ISSN 2029-2309
(online)

Lietuvos
Respublikos
valstybinis
patentų biuras

LIETUVOS RESPUBLIKOS VALSTYBINIO PATENTŲ BIURO OFICIALUS BIULETENIS

2026/06, 2026-03-25

OFFICIAL BULLETIN OF THE STATE PATENT BUREAU OF THE REPUBLIC OF LITHUANIA

IŠRADIMAI / INVENTIONS

Paraiškos / Applications – 2025 548
Patentai / Patents – 7186 - 7187

6 2026 VILNIUS | dalis part

TURINYS

OFICIALŪS PRANEŠIMAI 3
Valstybių kodai 4
Tarptautiniai kodai išradimų duomenims identifikuoti (INID) 6
NACIONALINIAI PATENTAI 8
BB1A* Paskelbtos paraiškos (A)** 8
FG9A Išduoti patentai (B) 9
MM9A Panaikinti patentai 12
Vardinė rodyklė 13
Sisteminė rodyklė 14
Numerinė išradimų rodyklė 15
Numerinė paraiškų rodyklė 16
EUROPOS PATENTAI 17
FG4D Paskelbti patentai 17
PC9D Patento perdavimas 173
PD9D, DC9D, TH9A Patento pakeitimai 176
MF9D Išplėtimo pripažinimas negaliojančiu 178
MK9D Baigę galioti patentai 179
MM4D Panaikinti patentai 180
ND9D Papildomos apsaugos liudijimai 181
Sisteminė patentų rodyklė 184
Numerinė patentų rodyklė 192
Klasifikacijos skyriai 200

* pagal PINO standartą ST.17
** pagal PINO standartą ST.16

VALSTYBINIO PATENTŲ BIURO PRANEŠIMAS

Nuo 2016 m. sausio 1 d. VPB oficialus biuletenis skelbiamas 2 kartus per mėnesį – 10 ir 25 dienomis. Jeigu kalendorinio mėnesio 10 ar 25 diena yra nedarbo diena, VPB biuletenis paskelbiamas kitą po šios datos einančią darbo dieną. Iš anksto apskaičiuota konkreti paskelbimo diena yra nurodoma VPB biuletenio abiejų dalių tituliniuose lapuose.

Kiekvieno mėnesio 10 dieną skelbiamame VPB biuletenio numeryje skelbiami Lietuvos Respublikos patentų, Dizaino, Prekių ženklų registrų duomenys už laikotarpį nuo ankstesnio mėnesio 16 dienos iki to mėnesio paskutinės dienos bei kita paskelbimo dieną aktuali oficiali informacija.

Kiekvieno mėnesio 25 dieną skelbiamame VPB biuletenio numeryje skelbiami Lietuvos Respublikos patentų, Dizaino, Prekių ženklų registrų duomenys už laikotarpį nuo einamojo mėnesio nuo 1 iki 15 dienos bei kita paskelbimo dieną aktuali oficiali informacija.

VALSTYBIŲ, TERITORIJŲ, KITŲ SUBJEKTŲ IR TARPVYRIAUSYBINIŲ ORGANIZACIJŲ ŽYMĖJIMO KODAI PAGAL PINO STANDARTĄ ST.3

AD	Andora
AE	Jungtiniai Arabų Emyratai
AF	Afganistanas
AG	Antigva ir Barbuda
AI	Angilija
AL	Albanija
AM	Armėnija
AO	Angola
AP	Afrikos Regioninė Pramoninės Nuosavybės Organizacija (ARIPO)
AR	Argentina
AS	Amerikos Samoja
AT	Austrija
AU	Australija
AW	Aruba
AZ	Azerbaidžanas
BA	Bosnija ir Hercegovina
BB	Barbadosas
BD	Bangladešas
BE	Belgija
BF	Burkina Fasas
BG	Bulgarija
BH	Bahreinas
BI	Burundis
BJ	Beninas
BM	Bermuda
BN	Brunėjus Darusalamas
BO	Bolivijos Daugiatautė Valstybė
BQ	Boneras, Sint Eustatijus ir Saba
BR	Brazilija
BS	Bahamos
BT	Butanas
BV	Buvė Sala
BW	Botsvana
BX	Beneliukso intelektinės nuosavybės tarnyba (BOIP)
BY	Baltarusija
BZ	Belizas
CA	Kanada
CD	Kongo Demokratinė Respublika
CF	Centrinės Afrikos Respublika
CG	Kongas
CH	Šveicarija
CI	Dramblio Kaulo Krantas
CK	Kuko Salos
CL	Čilė
CM	Kamerūnas
CN	Kinija
CO	Kolumbija
CR	Kosta Rika
CU	Kuba
CV	Žaliasis Kyšulys
CW	Kurakao
CY	Kipras
CZ	Čekija
DE	Vokietija
DJ	Džibutis
DK	Danija
DM	Dominika
DO	Dominikos Respublika
DZ	Alžyras
EA	Eurazijos patentų organizacija (EAPO)
EC	Ekvadoras
EE	Estija
EG	Egiptas
EH	Vakarų Sachara
EM	Europos Sąjungos intelektinės nuosavybės tarnyba (ESINT)
EP	Europos patentų tarnyba (EPT)
ER	Eritrėja
ES	Ispanija
ET	Etiopija
EU	Europos Sąjunga
FI	Suomija
FJ	Fidžis
FK	Folklando Salos (Malvinai)
FM	Mikronezijos Federacinės Valstijos
FO	Farerų Salos
FR	Prancūzija
GA	Gabonas
GB	Jungtinė Karalystė
GC	Persijos įlankos Arabų valstybių bendradarbiavimo tarybos (GCC) patentų tarnyba
GD	Grenada
GE	Gruzija
GG	Gernsis
GH	Gana
GI	Gibraltaras
GL	Grenlandija
GM	Gambija
GN	Gvinėja
GP	Gvadelupa
GQ	Pusiaujo Gvinėja
GR	Graikija
GS	Pietų Georgijos ir Pietų Sandvičo Salos
GT	Gvatemala
GU	Guamas
GW	Bisau Gvinėja
GY	Gajana
HK	Ypatingasis Administracinis Kinijos Regionas Honkongas
HN	Hondūras
HR	Kroatija
HT	Haitis
HU	Vengrija
IB	Pasaulinės intelektinės nuosavybės organizacijos Tarptautinis biuras (WIPO)
ID	Indonezija
IE	Airija
IL	Izraelis
IM	Meno sala
IN	Indija
IQ	Irakas
IR	Irano Islamo Respublika
IS	Islandija
IT	Italija
JE	Džersis
JM	Jamaika
JO	Jordanija
JP	Japonija
KE	Kenija
KG	Kirgizija
KH	Kambodža
KI	Kiribatis
KM	Komorai
KN	Sent Kitsas ir Nevis
KP	Korėjos Liaudies Demokratinė Respublika
KR	Korėjos Respublika
KW	Kuveitas
KY	Kaimanų Salos
KZ	Kazachstanas
LA	Laoso Liaudies Demokratinė Respublika
LB	Libanas
LC	Sent Lusija
LI	Lichtenšteinas
LK	Šri Lanka
LR	Liberija
LS	Lesotas
LT	Lietuva
LU	Liuksemburgas
LV	Latvija
LY	Libija
MA	Marokas
MC	Monakas
MD	Moldova
ME	Juodkalnija
MG	Madagaskaras
MK	Šiaurės Makedonija
ML	Malis
MM	Mianmaras
MN	Mongolija
MO	Makao
MP	Marianos Šiaurinės Salos
MR	Mauritanija
MS	Montseratas
MT	Malta
MU	Mauricijus
MV	Maldyvai
MW	Malavis
MX	Meksika
MY	Malaizija
MZ	Mozambikas
NA	Namibija
NC	Naujoji Kaledonija
NE	Nigeris
NG	Nigerija
NI	Nikaragva
NL	Nyderlandai
NO	Norvegija
NP	Nepalas
NR	Nauru
NZ	Naujoji Zelandija
OA	Afrikos intelektinės nuosavybės organizacija (OAPI)
OM	Omanas
PA	Panama
PE	Peru
PG	Papua Naujoji Gvinėja
PH	Filipinai
PK	Pakistanas

PL	Lenkija
PR	Puerto Rikas
PT	Portugalija
PW	Palau
PY	Paragvajus
QA	Kataras
QZ	Bendrijos augalų veislių tarnyba (Europos Sąjunga)
RE	Reunion
RO	Rumunija
RS	Serbija
RU	Rusijos Federacija
RW	Ruanda
SA	Saudo Arabija
SB	Saliamono salos
SC	Seišeliai
SD	Sudanas
SE	Švedija
SG	Singapūras
SH	Šv. Elenos, Dangun žengimo ir Tristano da Kunjos salos
SI	Slovėnija
SK	Slovakija
SL	Siera Leonė
SM	San Marinas
SN	Senegalas
SO	Somalis
SR	Surinamas
SS	Pietų Sudanas
ST	San Tomė ir Prinsipė
SU	Buvusi Sovietų sąjunga
SV	Salvadoras
SX	Sint Martenas (Olandijos dalis)
SY	Sirijos Arabų Respublika
SZ	Svazilandas
TC	Terkso ir Kaikoso Salos
TD	Čadas
TG	Togas
TH	Tailandas
TJ	Tadžikija
TL	Rytų Timoras
TM	Turkmėnija
TN	Tunisas
TO	Tonga
TR	Turkija
TT	Trinidadas ir Tobagas
TV	Tuvalu
TW	Taivanis, Kinijos provincija
TZ	Tanzanija
UA	Ukraina
UG	Uganda
US	Jungtinės Amerikos Valstijos
UY	Urugvajus
UZ	Uzbekistanas
VA	Vatikanas
VC	Sent Vinsentas ir Grenadinai
VE	Venesuelos Bolivaro Respublika
VG	Didžiosios Britanijos Mergelių Salos
VI	Mergelių Salos (JAV)
VN	Vietnamas
VU	Vanuatu
WO	Pasaulinė intelektinės nuosavybės organizacija (WIPO Tarptautinis biuras)
WS	Samoa
XN	Šiaurės patentų institutas (NPI)
XU	Tarptautinė naujų augalų veislių apsaugos sąjunga
XV	Višegrado patentų institutas (VPI)
XX	nežinomos valstybės, kiti subjektai ar organizacijos
YE	Jemenas
ZA	Pietų Afrikos Respublika
ZM	Zambija
ZW	Zimbabvė

Tarptautiniai kodai išradimų duomenims identifikuoti (INID)

(11)* Dokumento numeris
Number of Document

(13) Dokumento rūšis**:
A - paskelbta patentinė paraiška
B - išduotas patentas
T - Europos patento apibrėžties vertimas
Kind of document:
A - published Application
B - granted Patent
T - translation of European Patent Claim

(15) Atitaisymas
Patent correction information

(21) Paraiškos numeris
Application number

(22) Paraiškos padavimo data
Date of filing the application

(24) Liudijimo įsigaliojimo data
Date of coming into effect of SPC

(30) Prioriteto paraiškos numeris, data, valstybės kodas***
Priority application number, date, code of country

(41) Paraiškos paskelbimo data
Date of publication of the application

(45) Patento paskelbimo data
Date of publication of the patent

(46) Apibrėžties vertimo paskelbimo data
Date of publication of the claims translation

(48) Atitaisymo data
Date of issuance of a corrected patent document

(51) Tarptautinės patentų klasifikacijos indeksai
Indication of International Patent Classification

(54) Išradimo pavadinimas
Title of the invention

(57) Išradimo apibrėžtis/Referatas
Claim/Abstract

(60) Paraiškos, paduotos užsienio patentų tarnybai, duomenys (paraiškos numeris, paraiškos padavimo data, valstybės kodas)
Data relating to the application filed with a foreign patent office (application number, date, code of country)

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris
Number of the earlier application

(68) Patento numeris
Patent number

(71) Pareiškėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas
Name and address of applicant, code of country

(72) Išradėjo vardas, pavardė, valstybės kodas
Name of inventor, code of country

(73) Savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas
Name and address of grantee, code of country

(74) Patentinio patikėtinio registracijos numeris/atstovo vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas
Name, registration number, address of attorney/representative, code of country

(83) Mikroorganizmo deponavimo numeris ir vieta, valstybės kodas
Number and place of deposit of the microorganism, code of country

(85) Nacionalinio PCT lygio pradžios data
Date of commencement of the national phase pursuant to the PCT

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo duomenys (paraiškos numeris, paraiškos padavimo data)
Data relating to the filing PCT application (number of application, date of filing apllication)

(87) Tarptautinės paraiškos paskelbimo duomenys (paskelbimo numeris, paskelbimo data)
Publication data of the PCT application (publication number, publication date)

(92) Vaisto ar augalų apsaugos priemonės pirmojo nacionalinio registravimo liudijimo numeris ir išdavimo data
Number and date of the first national authorization to place the medicinal or plant protection product on the market

(93) Vaisto ar augalų apsaugos priemonės pirmojo registravimo regioninėje ekonominėje bendrijoje liudijimo numeris, išdavimo data ir valstybės kodas
Number, date and code of country of origin of the first authorization to place the medicinal or plant protection product on the market within regional economic community

(94) Liudijimo galiojimo termino pasibaigimo data
Calculated date of expiry of the SPC

(95) Veikliosios medžiagos pavadinimas
Name of the product protected by the basic patent

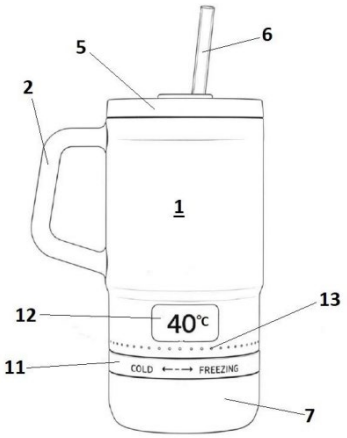
(96) Europos paraiškos padavimo duomenys (paraiškos numeris, paraiškos padavimo data)
Data relating to the filing European application (number of application, date of filing application)

(97) Europos paraiškos paskelbimo duomenys (paraiškos paskelbimo data, patento paskelbimo data)
Publication data of the European application (publication date of application; publication date of patent)

* Pagal PINO standartą ST.9
** Pagal PINO standartą ST.16
*** Pagal PINO standartą ST.3

Patento paraiškos, paskelbtos pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 26 straipsnį

(51) Int. Cl. (2026.01): **F25D 3/00**
(21) **2025 548**
(13) A
(22) 2025-07-29
(71) Karolina JAKUNTAVIČIŪTĖ, Kaštonų 54-16, 63347, Alytus, LT
(72) Karolina JAKUNTAVIČIŪTĖ, LT
(54) Daugkartinio naudojimo gėrimų vėsinimo puodelis su integruota CO_2 aušinimo sistema
(57) Išradimas skirtas daugkartinio naudojimo termiškai izoliuotam puodeliui, turinčių kapsulę su suslėgtu anglies dioksidu (CO_2), kuris panaudojamas kaip aušinimo terpė, skirta gėrimams greitai atvėsinti be išorinio energijos šaltinio. Puodelis apima korpusą (1), pagamintą iš nerūdijančio plieno, aliuminio arba plastiko, vidinę gėrimo kamerą (3), pagamintą iš maistinio plastiko, kur tarp vidinių puodelio korpuso (1) ir vidinės gėrimo kameros (3) sienelių suformuota ertmė (4), skirta CO_2 dujų cirkuliacijai, dangtelį (5) su anga gėrimui, pagamintą iš maistinio plastiko, laikiklį (7) puodelio apačioje su jame patalpinta suslėgtų CO_2 dujų kapsule (8), vožtuvą (9), skirtą CO_2 dujų, išeinančių iš kapsulės (8), slėgio reguliavimui, paskirstymo kanalą (10) išėjusių iš kapsulės (8) CO_2 dujų paskirstymui ertmėje (4), sukamąjį CO_2 dujų kapsulės (8) aktyvavimo mechanizmą (11), skirtą įleisti CO_2 dujas iš kapsulės (8) į ertmę (4), turintį du skirtingus – vėsinimo ir šaldymo – valdymo režimus. Papildomai puodelis gali rankeną (2), LCD ekraną (12), įrengtą puodelio korpuso (1) išoriniame paviršiuje, susietą gėrimo temperatūros jutikliu vidinėje gėrimo kameroje (3) ir CO_2 dujų kapsule (8), skirtą vizualizuoti tiek paties gėrimo temperatūrą kameroje (3), tiek CO_2 dujų likutį kapsulėje (8).



1 pav.

Apibrėžties punktai: 4, brėžiniai: 2.

Patentai 7186-7187 paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 28 straipsnį

(51) Int. Cl. (2026.01): **C05F 17/00**
(11) **7186**
(13) B
(21) 2025 003
(22) 2025-04-03
(41) 2026-02-25
(72) Alvydas MARKAUSKAS, LT
(73) Alvydas MARKAUSKAS, Yliškių g. 7-3, 46271 Kaunas, LT
(54) Buitinė biohumuso kompostinė
(57) 1. Buitinė biohumuso kompostinė įkraunama bioskaidžiom atliekom su Kalifornijos sliekais biohumuso gamybai, turi apšiltintą gelžbetonini žiedą kartu su plastikine talpa pertekliniam skysčiui surinkti, viršuje žiedo metaliniu cilindru su dangčiu ir ventiliacinėm grotelėm, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad cilindro korpusas plastikinis ir nėra veikiamas korozijos.

2. Buitinė biohumuso kompostinė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad cilindro korpusas yra apšiltintas, palaiko pastovią teigiamą temperatūrą.

3. Buitinė biohumuso kompostinė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad šiltuoju laikotarpiu turi dangtį su metaliniu sietu ir apsaugo nuo musių.

4. Buitinė biohumuso kompostinė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad šaltuoju laikotarpiu turi dangtį su OSB plokšte ir 10 cm putplasčio, apsaugai nuo neigiamos temperatūros.

5. Buitinė biohumuso kompostinė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kompostinės dugnas yra apšiltintas 10 cm putplasčio apsaugai nuo neigiamos temperatūros.

6. Buitinė biohumuso kompostinė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ventiliacinės grotelės yra nuimamos apačioje, biohumuso išėmimui.

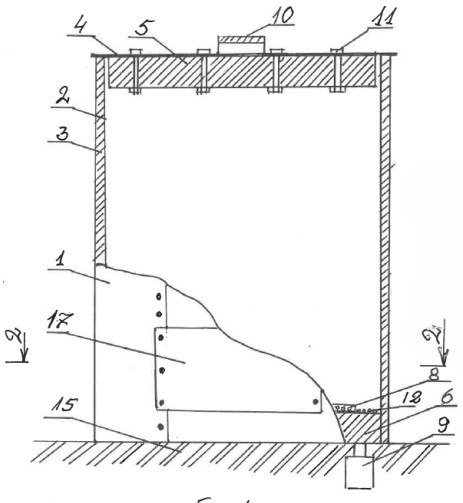


Fig 1

(51) Int. Cl. (2026.01): **C23C 14/00**
(11) **7187**
(13) B
(21) 2024 528
(22) 2024-07-19

(41) 2026-01-26

(72) Khakhlou YAUHEN, LT
Aliaksandr MYSLIVETS, LT
Rabatuyev HENADZ, TW

(73) I-Photonics UAB, Parko g. 3, Avižienių k., LT-14198, Vilniaus raj., LT

(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Vakuuminis įrenginys ir daugiasluoksnių plonasluoksnių tiksliųjų optinių dangų gamybos būdas

(57) 1. Vakuuminis įrenginys, skirtas daugiasluoksnėms plonasluoksnėms tikslioms optinėms dangoms gaminti, kuriame yra vakuuminio proceso kamera, laikiklius substratams tvirtinti vakuuminės proceso kameros viduje, kiekvienas laikiklis sugeba suktis aplink savo ašį, magnetronai su taikiniais, pagamintais iš medžiagų, sudarančių dangas ant išorinio substratų paviršiaus, plazmos šaltiniai, šildytuvai, optinio valdymo sistema, skirta matuoti gaminamos dangos optinį storį, kurioje laikikliai sukonstruoti taip, kad substratai sukasi aplink jų ašį, o kiekvienas magnetronas sumontuotas ant judėjimo įtaiso, kuriame magnetronas su taikiniais juda jų padėties plokštumoje,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:
• yra lyginis magnetronų skaičius, kuriame ant dviejų magnetronų sumontuoti vienodų medžiagų taikiniai sudaro magnetroninio purškimo sistemą;
• plazmos šaltiniai yra sumontuoti ant šoninių vakuuminės proceso kameros sienelių virš taikinių darbinių paviršių;
• substratų tvirtinimo laikikliai yra sumontuoti apskritimu planetariniame mechanizme, kuris užtikrina substratų sukimąsi aplink jų ašį ir aplink vakuuminės proceso kameros centrinę ašį, ir laikiklių, skirtų substratams tvirtinti, paviršiai yra vienoje plokštumoje plazmos šaltinių lygyje.

2. Vakuuminis įrenginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad optinio valdymo sistema turi optinio valdymo bloką su keičiamais kontroliniais elementais, sumontuotais ant laikiklio, užfiksuoto taip, kad laikiklis nesisuka aplink savo ašį, o kontrolinių elementų padėtis yra keičiama.

3. Vakuuminis įrenginys pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad optinio valdymo blokas turi bent keturis kontrolinius elementus.

4. Vakuuminis įrenginys pagal bet kurį iš 1–3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad taikinių darbiniai paviršiai plokštuminiuose magnetronuose yra išdėstyti virš magnetrono apsauginių elementų paviršių.

5. Vakuuminis įrenginys pagal bet kurį iš 1–4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad magnetronai yra montuojami ant judesio įrenginių, kad būtų galima judėti jų išdėstymo plokštumoje ir keisti polinkio kampą pradinės jų išdėstymo plokštumos atžvilgiu.

6. Vakuuminis įrenginys pagal bet kurį iš 1–5 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas įrenginys papildomai apima ekranus taikinių darbo paviršių apsaugai, ekranai yra judesio mechanizmų pagalba judami, kad uždengtų arba atidengtų darbo paviršius technologinio proceso metu.

7. Vakuuminis įrenginys pagal bet kurį iš 1–6 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad judėjimo įtaisai, ant kurių yra sumontuoti magnetronai, yra sumontuoti taip, kad magnetronų pasvirimo kampas yra keičiamas pradinės jų išdėstymo plokštumos atžvilgiu.

8. Vakuuminis įrenginys pagal bet kurį iš 1–7 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima dvi magnetroninio purškimo sistemas ir du plazmos šaltinius, sumontuotus ant šoninių vakuuminio proceso kameros sienelių viena priešais kitą, viename aukštyje virš taikinių darbinių paviršių.

9. Vakuuminis įrenginys pagal bet kurį iš 1–8 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad darbinių dujų išsiurbimo iš vakuuminio proceso kameros sistemos elementai yra įrengti taip, kad nukreiptų srautus nuo taikinių darbinių paviršių.

10. Vakuuminis įrenginys pagal bet kurį iš 1–9 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima plokštuminius magnetronus.

11. Vakuuminis įrenginys pagal bet kurį iš 1–9 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima cilindrinius magnetronus.

12. Daugiasluoksnių plonasluoksnių tikslių optinių dangų dengimo būdas, apimantis:
- substratų tvirtinimą laikikliuose, besisukančiuose aplink savo ašį, vakuuminės proceso kameros viduje;
- substratų kaitinimą intervale nuo 50o iki 300o temperatūros naudojant šildytuvus;
- plazmos generavimą technologiniais įrenginiais visame vakuuminės technologinės kameros tūryje;
- plonos plėvelės sluoksnių dengimą magnetroninio taikinių medžiagų purškimo būdu, naudojant plazmos šaltinius;

- substratų sukimąsi aplink jų ašį ir aplink vakuuminės proceso kameros centrinę ašį, kad būtų užtikrintas judėjimas per didelio tankio plazmos zonas pakaitomis purškimo ir oksidacijos metu; dangos optinis storis matuojamas naudojant optinę kontrolės sistemą;

b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

• yra naudojamos magnetroninio purškimo sistemos, sudarytos iš dviejų magnetronų su vienodais taikiniais ir plazmos šaltinių, esančių virš taikinių darbinių paviršių už magnetronų sukurtos plazmos degimo zonos ribų,

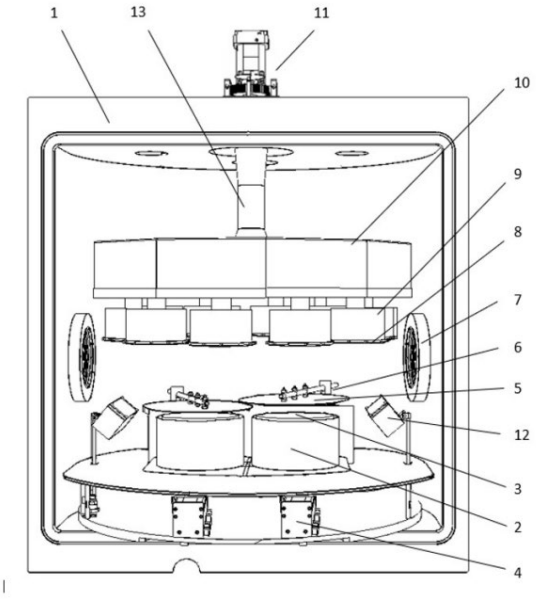
• substratai sukasi aplink savo ašį ir aplink vakuuminės proceso kameros centrinę ašį, kad būtų užtikrintas judėjimas per didelio tankio plazmos zonas pakaitomis purškimo ir oksidacijos metu ir

• dangos gaminamos esant sumažintam slėgiui.

13. Daugiasluoksnių plonasluoksnių tikslių optinių dangų dengimo būdas pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad optinio valdymo sistemoje naudojami keli kontroliniai elementai, kai optinės dangos konstrukcija suskaidoma į kelias paprastas konstrukcijas, kurių kiekvieną kontroliuoja atskiras kontrolinis elementas.

14. Daugiasluoksnių plonasluoksnių tikslių optinių dangų dengimo būdas pagal 12 arba 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad didelio tankio plazmos srityje substrato garinimo ir oksidacijos zonos yra skirtingose kampinėse koordinatėse.

15. Daugiasluoksnių plonasluoksnių tikslių optinių dangų dengimo būdas pagal bet kurį iš 12–14 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kiekvienos magnetroninio purškimo sistemos veikimą palaiko bet du plazmos šaltiniai.



1 pav.

Patentai, panaikinti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 36 straipsnį

Patento numeris	Panaikinimo data
5832	2025-09-07
6899	2025-08-27
6988	2025-09-07
7060	2025-08-31

VARDINĖ PAREIŠKĖJŲ, IŠRADĖJŲ IR PATENTŲ SAVININKŲ RODYKLĖ

(71) Pareiškėjas, valstybės kodas (72) Išradėjas, valstybės kodas (73) Patento savininkas, valstybės kodas	Žymėjimas P - pareiškėjas I - išradejas S - patento savininkas	(51) Klasifikacijos indeksas	(21) Paraiškos numeris (11) Patento numeris	(13) Dokumento rūšies kodas
HENADZ Rabatuyev, TW	I	C23C 14/00	7187	B
I-Photonics UAB, LT	S, P	C23C 14/00	7187	B
JAKUNTAVIČIŪTĖ Karolina, LT	P, I	F25D 3/00	2025 548	A
MARKAUSKAS Alvydas, LT	S, P, I	C05F 17/00	7186	B
MYSLIVETS Aliaksandr, LT	I	C23C 14/00	7187	B
YAUHEN Khakhlou, LT	I	C23C 14/00	7187	B

SISTEMINĖ IŠRADIMŲ RODYKLĖ

(51) Klasifikacijos indeksas	(21) Paraiškos numeris (11) Patento numeris	(13) Dokumento rūšies kodas
C05F 17/00	7186	B
C23C 14/00	7187	B
F25D 3/00	2025 548	A

NUMERINĖ IŠRADIMŲ RODYKLĖ

(21) Paraiškos numeris	(11) Patento numeris
2025 003	7186
2024 528	7187

NUMERINĖ IŠRADIMŲ PARAIŠKŲ RODYKLĖ

(21) Paraiškos numeris	(51) Klasifikacijos indeksas
2025 548	F25D 3/00

Europos patentai, paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 79 straipsnį

(51) Int. Cl. ***A01N 1/143*** (2025.01)
(11) **3614836**
(13) T
(96) 18724760.6
(96) 2018-04-30
(97) 2020-03-04
(97) 2025-12-03
(86) PCT/US2018/030214
(86) 2018-04-30
(87) WO 2018/201138
(87) 2018-11-01
(30) 201762491863 P, 2017-04-28, US
(72) ALSBERG, Keith, US
DEMUYLDER, Peter, US
VAN WEISER, Gunther, US
O'LEARY, Jerry, US
KRAVITZ, David, US
(73) Lifeline Scientific, Inc., Itasca, Illinois 60143, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Organų transportavimo įrenginys su papildoma oksigenacijos sistema
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.

(57) 1. Organų ar audinių perfuzijos aparatas, apimantis:
perfuzijos kontūrą organui ar audiniui apdoroti perfuzijos skysčiu;
perfuzijos skysčio, kuris cirkuliuoja perfuzijos kontūre, prisotinimo deguonimi sistemą, apimančią:
deguonies kontūrą, pritaikytą tiekti deguonį į perfuzijos skystį;
oro kontūrą, apimantį oro siurblį, pritaikytą aplinkos orui pumpuoti į perfuzijos skystį, ir
kasetę organui ar audiniui laikyti; kur aparatas yra nešiojamasis organų transportavimo įrenginys,
b e s i s k i r i a n t i tuo, kad oksigenacijos sistema yra integruota į organų transportavimo konteinerį, o aparato konfigūracija tokia, kad kasetės viršutinėje dalyje (angl. *headspace*) esantis deguonis recirkuliuojamas per oksigenacijos sistemą atgal į perfuzijos skystį.

2. Aparatas pagal 1 punktą, kur oksigenacijos sistema pritaikyta deguonį ar orą leisti per perfuzijos skystį burbuliukais (angl. *bubble through*).

3. Aparatas pagal 1 punktą, kur oksigenacijos sistema pritaikyta pagal vartotojo įvestį perjungti deguonies tiekimą į perfuzijos skystį per deguonies kontūrą arba į oro tiekimą į perfuzijos skystį per oro kontūrą ir atvirkščiai.

4. Aparatas pagal 1 punktą, papildomai apimantis vamzdelį deguoniui ir (arba) orui tiekti į perfuzijos skystį.

5. Aparatas pagal 4 punktą, kur vamzdelis yra perforuotas.

6. Aparatas pagal 4 punktą, kur vamzdelis yra panardintas perfuzijos skystyje.

7. Aparatas pagal 1 punktą, kur kasetė papildomai apima perfuzato vonelę.

8. Aparatas pagal 7 punktą, kur deguonis ir (arba) oras yra tiekiami į kasetėje esančią perfuzijos skysčio vonelę.

9. Organo ar audinio perfuzijos naudojant aparatą pagal 1 punktą būdas, apimantis:
deguonies arba oro tiekimą į skystą perfuzijos skystį jam prisotinti deguonimi per oksigenacijos sistemą;
organo ar audinio perfuziją deguonimi prisotintu perfuzijos skysčiu per perfuzijos kontūrą.

10. Būdas pagal 9 punktą, kur deguonis arba oro burbuliukai leidžiami per perfuzijos skystį.

11. Būdas pagal 9 punktą, kur oras yra aplinkos oras, kuris į perfuzijos skystį pumpuojamas oro siurbliu.

12. Būdas pagal 9 punktą, papildomai apimantis perjungimą tarp deguonies tiekimo į skystą perfuzatą per deguonies kontūrą ir oro tiekimo į skystą perfuzatą per oro kontūrą.

13. Aparatas pagal 1 punktą, kur oksigenacijos sistema yra integruota į organų transportavimo įrenginio aušinimo skysčio talpyklos dangtį.

14. Aparatas pagal 1 punktą, kur oro siurblys yra įkraunamu akumuliatoriumi maitinamas oro siurblys.

---

(51) Int. Cl. ***A21C 11/16*** (2006.01)
A21D 8/06 (2006.01)
A21D 13/11 (2017.01)
A21D 13/13 (2017.01)
A23P 30/20 (2016.01)
A23P 30/25 (2016.01)
A23G 3/02 (2006.01)

(11) **4520173**

(13) T

(96) 24199385.6

(96) 2024-09-10

(97) 2025-03-12

(97) 2026-02-04

(30) 202300018579, 2023-09-11, IT

(72) FERRARI, Corrado, IT
VOLPATO, Roberto, IT
BERANTI, Angelo, IT

(73) Barilla G. e R. Fratelli S.p.A., 43122 Parma, IT

(74) Liucija JANICKAITĖ, 29, Inpatra UAB, Šeškinės g. 59-53, LT-07162 Vilnius, LT

(54) Pynės formos sausainių gamybos būdas
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 6.

(57) 1. Pynės formos sausainių (23) gamybos būdas, apimantis šiuos etapus:
- aparatą (1), apimantį ekstruderį (2), turintį bent vieną besisukančią angą (4), turinčią bent du išleidimo antgalius (20a, 20b), kurie yra ekscentriški atitinkamos besisukančios angos (4) sukimosi ašies (X) atžvilgiu, bent dvi nepriklausomas kameras (12a, 12b), kurios kiekviena yra sujungta su atitinkamu minėtos bent vienos besisukančios angos (4) išleidimo antgaliu (20a; 20b), ir bent du dozavimo įtaisus (17a, 17b), kurie kiekvienas yra išdėstytas tarp atitinkamos ekstruderio (2) kameros (12a; 12b) ir minėtos bent vienos besisukančios angos (4), aparatas (1) papildomai apimantis konvejerio juostą (5), išdėstytą po minėtais antgaliais (20a, 20b),
- bent dviejų tešlų, skirtų sausainiams, turinčių iš anksto nustatytą klampumą, paruošimą,
- minėtų tešlų suspaudimą atitinkamose ekstruderio (2) kamerose (12a, 12b) ir jų stūmimą iš minėtų dozavimo įtaisų (17a, 17b) nustatytu srautu į atitinkamą išpylimo purkštuką (20a; 20b) minėtos bent vienos pasukamosios angos (4),
- minėtų tešlų nepertraukiamą ekstruziją iš atitinkamų išpylimo antgalių (20a; 20b) minėtos bent vienos pasukamosios angos (4), taip gaunant atitinkamas minėtų tešlų gijas (21a, 21b), išeinančias iš kiekvienos pasukamosios angos (4) purkštukų (20a, 20b), minėtos minėtų tešlų gijos (21a, 21b) yra nepriklausomos, iš esmės tiesios ir turi atitinkamus laisvus galus, vertikaliai nukreiptus į judančią konvejerio juostą ir ant jos,
- minėtų gijų (21a, 21b) laisvų galų sujungimą vieną su kita, pritvirtinant juos prie minėtos konvejerio juostos (5),
- nuolatinį tešlos gijų (21a, 21b), išeinančių iš bent vienos besisukančios angos (4), vyniojimą spirale, sukant bent vieną besisukančią angą (4), taip gaunant pusgaminį produktą, sudarytą iš bent vienos ištisinės minėtų tešlos gijų (22) grandinės, turinčios spiralės formą ir susipynusios tarpusavyje,
- minėto pusgaminio, sudaryto iš bent vienos ištisinės kasos (22), pjovimą ir padalijimą į iš anksto nustatyto ilgio dalis (P), ir
- minėtų pusgaminio dalių (P) kepimą, taip gaunant pynės formos sausainius,
kur minėtas ekstruderis (2) papildomai apima dvi poras ekstruzijos volelių (13a; 13b), kurie yra greta kiekvienoje kameroje (12a; 12b) prieš minėtus dozavimo įtaisus (17a, 17b), ir minėtas tešlos suspaudimo atitinkamose kamerose (12a, 12b) etapas atliekamas minėtais ekstruzijos voleliais (13a, 13b), minėti dozavimo įtaisai (17a, 17b) yra tūriniai dozavimo siurbliai, kurių kiekvienas yra sujungtas su atitinkamos suspaudimo kameros (12a; 12b) išleidimo anga ir sujungtas su atitinkamu minėtos bent vienos angos (4) dozavimo antgaliu (20a; 20b).

2. Būdas pagal 1 punktą, kur minėti ekstruzijos voleliai (13a, 13b) yra sukami greičiu nuo 6 aps./min. iki 14 aps./min.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, kur minėtų tešlų gijos (21a, 21b) yra išdėliojamos iš anksto nustatytu atstumu per minėtą konvejerio juostą, minėtas atstumas pageidautina yra nuo 60 mm iki 90 mm.

4. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur bent viena iš minėtų tešlų yra pagaminta iš trapios tešlos.

5. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur minėtos tešlos skiriasi viena nuo kitos.

6. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur minėtos tešlos temperatūra yra nuo 16 °C iki 20 °C, o tekstūra yra nuo 6 iki 11 niutonų, minėta tekstūra nustatoma matuojant vidutinę homogeniško tešlos kiekio suspaudimo jėgą cilindru, kurio skersmuo yra 25 mm, aukštis – 40 mm, ir kurio viduje yra stūmoklis, slenkantis išilgine cilindro ašimi, ir cilindro dugne esančias 120° kampu išdėstytas šonines angas, kurių aukštis yra 7,8 mm, o storis – 6,9 mm, kad minėta tešla būtų išspaudžiama iš minėtų angų 40 mm stūmoklio eiga.

7. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur minėta bent viena pasukama anga (4) sukasi greičiu nuo 75 iki 105 apsisukimų per minutę, pageidautina nuo 88 iki 92 apsisukimų per minutę, ir minėta konvejerio juosta (5) juda į priekį greičiu nuo 2,9 m/min iki 3,5 m/min, pageidautina nuo 3,1 m/min iki 3,3 m/min.

8. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur minėtų bent vienos pasukamos angos (4) dozavimo antgaliai (20a, 20b) turi skerspjūvio profilį, kuris iš esmės yra žvaigždės formos.

---

(51) Int. Cl. ***A24D 3/06*** (2006.01)
A24D 3/14 (2006.01)

(11) **4346458**

(13) T

(96) 22732298.9

(96) 2022-05-24

(97) 2024-04-10

(97) 2025-06-25

(86) PCT/FR2022/050990

(86) 2022-05-24

(87) WO 2022/248803

(87) 2022-12-01

(30) 2105378, 2021-05-24, FR

(72) Emami, Iman, FR

(73) Emami, Iman, 92320 Chatillon, FR

(74) dr. Juozas LAPIENIS, 45, UAB „MSP Europe“, Šeimyniškių g. 21-92, LT-09236 Vilnius, LT

(54) Mikrodalelių sudėtis, pagaminta iš polifenolių, gebančių sugaudyti laisvuosius radikalus, esančius užterštame ore ir dūmuose
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 1.

(57) 1. Mikrodalelių sudėtis, susijusi su polifenoliniais junginiais ir (arba) jų dariniais, ypač rozmarinų ekstrakto pavidalu, kuriame mikrodalelės sudarytos iš 2–4 sočiųjų augalinių aliejų mišinio, kurių lydymosi temperatūros skiriasi mažiausiai 10 °C.

2. Sudėtis pagal 1 apibrėžties punktą, kuriame minėti polifenoliniai junginiai yra pasirinkti iš karnozolio, rozmanolio, rozmarino rūgšties, karnozinės rūgšties ir jų darinių.

3. Sudėtis pagal 1 apibrėžties punktą, kuriame minėti polifenoliniai junginiai yra sudaryti iš karnozolio, karnosio rūgšties ir rozmarino rūgšties ir (arba) jų darinių mišinio.

4. Sudėtis pagal 1 apibrėžties punktą, kuriame minėti polifenoliniai junginiai yra sudaryti iš mišinio, visiškai arba iš dalies sudaryto iš karnozolio.

5. Sudėtis pagal 1 apibrėžties punktą, kuriame minėti polifenoliniai junginiai yra sudaryti iš mišinio, visiškai arba iš dalies sudaryto iš karnozinės rūgšties.

6. Sudėtis pagal 1 apibrėžties punktą, kuriame minėti polifenoliniai junginiai yra gaunami iš ne mažiau kaip 60 % gryno rozmarino ekstrakto.

7. Sudėties naudojimas, apibrėžtos 1 punkte, kaip laisvųjų radikalų jutiklių tabako pagrindu pagamintuose cigarečių filtruose, CBD pagrindu pagamintuose cigarečių filtruose, kanapių pagrindu pagamintuose cigarečių filtruose arba jų mišinio pagrindu pagamintuose cigarečių filtruose ir oro filtravimo audinyje, ypač kaukėje.

8. Cigarečių filtro, galinčio sugauti laisvuosius radikalus, ypač laisvuosius radikalus, esančius dūmuose, gamybos būdas, kuris apima:
mikrodalelių, sudarytų iš 2–4 sočiųjų augalinių aliejų mišinio, kurių lydymosi temperatūros skiriasi mažiausiai 10 °C, sumaišymą su polifenoliniais junginiais arba jų dariniais, ypač gryno rozmarinų ekstrakto pavidalu, ir šių mikrodalelių įterpimą į tabako cigarečių filtrą, CBD cigarečių filtrą, kanapių cigarečių filtrą arba cigarečių filtrą, kurio mišinio tankis yra nuo 0,3 mg/mm^3 iki 1 mg/mm^3.

9. Cigarečių filtras, pagamintas pagal 8 apibrėžties punktą, kuriame minėtos mikrodalelės yra 70–200 mikronų dydžio, o filtras pasižymi mažesniu nei 1200 mm vandens traukos pasipriešinimu.

10. Proceso, skirto filtravimo audiniui, galinčiam sugauti laisvuosius radikalus, ypač laisvuosius radikalus, esančius dūmuose ir užterštame ore, paruošimas, kuris apima:
mikrodalelių, sudarytų iš 2–4 sočiųjų augalinių aliejų mišinio, kurių lydymosi temperatūros skiriasi mažiausiai 10 °C, sumaišymą su polifenoliniais junginiais arba jų dariniais, ypač gryno rozmarinų ekstrakto pavidalu, ir šių mikrodalelių nusodinimą ant filtravimo audinio paviršiaus, kurio tankis yra nuo 15 g/m² iki 80 g/m².

