

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2019111882, 20.09.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
20.09.2016 US 62/396,991;
06.04.2017 US 62/482,296

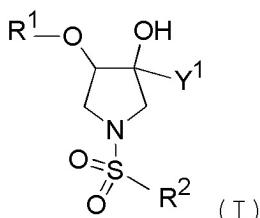
(43) Дата публикации заявки: 22.10.2020 Бюл. № 30

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 22.04.2019(86) Заявка РСТ:
IB 2017/055700 (20.09.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/055524 (29.03.2018)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"(71) Заявитель(и):
ГЛЭКСОСМИТКЛАЙН
ИНТЕЛЛЕКЧУАЛ ПРОПЕРТИ (НО.2)
ЛИМИТЕД (GB)(72) Автор(ы):
БРНАРДИЧ, Эдвард Дж. (US),
БРУКС, Карл А. (US),
ЛОУХОРН, Брайан Гриффин (US),
Е, Госэн (US),
БАРТОН, Линда С. (US),
БАДЗИК, Брайен, У. (US),
МЭТТЬЮЗ, Джей М. (US),
МАКЭЙТИ, Джон Джеффри (US),
ПЭТТЕРСОН, Джеклин Р. (US),
ПЕРО, Джозеф Е. (US),
САНЧЕС, Роберт (US),
СЕНДЕР, Мэттью Роберт (US),
ТЕРРЕЛЛ, Ламонт Роско (US),
БЕХМ, Дэвид Дж. (US),
ТОМАС, Джеймс В. (US)

(54) АНТАГОНИСТЫ TRPV4

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I:



где:

R^1 выбирают из:
 арила,
 арила, замещенного от 1 до 4 раз R^a ,
 гетероарила,
 гетероарила, замещенного от 1 до 4 раз R^a ,
 бициклогетероарила, и
 бициклогетероарила, замещенного от 1 до 4 раз R^a ;

A

2019111882

RU

RU 2019111882

A

R^2 выбирают из:

арила,

арила, замещенного от 1 до 4 раз R^b ,

гетероарила,

гетероарила, замещенного от 1 до 4 раз R^b ,

бициклогетероарила, и

бициклогетероарила замещенного от 1 до 4 раз R^b , и

Y^1 выбирают из:

C_{1-6} алкила, и

C_{1-6} алкила, замещенного от 1 до 9 заместителями, независимо выбранными:

фтора,

хлора,

брома,

йода,

- OC_{1-6} алкила,

- OC_{1-6} алкила замещенного от 1 до 6 заместителями, независимо выбранными из:

фтора, оксо, -OH, -NH₂ и -CN,

меркапто,

-S(O)H,

-S(O)₂H,

оксо,

гидрокси,

амино,

-NHR^{x11}, где R^{x11} выбирают из C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила замещенного от 1 до 6

заместителями, независимо выбранными из: фтора, оксо, -OH, -NH₂, -CN, - OC_{1-5} алкила,

- OC_{1-5} алкила, замещенного от 1 до 6 раз фтором и -NH₂,

-NR^{x12}R^{x13}, где R^{x12} и R^{x13} каждый независимо выбирают из C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила,

замещенного от 1 до 6 заместителями, независимо выбранными из: фтора, оксо, -OH,

-NH₂ и -CN,

-C(O)NH₂,

арила,

-Оарила,

гетероарила,

-Огетероарила,

-S(O)₂NH₂,

-NHS(O)₂H,

нитро и

циано, или

Y^1 , взятый вместе с соседним -OH, образует гетероциклическое кольцо, выбранное из:

морфолинила,

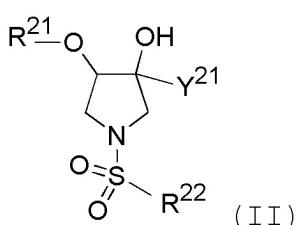
морфолинила, замещенного -CH₃, и

оксазолидин-2-она;

каждый R^a независимо выбирают из:

фтора,
хлора,
брома,
йода,
-OH,
C₁₋₆алкила,
C₁₋₆алкила, замещенного от 1 до 5 заместителями, независимо выбранными из: фтора, хлора, брома, йода, C₁₋₄алкокси, -OH, C₁₋₄алкила, фенила, оксо, -NO₂, -NH₂ и -CN, циано,
-OC₁₋₆алкила,
-OC₁₋₆алкила, замещенного от 1 до 5 заместителями, независимо выбранными из:
фтора, хлора, брома, йода, C₁₋₄алкокси, -OH, C₁₋₄алкила, фенила, оксо, -NO₂, -NH₂ и -CN,
-Офенила,
-C(O)OC₁₋₆алкила,
-C(O)OC₁₋₆алкила, замещенного 1-5 раз фтором, и
-Оциклоалкила; и
каждый R^b независимо выбирают из:
фтора,
хлора,
брома,
йода,
-OH,
C₁₋₆алкила,
C₁₋₆алкила, замещенного от 1 до 5 заместителями, независимо выбранными из: фтора, хлора, брома, йода, C₁₋₄алкокси, -OH, C₁₋₄алкила, фенила, оксо, -NO₂, -NH₂ и -CN, циано,
-OC₁₋₆алкила,
-OC₁₋₆алкила, замещенного от 1 до 5 заместителями, независимо выбранными из:
фтора, хлора, брома, йода, C₁₋₄алкокси, -OH, C₁₋₄алкила, фенила, оксо, -NO₂, -NH₂ и -CN,
фенила,
C₁₋₄алкилфенила,
-C≡C-Si(CH₃)₃, и
-C≡C-циклоалкила;
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение формулы (I) по п. 1, где соединение представлено следующей формулой (II):



где:

R²¹ выбирают из:

арила,
арила, замещенного от 1 до 3 раз R^{a2} ,
гетероарила,
гетероарила, замещенного от 1 до 3 раз R^{a2} ,
бициклогетероарила, и
бициклогетероарила, замещенного от 1 до 3 раз R^{a2} ;
 R^{22} выбирают из:
арила,
арила, замещенного от 1 до 3 раз R^{b2} ,
бициклогетероарила,
бициклогетероарила, замещенного от 1 до 3 раз R^{b2} ;
гетероарила, и
гетероарила, замещенного от 1 до 3 раз R^{b2} , и
 Y^{21} выбирают из:
 C_{1-6} алкила, и
 C_{1-6} алкила, замещенного от 1 до 9 заместителями, независимо выбранными из:
фтора,
хлора,
брома,
йода,
- OC_{1-6} алкила,
- OC_{1-6} алкила, замещенного от 1 до 6 заместителями, независимо выбранными из:
фтора, оксо, -OH, -NH₂ и -CN,
меркапто,
-S(O)H,
-S(O)₂H,
оксо,
гидрокси,
амино,
-NHR^{x21},
где R^{x21} выбирают из C_{1-6} алкила,
и C_{1-6} алкила, замещенного от 1 до 6 заместителями, независимо выбранными из:
фтора, оксо, -OH, -NH₂ и -CN,
-NR^{x22}R^{x23},
где R^{x22} и R^{x23} каждый независимо выбирают из C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного от 1 до 6 заместителями, независимо выбранными из: фтора, оксо, -OH, -NH₂ и -CN,
-C(O)NH₂,
арила,
-Оарила,
гетероарила,
-Огетероарила,
-S(O)₂NH₂,
-NHS(O)₂H,

нитро и
циано, или

Y^{21} , взятый вместе с соседним -OH, образует гетероциклическое кольцо, выбранное из:

морфолинила,
морфолинила, замещенного -CH₃, и
оксазолидин-2-она;

каждый R^{a2} независимо выбирают из:

фтора,
хлора,
брома,
йода,
-OH,
C₁₋₆алкила,

C₁₋₆алкила, замещенного от 1 до 5 заместителями, независимо выбранными из: фтора, хлора, брома, йода, C₁₋₄алкокси, -OH, C₁₋₄алкила, фенила, оксо, -NO₂, -NH₂ и -CN,

циано,
-OC₁₋₆алкила,

-OC₁₋₆алкила, замещенного от 1 до 5 заместителями, независимо выбранными из: фтора, хлора, брома, йода, C₁₋₄алкокси, -OH, C₁₋₄алкила, фенила, оксо, -NO₂, -NH₂ и -CN,

-Офенила,
-C(O)OC₁₋₅алкила,
-C(O)OC₁₋₅алкила, замещенного от 1 до 5 раз фтором, и
-Оциклоалкила; и

каждый R^{b2} независимо выбирают из:

фтора,
хлора,
брома,
йода,
-OH,
C₁₋₆алкила,

C₁₋₆алкила, замещенного от 1 до 5 заместителями, независимо выбранными из: фтора, хлора, брома, йода, C₁₋₄алкокси, -OH, C₁₋₄алкила, фенила, оксо, -NO₂, -NH₂ и -CN,

циано,
-OC₁₋₆алкила,

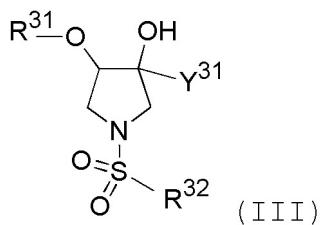
-OC₁₋₆алкила, замещенного от 1 до 5 заместителями, независимо выбранными из: фтора, хлора, брома, йода, C₁₋₄алкокси, -OH, C₁₋₄алкила, фенила, оксо, -NO₂, -NH₂ и -CN,

