

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

ИНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТИ (НО.2)

ЛИМИТЕД (GB)

(72) Автор(ы):

БРНАРДИЧ, Эдвард Дж. (US),

БРУКС, Карл А. (US),

ЛОУХОРН, Брайан Гриффин (US),

Е, Госэнь (US),

БАРТОН, Линда С. (US),

БАДЗИК, Брайен, У. (US),

МЭТТЮЗ, 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),

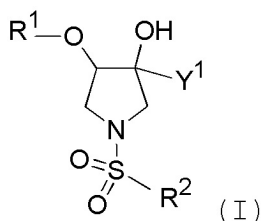
БЕХМ, Дэвид Дж. (US),

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 ;

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, $-OH$, $-NH_2$ 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, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-OC_{1-5}$ алкила,

$-OC_{1-5}$ алкила, замещенного от 1 до 6 раз фтором и $-NH_2$,

$-NR^{x12}R^{x13}$, 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, $-OH$, $-NH_2$ и $-CN$,

$-C(O)NH_2$,

арила,

-Оарила,

гетероарила,

-Огетероарила,

$-S(O)_2NH_2$,

$-NHS(O)_2H$,

нитро и

циано, или

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

морфолина,

морфолина, замещенного $-CH_3$, и

оксазолидин-2-она;

каждый R^a независимо выбирают из:

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

C₁₋₆алкила, замещенного от 1 до 5 заместителями, независимо выбранными из: фтора, хлора, брома, йода, C₁₋₄алкокси, -ОН, 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, -ОН, 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,
-ОН,
C₁₋₆алкила,

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

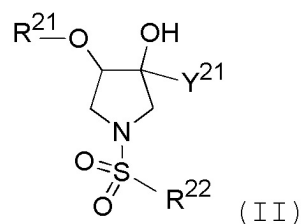
фенила,
C₁₋₄алкилфенила,

-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

Y²¹, взятый вместе с соседним -ОН, образует гетероциклическое кольцо, выбранное из:

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

каждый R^{a2} независимо выбирают из:

фтора,
хлора,
брома,
йода,
-ОН,

C₁₋₆алкила,

C₁₋₆алкила, замещенного от 1 до 5 заместителями, независимо выбранными из: фтора, хлора, брома, йода, C₁₋₄алкокси, -ОН, 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, -ОН, 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,
-ОН,

C₁₋₆алкила,

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

фенила,

C₁₋₄алкилфенила,

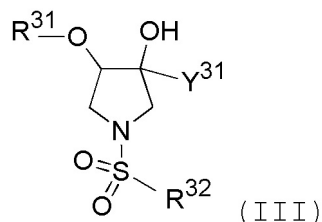
-C≡C-Si(CH₃)₃, и

-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} ,

имидазо[2,1-*b*]тиазола,

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

пиримидина,

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

пиридазина, и

пиридазина, 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 -ОН, образует гетероциклическое кольцо, выбранное из:

морфолина,

морфолина, 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, -ОН, -NH₂ и -CN;

каждый R^{a3} независимо выбирают из:

фтора,

хлора,

брома,

йода,

-ОН,

C₁₋₆алкила,

циано,

-CF₃,

-C₁₋₅алкилCF₃,

-CHF₂,

-CH₂F,

-OC₁₋₅алкила,

-OCF₃,

-OC₁₋₅алкилCF₃,

-Офенила,

-Обензила,

C₁₋₅алкилCN,

-C(O)OC₁₋₅алкила,

-C(O)ОН, и

-Оциклоалкила; и

каждый R^{b3} независимо выбирают из:

фтора,

хлора,

брома,

йода,

-ОН,

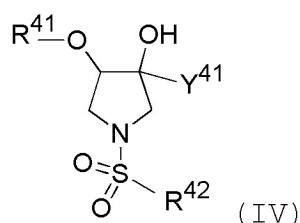
C₁₋₆алкила,

циано,

-CF₃,

$-C_{1-5}$ алкил CF_3 ,
 $-CHF_2$,
 $-CH_2F$,
 $-OC_{1-5}$ алкила,
 $-OCF_3$,
 $-OC_{1-5}$ алкил CF_3 ,
 $-C(O)CH_3$,
 $-OCHF_2$,
 фенила,
 $-C\equiv C-Si(CH_3)_3$,
 $-C\equiv C$ -циклоалкила, и
 $-C\equiv C$ -фенила;
 или его фармацевтически приемлемая соль.