11. Filtravimo audinys, gautas pagal 10 apibrėžties punktą, kuriame minėtos mikrodalelės yra nuo 1 iki 20 mikronų dydžio ir jų atsparumas tempimui yra mažesnis nei 150 % FFP2, N95 arba FFP3 standarto.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 9/00*** (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 9/127 (2025.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(11) **3919048**

(13) T

(96) 21171689.9

(96) 2013-06-12

(97) 2021-12-08

(97) 2026-01-28

(30) 201261659211 P, 2012-06-13, US
201361784382 P, 2013-03-14, US

(72) BAYEVER, Eliel, US
DHINDSA, Navreet, US
FITZGERALD, Jonathan Basil, US
LAIVINS, Peter, US
MOYO, Victor, US
NIYIKIZA, Clet, US
KIM, Jaeyeon, US

(73) Ipsen Biopharm Ltd., Wrexham Industrial Estate Wrexham LL13 9UF, GB

(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Kasos vėžio gydymo būdai, panaudojant kompleksines terapijas, apimantys liposominį irinotekaną
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 0.

(57) 1. Irinotekano sacharozės oktasulfato druskos liposomų injekcija, skirta panaudoti taikant žmogaus kasos vėžio gydymo būdą, kur būdas apima įvedimą:
irinotekano sacharozės oktasulfato druskos liposomų injekcijos į veną doze lygia:
80 mg/m² kas 2 savaites pacientams, kurie nėra homozigotiniai UGT1A1*28 alelio atžvilgiu, arba;
60 mg/m² kas 2 savaites pacientams, kurie yra homozigotiniai UGT1A1*28 alelio atžvilgiu, ir kur irinotekano sacharozės oktasulfato druskos liposomų injekcijos dozę galima padidinti iki 80 mg/m², jei pacientui po pirmosios irinotekano sacharozės oktasulfato druskos liposomų injekcijos 60 mg/m² dozės nepatiria jokio su vaistu susijusio toksinio poveikio;
5-fluorouracilo (5-FU) į veną 2400 mg/m² doze 46 valandų laikotarpiu; ir leukovorino į veną 200 mg/m² dozėmis 30 minučių laikotarpiu kas 2 savaites;
kur irinotekano sacharozės oktasulfato druskos liposomų injekcija yra įvedama prieš 5-FU ir leukovoriną, ir kur leukovorinas yra įvedamas prieš 5-FU; ir
pacientui buvo taikyta premedikacija deksametazonu ir 5-HT3 antagonistu.

2. Irinotekano sacharozės oktasulfato druskos liposomų injekcija, skirta panaudoti pagal 1 punktą, kur irinotekano sacharozės oktasulfato druskos liposomų injekcija yra įvedama į veną per 90 minučių.

3. Irinotekano sacharozės oktasulfato druskos liposomų injekcija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš 1–2 punktų, kur būdas sukelia terapinę sinergiją arba teigiamą rezultatą pacientui, ir kur teigiamas rezultatas yra patologinis visiškas atsakas (pCR), visiškas atsakas (CR), dalinis atsakas (PR) arba stabili liga (SD).

4. Irinotekano sacharozės oktasulfato druskos liposomų injekcija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš 1–3 punktų, kur būdas sukelia terapinę sinergiją.

5. Irinotekano sacharozės oktasulfato druskos liposomų injekcija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš 1–4 punktų, kur būdas pacientui duoda teigiamą rezultatą, ir kur teigiamas rezultatas yra bent jau stabilizuota liga (SD).

6. Irinotekano sacharozės oktasulfato druskos liposomų injekcija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš 1–5 punktų, kur pacientui:
(a) po pirminės chemoterapijos pasireiškia pasikartojančio arba nuolatinio kasos vėžio požymiai;
(b) anksčiau buvo taikytas mažiausiai vienas chemoterapijos režimas platinos pagrindu pirminei arba pasikartojančiai ligai gydyti, ir jis buvo neveiksmingas; ir (arba)
(c) ankstesnis gydymas gemcitabinu buvo neveiksmingas, arba jis tapo atsparus gemcitabinui.

7. Irinotekano sacharozės oktasulfato druskos liposomų injekcija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš 1–6 punktų, kur pacientui po pirminės chemoterapijos pasireiškia pasikartojančio arba nuolatinio kasos vėžio požymiai.

8. Irinotekano sacharozės oktasulfato druskos liposomų injekcija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš 1–7 punktų, kur pacientui ankstesnis gydymas gemcitabinu buvo neveiksmingas, arba jis tapo atsparus gemcitabinui.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 9/00*** (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)
B65D 1/04 (2006.01)
B65D 30/22 (2006.01)
B65D 75/00 (2006.01)
A61J 3/00 (2006.01)
B65D 21/02 (2006.01)
B65D 25/54 (2006.01)
B65D 1/02 (2006.01)
B65D 75/58 (2006.01)

(11) **3930682**
(13) T
(96) 20713963.5
(96) 2020-02-26
(97) 2022-01-05
(97) 2025-12-24
(86) PCT/IB2020/051655
(86) 2020-02-26
(87) WO 2020/174425
(87) 2020-09-03
(30) 201900002859, 2019-02-27, IT
(72) MARCELLONI, Luciano, IT
BERTOCCHI, Federico, IT
(73) NTC S.r.l., 20124 Milano, IT
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Preparatas ir talpykla, rinkinys, naudojimo būdas
Apibrėžties punktai: 25, brėžiniai: 9.
(57) 1. Preparato vienkartinė dozė, apimanti arba sudaryta iš manitolio, kurio kiekis yra nuo 50 iki 200 gramų, kur minėtas manitolis yra miltelių pavidalo, kur minėtų miltelių tūrinis tankis yra nuo 0,50 iki 0,62 g/ml ir apima miltelių daleles, kur nuo 90 % iki 100 % masės procentų miltelių dalelių yra nuo 1 µm iki 500 µm dydžio.

2. Preparato vienkartinė dozė pagal ankstesnį punktą, kur manitolio masės procentinė dalis yra nuo 97 % iki 100 %, pageidautina – 100 % masės viso minėto preparato masės atžvilgiu, kur minėtų miltelių minėtas tūrinis

tankis yra nuo 0,50 g/ml iki 0,62 g/ml ir kur vienkartinės dozės preparato sudėtyje nėra pagalbinių ir (arba) pirogeninių medžiagų.

3. Preparato vienkartinė dozė pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, skirta vidurių užkietėjimui gydyti arba naudoti kaip vidurius laisvinantis vaistas, skiriamas pacientui prieš kolonoskopijos tyrimą.

4. Talpykla (1), pageidautina vienkartinės dozės talpykla, kurios hermetizuotame nuimamu sandarinimo elementu (6) skyriuje (4) yra preparato vienkartinė dozė pagal 1 arba 2 punktą.

5. Karštuoju būdu hermetizuotas paketėlis, pageidautina, vienkartinės dozės karštuoju būdu hermetizuotas paketėlis, kurio, hermetizuotame nuimamu arba nuplėšiamu sandarinimo elementu talpyklos skyriuje (4) yra preparato vienkartinė dozė pagal 1 arba 2 punktą, kur minėtas karštuoju būdu hermetizuotas paketėlis pagamintas iš polimerinės medžiagos, mikroorganizmų skaidomos pagal UNI EN 13432 arba ASTM D6400 standartą.

6. Talpykla pagal 4 punktą arba paketėlis pagal 5 punktą, kur talpyklos skyrius (4) apima pirmąją tūrio dalį ir antrąją tūrio dalį, kur pirmojoje tūrio dalyje, pageidautina, užimančioje maždaug du trečdalius viso minėto skyriaus (4) vidinio tūrio, yra preparato vienkartinė dozė, ir kur antrojoje tūrio dalyje, pageidautina, užimančioje maždaug trečdalį viso vidinio tūrio, minėto preparato nėra.

7. Rinkinys, apimantis:
- talpyklą (1) pagal 4 arba 6 punktą arba karštuoju būdu hermetizuotas paketėlis pagal 5 arba 6 punktą;
- bent iš dalies šviesą praleidžiančią tirpinimo talpyklą (30):
a) kurioje yra vandens tūris, pakankamas preparato vienkartinei dozei, esančiai talpykloje (1) arba karštuoju būdu hermetizuotame paketėlyje; visiškai ištirpinti,
arba
b) apimantis lygio matuoklį (28), skirtą vandens tūriui, kurį galima įpilti į tirpinimo talpyklą (30) ir kuris yra pakankamas preparato vienkartinei dozei, esančiai talpykloje (1) arba karštuoju būdu hermetizuotame paketėlyje, visiškai ištirpinti, ir
- piltuvėlį (24) preparato vienkartinei dozei perpilti iš talpyklos (1) į tirpinimo talpyklą (30).

8. Rinkinys pagal ankstesnį punktą, kur talpykloje (1) arba karštuoju būdu hermetizuotame paketėlyje esančio manitolio svorio, ir tirpinimo talpykloje (30) esančio arba iki lygio matuoklio (28) įpilamo vandens tūrio santykis yra abipusiai parinktas taip, kad esant 25 °C temperatūrai, manitolio koncentracija vandeniniame tirpale būtų nuo 0,05 g/ml iki 0,213 g/ml, pageidautina nuo 0,1 g/ml iki 0,19 g/ml.

9. Rinkinys pagal bet kurį iš 7–8 punktų, kur:
- talpykla (1) arba karštuoju būdu hermetizuotas paketėlis yra formos požiūriu sujungtas su tirpinimo talpykla (30) ar bent iš dalies įstatytas į ją, arba
- bent viena tirpinimo talpyklos (30) sienelė yra lanksti, kad minėtos talpyklos vidinis skyrius (26) galėtų būti išplėstas iš bent iš dalies sulankstytos konfigūracijos į išplėstą konfigūraciją.

10. Rinkinio pagal bet kurį iš 7–9 punktų naudojimo būdas, apimantis šiuos etapus:
i) sandarinimo elemento (6) nuėmimą nuo talpyklos (1) arba iš karštuoju būdu hermetizuoto paketėlio;
ii) preparato vienkartinės dozės perkėlimą iš talpyklos (1) arba iš karštuoju būdu hermetizuoto paketėlio į tirpinimo talpyklą (30) naudojant piltuvėlį (24);
iii) manitolio miltelių visišką ištirpinimą vandens tūryje vienkartinės dozės tirpalui gauti.

11. Būdas pagal ankstesnį punktą, kur:
- ii) etapas apima šiuos dalinius etapus:
ii.a) pirminį bent vienos atitinkamo vandens tūrio dalies įpylimą į talpyklą (1) arba į karštuoju būdu hermetizuotą paketėlį manitolio milteliams ištirpinti;
ii.b) paskesnį ii.a) etape ištirpinto manitolio pirminio tirpalo perkėlimą į tirpinimo talpyklą (30); ir (arba)
- kur iii) etapas apima šiuos dalinius etapus:
iii.a) tirpinimo talpyklos (30) hermetizavimą;
iii.b) po dalinio veiksmo iii.a) tirpinimo talpyklos (30) purtymą tol, kol, naudojant minėtos talpyklos dalį (36), bent iš dalies praleidžiančią šviesą, išnyks nuosėdos ir (arba) sedimentai vienkartinės dozės tirpale.

12. Talpykla (1), pageidautina – vienkartinės dozės talpykla arba vienkartinės dozės karštuoju būdu hermetizuotas paketėlis, kuriame yra manitolio miltelių pavidalo preparato vienkartinė dozė pagal 1 punktą; minėtas miltelių pavidalo manitolis gali būti gaunamas arba yra gaunamas būdu, apimančiu šiuos etapus:
a) koherentinės miltelių pavidalo manitolio masės smulkinimą, kad iš minėtos koherentinės masės būtų gauta suirusi masė;
b) kelių talpyklų pripildymą a) etape gauta susmulkinta mase;
kur a) etapas apima suskaidymą išcentrine jėga ir kur koherentinės masės tūrinis tankis yra mažesnis už suskaidytos masės tūrinį tankį.

13. Talpykla pagal 12 punktą, kur koherentinės masės tūrinis tankis yra mažesnis už susmulkintos masės tūrinį tankį nuo 1 % iki 40 %, pageidautina – nuo 1 % iki 30 %, o dar geriau – nuo 5 % iki 15 %, palyginti su susmulkintos masės tūriniu tankiu.

14. Talpykla (1) pagal 12 arba 13 punktą, kur minėta išcentrinė jėga sukuriama, naudojant išcentrinį kratytuvą su būgniniu sietu.

15. Talpykla (1) pagal bet kurį iš 12–14 punktų, kur (a) etapas apima šiuos dalinius veiksmus:
a.i) koherentinės manitolio miltelių masės sijojimą; ir
a.ii) etape a.i) gauto produkto pakavimą.

16. Talpykla (1) pagal bet kurį iš 12–15 punktų, kur – a.ii) daliniame etape – manitolio milteliai yra spaudžiami per tinklelį, kurio laisvų tarpų plotis yra nuo 2,0 iki 5,0 milimetrų, pageidautina nuo 2,0 iki 4,0 milimetrų, dar geriau nuo 2,5 iki 3,5 milimetro, dar geriau – 3,0 milimetrai.

17. Talpykla (1) pagal bet kurį iš 12–16 punktų, kur b) etapo pabaigoje manitolio miltelių tūrinis tankis yra nuo 0,50 iki 0,62 g/ml.

18. Talpykla (1) pagal bet kurį iš 12–17 punktų, kur b) etapo pabaigoje manitolio miltelių dalis atitinka nuo 90 % iki 100 % masės miltelių dalelių, kurių dalelių dydis yra nuo 1 µm iki 500 µm, pageidautina nuo 1 µm iki 400 µm, dar geriau nuo 1 µm iki 300 µm.

19. Talpykla (1) pagal bet kurį iš 12–18 punktų, kur preparato vienkartinės dozės sudėtyje nėra pagalbinių medžiagų ir (arba) pirogeninių medžiagų.

20. Talpykla (1) pagal bet kurį iš 12–19 punktų, kur talpykla (1) riboja talpyklos skyrių (4), kur talpyklos skyrius (4) sudarytas iš pirmosios tūrio dalies ir antrosios tūrio dalies, ir kur b) etapo pabaigoje pirmąją tūrio dalį užima preparato vienkartinė dozė, o antrojoje minėto skyriaus tūrio dalyje nėra minėto preparato, ir, pageidautina, kur pirmoji tūrio dalis užima maždaug du trečdalius viso talpyklos skyriaus (4) vidinio tūrio, o antroji tūrio dalis užima maždaug vieną trečdalį viso vidinio tūrio.

21. Talpykla (1) pagal bet kurį iš 12–20 punktų, kur minėta preparato vienkartinė dozė apima arba yra sudaryta iš manitolio, kurio kiekis nuo 50 iki 200 gramų, kur minėtas manitolis yra miltelių pavidalo, kur minėtų miltelių tūrinis tankis yra nuo 0,50 iki 0,62 g/ml ir juose yra miltelių dalelių, ir kur nuo 90 % iki 100 % miltelių dalelių masės dalies dalelių dydis yra nuo 1 µm iki 500 µm.

22. Talpykla (1) pagal bet kurį iš 12–21 punktų, kur minėtoje preparato vienkartinėje dozėje esančio manitolio masės procentinė dalis yra nuo 97 % iki 100 %, pageidautina – 100 %, palyginti su bendra minėto preparato mase, kur minėtų manitolio miltelių tūrinis tankis yra nuo 0,50 g/ml iki 0,62 g/ml, ir kur preparato vienkartinėje dozėje nėra pagalbinių medžiagų ir (arba) pirogeninių medžiagų.

23. Talpykla (1), pageidautina – vienkartinės dozės talpykla arba vienkartinės dozės karštuoju būdu hermetizuotas paketėlis, kur minėta preparato vienkartinė dozė pagal bet kurį iš 12–22 punktų yra talpyklos skyriuje (4), hermetizuotame nuimamu sandarinimo elementu (6).

24. Talpykla (1) pagal bet kurį iš 12–23 punktų, kur minėta talpykla yra karštuoju būdu hermetizuotas paketėlis, pageidautina – vienkartinės dozės karštuoju būdu hermetizuotas paketėlis, kurio talpyklos skyriuje (4), hermetizuotame nuimamu arba nuplėšiamu sandarinimo elementu, yra preparato vienkartinė dozė pagal bet kurį iš 12–23 punktų, kur minėtas karštuoju būdu hermetizuotas paketėlis pagamintas iš polimerinės medžiagos, mikroorganizmų skaidomos pagal UNI EN 13432 arba ASTM D6400 standartą.

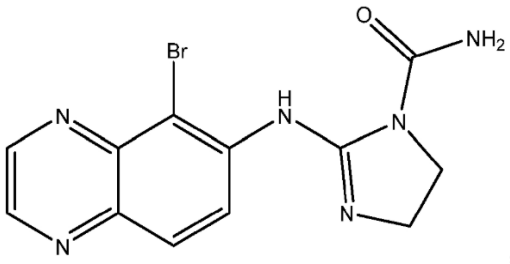
25. Talpykla (1) pagal bet kurį iš 12–24 punktų, kur talpyklos skyrius (4) apima pirmąją tūrio dalį ir antrąją tūrio dalį, kur pirmojoje tūrio dalyje, pageidautina, užimančioje maždaug du trečdalius viso minėto skyriaus (4) vidinio tūrio, yra preparato vienkartinė dozė, ir kur antrojoje tūrio dalyje, pageidautina, užimančioje maždaug trečdalį viso vidinio tūrio, minėto preparato nėra.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 9/00*** (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
(11) **4236932**
(13) T

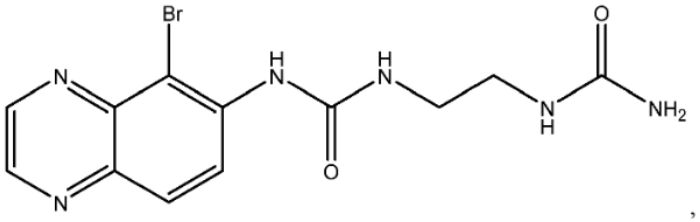
(96) 21887770.2
(96) 2021-11-02
(97) 2023-09-06
(97) 2026-01-07
(86) PCT/US2021/057720
(86) 2021-11-02
(87) WO 2022/094462
(87) 2022-05-05
(30) 202063108720 P, 2020-11-02, US
202163162367 P, 2021-03-17, US
202163257024 P, 2021-10-18, US
(72) SCHIFFMAN, Rhett Mead, US
FIRESTONE, Bruce Alan, US
(73) Visus Therapeutics, Inc., Seattle, Washington 98109, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Skilimo junginys vaisto sudėtyje
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 0.

(57) 1. Oftalmologinė vaisto forma, apimanti 2,75 masės % karbacholio arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos, 0,1 masės % brimonidino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos ir 0,2 masės % hidroksipropilmetilceliuliozės (HPMC), ir nuo 0,05 masės % iki 1 masės % vieno arba daugiau buferinių tirpalų, kur pH vertė yra lygi 7,4, ir
kur vaisto forma apima:
(i) mažiau nei 5 masės % priemaišos A po 5 mėnesių saugojimo 40 °C temperatūroje ir ne aukštesnėje kaip 25 % (NMT) santykinėje drėgmėje, kur priemaišos A struktūra yra tokia:



,

arba jos tautomeras, kur priemaišos A koncentracija yra išmatuota efektyviosios skysčių chromatografijos (HPLC) metodu, naudojant pH 3,5 kalio oktano sulfonato buferį:acetonitrilą (64:36 V/V), ir priemaišos A santykinis saugojimo laikas (RRT) yra 0,9, lyginant su brimonidinu; ir (arba)
(ii) mažiau nei 2 masės % priemaišos B po 5 mėnesių saugojimo 40 °C temperatūroje ir ne daugiau kaip 25 % (NMT) santykinėje drėgmėje, kur priemaišos B struktūra yra tokia:



,

arba jos tautomeras, kur priemaišos B koncentracija yra išmatuota efektyviosios skysčių chromatografijos (HPLC) metodu, naudojant pH 3,5 kalio oktano sulfonato buferį:acetonitrilą (64:36 V/V), ir priemaišos B santykinis saugojimo laikas (RRT) yra 0,9, lyginant su brimonidinu.

2. Oftalmologinė vaisto forma pagal 1 punktą, kur oftalmologinėje vaisto formoje nėra benzalkonio chlorido (BAK).

3. Oftalmologinė vaisto forma pagal 1 arba 2 punktą, kur vaisto formoje nėra etilendiamintetraacto rūgšties (EDTA).

4. Oftalmologinė vaisto forma pagal bet kurį vieną iš 1–3 punktų, kur vienas arba daugiau buferinių tirpalų yra fosfatiniai buferiniai tirpalai.

5. Oftalmologinė vaisto forma pagal 4 punktą, kur fosfatinis buferinis tirpalas apima vienbazinio natrio fosfato monohidratą ir dvibazinio natrio fosfato heptahidratą.

6. Oftalmologinė vaisto forma pagal bet kurį vieną iš 1–5 punktų, kur brimonidinas yra brimonidino tartratas.

7. Oftalmologinė vaisto forma pagal bet kurį vieną iš 1–6 punktų, skirta panaudoti presbiopijai palengvinti arba sumažinti mažiausiai vienoje subjekto akyje.

8. Oftalmologinė vaisto forma, skirta panaudoti pagal 7 punktą, kur presbiopijos palengvinimas arba sumažinimas yra veiksmingas trumpiausiai 9 valandas.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 9/24*** (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/4458 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)

(11) **4337169**

(13) T

(96) 22808184.0

(96) 2022-05-10

(97) 2024-03-20

(97) 2025-12-17

(86) PCT/US2022/028550

(86) 2022-05-10

(87) WO 2022/240849

(87) 2022-11-17

(30) 202163187037 P, 2021-05-11, US

(72) BRAMS, Matthew, US
SILVA, Raul, US
STRAUGHN, Arthur, US

(73) Cingulate Therapeutics LLC, Kansas City, KS 66205, US

(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Trimodalinė tabletė su tiksliai valdomu pulsuojančiu atpalaidavimu
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Trimodalinė tabletė su pulsuojančiu atpalaidavimu, skirta įvesti stimuliatorių peroraliniu būdu, apimanti:
(a) pirmąjį stimuliatoriaus sluoksnį, apimantį (i) pirmąjį impulsą, sudarantį maždaug nuo 30 % iki 40 % viso tabletėje esančio stimuliatoriaus kiekio, kur pirmasis impulsas yra atpalaiduojamas maždaug nuo 10 iki maždaug 45 minučių laikotarpiu po tabletės įvedimo pacientui, (ii) kalcio sulfatą, (iii) mikrokristalinę celiuliozę, (iv) koloidinį silicio dioksidą, (v) krakmolo glikolato natrio druską ir (vi) natrio stearilfumaratą;
(b) antrąjį stimuliatoriaus sluoksnį, apimantį (i) antrąjį impulsą, sudarantį maždaug nuo 40 % iki 50 % viso tabletėje esančio stimuliatoriaus kiekio, kur antrojo impulso atpalaidavimas prasideda maždaug nuo 3 iki maždaug 5 valandų laikotarpiu nuo tabletės įvedimo pacientui ir antrojo impulso atpalaidavimas trunka maždaug nuo 30 iki maždaug 135 minučių, (ii) kalcio sulfatą, (iii) hipromeliozę, (iv) mikrokristalinę celiuliozę, (v) koloidinį silicio dioksidą, (vi) krakmolo glikolato natrio druską ir (vii) natrio stearilfumaratą; ir
(c) trečiąjį stimuliatoriaus sluoksnį, apimantį (i) trečiąjį impulsą, sudarantį maždaug nuo 15 % iki maždaug 25 % viso tabletėje esančio stimuliatoriaus kiekio, kur trečiojo impulso atpalaidavimas yra atidėtas nuo maždaug 5 iki maždaug 10 valandų po tabletės įvedimo pacientui, (ii) kalcio sulfatą, (iii) mikrokristalinę celiuliozę, (iv) koloidinį silicio dioksidą, (v) krakmolo glikolato natrio druską ir (vi) natrio stearilfumaratą;
kur tabletė yra suformuota taip, kad pirmasis stimuliatoriaus sluoksnis yra išdėstytas kaip tabletės paviršius ir ant išorinio erozijos barjero sluoksnio, antrasis stimuliatoriaus sluoksnis yra išdėstytas tarp išorinio erozijos barjero sluoksnio ir vidinio erozijos barjero sluoksnio taip, kad jį supa išorinis ir vidinis erozijos barjero sluoksniai, ir trečiasis stimuliatoriaus sluoksnis yra išdėstytas tabletės centre ir apsuptas vidinio erozijos barjero sluoksnio;
kur pirmasis stimuliatoriaus sluoksnis apima nuo 2,5 masės % iki maždaug 25 masės % stimuliatoriaus, maždaug 1 masės % arba mažiau kalcio sulfato ir maždaug nuo 75 masės % iki maždaug 98 masės % mikrokristalinės celiuliozės, koloidinio silicio dioksido, krakmolo glikolato natrio druskos ir natrio stearilo fumarato; antrasis stimuliatoriaus sluoksnis apima nuo maždaug 5 masės % iki maždaug 50 masės % stimuliatoriaus, maždaug 1 masės % arba mažiau kalcio sulfato, maždaug nuo 4 masės % iki maždaug 10 masės % hipromeliozės ir maždaug nuo 40 masės % iki maždaug 90 masės % mikrokristalinės celiuliozės, koloidinio silicio dioksido, krakmolo glikolato natrio druskos ir natrio stearilo fumarato; trečiasis stimuliatoriaus sluoksnis apima nuo 2,5 masės % iki maždaug 25 masės % stimuliatoriaus, maždaug 1 masės % arba mažiau kalcio sulfato ir maždaug nuo 75 masės % iki maždaug 98 masės % mikrokristalinės celiuliozės, koloidinio silicio dioksido, krakmolo glikolato natrio druskos ir natrio stearilfumarato;

kur išorinis ir vidinis erozijos barjero sluoksniai kiekvienas apima maždaug nuo 35 iki maždaug 45 masės % glicerilo behenato, maždaug nuo 15 iki maždaug 25 masės % LH-21, maždaug nuo 25 iki maždaug 35 masės % LH-32 ir maždaug nuo 4 iki maždaug 8 masės % hidroksipropilceliuliozės; ir
kur stimuliatorius yra metilfenidatas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

2. Tabletė pagal 1 punktą, kur pirmoji dalis atpalaiduoja maždaug 35 % viso tabletėje esančio stimuliatoriaus kiekio.

3. Tabletė pagal 1 punktą, kur antroji dalis atpalaiduoja maždaug 45 % viso tabletėje esančio stimuliatoriaus kiekio.

4. Tabletė pagal 1 punktą, kur trečioji dalis atpalaiduoja maždaug 20 % viso tabletėje esančio stimuliatoriaus kiekio.

5. Tabletė pagal 1 punktą, kur antrojo impulso atpalaidavimas prasideda praėjus maždaug nuo 3 iki maždaug 4 valandų po tabletės įvedimo pacientui.

6. Tabletė pagal 1 punktą, kur trečiojo impulso atpalaidavimas prasideda praėjus maždaug nuo 6 iki maždaug 9 valandų po tabletės įvedimo pacientui.

7. Tabletė pagal 1 punktą, kur antrasis impulsas sulaikomas maždaug 90 minučių.

8. Tabletė pagal 1 punktą, kur išorinis ir vidinis erozijos barjero sluoksniai kiekvienas apima maždaug nuo 37,5 iki maždaug 42,5 masės % glicerilo behenato, maždaug nuo 20 iki maždaug 23 masės % LH-21, maždaug nuo 27,5 iki maždaug 32,5 masės % LH-32 ir maždaug nuo 5 iki maždaug 7 masės % hidroksipropilceliuliozės,
kur, pasirinktinai, hidroksipropilceliuliozė yra L tipo hidroksipropilceliuliozė, kur, pasirinktinai, išorinis ir vidinis erozijos barjero sluoksniai kiekvienas apima maždaug 1 masės % arba mažiau koloidinio silicio dioksido.

9. Tabletė pagal 1 punktą, kur pirmojo stimuliatoriaus sluoksnio storis yra maždaug 600 mikronų, antrojo stimuliatoriaus sluoksnio storis yra maždaug 750 mikronų, ir trečiojo stimuliatoriaus sluoksnio storis yra maždaug 2,03 mm su plokščiu kraštu ir spindulio formos.

10. Tabletė pagal 1 punktą, kur antrasis stimuliatoriaus sluoksnis yra tarp pirmojo stimuliatoriaus sluoksnio ir trečiojo stimuliatoriaus sluoksnio.

11. Tabletė pagal 1 punktą, kur trečiasis stimuliatoriaus sluoksnis yra tarp pirmojo stimuliatoriaus sluoksnio ir antrojo stimuliatoriaus sluoksnio.

12. Tabletė pagal 1 punktą, kur:
bendra stimuliatoriaus dozė tabletėje yra 50 mg;
pirmasis stimuliatoriaus sluoksnis apima nuo 17,5 iki 23,0 masės % stimuliatoriaus, 1 masės % arba mažiau kalcio sulfato ir nuo 76,0 iki 82,0 masės % mikrokristalinės celiuliozės, koloidinio silicio dioksido, krakmolo glikolato natrio druskos ir natrio stearilfumarato;
antrasis stimuliatoriaus sluoksnis apima nuo 43,0 iki 47,0 masės % stimuliatoriaus, 1 masės % arba mažiau kalcio sulfato, nuo 4,0 iki 10,0 masės % hipromeliozės ir nuo 44,0 iki 48,0 masės % mikrokristalinės celiuliozės, koloidinio silicio dioksido, krakmolo glikolato natrio druskos ir natrio stearilfumarato (bendras kiekis); ir
trečiasis stimuliatoriaus sluoksnis apima nuo 17,5 iki 23,0 masės % stimuliatoriaus, 1 masės % arba mažiau kalcio sulfato ir nuo 76,0 iki 82,0 masės % mikrokristalinės celiuliozės, koloidinio silicio dioksido, krakmolo glikolato natrio druskos ir natrio stearilfumarato.

13. Tabletė pagal bet kurį vieną iš 1–12 punktų, skirta panaudoti taikant stimuliatoriaus terapinės trukmės prailginimo būdą, kur būdas apima tabletės įvedimą pacientui, kuriam to reikia, kur stimuliatoriaus terapinė trukmė yra veiksminga trumpiausiai 14 valandų po tabletės įvedimo pacientui.

14. Tabletė pagal bet kurį vieną iš 1–12 punktų, skirta panaudoti taikant sutrikimo, būklės arba ligos, kuriai paprastai indikuotinas stimuliatorius, gydymo būdą, kur būdas apima tabletės įvedimą pacientui, kuriam to reikia.

15. Tabletė, skirta panaudoti pagal 14 punktą, kur sutrikimas, būklė arba liga yra ADHD.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 31/05*** (2006.01)
A61K 36/60 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

A61K 127/00 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

(11) **4205732**
(13) T
(96) 21953377.5
(96) 2021-11-26
(97) 2023-07-05
(97) 2026-01-28
(86) PCT/CN2021/133379
(86) 2021-11-26
(87) WO 2023/015772
(87) 2023-02-16
(30) 202110916566, 2021-08-11, CN
(72) ZOU, Chendong, CN
TAI, Hei, CN
WANG, Guijiang, CN
XIAO, Wan, CN
HUANG, Sui, CN
(73) Hempire (Shanghai) Pharmaceutical R&D Limited, Shanghai 201210, CN
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Kanabinoidų kompozicija ir jos taikymas vaisto, skirto neurodegeneracinėms ligoms, tokioms kaip Parkinsono liga ir Alzheimerio liga, gydyti, ruošimui
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 5.
(57) 1. Kanabinoidų kompozicija, skirta naudoti neurodegeneracinių ligų gydymui, apimanti kanabidiolį ir kanabigerolį, kur kanabidiolio ir kanabigerolio masės santykis svyruoja nuo 1:1 iki 1:10; kur neurodegeneracinės ligos yra parinktos iš grupės, kurią sudaro Parkinsono liga, Alzheimerio liga ir demencija su Levi kūneliais.

2. Kanabinoidų kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur kanabidiolio ir kanabigerolio masės santykis svyruoja nuo 1:1 iki 1:3, arba nuo 1:3 iki 1:5, arba nuo 1:5 iki 1:7, arba nuo 1:7 iki 1:10.

3. Kanabinoidų kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur kanabidiolio ir kanabigerolio masės santykis yra 1:3.

4. Kanabinoidų kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur kanabinoidų kompozicija papildomai apima kanabinolį.

5. Kanabinoidų kompozicija, skirta naudoti pagal 4 punktą, kur kanabidiolio ir kanabinolio masės santykis svyruoja nuo 1:0,05 iki 1:1.

6. Kanabinoidų kompozicija, skirta naudoti pagal 4 punktą, kur kanabidiolio ir kanabinolio masės santykis svyruoja nuo 1:0,1 iki 1:0,5.

7. Kanabinoidų kompozicija, skirta naudoti pagal 4 punktą, kur kanabidiolio, kanabigerolio ir kanabinolio masės santykis yra 1:3:0,3.

8. Kanabinoidų kompozicija, apimanti kanabidiolį ir kanabigerolį, kur kanabidiolio ir kanabigerolio masės santykis svyruoja nuo 1:7 iki 1:10 ir nėra lygus 1:7.

9. Kanabinoidų kompozicija, apimanti kanabidiolį, kanabigerolį ir kanabinolį, kur kanabidiolio ir kanabinolio masės santykis svyruoja nuo 1:0,05 iki 1:1, arba nuo 1:0,1 iki 1:0,5, arba yra 1:0,3; kur kanabidiolio, kanabigerolio ir kanabinolio masės santykis yra 1:3:0,3.

10. Farmacinė kompozicija, skirta neurodegeneracinių ligų gydymui, kur farmacinė kompozicija apima kanabinoidų kompoziciją pagal bet kurį iš 1–7 punktų ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį; kur neurodegeneracinės ligos yra parinktos iš grupės, kurią sudaro Parkinsono liga, Alzheimerio liga ir demencija su Levi kūneliais.

11. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 10 punktą, kur farmacinės kompozicijos dozavimo forma apima: aliejinį agentą, granules, tabletę, pulvis, kapsulę, piliulę, miltelius, geriamąjį skystį, gelį, purškalą ir aerozolį.

12. Farmacinis rinkinys, skirtas neurodegeneracinių ligų gydymui, apimantis kanabinoidų kompoziciją pagal bet kurį iš 1–7 punktų; kur neurodegeneracinės ligos yra parinktos iš grupės, kurią sudaro Parkinsono liga, Alzheimerio liga ir demencija su Levi kūneliais.

(51) Int. Cl. ***A61K 31/197*** (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

(11) **3946260**

(13) T

(96) 20719670.0

(96) 2020-03-26

(97) 2022-02-09

(97) 2026-01-28

(86) PCT/FI2020/050193

(86) 2020-03-26

(87) WO 2020/193864

(87) 2020-10-01

(30) 20195226, 2019-03-26, FI

(72) HUHTINEN, Mirja, FI
LAMMINEN, Terttu, FI
SALMIA, Jukka, FI
TERVAPURO, Johanna, FI
VERCRUYSSE, Jurgen, BE

(73) ORION CORPORATION, 02200 Espoo, FI

(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Pregabalino farmacinės formos ir jų naudojimas
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.

(57) 1. Skysta farmacinė kompozicija, pritaikyta vartojimui per burną, apimanti:
(i) pregabaliną kaip veikliąją medžiagą, kurio koncentracija yra ne mažesnė kaip 35 mg/ml, pageidautina ne mažesnė kaip 40 mg/ml, labiau pageidautina ne mažesnė kaip 45 mg/ml;
(ii) kvapiąją medžiagą;
(iii) konservantą; ir
(iv) vandenį;
kur kompozicijos pH yra nuo maždaug 3,0 iki maždaug 4,4, pageidautina nuo maždaug 3,1 iki maždaug 4,3, labiau pageidautina nuo maždaug 3,2 iki maždaug 4,2, dar labiau pageidautina nuo maždaug 3,5 iki maždaug 4,0.

2. Kompozicija pagal 1 punktą, kur kompozicija yra veterinarinė skysta farmacinė kompozicija, pritaikyta vartojimui per burną gyvūnams augintiniams, ypač katėms.

3. Kompozicija pagal 1 arba 2 punktą, kuri apima 3,5–15 %, pageidautina apie 4–10 %, labiau pageidautina nuo maždaug 4,5 iki maždaug 8 % pregabalino pagal kompozicijos masę.

4. Kompozicija pagal bet kurį iš 1–3 punktų, kur kvapioji medžiaga yra mielių ekstraktas, hidrolizuotos mielės arba etilo maltolis.

5. Kompozicija pagal 4 punktą, kur kvapioji medžiaga yra etilo maltolis.

6. Kompozicija pagal bet kurį iš 1–5 punktų, kur konservantas yra benzenkarboksirūgšties druska.

7. Kompozicija pagal 6 punktą, kur konservantas yra natrio benzoatas.

8. Kompozicija pagal bet kurį iš 1–7 punktų, kurioje nėra kitos buferinės medžiagos, išskyrus patį pregabaliną.

9. Kompozicija pagal bet kurį iš 1–8 punktų, kuri apima:
(i) pregabaliną kaip veikliąją medžiagą, kurio koncentracija yra ne mažesnė kaip 35 mg/ml, pageidautina ne mažesnė kaip 40 mg/ml, labiau pageidautina ne mažesnė kaip 45 mg/ml;
(ii) etilo maltolį;
(iii) natrio benzoatą; ir
(iv) vandenį;
kur kompozicijos pH yra nuo maždaug 3,0 iki maždaug 4,4, pageidautina nuo maždaug 3,1 iki maždaug 4,3, labiau pageidautina nuo maždaug 3,2 iki maždaug 4,2, dar labiau pageidautina nuo maždaug 3,5 iki maždaug 4,0.

10. Kompozicija pagal bet kurį iš 1–8 punktų, kuri apima:
(i) 3,5–15 % pregabalino pagal kompozicijos masę;
(ii) 0,002–1 % kvapiosios medžiagos pagal kompozicijos masę;
(iii) 0,01–1 % konservanto pagal kompozicijos masę; ir
(iv) 75–96,5 % sterilaus vandens pagal kompozicijos masę;
kur kompozicijos pH yra nuo maždaug 3,0 iki maždaug 4,4, pageidautina nuo maždaug 3,1 iki maždaug 4,3, labiau pageidautina nuo maždaug 3,2 iki maždaug 4,2, dar labiau pageidautina nuo maždaug 3,5 iki maždaug 4,0.

11. Kompozicija pagal bet kurį iš 1–8 punktų, kuri apima:
(i) 3,5–15 % pregabalino pagal kompozicijos masę;
(ii) 0,001–0,05 % etilo maltolio pagal kompozicijos masę;
(iii) 0,05–0,5 % benzenkarboksirūgšties druskos pagal kompozicijos masę; ir
(iv) 85–96,5 % sterilaus vandens pagal kompozicijos masę,
kur kompozicijos pH yra nuo maždaug 3,0 iki maždaug 4,4, pageidautina nuo maždaug 3,1 iki maždaug 4,3, labiau pageidautina nuo maždaug 3,2 iki maždaug 4,2, dar labiau pageidautina nuo maždaug 3,5 iki maždaug 4,0.

12. Kompozicija, apimanti pregabaliną kaip veikliąją medžiagą pagal bet kurį iš 1–11 punktų, skirta naudoti gyvūnų augintinių, ypač kačių, su transportavimu ir veterinarijos vizitais susijusiam nerimui ir baimei gydyti arba jų profilaktikai.

13. Vaistinis rinkinys, apimantis:
a) skystą farmacinę kompoziciją, pritaikytą vartojimui per burną, apimančią pregabaliną kaip veikliąją medžiagą, b) pakuotę, skirtą minėtai kompozicijai talpinti, ir c) nurodymus minėtos kompozicijos skyrimui gyvūnui augintiniui, ypač katei, su transportavimu ir veterinarijos vizitais susijusiam nerimui ir baimei gydyti arba jų profilaktikai; kur kompozicija yra tokia, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1–11 punktų.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 31/232*** (2006.01)
A61K 31/366 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(11) **3750536**

(13) T

(96) 20189112.4

(96) 2019-04-22

(97) 2020-12-16

(97) 2025-12-31

(30) 201862735670 P, 2018-09-24, US
201862735680 P, 2018-09-24, US
201862758387 P, 2018-11-09, US
201962813888 P, 2019-03-05, US
201962818514 P, 2019-03-14, US

(72) SONI, Paresh, US

(73) Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited, Dublin 2, D02 DK18, IE

(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių rizikos subjekto organizme sumažinimo būdai
Apibrėžties punktai: 3, brėžiniai: 0.

(57) 1. Farmacinė kompozicija, apimanti ikosapento etilą, skirta panaudoti taikant antro arba tolesnio širdies ir kraujagyslių sistemos būklių, pasirinktų iš grupės, kurią sudaro širdies ir kraujagyslių mirtis, miokardo infarktas, insultas, vainikinių arterijų revaskuliarizacija ir nestabili krūtinės angina, rizikos sumažinimo būdą, subjektui, gydomam statinais, ir kurio pradinis trigliceridų kiekis yra nuo 135 mg/dl iki 500 mg/dl, kur būdas apima įvedimą subjektui 4 g ikosapento etilo per dieną, kai subjektas turi:
i) diabetą ir mažiausiai vieną papildomą širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnį be nustatytos širdies ir kraujagyslių ligos, kur mažiausiai vienas papildomas rizikos veiksnys yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro: (a) vyriška lytis mažiausiai 55 metų amžiaus arba moteriška lytis mažiausiai 65 metų amžiaus, (b) rūko cigaretes arba metė rūkyti cigaretes per tris mėnesius iki kompozicijos vartojimo, (c) sistolinis kraujospūdis yra mažiausiai 140 mmHg arba diastolinis kraujospūdis yra mažiausiai 90 mmHg, (d) vartoja vaistus nuo hipertenzijos, (e) vyriška lytis, kur DTL cholesterolio lygis yra 40 mg/dl arba mažesnis, arba moteriška lytis,

kur DTL cholesterolio lygis yra 40 mg/dl arba mažesnis, (f) hsCRP lygis yra didesnis negu 3 mg/l, (g) kreatinino klirensas yra nuo 30 ml/min. iki 60 ml/min., (h) serga neproliferacine retinopatija, (i) preproliferacine retinopatija, (j) proliferacine retinopatija, (k) makulopatija, (l) pažengusi diabetinė akių liga arba fotokoaguliacijos anamnezė, (m) mikro- arba makroalbuminurija ir (n) besimptomis čiurnos ir žasto indeksas, mažesnis negu 0,9, arba
ii) nustatytą širdies ir kraujagyslių ligą.

2. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur farmacinė kompozicija apima mažiausiai 96 masės % visų farmacinėje kompozicijoje esančių riebalų rūgščių, ikosapento etilo.

3. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur subjektas kasdien vartoja 4 kapsules, kurių kiekvienoje yra 1 g farmacinės kompozicijos.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 31/405*** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/451 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(11) **4308114**

(13) T

(96) 22716203.9

(96) 2022-03-17

(97) 2024-01-24

(97) 2026-02-11

(86) PCT/EP2022/057007

(86) 2022-03-17

(87) WO 2022/195017

(87) 2022-09-22

(30) 21163292, 2021-03-17, EP
21217382, 2021-12-23, EP

(72) ALLEGRETTI, Marcello, IT
ARAMINI, Andrea, IT
AMENDOLA, Piergiorgio, IT
BRANDOLINI, Laura, IT
CESTA, Maria Candida, IT
SIRICO, Anna, IT

(73) Dompé farmaceutici SpA, 20122 Milano, IT

(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) C5aR1 inhibitoriai, skirti padidėjusio jautrumo reakcijoms taksanams gydyti
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.

(57) 1. C5aR1 inhibitorius, skirtas panaudoti taikant asmeniui profilaktiką arba gydymą padidėjusio jautrumo reakcijos (PJR) taksanui.

2. C5aR1 inhibitorius, skirtas panaudoti pagal 1 punktą, kur minėtas taksanas yra pasirinktas iš paklitakselio, N*ab*™-paklitakselio, docetakselio ir kabazitakselio.

3. C5aR1 inhibitorius, skirtas panaudoti pagal 1 arba 2 punktą, kur minėtas C5aR1 inhibitorius yra skirtas panaudoti taikant minėtam asmeniui profilaktiką padidėjusio jautrumo reakcijos taksanui, ir inhibitorius yra įvedamas vieną arba daugiau kartų prieš kiekvieną minėto taksano vartojimą.

4. C5aR1 inhibitorius, skirtas panaudoti pagal 3 punktą, kur minėtas C5aR1 inhibitorius yra įvedamas vieną arba daugiau kartų nuo 30 minučių iki 24 valandų prieš taksano įvedamą asmeniui.

5. C5aR1 inhibitorius, skirtas panaudoti pagal 3 arba 4 punktą, kur minėtas asmuo yra vėžiu sergantis pacientas, kuriam anksčiau buvo pasireiškęs HSR epizodas taksanui, odos dūrio mėginys, skirtas jautrumui minėtam taksanui nustatyti, buvo teigiamas ir (arba) yra sirgęs atopija.

6. C5aR1 inhibitorius, skirtas panaudoti pagal 3–5 punktus, kur jis yra įvedamas derinyje su vienu arba daugiau kortikosteroidų ir (arba) antihistamininių vaistų.

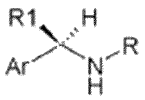
7. C5aR1 inhibitorius, skirtas panaudoti pagal 1 arba 2 punktą, kur minėtas C5aR1 inhibitorius yra skirtas panaudoti taikant minėtam asmeniui intensyvų gydymą padidėjusio jautrumo reakcijos taksanui, ir inhibitorius yra įvedamas padidėjusio jautrumo reakcijos simptomų pradžioje.

8. C5aR1 inhibitorius, skirtas panaudoti pagal 1–7 punktus, kur minėtas C5aR1 inhibitorius yra pasirinktas iš C5aR1 konkurencinių antagonistų, anti-C5aR1 antikūnų, galinčių blokuoti C5a rišimosi prie receptoriaus vietas, ir C5aR1 nekonkurencinių alosterinių inhibitorių.

9. C5aR1 inhibitorius, skirtas panaudoti pagal 1–8 punktus, kuris yra C5aR1 antagonistai, pasirinkti iš grupės, kurią sudaro:
- (2R,3S)-2-[4-(ciklopentilamino)fenil]-1-(2-fluor-6-metilbenzoil)-N-[4-metil-3-(trifluormetil)fenil] piperidin-3-karboksamidas (Avacopan, Vynpenta®);
- N-acetil-L-fenilalanil-L-ornitil-L-prolil-3-cikloheksil-D-alanil-L-triptofil-L-arginin-N-5.2-C-1.6-laktamas (PMX-53);
- acetilintas fenilalanin-[ornitil-prolin-(D)cikloheksilalanin-triptofil-arginin];
- L-alanil-L-seril-glicil-L-alanil-L-prolil-L-alanil-L-prolil-glicil-L-prolil-L-alanil-glicil-L-prolil-L-leucil-L-arginil-L-prolil-L-metionil-L-fenilalaninas;
- N,N-bis(1,3-benzodioksol-5-ilmetil)-N-(1-butil-2,4-difenil-1H-imidazol-5-ilmetil)aminas;
- N-[2-(4-chlorfenil)etil]-N-(1,4-dioksaspiro[4.5]dec-8-il)-2-izobutilbenzamidas;
- N-[2-(4-chlorfenil)etil]-N-(4-hidroksicikloheksil)-1-benzotiofen-3-karboksamidas;
- N-[2-(4-chlorfenil)etil]-N-(4-hidroksicikloheksil)naftalen-1-karboksamidas;
- 2-(2-etil-6-metilfenil)-4-metoksi-N-(5-metoksi-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-5-aminas;
- 2-(2,6-dietilfenil)-N-etil-4-metoksi-N-(1-naftil)-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-5-aminas;
- N-[2,6-dioksoheksahidropirimidin-4(S)-ilkarbonil]-L-fenilalanil-L-ornitil-L-prolil-5-metil-L-norleucil-4- fluor-L-fenilalanil-L-fenilalaninamidas (JPE-1375; JSM-1375);
- N-(3-fenilpropionil)-L-ornitil-L-prolil-3-cikloheksil-D-alanil-L-triptofil-L-argininas N-5.1-C-1.5-laktamas (PMX-205);
- N,N'-bis(4-amino-2-metilchinolin-6-il)karbamidas (NSC12155);
- N-[4-(dimetilamino)benzil]-N-(4-izopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-karboksamido hidrochloridas (W54011);
- L-fenilalanil-L-ornitil-L-prolil-3-cikloheksil-D-alanil-L-triptofil-L-argininas N-5.2-C-1.6-ciklinis peptidas;
- (4aR, 16aS)-6, 18-dihidroksi-23(S)-[2(S)-hidroksi-2-[2(R)-hidroksi-6(R)-metil-5(R)-[2(S)-metilbutil]tetrahidro-2H-piran-2-il]propionamido]-22(S)-izopropil-7(S),19(R)- dimetildokozahidro-13H,22H-dipiridazino [6,1-f:6',1'-o][1,4,7,10,13,16] oksapentaazaciklononadecin-5,7,11,17,20,24-heksanonas (L-156602).

10. C5aR1 inhibitorius, skirtas panaudoti pagal 1–8 punktus, kuris yra anti-C5aR1 antikūnas, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro:
- avdoralimabas (IPH-5401)
- MOR-044254;
- NOX-D20;
- anti-C5aR1ab-C5-SiRNA;
- m20/70 mIgG2a.1;
- 3C5;
- 7F3.

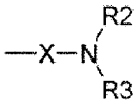
11. C5aR1 inhibitorius, skirtas panaudoti pagal 1–8 punktus, kuris yra nekonkurencinis alosterinis inhibitorius, pasirinktas iš
- (*2R*)-2-[3-(furan-2-karbonil)fenil]-*N*-[4-(trifluormetil)-1,3-tiazol-2-il]propenamido (DF2427); ir
- junginio, kurio bendroji formulė (I)



(I)

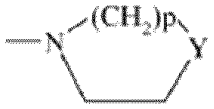
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur
i) R yra pasirinktas iš:
- 2 -tiazolilo arba 2-oksazolilo, nepakeisto arba pakeisto grupe, pasirinkta iš metilo, tret -butilo arba trifluormetilo grupės;
- C(Ra)=N-W, kur W yra linijinis arba šakotas C_1-C_4 alkilas,
- CORa, SORa, SO_2Ra, PORa, PO_2Ra, kur
Ra yra pasirinktas iš
- C_1-C_5-alkilo, C_3-C_6-cikloalkilo, C_2-C_5-alkenilo, nepakeisto arba pakeisto fenilo su grupe, pasirinkta iš halogeno, C_1-C_4-alkilo, C_1-C_4-alkoksilo, halogen-C_1-C_4-alkoksilo, hidroksilo, C_1-C_4-aciloksigrupės, fenoksigrupės, cianogrupės, nitrogrupės, amino;

- heteroarilo grupės, pasirinktos iš piridino, pirimidino, pirolo, tiofeno, furano, indolo, tiazolo, oksazolo, toks heteroarilas yra nepakeistas arba pakeistas grupe, pasirinkta iš halogeno, C_1-C_4-alkilo, C_1-C_4-alkoksilo, halogen-C_1-C_4-alkoksilo, hidroksilo, C_1-C_4-aciloksigrupės, fenoksigrupės, cianogrupės, nitrogrupės, amino;
- α arba β karboksialkilo liekanos, susidedančios iš tiesaus arba šakoto C_1-C_6-alkilo, C_3-C_6-cikloalkilo, C_2-C_6-alkenilo, C_1-C_6-fenilalkilo, pasirinktinai pakeisto papildoma karboksi (COOH) grupe;
- ω-aminoalkilamino grupės, kurios formulė (II):



(II)

kur minėtoje formulėje (II)
X yra:
- linijinis arba šakotas C_1-C_6 alkilenas, C_4-C_6 alkenilenas, C_4-C6 alkinilenas, pasirinktinai pakeistas: a) CO_2R4 grupe, kur R4 reiškia vandenilį arba linijinę arba šakotą C_1-C_6 alkilo grupę arba linijinę arba šakotą C_2-C_6 alkenilo grupę, arba b) CONHR5 grupe, kur R5 reiškia vandenilį, linijinę arba šakotą C_2-C_6 alkilo arba OR4 grupę, R4 yra apibrėžiamas kaip nurodyta aukščiau;
- $(CH_2)_m$-B-$(CH_2)_n$, grupė, pasirinktinai pakeista CO_2R4 arba CONHR5 grupe, kaip nurodyta aukščiau, kur) B yra deguonies arba sieros atomas, arba azoto atomas, pasirinktinai pakeistas C_1-C_4 alkilo grupe, m yra nulis arba sveikas skaičius nuo 2 iki 3, ir n yra sveikas skaičius nuo 2 iki 3, arba b) B yra CO, SO arba CONH grupė, m yra sveikas skaičius nuo 1 iki 3, ir n yra sveikas skaičius nuo 2 iki 3;
R2 ir R3 nepriklausomai yra vandenilis, linijinis arba šakotas C_1-C_6 alkilas, pasirinktinai pertrauktas deguonies arba sieros atomu, C_3-C_7 cikloalkilo, C_3-C_6 alkenilo, C_3-C_6-alkinilo, aril-C_1-C_3-alkilo, hidroksi-C_2-C_3-alkilo grupė; arba
R2 ir R3 kartu su N atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja 3-7 narių nitrogen heterociklinį žiedą su azotu, kurio formulė (III)



(III)

kur
Y reiškia:
- viengubą jungtį, CH_2, O, S arba N-R6 grupę, kur R6 reiškia vandenilį, C_1-C_4 alkilą, C_1-C_4 acilą, nepakeistą arba pakeistą fenilą su grupe, pasirinkta iš halogeno, C_1-C_4-alkilo, C_1-C_4-alkoksilo, hidroksilo, C_1-C_4-aciloksigrupės, fenoksigrupės, cianogrupės, nitrogrupės, amino,
ir p reiškia sveiką skaičių nuo 0 iki 3;
- liekaną, kurios formulė SO_2R7, kur R7 yra C_1-C_6-alkilas, C_3-C_6-cikloalkilas, C_2-C_6-alkenilas, arilas ir heteroarilas;
arba
minėtoje formulėje (II)
X kartu su azoto atomu, prie kurio jis yra prijungtas ir su R2 grupe, suformuoja 3-7 narių heterociklinį, monciklinį arba policiklinį žieda, kurio sudėtyje yra azotas, ir R3 reiškia vandenilį, C_1-C_4 alkilą, C_1-C_4 acilą, nepakeistą arba pakeistą fenilą su grupe, pasirinkta iš halogeno, C_1-C_4-alkilo, C_1-C_4-alkoksilo, hidroksilo, C_1-C_4-aciloksigrupės, fenoksigrupės, cianogrupės, nitrogrupės, amino;
ii) R1 yra linijinis arba šakotas C_1-C_5 alkilas, C_3-C_5 cikloalkilas;
iii) Ar yra
- fenilo grupė nepakeista arba pakeista viena arba daugiau grupių, nepriklausomai pasirinktų iš halogeno, C_1-C_4-alkilo, C_1-C_4-alkoksilo, hidroksilo, C_1-C_4-aciloksigrupės, fenoksigrupės, cianogrupės, nitrogrupės, amino, C_1-C_4-acilamino, halogen-C_1-C_3-alkilo, halogen-C_1-C_3-alkoksilo, benzoilo, heteroarilo karbonilo, heteroarilo, linijinio arba šakoto C_1-C_8-alkansulfonato, linijinių arba šakotų C_1-C_8-alkansulfonamidų, linijinio arba šakoto C_1-C_8 alkilo sulfonilmetilo; arba
- heteroarilo žiedas, pasirinktas iš piridino, pirolo, tiofeno, furano, indolo,
iš aukščiau išvardytų junginių ypač pageidaujami junginiai, kurių yra minėta formulė (I), arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur
R yra pasirinktas iš:
- 2-tiazolilo arba 2-oksazolilo, nepakeisto arba pakeisto grupe, pasirinkta iš metilo, tret-butilo arba trifluormetilo grupe;
- C(Ra)=N-W, kur W yra linijinis arba šakotas C_1-C_4 alkilas,
- CORa, SORa arba SO_2Ra,
kur Ra yra apibrėžiamas kaip nurodyta aukščiau; ir
Ar yra pasirinktas iš:
3'-benzoilfenilo, 3'-(4-chlor-benzoil)-fenilo, 3'-(4-metil-benzoil)-fenilo, 3'-acetilfenilo, 3'-propionil-fenilo, 3'-izobutanoil-fenilo, 4'-izobutil-fenilo, 4'-trifluormetansulfoniloksi-fenilo, 4'-benzensulfoniloksi-fenilo, 4'-trifluormetansulfonilamino-fenilo, 4'-benzensulfonilamino-fenilo, 4'-benzensulfonilmetil-fenilo,

4’-acetoksifenilo, 4’-propioniloksi-fenilo, 4’-benzoiloksi-fenilo, 4’-acetilamino-fenilo, 4’-propionilamino-fenilo, 4’-benzoilamino-fenilo, 3’-(furan-2-karbonil)-fenilo, 3’-(benzofuran-2-karbonil)-fenilo, 3’-(tiofen-2-karbonil)-fenilo, 3’-(piridin-2-karbonil)-fenilo, 3’-(tiazol-2-karbonil)-fenilo, 3’-(oksazol-2-karbonil)-fenilo, 3’-(2-furil)-fenilo, 3’-(2-oksazolil)-fenilo, 3’-(3-izoksazolil)-fenilo, 3’-(2-benzoksazolil)-fenilo, 3’-(3-benzoizoksazolil)-fenilo, 3’-(2-tiazolil)-fenilo, 3’-(2-piridil)-fenilo, 3’-(2-tiofenil)-fenilo;
aba Ar yra heteroarilo žiedas, pasirinktas iš piridino, pirolo, tiofeno, furano arba indolo.

12. C5aR1 inhibitorius, skirtas panaudoti pagal 1–8 punktus, kur minėtas junginys yra pasirinktas iš:
- (2R)-2-[3-(furan-2-karbonil)fenil]-N-[4-(trifluormetil)-1,3-tiazol-2-il]propenamido (DF2427);
- 4-{(1R)-1-[(fenilsulfonil)amino]etil}fenil trifluormetansulfonato;
- N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]benzensulfonamido;
- 4-{(1R)-1-[(piridin-3-ilsulfonil)amino]etil}feniltrifluormetansulfonato;
- N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]metansulfonamido;
- N-{(1R)-1-[3-(2-furoil)fenil]etil}tiofen-2-sulfonamido;
- N-{(1R)-1-[3-(2-furoil)fenil]etil}metansulfonamido;
- 4-{(1R)-1-[(tien-2-ilsulfonil)amino]etil}fenil trifluormetansulfonato;
- N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]tiofen-2-sulfonamido;
- N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]-3-pirolidin-1-ilpropan-1-sulfonamido;
- metilo 5-({[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]amino}sulfonil)-2-furoato;
- 5-({[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]amino}sulfonil)-2-furankarboksirūgšties;
- 4-{(1R)-2-metil-1-[(metilsulfonil)amino]propil}feniltrifluormetansulfonato;
- N-((1R)-1-{4-[1-metil-1-(fenilsulfonil)etil]fenil}etil)metansulfonamido;
- 4-[(1R)-1-(izobutirilamino)etil]feniltrifluormetansulfonato;
- 4-{[(1 R)-1-(piridin-3-ilkarbonil)amino]etil]}feniltrifluormetansulfonato;
- N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]benzamido;
- N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]-2-furamido;
- N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]ciklobutankarboksamido;
- N-[(1R)-1-(4-trifluormetansulfoniloksi)feniletil]-4-piperidin-1-ilo butanamido (DF2593Y) ;
- 4-{(1R)-1-[(4-pirolidin-1-ilbutanoil)amino]etil]}fenil trifluormetansulfonato;
- 3-{(1R)-1-[4-(4-trifluormetil-1,3-tiazol-2-il)amino]etil}fenil) (fenil)metanono;
- R(-)-2-[(4’-trifluormetansulfoniloksi)fenil]-N-[3-(N’-pirolidinil)propil] propionamido (DF2297X) arba jo chlorido druskos (DF2297A); ir
- 5-[(1R)-1-(4-{[4-(trifluormetil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etil]tetrazol-2-ido (DF3966Y) arba jo natrio druskos (DF3966A).

13. Farmacinė kompozicija, apimanti C5aR1 inhibitorių pagal 1–12 punktus, ir mažiausiai vieną inertišką farmaciniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą, skirta panaudoti taikant asmeniui profilaktiką arba gydymą padidėjusio jautrumo reakcijos (PJR) taksanui.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 31/443*** (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(11) **4346818**
(13) T
(96) 22741050.3
(96) 2022-06-03
(97) 2024-04-10
(97) 2025-12-03
(86) PCT/US2022/032253
(86) 2022-06-03
(87) WO 2022/256708
(87) 2022-12-08
(30) 202163196933 P, 2021-06-04, US
202163196937 P, 2021-06-04, US
202163285197 P, 2021-12-02, US
202163285201 P, 2021-12-02, US
(72) KARKARE, Radhika, US
CHU, Cathy, US
CIRINCIONE, Brenda, US
CORRELL, Darin J., US

DELFF, Philip Kaj Harder, US
DINEHART, Kirk Raymond, US
BENITO GALLO, Paloma, US
HAY, Tanya Louise, US
JIANG, Licong, US
JONES, James B., US
MCCARTY, Katie L., US
METZLER, Catherine P., US
MILLER, Jonathan M., US
PETERSON, Mark C., US
ROOPWANI, Rahul, US
STAROPOLI, John F., US

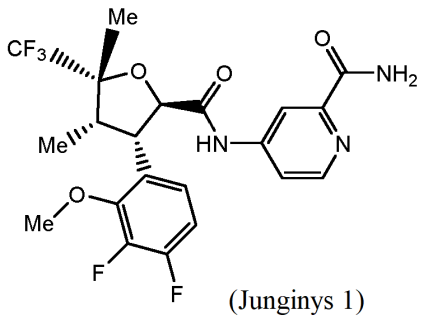
(73) Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, MA 02210, US

(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Kietos formos ir dozavimo režimai, apimantys (2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4- difluor-2-metoksi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluormetil) tetrahidrofuran-2- karbonil]amino]piridin-2-karboksamidą

Apibrėžties punktai: 18, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys 1:



(Junginys 1)

arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti taikant subjektui skausmo gydymo arba jo stiprumo mažinimo būdą, apimantį junginio 1 arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos įvedimą subjektui kiekiu nuo 10 mg iki 300 mg per dieną, pasirinktinai kiekiu nuo 20 mg iki 200 mg per dieną.

2. Junginys 1 arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal 1 punktą, kur junginys 1 arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska yra įvedami kiekiu nuo 10 mg iki 300 mg pirmąją dieną, pasirinktinai kiekiu nuo 20 mg iki 200 mg pirmąją dieną, pasirinktinai kiekiu nuo 20 mg iki 30 mg pirmąją dieną, pasirinktinai kiekiu nuo 60 mg iki 90 mg pirmąją dieną, pasirinktinai kiekiu nuo 100 mg iki 150 mg pirmąją dieną, pasirinktinai kiekiu nuo 5 mg iki 200 mg per dieną po pirmosios dienos.

3. Junginys 1 arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1–2 punktų, kur junginys 1 arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska yra įvedami dviem dozėmis per dieną arba yra įvedami pirmąja doze ir vėlesne doze pirmąją dieną, kur pirmoji dozė yra didesnė už vėlesnę dozę, pasirinktinai, kur vėlesnė dozė yra įvedama praėjus 12 valandų po pirmosios dozės, pasirinktinai, kur pirmoji dozė yra nuo 20 mg iki 100 mg, pasirinktinai, kur pirmoji dozė lygi 20 mg arba pasirinktinai, kur pirmoji dozė lygi 60 mg, arba kur pirmoji dozė lygi 100 mg.

4. Junginys 1 arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal 3 punktą, kur vėlesnė dozė yra nuo 10 mg iki 100 mg, arba kur vėlesnė dozė yra nuo 10 mg iki 50 mg, arba kur vėlesnė dozė lygi 10 mg, arba kur vėlesnė dozė lygi 30 mg, arba kur vėlesnė dozė lygi 50 mg.

5. Junginys 1 arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 2–4 punktų, kur junginys 1 arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska yra įvedami dviem dozėmis per dieną po pirmosios dienos arba dviem dozėmis nuo 10 mg iki 50 mg per dieną po pirmosios dienos, arba dviem dozėmis po 10 mg per dieną po pirmosios dienos, arba dviem dozėmis po 30 mg per dieną po pirmosios dienos, arba dviem dozėmis po 50 mg per dieną po pirmosios dienos, pasirinktinai, kur tarp kiekvienos iš dviejų dozių vartojimo daroma 12 valandų pertrauka.

6. Junginys 1 arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal 1 punktą, kur:
(i) junginys 1 arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska yra įvedami pirmąja 100 mg doze, ir vėlesnė 50 mg dozė įvedama praėjus 12 valandų po pirmosios dozės, ir vėliau 50 mg dozė kas 12 valandų; arba
(ii) junginys 1 arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska yra įvedami kas 12 valandų 50 mg doze.

7. Junginys 1 arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal 1 punktą, kur junginys 1 arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska yra įvedami viena doze per dieną.

8. Junginys 1 arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal 7 punktą, kur junginys 1 arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska yra įvedami vieną kartą per dieną 70 mg doze.

9. Junginys 1 arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1–8 punktų, kur:
(i) junginys 1 arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska yra įvedami mažiausiai 1 savaitę arba mažiausiai 6 savaites, arba mažiausiai dvi dienas ir (arba)
(ii) junginys 1 arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska yra įvedami per burną arba į veną ir (arba)
(iii) (a) skausmas apima lėtinį skausmą, žarnyno skausmą, neuropatinį skausmą, pasirinktinai poherpetinę neuralgiją, smulkiųjų skaidulų neuropatiją, idiopatinę smulkiųjų skaidulų neuropatiją, diabetinę neuropatiją arba diabetinę periferinę neuropatiją; raumenų ir skeleto skausmą, pasirinktinai osteoartrito skausmą, ūminį skausmą, pasirinktinai ūminį pooperacinį skausmą, uždegiminį skausmą, vėžio skausmą, idiopatinį skausmą, pooperacinį skausmą, pasirinktinai bunionektomijos skausmą, pilvo plastikos skausmą arba išvaržos pooperacinį skausmą arba visceralinį skausmą, pasirinktinai, kur skausmas yra susijęs su išsėtine skleroze, Šarko-Mari-Tuto sindromu, šlapimo nelaikymu, patologiniu kosuliu arba širdies aritmija, arba (b) junginys 1 arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska yra skirti panaudoti taikant subjektui trišakio nervo neuralgijos, migrenos, gydomos botoksu, kaklo radikulopatijos, pakaušio neuralgijos, pažasties neuropatijos, radialinės neuropatijos, alkūnkaulio neuropatijos, peties pleksopatijos, krūtinės ląstos radikulopatijos, tarpšonkaulinės neuralgijos, juosmens-kryžkaulio radikulopatijos, dubens neuralgijos, išorinių lytinių organų neuralgijos, šlaunies neuropatijos, parestetinės meralgijos, sapeninės neuropatijos, sėdimojo nervo neuropatijos, šeivikaulinio nervo neuropatijos, blauzdikaulio nervo neuropatijos, juosmens-kryžkaulio pleksopatijos, trauminės neuromos, fantominio skausmo arba skausmo po amputacijos, gydymo būdą arba sunkumo sumažinimo būdą; ir (arba)
(iv) prieš įvedant junginį 1 arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską, subjekto jaučiamas pradinis skausmo balas pagal 11 balų skaitmeninę skausmo vertinimo skalę buvo įvertintas mažiausiai 4, arba prieš įvedant junginį 1 arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską subjekto jaučiamas pradinis skausmo lygis pagal verbalinę kategorinę vertinimo skalę buvo viduti`nio stiprumo arba stiprus, ir (arba)
(v) būdas apima junginio 1 įvedimą subjektui ne druskos pavidalu, ir (arba)
(vi) subjektas yra gydomas vienu arba daugiau papildomų terapinių agentų, įvedamų kartu su gydymu junginiu arba farmaciniu požiūriu priimtina druska, prieš gydymą arba po jo.

10. Kieta dispersija, apimanti:
(2*R*,3*S*,4*S*,5R)-4-[[3-(3,4-difluor-2-metoksi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluormetil) tetrahidrofuran-2-karbonil]amino]piridin-2-karboksamidą (junginys 1) arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską; ir
mažiausiai vieną polimerą.

11. Kieta dispersija pagal 10 punktą, kur
(i) junginys 1 arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska ir polimeras yra džiovinami kartu `purškiant su tirpikliu, pasirinktinai kur polimeras yra pasirinktas iš: hidroksipropilmetilceliuliozės acetato sukcinato (HPMCAS), polivinilkaprolaktamo-polivinilo acetato-polietileno glikolio įskiepytojo kopolimero ir bet kokio jų derinio, pasirinktinai kur polimeras yra HPMCAS, ir (arba)
(ii) kieta dispersija apima:
nuo 20 masės % iki 50 masės % junginio 1 arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos; ir nuo 50 masės % iki 80 masės % polimero,
pasirinktinai, 25 masės % junginio 1 arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos; ir
pasirinktinai, 75 % polimero ir (arba)
(iii) junginys 1 iš esmės yra amorfinis.

12. Farmacinė kompozicija, apimanti kietą dispersiją pagal bet kurį vieną iš 10–11 punktų, pasirinktinai, kur farmacinė kompozicija yra tabletė.

13. Farmacinė kompozicija pagal 12 punktą, kur
(i) farmacinė kompozicija apima nuo 40 iki 60 masės % purškiant išdžiovintos dispersijos, apimančios junginį 1 arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską, nuo 35 iki 55 masės % mažiausiai vieno užpildo, nuo 1 iki 6 masės % mažiausiai vienos dezintegruojančios medžiagos ir nuo 0,5 iki 2 masės % mažiausiai vieno lubrikanto, pasirinktinai, kur užpildas yra pasirinktas iš mikrokristalinės celiuliozės, laktozės monohidrato, manitolio ir bet kokio jų derinio;
pasirinktinai, kur dezintegruojanti medžiaga yra pasirinkta iš kroskarmeliozės natrio druskos, krospovidono ir bet kokio jų derinio;
pasirinktinai, kur lubrikantas yra pasirinktas iš: natrio stearilo fumarato, magnio stearato ir bet kokio jų derinio;
pasirinktinai, kur užpildas apima mikrokristalinę celiuliozę ir laktozės monohidratą, ir dezintegruojanti medžiaga apima kroskarmeliozės natrio druską, ir kur lubrikantas apima natrio stearilo fumaratą, arba
(ii) farmacinė kompozicija papildomai apima mažiausiai vieną užpildą, mažiausiai vieną lubrikantą ir mažiausiai vieną dezintegruojančią medžiagą.

14. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį vieną iš 12–13 punktų, kur farmacinė kompozicija apima nuo 1 iki 50 mg, pasirinktinai 10 mg arba 50 mg, junginio 1 arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos.

15. Farmacinė kompozicija pagal 12 punktą, kur farmacinė kompozicija apima:
a) nuo 47,5 iki 52,5 masės % purškiant išdžiovintos junginio 1 dispersijos;
b) nuo 42,5 iki 47,5 masės % mikrokristalinės celiuliozės;
c) nuo 2,5 iki 3,5 masės % kroskarmeliozės natrio druskos ir
d) nuo 0,75 iki 1,25 masės % magnio stearato.

16. Farmacinė kompozicija pagal 15 punktą, kur farmacinė kompozicija yra tabletė, apimanti:
a) 200 mg purškiant išdžiovintos dispersijos, apimančios 25 masės % junginio 1 ir 75 masės % HPMCAS;
b) 184 mg mikrokristalinės celiuliozės;
c) 12 mg kroskarmeliozės natrio druskos; ir
d) 4 mg magnio stearato.

17. Junginys 1 arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1–9 punktų, kur junginio 1 arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos įvedimas subjektui apima farmacinės kompozicijos pagal bet kurį iš 12–16 punktų įvedimą.

18. Junginys 1 arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal 1 punktą, kur junginys 1 arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska pirmąją dieną yra įvedami kiekiu nuo 50 mg iki 150 mg, arba kur junginys 1 arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska pirmąją dieną yra įvedami kiekiu nuo 20 mg iki 100 mg.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 31/445*** (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
(11) **4324522**
(13) T
(96) 23219949.7
(96) 2018-05-30
(97) 2024-02-21
(97) 2025-12-10
(30) 201762512458 P, 2017-05-30, US
201862626953 P, 2018-02-06, US
(72) Castelli, Jeff, US
(73) Amicus Therapeutics, Inc., Philadelphia, PA 19104, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Fabri liga sergančių pacientų, turinčių inkstų funkcijos sutrikimą, gydymo būdai
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.
(57) 1. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti Fabri ligos gydymo būde pacientui, kur pacientui nustatyta HEK tyrimui tinkama α-galaktozidazės A mutacija ir kur mutacija yra pasirinkta iš grupės, kurią sudaro R4M/Y207S, F18C, M42I, F69L, G85N, L106F, V199A ir D313Y/G411D.

2. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal 1 punktą, kur mutacija yra pasirinkta iš grupės, kurią sudaro F18C, F69L ir L106F.

3. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal 1 arba 2 punktą, kur pacientas yra pacientas, sergantis Fabri liga.

4. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, kur pacientui pasireiškia inkstų funkcijos sutrikimas.

5. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų, kur būdas apima veiksmingo migalastato arba jo druskos kiekio skyrimą pacientui kas antrą dieną, kur veiksmingas kiekis yra nuo apie 100 mg iki apie 150 mg laisvosios bazės ekvivalento (FBE).

6. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal 5 punktą, kur veiksmingas kiekis yra apie 123 mg FBE, arba apie 123 mg migalastato laisvosios bazės, arba apie 150 mg migalastato hidrochlorido.

7. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal bet kurį iš 1, 2 ir 6 punktų, kur pacientas yra pacientas, kuriam diagnozuota Fabri liga ir kuriam pasireiškia inkstų funkcijos sutrikimas, kur būdas apima veiksmingo migalastato arba jo druskos kiekio skyrimą pacientui kas antrą dieną, kur veiksmingas kiekis yra nuo apie 100 mg iki apie 150 mg FBE, ir kur migalastatas arba jo druska yra kietoji vaisto forma.

8. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal bet kurį iš 1 - 7 punktų, kur migalastatas arba jo druska skiriami per burną.

9. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal bet kurį iš 1–8 punktų, kur migalastatas arba jo druska skiriami mažiausiai 28 dienas arba mažiausiai 6 mėnesius, arba mažiausiai 12 mėnesių.

10. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal bet kurį iš 1–9 punktų, kur migalastato arba jo druskos skyrimas yra veiksmingas didinant α-galaktozidazės A (α-Gal A) aktyvumą paciente.

11. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal 10 punktą, kur α-Gal A aktyvumas yra baltųjų kraujo kūnelių (WBC) α-Gal A aktyvumas.

12. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal bet kurį iš 1–11 punktų, kur migalastato arba jo druskos skyrimas veiksmingai sumažina kairiojo skilvelio masės indeksą (LVMi) pacientui.

13. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal bet kurį iš 1 - 12 punktų, kur migalastato arba jo druskos skyrimas veiksmingai stabilizuoja paciento plazmos globotriaozilsfingoziną (lizo-Gb_3).

14. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal bet kurį iš 1 - 13 punktų, kur migalastato arba jo druskos skyrimas veiksmingai stabilizuoja paciento inkstų funkciją.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 31/445*** (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
(11) **4327869**
(13) T
(96) 23219933.1
(96) 2018-05-30
(97) 2024-02-28
(97) 2025-12-10
(30) 201762512458 P, 2017-05-30, US
201862626953 P, 2018-02-06, US
(72) Castelli, Jeff, US
(73) Amicus Therapeutics, Inc., Philadelphia, PA 19104, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Fabri liga sergančių pacientų, turinčių inkstų funkcijos sutrikimą, gydymo būdai
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.
(57) 1. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti Fabri ligos gydymo būde pacientui, kur pacientui nustatyta HEK tyrimui tinkama α-galaktozidazės A mutacija ir kur mutacija yra E87D arba Y152H.

2. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal 1 punktą, kur mutacija yra E87D.

3. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal 1 arba 2 punktą, kur pacientas yra pacientas, kuriam diagnozuota Fabri liga.

4. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal bet kurį iš 1–3 punktų, kur pacientui pasireiškia inkstų funkcijos sutrikimas.

5. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal bet kurį iš 1–4 punktų, kur būdas apima veiksmingo migalastato arba jo druskos kiekio skyrimą pacientui kas antrą dieną, kur veiksmingas kiekis yra nuo apie 100 mg iki apie 150 mg laisvosios bazės ekvivalento (FBE).

6. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal 5 punktą, kur veiksmingas kiekis yra apie 123 mg FBE, arba apie 123 mg migalastato laisvosios bazės, arba apie 150 mg migalastato hidrochlorido.

7. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal bet kurį iš 1, 2 ir 6 punktų, kur pacientas yra pacientas, kuriam diagnozuota Fabri liga ir kuriam pasireiškia inkstų funkcijos sutrikimas, kur būdas apima veiksmingo migalastato arba jo druskos kiekio skyrimą pacientui kas antrą dieną, kur veiksmingas kiekis yra nuo apie 100 mg iki apie 150 mg FBE, ir kur migalastatas arba jo druska yra kietoji vaisto forma.

8. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal bet kurį iš 1 - 7 punktų, kur migalastatas arba jo druska skiriami vartoti per burną.

9. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal bet kurį iš 1–8 punktų, kur migalastatas arba jo druska skiriami mažiausiai 28 dienas arba mažiausiai 6 mėnesius, arba mažiausiai 12 mėnesių.

10. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal bet kurį iš 1–9 punktų, kur migalastato arba jo druskos skyrimas veiksmingai padidina α-galaktozidazės A (α-Gal A) aktyvumą pacientui.

11. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal 10 punktą, kai α-Gal A aktyvumas yra baltųjų kraujo kūnelių (WBC) α-Gal A aktyvumas.

12. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal bet kurį iš 1–11 punktų, kur migalastato arba jo druskos skyrimas veiksmingai sumažina kairiojo skilvelio masės indeksą (LVMi).

13. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal bet kurį iš 1–12 punktų, kur migalastato arba jo druskos skyrimas veiksmingai stabilizuoja paciento plazmos globotriaozilsfingoziną (lizo-Gb3).

14. Migalastatas arba jo druska, skirti naudoti pagal bet kurį iš 1–13 punktų, kur migalastato arba jo druskos skyrimas veiksmingai stabilizuoja paciento inkstų funkciją.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 31/541*** (2006.01)
C07D 279/00 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 201/00 (2006.01)

(11) **4121058**

(13) T

(96) 21718283.1

(96) 2021-03-17

(97) 2023-01-25

(97) 2026-02-18

(86) PCT/US2021/022652

(86) 2021-03-17

(87) WO 2021/188606

(87) 2021-09-23

(30) PCT/CN2020/080359, 2020-03-20, WO

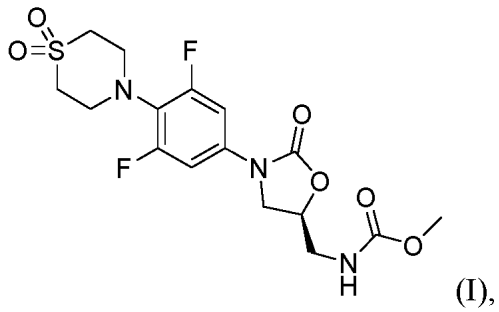
(72) CROWLEY, Brendan M., US
NANTERMET, Philippe, US
OLSEN, David B., US
SUZUKI, Takao, CN
YANG, Lihu, US
YOU, Lanying, CN

(73) Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, New Jersey 07065, US

(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Oksazolidinono junginys ir jo panaudojimas kaip priešbakterinio agento
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.

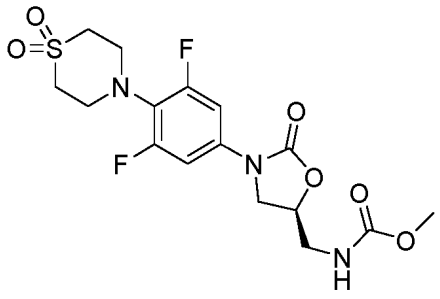
(57) 1. Junginys, kurio formulė I:



(I),

arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

2. Junginys pagal 1 punktą, kurio formulė I:



(I).

3. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį arba druską pagal 1 arba 2 punktą ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

4. Junginys arba druska pagal 1 arba 2 punktą, skirti panaudoti taikant bakterinės infekcijos gydymo būdą.

5. Farmacinė kompozicija pagal 3 punktą, skirta panaudoti taikant bakterinės infekcijos gydymo būdą.

6. Junginys arba druska, skirti panaudoti pagal 4 punktą, arba kompozicija, skirta panaudoti pagal 5 punktą, kur bakterinę infekciją sukelia *Mycobacterium tuberculosis*.

7. Junginys arba druska, skirti panaudoti pagal 4 arba 6 punktą, arba farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal 5 punktą, kur junginys arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, arba farmacinė kompozicija yra įvedami peroraliniu būdu, parenteraliai arba vietiškai.

8. Junginys, druska arba kompozicija, skirti panaudoti pagal 6 punktą, kur *M. tuberculosis* yra vaistams atspari mikobakterijų padermė.

9. Junginys arba druska, skirti panaudoti pagal 4 punktą, kur būdas papildomai apima antrojo terapinio agento, skirto *M. tuberculosis* gydymui, įvedimo pakopą.

10. Junginys arba druska, skirti panaudoti pagal 9 punktą, kur antrasis terapinis agentas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš: etambutolio, pirazinamido, izoniazido, levofloksacino, moksifloksacino, gatifloksacino, ofloksacino, kanamicino, amikacino, kapreomicino, streptomicino, etionamido, protionamido, cikloserino, terididono, para-aminosalicilo rūgšties, klofazimino, klaritromicino, amoksicilino-klavulanato, pretomanido, bedakvilino, GSK 3036656, gepotidacino, tiacetazono, meropenemo-klavulanato, TBA-7371 (dekaprenilfosforil-β-D-ribozės 2'-oksidazės (DprE1) inhibitoriaus), OPC-167832 iš „Otsuka Pharmaceutical“, „Telacebec“ (Q203) iš „Qurient Co., Ltd“ ir tioridazino.

11. Junginys arba druska pagal 1 arba 2 punktą, skirti panaudoti kaip vaistas.

12. Derinys, apimantis junginį arba druską pagal bet kurį vieną iš 1 arba 2 punktų ir vieną arba daugiau papildomų terapinių agentų.

13. Derinys pagal 12 punktą, kur vienas arba daugiau terapinių agentų yra pasirinkti iš amikacino, aminosalicilo rūgšties, kapreomicino, cikloserino, etambutolio, etionamido, izoniazido, kanamicino, pirazinamido, rifampino, rifapentino, rifabutino, streptomicino, klaritromicino, azitromicino, ofloksacino, ciprofloksacino, moksifloksacino ir gatifloksacino.

---

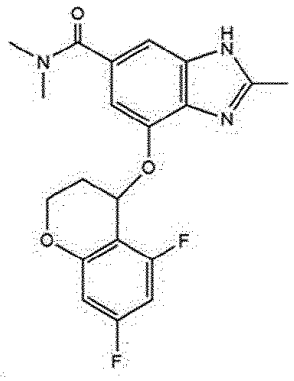
(51) Int. Cl. ***A61K 31/4184*** (2006.01)
A61K 31/43 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(11) **3843723**
(13) T
(96) 19855537.7
(96) 2019-08-28
(97) 2021-07-07
(97) 2026-01-07
(86) PCT/KR2019/011017

(86) 2019-08-28
(87) WO 2020/045992
(87) 2020-03-05
(30) 20180102250, 2018-08-29, KR
(72) KIM, Bong Tae, KR
KIM, Dongkyu, KR
KIM, Eun Ji, KR
LEE, Ji Won, KR
OH, Kyeongmin, KR
KIM, Ahrong, KR
SONG, Geun Seog, KR
RYU, Shin-Young, KR
KIM, Eun Kyung, KR
SHIN, Naree, KR
KANG, Hyun Ji, KR
KIM, Jae Min, KR
PARK, Yu-Gyeong, KR
JEONG, Haneul, KR
(73) HK inno.N Corporation, Seoul 04551, KR
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Kompozicija, skirta išnaikinti *Helicobacter pylori*
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.