фенила,
C₁₋₄алкилфенила,
-C≡C-Si(CH₃)₃, и
-C≡C-циклоалкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение формулы (I) по п. 1, где соединение представлено следующей формулой

(III):



где:

 R^{31} выбирают из:

фенила,

фенила, замещенного от 1 до 3 раз R^{a3} ,

бензо[с][1,2,5]оксадиазола,

бензо[с][1,2,5]оксадиазола, замещенного от 1 до 3 раз R^{a3} ,

пиримидина,

пиримидина, замещенного от 1 до 3 раз R^{a3} ,

нафталина,

нафталина, замещенного от 1 до 3 раз R^{a3} ,

пиридина, и

пиридина, замещенного от 1 до 3 раз R^{a3} ; R^{32} выбирают из:

фенила,

фенила, замещенного от 1 до 3 раз R^{b3} ,

пиридина,

пиридина, замещенного от 1 до 3 раз R^{b3} ,

бензо[с][1,2,5]оксадиазола,

бензо[с][1,2,5]оксадиазола, замещенного от 1 до 3 раз R^{b3} ,

тиофена,

тиофена, замещенного от 1 до 3 раз R^{b3} ,

тиазола,

тиазола, замещенного от 1 до 3 раз R^{b3} ,

пиразола,

пиразола, замещенного от 1 до 3 раз R^{b3} ,имидаzo[2,1-*b*]тиазола,имидаzo[2,1-*b*]тиазола, замещенного от 1 до 3 раз R^{b3} ,

пиримидина,

пиримидина, замещенного от 1 до 3 раз R^{b3} ,

пиридаzина, и

пиридаzина, замещенного от 1 до 3 раз R^{b3} ; и Y^{31} выбирают из:-CH₂OH,-CH(OH)CH₃,-CH(OH)CH₂CH₃,-CH(OH)CH₂CH₂CH₃,

-CH(OH)CH₂CH(CH₃)₂,
-C(OH)(CH₃)₂,
-CH₂NH₂,
-CH₂NHR^{x30},
-CH₂NR^{x30}R^{x30},
-CH(NH₂)CH₃ или

Y³¹, взятый вместе с соседним -OH, образует гетероциклическое кольцо, выбранное из:

морфолинила,
морфолинила, замещенного -CH₃, и
оксазолидин-2-она,

где каждый R^{x30} независимо выбирают из: C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкила, замещенного от 1 до 6 заместителями, независимо выбранными из: фтора, оксо, -OH, -NH₂ и -CN;

каждый R^{a3} независимо выбирают из:

фтора,
хлора,
брома,
йода,
-OH,
C₁₋₆алкила,
циано,

-CF₃,
-C₁₋₅алкилCF₃,
-CHF₂,
-CH₂F,

-OC₁₋₅алкила,
-OCF₃,

-OC₁₋₅алкилCF₃,
-Офенила,
-Обензила,
C₁₋₅алкилCN,
-C(O)OC₁₋₅алкила,

-C(O)OH, и
-Оциклоалкила; и

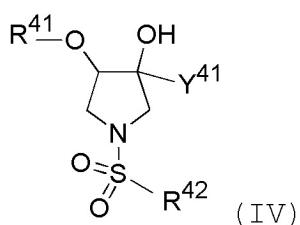
каждый R^{b3} независимо выбирают из:

фтора,
хлора,
брома,
йода,
-OH,
C₁₋₆алкила,
циано,

-CF₃,

-C₁₋₅алкилCF₃,
 -CHF₂,
 -CH₂F,
 -OC₁₋₅алкила,
 -OCF₃,
 -OC₁₋₅алкилCF₃,
 -C(O)CH₃,
 -OCHF₂,
 фенила,
 -C≡C-Si(CH₃)₃,
 -C≡C-циклоалкила, и
 -C≡C-фенила;
 или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение формулы (I) по п. 1, где соединение представлено следующей формулой (IV):



где:

R⁴¹ выбирают из:
 фенила, и
 фенила, замещенного от 1 до 3 раз R^{a4};
 R⁴² выбирают из:
 фенила,
 фенила, замещенного от 1 до 3 раз R^{b4},
 пиридина, и
 пиридина, замещенного от 1 до 3 раз R^{b4}; и
 Y⁴¹ выбирают из:
 -CH₂OH,
 -CH₂NH₂,
 -CH₂NHR^{x40},
 -CH₂NR^{x40}R^{x40}, и
 -CH(NH₂)CH₃, или

Y⁴¹, взятый вместе с соседним -OH, образует гетероциклическое кольцо, выбранное из:
 морфолинила,
 морфолинила, замещенного -CH₃, и
 оксазолидин-2-она,
 где каждый R^{x40} независимо выбирают из: C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкила, замещенного от 1 до 6 заместителями, независимо выбранными из: фтора, оксо, -OH, -NH₂ и -CN;

