

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2017141411, 31.05.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
01.06.2015 EP 15170041.6

(43) Дата публикации заявки: 16.07.2019 Бюл. № 20

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 09.01.2018(86) Заявка РСТ:  
EP 2016/062229 (31.05.2016)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2016/193244 (08.12.2016)Адрес для переписки:  
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,  
"НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

**КБЕЗИ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А. (IT)**

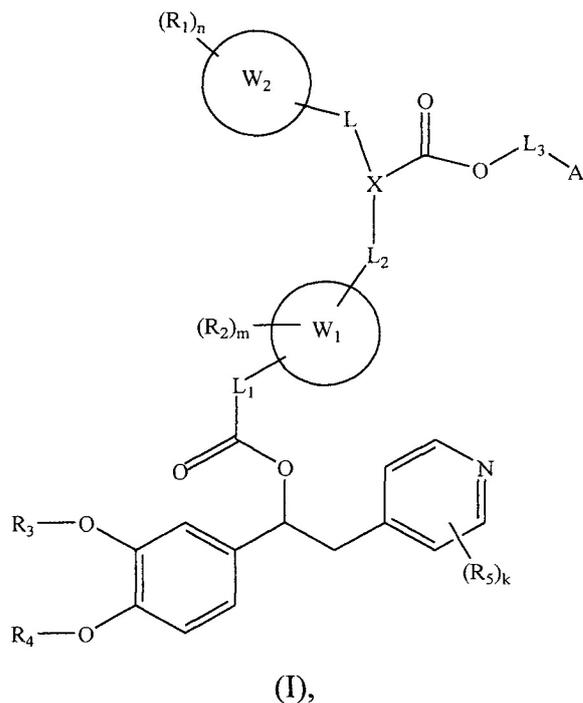
(72) Автор(ы):

**АМАРИ Габриэле (IT),  
АРМАНИ Элисабетта (IT),  
БЛЭКЭБИ Уэсли (IT),  
ВАН ДЕ ПОЭЛЬ Эрве (IT),  
БЭЙКЕР-ГЛЕНН Чарльз (IT),  
ТРИВЕДИ Наймиша (IT)**

(54) Производные сложных аминокэфиров

(57) Формула изобретения

1. Соединение общей формулы (I)



где

каждый  $R_1$  представляет собой водород или независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_1-C_4)$ алкокси,  $(C_1-C_4)$ галогеналкила, гидроксид,  $-SO_2NR_6R_7$ ,  $-CN$ ,  $-NR_8SO_2R_9$ ,  $-NR_6R_7$ ,  $-CONR_6R_7$  и  $-NR_8COR_9$ , и где указанный  $(C_1-C_4)$ алкил возможно замещен одной или более группами, выбранными из  $(C_3-C_7)$ циклоалкила, гидроксид и  $-NR_6R_7$ , и где указанный  $(C_1-C_4)$ алкокси возможно замещен одним(одной) или более галогенами или группами  $(C_3-C_7)$ циклоалкил, где

$R_6$  представляет собой водород или  $(C_1-C_6)$ алкил;

$R_7$  представляет собой водород или  $(C_1-C_6)$ алкил;

$R_8$  представляет собой водород или  $(C_1-C_6)$ алкил;

$R_9$  представляет собой водород или  $(C_1-C_6)$ алкил;

$n$  представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 3;

каждый  $R_2$  представляет собой водород или выбран из группы, состоящей из галогена,  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_1-C_4)$ алкокси,  $(C_1-C_4)$ галогеналкила, гидроксид,  $-SO_2NR_{10}R_{11}$ ,  $-CN$  и  $-NR_{12}SO_2R_{13}$ , и где указанный  $(C_1-C_4)$ алкил и указанный  $(C_1-C_4)$ алкокси возможно замещены одной или более группами  $(C_3-C_7)$ циклоалкил, где

$R_{10}$  представляет собой водород или  $(C_1-C_6)$ алкил;

$R_{11}$  представляет собой водород или  $(C_1-C_6)$ алкил;

$R_{12}$  представляет собой водород или  $(C_1-C_6)$ алкил;

