



(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 39947 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/439; C07D 453/02; C07D 409/14; A61P 11/00**
- (43) Date de publication : **31.10.2018**

-
- (21) N° Dépôt : **39947**
- (22) Date de Dépôt : **03.06.2015**
- (30) Données de Priorité : **05.06.2014 EP 14171266**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2015/062417 03.06.2015**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP15731261.2
- (71) Demandeur(s) : **Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26/A 43100 Parma (IT)**
- (72) Inventeur(s) : **ARMANI, Elisabetta ; AMARI, Gabriele ; LINNEY, Ian ; CAPALDI, Carmelida ; BLACKABY, Wesley ; VAN DE PÖEL, Hervé ; BAKER-GLENN, Charles ; TRIVEDI, Naimisha**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS AMINOESTÉRIFIÉS**
- (57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux composés qui sont à la fois des inhibiteurs de l'enzyme phosphodiesterase 4 (PDE4) et des antagonistes du récepteur muscarinique M3, des procédés de préparation de tels composés, des compositions les contenant et leur utilisation thérapeutique. Dosage de Binding M3: des cellules de clones CHO-K1 exprimant le récepteur M3 humain (Swissprot P20309) ont été récoltées dans une solution saline tamponnée au phosphate sans Ca ++ / Mg ++ et recueillies par centrifugation à 1500 tr / min pendant 3 min. Les pastilles ont été remises en suspension dans du tampon A glacé (Tris-HCl 15 mM pH 7,4, MgCl2 2 mM, EDTA 0,3 mM, EGTA 1 mM) et homogénéisées par un politron PBI (réglage 5 pendant 15 s). La fraction membranaire brute a été recueillie par deux étapes de centrifugation consécutives à 40000 g pendant 20 min à 4 ° C, séparées par une étape de lavage dans le tampon A. Les pastilles obtenues ont finalement été remises en suspension dans du tampon B (Tris HCl 75 mM, pH 7,4, 12,5 mM). MgCl2, EDTA 0,3 mM, EGTA 1 mM, saccharose 250 mM) et des aliquotes ont été stockés à - 80 ° C. Le jour de l'expérience, les membranes congelées ont été remises en suspension dans du

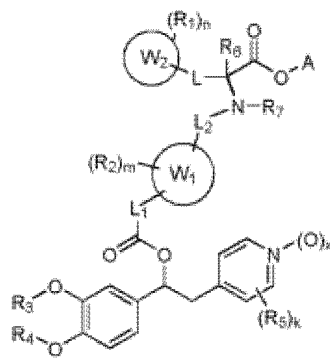
tampon C (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 2,5 mM, EDTA 1 mM). Le ligand radioélectrique muscarinique non sélectif [³H]-N-méthyl scopolamine (Mol. Pharmacol.45: 899-907) a été utilisé pour marquer les sites de liaison à M₃. Les expériences de liaison ont été effectuées en double (courbes de concentration en dix points) dans des plaques à 96 puits à une concentration de radioligand de 0,1-0,3 nM. La liaison non spécifique a été déterminée en présence de N-méthyl scopolamine à froid 10 μM. Les échantillons (volume final 0,75 ml) ont été incubés à la température ambiante pendant 90 minutes. La réaction a été arrêtée par filtration rapide à travers des plaques Unifilter GF / B et deux lavages (0,75 ml) avec du tampon froid C en utilisant un Harvester Filtermate Harvester. La radioactivité sur les filtres a été mesurée par un compteur à scintillation de microplaques TriCarb 2500 (PerkinElmer). Des composés représentatifs de l'invention, lorsqu'ils ont été testés dans l'un des protocoles mentionnés ci-dessus, ont présenté une IC₅₀ inférieure à 100 nM. Des composés représentatifs de l'invention présentaient une IC₅₀ inférieure à 100 nM à la fois dans les dosages sans cellules PDE4 et dans les taux de liaison à M₃.