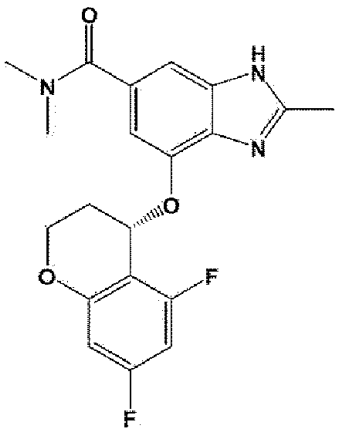
(57) 1. Farmacinė kompozicija, skirta išnaikinti *Helicobacter pylori*, apimanti junginį, pavaizduotą toliau pateikta formule 1, jo optinius izomerus arba farmaciniu požiūriu priimtinas jo druskas; amoksiciliną arba farmaciniu požiūriu priimtinas jo druskas; ir klaritromiciną arba farmaciniu požiūriu priimtinas jo druskas kaip veikliąją sudedamąją dalį:

[Formulė 1]



2. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal 1 punktą, kur junginys, pavaizduotas formule 1, yra junginys, pavaizduotas šia formule 2:

[Formulė 2]



3. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal 1 punktą, kur kompozicija apima nuo 10 mg iki 500 mg junginio, pavaizduoto formule 1, arba farmaciniu požiūriu priimtinų jo druskų, nuo 100 mg iki 4 g amoksicilino arba farmaciniu požiūriu priimtinų jo druskų ir nuo 50 mg iki 3 g klaritromicino arba farmaciniu požiūriu priimtinų jo druskų.

4. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal 1 punktą, kur farmacinė kompozicija padidina skrandžio pH vertę iki 5 arba daugiau per tris valandas po jos vartojimo.

5. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal 1 punktą, kur farmacinė kompozicija išnaikina antibiotikams atsparią *Helicobacter pylori*, pageidautina, kur antibiotikams atspari *Helicobacter pylori* yra atspari amoksicilinui arba klaritromicinui.

6. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal 1 punktą, kur farmacinė kompozicija yra skiriama *Helicobacter pylori* užsikrėtusiems subjektams.

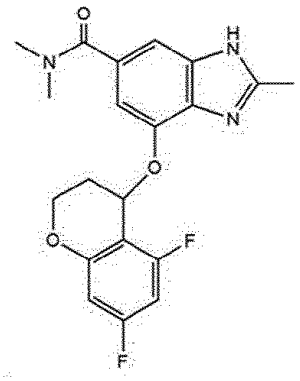
7. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal 6 punktą, kur *Helicobacter pylori* yra antibiotikams atspari *Helicobacter pylori*.

8. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal 7 punktą, kur antibiotikams atspari *Helicobacter pylori* yra atspari amoksicilinui arba klaritromicinui.

9. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal 1 punktą, kur farmacinė kompozicija yra geriamojo vartojimo tipo.

10. Derinys, apimantis junginį, pavaizduotą toliau pateikta formule 1, jo optinius izomerus arba farmaciniu požiūriu priimtinas jo druskas; amoksiciliną arba farmaciniu požiūriu priimtinas jo druskas; ir klaritromiciną arba farmaciniu požiūriu priimtinas jo druskas:

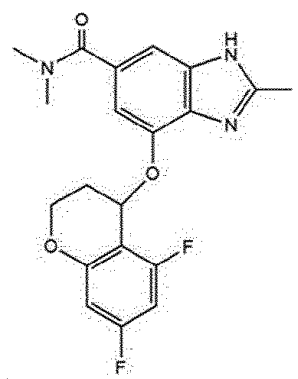
[Formulė 1]



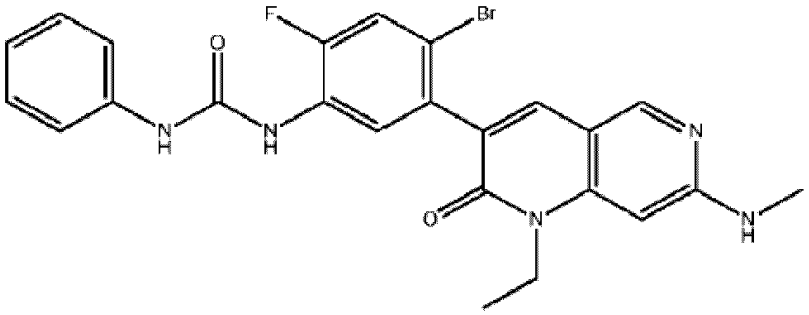
11. Derinys pagal 10 punktą, kur derinys yra skirtas *Helicobacter pylori* išnaikinimui.

12. Rinkinys, apimantis *Helicobacter pylori* išnaikinimui skirtą derinį, apimantį junginį, pavaizduotą toliau pateikta formule 1, jo optinius izomerus arba farmaciniu požiūriu priimtinas jo druskas; amoksiciliną arba farmaciniu požiūriu priimtinas jo druskas; ir klaritromiciną arba farmaciniu požiūriu priimtinas jo druskas:

[Formulė 1]



(51) Int. Cl. ***A61K 31/4375*** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(11) **4013412**
(13) T
(96) 20761089.0
(96) 2020-08-12
(97) 2022-06-22
(97) 2026-01-28
(86) PCT/US2020/045876
(86) 2020-08-12
(87) WO 2021/030405
(87) 2021-02-18
(30) 201962885797 P, 2019-08-12, US
201962904198 P, 2019-09-23, US
201962926281 P, 2019-10-25, US
201962936018 P, 2019-11-15, US
202062968927 P, 2020-01-31, US
202062968945 P, 2020-01-31, US
202063023921 P, 2020-05-13, US
202063023936 P, 2020-05-13, US
(72) SOTO, Rodrigo Ruiz, US
ROSEN, Oliver, US
PITMAN, Jama, US
(73) Deciphera Pharmaceuticals, LLC, Waltham, MA 02451, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Ripretinibas, skirtas virškinamojo trakto stromos navikų gydymui
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, kurio struktūra:



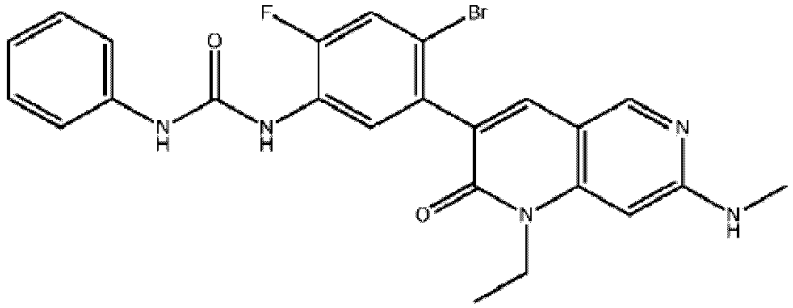
skirtas panaudoti taikant pacientui, sergančiam išplitusiu virškinamojo trakto stromos naviku, gydymo būdą, kur paciento navikas progresavo, arba pacientas jo netoleravo, po ankstesnio pirmos eilės imatinibo vartojimo ir kur:
(i) tuo atveju, jei pacientui peroraliniu būdų įvedama 150 mg junginio vieną arba du kartus per dieną, ir pacientui pasireiškia 2 laipsnio nepageidaujamas poveikis, dozės vartojimas nutraukiamas trumpiausiai 7 dienoms, ir kur tuo atveju, jei nepageidaujamas poveikis sumažėja iki 1 laipsnio arba pradinio lygio, dozės vartojimas vėl atnaujinamas tuo pačiu arba sumažintu lygiu, arba
(ii) tuo atveju, jei pacientui peroraliniu būdų įvedama 150 mg junginio vieną arba du kartus per dieną, ir pacientui pasireiškia 3 laipsnio nepageidaujamas poveikis, dozės vartojimas nutraukiamas trumpiausiai 7 dienoms ir ilgiausiai iki 28 dienų, ir kur tuo atveju, jei nepageidaujamas poveikis sumažėja iki 1 laipsnio arba pradinio lygio, dozės vartojimas vėl atnaujinamas sumažintu lygiu.

2. Junginys, skirtas panaudoti pagal 1 punktą, kur:
(i) pacientas anksčiau buvo gydytas tik pirmos eilės terapija imatinibu, pasirinktinai, kur pacientui anksčiau nebuvo taikytas antros eilės terapija sunitinibu ir (arba) trečios eilės terapija regorafenibu; ir (arba)
(ii) pacientas turėjo nemazginį naviko pažeidimą, kurio išilginės ašies skersmuo yra didesnis arba lygus 1,0 cm, arba didesnis arba lygus dvigubam išilginės ašies pjūvio storiui, 21 dienos laikotarpiu iki pirmosios junginio dozės; ir (arba)
(iii) junginio įvedimas vyksta 42 dienų ciklu, apimančiu kasdienį junginio įvedimą be sunitinibo vartojimo, pasirinktinai, kur po trumpiausiai vieno 42 dienų ciklo pacientas išgyvena be ligos progresavimo, kaip buvo išmatuota naudojant mRECIST v1.1, ir (arba) paciento išgyvenamumas be ligos progresavimo yra reikšmingai ilgesnis, lyginant su antros eilės kasdieniu 50 mg sunitinibo vartojimu keturias savaites, po to dvi

savaites be kasdienio 42 dienų ciklo įvedimo, kur paciento navikas progresavo nuo ankstesnio pirmos eilės imatinibo įvedimo, arba pacientas jo netoleravo.

3. Junginys, skirtas panaudoti pagal 1 arba 2 punktą, kur navikas turi:
(i) KIT 9 egzono mutaciją, PDGFRA 18 egzono mutaciją, PDGFRA 12 egzono mutaciją arba PDGFRA 18 egzono aktyvavimo kilpos mutaciją, pavyzdžiui, KIT 9 egzono mutaciją, pasirinktinai, kur mutacija yra PDGFRA D842V mutacija; ir (arba)
(ii) navikas turi imatinibui atsparią mutaciją, pasirinktą iš grupės, kurią sudaro KIT 17 egzono aktyvavimo kilpos mutacija, KIT 18 egzono aktyvavimo kilpos mutacija, KIT 13 egzono mutacija, KIT 14 egzono mutacija, KIT 18 egzono mutacija, PDGFRA 12 egzono mutacija, PDGFRA 14 egzono mutacija, PDGRFA 15 egzono mutacija ir PDGFRA 18 egzono aktyvavimo kilpos mutacija, pasirinktinai, kur imatinibui atspari mutacija yra PDGFRA D842V mutacija ir (arba) navikas turi imatinibui atsparią mutaciją, pasirinktą iš grupės, kurią sudaro KIT 13 arba 14 egzono mutacija, PDGFRA 14 arba 15 egzono mutacija, KIT 17 arba 18 aktyvavimo kilpos mutacija ir PDGFRA 18 aktyvavimo kilpos mutacija.

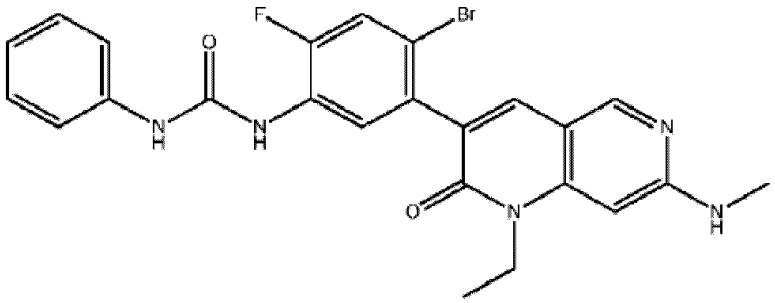
4. Junginys, kurio struktūra yra:



skirtas panaudoti taikant pacientui, sergančiam išplitusiu virškinamojo trakto stromos naviku, gydymo būdą, kur paciento navikas progresavo, arba pacientas jo netoleravo, po ankstesnio pirmos eilės imatinibo įvedimo, antros eilės sunitinibo įvedimo ir trečios eilės regorafenibo įvedimo, arba kur pacientui yra dokumentuotas netoleravimas vienam arba daugiau iš šių vaistų, imatinibo, sunitinibo ir (arba) regorafenibo, ir kur:
(i) tuo atveju, jei pacientui peroraliniu būdų įvedama 150 mg junginio per dieną, ir pacientui pasireiškia 2 laipsnio nepageidaujamas poveikis, dozės vartojimas nutraukiamas trumpiausiai 7 dienoms, ir kur tuo atveju, jei nepageidaujamas poveikis sumažėja iki 1 laipsnio arba pradinio lygio, dozės vartojimas vėl atnaujinamas tuo pačiu arba sumažintu lygiu, arba
(ii) tuo atveju, jei pacientui peroraliniu būdų įvedama 150 mg junginio per dieną, ir pacientui pasireiškia 3 laipsnio nepageidaujamas poveikis, dozės vartojimas nutraukiamas trumpiausiai 7 dienoms ir ilgiausiai iki 28 dienų, ir kur tuo atveju, jei nepageidaujamas poveikis sumažėja iki 1 laipsnio arba pradinio lygio, dozės vartojimas vėl atnaujinamas sumažintu lygiu.

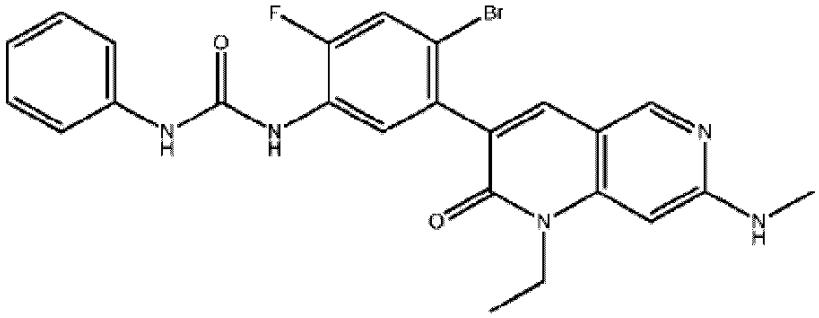
5. Junginys, skirtas panaudoti pagal 4 punktą, kur:
(i) pacientui įvedama 150 mg junginio vieną kartą per dieną; ir (arba)
(ii) pacientas 21 dienos laikotarpiu iki pirmosios junginio dozės turi mažiausiai vieną išmatuojamą naviko pažeidimą pagal modifikuotą RECIST 1.1 versiją; ir (arba)
(iii) pacientas turėjo nemazginį naviko pažeidimą, kurio išilginės ašies skersmuo yra didesnis arba lygus 1,0 cm, arba didesnis arba lygus dvigubam išilginės ašies pjūvio storiui, 21 dienos laikotarpiu iki pirmosios junginio dozės; ir (arba)
(iv) navikas turi KIT egzono 9 mutaciją, PDGFRA egzono 18 mutaciją, PDGFRA egzono 12 mutaciją arba PDGFRA egzono 18 aktyvavimo kilpos mutaciją, pasirinktinai, kur mutacija yra PDGFRA D842V mutacija; ir (arba)
(v) navikas turi imatinibui atsparią, sunitinibui atsparią ir (arba) regorafenibui atsparią mutaciją, pasirinktą iš grupės, kurią sudaro KIT 17 egzono aktyvavimo kilpos mutacija, KIT 18 egzono aktyvavimo kilpos mutacija, KIT 13 egzono mutacija, KIT 14 egzono mutacija, KIT 18 egzono mutacija, PDGFRA 12 egzono mutacija, PDGFRA 14 egzono mutacija, PDGRFA 15 egzono mutacija ir PDGFRA 18 egzono aktyvavimo kilpos mutacija, pasirinktinai, kur atspari mutacija yra PDGFRA D842V mutacija, ir (arba) kur navikas turi vaistui atsparią mutaciją, pasirinktą iš grupės, kurią sudaro KIT 13 arba 14 egzono mutacija, PDGFRA 14 arba 15 egzono mutacija, KIT 17 arba 18 aktyvavimo kilpos mutacija ir PDGFRA 18 aktyvavimo kilpos mutacija; ir (arba)
(vi) navike yra vaistui atspari KIT 17 egzono mutacija; ir (arba)
(vii) junginio įvedimas vyksta 42 dienų ciklu, apimančiu kasdienį junginio įvedimą be sunitinibo vartojimo, pasirinktinai, kur po trumpiausiai vieno 42 dienų ciklo pacientas išgyvena be ligos progresavimo, kaip buvo išmatuota naudojant mRECIST v1.1; ir (arba)
(viii) pacientas išgyvena trumpiausiai 5 arba 6 mėnesius be ligos progresavimo, lyginant su placebu, po trumpiausiai 4 savaičių kasdienio junginio vartojimo.

6. Junginys, kurio struktūra yra:



skirtas panaudoti taikant pacientui, sergančiam išplitusiu virškinamojo trakto stromos naviku, gydymo būdą, kur pacientas prieš junginio įvedimą anksčiau vartojo mažiausiai du tirozino kinazės inhibitorius, pasirinktinai, kur pacientas anksčiau vartojo du atskirus tirozino kinazės inhibitorius, kiekvieną parinktą iš grupės, kurią sudaro imatinibas, sunitinibas, regorafenibas, lapatinibas, gefitinibas, erlotinibas, vatalanibas, krenolanibas ir farmaciniu požiūriu priimtinos jų druskos, ir kur:
(i) tuo atveju, jei pacientui peroraliniu būdų įvedama 150 mg junginio vieną kartą per dieną arba kasdien po vieną arba daugiau tablečių, kurių kiekviena apima junginį, pvz., tabletės, kurių kiekviena apima nuo 50 mg iki 100 mg junginio, pavyzdžiui, kur pacientas vieną kartą per dieną vartoja tris tabletes, kurių kiekviena apima po 50 mg junginio, ir pacientui pasireiškia 2 laipsnio nepageidaujamas poveikis, dozės vartojimas nutraukiamas trumpiausiai 7 dienoms, ir kur tuo atveju, jei nepageidaujamas poveikis sumažėja iki 1 laipsnio arba pradinio lygio, dozės vartojimas vėl atnaujinamas tuo pačiu arba sumažintu lygiu; arba
(ii) tuo atveju, jei pacientui peroraliniu būdų įvedama 150 mg junginio vieną kartą per dieną arba kasdien po vieną arba daugiau tablečių, kurių kiekviena apima junginį, pvz., tabletės, kurių kiekviena apima nuo 50 mg iki 100 mg junginio, pavyzdžiui, kur pacientas vieną kartą per dieną vartoja tris tabletes, kurių kiekviena apima po 50 mg junginio, ir pacientui pasireiškia 3 laipsnio nepageidaujamas poveikis, dozės vartojimas nutraukiamas trumpiausiai 7 dienoms ir ilgiausiai iki 28 dienų, ir kur tuo atveju, jei nepageidaujamas poveikis sumažėja iki 1 laipsnio arba pradinio lygio, dozės vartojimas vėl atnaujinamas sumažintu lygiu.

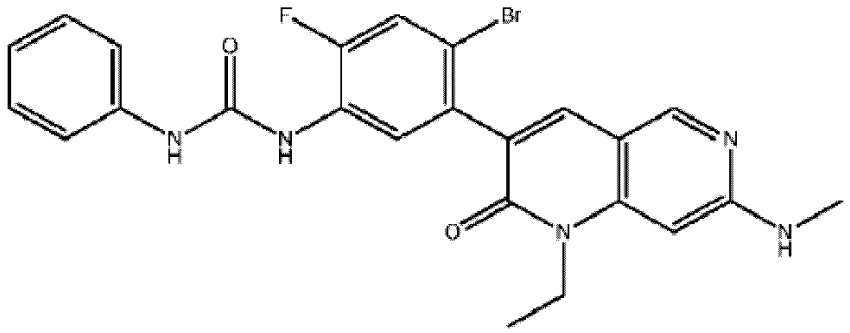
7. Junginys, kurio struktūra yra:



skirtas panaudoti taikant pacientui, sergančiam išplitusiu virškinamojo trakto stromos naviku, gydymo būdą, kur pacientas prieš junginio įvedimą vartojo mažiausiai du tirozino kinazės inhibitorius, ir kur:
(i) tuo atveju, jei pacientui peroraliniu būdų įvedama 150 mg junginio vieną kartą per dieną, ir pacientui pasireiškia 2 laipsnio nepageidaujamas poveikis, dozės vartojimas nutraukiamas trumpiausiai 7 dienoms ir, jei nepageidaujamas poveikis sumažėja iki 1 laipsnio arba pradinio lygio, dozė atnaujinama tuo pačiu arba sumažintu lygiu, arba
(ii) tuo atveju, jei pacientui peroraliniu būdų įvedama 150 mg junginio vieną kartą per dieną, ir pacientui pasireiškia 3 laipsnio nepageidaujamas poveikis, dozės vartojimas nutraukiamas trumpiausiai 7 dienoms ir ilgiausiai iki 28 dienų, ir kur tuo atveju, jei nepageidaujamas poveikis sumažėja iki 1 laipsnio arba pradinio lygio, dozės vartojimas vėl atnaujinamas sumažintu lygiu.

8. Junginys, skirtas panaudoti pagal 7 punktą, kur:
(i) po trumpiausiai 4 savaičių kasdienio junginio vartojimo pacientas išgyvena trumpiausiai 5 mėnesius be ligos progresavimo, kaip buvo išmatuota naudojant mRECIST v1.1; ir (arba)
(ii) 150 mg junginio vieną kartą per dieną įvedimas pacientui peroraliniu būdų apima, įvedimą pacientui trijų tablečių, kurių kiekviena apima 50 mg junginio; ir (arba)
(iii) pacientas anksčiau vartojo du atskirus tirozino kinazės inhibitorius, kurių kiekvienas yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro imatinibas, sunitinibas, regorafenibas, lapatinibas, gefitinibas, erlotinibas, vatalanibas, krenolanibas ir farmaciniu požiūriu priimtinos jų druskos; ir (arba)
(iv) pacientas anksčiau vartojo du atskirus tirozino kinazės inhibitorius, kurių kiekvienas yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro imatinibas, sunitinibas, regorafenibas.

9. Junginys, kurio struktūra yra:



skirtas panaudoti taikant būdą, skirtą pasiekti trumpiausiai 5 mėnesių išgyvenamumą be ligos progresavimo, kaip buvo nustatyta naudojant mRECIST v1.1, pacientui, sergančiam išplitusiu virškinamojo trakto stromos naviku, kur paciento navikas progresavo, arba pacientas jo netoleravo, po ankstesnio pirmos eilės imatinibo vartojimo, ir kur:

(i) tuo atveju, jei pacientui peroraliniu būdų įvedama 150, 200 arba 300 mg junginio vieną kartą per dieną arba du kartus per dieną trumpiausiai 28 dienas, ir pacientui pasireiškia 2 laipsnio nepageidaujamas poveikis, dozės vartojimas nutraukiamas trumpiausiai 7 dienoms, ir kur tuo atveju, jei nepageidaujamas poveikis sumažėja iki 1 laipsnio arba pradinio lygio, dozės vartojimas vėl atnaujinamas tuo pačiu arba sumažintu lygiu; arba

(ii) tuo atveju, jei pacientui peroraliniu būdų įvedama 150, 200 arba 300 mg junginio vieną kartą per dieną arba du kartus per dieną trumpiausiai 28 dienas, ir pacientui pasireiškia 3 laipsnio nepageidaujamas poveikis, dozės vartojimas nutraukiamas trumpiausiai 7 dienoms ir ilgiausiai iki 28 dienų, ir kur tuo atveju, jei nepageidaujamas poveikis sumažėja iki 1 laipsnio arba pradinio lygio, dozės vartojimas vėl atnaujinamas sumažintu lygiu;

ir pasirinktinai:

(i) kur pacientas anksčiau vartojo mažiausiai du tirozino kinazės inhibitorius; ir (arba)

(ii) apimantis 150 arba 200 mg junginio įvedimą pacientui peroraliniu būdų kasdien arba du kartus per dieną.

10. Junginys, skirtas panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1–9 punktų, kur nepageidaujamas poveikis yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš rankų ir kojų odos reakcijos, hipertenzijos, artralgijos ir mialgijos.

11. Junginys, skirtas panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1–10 punktų, kur, vartojant junginį, pacientui pasireiškia 3 laipsnio delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, ir būdas papildomai apima a) junginio vartojimo sustabdymą trumpiausiai 7 dienoms arba tol, kol pacientui pasireiškia 1 laipsnio arba mažesnis delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, tada pacientui įvedama 100 mg junginio per dieną trumpiausiai 28 dienas.

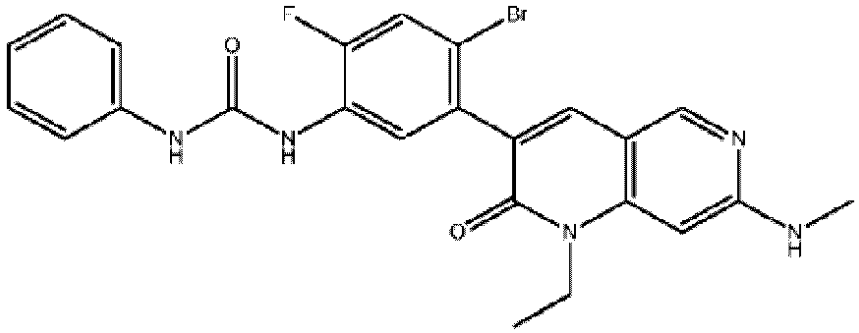
12. Junginys, skirtas panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1–11 punktų, kur, vartojant junginį, pacientui pasireiškia 2 laipsnio delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, ir būdas papildomai apima a) junginio vartojimo sustabdymą trumpiausiai 7 dienoms ir tol, kol pacientui pasireiškia 1 laipsnio arba mažesnis delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, arba lygus pradiniam lygiui; ir arba b) jei pacientas pasveiksta nuo delnų ir padų eritrodizestezijos sindromo per 7 dienas nuo vartojimo sustabdymo, tada pacientui įvedama 150 mg junginio per dieną, arba c) tuo atveju, jei pacientas nepasveiksta nuo delnų ir padų eritrodizestezijos sindromo, pacientui įvedama 100 mg junginio per dieną trumpiausiai 28 dienas.

13. Junginys, skirtas panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1–12 punktų, kur:

(i) pacientui, pavartojus junginį, pasireiškia 3 laipsnio nepageidaujamas poveikis, pasirinktas iš artralgijos arba mialgijos, ir būdas papildomai apima: a) junginio vartojimo sustabdymą, kol pacientui pasireikš 1 laipsnio arba mažesnis nepageidaujamas poveikis, tada pacientui įvedama 100 mg junginio per dieną trumpiausiai 28 dienas, arba

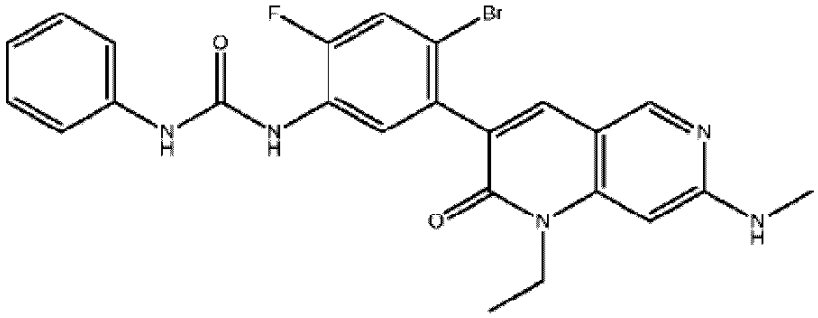
(ii) pacientui, pavartojus junginį, pasireiškia 3 laipsnio hipertenzija, ir būdas papildomai apima junginio vartojimo sustabdymą, kol paciento kraujospūdis bus sureguliuotas, ir hipertenzija gydoma, ir a) kur paciento simptomai išnyksta, pacientui įvedama 150 mg junginio per dieną, arba b) kur paciento kraujospūdis nebuvo sureguliuotas, pacientui įvedama 100 mg junginio per dieną.

14. Junginys, kurio struktūra yra:



skirtas panaudoti taikant pacientui, sergančiam išplitusiu virškinamojo trakto stromos naviku, gydymo būdą, kur pacientui, vartojančiam 150 mg junginio vieną kartą per dieną arba du kartus per dieną, pasireiškia 3 laipsnio delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, ir junginio vartojimas yra sustabdomas trumpiausiai 7 dienoms arba tol, kol pacientui išsivysto 1 laipsnio arba mažesnis delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, bet ne ilgiau kaip 28 dienas, ir tada junginys pacientui yra įvedamas po 100 mg per dieną trumpiausiai 28 dienas.

15. Junginys, kurio struktūra yra:



skirtas panaudoti taikant pacientui, sergančiam išplitusiu virškinamojo trakto stromos naviku, gydymo būdą, kur, vartojant 150 mg junginio vieną kartą per dieną arba du kartus per dieną, pacientui pasireiškia 2 laipsnio delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, ir junginio vartojimas yra sustabdomas trumpiausiai 7 dienoms arba tol, kol pacientui išsivysto 1 laipsnio arba mažesnis delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, arba pasiekiamas pradinis lygis; tada a) jei pacientas pasveiksta nuo delnų ir padų eritrodizestezijos sindromo per 7 dienas nuo vartojimo sustabdymo, tada pacientui įvedama 150 mg junginio per dieną, arba b) jei pacientas nepasveiksta nuo delnų ir padų eritrodizestezijos sindromo, pacientui įvedama 100 mg junginio per dieną trumpiausiai 28 dienas.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 38/17*** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
C07K 14/54 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)

(11) **3762015**
(13) T
(96) 19764856.1
(96) 2019-03-04
(97) 2021-01-13
(97) 2025-12-24
(86) PCT/IB2019/051732
(86) 2019-03-04
(87) WO 2019/171252
(87) 2019-09-12
(30) 201862638624 P, 2018-03-05, US
(72) CHAN, Daphne, US
ADEDOKUN, Omoniyi, US
CHEN, Yang, US
SZAPARY, Philippe, US
(73) Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, US

(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Guselkumabas, skirtas Krono ligai gydyti, su dozavimo režimu
Apibrėžties punktai: 5, brėžiniai: 0.

(57) 1. Antikūnas prieš IL-23, skirtas naudoti Krono ligos gydymo būde pacientui, kur antikūnas yra guselkumabas; kur būdas apima antikūno skyrimą pradine intravenine doze, intravenine doze praėjus 4 savaitėms po pradinio gydymo, intravenine doze praėjus 8 savaitėms po pradinio gydymo ir poodine doze kas 8 savaites po dozės, skiriamos praėjus 8 savaitėms;
ir kur intraveninė dozė yra 200 mg, o poodinė dozė yra 100 mg kas 8 savaites.

2. Antikūnas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur antikūnas yra kompozicijoje, apimančioje 7,9 % (w/v) sacharozės, 4,0 mM histidino, 6,9 mM L-histidino monohidrochlorido monohidrato; 0,053 % (w/v) polisorbato 80 farmacinėje kompozicijoje; kur skiediklis yra standartinės būsenos vanduo.

3. Antikūnas, skirtas naudoti pagal 1 arba 2 punktą, kur būdas papildomai apima vieno ar daugiau papildomų vaistų, naudojamų Krono ligai gydyti, skyrimą pacientui.

4. Antikūnas, skirtas naudoti pagal 3 punktą, kur papildomas vaistas yra pasirinktas iš grupės, sudarytos iš: imunosupresantų, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU), metotreksato (MTX), antikūnų prieš B ląstelių paviršiaus žymenis, CD20 antikūnų, rituksimabo, TNF inhibitorių, kortikosteroidų ir kostimuliacijos modifikatorių.

5. Antikūnas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur pacientas serga vidutinio sunkumo arba sunkia aktyvia Krono liga ir demonstruoja nepakankamą atsaką arba netoleruoja:
A) mažiausiai vienos ankstesnės tradicinės terapijos, pasirinktos iš grupės, sudarytos iš: geriamųjų kortikosteroidų (įskaitant prednizoną, budezonidą ir beklometazono dipropionatą), azatioprino (AZA), 6-merkaptopurino (6-MP) ir metotreksato (MTX); arba
B) mažiausiai vienos ankstesnės biologinės terapijos, pasirinktos iš grupės, sudarytos iš: TNF antagonistų ir vedolizumabo, skirtų Krono ligai gydyti patvirtinta doze.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 39/00*** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(11) **3873512**

(13) T

(96) 19876033.2

(96) 2019-10-23

(97) 2021-09-08

(97) 2026-01-14

(86) PCT/US2019/057569

(86) 2019-10-23

(87) WO 2020/086665

(87) 2020-04-30

(30) 201862751530 P, 2018-10-26, US
201962824539 P, 2019-03-27, US
201962846297 P, 2019-05-10, US

(72) LIU, Yimao, US
HICKS, Stuart, W., US
GUIDI, Cynthia, J., US
KOHLI, Neeraj, US
CHITTENDEN, Thomas, US
LAMBERT, John, US
PAIDHUNGAT, Madan, M., US
SAGERT, Jason, Gary, US
TIPTON, Kimberly, Ann, US
CHAN, Chanty, Mariategue, US
FOX, Ellaine Anne, Mariano, US

(73) ImmunoGen, Inc., North Chicago, IL 60064, US
CytomX Therapeutics, Inc., South San Francisco, CA 94080, US

(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) EpCAM antikūnai, aktyvuojami antikūnai ir imunokonjugatai bei jų panaudojimo būdai
Apibrėžties punktai: 32, brėžiniai: 0.

(57) 1. EpCAM antikūnas arba EpCAM surišantis antikūno fragmentas, kur antikūnas arba antikūno fragmentas apima sunkiosios grandinės CDR1 (VH-CDR1), sunkiosios grandinės CDR2 (VH-CDR2), sunkiosios grandinės CDR3 (VH-CDR3), lengvosios grandinės CDR1 (VL-CDR1), lengvosios grandinės CDR2 (VL-CDR2) ir lengvosios grandinės CDR3 (VL-CDR3), kurių sekos yra pasirinktos iš grupės, kurią sudaro:
(a) SEQ ID Nr. 13–15, 42, 40 ir 41 atitinkamai;
(b) SEQ ID Nr. 13–15 ir 39–41 atitinkamai;
(c) SEQ ID Nr. 13, 26, 15 ir 39–41 atitinkamai; ir
(d) SEQ ID Nr. 13, 26, 15, 42, 40 ir 41 atitinkamai.

2. EpCAM antikūnas arba EpCAM surišantis antikūno fragmentas pagal 1 punktą, kur antikūnas arba antikūno fragmentas apima:
(a) VH-CDR1, apimančią seką NYYIH (SEQ ID Nr. 13);
(b) VH-CDR2, apimančią seką WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID Nr. 14);
(c) VH-CDR3, apimančią seką DGPWFAY (SEQ ID Nr. 15);
(d) VL-CDR1, apimančią seką RSSRSLLHSDGFTYLY (SEQ ID Nr. 42);
(e) VL-CDR2, apimančią seką QTSNLAS (SEQ ID Nr. 40); ir
(f) ir VL-CDR3, apimančią seką AQNLELPNT (SEQ ID Nr. 41).

3. EpCAM antikūnas arba EpCAM surišantis antikūno fragmentas pagal 1 punktą, kur antikūnas arba antikūno fragmentas apima:
(a) VH-CDR1, apimančią seką NYYIH (SEQ ID Nr. 13);
(b) VH-CDR2, apimančią seką WIYPGNVYIQYNEKFKG (SEQ ID Nr. 14);
(c) VH-CDR3, apimančią seką DGPWFAY (SEQ ID Nr. 15);
(d) VL-CDR1, apimančią seką RSSKSLLHSDGFTYLY (SEQ ID Nr. 39);
(e) VL-CDR2, apimančią seką QTSNLAS (SEQ ID Nr. 40); ir
(f) VL-CDR3, apimančią seką AQNLELPNT (SEQ ID Nr. 41).

4. EpCAM antikūnas arba EpCAM surišantis antikūno fragmentas pagal 1 punktą, kur antikūnas arba antikūno fragmentas apima VH ir VL, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:
(a) VH, kurios seka yra mažiausiai 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % arba 100 % identiška SEQ ID Nr. 54, ir VL, kurios seka yra mažiausiai 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % arba 100 % identiška SEQ ID Nr. 89;
(b) VH, kurios seka yra mažiausiai 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % arba 100 % identiška SEQ ID Nr. 54, ir VL, kurios seka yra mažiausiai 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % arba 100 % identiška SEQ ID Nr. 87;
(c) VH, kurios seka yra mažiausiai 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % arba 100 % identiška SEQ ID Nr. 55, ir VL, kurios seka yra mažiausiai 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % arba 100 % identiška SEQ ID Nr. 87;
(d) VH, kurios seka yra mažiausiai 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % arba 100 % identiška SEQ ID Nr. 56, ir VL, kurios seka yra mažiausiai 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % arba 100 % identiška SEQ ID Nr. 88;
(e) VH, kurios seka yra mažiausiai 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % arba 100 % identiška SEQ ID Nr. 55, ir VL, kurios seka yra mažiausiai 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % arba 100 % identiška SEQ ID Nr. 89; ir
(f) VH, kurios seka yra mažiausiai 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % arba 100 % identiška SEQ ID Nr. 56, ir VL, kurios seka yra mažiausiai 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % arba 100 % identiška SEQ ID Nr. 89.

5. EpCAM antikūnas arba EpCAM surišantis antikūno fragmentas pagal 4 punktą, kur antikūnas arba antikūno fragmentas apima VH ir VL, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:
(a) VH, kurios seka yra SEQ ID Nr. 54, ir VL, kurios seka yra SEQ ID Nr. 89;
(b) VH, kurios seka yra SEQ ID Nr. 54, ir VL, kurios seka yra SEQ ID Nr. 87;
(c) VH, kurios seka yra SEQ ID Nr. 55, ir VL, kurios seka yra SEQ ID Nr. 87;
(d) VH, kurios seka yra SEQ ID Nr. 56, ir VL, kurios seka yra SEQ ID Nr. 88;
(e) VH, kurios seka yra SEQ ID Nr. 55, ir VL, kurios seka yra SEQ ID Nr. 89; ir
(f) VH, kurios seka yra SEQ ID Nr. 56, ir VL, kurios seka yra SEQ ID Nr. 89.

6. EpCAM antikūnas arba EpCAM surišantis antikūno fragmentas pagal 1 punktą, kur antikūnas arba antikūno fragmentas apima sunkiąją grandinę ir lengvąją grandinę, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro:
(a) HC, kurios seka yra SEQ ID Nr. 103, ir LC, kurios seka yra SEQ ID Nr. 140;
(b) HC, kurios seka yra SEQ ID Nr. 103, ir LC, kurios seka yra SEQ ID Nr. 138;
(c) HC, kurios seka yra SEQ ID Nr. 105, ir LC, kurios seka yra SEQ ID Nr. 139;
(d) HC, kurios seka yra SEQ ID Nr. 106, ir LC, kurios seka yra SEQ ID Nr. 139;
(e) HC, kurios seka yra SEQ ID Nr. 105, ir LC, kurios seka yra SEQ ID Nr. 140, ir
(f) HC, kurios seka yra SEQ ID Nr. 106, ir LC, kurios seka yra SEQ ID Nr. 140.

7. EpCAM antikūnas arba EpCAM surišantis antikūno fragmentas pagal bet kurį vieną iš 4–6 punktų, kur antikūnas arba antikūno fragmentas prisiriša su K_D verte lygia 3,0 nM arba mažesne tiek prie žmogaus EpCAM, tiek prie krabaėdės makakos EpCAM.

8. Aktyvuojamas antikūnas, apimantis EpCAM antikūną arba EpCAM surišantį fragmentą pagal bet kurį vieną iš 1–7 punktų ir papildomai apimantis:
(a) atskeliamą dalį, prijungtą prie antikūno arba antikūno fragmento, kur atskeliama dalis yra polipeptidas, kuris funkcionuoja kaip proteazės substratas; ir
(b) maskuojanti dalis, prijungta prie antikūno arba antikūno fragmento, kur maskuojanti dalis slopina antikūno arba antikūno fragmento rišimąsi prie EpCAM, kai aktyvuojamas antikūnas yra nesuskaldytos būsenos,
kur aktyvuojamas antikūnas nesuskaldytoje būsenoje turi tokį struktūrinį išsidėstymą nuo N galo iki C galo: (maskuojanti dalis)-(atskeliama dalis)-(antikūnas arba antikūno fragmentas) arba (antikūnas arba antikūno fragmentas)-(atskeliama dalis)-(maskuojanti dalis).

9. Aktyvuojamas antikūnas pagal 8 punktą, kur aktyvuojamas antikūnas papildomai apima vieną arba daugiau jungtukų.

10. Aktyvuojamas antikūnas pagal 8 arba 9 punktą, kur aktyvuojamas antikūnas apima jungtuką tarp maskuojančios dalies ir atskeliamos dalies, tarp atskeliamos dalies ir antikūno arba antikūno fragmento, arba tarp maskuojančios dalies ir atskeliamos dalies ir tarp atskeliamos dalies ir antikūno arba antikūno fragmento.

11. Aktyvuojamas antikūnas pagal 9 arba 10 punktą, kur viena arba daugiau jungtukų yra lankstūs jungtukai.

12. Aktyvuojamas antikūnas pagal 10 punktą, kur jungtukas tarp maskuojančios dalies ir atskeliamos dalies bei jungtukas tarp atskeliamos dalies ir antikūno arba antikūno fragmento yra skirtingi.

13. Aktyvuojamas antikūnas pagal bet kurį vieną iš 8–12 punktų, kur maskuojančios dalies aminorūgščių seka yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 151–157.

14. Aktyvuojamas antikūnas pagal bet kurį vieną iš 8–13 punktų, kur maskuojančios dalies aminorūgščių seka yra SEQ ID Nr. 155.

15. Aktyvuojamas antikūnas pagal bet kurį vieną iš 8–14 punktų, kur atskeliamos dalies aminorūgščių seka yra AVGLLAPPGGLSGRSDNI arba ISSGLLSGRSDNI.

16. Aktyvuojamas antikūnas pagal bet kurį vieną iš 8–14 punktų, kur atskeliamos dalies aminorūgščių seką yra ISSGLLSGRSDNI.

17. Aktyvuojamas antikūnas pagal bet kurį vieną iš 8–12 punktų, kur maskuojančios dalies aminorūgščių seka yra SEQ ID Nr. 155, ir atskeliamos dalies aminorūgščių seka yra AVGLLAPPGGLSGRSDNI arba ISSGLLSGRSDNI.

18. Aktyvuojamas antikūnas pagal 8 punktą, apimantis sunkiąją grandinę, kurios aminorūgščių seka yra SEQ ID Nr. 103 seką, ir LC, kurios seka yra SEQ ID Nr. 179.

19. Diagnostinis reagentas, apimantis EpCAM antikūną arba EpCAM surišantį fragmentą pagal bet kurį vieną iš 1–7 punktų arba aktyvuojamą antikūną pagal bet kurį vieną iš 8–18 punktų, kur antikūnas, antikūno fragmentas arba aktyvuojamas antikūnas yra pažymėtas žyme, pasirinkta iš grupės, kurią sudaro: radioaktyvi žymė, fluoroforas, chromoforas, vaizdinimo agentas ir metalo jonas.