каждый R^{a4} независимо выбирают из:

фтора,
хлора,
брома,
йода,
-OH,

C₁₋₆алкила,

циано,

-CF₃,

-C₁₋₅алкилCF₃,

-CHF₂,

-CH₂F,

-OC₁₋₅алкила,

-OCF₃,

-OC₁₋₅алкилCF₃,

-Офенила,

-Обензила,

C₁₋₅алкилCN,

-C(O)OC₁₋₅алкила,

-C(O)OH, и

-Оциклоалкила; и

каждый R^{b4} независимо выбирают из:

фтора,

хлора,

брома,

йода,

-OH,

C₁₋₆алкила,

циано,

-CF₃,

-C₁₋₅алкилCF₃,

-CHF₂,

-CH₂F,

-OC₁₋₅алкила,

-OCF₃,

-OC₁₋₅алкилCF₃,

-C(O)CH₃,

-OCHF₂,

фенила,

-C≡C-Si(CH₃)₃,

-C≡C-циклоалкила, и

-C≡C-фенила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, выбранное из:

4-(((3S,4R)-1-((2-циано-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-

R U 2019111882 A

(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3S,4R)-1-((2,4-дихлорфенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3S,4R)-1-((4-хлор-2-цианофенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
(3R,4S)-1-((2,4-дихлорфенил)сульфонил)-4-(3,4-дифторфенокси)-3-(гидроксиметил)пирролидин-3-ола;
2-фтор-4-(((3S,4R)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)бензонитрила;
2-(((3R,4S)-4-(4-хлорфенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-5-(трифторметил)бензонитрила;
2-(((3R,4S)-4-(бензо[*c*][1,2,5]оксациазол-5-илокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-5-(трифторметил)бензонитрила;
5-хлор-2-(((3R,4S)-4-(3,4-дифторфенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)бензонитрила;
2-(((3R,4S)-4-(4-циано-2-фторфенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-5-(трифторметил)бензонитрила;
2-(((3R,4S)-4-(4-циано-2-метоксифенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-5-(трифторметил)бензонитрила;
4-(((3S,4R)-1-((2-циано-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-(трифторметил)бензонитрила;
2-(((3R,4S)-4-(4-циано-2-этоксифенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-5-(трифторметил)бензонитрила;
5-(((3S,4R)-1-((2-циано-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)пиrimидин-2-карбонитрила;
2-(((3R,4S)-4-(2-хлор-4-цианофенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-5-(трифторметил)бензонитрила;
4-(((3S,4R)-1-((2-циано-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2,3-дифторбензонитрила;
2-(((3R,4S)-4-(4-циано-2-(трифторметил)фенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-5-(трифторметил)бензонитрила;
6-(((3S,4R)-1-((2-циано-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-нафтонитрила;
4-(((3S,4R)-1-((2-циано-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2,5-дифторбензонитрила;
4-(((3S,4R)-1-((2-циано-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2,6-дифторбензонитрила;
4-(((3S,4R)-1-((2-циано-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-(трифторметокси)бензонитрила;
5-хлор-2-(((3R,4S)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)-4-(3,4,5-трифторменокси)пирролидин-1-ил)сульфонил)бензонитрила;
5-хлор-2-(((3R,4S)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)-4-(2,3,4-трифторменокси)пирролидин-1-ил)сульфонил)бензонитрила;
5-хлор-2-(((3R,4S)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)-4-(2,4,5-трифторменокси)пирролидин-1-ил)сульфонил)бензонитрила;
2-(((3R,4S)-4-(3,4-дифторфенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-5-(трифторметил)бензонитрила;
2-(((3R,4S)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)-4-(3,4,5-трифторменокси)пирролидин-1-

R U 2 0 1 9 1 1 1 8 8 2 A

-5-(трифторметил)бензонитрила;
2-(((3*R*,4*S*)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)-4-(4-метоксифенокси)пирролидин-1-ил)сульфонил)-5-(трифторметил)бенzonитрила;
2-(((3*R*,4*S*)-4-(3-цианофенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-5-(трифторметил)бенzonитрила;
2-(((3*R*,4*S*)-4-(5-циано-2-метоксифенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-5-(трифторметил)бенzonитрила;
2-(((3*R*,4*S*)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)-4-((2-(трифторметил)пирамидин-5-ил)окси)пирролидин-1-ил)сульфонил)-5-(трифторметил)бенzonитрила;
2-(((3*R*,4*S*)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)пирролидин-1-ил)сульфонил)-5-(трифторметил)бенzonитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-1-((5-хлорпиридин-2-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-1-нафтонитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-1-((5-хлорпиридин-2-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-1-((7-хлорбензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-4-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-1-(бензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-5-илсульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-1-((2-цианофенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
3-(((3*R*,4*S*)-4-(4-циано-3-фторфенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)пиколинонитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-1-((2-хлор-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-1-((2-бром-4-метоксифенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-1-((2-бром-4-(трифторметокси)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-1-((2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-1-((4-бром-2-цианофенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-1-((4-циано-2-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
5-(((3*S*,4*R*)-1-((2-циано-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
2-фтор-4-(((3*S*,4*R*)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-((4-(трифторметил)фенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)-бенzonитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-1-((4-цианофенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-1-((4-ацетил-2-цианофенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
5-(((3*S*,4*R*)-1-((2,4-дихлорфенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-пиколинонитрила;
5-(((3*S*,4*R*)-1-((2-хлор-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиколинонитрила;
5-(((3*S*,4*R*)-1-((2-хлор-4-метилфенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-пиколинонитрила;
5-(((3*S*,4*R*)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-((2,4,6-трихлорфенил)сульфонил)