3221EUR/ls

15 731 261.2

REVENDEICATIONS

1. Composé répondant à la formule générale (I)



(I)

dans laquelle

- 5 chaque radical R₁ représente un atome d'hydrogène ou est choisi de manière indépendante parmi le groupe constitué par : un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alcoxy en C₁-C₄, un groupe halogénoalkyle en C₁-C₄, un groupe hydroxyle, un groupe -SO₂NR^IR^{II}, un groupe -CN, un groupe -NR^ISO₂R^{III}, un groupe -NR^IR^{II}, un groupe -(CO)NR^IR^{II} et un
- 10 groupe -NR^I(CO)R^{III} et dans laquelle ledit groupe alkyle en C₁-C₄ est substitué de manière facultative par un ou plusieurs groupes choisis parmi : un groupe cycloalkyle en C₃-C₇, un groupe hydroxyle et un groupe -NR^IR^{II} ; et dans laquelle ledit groupe alcoxy en C₁-C₄ est substitué de manière facultative par un ou plusieurs groupes choisis parmi un ou plusieurs atomes d'halogène ou
- 15 groupes cycloalkyle en C₃-C₇, dans lesquels :

R^I représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆ ;

R^{II} représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆ ;

- 20 R^{III} représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆ ;

n représente un entier qui se situe dans la plage de 1 à 3 ;

chaque radical R₂ représente un atome d'hydrogène ou est choisi de manière indépendante parmi le groupe constitué par : un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alcoxy en C₁-C₄, un groupe halogénoalkyle en C₁-C₄, un groupe hydroxyle, un groupe -SO₂NR^IR^{II}, un groupe -CN, un groupe -NR^ISO₂R^{III}, un groupe -NR^IR^{II}, un groupe -(CO)NR^IR^{II} et un groupe -NR^I(CO)R^{III} et dans laquelle ledit groupe alkyle en C₁-C₄ est substitué de manière facultative par un ou plusieurs groupes choisis parmi : un groupe cycloalkyle en C₃-C₇, un groupe hydroxyle et un groupe -NR^IR^{II} ; et dans laquelle ledit groupe alcoxy en C₁-C₄ est substitué de manière facultative par un ou plusieurs groupes choisis parmi un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes cycloalkyle en C₃-C₇, dans lesquels :

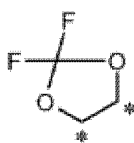
R^I représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆ ;

R^{II} représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆ ;

R^{III} représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆ ;

m représente un entier qui se situe dans la plage de 1 à 3 ;

R₃ et R₄ sont identiques ou différents et sont choisis de manière indépendante parmi le groupe constitué par : un atome d'hydrogène, un groupe cycloalkyl(en C₃-C₇)carbonyle, un groupe alkyle en C₁-C₆ substitué de manière facultative par un ou plusieurs substituants choisis parmi un groupe cycloalkyle en C₃-C₇ et un groupe cycloalcényle en C₅-C₇, un groupe halogénoalkyle en C₁-C₆, un groupe cycloalkyle en C₃-C₇, un groupe cycloalcényle en C₅-C₇, un groupe alcényle en C₂-C₆, et un groupe alcynyle en C₂-C₆ ; ou bien R³ et R⁴, de manière conjointe avec les atomes d'interconnexion, forment un noyau 2,2-difluoro-1,3-dioxolane répondant à la formule (r) condensé à la fraction phényle qui porte des groupes -OR₃ et -OR₄, formule dans laquelle les astérisques indiquent les atomes de carbone partagés avec un tel noyau phényle :



(r);

chaque radical R_5 est choisi parmi le groupe constitué par : un groupe CN, un groupe NO_2 , un groupe CF_3 et des atomes d'halogène ;

5 k est égal à zéro ou représente un entier qui se situe dans la plage de 1 à 3 ;

x' est égal à 0 ou 1 ;

L_1 est choisi parmi une liaison et un groupe $-(CH_2)_p-$ dans lequel p représente un entier qui se situe dans la plage de 1 à 4 ;