$R_{13}$  представляет собой водород или  $(C_1-C_6)$ алкил;

$m$  представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 3;

$R_3$  и  $R_4$  являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, состоящей из  $H$ ,  $(C_3-C_7)$ циклоалкилкарбонила,  $(C_1-C_6)$ алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, выбранными из  $(C_1-C_4)$ алкокси,  $(C_3-C_7)$ циклоалкила или  $(C_5-C_7)$ циклоалкенила,  $(C_1-C_6)$ галогеналкила,  $(C_3-C_7)$ циклоалкила,  $(C_5-C_7)$ циклоалкенила,  $(C_2-C_6)$ алкенила и  $(C_2-C_6)$ алкинила;

каждый  $R_5$  в каждом случае, когда присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $CF_3$  и атомов галогена;

$k$  равен 0 или представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 3;

$W_1$  выбран из двухвалентной гетероариленовой группы;

$W_2$  выбран из арила и гетероарила или  $(C_3-C_7)$ циклоалкила;

$L$  представляет собой связь или группу  $-(CH_2)-$ ;

$L_1$  выбран из списка, состоящего из связи,  $-(CH_2)_p-$ ,  $[3]-(CH_2)_p-O-[4]$ ,  $[3]-(CH_2)_p-NR_{10}-(CH_2)_t-[4]$ ,  $[3]-(CH_2)_p-OC(O)-[4]$ ,  $[3]-(CH_2)_p-NR_{10}C(O)-[4]$ ,  $[3]-(CH_2)_p-NR_{10}S(O_2)-[4]$  и  $[3]-(CH_2)_p-S(O_2)-N(R_{10})-[4]$ ,

где [3] и [4] представляют собой точку присоединения группы  $L_1$  к карбонильной группе и к кольцу  $W_1$ , соответственно, и где

$R_{10}$  является таким, как описано выше,

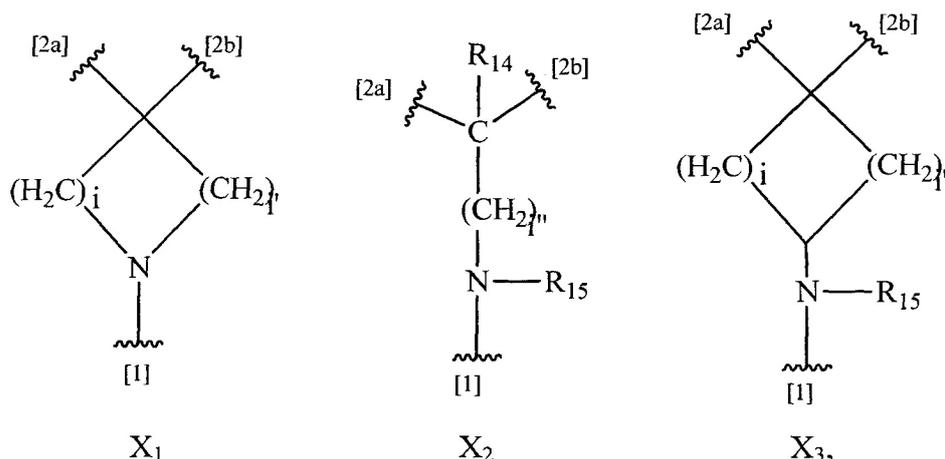
$p$  представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 4, и

$t$  представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 4;

$L_2$  представляет собой группу, выбранную из  $-(CH_2)_q-$ , где  $q$  представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 4;

$L_3$  представляет собой  $(C_1-C_4)$ алкилен;

X представляет собой группу, выбранную из  $X_1$ ,  $X_2$  и  $X_3$ :



где в каждом случае [1] представляет собой точку присоединения группы X к  $L_2$ , [2a] представляет собой точку присоединения к  $L-W_2$ , а [2b] представляет собой точку присоединения к карбонильной группе  $-CO_2A$ ;

