



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20161116 T1

HR P20161116 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTEJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 18.11.2016.

(21) Broj predmeta: P20161116T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 01.09.2016.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2012072309
Datum podnošenja međunarodne prijave: 09.11.2012.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 12781362.4
Datum podnošenja europske prijave patenta: 09.11.2012.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2013068552
Datum međunarodne objave: 16.05.2013.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2776425 A1
Datum objave europske prijave patenta: 17.09.2014.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2776425 B1
Datum objave europskog patenta: 01.06.2016.

(31) Broj prve prijave: 11382344 (32) Datum podnošenja prve prijave: 11.11.2011. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP
201161563907 P 28.11.2011. US

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Almirall, S.A., Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, ES
Jose Aiguade Bosch, Laureà Miró 408-410, 08980 Sant Feliu de Llobregat (Barcelona), ES
Silvia Gual Roig, Laureà Miró 408-410, 08980 Sant Feliu de Llobregat (Barcelona), ES
Maria Prat Quinones, Laureà Miró 408-410, 08980 Sant Feliu de Llobregat (Barcelona), ES
Carlos Puig Duran, Laureà Miró 408-410, 08980 Sant Feliu de Llobregat (Barcelona), ES
FORINPRO d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(74) Zastupnik:

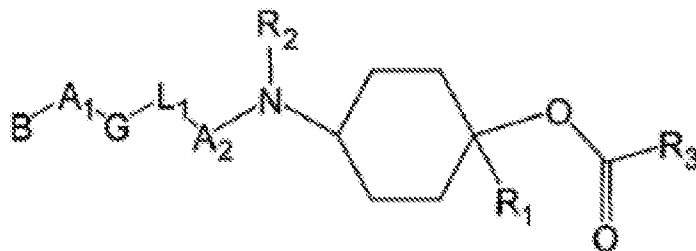
(54) Naziv izuma:

NOVI DERIVATI CIKLOHEKSILAMINA KOJI DJELUJU KAO AGONISTI β 2 ADRENERGIČKOG RECEPTORA I ANTAGONISTI MUSKARINSKOG ACETILKOLINSKOG RECEPTORA M3

HR P20161116 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

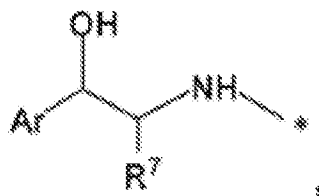
1. Spoj formule (I) ili njegove farmaceutske prihvatljive soli ili N-oksidi ili solvati ili deuterirani derivati:



Formula (I)

naznačen time, što

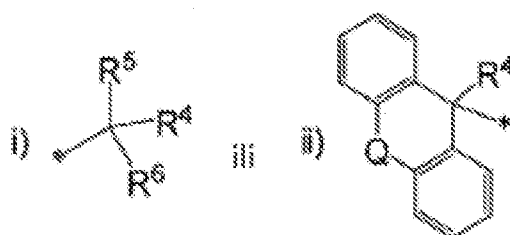
- B predstavlja grupu formule (IB):



Formula (IB)