20. Polinukleotidas arba polinukleotidų rinkinys, koduojantis EpCAM antikūną arba EpCAM surišantį fragmentą pagal bet kurį iš 1–7 punktų arba aktyvuojamą antikūną pagal bet kurį vieną iš 8–18 punktų.

21. Vektorius arba vektorių rinkinys, apimantis polinukleotidą pagal 20 punktą.

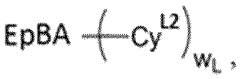
22. Ląstelė-šeimininkė, apimanti polinukleotidą arba polinukleotidų rinkinį pagal 20 punktą arba vektorių pagal 21 punktą.

23. EpCAM antikūno, EpCAM surišančio antikūno fragmento arba aktyvuojamo antikūno pagal bet kurį vieną iš 1–18 punktų gamybos būdas, apimantis:
(a) ląstelės pagal 22 punktą kultivavimą ir
(b) EpCAM antikūno, EpCAM surišančio antikūno fragmento arba EpCAM aktyvuojamo antikūno išskyrimą iš ląstelės arba ląstelių kultūros, pasirinktinai kur ląstelė yra eukariotinė ląstelė.

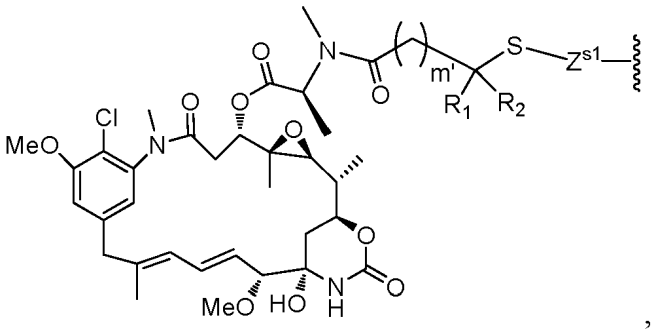
24. Imunokonjugatas, apimantis EpCAM antikūną, EpCAM surišantį fragmentą arba aktyvuojamą antikūną pagal bet kurį vieną iš 1–18 punktų ir citotoksinį agentą, konjuguotą arba kovalentiškai prijungtą prie antikūno,

antigeną surišančio fragmento arba aktyvuojamo antikūno, pasirinktinai, kur citotoksinis agentas yra konjuguotas arba kovalentiškai prijungtas prie EpCAM antikūno, EpCAM surišančio fragmento arba aktyvuojamo antikūno tiesiogiai arba per jungtuką.

25. Imunokonjugatas pagal 24 punktą, kur imunokonjugatas yra pavaizduotas tokia formule:



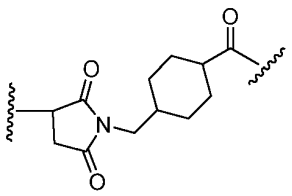
kur:
EpBA yra EpCAM antikūnas, EpCAM surišantis antikūno fragmentas arba aktyvuojamas antikūnas pagal bet kurį vieną iš 1–16 punktų, kuris yra kovalentiškai sujungtas su CyL2 per lizino liekaną;
W_L yra sveikasis skaičius nuo 1 iki 20;
Cy^{L2} yra pavaizduotas tokia formule:



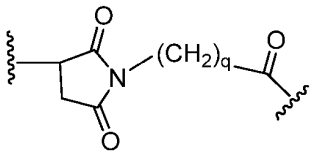
,

m' yra 1 arba 2

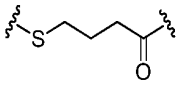
R_1 ir R_2 kiekvienas nepriklausomai yra H arba (C_1-C_3)alkilas; ir
Z^{s1} yra pasirinktas iš bet kurios iš šių formulių:



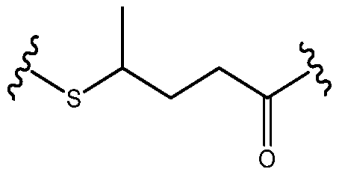
(b1);



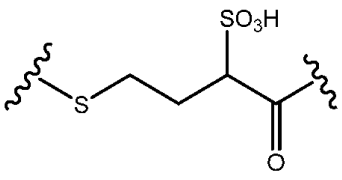
(b2);



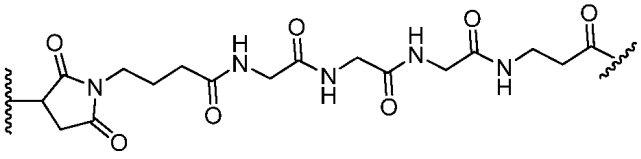
(b3);



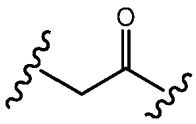
(b4);



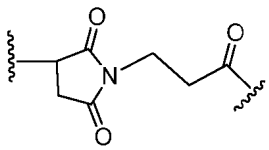
(b5),



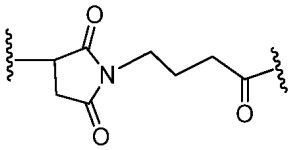
(b6),



(b7);

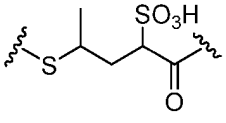


(b8);



(b9),

ir

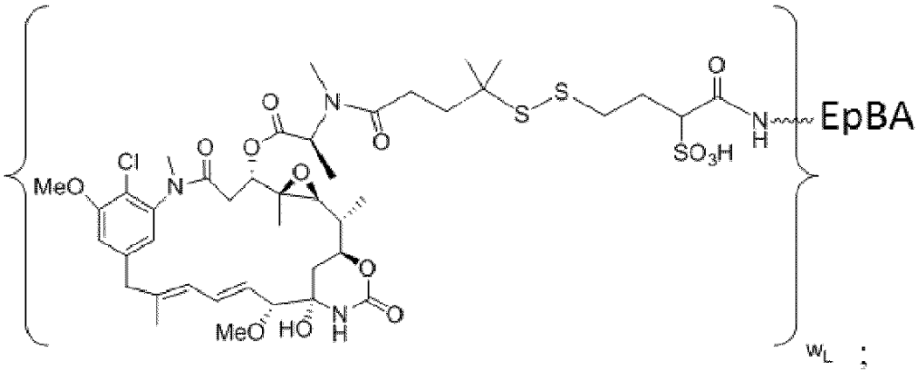


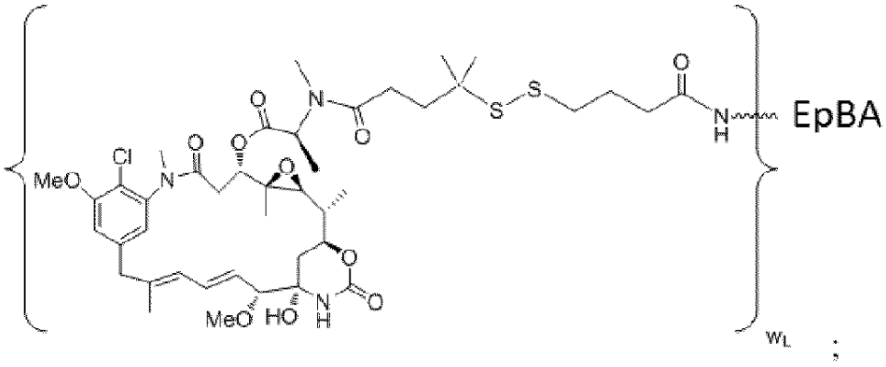
(b10),

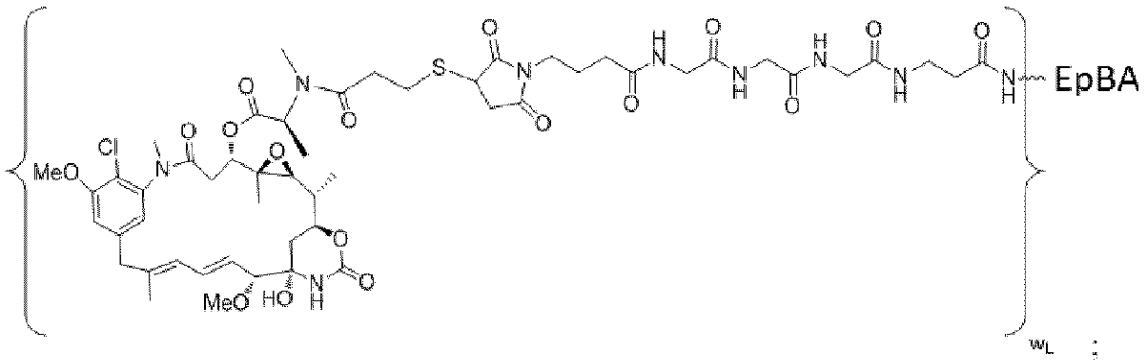
kur q yra sveikas skaičius nuo 1 iki 5.

26. Imunokonjugatas pagal 25 punktą, kur m' yra 1, ir R_1 bei R_2 abu yra H; arba kur m' yra 2, ir R_1 bei R_2 abu yra Me.

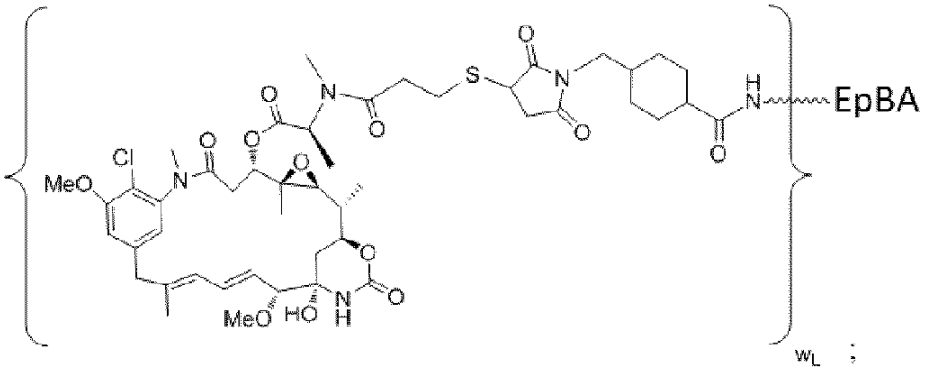
27. Imunokonjugatas pagal 25 punktą, kur imunokonjugatas yra pavaizduotas tokia formule:





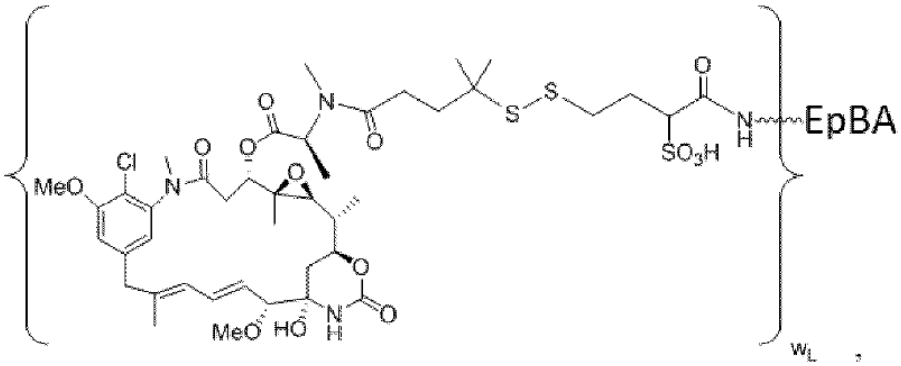


arba



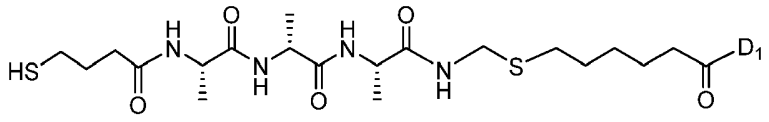
arba farmaciniu požiūriu priimtina jų druska, kur W_L yra sveikas skaičius nuo 1 iki 10.

28. Imunokonjugatas pagal 25 punktą, kur imunokonjugatas yra pavaizduotas tokia formule:



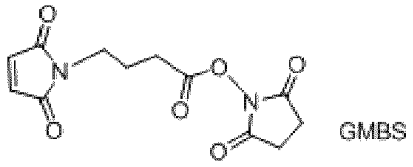
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

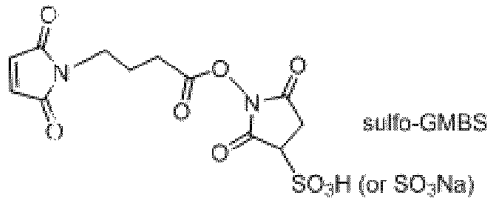
29. Imunokonjugatas pagal 24 punktą, kur EpCAM antikūnas, EpCAM surišantis fragmentas arba aktyvuojamas antikūnas yra sujungtas su maitanzinoidiniu junginiu DM21L (taip pat vadinamu LDL-DM), kurio struktūrinė formulė yra tokia:



(D-2);

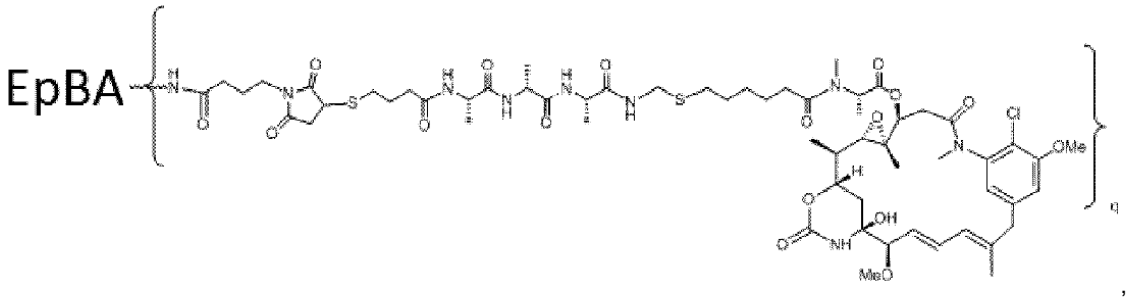
per γ-maleimidbutiro rūgšties N-sukcinimidilo esterį (GMBS) arba N-(γ-maleimidbutriloksi)sulfosukcinimido esterio (sulfo-GMBS arba sGMBS) jungtuką,
pasirinktinai kur:
(i) GMBS ir sulfo-GMBS (arba sGMBS) jungtukai yra pavaizduoti šia formule:





;

ir (arba)
(ii) imunokonjugatas yra pavaizduotas tokia formule:



,

kur:
EpBA prie maitanzinoido junginio yra prijungtas per Lys amino grupę, kur q yra sveikas skaičius nuo 1 iki 10.

30. Farmacinė kompozicija, apimanti EpCAM antikūną, EpCAM surišantį fragmentą arba aktyvuojamą antikūną pagal bet kurį vieną iš 1–18 punktų arba imunokonjugatą pagal bet kurį vieną iš 24–29 punktų ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

31. EpCAM antikūnas arba EpCAM surišantis fragmentas pagal bet kurį vieną iš 1–18 punktų, imunokonjugatas pagal bet kurį vieną iš 24–29 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 30 punktą, skirti panaudoti taikant vėžio, kuris ekspresuoja EpCAM, gydymo būdą, kur būdas apima terapiškai veiksmingo

kiekio antikūno, antigeną surišančio fragmento, imunokonjugato arba farmacinės kompozicijos įvedimą subjektui, kuriam to reikia.

32. EpCAM antikūnas, EpCAM surišantis fragmentas, imunokonjugatas arba farmacinė kompozicija, skirti panaudoti pagal 31 punktą, kur:
(a) vėžys yra epitelio vėžys;
(b) vėžys yra krūties vėžys (pvz., trigubai neigiamas krūties vėžys), plaučių vėžys (pvz., nesmulkialąstelinis plaučių vėžys, toks kaip neplokščialąstelinis nesmulkialąstelinis plaučių vėžys), skrandžio vėžys, storosios žarnos vėžys, prostatos vėžys, kiaušidžių vėžys, gaubtinės žarnos vėžys, stemplės vėžys, trachėjos vėžys, skrandžio vėžys, šlapimo pūslės vėžys, gimdos vėžys, tiesiosios žarnos vėžys, plonosios žarnos vėžys arba jų metastazės; arba
(c) vėžys yra gimdos vėžys, skrandžio vėžys, kasos vėžys, storosios žarnos vėžys arba jų metastazės.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 39/00*** (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
C07K 16/22 (2006.01)

(11) **4218804**

(13) T

(96) 23157280.1

(96) 2017-06-13

(97) 2023-08-02

(97) 2026-01-21

(30) 201662349596 P, 2016-06-13, US
201762470157 P, 2017-03-10, US
201762486934 P, 2017-04-18, US
201762511702 P, 2017-05-26, US
201762512254 P, 2017-05-30, US

(72) LONG, Kimberly, US
DONOVAN, Adriana, US
CHYUNG, Yung, US
STRAUB, Michelle, US

(73) Scholar Rock, Inc., Cambridge, MA 02142, US

(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Miostatino inhibitorių panaudojimas ir kompleksinės terapijos
Apibrėžties punktai: 3, brėžiniai: 0.

(57) 1. Miostatino inhibitorius ir SMN koreguojantis agentas, skirti panaudoti taikant spinalinių raumenų atrofijos (SMA) gydymo būdą,
kur miostatino inhibitorius yra antikūnas, kuris specifiškai rišasi prie pro- ir (arba) latentinio miostatino ir slopina miostatino aktyvinimą iš jo pirmtako,
kur SMN koreguojantis agentas yra SMN2 splaisingo korektorius arba SMN geno pakeitimo arba SMN genų terapijos agentas, pasirinktinai, kur SMN2 splaisingo korektorius yra oligonukleotidas (pvz., priešprasmis oligonukleotidas) arba maža molekulė, kuri padidina funkcinio SMN baltymo ekspresiją, skatindama 7 egzono įterpimą į SMN2 mRNR transkriptą.

2. Miostatino inhibitorius ir SMN koreguojantis agentas, skirti panaudoti pagal 1 punktą, kur miostatino inhibitorius turi būti įvedamas į veną arba po oda.

3. Miostatino inhibitorius ir SMN koreguojantis agentas, skirti panaudoti pagal 1 arba 2 punktą, kur SMN korektorius turi būti įvedamas prieš miostatino inhibitorių, kartu su juo arba po jo.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 51/08*** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 103/30 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 51/12 (2006.01)

(11) **4541381**

(13) T

(96) 25162403.7
(96) 2018-09-25
(97) 2025-04-23
(97) 2026-02-04
(30) PCT/IB2018/055575, 2018-07-25, WO
201816045484, 2018-07-25, US
(72) CHICCO, Daniela, IT
BARBATO, Donato, IT
DE PALO, Francesco, IT
FUGAZZA, Lorenza, IT
MARIANI, Maurizio, IT
TESORIERE, Giovanni, IT
BRAMBATI, Clementina, IT
(73) Advanced Accelerator Applications S.A., 92563 Rueil-Malmaison Cedex, FR
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Stabilūs, koncentruoti radionuklidų kompleksų tirpalai
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.

(57) 1. Farmacinio vandeninio tirpalo gamybos būdas, apimantis būdo etapus:
(1) (i) ^{177}Lu ir (ii) DOTA-TATE arba DOTA-TOC komplekso sudarymą:
(1.1) paruošiant vandeninį tirpalą, apimantį ^{177}Lu;
(1.2) paruošiant vandeninį tirpalą, apimantį DOTA-TATE arba DOTA-TOC ir pirmąjį stabilizatorių, pasirinktą iš gentizino rūgšties ir askorbo rūgšties arba jų druskų; ir
(1.3) sumaišant (1.1) ir (1.2) etapuose gautus tirpalus ir kaitinant gautą mišinį; ir
(2) komplekso tirpalo, gauto (1) etape, skiedimą:
(2.1) paruošiant vandeninį skiedimo tirpalą, apimantį antrąjį stabilizatorių, pasirinktą iš gentizino rūgšties ir askorbo rūgšties arba jų druskų; ir
(2.2) sumaišant (1) etape gautą komplekso tirpalą su (2.1) etape gautu skiedimo tirpalu,
kur:
farmaciniame vandeniniame tirpale yra mažiau nei 5 % etanolio pagal masę (m/m %), ir
^{177}Lu koncentracija farmaciniame vandeniniame tirpale užtikrina tūrinį radioaktyvumą nuo 250 iki 500 MBq/ml.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur pirmasis stabilizatorius yra pasirinktas iš gentizino rūgšties ir askorbo rūgšties.

3. Būdas pagal bet kurį iš 1–2 punktų, kur antrasis stabilizatorius yra pasirinktas iš gentizino rūgšties ir askorbo rūgšties.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1–2 punktų, kur antrasis stabilizatorius yra askorbo rūgštis arba jos druska.

5. Būdas pagal 4 punktą, kur antras stabilizatorius yra askorbo rūgštis.

6. Būdas pagal bet kurį iš 1–5 punktų, kur farmaciniame vandeniniame tirpale yra mažiau negu 2 % etanolio pagal masę (m/m %).

7. Būdas pagal 6 punktą, kur farmaciniame vandeniniame tirpale yra mažiau kaip 1 % etanolio pagal masę (m/m %).

8. Būdas pagal bet kurį iš 1–7 punktų, kuriame DOTA-TATE arba DOTA-TOC cheminis stabilumas, vertinant pagal cheminį grynumą, yra ne mažesnis kaip 95 % po 72 valandų, esant 25 °C temperatūrai.

9. Būdas pagal bet kurį iš 1–8 punktų, kur (1.3) etape gautas mišinys yra kaitinamas 70–99 °C temperatūroje nuo 2 iki 59 min.

10. Būdas pagal bet kurį iš 1–9 punktų, kur DOTA-TATE arba DOTA-TOC yra DOTA-TOC.

11. Būdas pagal bet kurį iš 1–9 punktų, kur DOTA-TATE arba DOTA-TOC yra DOTA-TATE.

12. Farmacinis vandeninis tirpalas, apimantis (i) ^{177}Lu; ir (ii) DOTA-TATE arba DOTA-TOC kompleksą, skirtas naudoti neuroendokrininių navikų (NET) gydymo būde pacientui, kuriam to reikia, kur būdas apima:
(A) farmacinio vandeninio tirpalo gamybą, naudojant bet kurio iš 1–11 punktų būdą; ir
(B) farmacinio vandeninio tirpalo skyrimą pacientui.

13. Farmacinis vandeninis tirpalas, skirtas naudoti pagal 12 punktą, kur farmaciniame vandeniniame tirpale nėra etanolio.

14. Farmacinis vandeninis tirpalas, skirtas naudoti pagal 12 arba 13 punktą, kur DOTA-TATE arba DOTA-TOC yra DOTA-TATE, farmacinis vandeninis tirpalas užtikrina 7,4 GBq radioaktyvumo dozę, o farmacinio vandeninio tirpalo tūris yra nuo 20,5 iki 25,0 ml.

---

(51) Int. Cl. ***A61P 31/04*** (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
C07H 17/08 (2006.01)

(11) **3883647**

(13) T

(96) 19821351.4

(96) 2019-11-18

(97) 2021-09-29

(97) 2026-02-11

(86) PCT/US2019/062030

(86) 2019-11-18

(87) WO 2020/106627

(87) 2020-05-28

(30) 201862769383 P, 2018-11-19, US

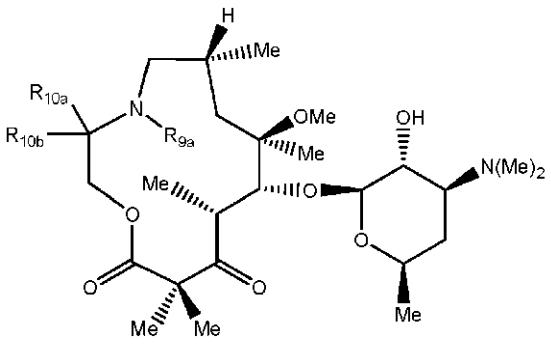
(72) CLARK, Roger B., US
ALM, Richard, US
AUSTIN, Wesley Francis, US
HOGAN, Philip, US
JEWETT, Ivan, US
LAHIRI, Sushmita D., US
LAWRENCE, Jonathan F., US
LI, Xiben, US
SHI, Shuhao, US
WANG, Wenying, US
ICHIKAWA, Yoshitaka, US
MYERS, Andrew G., US
ZHANG, Ziyang, US
CARLSEN, Peter Niels, US
SANCHEZ, Andre, US
DHANDAPANI, Ganapathy, IN
NEETIPALLI, Thrimurtulu, US
RAHMAN, Md. Ataur, US
LEPITRE, Thomas, CA

(73) Zikani Therapeutics, Inc., Watertown, MA 02472, US
President and Fellows of Harvard College, Cambridge, MA 02138, US

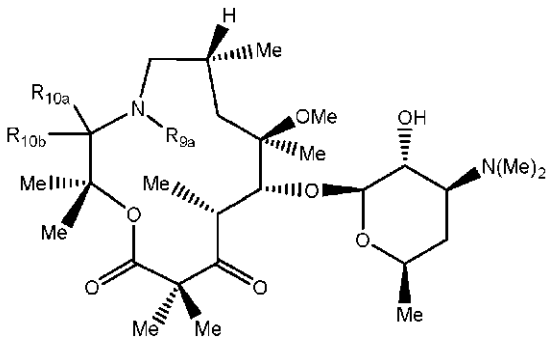
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) C10-alkilenu pakeisti 13-nariai makrolidai ir jų naudojimas
Apibrėžties punktai: 23, brėžiniai: 0.

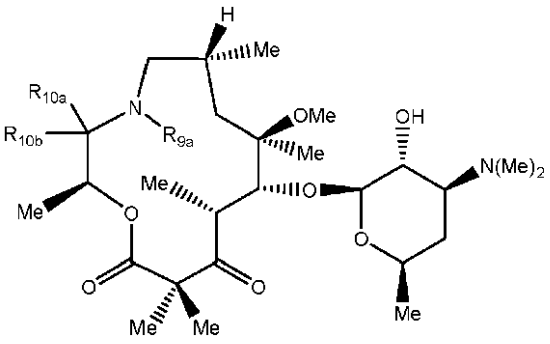
(57) 1. Junginys, kurio formulė IIA, IIB, IIC arba IID, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska:



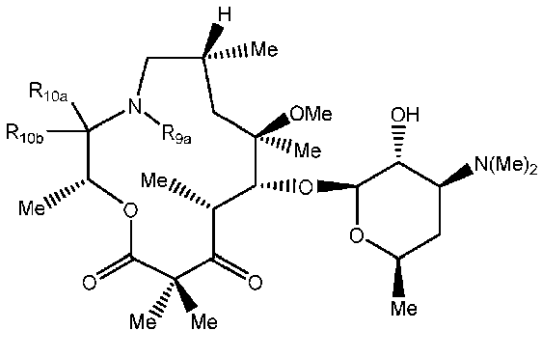
IIA;



IIB;



IIC;



IID;

kur R_{9a} yra -H arba C_{1-4} alkilas, o R_{10b} yra H; ir

(a) R_{10a} yra pasirinktinai pakeistas C_3 alkilenas-R_{101} arba pasirinktinai pakeistas C_2 alkilenas-R_{101a1}; kur

R_{101} yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro -H, -OH, -O-alkilas, -$NR_xR_{x'}$, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas heterocikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas ir pasirinktinai pakeistas heteroarilas;

R_{101a1} yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro (C_{1-6} alkil)-S-, (C_{1-6} alkil)-SO, (C_{1-6} alkil)-SO_2-, -OH, -O-alkilas, -$NR_xR_{x'}$, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas heterocikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas ir pasirinktinai pakeistas heteroarilas, kur

R_x ir $R_{x'}$ kiekvienas yra nepriklausomai parinkti iš grupės, kurią sudaro -H, pasirinktinai pakeistas alkilas, pasirinktinai pakeistas karbociklas, pasirinktinai pakeistas heterocikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas heteroarilas, pasirinktinai pakeistas alkilen-cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas alkilen-heterocikloalkilas, pasirinktinai pakeistas alkilen-arilas, pasirinktinai pakeistas alkilen-heteroarilas, -C(=O)-alkilas ir -C(=O)-alkilen- $N(R_{tu})(R_{y''})$, kur R_{tu} ir $R_{y''}$ kiekvienas nepriklausomai yra H arba pasirinktinai pakeistas alkilas; arba R_x ir $R_{x'}$ kartu su atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro pasirinktinai pakeistą 3, 4, 5, 6 arba 7 narių žiedą, pasirinktinai turintį papildomą heteroatomą, parinktą iš grupės, kurią sudaro O, S, SO, SO_2, NR_y ir N-C_1-C_{10} alkilas; ir kur R_y yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro -H ir pasirinktinai pakeistas C_{1-10} alkilas; arba

(b) R_{10a} yra R_{101a2}-CH_2-; ir

R_{101a2} yra $NR_xR_{x'}$, kur R_x ir $R_{x'}$ kiekvienas nepriklausomai yra pasirinkti iš grupės, kurią sudaro H, pasirinktinai pakeistas alkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas heterocikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas heteroarilas, pasirinktinai pakeistas alkilen-cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas alkilen-heterocikloalkilas, pasirinktinai pakeistas alkilen-arilas ir pasirinktinai pakeista alkilen-heteroarilo grupė ir -C(=O)-alkilen-N(Ry')(Ry"), kur Ry' ir Ry" kiekvienas nepriklausomai yra H arba pasirinktinai pakeistas alkilas; arba

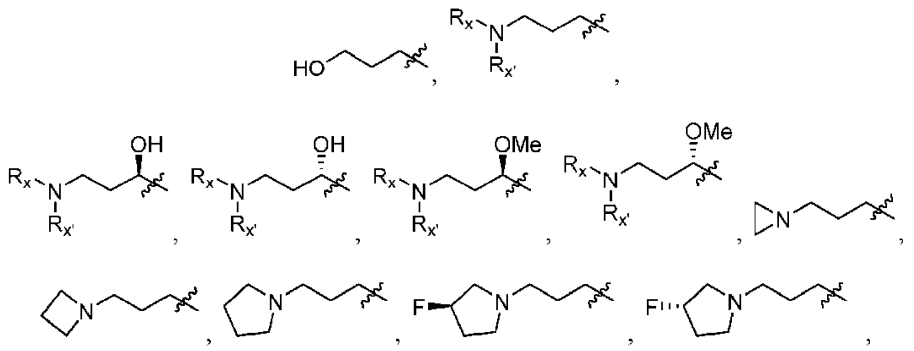
R_{101a2} yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas heterocikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas ir pasirinktinai pakeistas heteroarilas.

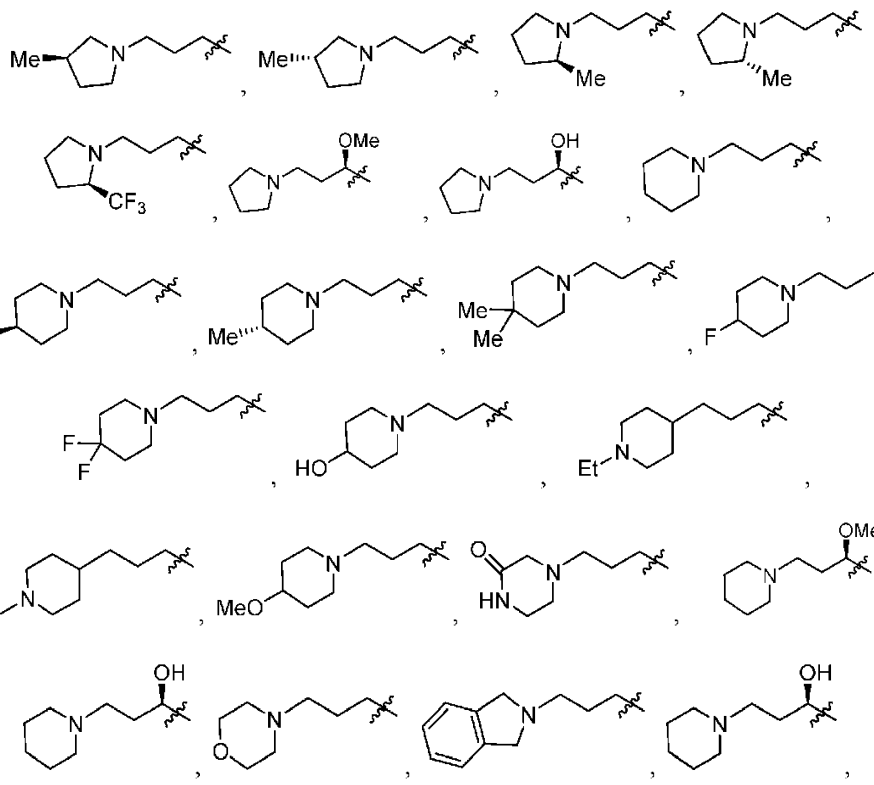
2. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur:

R_{10a} yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro pasirinktinai pakeistas R_{101}-$CH_2CH_2CH_2$-, pasirinktinai pakeistas R_{101}-$CH_2CH_2CH_3$-OH- ir pasirinktinai pakeistas R_{10101}-CH_2CH_2C H-OMe-; ir

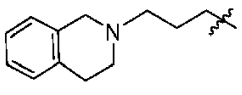
R_{101} yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro, kurią sudaro -H, -OH, -O-alkilas, -N(Me)(Et), -N(Me)2, -N(Me)(t-Bu), -N(Me)(iPr), -NH(Me), -NH(iPr), -N(Et)2, -N(Me)(ciklopropilas), -NH(ciklopropilas), -N(Me)(ciklobutilas), -NH(ciklobutilas), -N(Me)(ciklopentilas), -NH(ciklopentilas), -N(Me)(cikloheksilas), -NH(cikloheksilas), pasirinktinai pakeistas aziridinilas, pasirinktinai pakeistas azetidinilas, pasirinktinai pakeistas pirolidinilas, pasirinktinai pakeistas piperidinilas, pasirinktinai pakeistas piperazinilas, pasirinktinai pakeistas morfolinilas, pasirinktinai pakeistas piperazinil-2-onas, pasirinktinai pakeistas tetrahidroizochinolinilas, pasirinktinai pakeistas indolinilas ir pasirinktinai pakeistas izoindolinilas.

3. Junginys pagal 1 arba 2 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R_{10a} yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro:





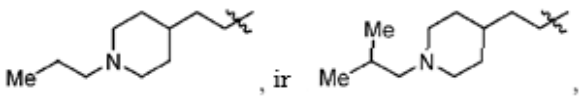
ir



;

kur NR_xR_x, yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro -N(Me)(Et), -N(Me)$_2$, -N(Me)(t-Bu), -N(Me)(iPr), -NH(Me), -NH(iPr), -N(Et)$_2$, -N(Me)(ciklopropilas), -NH(ciklopropilas), -N(Me)(ciklobutilas), -NH(ciklobutilas), -N(Me)(ciklopentilas), -NH(ciklopentilas), -N(Me)(cikloheksilas) ir -NH(cikloheksilas); ir
kur „〰“ žymi prisijungimo tašką.

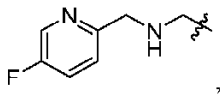
4. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R_{10a} yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro: $MeSCH_2CH_2$-, $MeSOCH_2CH_2$-, $MeSO_2CH_2CH_2$-,



kur „〰“ žymi prisijungimo tašką.

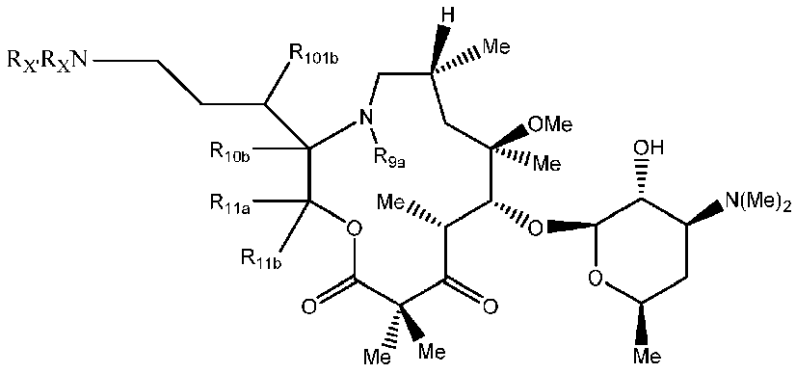
5. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur:
R_{101a2} yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro -NHR_z ir -$NMeR_z$, kur:
R_z yra pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas heterocikloalkilas, pasirinktinai pakeistas -CH_2-cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas -CH_2-heterocikloalkilas, pasirinktinai pakeistas -CH_2-arilas, pasirinktinai pakeistas -CH_2-heteroarilas, -(C=O)-cikloalkilas arba -(C=O)-alkilen-$NR_ZR_{Z''}$; kur $R_{Z'}$ ir $R_{Z''}$ kiekvienas nepriklausomai yra H arba alkilas; arba
R_z yra pasirinktinai pakeistas alkilenas-$R_{101a2'}$, kur $R_{101a2'}$ yra pasirinktinai pakeistas heteroarilas.

6. Junginys pagal 5 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur:
R_{101a2}-CH_2- yra pasirinktas iš -CH_2NHMe, -$CH_2N(Me)_2$, -CH_2N(Me)(ciklopropilas), -CH_2NH(oksetanilas), -CH_2NHCH_2(ciklopropilas) ir



kur „〰“ žymi prisijungimo tašką.

7. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra junginys, kurio formulė III:

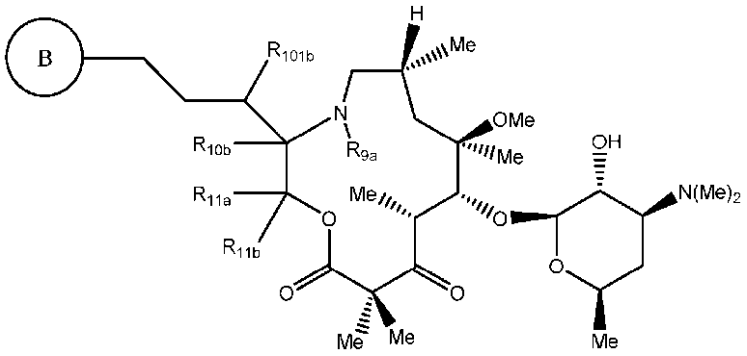


III

arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur:
R_{101b} yra -H, metilas arba metoksi grupė;
R_{10b} yra -H;
R_{11a} ir R_{11b} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės, kurią sudaro -H ir metilas;
R_x ir $R_{x'}$ kiekvienas nepriklausomai yra pasirinkti iš grupės, kurią sudaro -H, pasirinktinai pakeistas alkilas, pasirinktinai pakeistas karbociklilas, pasirinktinai pakeistas heterocikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas heteroarilas, pasirinktinai pakeistas alkilen-cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas alkilen-heterocikloalkilas, pasirinktinai pakeistas alkilen-arilas, pasirinktinai pakeistas alkilen-heteroarilas, -C(=O)-alkilas ir -C(=O)-alkilen-$N(R_y)_2$; arba
R_x ir $R_{x'}$ kartu su atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro pasirinktinai pakeistą 3, 4, 5, 6 arba 7 narių žiedą, pasirinktinai turintį papildomą heteroatomą, pasirinktą iš grupės, kurią sudaro O, S, SO, SO_2, NR_y ir N-C_1-C_{10} alkilas; ir kur
kiekvienas R_y yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės, kurią sudaro -H ir pasirinktinai pakeistas C_{1-10} alkilas.

8. Junginys pagal 7 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur $NR_xR_{x'}$ yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro -N(Me)(Et), $-N(Me)_2$, -N(Me)(t-Bu), -N(Me)(iPr), -NH(Me), -NH(iPr), $-N(Et)_2$, -N(Me)(ciklopropilas), -NH(ciklopropilas), -N(Me)(ciklobutilas), -NH(ciklobutilas), -N(Me)(ciklopentilas), -NH(ciklopentilas), -N(Me)(cikloheksilas) ir NH(cikloheksilas).

9. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra junginys, kurio formulė IV:



IV

arba farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:
R_{101b} yra -H, metilas arba metoksi grupė;
R_{10b} yra -H;
R_{11a} ir R_{11b} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės, kurią sudaro -H ir metilas; ir



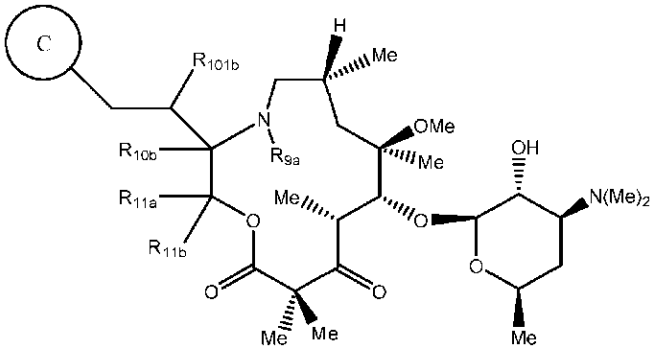
yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas heterocikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas ir pasirinktinai pakeistas heteroarilas.

10. Junginys pagal 9 punktą arba farmaciškai priimtina jo druska, kur



yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro pasirinktinai pakeistas aziridinilas, pasirinktinai pakeistas azetidinilas, pasirinktinai pakeistas pirolidinilas, pasirinktinai pakeistas piperidinilas, pasirinktinai pakeistas piperazinilas, pasirinktinai pakeistas morfolinilas, pasirinktinai pakeistas piperazinil-2-onas, pasirinktinai pakeistas tetrahidroizochinolinilas, pasirinktinai pakeistas indolinilas ir pasirinktinai pakeistas izoindolinilas.

11. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra junginys, kurio formulė V:



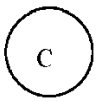
V

arba farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:
R_{101b} yra -H, metilas arba metoksi grupė;
R_{10b} yra -H;
R_{11a} ir R_{11b} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės, kurią sudaro -H ir metilas; ir



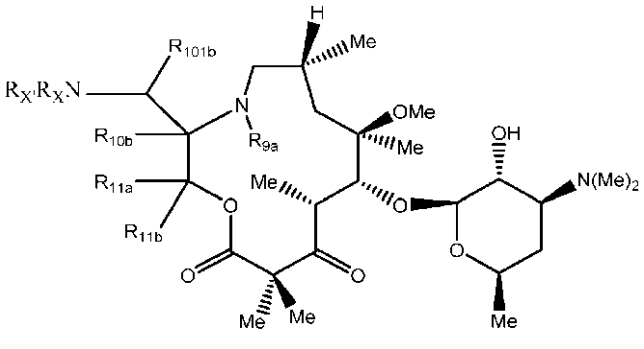
yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro pasirinktinai pakeistas heterocikloalkilas.

12. Junginys pagal 11 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur



yra pasirinktinai pakeistas piperidinilas.

13. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra junginys, kurio formulė VI:



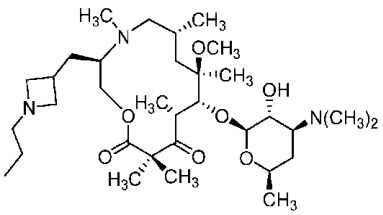
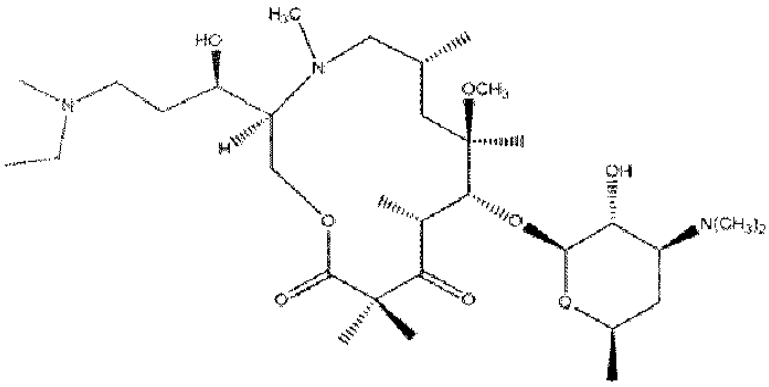
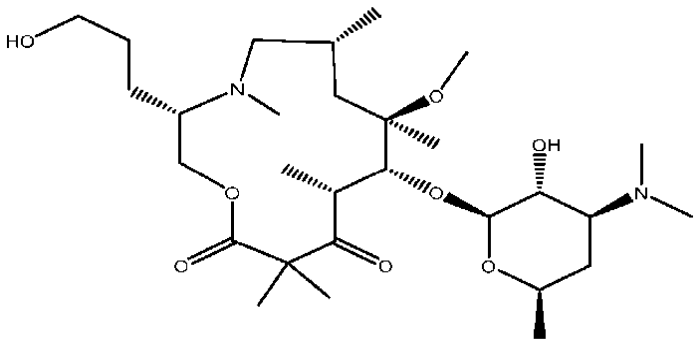
VI

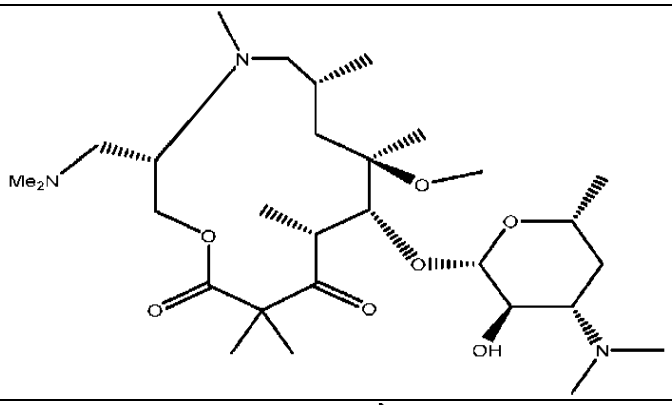
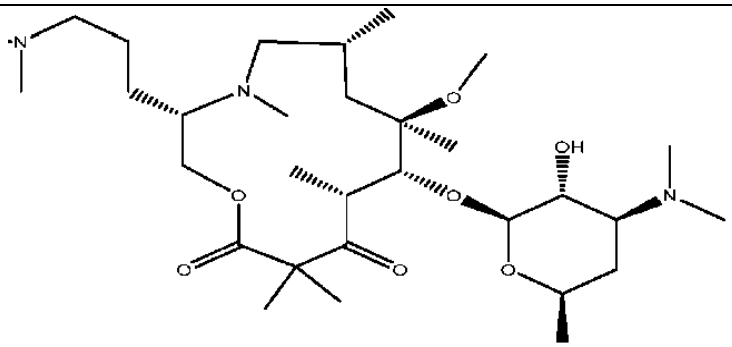
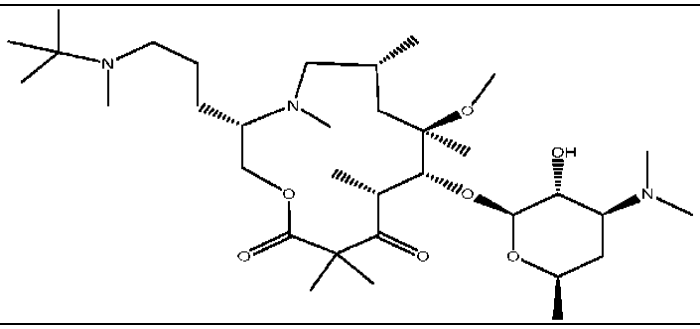
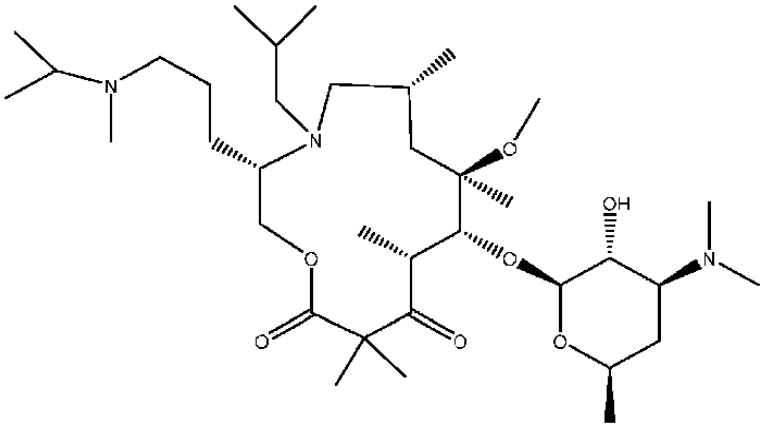
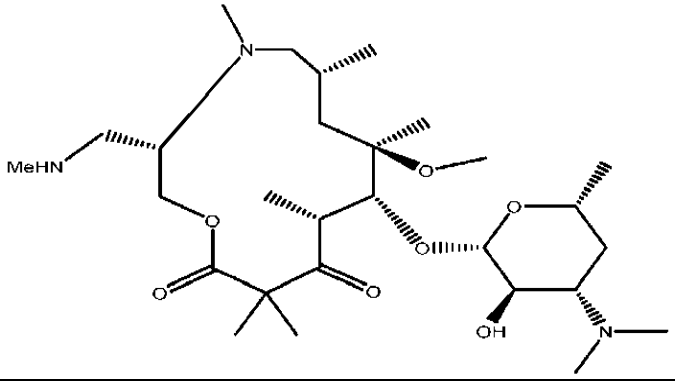
arba farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:

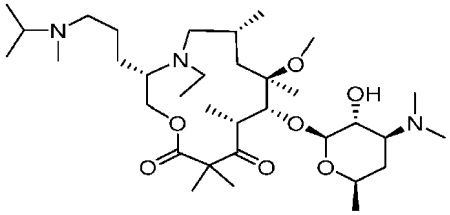
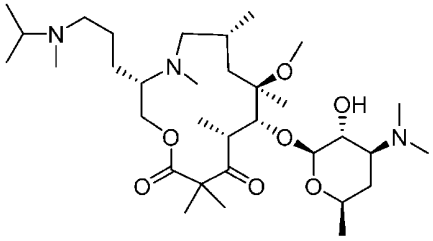
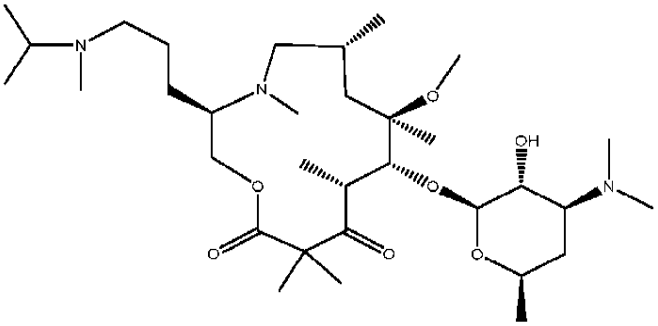
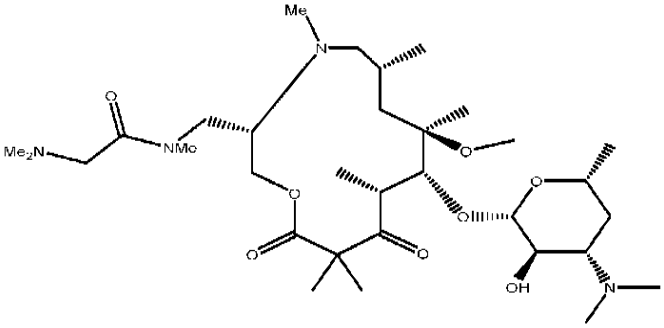
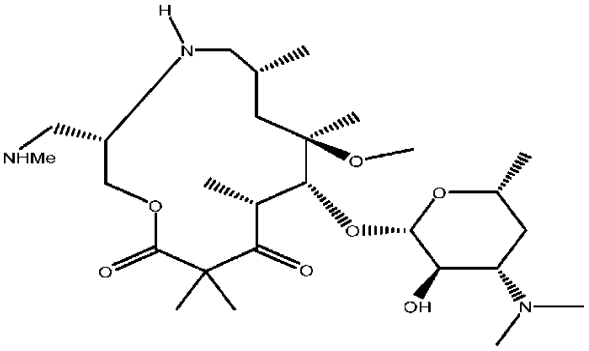
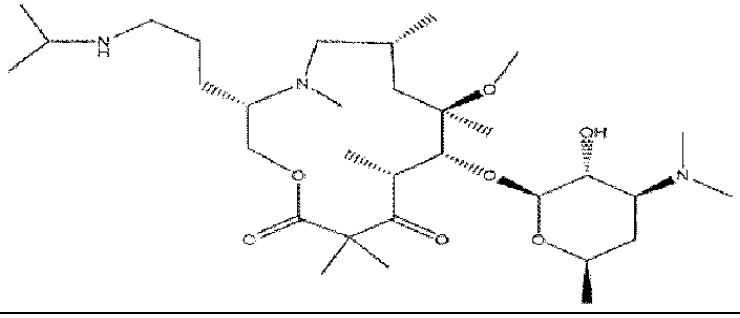
R_{101b} yra -H;
R_{10b} yra -H;
R_{11a} ir R_{11b} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės, kurią sudaro -H ir metilas; ir
R_x ir $R_{x'}$ kiekvienas nepriklausomai yra pasirinkti iš grupės, kurią sudaro -H, pasirinktinai pakeistas alkilas, pasirinktinai pakeistas karbociklilas, pasirinktinai pakeistas heterocikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas heteroarilas, pasirinktinai pakeistas alkilen-cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas alkilen-heterocikloalkilas, pasirinktinai pakeistas alkilen-arilas, pasirinktinai pakeistas alkilen-heteroarilas, -C(=O)-alkilas ir -C(=O)-alkilen-N($R_{y'}$)($R_{y''}$),kur $R_{y'}$ ir $R_{y''}$ kiekvienas nepriklausomai yra H arba pasirinktinai pakeistas alkilas; arba
R_x ir $R_{x'}$ kartu su atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro pasirinktinai pakeistą 3, 4, 5, 6 arba 7 narių žiedą, pasirinktinai turintį papildomą heteroatomą, pasirinktą iš grupės, kurią sudaro O, S, SO, SO_2, NR_y, N-C_1-C_{10} alkilas; ir kur R_y yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro -H ir pasirinktinai pakeistas C_{1-10} alkilas; arba
vienas iš $R_{.x}$ ir $R_{x'}$ yra -H arba alkilas, o kitas yra R_z, kur
R_z yra -(C=O)-cikloalkilas arba -(C=O)-alkilen-$NR_{z''}R_{z'''}$; kur $R_{z''}$ ir $R_{z'''}$ kiekvienas nepriklausomai yra -H arba alkilas; arba
R_z yra -alkilen-R_{101a}, kur R_{101a} yra pasirinktinai pakeistas heteroarilas.

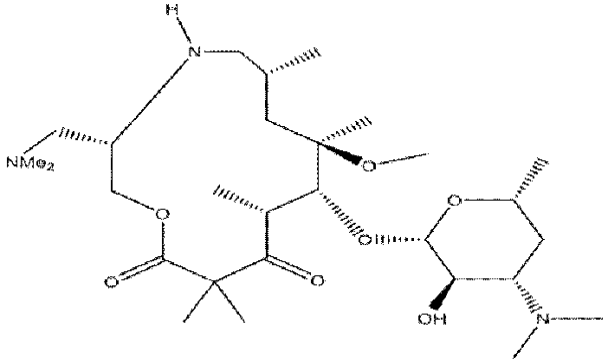
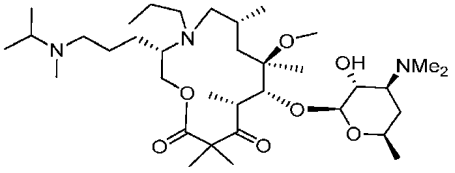
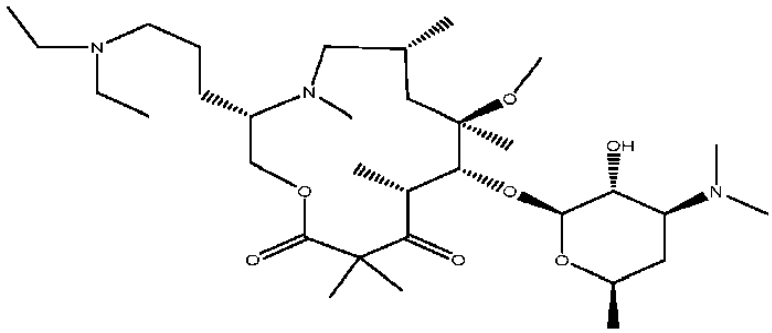
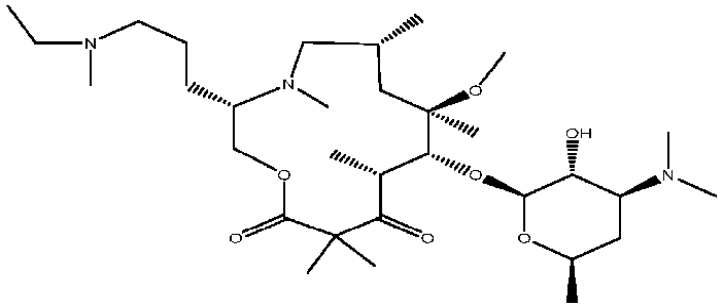
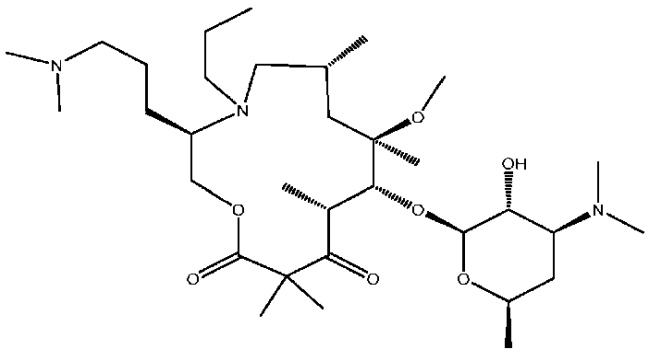
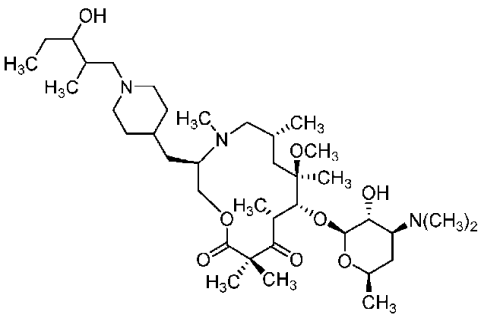
14. Junginys pagal bet kurį iš 6–13 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R_{11a} ir R_{11b} kiekvienas nepriklausomai yra H arba metilas.

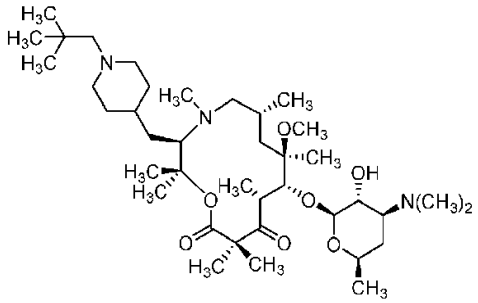
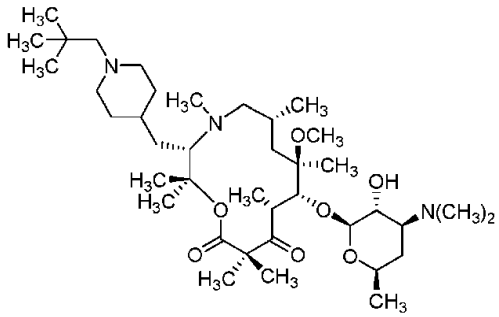
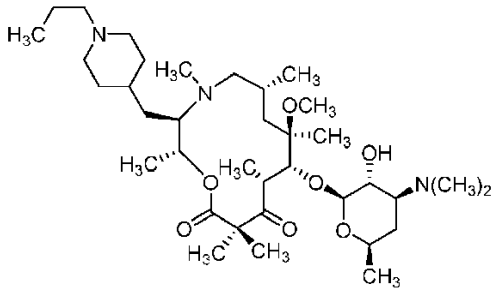
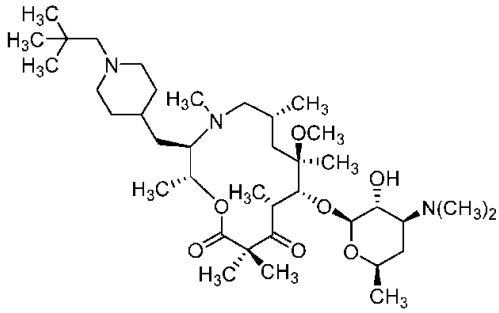
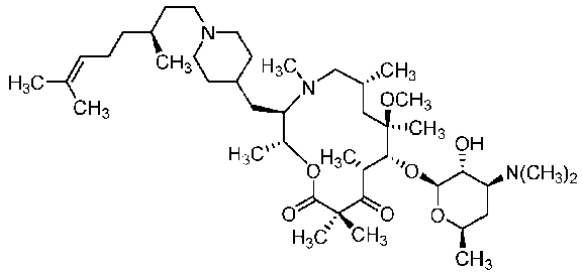
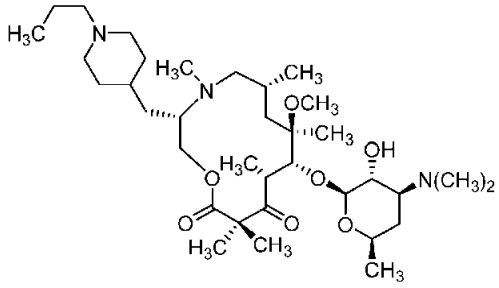
15. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur junginys yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro:

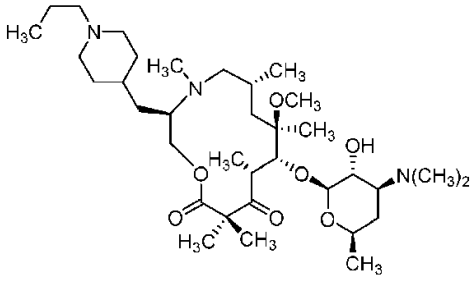
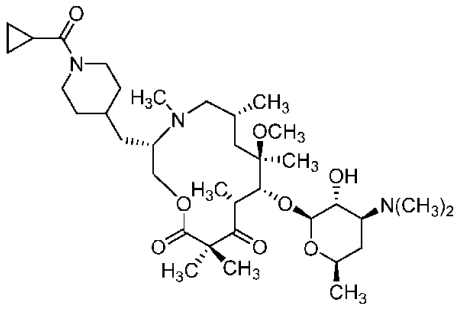
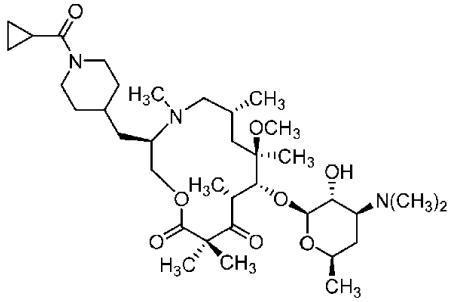
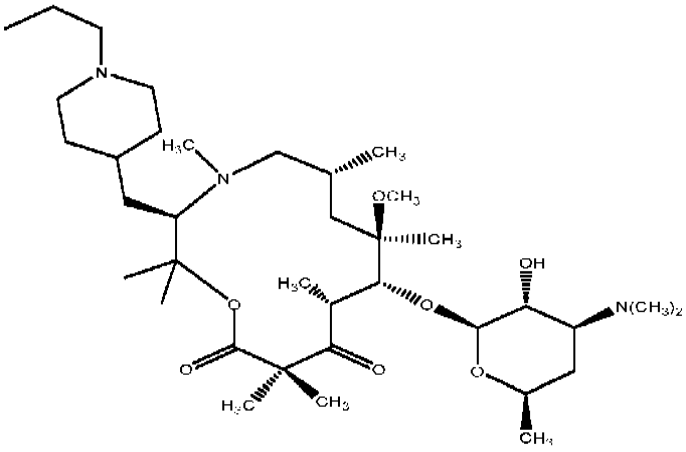
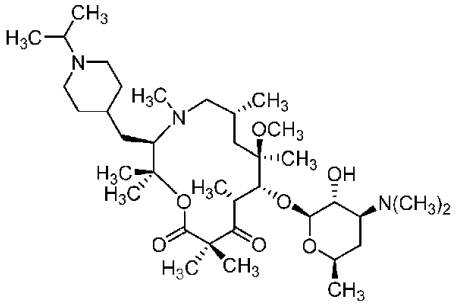
Junginio Nr.	Struktūra
1	
3	
4	

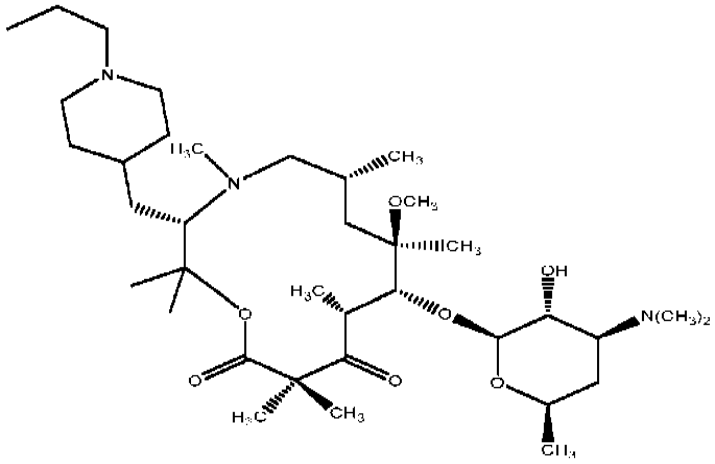
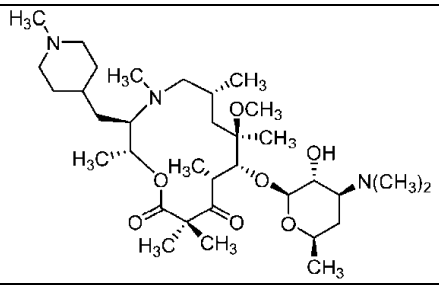
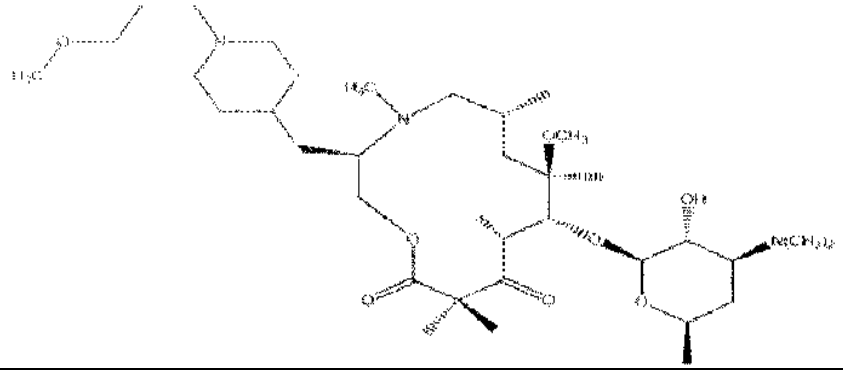
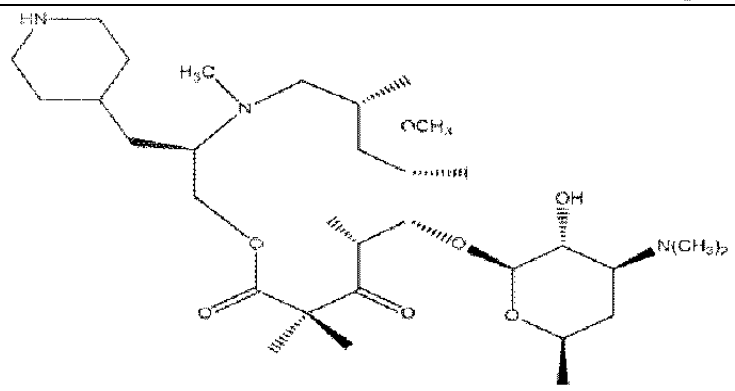
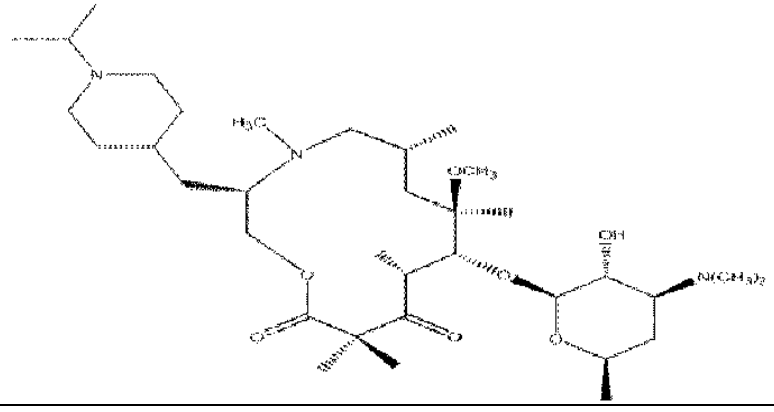
5	
6	
7	
8	
9	

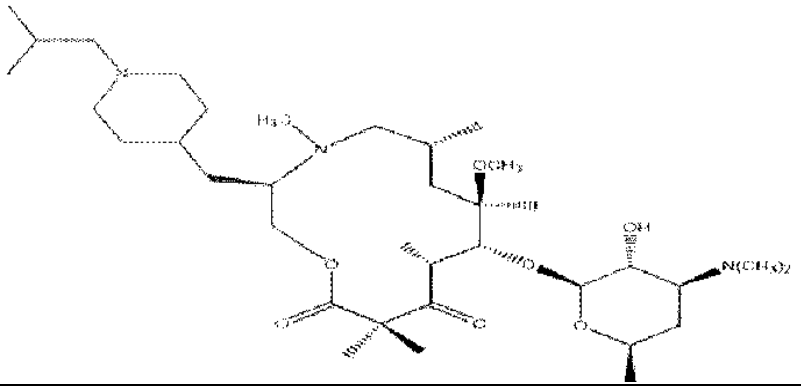
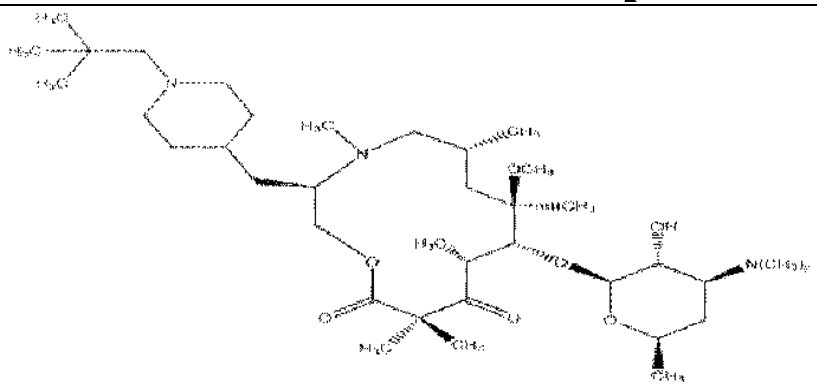
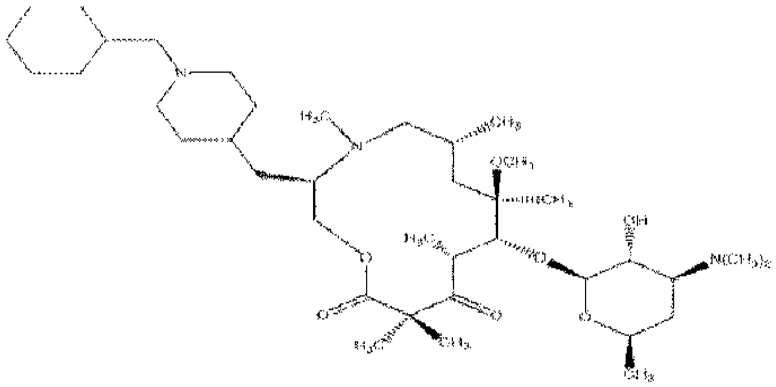
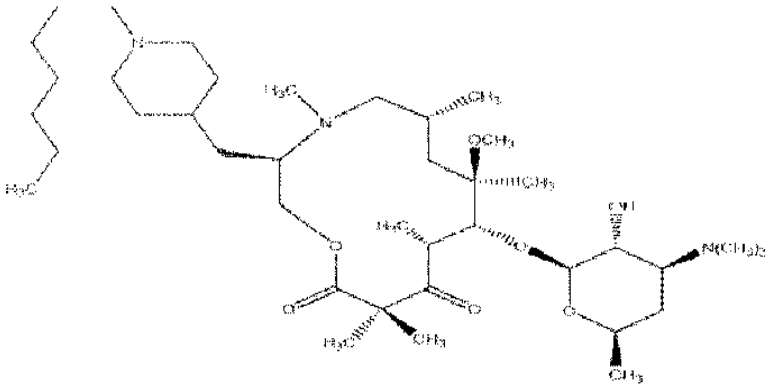
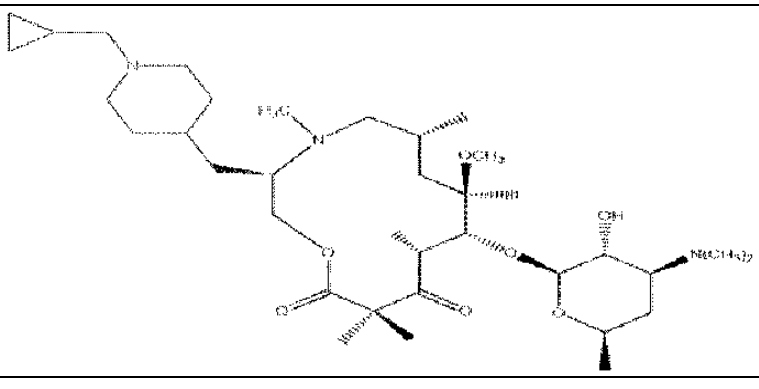
10	
11	
12	
13	
15	
16	

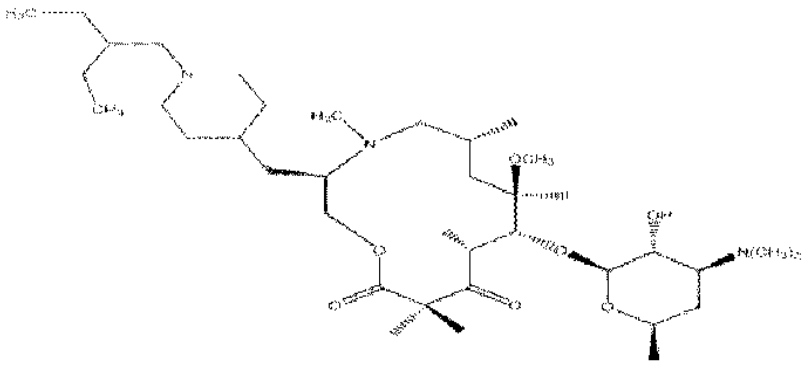
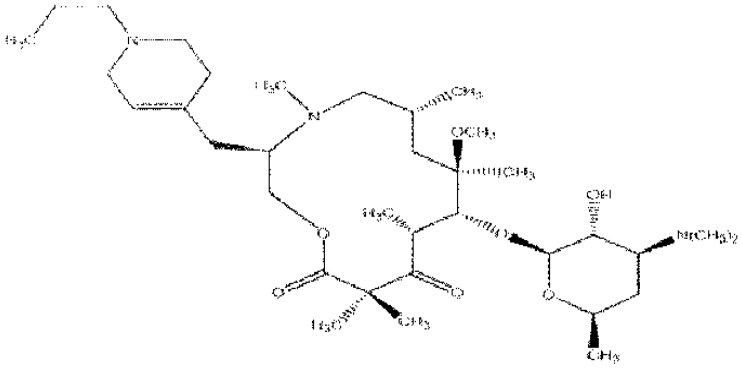
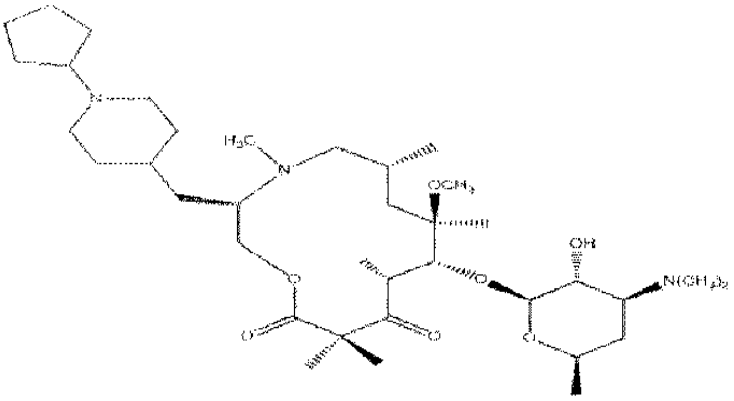
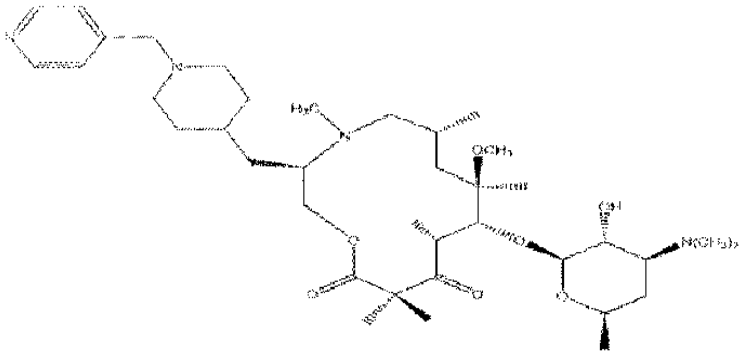
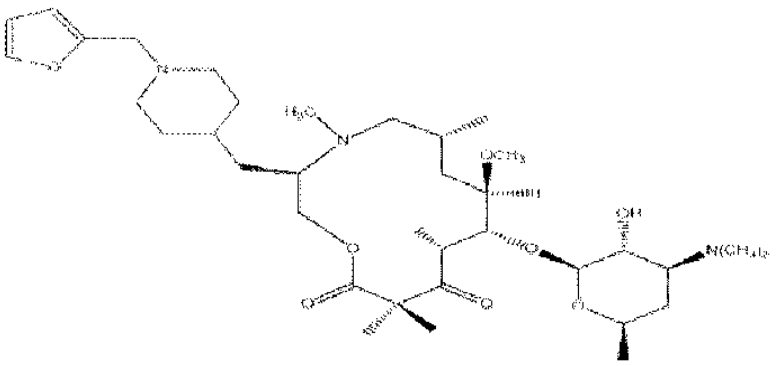
17	
18	
19	
20	
21	
35	

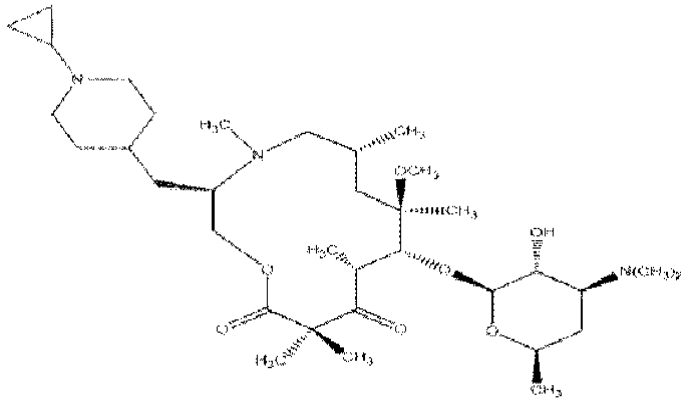
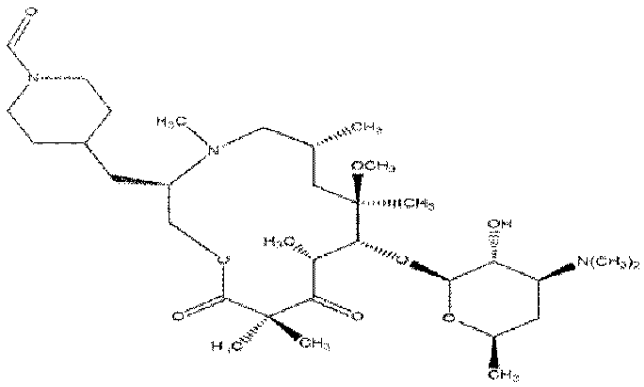
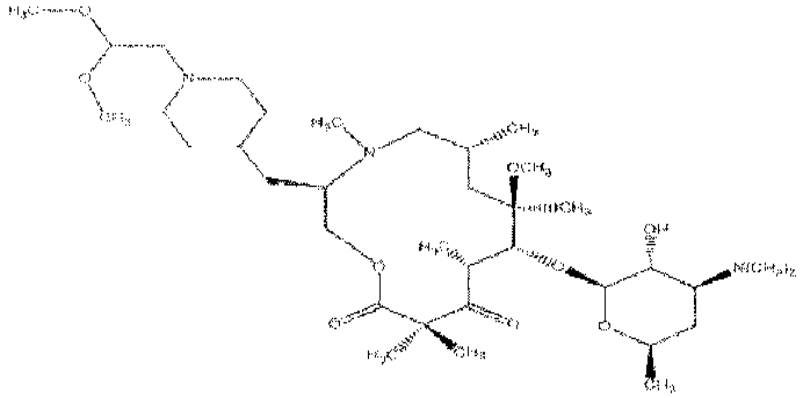
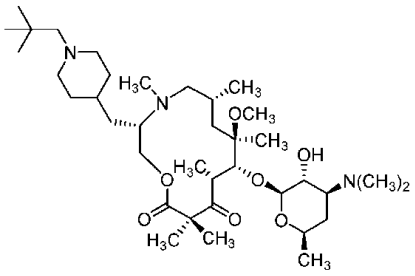
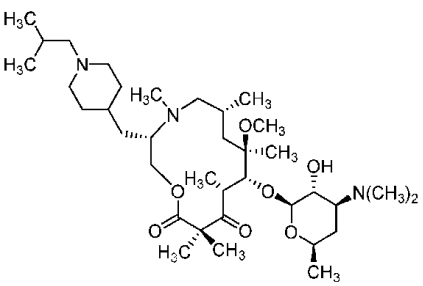
36	
37	
38	
39	
40	
41	

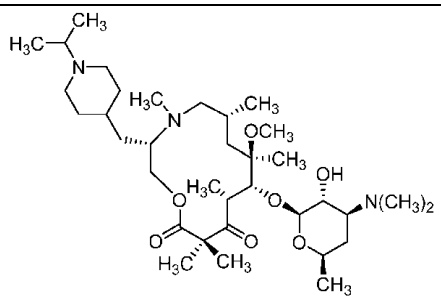
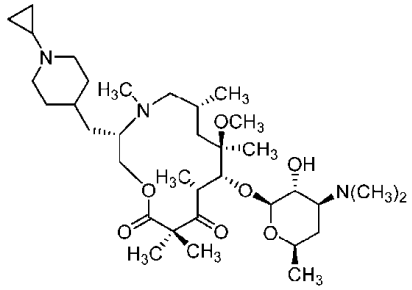
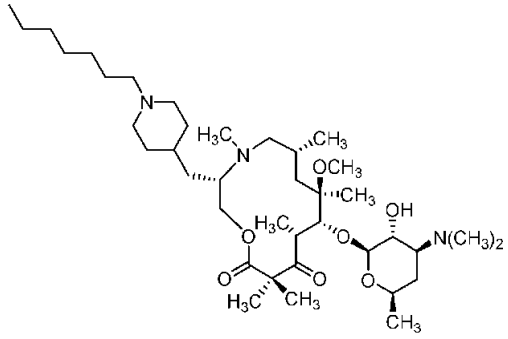
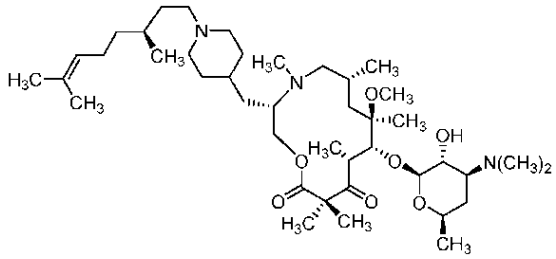
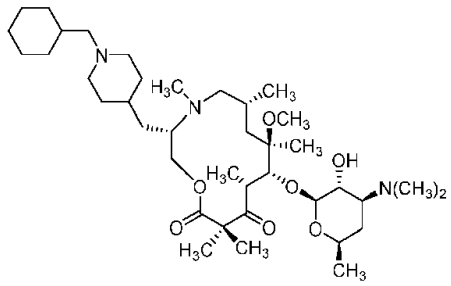
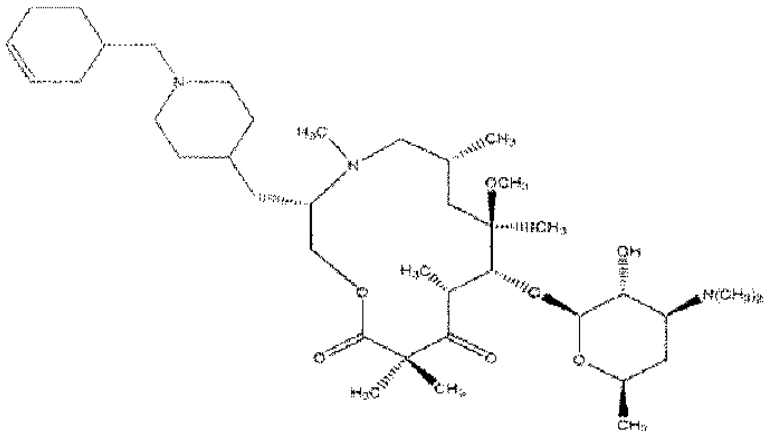
42	
44	
45	
46	
47	