и где

$R_{14}$  выбран из группы, состоящей из H, OH,  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_1-C_4)$ алкокси,  $(C_1-C_4)$ галогеналкила и  $-CN$ , где указанный  $(C_1-C_4)$ алкил возможно замещен одной или более группами, выбранными из  $(C_3-C_7)$ циклоалкила и гидроксила, или, альтернативно, когда  $R_{14}$  представляет собой  $(C_1-C_4)$ алкил,  $W_2$  представляет собой фенильное кольцо, один из  $R_1$  представляет собой алкил в орто-положении по отношению к L, оба из  $R_1$  и  $R_{14}$  могут быть связаны с образованием вместе с  $W_2$  конденсированного кольцевого радикала, выбранного из по меньшей мере 1H-циклопропабензол-1,1-диила, индан-1,1-диила (также называемого 2,3-дигидро-1H-инден-1,1-диплом), индан-2,2-диила (также называемого 2,3-дигидро-1H-инден-2,2-диилом), 1,2,3,4-тетрагидронафталин-1,1-диила и 1,2,3,4-тетрагидронафталин-2,2-диила;

$R_{15}$  выбран из водорода,  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_3-C_7)$ циклоалкила,  $(C_3-C_7)$ гетероциклоалкила и бензила; где указанный  $(C_1-C_6)$ алкил возможно замещен гидроксилом или  $NR_{18}R_{19}$ ; где указанные  $R_{18}$  и  $R_{19}$  независимо выбраны из водорода и  $(C_1-C_4)$ алкила или взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азотсодержащую насыщенную гетероциклоалкильную группу, возможно содержащую дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и NH;

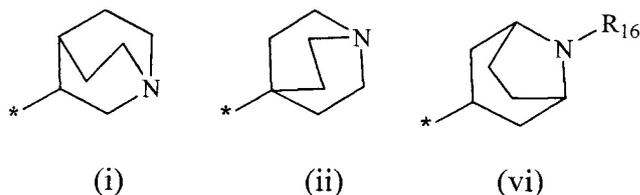
и где

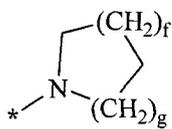
i равен 1 или 2;

i' равен 1 или 2;

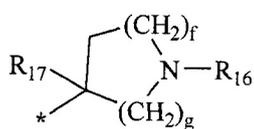
i'' представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 3;

A выбран из групп формул (i)-(vi):

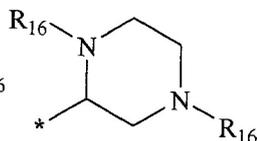




(iii)



(iv)

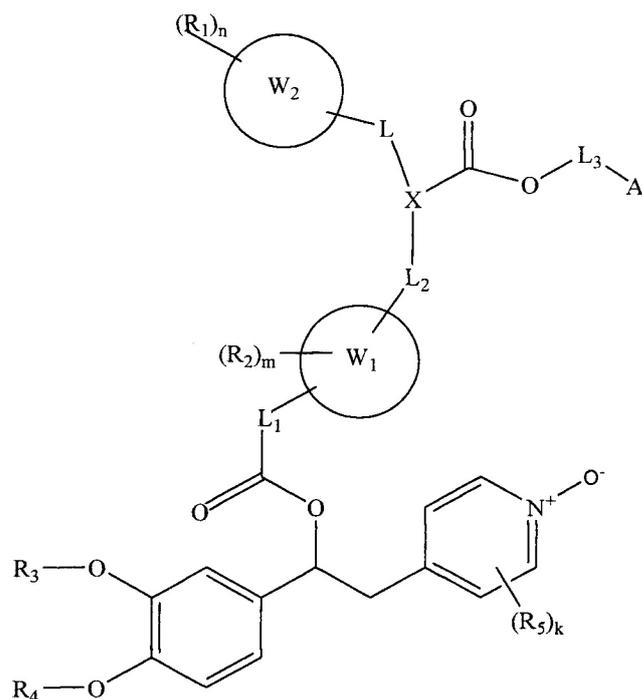


(v)

где  $R_{16}$  в каждом случае независимо выбран из  $(C_1-C_4)$ алкила, возможно замещенного одной или более группами  $(C_1-C_4)$ алкокси;  $R_{17}$  представляет собой водород, галоген или  $(C_1-C_4)$ алкил;  $f$  равен 0, 1, 2 или 3;  $g$  равен 0, 1, 2 или 3; и звездочка (\*) представляет собой точку присоединения к группе  $L_3$  в формуле (I);