naznačen time, što

- R⁷ je odabran iz grupe koja se sastoji od atoma vodika, linearne ili razgranate C₁₋₄ alkilne grupe i linearne ili razgranate C₁₋₄ alkoksi grupe,
- Ar je odabran iz grupe koja se sastoji od C₃₋₁₀ zasićene ili nezasićene, monocikličke ili bicikličke cikloalkilne grupe, C₅₋₁₀ monocikličke ili bicikličke arilne grupe, zasićene ili nezasićene monocikličke ili bicikličke heterociklilne grupe od 3 do 14 članova s jednim ili više heteroatoma odabranih iz N, S i O, monocikličke ili bicikličke heteroarilne grupe od 5 do 14 članova s jednim ili više heteroatoma odabranih iz N, S i O, pri čemu su cikličke grupe opcijski zasebno supstituirane s jednim ili više supstituenata odabranih iz atoma halogena, cijano grupe, nitro grupe, okso grupe, karboksi grupe, C₁₋₄ alkilne grupe, C₁₋₄ alkoksi grupe, -CF₃, -OCF₃, -NR^eR^f, -(CH₂)_p-OH, -NR^e(CO)R^f, -NR^e-SO₂-R^g, -SO₂-NR^eR^f, -OC(O)R^h i NR^e(CH₂)₍₀₋₂₎-Rⁱ, pri čemu p ima vrijednost 0, 1 ili 2 i pri čemu:
- R^e i R^f zasebno predstavljaju atom vodika ili linearnu ili razgranatu C₁₋₄ alkilnu grupu,
- R^g je odabran iz grupe koja se sastoji od linearne ili razgranate C₁₋₄ alkilne grupe, C₆₋₅ arilne grupe, zasićene ili nezasićene C₃₋₈ cikloalkilne grupe, pri čemu su cikličke grupe zasebno opcijski supstituirane s jednim ili više supstituenata odabranih iz atoma halogena, C₁₋₄ alkilne grupe i C₁₋₄ alkoksi grupe.
- R^h je odabran iz atoma vodika, -NR^eR^f i C₅₋₆ arilne grupe koja je opcijski supstituirana s jednim ili više supstituenata odabranih iz C₁₋₄ alkilne grupe i C₁₋₄ alkoksi grupe,
- Rⁱ je odabran iz grupe koja se sastoji od C₅₋₆ arilne grupe, C₃₋₈ cikloalkilne grupe i zasićene ili nezasićene heterociklilne grupe s 3 do 8 članova, pri čemu su te grupe zasebno opcijski supstituirane s jednim ili više supstituenata odabranih iz atoma halogena, C₁₋₄ alkilne grupe i C₁₋₄ alkoksi grupe,
- R₁ i R₂ zasebno su odabrani iz grupe koja se sastoji od atoma vodika i linearne ili razgranate C₁₋₄ alkilne grupe,
- R₃ predstavlja grupu formule:



naznačenu time, što

- R^4 predstavlja atom vodika, hidroksi grupu, hidroksimetilnu grupu ili linearnu ili razgranatu C_{1-4} alkilnu grupu,
- R^5 predstavlja zasićenu ili nezasićenu C_{3-8} cikloalkilnu grupu, C_{5-6} arilnu grupu, heteroarilnu grupu od 5 do 6 članova s najmanje jednim heteroatomom odabranim iz N, S i O; (C_{1-4} alkilnu)-(C_{5-6} arilnu) grupu, (C_{1-4} alkilnu)-(C_{3-8} cikloalkilnu) grupu ili (C_{1-4} alkilnu)-(heteroarilnu grupu od 5 do 6 članova s najmanje jednim heteroatomom odabranim iz N, S i O) grupu, pri čemu su te grupe zasebno opcijski supstituirane s jednim ili više supstituenata R^a ,
- R^6 predstavlja C_{5-6} arilnu grupu, heteroarilnu grupu od 5 do 6 članova s najmanje jednim heteroatomom odabranim iz N, S i O, zasićenu ili nezasićenu C_{3-8} cikloalkilnu grupu, C_{1-8} alkilnu grupu, C_{2-8} alkenilnu grupu, C_{2-8} alkinilnu grupu, (C_{1-4} alkilnu)-(C_{5-6} arilnu) grupu, (C_{1-4} alkilnu)-(C_{3-8} cikloalkilnu) grupu ili (C_{1-4} alkilnu)-(heteroarilnu grupu od 5 do 6 članova s najmanje jednim heteroatomom odabranim iz N, S i O) grupu, pri čemu su te grupe zasebno opcijski supstituirane s jednim ili više supstituenata R^b ,
- R^a i R^b zasebno predstavljaju atom halogena, hidroksi grupu, C_{1-4} alkoksi grupu, -SH, C_{1-4} alkiltio grupu, nitro grupu, cijano grupu, $-CO_2R'$, $-NR'R''$, $-C(O)NR'R''$, $-N(R''')C(O)-R'$, $-N(R''')C(O)NR'R''$, pri čemu R' , R'' i R''' svaki zasebno predstavljaju atom vodika, ili C_{1-4} alkilnu grupu ili R' i R'' zajedno s atomom dušika za koji su vezani formiraju heterociklički prsten od 3 do 6 članova.
- Q predstavlja direktnu vezu, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$, $-O-CH_2-$, $-S-$, $-S-CH_2-$ ili $-CH=CH-$,
- * predstavlja točku vezivanja R_3 na ostatak molekule iz formule (I),
- A_1 i A_2 zasebno su odabrani iz grupe koja se sastoji od C_{1-10} alkilenske grupe, C_{2-10} alkenilenske grupe i C_{2-10} alkinilenske grupe, pri čemu su spomenute grupe opcijski supstituirane s jednim ili više supstituenata odabranih iz atoma halogena, hidroksi grupe, linearne ili razgranate C_{1-4} alkilne grupe, linearne ili razgranate C_{1-4} alkoksi grupe, C_{5-6} arilne grupe i C_{3-7} cikloalkilne grupe,
- L_1 je odabran iz direktne veze, $-O-$, NR^c- , $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-NR^c(CO)-$, $-(CO)NR^c-$, $-NR^c(CO)(CH_2)_qO-$, $-O(CH_2)_q(CO)NR^c-$, $-NR^c(CH_2)_qO-$, $-O(CH_2)_qNR^c-$, $-NR^c(CO)NR^d-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-S(O)_2NR^c-$, $-NR^cS(O)_2-$, $-NR^cS(O)_2NR^d-$, $-C(O)NR^cS(O)_2-$ i $-S(O)_2NR^cC(O)-$, pri čemu su R^c i R^d zasebno odabrani iz atoma vodika i linearne ili razgranate C_{1-4} alkilne grupe, a q ima vrijednost 0, 1 ili 2,
- G je odabran iz grupe koja se sastoji od C_{3-10} monocikličke ili bicikličke cikloalkilne grupe, C_5-C_{14} monocikličke ili bicikličke arilne grupe, zasićene ili nezasićene monocikličke ili bicikličke heterocikličke grupe od 3 do 14 članova s jednim ili više heteroatoma odabranih iz N, S i O, monocikličke ili bicikličke heteroarilne grupe od 5 do 14 članova s jednim ili više heteroatoma odabranih iz N, S i O te bicikličkog prstenastog sustava koji se sastoji od dva monociklička prstenasta sustava međusobno povezana kovalentnom vezom, pri čemu su spomenuti monociklički prstenasti sustavi zasebno odabrani iz C_{3-8} cikloalkilne grupe, C_5-C_6 arilne grupe, zasićene ili nezasićene heterocikličke grupe od 3 do 8 članova s jednim ili više heteroatoma odabranih iz N, S i O te heterocikličke grupe od 5 do 6 članova s jednim ili više heteroatoma odabranih iz N, S i O,