R U 2019111882 A

пирролидин-3-ил)окси)пиколинонитрила;
2-фтор-4-(((3*S,4R*)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-((2,4,6-трихлорфенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)бензонитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((2-хлор-4-метилфенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
5-(((3*R,4S*)-4-(4-циано-3-фторфенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)пиколинонитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((4-циано-2-метилфенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
2-фтор-4-(((3*S,4R*)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-((2-метил-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)бензонитрила;
5-(((3*R,4S*)-4-(4-циано-2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)пиколинонитрила;
2-фтор-4-(((3*S,4R*)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-((2-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)бензонитрила;
2-фтор-4-(((3*S,4R*)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((2-хлорфенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
2-фтор-4-(((3*S,4R*)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-((2-метил-4-(трифторметил)тиазол-5-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)бензонитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((2,4-дихлортиазол-5-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((4-хлор-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((6-хлоримидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((6-хлорпиридин-3-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((2,6-дихлорпиридин-3-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((2,3-дихлорфенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((3-хлор-2-цианофенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((2,6-дихлор-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((2-хлор-4-цианофенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((4-(дифторметил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((6-бромпиридин-3-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((4-хлорфенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-

R U 2019111882 A

3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
2-фтор-4-(((3*S,4R*)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-((4-йодфенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)бензонитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((4-циано-2-метоксифенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((5-бромпиридин-2-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
3-хлор-4-(((3*R,4S*)-4-(4-хлорфенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)бензонитрила;
2-(((3*R,4S*)-4-(4-хлорфенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)бензонитрила;
3-бром-4-(((3*R,4S*)-4-(4-хлорфенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)бенzonитрила;
5-(((3*R,4S*)-4-(4-хлорфенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)пиколинонитрила;
3-(((3*R,4S*)-4-(4-хлорфенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)пиколинонитрила;
2-фтор-4-(((3*S,4R*)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-((4-(2,2,2-трифторэтил)фенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)бенzonитрила;
2-фтор-4-(((3*S,4R*)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-((5-(трифторметил)тиофен-2-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)бенzonитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((4-циано-2-фторфенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((2-циано-4-йодфенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((2-хлор-4-йодфенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
2-фтор-4-(((3*S,4R*)-1-((3-фтор-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)бенzonитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((2-бромфенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
2-фтор-4-(((3*S,4R*)-1-((3-фтор-4-метилфенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)бенzonитрила;
2-фтор-4-(((3*S,4R*)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-((2-йодфенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)бенzonитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((2-бром-4-хлорфенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((4-бром-2-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((4-бром-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((4-хлор-1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
(3*R,4S*)-4-(бензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-5-илокси)-1-((2-фтор-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-3-(гидроксиметил)пирролидин-3-ола;
4-(((3*S,4R*)-1-((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-

R U 2019111882 A

(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
2-фтор-4-(((3*S,4R*)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-((5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)бензонитрила;
2-фтор-4-(((3*S,4R*)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-((2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)бензонитрила;
4-(((3*S,4R*)-1-((4-хлор-3-(трифторметокси)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
2-фтор-4-(((3*S,4R*)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-((5-йодпиридин-2-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)бензонитрила;
5-(((3*R,4S*)-4-(4-циано-3-фторфенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-6-метилпиколинонитрила;
2-фтор-4-(((3*S,4R*)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-((6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)бензонитрила;
2-фтор-4-(((3*S,4R*)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-((6-(2,2,2-трифторметокси)пиридазин-3-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)бензонитрила;
4-(((3*S,4S*)-1-((2-циано-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S,4S*)-1-((5-хлорпиридин-2-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S,4S*)-1-((2-цианофенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S,4S*)-1-((2-циано-4-фторфенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S,4S*)-1-((4-хлор-2-цианофенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
3-(((3*S,4S*)-4-(4-циано-3-фторфенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)пиколинонитрила;
4-(((3*S,4S*)-1-((2-хлор-4-цианофенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S,4S*)-1-((2,4-дихлорфенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S,4S*)-1-((4-бром-2-цианофенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S,4S*)-1-((2-бром-4-фторфенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S,4S*)-1-((2-циано-4-метоксифенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
2-(((3*S,4S*)-4-(4-хлорфенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-5-(трифторметил)бензонитрила;
2-(((3*S,4S*)-4-(4-хлорфенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-5-фторбензонитрила;
2-(((3*S,4S*)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)пирролидин-1-ил)сульфонил)-5-(трифторметил)бензонитрила;
5-фтор-2-(((3*S,4S*)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)пирролидин-1-ил)сульфонил)бензонитрила;
3-хлор-4-(((3*R,4S*)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)пирролидин-1-ил)сульфонил)бензонитрила;
5-хлор-2-(((3*S,4S*)-4-(4-хлорфенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-