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



где:

R^{41} выбирают из:

фенила, и

фенила, замещенного от 1 до 3 раз R^{a4} ;

R^{42} выбирают из:

фенила,

фенила, замещенного от 1 до 3 раз R^{b4} ,

пиридина, и

пиридина, замещенного от 1 до 3 раз R^{b4} ; и

Y^{41} выбирают из:

$-CH_2OH$,

$-CH_2NH_2$,

$-CH_2NHR^{x40}$,

$-CH_2NR^{x40}R^{x40}$, и

$-CH(NH_2)CH_3$, или

Y^{41} , взятый вместе с соседним $-OH$, образует гетероциклическое кольцо, выбранное из:

морфолина,

морфолина, замещенного $-CH_3$, и

оксазолидин-2-она,

где каждый R^{x40} независимо выбирают из: C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного от 1 до 6 заместителями, независимо выбранными из: фтора, оксо, $-OH$, $-NH_2$ и $-CN$;

каждый R^{a4} независимо выбирают из:

фтора,
хлора,
брома,
йода,
-ОН,
C₁₋₆алкила,
циано,
-CF₃,
-C₁₋₅алкилCF₃,
-CHF₂,
-CH₂F,
-OC₁₋₅алкила,
-OCF₃,
-OC₁₋₅алкилCF₃,
-Офенила,
-Обензила,
C₁₋₅алкилCN,
-C(O)OC₁₋₅алкила,
-C(O)ОН, и
-Оциклоалкила; и

каждый R^{b4} независимо выбирают из:

фтора,
хлора,
брома,
йода,
-ОН,
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-(((3*S*,4*R*)-1-((2-циано-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-

- 5-(трифторметил)бензонитрила;
2-(((3*R*,4*S*)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)-4-(4-метоксифенокси)пирролидин-1-ил)сульфонил)-5-(трифторметил)бензонитрила;
2-(((3*R*,4*S*)-4-(3-цианофенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-5-(трифторметил)бензонитрила;
2-(((3*R*,4*S*)-4-(5-циано-2-метоксифенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-5-(трифторметил)бензонитрила;
2-(((3*R*,4*S*)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)-4-((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)окси)пирролидин-1-ил)сульфонил)-5-(трифторметил)бензонитрила;
2-(((3*R*,4*S*)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)пирролидин-1-ил)сульфонил)бензонитрила;
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-фторбензонитрила;
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-фторбензонитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-1-(бензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-5-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-1-((2-цианопенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
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-фторбензонитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-1-((2-бром-4-метоксифенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-1-((2-бром-4-(трифторметокси)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-1-((2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-1-((4-бром-2-цианопенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-1-((4-циано-2-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
5-(((3*S*,4*R*)-1-((2-циано-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)пиколинонитрила;
2-фтор-4-(((3*S*,4*R*)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-((4-(трифторметил)фенил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)бензонитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-1-((4-цианопенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-1-((4-ацетил-2-цианопенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
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)пирролидин-3-ил)окси)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)

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

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

[illegible]

RU 2019111882 A

RU 201911882 A

2-фтор-4-(((3*S*,4*R*)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-(фенилсульфонил)пирролидин-

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

(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
2-фтор-4-(((3*S*,4*R*)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-((5-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)бензонитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-1-((5-этинилпиридин-2-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-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*,4*R*)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-((5-(фенилэтинил)пиридин-2-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)бензонитрила;
6-(((3*R*,4*S*)-4-(4-циано-3-фторфенокси)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)никотинонитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-1-((2-циано-4-(трифторметокси)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S*,4*S*)-4-(аминометил)-1-((5-хлорпиридин-2-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-4-(аминометил)-1-((5-хлорпиридин-2-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-4-(аминометил)-1-((4-хлор-2-цианофенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S*,4*R*)-1-((4-хлор-2-цианофенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-((2-гидроксиэтил)амино)метил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S*,4*S*)-1-((2-циано-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-((метиламино)метил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S*,4*S*)-1-((2-циано-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-((этиламино)метил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S*,4*S*)-1-((2-циано-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-((изопропиламино)метил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S*,4*S*)-4-(аминометил)-1-((4-хлор-2-цианофенил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S*,4*S*)-4-(аминометил)-1-((4-хлор-1-метил-1-*H*-пиразол-5-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила, 2,2,2-трифторацетата;
4-(((3*S*,4*S*)-4-(аминометил)-1-((5-фторпиридин-2-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила, 2,2,2-трифторацетата;
5-(((3*S*,4*S*)-3-(аминометил)-4-(4-циано-3-фторфенокси)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)пиколинонитрила, 2,2,2-трифторацетата;
4-(((3*S*,4*S*)-4-(аминометил)-1-((5-(дифторметил)пиридин-2-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S*,4*S*)-4-(аминометил)-4-гидрокси-1-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S*,4*S*)-4-(аминометил)-1-((5-хлорпиридин-2-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)бензонитрила;
4-(((3*S*,4*S*)-4-(аминометил)-1-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)сульфонил)-4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S*,4*S*)-4-(аминометил)-4-гидрокси-1-((5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S*,4*S*)-4-(аминометил)-4-гидрокси-1-((6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S*,4*S*)-4-(аминометил)-4-гидрокси-1-((5-йодпиридин-2-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензонитрила;
4-(((3*S*,4*S*)-4-(аминометил)-1-((5-бромпиридин-2-ил)сульфонил)-4-

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

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

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

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

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

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

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

((3*R*,4*S*)-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 эксципиент.

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.

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 Крона, 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 $\alpha 1$ -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.