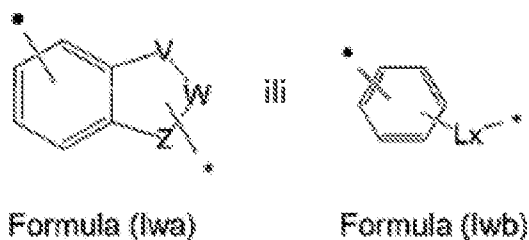
pri čemu su cikličke grupe zasebno opcijski supstituirane s jednim ili više supstituenata odabranih iz atoma halogena, C_{1-4} alkilne grupe, C_{1-4} alkoksi grupe, karboksi grupe, cijano grupe, nitro grupe, hidroksi grupe, okso grupe, trifluoreometilne grupe i trifluorometoksi grupe,

pod uvjetom da je G fenilna grupa, da L_1 nije jedna od grupa odabranih iz direktne veze, $-O-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$ i $-NH(CO)O-$ grupe.

2. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time, što:**

- a) G je odabran iz grupe koja se sastoji od C_5-C_6 arilne grupe, zasićene ili nezasićene bicikličke heterocikličke grupe od 8 do 10 članova s jednim ili više heteroatoma odabranih iz N, S i O, bicikličke heteroarilne grupe od 8 do 10 članova s jednim ili više heteroatoma odabranih iz N, S i O te C_5-C_6 arilne grupe povezane s prstenastim sustavom odabranim iz C_{5-6} arilne grupe, C_{3-7} cikloalkilne grupe i heteroarilne grupe od 5 do 6 članova s dva ili tri heteroatoma odabrana iz N, S i O, pri čemu su cikličke grupe zasebno opcijski supstituirane s jednim ili više supstituenata odabranih iz atoma halogena, C_{1-4} alkilne grupe, C_{1-4} alkoksi grupe, cijano grupe, nitro grupe, hidroksi grupe i okso grupe, poželjno je G odabran iz fenilne grupe, nezasićene bicikličke heterocikličke grupe od 9 do 10 članova s jednim ili više heteroatoma odabranih iz N, S i O, bicikličke heteroarilne grupe od 9 do 10 članova s jednim ili više heteroatoma odabranih iz N, S i O te C_5-C_6 arilne grupe povezane s prstenastim sustavom odabranim iz C_{5-6} arilne grupe i heteroarilne grupe od 5 do 6 članova s dva ili tri heteroatoma odabrana iz N, S i O, pri čemu su cikličke grupe zasebno opcijski supstituirane s jednim ili više supstituenata odabranih iz atoma halogena, metilne grupe, metoksi grupe, cijano grupe, hidroksi grupe i okso grupe; i/ili
- b) L_1 je odabran iz grupe koja se sastoji od direktne veze, $-NR^c-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)_2NR^c-$, $-NR^cS(O)_2-$, $-NR^c(CO)(CH_2)_qO-$, $-O(CH_2)_q(CO)NR^c-$, $-NR^c(CO)NR^d-$ i $-CONR^cS(O)_2-$, pri čemu su R^c i R^d zasebno odabrani iz atoma vodika i metilne grupe, poželjno je L_1 odabran iz direktne veze, $-NH-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-C(O)-$, $-NR^c(CO)NR^d-$ i $-O(CH_2)_q(CO)NR^c-$ grupe.