его N-оксиды по пиридиновому кольцу, дейтерированные производные и его фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

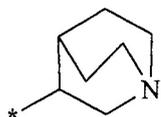
2. Соединение по п. 1 общей формулы (I)'



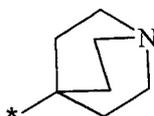
(I)',

где  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, L, L_1, W_1, L_2, W_2, X, L_3, A, m, n$  и  $k$  являются такими, как определено в п. 1; его дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

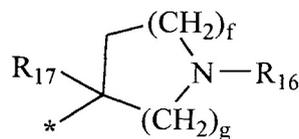
3. Соединение по п. 1 или 2, где  $A$  представляет собой группу формулы (i), (ii) или (iv):



(i)



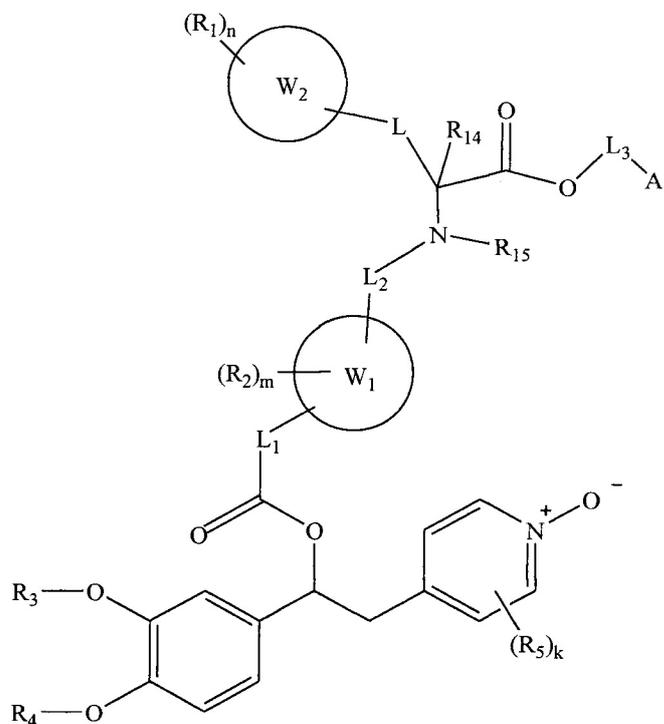
(ii)



(iv),

где  $f$  равен 0, 1, 2, 3;  $g$  равен 0, 1, 2;  $R_{17}$  представляет собой водород, метил или фтор;  $R_{16}$  представляет собой метил или этил, и звездочка (\*) представляет собой точку присоединения к  $L_3$  в формуле (I).

4. Соединение по п. 1, где  $X$  представляет собой группу  $X_2$ , и  $i''$  равен 0, общей формулы (IA):



(IA),

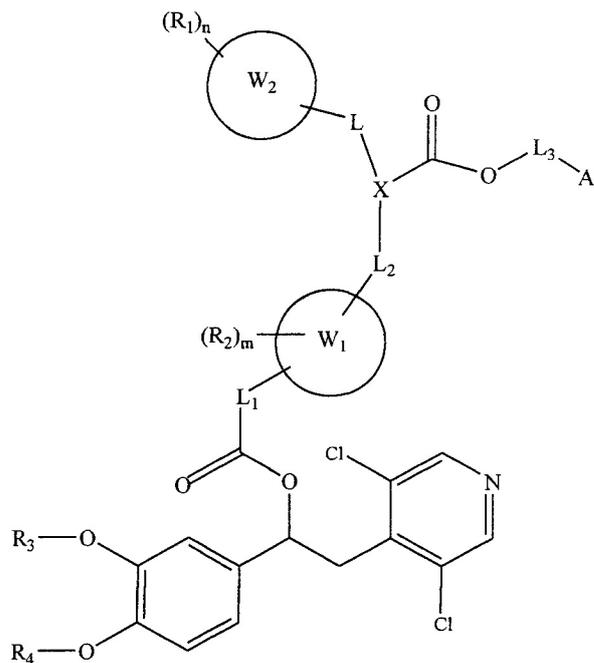
где  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{14}, R_{15}, L, L_1, W_1, L_2, W_2, A, L_3, m, n$  и  $k$  являются такими, как определено в п. 1; его дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

5. Соединение по п. 4, где  $k$  равен 2, и  $R_5$  представляют собой атомы галогена.