R U 2019111882 A

пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3S,4R)-1-((4-хлор-2-цианофенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-((S)-1-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
3-(((3R,4S)-4-(4-циано-3-фторфенокси)-3-гидрокси-3-((S)-1-гидроксиэтил)пирролидин-1-ил)сульфонил)пиколинонитрила;
4-(((3S,4R)-1-((2,4-дихлорфенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-((S)-1-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3S,4R)-1-((2-хлор-4-цианофенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-((S)-1-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
2-фтор-4-(((3S,4R)-4-гидрокси-4-((R)-1-гидроксиэтил)-1-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)бензонитрила;
2-фтор-4-(((3S,4R)-1-((5-фторпиридин-2-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-((R)-1-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)окси)бензонитрила;
2-фтор-4-(((3S,4R)-4-гидрокси-4-((R)-1-гидроксиэтил)-1-((6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)бензонитрила;
2-фтор-4-(((3S,4R)-4-гидрокси-4-((R)-1-гидроксиэтил)-1-((4-йодфенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)бензонитрила;
2-фтор-4-(((3S,4R)-4-гидрокси-4-((R)-1-гидроксиэтил)-1-((5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)бенzonитрила;
4-(((3S,4R)-1-((5-(дифторметил)пиридин-2-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-((R)-1-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3S,4R)-1-((6-(дифторметил)пиридин-3-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-((R)-1-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3S,4R)-1-((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-((R)-1-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3S,4S)-1-((5-хлорпиридин-2-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3S,4S)-1-((5-хлорпиридин-2-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фтор-5-(2,2,2-трифтортокси)бенzonитрила;
4-(((3S,4R)-1-((2-циано-4-метилфенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3S,4R)-1-((2-циано-4-этилфенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3R,4S)-4-(4-циано-3-фторфенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонитрила;
4-(((3S,4R)-1-((2-циано-4-(проп-1-ин-1-ил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3S,4R)-1-((2-циано-4-этинилфенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3S,4R)-1-((2-циано-4-((триметилсилил)этинил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
2-фтор-4-(((3S,4R)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-((4-(проп-1-ин-1-ил)фенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)бенzonитрила;
2-фтор-4-(((3S,4R)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-((6-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)бенzonитрила;
4-(((3S,4R)-1-((4-циано-2-(проп-1-ин-1-ил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3S,4R)-1-((2-этинил-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;
4-(((3S,4R)-1-((6-(циклогексилэтинил)пиридин-3-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-

(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;

2-фтор-4-(((3*S,4R*)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-((5-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)бензонитрила;

4-(((3*S,4R*)-1-((5-этинилпиридин-2-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;

4-(((3*S,4R*)-1-((5-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;

2-фтор-4-(((3*S,4R*)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-((5-(фенилэтинил)пиридин-2-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)бензонитрила;

6-(((3*R,4S*)-4-(4-циано-3-фторфенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)никотинонитрила;

4-(((3*S,4R*)-1-((2-циано-4-(трифторметокси)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;

4-(((3*S,4S*)-4-(аминометил)-1-((5-хлорпиридин-2-ил)сульфонил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;

4-(((3*S,4R*)-4-(аминометил)-1-((4-хлор-2-цианофенил)сульфонил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;

4-(((3*S,4R*)-1-((4-хлор-2-цианофенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;

4-(((3*S,4S*)-1-((2-циано-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-((метиламино)метил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;

4-(((3*S,4S*)-1-((2-циано-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-((этиламино)метил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;

4-(((3*S,4S*)-1-((2-циано-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(изопропиламино)метил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;

4-(((3*S,4S*)-4-(аминометил)-1-((4-хлор-2-цианофенил)сульфонил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;

4-(((3*S,4S*)-4-(аминометил)-1-((4-хлор-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)сульфонил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила, 2,2,2-трифторацетата;

4-(((3*S,4S*)-4-(аминометил)-1-((5-фторпиридин-2-ил)сульфонил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила, 2,2,2-трифторацетата;