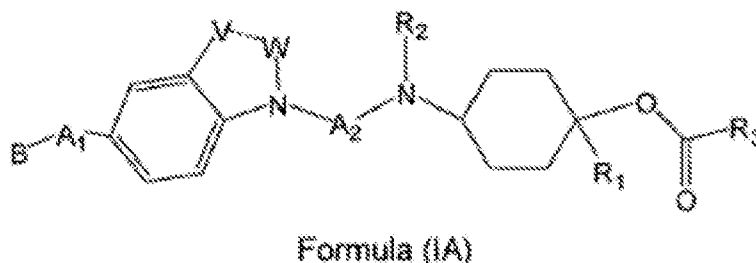
3. Spoj prema zahtjevu 1 ili zahtjevu 2, **naznačen time**, što -G-L₁- ima sljedeću formulu:



naznačenu time, što

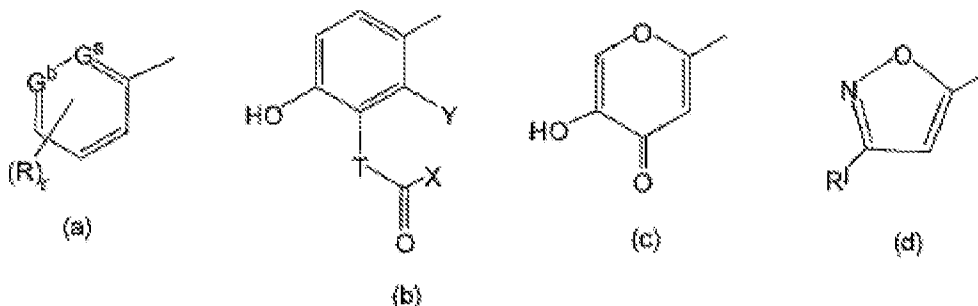
- V, W, i Z su zasebno odabrani iz -N-, -C-, -S-, -O- i -C(O)-
- Lx predstavlja heteroarilnu grupu od 5 do 6 članova s najmanje jednim heteroatomom odabranim iz N, S i O ili Lx predstavlja -O-CH₂-CO-NR^c, pri čemu R^c predstavlja atom vodika ili metilnu grupu.
- * predstavlja točku vezivanja s A₂ i
- • predstavlja točku vezivanja s A₁.

4. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 3, sa sljedećom formulom (IA):



naznačen time, što su R₁, R₂, R₃, A₁, A₂, V, W i B kako je definirano u bilo kojem zahtjevu od 1 do 3.