10 W_1 est choisi parmi un groupe arylène divalent, un groupe hétéroarylène et un groupe hétérocycloalkylène monocyclique saturé ;

15 L_2 représente un groupe choisi parmi : une liaison, un groupe $-(CH_2)_q-$ dans lequel q est égal à 1 ou 2, un groupe $[1]-(CO)-[X]-(CH_2)_t-[2]$, et un groupe $[1]-(SO_2)-[X]-(CH_2)_t-[2]$, dans lesquels [1] et [2] représentent respectivement le point de fixation du groupe L_2 au noyau W_1 et à l'atome d'azote dans la chaîne ; et dans lesquels [X] représente une liaison ou un groupe arylène substitué ou non substitué ; t représente un entier qui se situe dans la plage de 1 à 4 ;

W_2 est choisi parmi un groupe aryle et un groupe hétéroaryle ;

L représente une liaison ou un groupe $-(CH_2)-$;

20 R_6 est choisi parmi le groupe constitué par : un groupe alkyle en C_1-C_4 , un groupe alcoxy en C_1-C_4 , un groupe halogénoalkyle en C_1-C_4 et un groupe -CN, dans lequel ledit groupe alkyle en C_1-C_4 est substitué de manière facultative par un ou plusieurs groupes choisis parmi : un groupe cycloalkyle en C_3-C_7 , un groupe alcoxy en C_1-C_4 et un groupe hydroxyle, ou en variante, lorsque R_6 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 , W_2 représente un noyau phényle, un des radicaux R_1 représente un groupe alkyle en position ortho par rapport à L, les deux radicaux R_1 et R_6 peuvent être reliés pour former avec W_2 un radical cyclique condensé choisi parmi un radical 1H-cyclopropabenzène-1,1-diyle, un radical indane-1,1-diyle (également dénommé : 2,3-dihydro-1H-

25

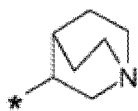
indène-1,1-diyle), un radical indane-2,2-diyle (également dénommé : 2,3-dihydro-1H-indène-2,2-diyle), un radical 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1,1-diyle, et un radical 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2,2-diyle ;

5 R_7 est choisi parmi un atome d'hydrogène et un groupe alkyle en C₁-C₄ substitué de manière facultative par un groupe hydroxyle ou un groupe -NR₁₁R₁₂ et dans lequel R₁₁ et R₁₂ sont choisis de manière indépendante parmi : un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, ou bien, de manière conjointe avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, peuvent former un groupe hétérocycloalkyle saturé possédant un hétéroatome supplémentaire qui est
10 choisi parmi un atome d'oxygène, un atome de soufre, et un groupe NH ;

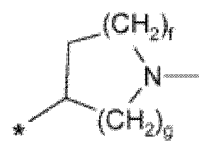
A représente un groupe azoté qui est choisi parmi :

- un groupe (a), à savoir un groupe -(CH₂)_s-NR₈R₉ dans lequel s représente un entier qui se situe dans la plage de 1 à 4, et R₈ et R₉ représentent de manière indépendante un atome d'hydrogène ou groupe alkyle
15 en C₁-C₄ ; et

- un groupe (b) choisi parmi un groupe répondant à la formule (i), (ii), (iii) ou (iv) :



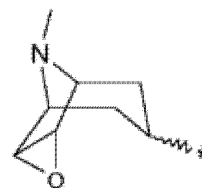
(i)



(ii)



(iii)



(iv)

dans lesquelles :

20

f = 1, 2 ou 3 ;