5-(((3*S,4S*)-3-(аминометил)-4-(4-циано-3-фторфенокси)-3-гидроксипирролидин-1-ил)сульфонил)пиколинонитрила, 2,2,2-трифторацетата;

4-(((3*S,4S*)-4-(аминометил)-1-((5-(дифторметил)пиридин-2-ил)сульфонил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;

4-(((3*S,4S*)-4-(аминометил)-4-гидрокси-1-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;

4-(((3*S,4S*)-4-(аминометил)-1-((5-хлорпиридин-2-ил)сульфонил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)окси)бенzonитрила;

4-(((3*S,4S*)-4-(аминометил)-1-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)сульфонил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;

4-(((3*S,4S*)-4-(аминометил)-4-гидрокси-1-((5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;

4-(((3*S,4S*)-4-(аминометил)-4-гидрокси-1-((6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;

4-(((3*S,4S*)-4-(аминометил)-4-гидрокси-1-((5-йодпиридин-2-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбенzonитрила;

4-(((3*S,4S*)-4-(аминометил)-1-((5-бромпиридин-2-ил)сульфонил)-4-

гидроксипирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;

4-(((4S,5R)-2-((4-хлор-2-цианофенил)сульфонил)-9-метил-6-окса-2,9-диазаспиро[4,5]декан-4-ил)окси)-2-фторбензонитрила;

4-(((4S,5S)-2-((4-хлор-2-цианофенил)сульфонил)-6-окса-2,9-диазаспиро[4,5]декан-4-ил)окси)-2-фторбензонитрила;

4-(((5S,9S)-7-((4-хлор-2-цианофенил)сульфонил)-2-оксо-1-окса-3,7-диазаспиро[4,4]нонан-9-ил)окси)-2-фторбензонитрила;

4-(((5R,9S)-7-((4-хлор-2-цианофенил)сульфонил)-2-оксо-1-окса-3,7-диазаспиро[4,4]нонан-9-ил)окси)-2-фторбензонитрила;

4-(((3S,4R)-4-((R)-1-аминоэтил)-1-((5-хлорпиридин-2-ил)сульфонил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;

4-(((3S,4R)-4-((S)-1-аминоэтил)-1-((5-хлорпиридин-2-ил)сульфонил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила; и

((3R,4S)-1-((5-хлорпиридин-2-ил)сульфонил)-4-(4-циано-3-фторфенокси)-3-гидроксипирролидин-3-ил)метил-2-аминоацетата;

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из пунктов 1-5, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый экscипиент.

7. Способ лечения болезненного состояния, выбранного из: атеросклероза, вазогенного отека, послеоперационного отека брюшной полости, отека глаз, отека головного мозга, местного и системного отека, задержки жидкости, сепсиса, гипертонии, воспаления, дисфункций, связанных с костями, сердечной недостаточности, застойной сердечной недостаточности, легочных расстройств, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), вентиляторного повреждения легких, высокогорного отека легких, острого респираторного дистресс-синдрома, острого повреждения легких, фиброза легких, синусита/ринита, астмы, кашля, острого кашля, подострого кашля и хронического кашля, легочной гипертензии, гиперактивного мочевого пузыря, цистита, боли, расстройств двигательных нейронов, генетических расстройств, обусловленных мутацией с приобретением функции, бокового амиотрофического склероза, рассеянного склероза, сердечнососудистых заболеваний, острых, хронических и поликистозных заболеваний почек, инсульта, гидроцефалии, глаукомы, ретинопатии, эндометриоза, преждевременных родов, дерматита, зуда, зуда при заболеваниях печени, асцита и осложнений портальной гипертензии и цирроза печени, диабета, нарушения обмена веществ, ожирения, мигрени, болезни Альцгеймера, панкреатита, подавления опухоли, иммуносупрессии, остеоартрита, болезни Крона, колита, диареи, кишечного нарушения (гиперреактивности/гипореактивности), недержания кала, синдрома раздраженного кишечника (СРК), запора, кишечных болей и спазмов, целиакии, непереносимости лактозы или метеоризма у человека, нуждающегося в этом, который включает введение такому человеку безопасного и эффективного количества соединения формулы (I) по любому из пунктов 1-5, или его фармацевтически приемлемой соли.

8. Способ по п. 7, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

9. Способ по п. 7, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят внутривенно.

10. Способ по п. 7, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят ингаляцией.

11. Способ по п. 7, где болезненным состоянием является застойная сердечная недостаточность.

12. Способ по п. 7, где болезненным состоянием является острое повреждение легких.