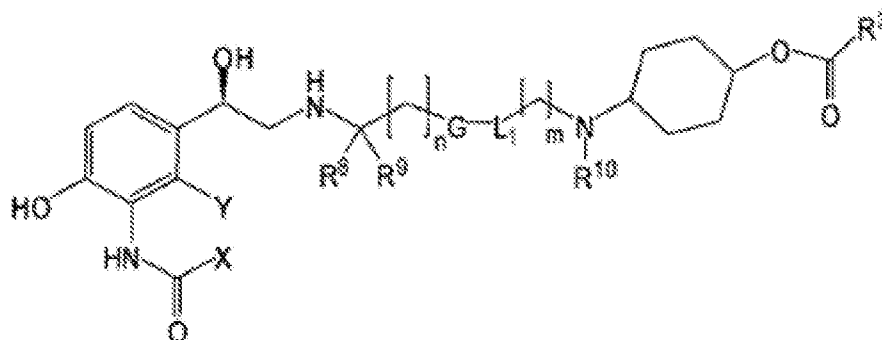
5. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 4, **naznačen time**, što A₁ i A₂ zasebno predstavljaju C₁₋₆ alkilensku grupu opcijski supstituiranu s jednim ili više supstituenata odabranih iz C₁₋₂ alkilne grupe, C₁₋₂ alkoksi grupe i fenilne grupe, poželjno supstituiranu s jednim ili dva supstituenta odabrana iz metilne grupe i metoksi grupe, poželjnije iz metilne grupe.
6. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što Ar predstavlja grupu formule



naznačenu time, što

- G^a i G^b su zasebno odabrani iz atoma dušika i atoma ugljika,
- r ima vrijednost 0, 1, 2 ili 3 i
- R je odabran iz grupe koja se sastoji od atoma halogena, amino grupe, cijano grupe, nitro grupe, okso grupe, karboksi grupe, C₁₋₄ alkilne grupe, C₁₋₄ alkoksi grupe, -CF₃, -OCF₃, -(CH₂)_p-OH, -NH(CO)H, -NH-SO₂-R^g, -SO₂NH₂, -OC(O)H, -O(CO)-(4-metil)fenil, -O(CO)-N(CH₃)₂, -OC(O)NH₂ i -NH(CH₂)₍₁₋₂₎-Rⁱ grupe, pri čemu je p kako je definirano u zahtjevu 1, a R^g i Rⁱ su zasebno odabrani iz fenilne grupe opcijski supstituirane supstituentom odabranim iz metilne grupe ili metoksi grupe.
- R^j predstavlja atom halogena,
- T je odabran iz grupe koja se sastoji od -CH₂- i -NH-,
- X i Y svaki predstavljaju atom vodika ili X zajedno s Y formira grupu -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-O- ili -S-, pri čemu je u slučaju -CH₂-O- metilenska grupa vezana za karbonilnu grupu koja drži X, a atom kisika je vezan za atom ugljika u fenilnom prstenu koji drži Y.

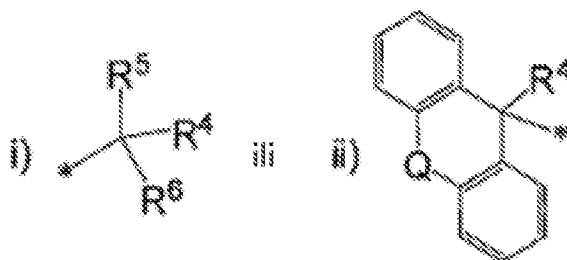
7. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 6, sa sljedećom formulom (IC):



Formula (IC)

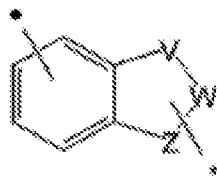
5 naznačenom time, što

- R^3 predstavlja grupu formule:



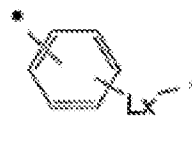
10 naznačenu time, što

- R^4 predstavlja atom vodika, hidroksi grupu, hidroksimetilnu grupu ili linearnu ili razgranatu C_{1-4} alkilnu grupu,
- R^5 i R^6 zasebno predstavljaju C_{5-6} arilnu grupu, heteroarilnu grupu od 5 do 6 članova s najmanje jednim heteroatomom odabranim iz N, S i O; (C_{1-4} alkilnu)-(C_{5-6} arilnu) grupu ili C_{3-8} cikloalkilnu grupu,
- Q predstavlja direktnu vezu ili $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$, $-O-CH_2-$, $-S-$, $-S-CH_2-$ ili $-CH=CH-$,
- * predstavlja točku vezivanja R_3 na ostatak molekule iz formule (I),
- X i Y svaki predstavljaju atom vodika ili Y zajedno s Y formira grupu $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-O-$ ili $-S-$, pri čemu je u slučaju $-CH_2-O-$ metilenska grupa vezana za atom ugljika u amido supstituentu koji drži X, a atom kisika je vezan za atom ugljika u fenilnom prstenu koji drži Y
- n ima vrijednost 0, 1 ili 2,
- m ima vrijednost 2, 3 ili 4,
- R^8 , R^9 i R^{10} zasebno predstavljaju atom vodika ili linearnu ili razgranatu C_{1-4} alkilnu grupu,
- $-G-L_1$ predstavlja grupu formule:



Formula (Iwa)

ili

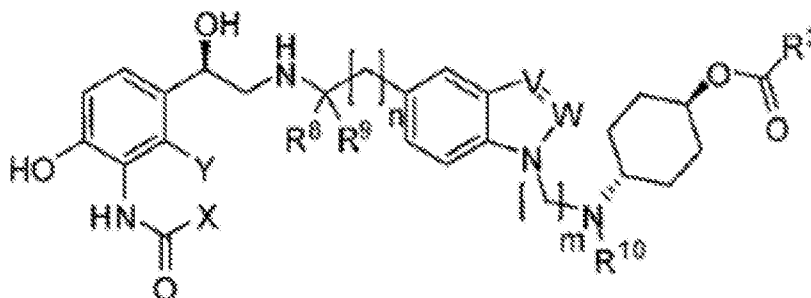


Formula (Iwb)

25 naznačenu time, što

- V, W, i Z su zasebno odabrani iz $-N-$, $-C-$, $-S-$, $-O-$ i $-C(O)-$,
- Lx predstavlja heteroarilnu grupu od 5 do 6 članova s najmanje jednim heteroatomom odabranim iz N, S i O ili Lx predstavlja $-O-CH_2-CO-NR^d-$, pri čemu R^d predstavlja atom vodika ili metilnu grupu.
- * predstavlja točku vezivanja s grupom koja sadrži cikloheksilnu grupu i

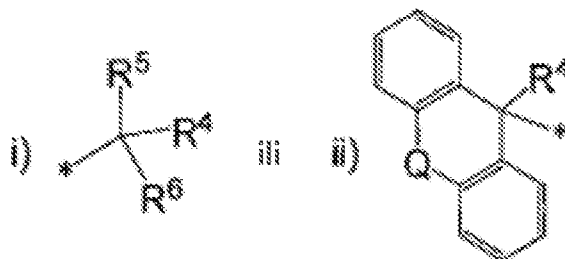
- • predstavlja točku vezivanja s grupom koja sadrži aminoetilfenolnu grupu.
8. Spoj prema zahtjevu 7, **naznačen time**, što ima sljedeću formulu (ID):



Formula (ID)

5 **naznačenu time**, što

- R^3 predstavlja grupu formule:



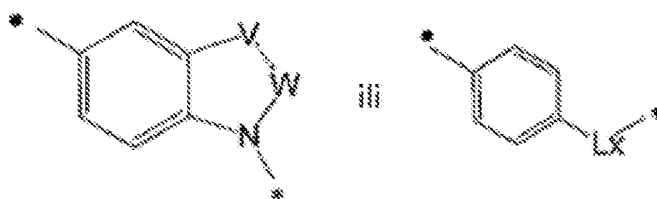
10 **naznačenu time**, što

- R^4 predstavlja atom vodika, hidroksi grupu, hidroksimetilnu grupu ili linearnu ili razgranatu C_{1-4} alkilnu grupu,
- R^5 i R^6 zasebno predstavljaju tienilnu grupu, fenilnu grupu, benzilnu grupu ili C_{4-6} cikloalkilnu grupu,
- Q predstavlja direktnu vezu ili atom kisika,
- * predstavlja točku vezivanja R_3 na ostatak molekule iz formule (I).

15 9. Spoj prema zahtjevu 8, **naznače time**, što:

- X zajedno s Y formira grupu $-CH=CH-$;
- V i W oba predstavljaju atom azota;
- n ima vrijednost 0;
- m ima vrijednost 3;
- R^{10} predstavlja metilnu grupu;
- R^8 i R^9 oba predstavljaju atom vodika;
- R^3 predstavlja grupu formule i);
- R^4 predstavlja hidroksilnu grupu; i
- R^5 i R^6 oba su tienilne grupe.