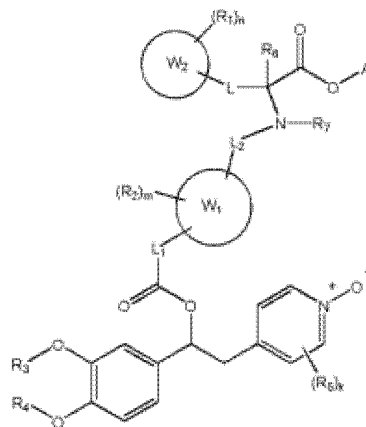
g = 1, 2 ou 3 ;

l'astérisque (*) représente le point de fixation à l'atome d'oxygène de la formule (I) ;

dans lequel ledit groupe (b) est substitué de manière facultative par un ou deux groupes R_{10} qui sont, à chaque occurrence, choisis de manière indépendante, parmi un groupe alkyle en C_1 - C_4 et un groupe benzyle ;
 5 son dérivé deutéré, ainsi qu'un de ses sels ou de ses solvates pharmaceutiquement acceptables.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel A est représenté par un
 10 groupe répondant à la formule (i), (ii), (iii) ou (iv) comme défini à la revendication 1.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel x' est égal à 1, représenté par la formule (IA)



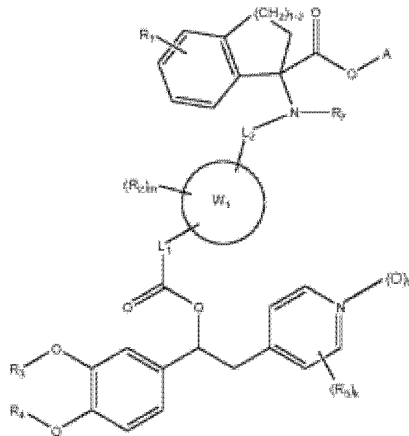
(IA)

15

dans laquelle 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 , et k sont tels que définis à la revendication 1 ou 2, son dérivé deutéré, ainsi qu'un de ses sels ou de ses solvates pharmaceutiquement acceptables.

20

4. Composé selon la revendication 1, dans lequel W_2 représente un noyau phényle, L représente une liaison et un des radicaux R_1 , en position ortho par rapport à L , et R_6 peuvent être reliés pour former un radical cyclique, représenté par la formule générale (IB)



(IB)

dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, A, L₁, W₁, L₂, m, k et x' sont tels que définis à la revendication 1 pour les composés répondant à la formule (I), son dérivé deutéré, ainsi qu'un de ses sels ou de ses solvates pharmaceutiquement acceptables.

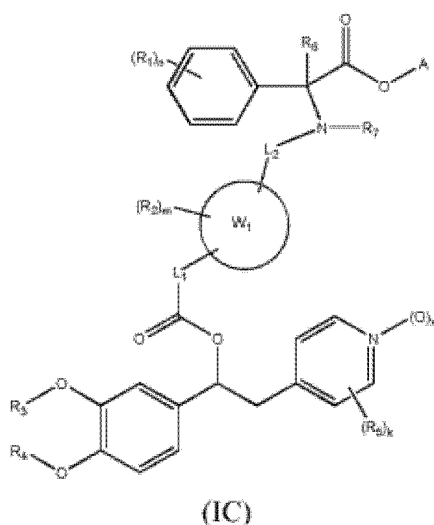
5

5. Composé selon la revendication 4, dans lequel L₁ représente une liaison, W₁ représente un groupe divalent choisi parmi : un groupe thiophène-2,5-diyle, un groupe thiophène-2,4-diyle, un groupe phénylène-1,4-diyle, un groupe phénylène-1,3-diyle et un groupe phénylène-1,2-diyle ; L₂ représente un groupe -(CH₂)-, R₇ représente un atome d'hydrogène et R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, A, m et k sont tels que définis à la revendication 1 pour les composés répondant à la formule (I), son dérivé deutéré, ainsi qu'un de ses sels ou de ses solvates pharmaceutiquement acceptables.