R U 2 0 1 9 1 1 1 8 8 2 A

13. Способ по п. 7, где болезненным состоянием является отек мозга.
14. Способ по пункту 7, где болезненным состоянием является сердечная недостаточность.
15. Способ по п. 7, где болезненным состоянием является острый респираторный дистресс-синдром.
16. Способ по п. 7, где болезненным состоянием является кашель.
17. Способ по п. 7, где болезненным состоянием является острый кашель.
18. Способ по п. 7, где болезненным состоянием является подострый кашель.
19. Способ по п. 7, где болезненным состоянием является хронический кашель.
20. Применение соединения формулы (I) по любому из пп. 1-5, или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для применения при лечении атеросклероза, вазогенного отека, послеоперационного отека брюшной полости, отека глаз, отека головного мозга, местного и системного отека, задержки жидкости, сепсиса, гипертонии, воспаления, дисфункций, связанных с костями, и застойной сердечной недостаточности, легочных расстройств, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), вентиляторного повреждения легких, высокогорного отека легких, острого респираторного дистресс-синдрома, острого повреждения легких, фиброза легких, синусита/ринита, астмы, кашля, острого кашля, подострого кашля, хронического кашля, легочной гипертензии, гиперактивного мочевого пузыря, цистита, боли, расстройств двигательных нейронов, генетических расстройств, обусловленных мутацией с приобретением функции, бокового амиотрофического склероза, рассеянного склероза, сердечнососудистых заболеваний, острых, хронических и поликистозных заболеваний почек, инсульта, гидроцефалии, глаукомы, ретинопатии, эндометриоза, преждевременных родов, дерматита, зуда, зуда при заболеваниях печени, асцита и осложнений портальной гипертензии и цирроза печени, диабета, нарушения обмена веществ, ожирения, мигрени, болезни Альцгеймера, панкреатита, подавления опухоли, иммуносупрессии, остеоартрита, болезни Крана, колита, диареи, кишечного нарушения (гиперреактивности/гипореактивности), недержания кала, синдрома раздраженного кишечника (СРК), запора, кишечных болей и спазмов, целиакии, непереносимости лактозы или метеоризма.

21. Способ ингибирования активности TRPV4 у человека, нуждающегося в этом, который включает введение такому человеку безопасного и эффективного количества соединения формулы (I) по любому из пунктов 1-5 или его фармацевтически приемлемой соли.

22. Способ лечения болезненного состояния у человека, нуждающегося в этом, по п. 7, который включает введение такому человеку безопасного и эффективного количества

соединения формулы (I) по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемой соли; и

по меньшей мере, одного агента, выбранного из группы, состоящей из антагонистов рецептора эндотелина, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), антагонистов рецептора ангиотензина II, ингибиторов вазопептидазы, модуляторов рецептора вазопрессина, диуретиков, дигоксина, бета блокаторов, антагонистов альдостерона, инотропов, НСПВС, доноров оксида азота, модуляторов кальциевого канала, мускариновых антагонистов, стероидных противовоспалительных лекарственных средств, бронходилататоров, антигистаминов, антагонистов лейкотриена, ингибиторов HMG-CoA редуктазы, двойных неселективных ингибиторов β -адренорецептора и α 1-адренорецептора, ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа и ингибиторов ренина.

23. Способ получения фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически

приемлемый эксципиент и безопасное и эффективное количество соединения формулы (I) по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемой соли, где способ включает объединение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с фармацевтически приемлемым эксципиентом.

24. Применение соединения формулы (I) по любому из пп. 1-5, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в терапии.

25. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении атеросклероза, вазогенного отека, послеоперационного отека брюшной полости, отека глаз, отека головного мозга, местного и системного отека, задержки жидкости, сепсиса, гипертонии, воспаления, дисфункций, связанных с костями, и застойной сердечной недостаточности, легочных расстройств, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), вентиляторного повреждения легких, высокогорного отека легких, острого респираторного дистресс-синдрома, острого повреждения легких, фиброза легких, синусита/ринита, астмы, кашля, острого кашля, подострого кашля, хронического кашля, легочной гипертензии, гиперактивного мочевого пузыря, цистита, боли, расстройств двигательных нейронов, генетических расстройств, обусловленных мутацией с приобретением функции, бокового амиотрофического склероза, рассеянного склероза, сердечнососудистых заболеваний, острых, хронических и поликистозных заболеваний почек, инсульта, гидроцефалии, глаукомы, ретинопатии, эндометриоза, преждевременных родов, дерматита, зуда, зуда при заболеваниях печени, асцита и осложнений портальной гипертензии и цирроза печени, диабета, нарушения обмена веществ, ожирения, мигрени, болезни Альцгеймера, панкреатита, подавления опухоли, иммуносупрессии, остеоартрита, болезни Крона, колита, диареи, кишечного нарушения (гиперреактивности/гипореактивности), недержания кала, синдрома раздраженного кишечника (СРК), запора, кишечных болей и спазмов, целиакии, непереносимости лактозы или метеоризма.