20 10. Spoj prema zahtjevu 7, **naznačen time**, što -G- L_1 predstavlja grupu formule:

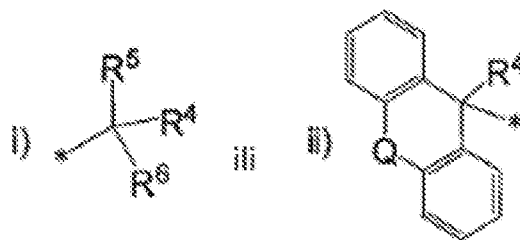


Formula (Iwa)

Formula (Iwb)

naznačenu time, što

- V je odabran iz -N-, -C-, -S- i -O-,
- W je odabran iz -N-, -C- i -C(O),
- Lx predstavlja oksadiazolilnu grupu ili $-O-CH_2-CO-NR^c$, pri čemu R^c predstavlja atom vodika ili metilnu grupu.
- * predstavlja točku vezivanja grupom koja sadrži cikloheksilnu grupu i
- • predstavlja točku vezivanja s grupom koja sadrži aminoetilfenolni fragment,
- R^8 i R^9 su zasebno odabrani iz atoma vodika i metilne grupe,
- R^{10} predstavlja metilnu grupu,
- n ima vrijednost 0 ili 1,
- m ima vrijednost 2, 3 ili 4,
- X i Y oba predstavljaju atom vodika ili X zajedno s Y formira $-CH=CH-$, $-CH_2-O-$ ili $-S-$ grupu,
- R_3 predstavlja grupu formule:

**naznačenu time, što**

- R^4 predstavlja metilnu grupu ili hidroksi grupu,
- R^5 i R^6 zasebno predstavljaju tienilnu grupu, fenilnu grupu, benzilnu grupu ili ciklopentilnu grupu,
- Q predstavlja direktnu vezu ili atom kisika,
- * predstavlja točku vezivanja R^3 na ostatak molekule iz formule (I).

11. Spoj prema zahtjevu 1, koji je jedno od sljedećih

Trans-4-[[3-[6-((2R)-2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokinolin-5-il)etil)amino]metil]-2-okso-1,3-benzoksazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]cikloheksil hidroksi(di-2-tienil)acetat, dihidrofluorid,

trans-4-[[3-[5-((2R)-2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokinolin-5-il)etil)amino]metil]-2-okso-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il]propil](metil)amino]cikloheksil hidroksi(di-2-tienil)acetat dihidrofluorid,

Trans-4-[[3-[5-((2R)-2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokinolin-5-il)etil)amino]metil]-1H-1,2,3-benzotiazol-1-il]propil](metil)amino]cikloheksilhidroksi(di-2-tienil)acetat dihidrofluorid,

Trans-4-[[3-[5-((2R)-2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokinolin-5-il)etil)amino]metil]-1H-indol-1-il]propil](metil)amino]cikloheksilhidroksi(di-2-tienil)acetat dihidrofluorid,

Trans-4-[[3-[5-((2R)-2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokinolin-5-il)etil)amino]metil]-1H-benzimidazol-1-il]propil](metil)amino]cikloheksilhidroksi(di-2-tienil)acetat,

Trans-4-[[3-[5-((2R)-2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokinolin-5-il)etil)amino]metil]-1H-indazol-1-il]propil](metil)amino]cikloheksilhidroksi(di-2-tienil)acetat,

Trans-4-[[3-[6-((2R)-2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokinolin-5-il)etil)amino]metil]-2-okso-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]cikloheksil hidroksi(di-2-tienil)acetat,

Trans-4-[[3-[5-((2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroksifenil]-2-hidroksietil)amino]metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]cikloheksil hidroksi(di-2-tienil)acetat,

Trans-4-[[3-[5-((2R)-2-hidroksi-2-(4-hidroksi-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil)amino]metil]-1H-1,2,3-benzotiazol-1-il]propil](metil)amino]cikloheksil hidroksi(di-2-tienil)acetat,

Trans-4-[[3-[6-((2R)-2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokinolin-5-il)etil)amino]etil]-2-okso-1,3-benzoksazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]cikloheksil hidroksi(di-2-tienil)acetat,

Trans-4-[[3-[6-((2R)-2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokinolin-5-il)etil)amino]etil]-2-okso-1,3-benzoksazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]cikloheksil hidroksi(di-2-tienil)acetat,

Trans-4-[[2-[6-((2R)-2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokinolin-5-il)etil)amino]metil]-2-okso-1,3-benzoksazol-3(2H)-il]etil](metil)amino]cikloheksilhidroksi(di-2-tienil)acetat,

Trans-4-[[4-[6-((2R)-2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokinolin-5-il)etil)amino]metil]-2-okso-1,3-benzoksazol-3(2H)-il]butil](metil)amino]cikloheksilhidroksi(di-2-tienil)acetat,