10

15

6. Composé selon la revendication 1, dans lequel W₂ représente un noyau phényle et L représente une liaison, représenté par la forme générale (IC) :

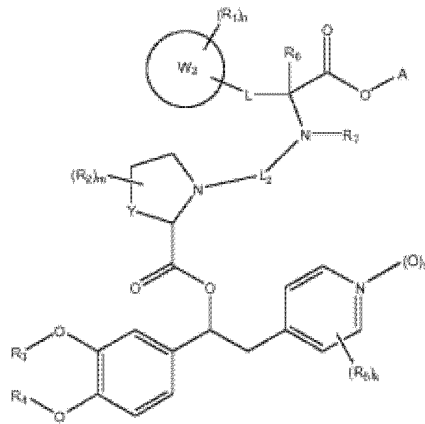


(IC)

dans laquelle R_6 est choisi parmi un groupe méthyle, un groupe éthyle, un groupe hydroxyméthyle, un groupe 1-hydroxyéthyle, un groupe 2-hydroxyéthyle, un groupe méthoxyméthyle, un groupe trifluorométhyle et un groupe difluorométhyle, et R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , A , Li , W_1 , L_2 , m , n , k et x' sont tels que définis à la revendication 1 pour les composés répondant à la formule (I), un de ses sels ou de ses solvates pharmaceutiquement acceptables.

7. Composé selon la revendication 6, dans lequel L_1 représente une liaison, W_1 représente un groupe divalent choisi parmi un groupe thiophène-2,5-diyle, un groupe thiophène-2,4-diyle, un groupe phénylène-1,4-diyle, un groupe phénylène-1,3-diyle et un groupe phénylène-1,2-diyle ; L_2 représente un groupe $-(CH_2)-$; R_7 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ; R_6 est choisi parmi un groupe méthyle, un groupe éthyle, un groupe hydroxyméthyle, un groupe 1-hydroxyéthyle, un groupe 2-hydroxyéthyle, un groupe méthoxyméthyle, un groupe trifluorométhyle et un groupe difluorométhyle ; et R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , A , m , n , k et x' sont tels que définis à la revendication 1 pour les composés répondant à la formule (I), un de ses sels ou de ses solvates pharmaceutiquement acceptables.

8. Composé selon la revendication 1, dans lequel L₁ représente une liaison, W₁ est choisi parmi un groupe hétérocycloalkylène monocyclique saturé divalent, représenté par la formule générale (ID)



(ID)

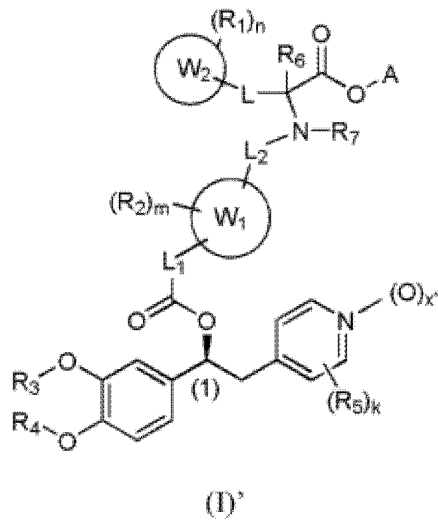
5 et dans lequel

Y représente un atome de soufre ou un groupe CH₂ ;

L₂ représente un groupe choisi parmi: un groupe -(CH₂)_q- dans lequel q est égal à 1 ou 2, un groupe [1]-(CO)-[X]-(CH₂)_t-[2], et un groupe [1]-(SO₂)-[X]-(CH₂)_t-[2], dans lesquels [1] et [2] représentent respectivement le point de fixation du groupe L₂ au noyau hétérocycloalkylène monocyclique saturé (W₁) et à l'atome d'azote dans la chaîne ; et dans lesquels [X] représente une liaison ou un groupe arylène substitué ou non substitué choisi parmi des groupes phénylène-1,4-, -1,3- et -1,2-diyle ; t représente un entier qui se situe dans la

15 et dans lequel R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, A, W₂, L, m, n, k et x' sont tels que définis à la revendication 1 pour les composés répondant à la formule (I), ainsi qu'un de ses sels ou de ses solvates pharmaceutiquement acceptables.