6. Соединение по п. 5, где  $R_5$  представляют собой два атома хлора в положениях 3 и 5 пиридинового кольца.

7. Соединение по п. 4, где  $R_4$  выбран из  $(C_1-C_6)$ алкила, и  $R_3$  выбран из  $(C_3-C_7)$ циклоалкила или  $(C_1-C_6)$ алкила; где указанный  $(C_1-C_6)$ алкил возможно замещен одним или более галогенами или  $(C_3-C_7)$ циклоалкилами.

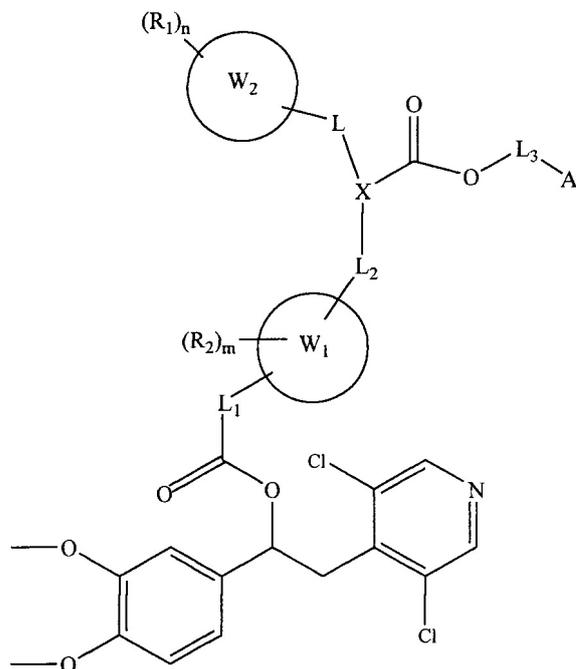
8. Соединение по п. 1 общей формулы (IC)



(IC),

где  $R_1, R_2, R_3, R_4, A, L, L_1, W_1, L_2, W_2, X, L_3, m$  и  $n$  являются такими, как определено в п. 1 для соединений формулы (I); и соответствующий ему N-оксид по пиридиновому кольцу, его дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

9. Соединение по п. 8 общей формулы (ID):



(ID),

где  $R_1, R_2, A, L, L_1, W_1, L_2, W_2, X, L_3, m$  и  $n$  являются такими, как определено выше для соединения формулы (I), соответствующий ему N-оксид по пиридиновому кольцу, его дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

10. Соединение по п. 8, где:

каждый  $R_1$  представляет собой водород или независимо выбран из группы, состоящей из фтора, метокси, гидроксила;

каждый  $R_2$  представляет собой водород;

$R_4$  представляет собой метил или дифторметил, и  $R_3$  выбран из метила, этила, пентила, циклопропилметила или 2-метоксиэтила;

$L_1$  представляет собой связь, и оба из  $L_2$  и  $L_3$  представляют собой метилен;

$m$  равен 0;

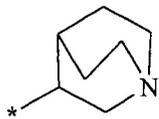
$W_1$  представляет собой тиенилен-2,5-диил или тиенилен-2,4-диил;

$n$  равен 0;

$W_2$  представляет собой фенил, или тиенил, или циклогексил;

$X$  представляет собой группу формулы  $X_1$ , где оба из  $i$  и  $i'$  равны 1 или 2; или  $X$  представляет собой группу формулы  $X_2$ , где  $i''$  равен 0 или 1, и  $R_{14}$  выбран из H, метила, гидроксила и гидроксиметила; или  $R_1$  и  $R_{14}$  связаны с образованием вместе с  $W_2$  конденсированного кольцевого радикала, представляющего собой индан-1,1-диил; или  $X$  представляет собой группу формулы  $X_3$ , где оба из  $i$  и  $i'$  равны 1;  $R_{15}$  представляет собой H или оксетан-3-ил;

