} og R^{8a} er H eller C_{1-11} -alkyl som eventuelt substitueres med én eller flere halogen- eller OH-grupper;

ved reduktiv aminering med et aldehyd eller acetal; eller

15 G. omdanne en forbindelse med den generelle formel (I) hvori R^1 er L^1R^{10} ; og L^1 omfatter en rest Q^1 , Q^2 eller Q^3 bundet til R^{10} via et ringnitrogenatom; og R^{10} er H; til en forbindelse med den generelle formel (I) hvori R^1 er L^1R^{10} ; og L^1 omfatter en rest Q^1 , Q^2 eller Q^3 koblet til en Z^1 , Z^2 eller Z^3 rest via et ringnitrogenatom, hvori Z^1 , Z^2 eller Z^3 er CH_2-C_{1-11} -alkyl eventuelt substituert med én eller flere halogen- eller

20 OH-grupper; og R^{10} er H;

ved reduktiv aminering med et aldehyd eller acetal; eller

H. omdanne en forbindelse med den generelle formel (I) hvori R^1 er L^1R^{10} og R^{10} er NH_2 ; til

25 en forbindelse med generell formel (I) hvori R^1 er L^1R^{10} og R^{10} er $-NHC(=NR^9)N(R^8)_2$;

ved reaksjon med et karboksimidamid eller et salt derav; eller

I. omdanne en forbindelse med den generelle formel (I) hvori R^1 er $C(O)OH$ til:

en forbindelse med den generelle formel (I) hvori R^1 er $-C(O)NR^{12}R^{13}$, hvori R^{12} og R^{13} er som definert i krav 1; eller

30 en forbindelse med den generelle formel (I) hvori R^1 er L^1R^{10} og

L^1 is $-C(O)N(R^7)Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$, $-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$; eller
 L^1 er $-C(O)Q^1-$, $-C(O)Q^1Z^1-$, $-C(O)Q^1Q^2-$, $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Q^3-$ eller $-C(O)Q^1NR(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2-$, hvori Q^1 er en heterosyklylring bundet til $-C(O)$ resten via et ringnitrogenatom;
 ved reaksjon med et egnet amin- eller ammoniumsalt.

15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, for anvendelse ved behandling eller profylakse av luftveissykdommer og -tilstander, hudtilstander eller øyetilstander.

16. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 15, hvori:

respiratoriske sykdommer og tilstander velges fra cystisk fibrose, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), kronisk bronkitt, emfysem, bronkiektase, inkludert ikke-cystisk fibrose bronkiektase, astma og primær ciliær dyskinesi;
 hudtilstandene velges fra psoriasis, atopisk dermatitt og iktyose; og
 den okulære tilstanden er tørr øyesykdom.

17. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, og et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.

18. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 17, videre omfattende et ytterligere aktivt middel valgt fra:

β_2 adrenoreceptoragonister slik som metaproterenol, isoproterenol, isoprenalin, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, indacaterol, terbutalin, orciprenalin, bitolterolmesylat og pirbuterol;

antihistaminer, for eksempel histamin_{H1} reseptor-antagonister slik som loratadin, cetirizin, desloratadin, levocetirizin, fexofenadin, astemizol, azelastin og klorfeniramin eller_{H4} reseptor-antagonister;

dornase alfa;

5 kortikosteroider som prednison, prednisolon, flunisolid, triamcinolonacetonid, beclomethasondipropionat, budesonid, flutikasonpropionatmometasonfuroat og flutikasonfuroat;

leukotrienantagonister som montelukast og zafirlukast;

CFTR-reparasjonsterapier, for eksempel CFTR-potensatorer som Ivacaftor og
10 CFTR-korrigatorer som Lumacaftor og Tezacaftor;

TMEM16A-modulatorer, spesielt TMEM16A-potensiatorer; og
antibiotika.

19. Produkt omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, og
15 et tilleggsmiddel som er nyttig ved behandling eller forebygging av respiratoriske tilstander som et kombinert preparat for samtidig, sekvensiell eller separat bruk i behandlingen av en luftveissykdom eller tilstand, hvori det ytterligere aktive midlet velges fra:

20 β 2 adrenoreceptoragonister slik som metaproterenol, isoproterenol, isoprenalin, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, indacaterol, terbutalin, orciprenalin, bitolterolmesylat og pirbuterol;

antihistaminer, for eksempel histamin_{H1} reseptor-antagonister slik som loratadin, cetirizin, desloratadin, levocetirizin, fexofenadin, astemizol, azelastin og klorfeniramin eller_{H4} reseptor-antagonister;

25 dornase alfa;

kortikosteroider som prednison, prednisolon, flunisolid, triamcinolonacetonid, beclomethasondipropionat, budesonid, flutikasonpropionatmometasonfuroat og flutikasonfuroat;

leukotrienantagonister som montelukast og zafirlukast;

30 antibiotika.