9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, représentée par la formule (I)', dans lequel la configuration absolue de l'atome de carbone (1) est telle que représentée ci-dessous :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , L_1 , W_1 , L_2 , W_2 , L , A , n , m , k et x' sont tels que définis à la revendication 1 pour les composés répondant à la formule (I), ainsi qu'un de ses sels ou de ses solvates pharmaceutiquement acceptables.

5

10. Composé selon la revendication 1, qui est choisi dans la liste constituée par :

le 5-[[[1-méthyl-2-oxo-1-phényl-2-[(3R)-quinuclidin-3-yl]oxy-éthyl]amino]méthyl]-thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxido-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyle], sel formiate carboxylate ;

10

le 4-[[[1-méthyl-2-oxo-1-phényl-2-[(3R)-quinuclidin-3-yl]oxy-éthyl]amino]méthyl]-benzoate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxido-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyle] ;

15

le 1-[[4-[(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxido-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthoxy]carbonylphényl]méthylamino]indane-1-carboxylate de [(3R)-quinuclidin-3-yle] ;

le 5-[[[1[(3R)-quinuclidin-3-yl]oxycarbonylindan-1-yl]amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxido-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyle] ;

20

- le 5-[[[1-méthyl-2-[(1-méthyl-4-pipéridyl)oxy]-2-oxo-1-phényl-éthyl]amino]-méthyl]thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyle] ;
- 5 le 5-[[[1-phényl-1-[(3R)-quinuclidin-3-yl]oxycarbonyl-propyl]amino]méthyl]-thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyle] ;
- le diastéréoisomère unique du 5-[[[1-méthyl-2-oxo-1-phényl-2-[(3R)-quinuclidin-3-yl]oxyéthyl]amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4diméthoxyphényl)éthyle] ;
- 10 le diastéréoisomère unique du 5-[[[1-méthyl-2-oxo-1-phényl-2-[(3R)-quinuclidin-3-yl]oxyéthyl]amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4diméthoxyphényl)éthyle] ;
- le diastéréoisomère unique du 4-[[[1-méthyl-2-oxo-1-phényl-2-[(3R)-quinuclidin-3-yl]oxy-éthyl]amino]méthyl]benzoate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-
- 15 1-ium-4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyle] ;
- le diastéréoisomère unique du 1-[[[4-[(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxypyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthoxy]carbonylphényl]méthylamino]indane-1-carboxylate de [(3R)-quinuclidin-3-yle] ;
- le diastéréoisomère unique du 1-[[[4-[(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxypyridin-1-ium-
- 20 4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthoxy]carbonylphényl]méthylamino]indane-1-carboxylate de [(3R)-quinuclidin-3-yle] ;
- le diastéréoisomère unique du 5-[[[1-[(3R)-quinuclidin-3-yl]oxycarbonylindan-1-yl]amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4diméthoxyphényl)éthyle] ;
- 25 le diastéréoisomère unique du 5-[[[1-[(3R)-quinuclidin-3-yl]oxycarbonylindan-1-yl]amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4diméthoxyphényl)éthyle] ;
- le diastéréoisomère unique du 5-[[[1-méthyl-2-[(1-méthyl-4-pipéridyl)oxy]-2-oxo-1-phényl-éthyl]amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-
- 30 oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4diméthoxyphényl)éthyle] ;

