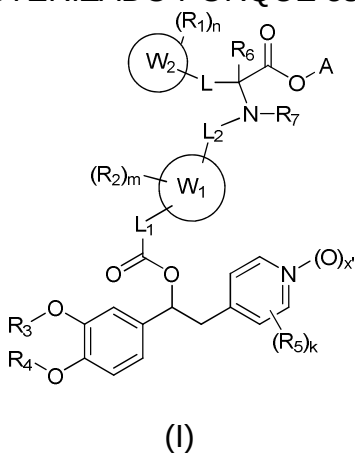


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula general (I)



donde

cada R₁ es hidrógeno o se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en: halógeno, (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) alcoxi, (C₁-C₄) haloalquilo, hidroxilo, -SO₂NR^IR^{II}, -CN, -NR^ISO₂R^{III}, -NR^IR^{II}, -(CO)NR^IR^{II} y -NR^I(CO)R^{III}, y donde dicho (C₁-C₄) alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre (C₃-C₇) cicloalquilo, hidroxilo y -NR^IR^{II} y donde dicho (C₁-C₄) alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o grupos (C₃-C₇) cicloalquilo donde,

R¹ es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;

R^{II} es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;

R^{III} es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;

n es un entero en el rango de 1 a 3;

cada R₂ es hidrógeno o se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en: halógeno, (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) alcoxi, (C₁-C₄) haloalquilo, hidroxilo, -SO₂NR^IR^{II}, -CN, -NR^ISO₂R^{III}, -NR^IR^{II}, -(CO)NR^IR^{II} y -NR^I(CO)R^{III} y donde dicho (C₁-C₄) alquilo está opcionalmente sustituido con uno

o más grupos seleccionados entre (C₃-C₇) cicloalquilo, hidroxilo y -NR^IR^{II} y donde dicho (C₁-C₄) alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o grupos (C₃-C₇) cicloalquilo donde,

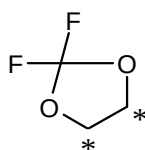
R^I es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;

R^{II} es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;

R^{III} es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;

m es un entero en el rango de 1 a 3;

R₃ y R₄ son diferentes o iguales y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en: H, (C₃-C₇) cicloalquilcarbonilo, (C₁-C₆) alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (C₃-C₇) cicloalquilo y (C₅-C₇) cicloalquenilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, (C₅-C₇) cicloalquenilo, (C₂-C₆) alquenilo, y (C₂-C₆) alquinilo; o R₃ y R₄, junto con los átomos que los conectan, forman un anillo 2,2-difluoro-1,3-dioxolano de fórmula (r) fusionado a la unidad fenilo que se une a los grupos -OR₃ y -OR₄, donde los asteriscos indican átomos de carbono compartidos con dicho anillo fenilo:



(r);

cada R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en: CN, NO₂, CF₃ y átomos de halógeno;

k es 0 o un entero en el rango de 1 a 3;

x' es 0 o 1;

L₁ se selecciona entre una unión y -(CH₂)_p- donde p es un entero en el

rango de 1 a 4;

W_1 se selecciona entre un grupo arileno, heteroarileno y heterocicloalquileo monocíclico saturado divalente;

L_2 es un grupo seleccionado entre: una unión, $-(CH_2)_q-$ donde q es 1 o 2, $[1]-(CO)-[X]-(CH_2)_t-[2]$, y $[1]-(SO_2)-[X]-(CH_2)_t-[2]$, donde $[1]$ y $[2]$ representan respectivamente el punto de unión del grupo L_2 al anillo W_1 y al átomo de nitrógeno de la cadena, y donde

$[X]$ es una unión o un grupo arileno sustituido o no sustituido;

t es un entero en el rango de 1 a 4;

W_2 se selecciona entre un grupo arilo y heteroarilo;

L es una unión o un grupo $-(CH_2)-$;

R_6 se selecciona entre el grupo que consiste en (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxi, (C_1-C_4) haloalquilo, y $-CN$, donde dicho (C_1-C_4) alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre (C_3-C_7) cicloalquilo, (C_1-C_4) alcoxi y hidroxilo, o, como alternativa, cuando R_6 es (C_1-C_4) alquilo, W_2 es un anillo fenilo, uno de R_1 es un alquilo en posición orto con respecto a L , R_1 y R_6 pueden estar conectados para formar con W_2 un radical de anillo condensado seleccionado entre al menos 1H-ciclopropabencen-1,1-diilo, indan-1,1-diilo (también llamado 2,3-dihidro-1H-inden-1,1-diilo), indan-2,2-diilo (también llamado 2,3-dihidro-1H-inden-2,2-diilo), 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,1-diilo, y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,2-diilo;

R_7 se selecciona entre hidrógeno y (C_1-C_4) alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o $-NR_{11}R_{12}$ y donde R_{11} y R_{12} se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, (C_1-C_4) alquilo, o, junto con el átomo de

nitrógeno al que se unen pueden formar un grupo heterocicloalquilo saturado que tiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y NH;

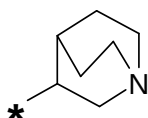
A es un grupo que contiene nitrógeno que puede seleccionarse entre:

- un grupo (a) que es $-(CH_2)_s-NR_8R_9$ donde s es un entero en el rango de 1 a 4 y R_8 y R_9 son en forma independiente hidrógeno o (C_1-C_4) alquilo; y

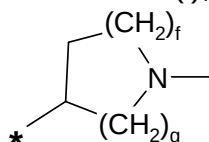
- un grupo (b) que es un sistema de anillos heterocíclico saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R_{10} que se seleccionan en forma independiente entre sí entre (C_1-C_4) alquilo y bencilo;

derivados deuterados, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

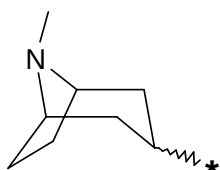
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE A se representa mediante un grupo de fórmula (i), (ii), (iii) o (iv):



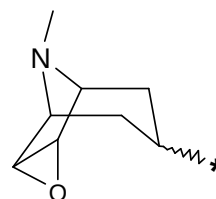
(i)



(ii)



(iii)



(iv)

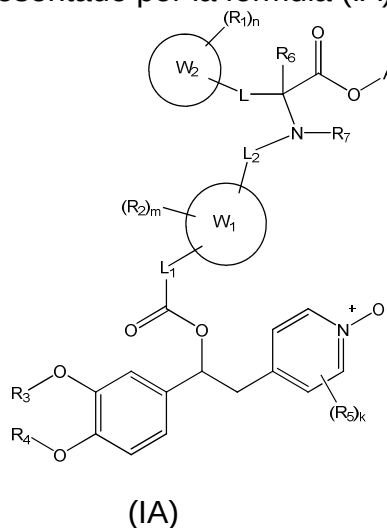
y donde

f = 1, 2 o 3;

g = 1, 2 o 3;

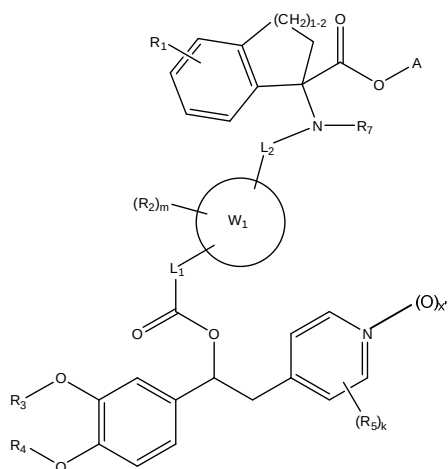
y el asterisco (*) representa el punto de unión al átomo de oxígeno de la fórmula (I).

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 CARACTERIZADO PORQUE x' es 1, representado por la fórmula (IA)



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , L , L_1 , W_1 , L_2 , W_2 , A , m , n , y k son como se describe precedentemente, derivados deuterados y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE W_2 es un anillo fenilo, L es una unión, y uno de R_1 , en posición orto con respecto a L , y R_6 pueden conectarse para formar un radical de anillo, representado por la fórmula general (IB)

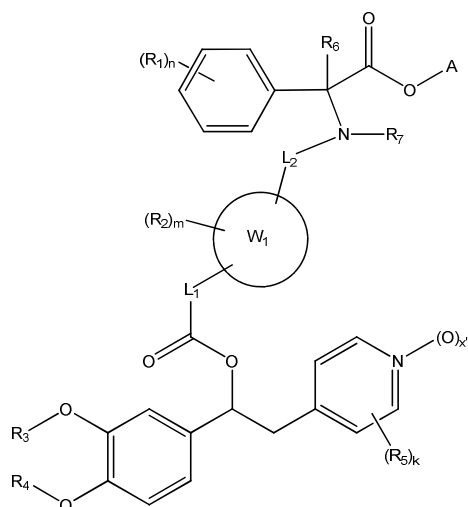


(IB)

donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , A , L_1 , W_1 , L_2 , m , k y x' son como se definen precedentemente para los compuestos de fórmula (I), derivados deuterados y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 CARACTERIZADO PORQUE L_1 es una unión, W_1 es un grupo divalente seleccionado entre tiofen-2,5-diilo, tiofen-2,4-diilo, fenilen-1,4-diilo, fenilen-1,3-diilo y fenilen-1,2-diilo, L_2 es $-(CH_2)-$, R_7 es H y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , A , m y k son como se definen precedentemente para los compuestos de fórmula (I), derivados deuterados y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE W_2 es un anillo fenilo y L es una unión representado por la fórmula general (IC):