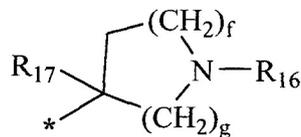
$A$  представляет собой группу формулы (i), (ii) или (iv):



(ii)



(ii)

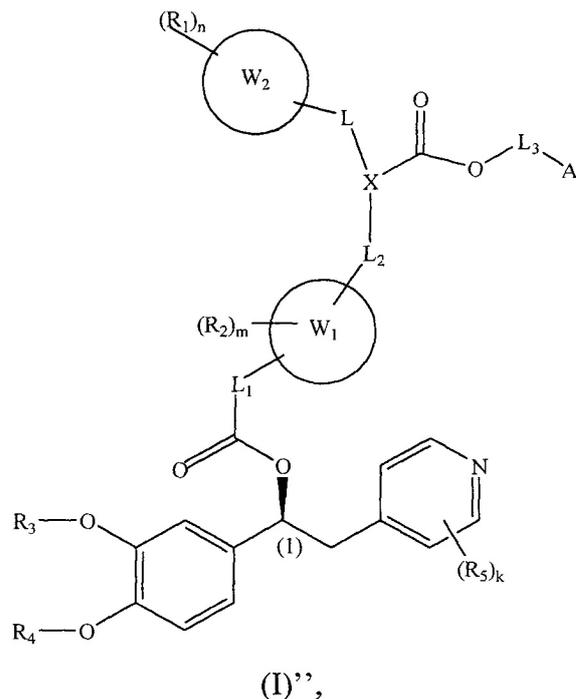


(iv),

где  $f$  равен 0, 1, 2 или 3;  $g$  равен 0, 1, 2 или 3;  $R_{17}$  представляет собой водород, фтор или метил;  $R_{16}$  представляет собой метил, этил или 2-метоксиэтил, и звездочка (\*) представляет собой точку присоединения к  $L_3$ ;

соответствующий ему N-оксид по пиридиновому кольцу, его дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

11. Соединение по п. 1 или 2 формулы (I)", где абсолютная конфигурация углерода (1) является такой, как показано ниже



(I)'',

где  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, L_1, W_1, L_2, W_2, X, L_3, A, m, n$  и  $k$  являются такими, как определено в п. 1; его дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

12. Соединение по п. 1, выбранное из списка, состоящего из:

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-гидрокси-3-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-3-оксо-2-(2-тиенил)пропил]амино]метил]-тиофен-2-карбоксилата,

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-[(1,4-диметил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-[(4-фтор-1-метил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

эпимерной смеси 2 [1-[3-(циклопропилметокси)-4-метокси-фенил]-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)этил]-5-[[[2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

эпимерной смеси 1 [1-[3-(циклопентокси)-4-метокси-фенил]-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)этил]-5-[[[2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

эпимерной смеси 2 [1-[3-(циклопентокси)-4-метокси-фенил]-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)этил]-5-[[[2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,  
 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[3-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-3-оксо-2-фенил-пропил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,  
 эпимерной смеси 2 [1-[3-(циклопропилметокси)-4-метокси-фенил]-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)этил]-5-[[[2-оксо-1-фенил-2-(хинуклидин-4-илметокси)этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,  
 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[1-циклогексил-2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,  
 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-оксо-1-фенил-2-[(3S)-хинуклидин-3-ил]метокси]этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,  
 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-оксо-1-фенил-2-[(3R)-хинуклидин-3-ил]метокси]этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,  
 эпимерной смеси 2 [2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3-этокси-4-метокси-фенил)этил]-5-[[[2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,  
 [(1S)-1-[3-(циклопропилметокси)-4-(дифторметокси)фенил]-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)этил]-5-[[[2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,  
 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-[[[3R)-1-метил-3-пиперидил]метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,  
 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-[[[2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,  
 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-[[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,  
 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-[[[3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,  
 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-[[[3S)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,  
 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-[[1-этил-4-пиперидил]метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,  
 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-[[1-(2-метоксиэтил)-4-пиперидил]метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,  
 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-оксо-1-фенил-2-(2-пирролидин-1-илэтокси)этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,  
 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-оксо-1-фенил-2-[2-(1-пиперидил)этокси]этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,  
 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-