- le diastéréoisomère unique du 5-[[[1-méthyl-2-[(1-méthyl-4-pipéridyl)oxy]-2-oxo-1-phényléthyl]amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyle] ;
- 5 le 5-[[[1-méthyl-2-[(3R)-1-oxydoquinuclidin-1-ium-3-yl]oxy-2-oxo-1-phényléthyl]amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyle] ;
- le 5-[[[1-(2-diméthylaminoéthyl)oxycarbonyl]indan-1-yl]amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyle] ;
- 10 le 5-[[[1-[(1-méthyl-4-pipéridyl)oxycarbonyl]indan-1-yl]amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyle] ;
- le 5-[[[1-(hydroxyméthyl)-2-[(1-méthyl-4-pipéridyl)oxy]-2-oxo-1-phényléthyl]amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyle] ;
- 15 le 5-[[[1-(hydroxyméthyl)-2-oxo-1-phényl-2-[(3R)-quinuclidin-3-yl]oxy-éthyl]méthylamino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyle] ;
- le 5-[[[1-(hydroxyméthyl)-2-oxo-1-phényl-2-[(3R)-quinuclidin-3-yl]oxy-éthyl]amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyle] ;
- 20 le 5-[[[1-(méthoxyméthyl)-2-oxo-1-phényl-2-[(3R)-quinuclidin-3-yl]oxy-éthyl]amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyle] ;
- 25 le diastéréoisomère unique du 5-[[[1-(2-diméthylaminoéthyl)oxycarbonyl]indan-1-yl]amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyle] ;
- le diastéréoisomère unique du 5-[[[1-(2-diméthylaminoéthyl)oxycarbonyl]indan-1-yl]amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyle] ;
- 30

le diastéréoisomère unique du 5-[[[1-[(1-méthyl-4-pipéridyl)oxycarbonyl]indan-1-yl]amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyle] ;

5 le diastéréoisomère unique du 5-[[[1-[(1-méthyl-4-pipéridyl)oxycarbonyl]indan-1-yl]amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyle] ;

le diastéréoisomère unique du 5-[[[1-phényl-1-[(3R)-quinuclidin-3-yl]oxycarbonyl-propyl]amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyle] ;

10 le diastéréoisomère unique du 5-[[[1-phényl-1-[(3R)-quinuclidin-3-yl]oxycarbonyl-propyl]amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyle] ;

le diastéréoisomère unique du 5-[[[1-(hydroxyméthyl)-2-[(1-méthyl-4-pipéridyl)oxy]-2-oxo-1-phényl-éthyl]amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de
15 [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyle] ;

le diastéréoisomère unique du 5-[[[1-(hydroxyméthyl)-2-[(1-méthyl-4-pipéridyl)oxy]-2-oxo-1-phényl-éthyl]amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de
20 [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4diméthoxyphényl)-éthyle] ;

le diastéréoisomère unique du 5-[[[1-(hydroxyméthyl)-2-oxo-1-phényl-2-[(3R)-quinuclidin-3-yl]oxy-éthyl]amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]

le diastéréoisomère unique du 5-[[[1-(hydroxyméthyl)-2-oxo-1-phényl-2-[(3R)-quinuclidin-3-yl]oxy-éthyl]amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4-diméthoxyphényl)éthyle] ;

le diastéréoisomère unique du 5-[[[1-(hydroxyméthyl)-2-oxo-1-phényl-2-[(3R)-quinuclidin-3-yl]oxy-éthyl]-méthyl-amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de
25 [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4diméthoxyphényl)-éthyle] ;

le diastéréoisomère unique du 5-[[[1-(hydroxyméthyl)-2-oxo-1-phényl-2-[(3R)-quinuclidin-3-yl]oxy-éthyl]-méthyl-amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de
30

[(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4diméthoxyphényl)-éthyle] ;

le diastéréoisomère unique du 5-[[[1-(méthoxyméthyl)-2-oxo-1-phényl-2-[(3R)-quinuclidin-3-yl]oxy-éthyl]amino]méthyl]thiophène-2-carboxylate de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-1-ium-4-yl)-1-(3,4diméthoxyphényl)éthyle] ;
5 et un de leurs sels ou de leurs solvates pharmaceutiquement acceptables.

11. Composition pharmaceutique comprenant un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 10, en mélange avec un ou
10 plusieurs supports pharmaceutiquement acceptables.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, comprenant en outre un autre ingrédient actif.

13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, pour son utilisation comme médicament.
15

14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement d'une maladie du système
20 respiratoire, caractérisée par une obstruction des voies respiratoires.

15. Composé pour son utilisation telle que définie à la revendication 14, dans lequel la maladie du système respiratoire est choisie parmi l'asthme et la COPD.