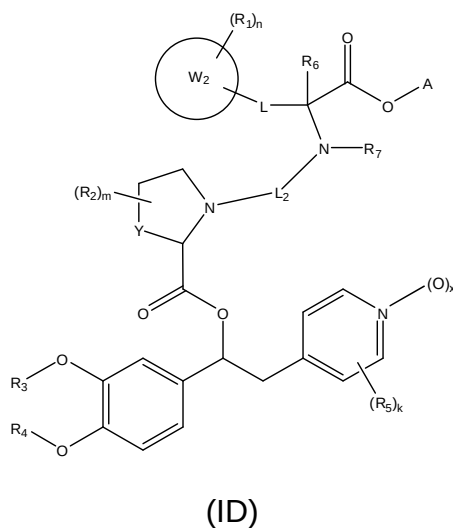
(IC)

donde R_6 se selecciona entre metilo, etilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, metoximetilo, trifluorometilo y difluorometilo y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , A , L_1 , W_1 , L_2 , m , n , k y x' son como se definen precedentemente para los compuestos de fórmula (I), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 CARACTERIZADO PORQUE L_1 es una unión, W_1 es un grupo divalente seleccionado entre tiofen-2,5-diilo, tiofen-2,4-diilo, fenilen-1,4-diilo, fenilen-1,3-diilo y fenilen-1,2-diilo, L_2 es $-(CH_2)-$, R_7 es H o metilo, R_6 se selecciona entre metilo, etilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, metoximetilo, trifluorometilo y difluorometilo y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , A , m , n , k y x' son como se definen precedentemente para los compuestos de fórmula (I), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE L_1 es una unión, W_1 se selecciona entre un grupo heterocicloalquileo monocíclico saturado divalente, representado por la

fórmula general (ID)



(ID)

y donde

Y es S o CH₂;

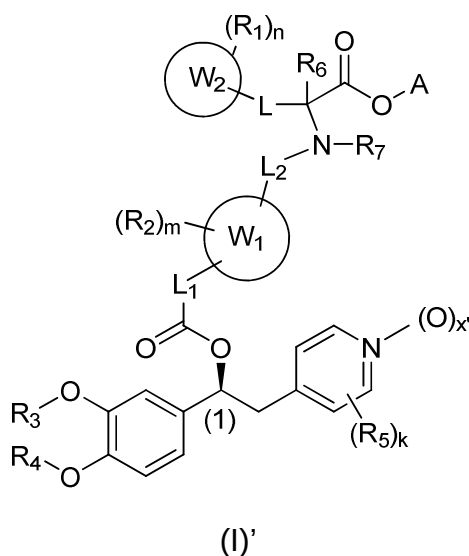
L₂ es un grupo seleccionado entre: -(CH₂)_q- donde q es 1 o 2, [1]-(CO)-[X]-(CH₂)_t-[2], y [1]-(SO₂)-[X]-(CH₂)_t-[2], donde [1] y [2] representan respectivamente el punto de unión del grupo L₂ al anillo heterocicloalquileo monocíclico saturado (W₁) y al átomo de nitrógeno de la cadena, y donde

[X] es una unión o un grupo arileno sustituido o no sustituido seleccionado entre fenilen-1,4-, -1,3- y -1,2-diilo;

t es un entero en el rango de 1 a 4

y donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, A, W₂, L, m, n, k y x' son como se definen precedentemente para los compuestos de fórmula (I), y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADO PORQUE se representa mediante la fórmula (I)' donde la configuración absoluta del carbono (1) es la mostrada a continuación



donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, L₁, W₁, L₂, W₂, L, A, n, m, k y x' son como se definen precedentemente para los compuestos de fórmula (I), y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE se selecciona entre la lista que consiste en:

sal formiato de 5-[[[1-metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

4-[[[1-metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]benzoato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

1-[[4-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]carbonilfenil]metilamino]indan-1-carboxilato de [(3R)-quinuclidin-3-ilo]

5-[[[1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonilindan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

5-[[[1-fenil-1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 4-[[[1-metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]benzoato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 1-[[4-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi] carbonilfenil]metilamino]indan-1-carboxilato de [(3R)-quinuclidin-3-ilo]

Diastereoisómero aislado de 1-[[4-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi] carbonilfenil]metilamino]indan-1-carboxilato de [(3R)-quinuclidin-3-ilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonilindan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonilindan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

5-[[[1-metil-2-[(3R)-1-oxidoquinuclidin-1-io-3-il]oxi-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

5-[[[1-(2-dimetilaminoetiloxycarbonil)indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

5-[[[1-[(1-metil-4-piperidil)oxycarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

5-[[[1-(hidroximetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]-metil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-
etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-
il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

5-[[[1-(metoximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-
etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-
il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-(2-dimetilaminoetiloxicarbonil)indan-1-
il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-
il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-(2-dimetilaminoetiloxicarbonil)indan-1-
il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-
il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-[(1-metil-4-piperidil)oxicarbonil]indan-1-
il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-
il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-[(1-metil-4-piperidil)oxicarbonil]indan-1-
il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-
il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-fenil-1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-
propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-
io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-fenil-1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-
propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-
io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-(hidroximetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-(hidroximetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]-metil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]-metil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-(metoximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

y una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica CARACTERIZADO PORQUE comprende un compuesto como se define en cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 10, en mezcla con uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 11
CARACTERIZADO PORQUE además comprende otro ingrediente activo,

13. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADO PORQUE es para usar como un medicamento.

14. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADO PORQUE es para usar en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad del tracto respiratorio que se caracteriza por obstrucción de las vías aéreas.

15. Un compuesto para usar como se define en la reivindicación 14
CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad del tracto respiratorio se elige de asma y EPOC.

P/P de CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.