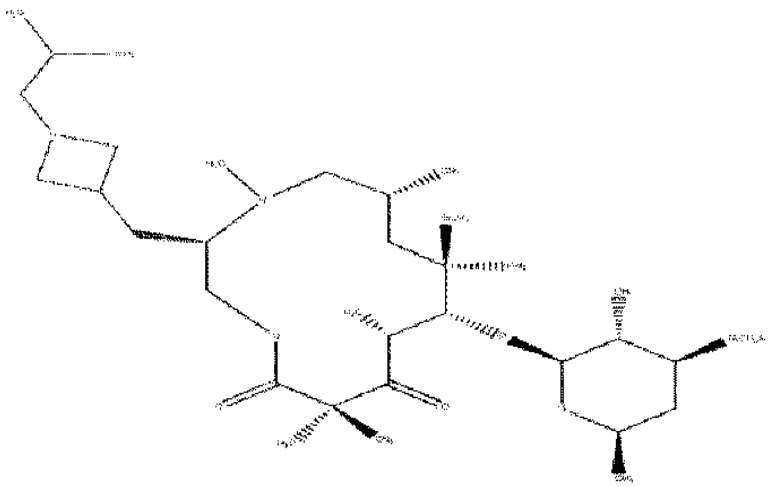
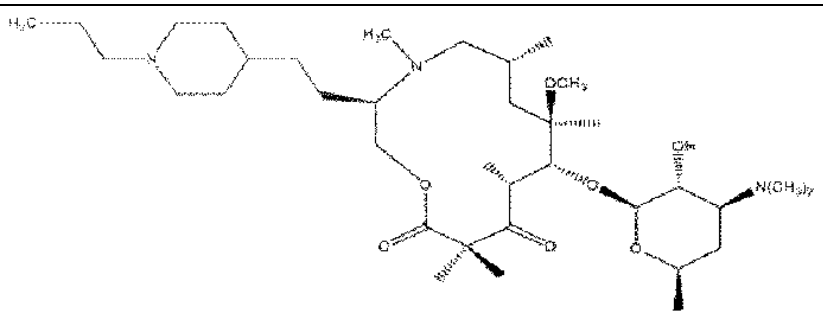
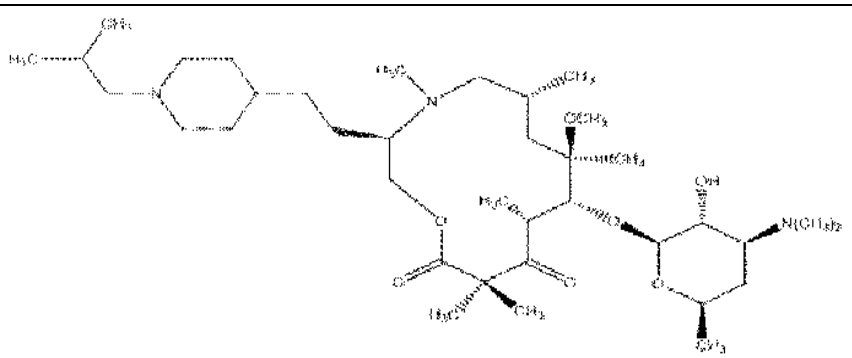
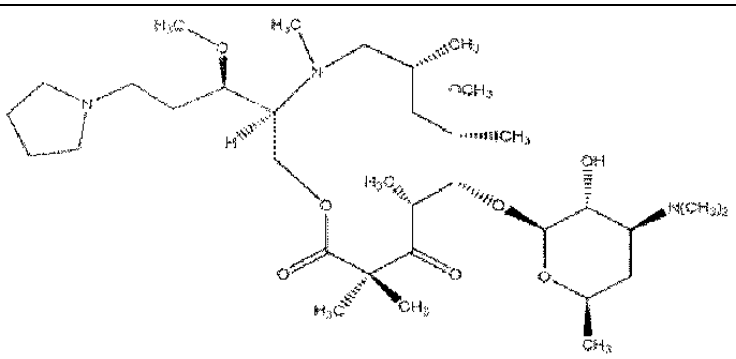
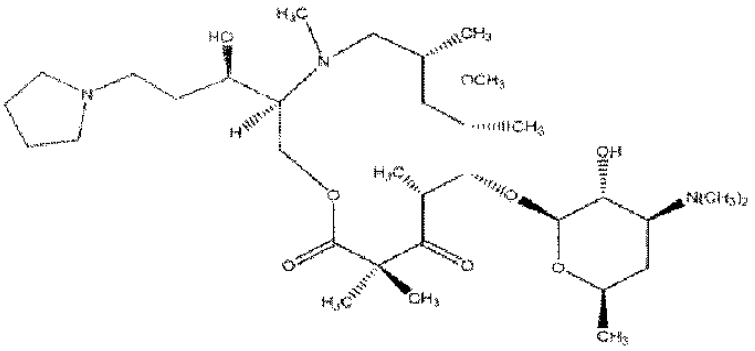
48	
49	
50	
51	
52	

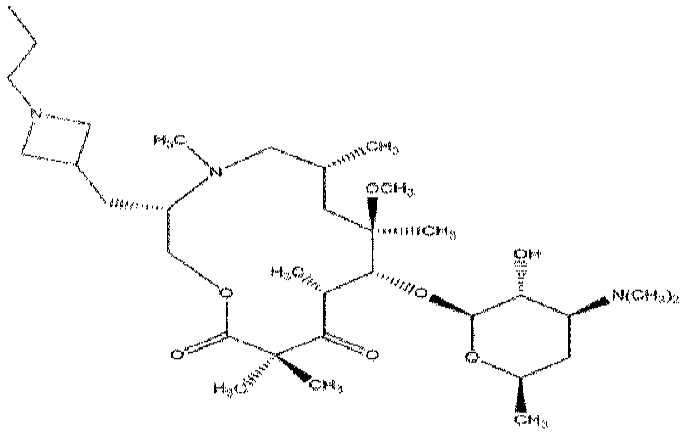
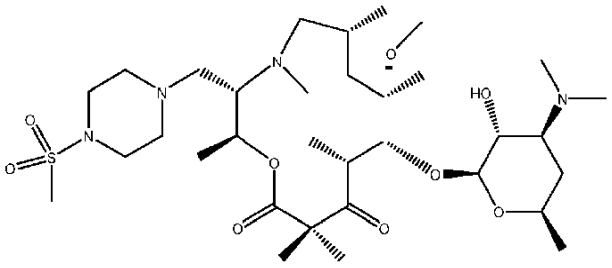
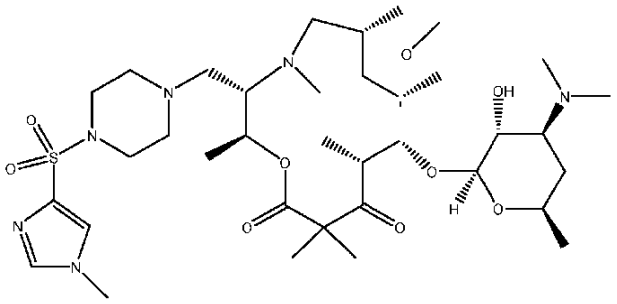
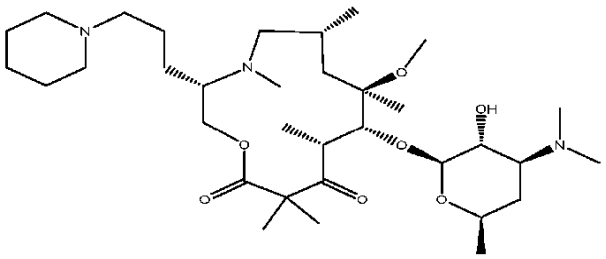
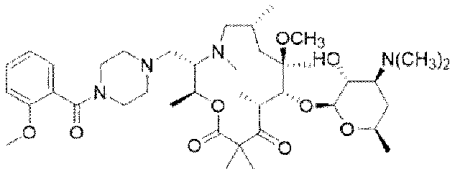
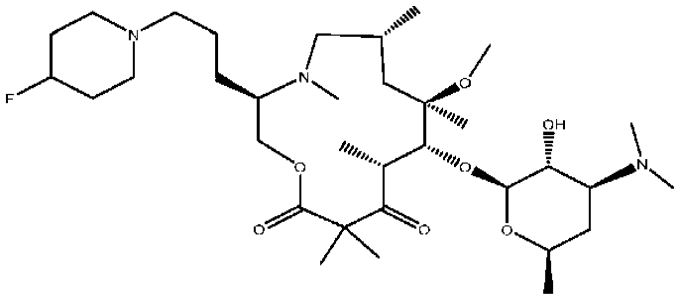
53	
54	
55	
56	
57	

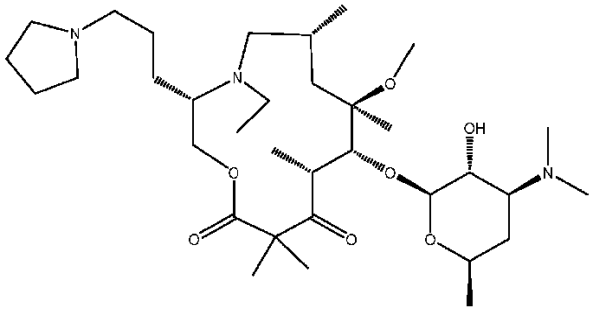
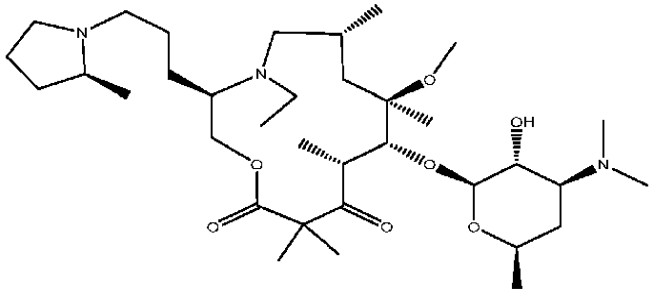
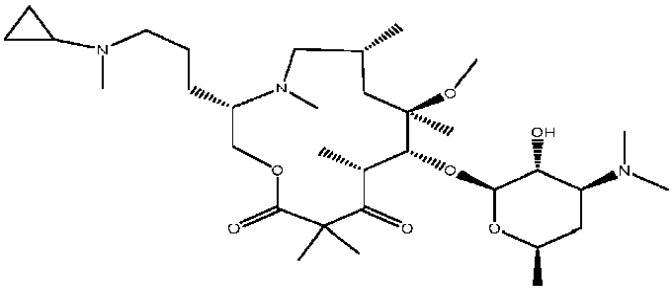
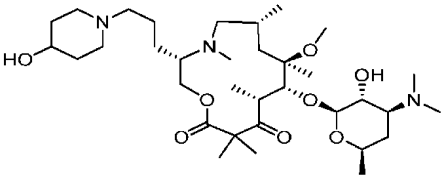
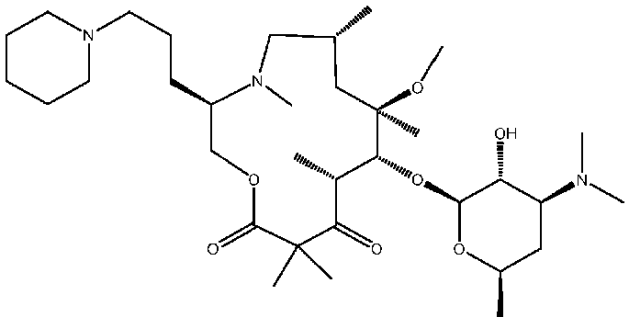
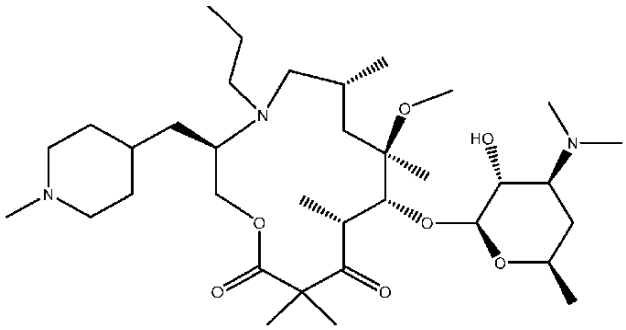
58	
59	
60	
61	
62	

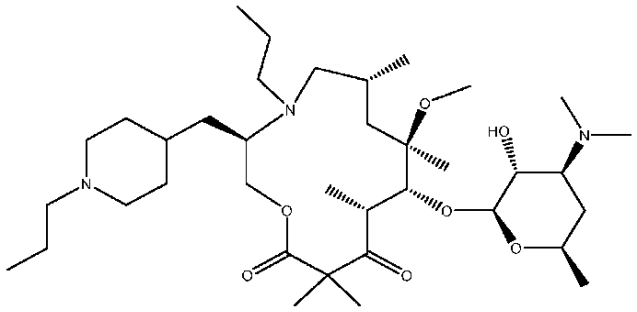
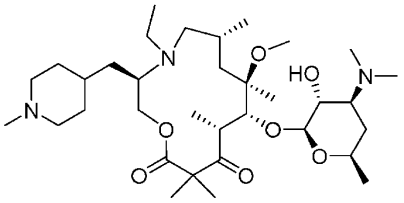
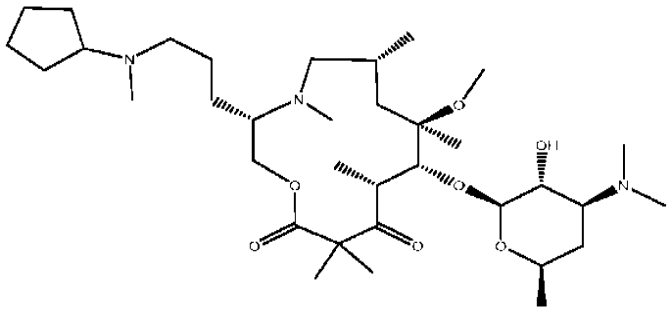
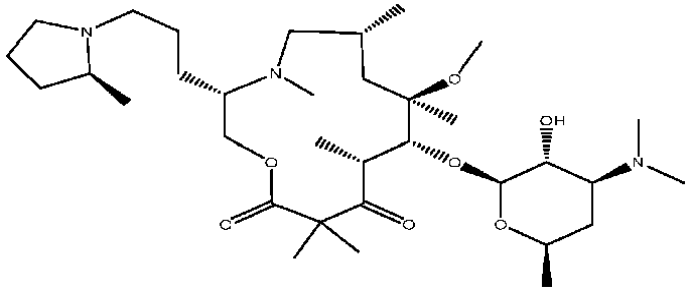
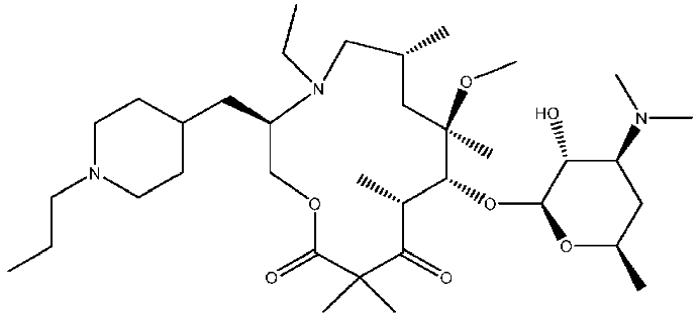
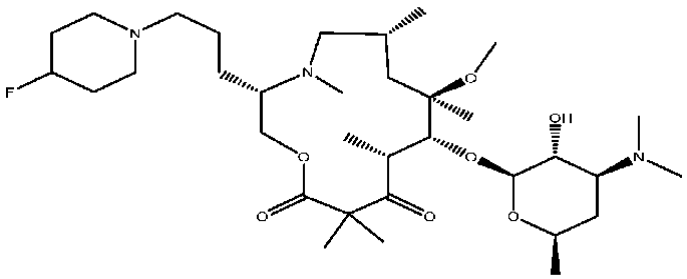
63	
64	
65	
66	
67	

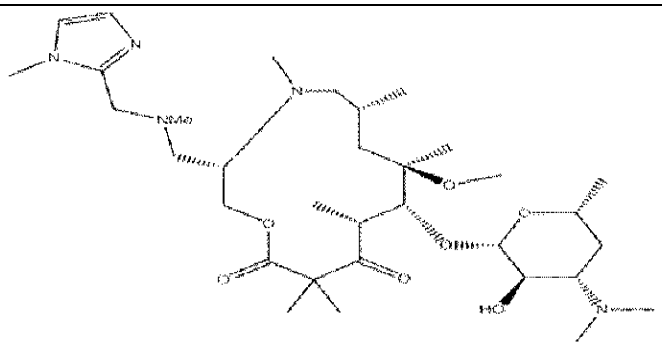
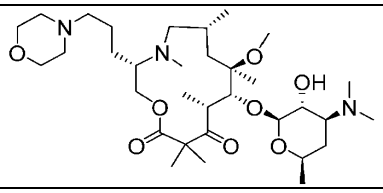
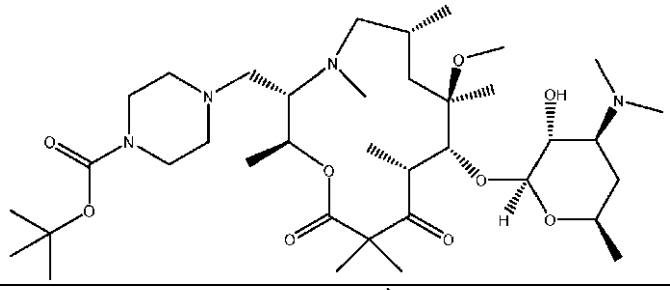
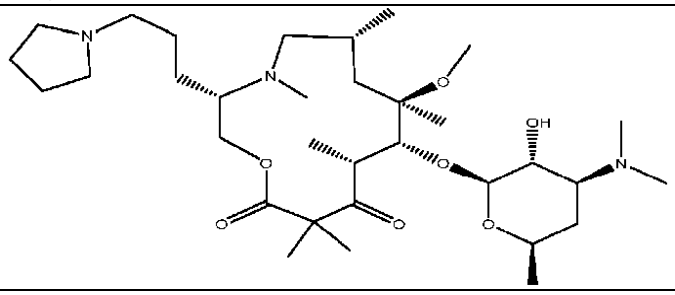
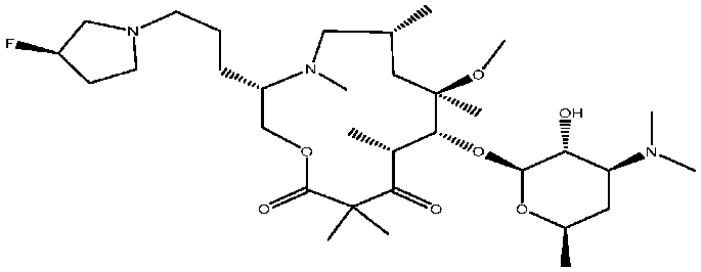
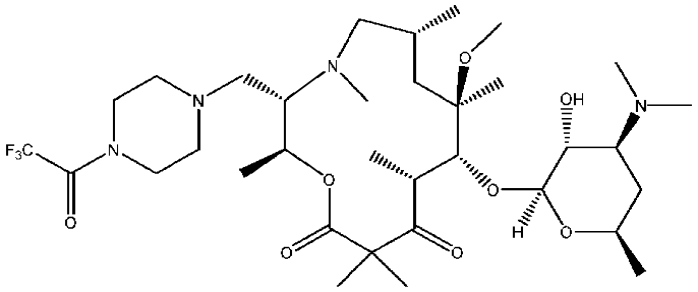
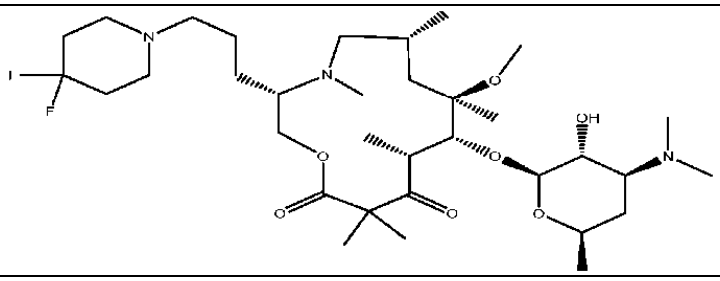
68	
69	
70	
71	
72	
73	

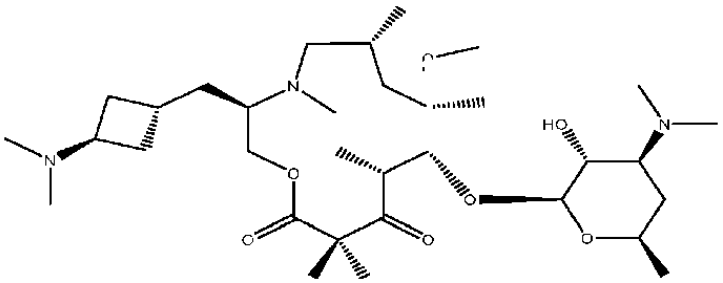
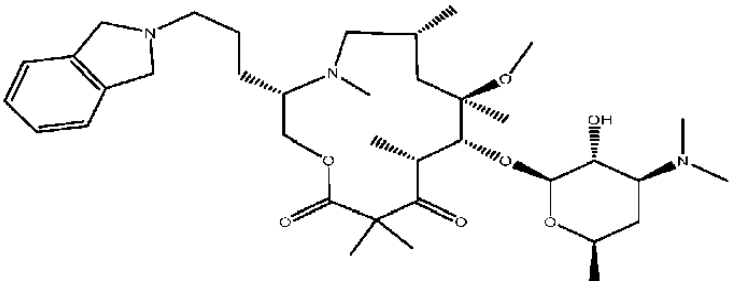
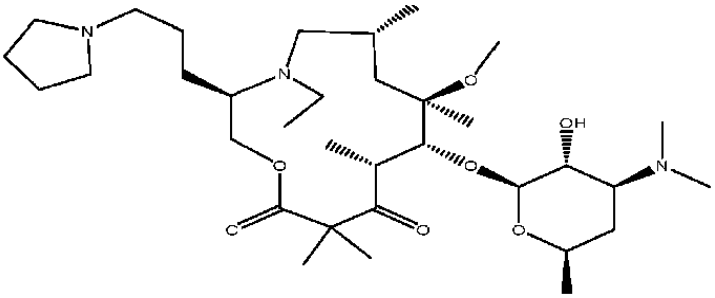
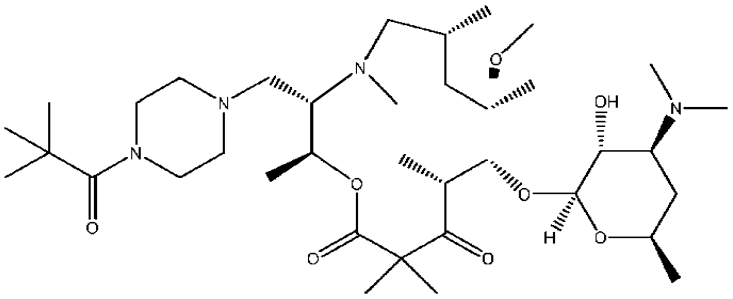
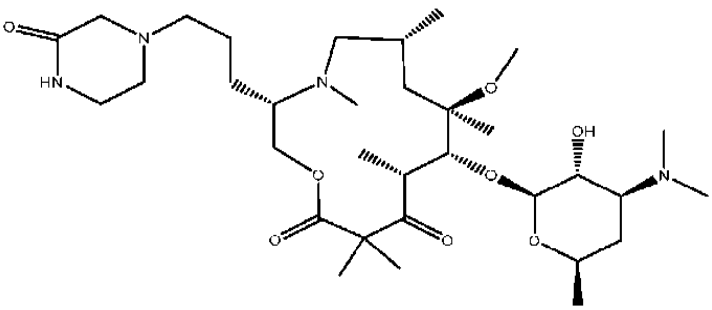
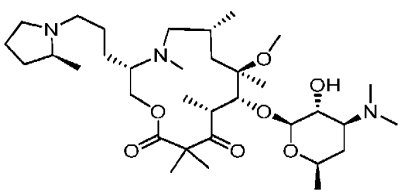
74	
75	
76	
77	
78	

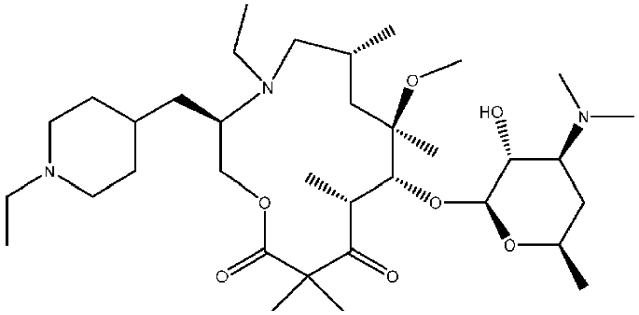
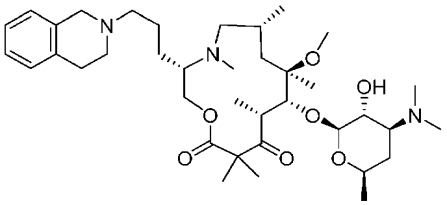
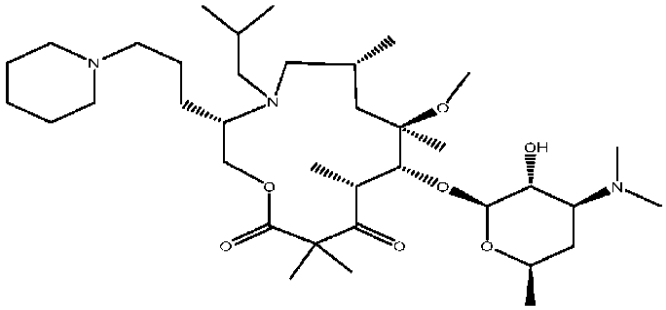
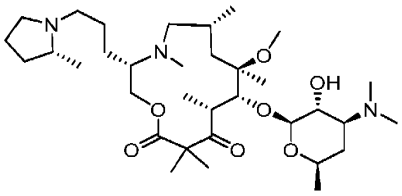
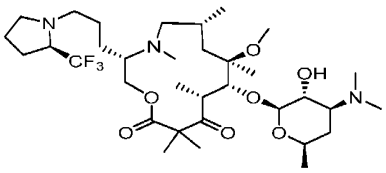
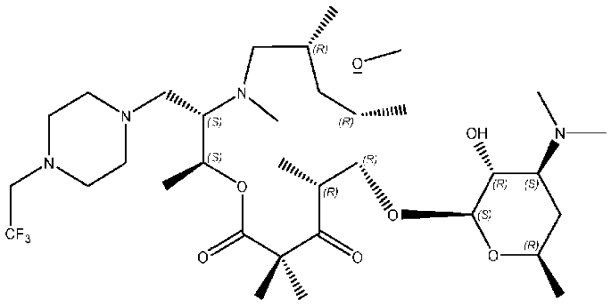
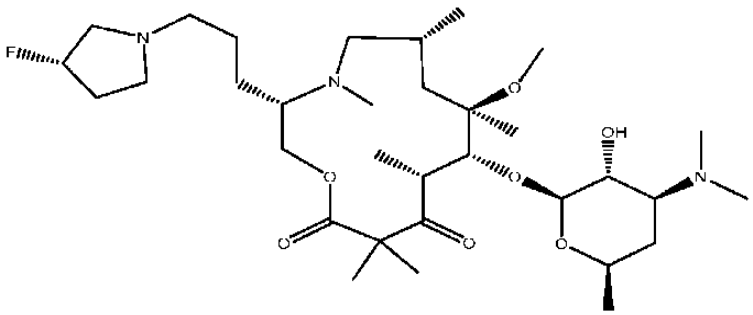
79	
80	
81	
83	
84	
85	

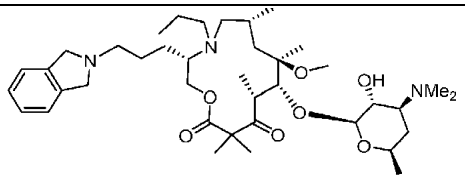
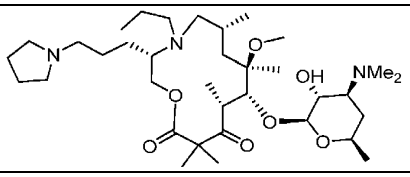
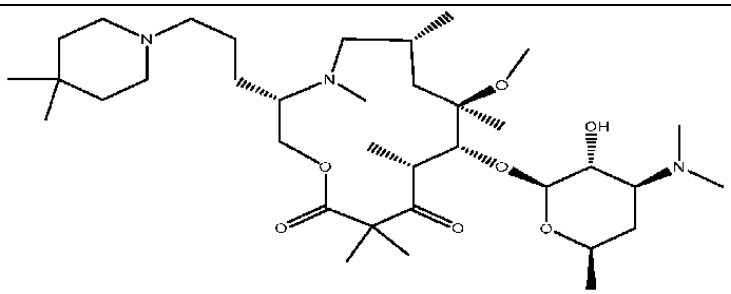
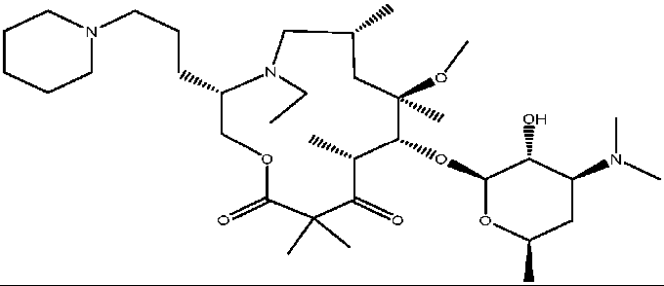
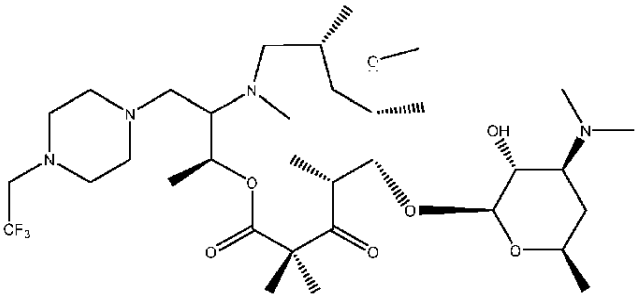
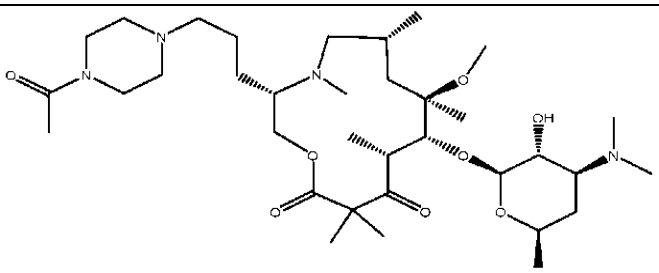
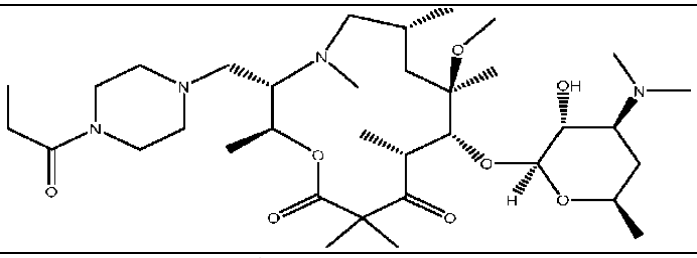
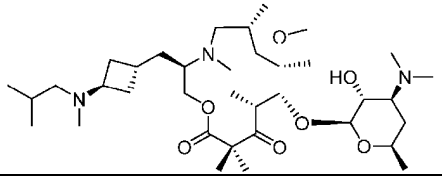
87	
88	
90	
92	
93	
95	

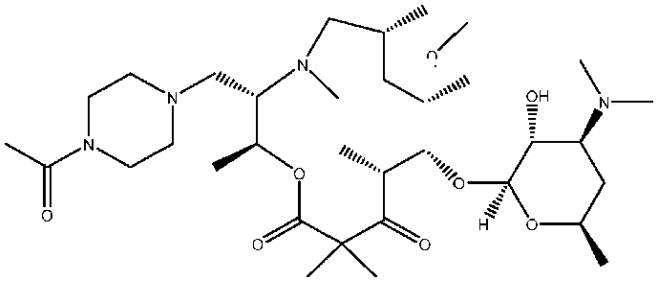
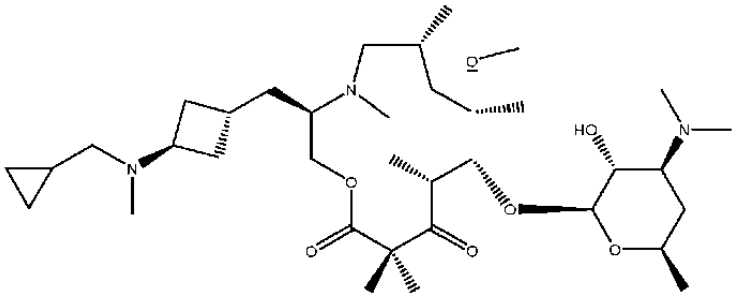
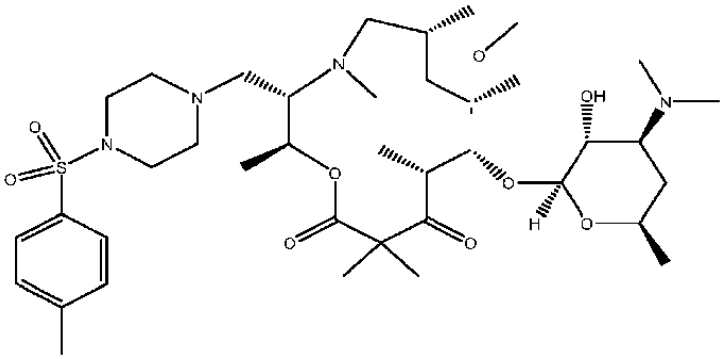
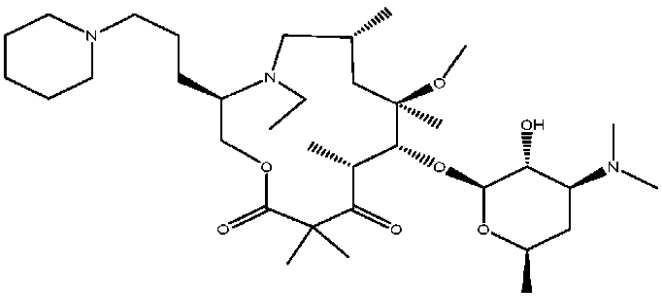
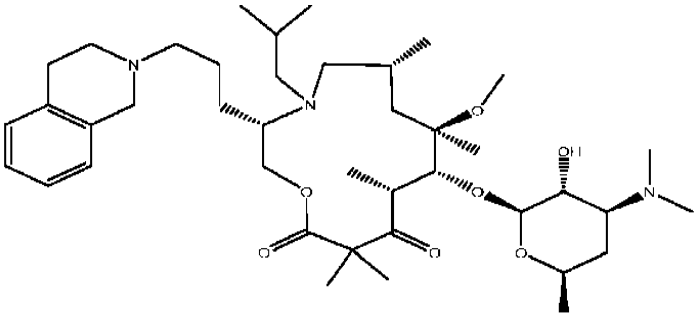
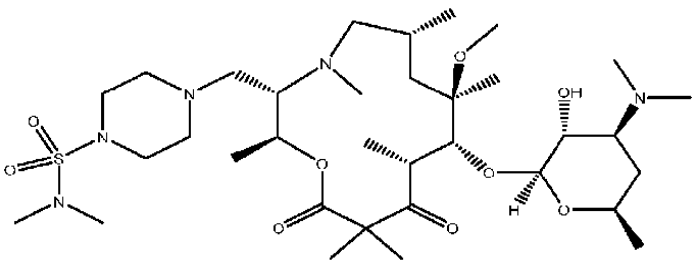
96	
98	
99	
101	
102	
103	

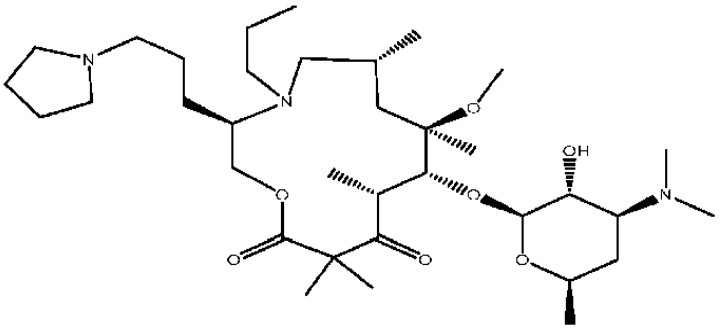
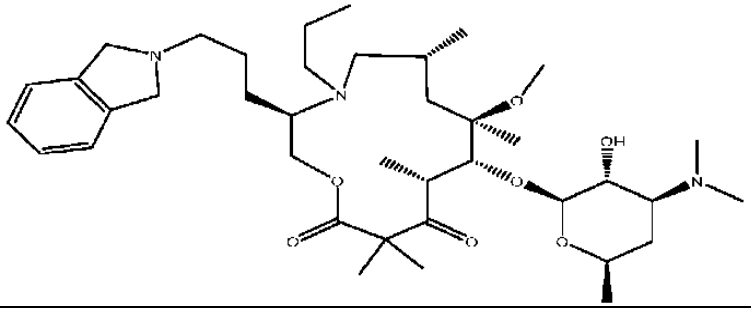
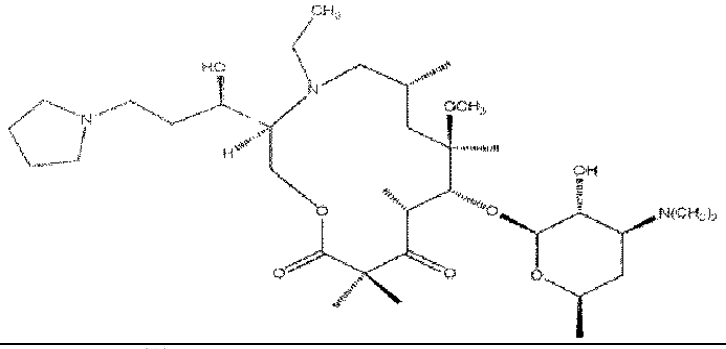
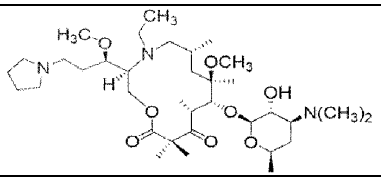
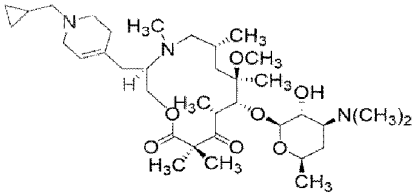
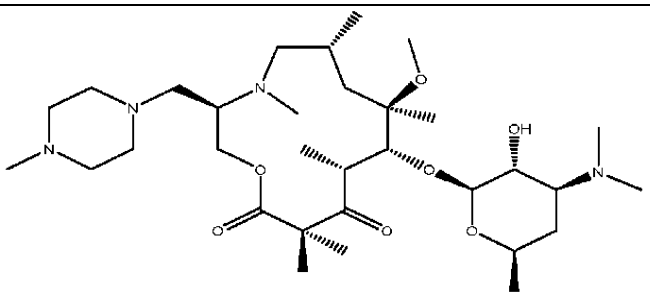
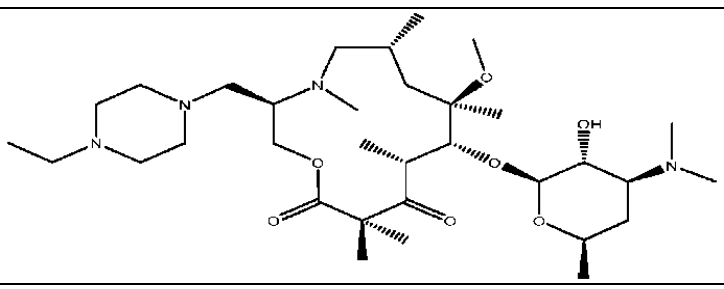
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	

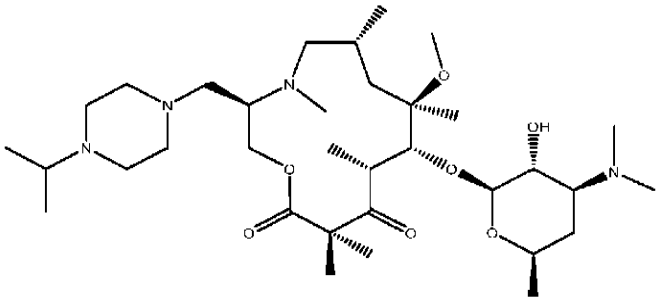
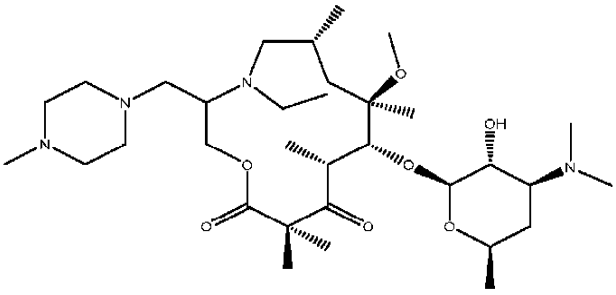
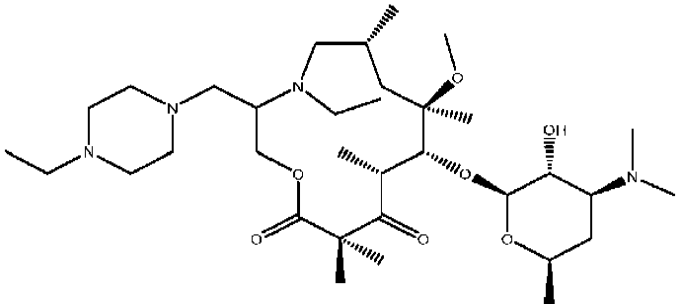
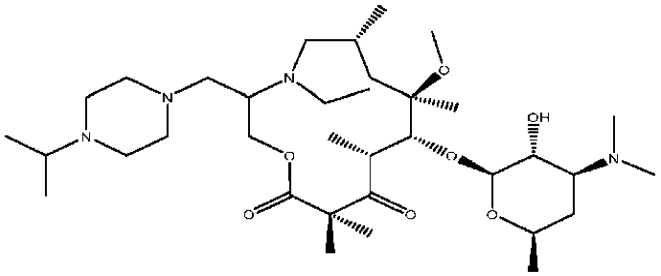
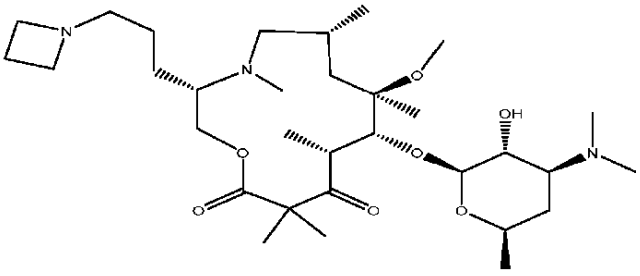
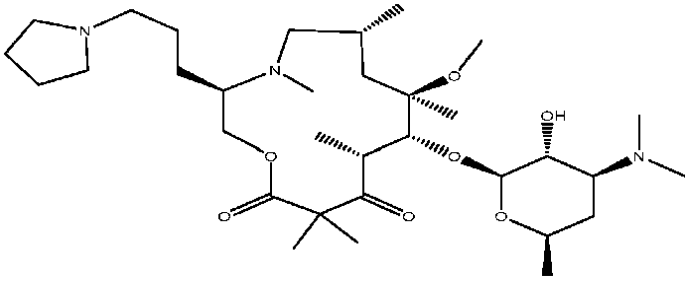
111	
112	
113	
114	
115	
117	