карбоксилата,

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[1-(2-фторфенил)-2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-[(1-метилазетидин-3-ил)метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-[[[3S)-1-метил-3-пиперидил]метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-[[[2S)-1-метилазетидин-2-ил]метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-[[[2R)-1-метилазетидин-2-ил]метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-[[[2R)-1,4-диметилпиперазин-2-ил]метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-[[[2R)-1-метил-2-пиперидил]метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-[[[1-метил-2-пиперидил]метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-[[[2S)-1,4-диметилпиперазин-2-ил]метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-оксо-1-фенил-2-(хинуклидин-4-илметокси)этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[1-метил-2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[1-(гидроксиметил)-2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-[[[1-метил-4-пиперидил]метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-3-карбоксилата,

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[1-(гидроксиметил)-2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-1-(2-тиенил)этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[1-[(1-метил-4-пиперидил)метоксикарбонил]индан-1-ил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-[[[1-метил-4-пиперидил]метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]-(оксетан-3-ил)амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

индивидуального диастереоизомера 1 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[1-(3-гидроксифенил)-2-[(1-метил-4-пиперидил]









метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

индивидуального диастереоизомера 1 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-3-карбоксилата,

индивидуального диастереоизомера 2 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-3-карбоксилата,

индивидуального диастереоизомера 1 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[1-(гидроксиметил)-2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-1-(2-тиенил)этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

индивидуального диастереоизомера 2 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[1-(гидроксиметил)-2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-1-(2-тиенил)этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

индивидуального диастереоизомера 1 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[1-[(1-метил-4-пиперидил)метоксикарбонил]индан-1-ил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

индивидуального диастереоизомера 2 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[1-[(1-метил-4-пиперидил)метоксикарбонил]индан-1-ил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-[4-(дифторметокси)-3-(2-метоксиэтокси)фенил]этил]-5-[[[2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[2-[[[(1R,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[1-(гидроксиметил)-2-[[[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[1-(гидроксиметил)-2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[1-(гидроксиметил)-2-оксо-1-фенил-2-(хинуклидин-4-илметокси)этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[1-(2-метоксифенил)-2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

[(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[1-(3-метоксифенил)-2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

эпимерной смеси 2 [2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)этил]-5-[[[1-(3-гидроксифенил)-2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

диастереоизомера 1 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[1-(3-метоксифенил)-2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

диастереоизомера 2 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[1-(3-метоксифенил)-2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

диастереоизомера 1 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-[4-

(дифторметокси)-3-(2-метоксиэтокси)фенил]этил]-5-[[[2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

диастереоизомера 2 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-[4-(дифторметокси)-3-(2-метоксиэтокси)фенил]этил]-5-[[[2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

диастереоизомера 1 эпимерной смеси 2 [2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3-этокси-4-метокси-фенил)этил]-5-[[[1-(3-гидроксифенил)-2-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]-2-оксо-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

диастереоизомера 1 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[1-(гидроксиметил)-2-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

диастереоизомера 2 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[1-(гидроксиметил)-2-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

диастереоизомера 1 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[1-(гидроксиметил)-2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

диастереоизомера 2 [(1S)-2-(3,5-дихлор-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-5-[[[1-(гидроксиметил)-2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-2-оксо-1-фенил-этил]амино]метил]тиофен-2-карбоксилата,

его дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-12 в смеси с одним или более чем одним фармацевтически приемлемым носителем.

14. Фармацевтическая композиция по п. 13, дополнительно содержащая другой активный ингредиент.

15. Соединение по любому из пп. 1-12 для применения в качестве лекарственного средства.

16. Соединение по любому из пп. 1-12 для применения в предупреждении и/или лечении заболевания респираторного тракта, характеризующегося обструкцией дыхательных путей.

17. Соединение для применения по п. 16, где заболевание респираторного тракта выбрано из астмы и COPD (хронической обструктивной болезни легких).