Trans-4-[[3-[5-((2R)-2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokinolin-5-il)etil)amino]metil]-1H-1,2,3-benzotiazol-1-il]propil](metil)amino]cikloheksilciklopentil(hidroksi)2-tienilacetat,

Trans-4-[[3-[6-((2R)-2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokinolin-5-il)etil)amino]metil]-2-okso-1,3-benzoksazol-3(2H)il]propil](metil)amino]cikloheksil-9-metil-9H-ksanten-9-karboksilat,

Trans-4-[[3-[6-((2R)-2-hidroksi-2-(5-hidroksi-3-okso-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoksazin-8il)etil)amino]metil]-2-okso-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)amono]cikloheksil hidroksi(di-2-tienil)acetat,

Trans-4-[(2-{5-[(2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroksifenil]-2-hidroksietil]amino}metil)-1H-indol-1-il]etil)(metil)amono]cikloheksil 9H-fluoren-9-karboksilat,

Trans-4-[(3-{5-[(2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroksifenil]-2-hidroksietil]amino}metil)-1H-indol-1-il]propil)(metil)amino]cikloheksil 2-hidroksi-3-fenil-2-(2-tienil)propanoat,

Trans-4-[(3-{5-[(2R)-2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokvinoлин-5-il)etil]amino}-2-metilpropil)-2-okso-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il]propil)(metil)amino]cikloheksil 2,2-difenilpropanoat,

Trans-4-[(2-{5-[(2R)-2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokvinoлин-5-il)etil]amino}-2-metilpropil)-1H-indazol-1-il]etil)(metil)amino]cikloheksil 2-fenil-2-(2-tienil)propanoat,

Trans-4-[(3-{6-[(2R)-2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-metilen-1,2-dihidrokvinoлин-5-il)etil]amino}propil)-2-okso-1,3-benzoksazol-3(2H)-il]propil)(metil)amino]cikloheksil hidroksi(di-2-tienil)acetat,

Trans-4-[(3-{4-[(2R)-2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokvinoлин-5-il)etil]amino}metil)fenil]-1,2,4-oksadiazol-5-il]propil)(metil)amino]cikloheksil hidroksi(di-2-tienil)acetat,

Trans-4-[(2-{4-[(2R)-2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokvinoлин-5-il)etil]amino}metil)fenoksi]acetil)(metil)amino]cikloheksil hidroksi(di-2-tienil)acetat,

Trans-4-[(2-{4-[(2R)-2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokvinoлин-5-il)etil]amino}metil)fenoksi]acetil)(metil)amino]etil)(metil)amino]cikloheksil hidroksi(di-2-tienil)acetat,

Trans-4-[(3-{3-[2-kloro-4-[(2R)-2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokvinoлин-5-il)etil]amino}metil)-5-metoksifenil]-1,2,4-oksadiazol-5-il]propil)(metil)amono]cikloheksil hidroksi(di-3-tienil)acetat, i

Trans-4-[(2-{4-[(2R)-2-hidroksi-2-(8-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokvinoлин-5-il)etil]amino}metil)-5-metoksifenoksi]acetil)(metil)amino]etil)(metil)amino]cikloheksil hidroksi(di-2-tienil)acetat,

ili njihove farmaceutske prihvatljive soli ili N-oksidi ili solvati ili deuterirani derivati.

12. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 11 za primjenu u liječenju čovjeka ili životinje putem terapije.

13. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 11 za primjenu u liječenju patološkog stanja ili bolesti povezane s djelovanjem agonista β_2 adrenergičkog receptora i antagonista muskarinskog acetilkolinškog receptora M3, pri čemu je stanje ili bolest poželjno odabrano iz plućnih bolesti, prijevremenog poroda, glaukoma, neuroloških poremećaja, srčanih poremećaja, upalnih ili gastrointestinalnih poremećaja, a poželjnije je astma ili kronična opstruktivna plućna bolest.

14. Farmaceutski pripravak koji sadrži spoj definiran u bilo kojem zahtjevu od 1 do 11 u kombinaciji s farmaceutski prihvatljivim otapalom ili nosačem.

15. Kombinirani proizvod koji sadrži (i) spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 11; i (ii) drugi spoj odabran iz kortikosteroida i inhibitora PDE4, za istovremenu, odvojenu ili sekvencijalnu primjenu u liječenju čovjeka ili životinje.