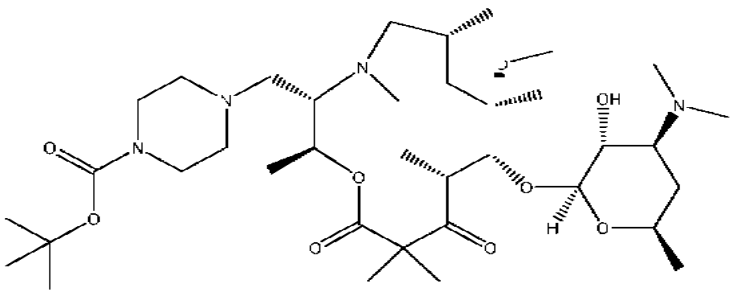
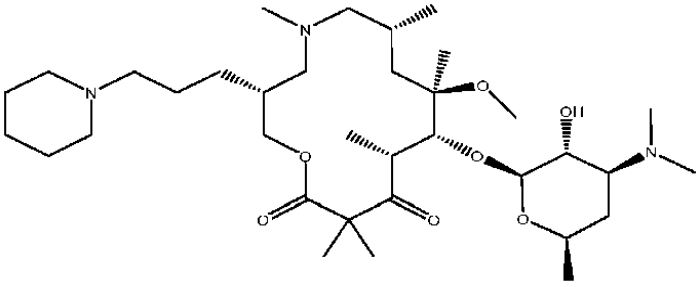
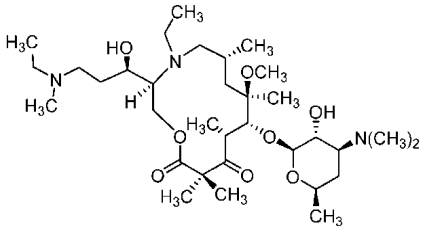
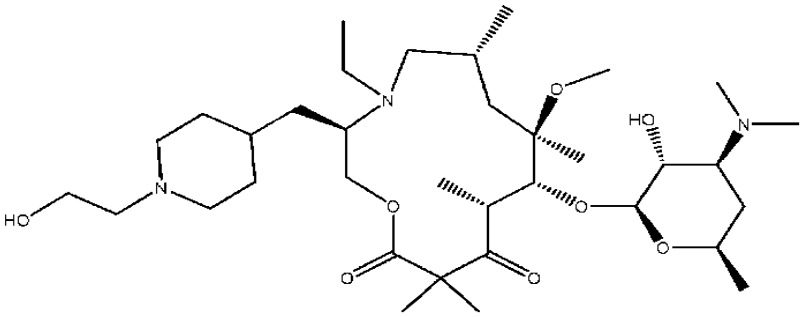
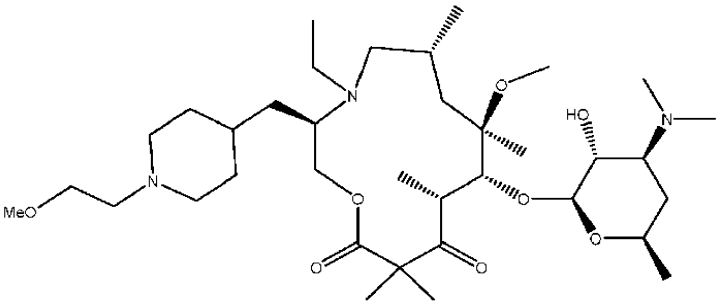
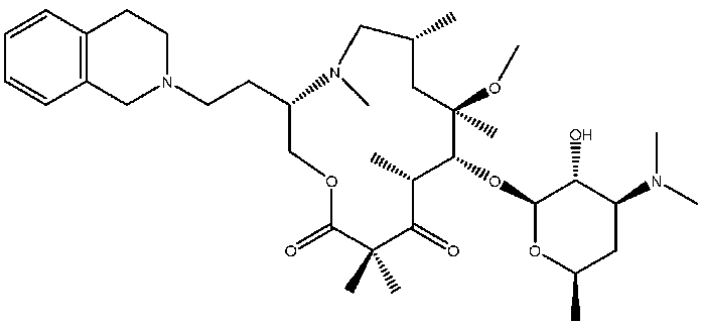
118	
120	
121	
122	
123	
124	
125	

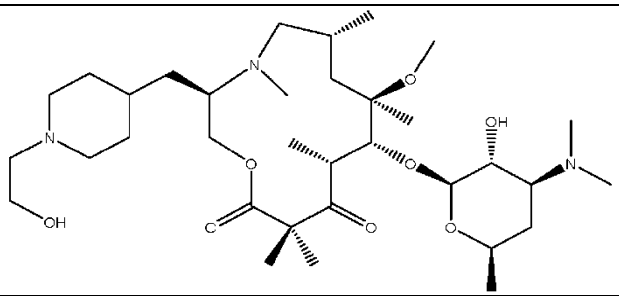
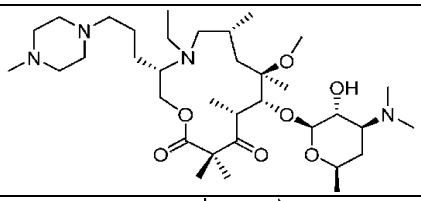
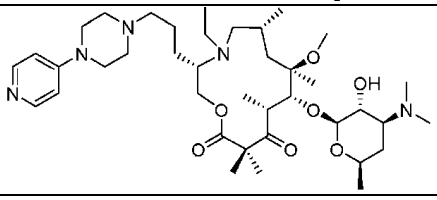
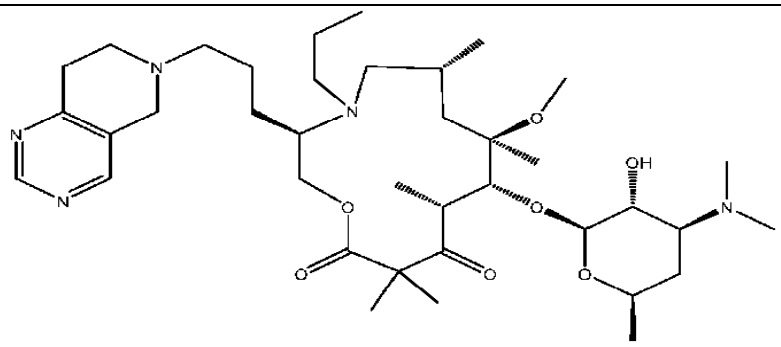
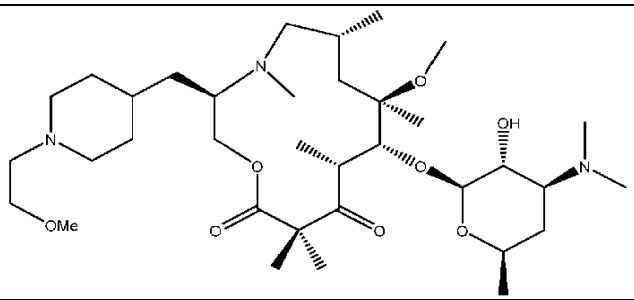
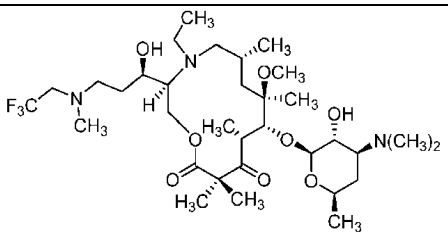
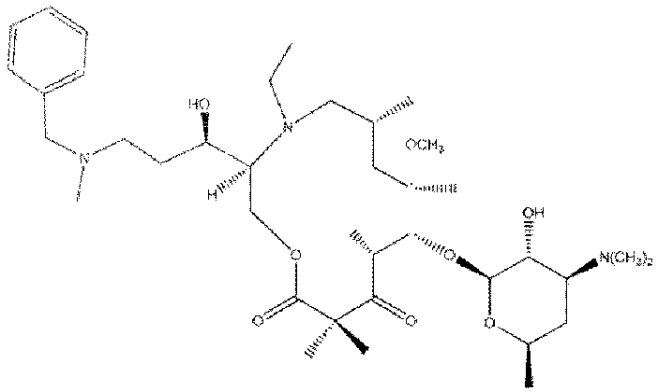
126	
127	
128	
129	
131	
132	
133	
134	

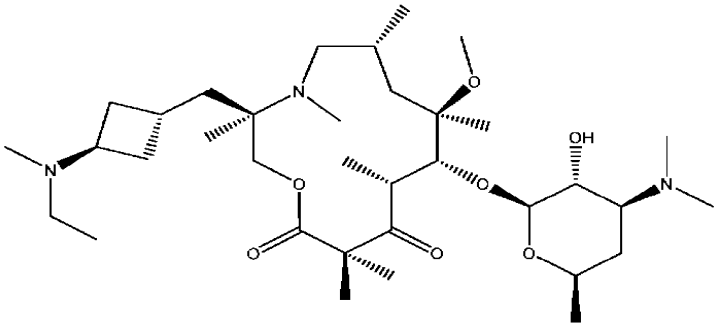
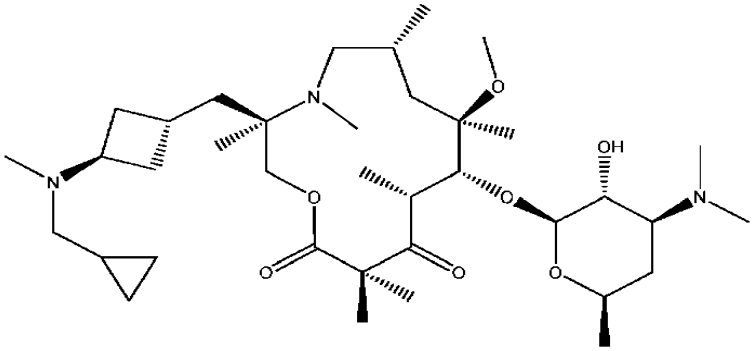
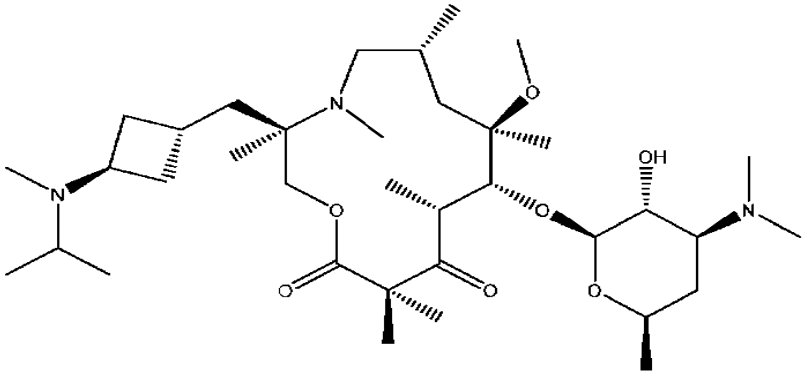
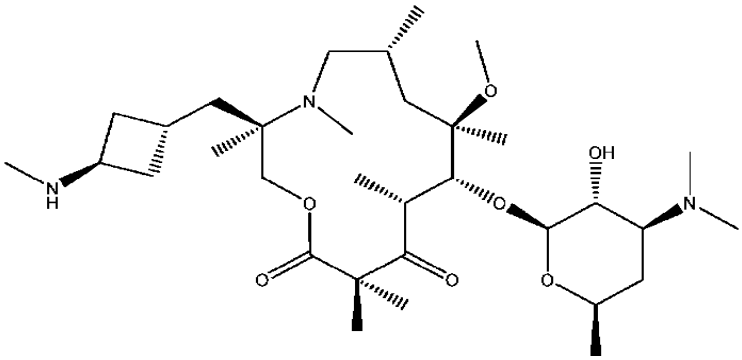
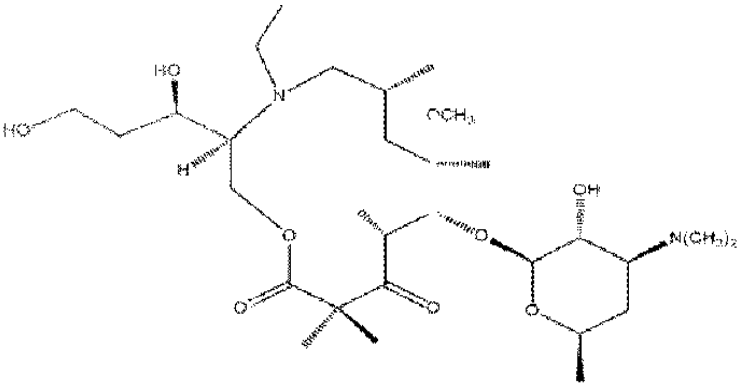
135	
138	
139	
140	
141	
142	

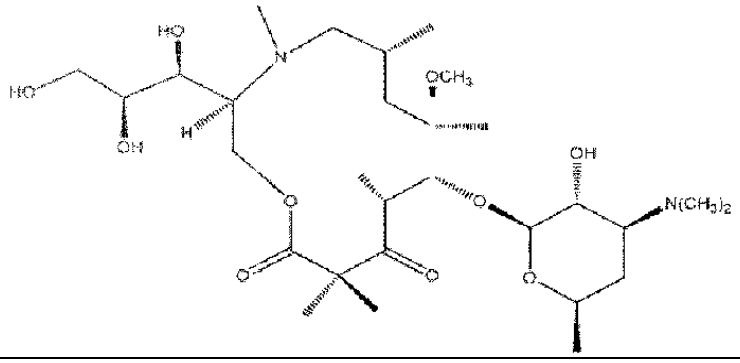
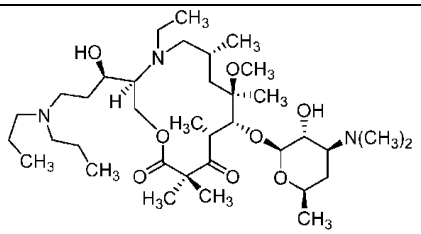
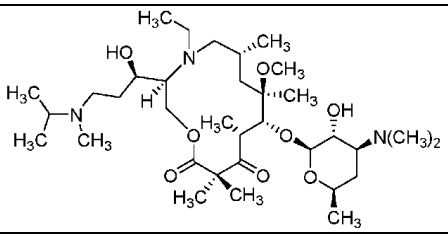
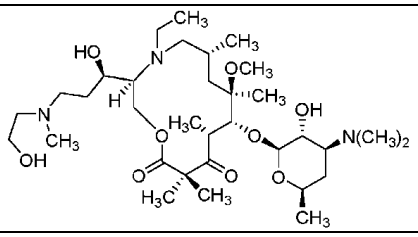
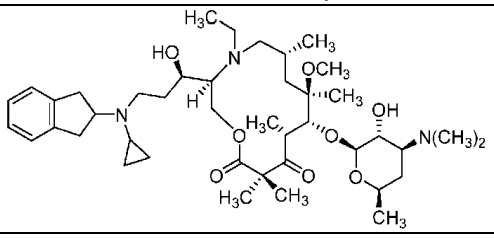
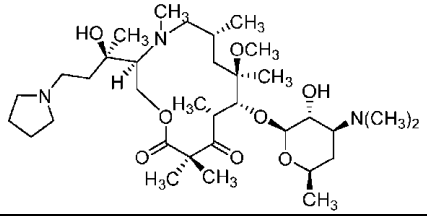
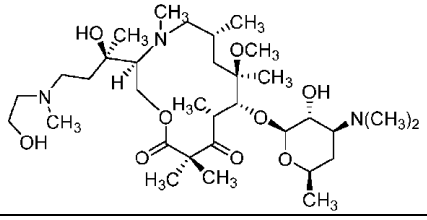
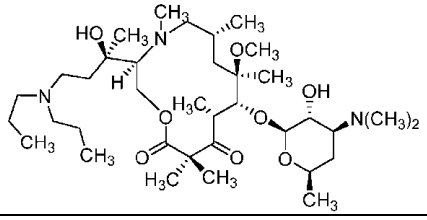
144	
145	
146	
147	
148	
154	
155	

156	
157	
158	
159	
160	
161	

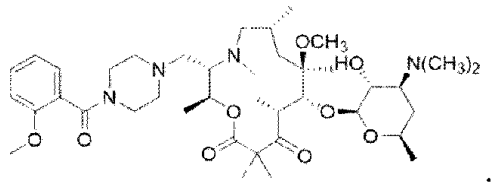
162	
165	
168	
169	
170	
177	

178	
180	
181	
182	
190	
193	
194	

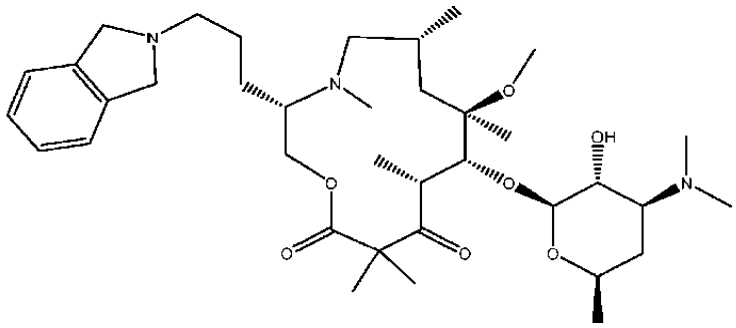
196	
197	
198	
199	
200	

201	
223	
224	
225	
226	
227	
228	
229	

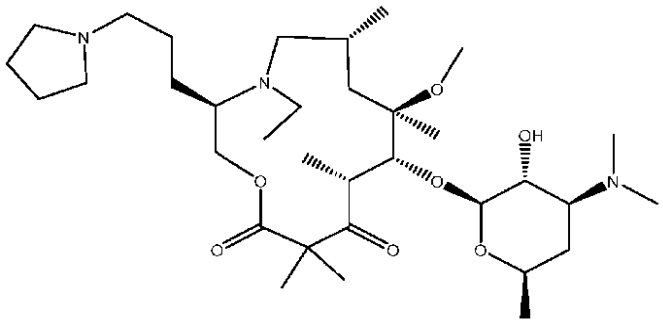
16. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur junginys yra:



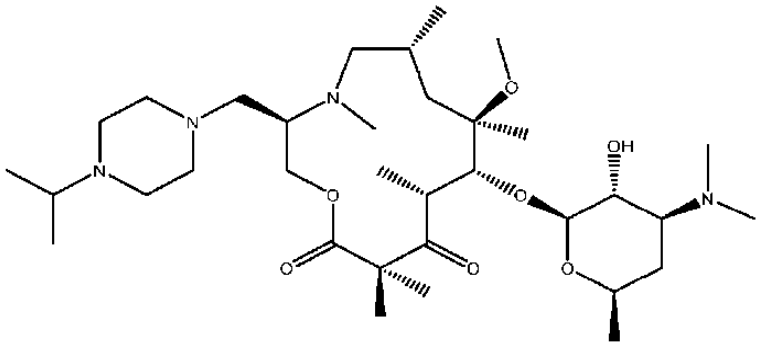
17. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur junginys yra:



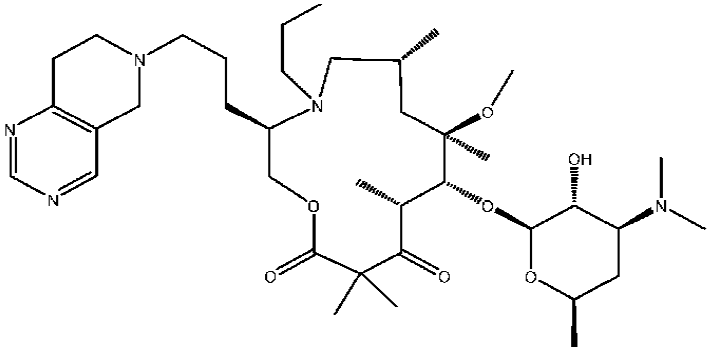
18. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur junginys yra:



19. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur junginys yra:



20. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur junginys yra:



21. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį iš 1–20 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską ir farmaciniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą.

22. Junginys pagal bet kurį iš 1–20 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, arba farmacinė kompozicija pagal 21 punktą, skirti naudoti infekcinės ligos gydymui subjektui, kuriam to reikia, kur infekcinė liga yra gramteigiamų bakterijų arba gramneigiamų bakterijų sukelta infekcija arba infekcinė liga yra parazitinė infekcija.

23. Junginys arba kompozicija skirti naudoti pagal 22 punktą, kur bakterinė infekcija yra Staphylococcus infekcija, *Acinetobacter* infekcija, *Klebsiella* infekcija, *Escherichia* infekcija arba *Pseudomonas* infekcija.

---

(51) Int. Cl. ***B01F 27/50*** (2022.01)
B01F 27/94 (2022.01)
B01F 27/95 (2022.01)
B01F 35/90 (2022.01)
B07B 1/24 (2006.01)
B07B 1/26 (2006.01)
B09B 3/40 (2022.01)
B29B 17/02 (2006.01)
B29B 17/04 (2006.01)

(11) **4139064**

(13) T

(96) 21717020.8

(96) 2021-04-01

(97) 2023-03-01

(97) 2025-12-10

(86) PCT/EP2021/058738

(86) 2021-04-01

(87) WO 2021/213794

(87) 2021-10-28

(30) 2004002, 2020-04-22, FR

(72) BINDSCHEDLER, Pierre-Etienne, FR
BALL, Patrick, FR

(73) SOPREMA, 67100 Strasbourg, FR

(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Kompozitinių gaminių apdorojimo rafinatorius, įrenginys ir būdas
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 5.

(57) 1. Rafinatorius (1), skirtas apdoroti kompozitinius gaminius (2), pagamintus iš termoplastinės (-ių) medžiagos (-ų), ypač polimerinės (-ių) ir (arba) bituminės (-ių) medžiagos (-ų), šie gaminiai (2) yra pageidautina iš anksto apdoroti ir yra klampios formos, ir turintys kietų fragmentinių ir (arba) dalelių pavidalo elementų, mineralinės ir (arba) organinės prigimties, tokių kaip dalelės arba pluoštai, šis rafinatorius (1) apima gaubtą (3) su cilindrine sienele, apibrėžiančią apdorojimo kamerą (4), turinčią bent vieną tiekimo angą (5), skirtą apdorojamiems gaminiams (2), ir bent vieną išleidimo angą (5'), skirtą apdorotiems gaminiams (2'), ir cilindrinį būgną (6), kuris yra sumontuotas taip, kad galėtų judėti cilindriniame gaubte (3) ir kurio skersmuo yra mažesnis už pastarojo skersmenį, kurio išorinio gaubto (3) ir vidinio būgno (6) išilginės simetrijos ašys (A1, A2) yra atitinkamai lygiagrečios viena kitai, ir apimantis apdorojimo kameros (4) šildymo priemonę, rafinatorius (1) c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad būgnas (6) yra sumontuotas išoriniame gaubte (3) taip, kad jis galėtų suktis apie savo išilginę ašį (A2) ir taip, kad jo išilginė ašis (A2) galėtų judėti apskritimine trajektorija aplink minėto gaubto (3) išilginę ašį (A1), du pirmiau minėti galimų judesių tipai yra valdomi atskiromis pavaros ir (arba) aktyvinimo priemonėmis (7, 8), leidžiančiomis juos atlikti pasirinktinai arba kartu.

2. Rafinatorius pagal 1 punktą, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad išorinio gaubto (3) ir vidinio būgno (6) išilginės ašys (A1, A2) yra orientuotos iš esmės vertikaliai.

3. Rafinatorius pagal 2 punktą, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad pavaros priemonės (7), ir galimai aktyvinimo priemonės (8), yra sumontuotos ant gaubto (3), pastarojo viršutinėje dalyje.

4. Rafinatorius pagal bet kurį iš 1–3 punktų, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad tiekimo anga (5) yra įrengta gaubto (3) apačioje ir tuo, kad išleidimo anga (5') yra įrengta jo viršuje, šios dvi angos (5 ir 5') yra išdėstytos viena priešais kitą gaubto (3) išilginės ašies (A1) atžvilgiu ir plokštumoje, kurioje yra ši ašis.

5. Rafinatorius pagal bet kurį iš 1–4 punktų, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad kreipiančiosios priemonės, kurios pageidautina yra gaubto (3) viršuje ir apačioje, užtikrina būgno (6) išilginės ašies (A2) judėjimą apskrita trajektorija gaubte (3) aplink pastarojo išilginę ašį (A1).

6. Rafinatorius pagal 5 punktą, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad kreipiančiosios priemonės, užtikrinančios būgno (6) išilginės ašies (A2) judėjimą, yra sukonfigūruotos taip, kad būtų galima reguliuoti tarpą (e) tarp būgno (6) išorinio paviršiaus ir korpuso (3) vidinio paviršiaus.

7. Rafinatorius pagal bet kurį iš 1–6 punktų, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad jis apima valdymo priemones, skirtas valdyti du atskiras aktyvinimo priemones, kurios gali ir yra skirtos įgyvendinti du būgno (6) judėjimo tipus, siekiant juos valdyti atskirai arba kartu.

8. Rafinatorius pagal 7 punktą, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad minėtos valdymo priemonės sudaro apdorojimo įrenginio (11), apimančio minėtą rafinatorių (1), bendro valdymo ir tvarkymo priemonės dalį.

9. Rafinatorius pagal bet kurį iš 1–8 punktų, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad cirkuliacinis siurblys (12), kuris yra pritaikytas apdorojamiems kompozitiniams gaminiams, yra prijungtas prie tiekimo angos (5), esančios gaubto (3) apačioje.

10. Rafinatorius pagal bet kurį iš 1–9 punktų, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad jame yra numatyti jutikliai, skirti matuoti jėgą (jėgas), veikiančią tam, kad būtų judinamas būgnas (6) aplink jo išilginę ašį (A2) ir (arba) gaubte (3).

11. Įrenginys (11), skirtas apdoroti ir gerinti kompozitinius gaminius, pagamintus iš termoplastiko, pavyzdžiui, iš atliekų, kurias daugiausia sudaro bituminiai gaminiai, ypač bituminės membranos, šis įrenginys (11) apima kelias nuoseklias apdorojimo stotis (13, 14, 15, 1), c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad jis kaip apdorojimo stotį apima bent vieną rafinatorių (1) pagal bet kurį iš 1 - 10 punktų, pageidautina, kaip paskutinę arba priešpaskutinę apdorojimo stotį.

12. Kompozitinių gaminių, pagamintų iš termoplastinės (-ių) medžiagos (-ų), ypač polimerinės (-ių) medžiagos (-ų), turinčių kietų fragmentinių ir (arba) kietųjų dalelių elementų, mineralinės ir (arba) organinės kilmės, pavyzdžiui, dalelių arba pluošto, apdorojimo būdas, naudojant rafinatorių (1) pagal bet kurį iš 1 - 10 punktų, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad į rafinatoriaus (1) gaubtą (3) per jo tiekimo angą (5) kontroliuojamu būdu, nepertraukiamai arba nuosekliai, yra įpurškiami apdorotini kompozitiniai gaminiai (2), šie gaminiai yra apdorojami gaubte (3) juos kaitinant ir nepertraukiamai arba su pertrūkiais judinant būgną (6) gaubte (3), o šis judėjimas atliekamas arba sukant jį apie jo išilginę ašį (A2), arba apskrita trajektorija aplink gaubto (3) išilginę ašį (A1), arba derinant du pirmiau minėtus judesius.

13. Būdas pagal 12 punktą, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad šlytis valdoma reguliuojant tarpą (e) tarp būgno (6) ir gaubto (3) ir nustatant būgno (6) judėjimo gaubte (3) greitį ir pobūdį.

14. Būdas pagal 12 arba 13 punktą, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad reguliariai arba aptikus pasipriešinimo jėgą, didesnę už slenkstinę vertę, jame bent laikinai invertuojamas bent vienas iš dviejų būgno (6) judesių.

15. Būdas pagal vieną iš 12–14 punktų, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad jį sudaro būgno (6) išilginės ašies (A1) judinimas aplink korpuso išilginę ašį svyruojančiu pirmyn ir atgal judesiu, centruotu padavimo angos (5) atžvilgiu, pavyzdžiui, apie 100° į abi puses minėtos angos (5) atžvilgiu.

---

(51) Int. Cl. ***B01J 4/00*** (2006.01)
B01J 19/00 (2006.01)
B01J 19/24 (2006.01)
C10G 1/10 (2006.01)
B01J 3/00 (2006.01)
(11) **4037817**
(13) T
(96) 20790390.7
(96) 2020-10-02
(97) 2022-08-10
(97) 2025-12-03
(86) PCT/IB2020/059231
(86) 2020-10-02
(87) WO 2021/064647
(87) 2021-04-08

(30) 2019903756, 2019-10-04, AU

(72) DALEY, Richard, GB
ROWLANDS, William, AU

(73) Mura Technology Limited, 3rd Floor London EC2A 3BX, GB

(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Polimerų pavertimo produktais būdas ir aparatas
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Polimerinės medžiagos apdorojimo būdas angliavandenilių produktams gauti, apimantis:
- reakcijos mišinio, apimančio sintetinę polimerinę medžiagą ir vandeninį tirpiklį, sudarymą, kur reakcijos mišinys apima nuo maždaug 2 iki maždaug 70 % masės sintetinės polimerinės medžiagos;
- reakcijos mišinio apdorojimą reaktoriaus aparate, esant reakcijos temperatūrai ir reakcijos slėgiui per tokį laikotarpį, kad visa arba dalis reakcijos mišinyje esančios polimerinės medžiagos pavirstų skysto produkto srautu, kur skysto produkto srauto temperatūra ne mažesnė kaip 350 °C, o slėgis ne mažesnis kaip 180 barų;
- skysto produkto srauto slėgo mažinimą garinimo inde (angl. flash vessel), taip išgarinant bent dalį skysto produkto srauto, kad susidarytų garai, apimantys angliavandenilių produktų, garų ir dujų sudedamąsias dalis;
- garų, perkaitintų garų arba superkritinio vandens įleidimą į išgarinimo indą, kad būtų išgarinta bent dalis išgarinimo inde likusio skysto produkto srauto ir susidarytų garai, apimantys angliavandenilių produktų, garų ir dujų sudedamąsias dalis, kur slėgio mažinimas apima skysto produkto srauto slėgio sumažinimą išgarinimo inde iki mažiau nei 25 barų ir kur garinimas suteikia energijos, palengvinančios garų frakcionavimą į sudedamąsias dalis; ir
- frakcionuotų garų surinkimą.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur skysto produkto srauto:
(i) temperatūra ne mažesnė kaip: 380 °C, 400 °C, 420 °C, 450 °C arba 470 °C prieš pat slėgio mažinimą; ir (arba)
(ii) slėgis ne mažesnis kaip: 200 barų, 220 barų, 240 barų, 260 barų, 280 barų arba 300 barų prieš pat slėgio mažinimą.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, apimantis garų frakcionavimą ir kondensavimą į frakcijas, kurių virimo temperatūra esant atmosferos slėgiui yra žemesnė nei: 400 °C, 450 °C, 500 °C, 550 °C arba 600 °C, o frakcija renkama aukštesnės nei 400 °C, 450 °C, 500 °C, 550 °C arba 600 °C virimo temperatūros, esant atmosferos slėgiui.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1–3 punktų, kur kieti užpildai ir (arba) neorganinės medžiagos ir (arba) metalų druskos iš sumažinto slėgio skysčio produkto srauto yra sulaikomos likučių matricoje, gautoje minėto garinimo ir frakcionavimo būdu.

5. Būdas pagal bet kurį iš 1–4 punktų, kur mažinant slėgį ir frakcionuojant, vandeninis tirpiklis atskiriamas nuo angliavandenilių produktų, taip pat atskiriant vandeninį tirpiklį nuo:
i) žemos virimo temperatūros angliavandenilių, kurių temperatūra žemesnė nei: 10 °C, 20 °C, 30 °C, 40 °C, 50 °C ar 60 °C; arba
ii) žemos virimo temperatūros angliavandenilių, kurių temperatūra žemesnė nei: 10 °C, 20 °C, 30 °C, 40 °C, 50 °C ar 60 °C 9,8 ± 0,1 m/s^2 efektyviajai gravitacijai.

6. Būdas pagal bet kurį iš 1–5 punktų, kur minėtas reakcijos mišinio sudarymas apima:
- išlydytos polimerinės medžiagos srauto tiekimą;
- vandeninio tirpiklio įpurškimą į išlydytos polimerinės medžiagos srautą, kur vandeninis tirpiklis prieš minėtą įpurškimą yra superkritinės būsenos; ir
- mechaninį vandeninio tirpiklio ir išlydytos polimerinės medžiagos srauto sumaišymą.

7. Būdas pagal 6 punktą, kur vandeninis tirpiklis yra vanduo arba iš esmės vanduo.

8. Būdas pagal 6 arba 7 punktą, kur mechaninis maišymas apima tirpiklio paskirstymo grotelių naudojimą mazge, sudarytame iš vieno ar daugiau statinių mechaninių maišymo įtaisų.

9. Būdas pagal 7 arba 8 punktą, kur superkritinis vandeninis tirpiklis generuojamas katilo aparate, apimančiame degiklį, kūrenamą iš skysto produkto srauto išsiskiriančiomis dujomis, ir kur superkritinis vandeninio tirpiklio, išeinančio iš katilo aparato:
(i) temperatūra ne mažesnė kaip: 450 °C, 500 °C ar 550 °C, ir (arba)
(ii) slėgis ne mažesnis kaip: 180 barų arba bent 200 barų, arba bent 220 barų, arba bent 240 barų, arba bent 250 barų, arba bent 270 barų, arba 290 barų, arba 310 barų, arba 330 barų.

10. Būdas pagal bet kurį iš 1–9 punktų, kur minėtas apdorojimas apima reakcijos mišinio sąlytį su papildomais metalo katalizatoriais, be tų, kurie yra bet kuriame metaliniame paviršiuje, besiliečiančiame su reakcijos mišiniu minėto sudarymo arba apdorojimo metu, kur papildomi metalo katalizatoriai yra:

- kietosios medžiagos komponentai, kurie įmaišomi į reakcijos mišinį sąlyčiui tarp skysčių ir papildomo metalo katalizatoriaus palengvinti, ir (arba)
- bet kurio minėto maišymo įtaiso komponentai.

11. Būdas pagal 10 punktą, kur papildomi metalo katalizatoriai yra kietosios fazės pereinamųjų metalų katalizatoriai ir kur pereinamojo metalo oksidacijos būsena iš pradžių yra formalaus nulinio oksidacijos laipsnio oksidacijos būsena.

12. Būdas pagal bet kurį iš 1–11 punktų, papildomai apimantis kietųjų medžiagų pašalinimą iš reakcijos mišinio minėto apdorojimo metu, kur kietosios medžiagos:
- yra neorganinės medžiagos, esančios polimerinėje medžiagoje, kur neorganinės medžiagos:
- yra užpildai arba teršalai, buvę polimerinėje medžiagoje prieš vykdant būdą; ir (arba)
- yra minėto apdorojimo metu dėl šalutinių reakcijų nedideliais kiekiais susidariusios medžiagos, vykstant reakcijai su vandeniniu tirpikliu ir (arba) su anglingosiomis medžiagomis;
- yra medžiagos, kurių tankis didesnis nei reakcijos mišinyje esantys skysčiai, ir kurios minėto apdorojimo metu atsiskiria nuo reakcijos mišinio veikiant gravitacijai; ir
- yra medžiagos, pašalinamos iš reaktoriaus aparato, kur minėtas apdorojimas atliekamas, minėto apdorojimo metu pučiant žemyn į priėmimo indą per nuotoliniu būdu valdomus vožtuvus.

13. Būdas pagal bet kurį iš 1–12 punktų, kur:
i) apdorojimas atliekamas nepertraukiamo srauto sąlygomis; ir (arba)
(ii) polimerinės medžiagos sudėtyje nėra vienos ar kelių iš šių medžiagų: lignoceluliozinės medžiagos; natūraliai esančių angliavandenių polimerų; lignino; celiuliozės; hemiceliuliozės; bet kurių dviejų šių medžiagų derinių: lignino, celiuliozės, hemiceliuliozės; lignito (rusvosios anglies); subbituminės anglies ar bet kokio jų derinio.

14. Nepertraukiamo srauto reaktoriaus aparatas polimerinei medžiagai apdoroti, apimantis:
- ekstruderį gaminti ekstrudatui, sudarytam iš išlydytos sintetinės polimerinės medžiagos srauto;
- katilo aparatą superkritiniam vandeniui paruošti ir pridėti į ekstrudatą;
- mechaninį maišymo įrenginį, pritaikytą ekstrudatui maišyti su superkritiniu vandeniu dėl reakcijos mišinio suformavimo;
- reakcijos zoną, sujungtą su mechaniniu maišymo įtaisu ir netiesioginiais šildytuvais, kur reakcijos zona skirta reakcijos mišiniui apdoroti, esant nustatytai temperatūrai ir slėgiui per nustatytą išlaikymo laikotarpį skysto produkto srautui gauti;
- slėgio mažinimo įtaisą skysto produkto srauto slėgiui mažinti, kur slėgio mažinimo įtaisas sujungtas su reakcijos zona ir išgarinimo indu,
kur mažinant slėgį išgarinama bent dalis skysto produkto srauto ir susidaro garai, sudaryti iš angliavandenilių produktų, garų ir dujų sudedamųjų dalių;
- kūrenamą perkaitintuvą arba garo generatorių, skirtą garams, perkaitintam garui arba superkritiniam vandeniui, kuris įleidžiamas į išgarinimo indą bent daliai likusio skysto produkto išgarinti išgarinimo inde ir generuoti garams, sudarytiems iš angliavandenilių produktų, vandens garų ir dujų sudedamųjų dalių; ir
- frakcionavimo aparatą, skirtą išgarinimo inde susidariusiems garams atskirti.

15. Nepertraukiamo srauto reaktoriaus aparatas pagal 14 punktą, kur išgarinimo indas:
– yra tiesiogiai sujungtas su frakcionavimo aparatu; arba
– yra neatskiriama frakcionavimo aparato dalis; arba
ir frakcionavimo aparatas yra atskiri produkto kondensatoriai.

---

(51) Int. Cl. ***B21D 7/12*** (2006.01)
B21D 7/14 (2006.01)
G01B 11/00 (2006.01)
G01B 11/25 (2006.01)
B21D 7/02 (2006.01)

(11) **4337397**
(13) T
(96) 22728274.6
(96) 2022-05-10
(97) 2024-03-20
(97) 2025-12-10
(86) PCT/IB2022/054333
(86) 2022-05-10
(87) WO 2022/238895
(87) 2022-11-17

(30) 202100012044, 2021-05-11, IT

(72) BERLATO, Giuseppe, IT
BERLATO, Marco, IT

(73) Techmetal S.r.l., 36015 Schio (VI), IT

(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Automatizuotas įrenginys iš esmės išilginių elementų lenkimui ir lenkimo būdas, įgyvendinamas minėtu įrenginiu
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 6.

(57) 1. Įrenginys (1, 100) iš esmės išilginių elementų (ET) lenkimui, apimantis:
- bent vieną automatizuotą vamzdžių lenkimo įrenginį (2), sukonfigūruotą elektroninio valdymo bloko (3) valdymu atlikti išilginio elemento (ET) lenkimą, kur minėtas automatizuotas vamzdžių lenkimo įrenginys (2) turi pirmąsias išleidimo dureles (22), skirtas minėtam bent iš dalies sulenktam išilginiam elementui (ET);
- minėtą elektroninį valdymo bloką (3), sukonfigūruotą leisti įkelti CAD skaitmeninę bylą, apimančią duomenis, susijusius su gaunamo minėto išlenkto išilginio elemento (ETP) skaitmeniniu modeliu (MD1), kur minėtas elektroninis valdymo blokas (3) yra papildomai sukonfigūruotas apdoroti minėtą CAD skaitmeninę bylą ir valdyti minėtą automatizuotą vamzdžių lenkimo įrenginį (2), kad lenktų minėtą išilginį elementą (ET) pagal minėto išlenkto išilginio elemento (ETP) skaitmeninį modelį (MD1);
kur jis apima, išdėstytus eilės tvarka nuo minėto automatizuoto vamzdžių lenkimo įrenginio (2):
- pjovimo aparatą (7), sukonfigūruotą pjauti ir (arba) gręžti minėtą išilginį elementą (ET); - bent vieną roboto ranką (4), išdėstytą eilės tvarka nuo minėto automatizuoto vamzdžių lenkimo įrenginio (2) ir sukonfigūruotą judėti arti minėtų pirmųjų automatizuoto vamzdžių lenkimo įrenginio (2) durelių (22), minėtos roboto rankos (4) judamajame gale (41) yra optinė matavimo sistema (6), sukonfigūruota minėtos lenkimo operacijos metu nuskaityti bent vieną minėto išilginio elemento (ET) dalį, bent iš dalies sulenktą, ties minėtomis pirmosiomis durelėmis (22) ir sugeneruoti minėtos bent vienos nuskaitytos dalies skaitmeninį modelį (MD2), minėtas elektroninis valdymo blokas (3) yra sukonfigūruotas:
- atlikti minėtos lenkimo operacijos, kurią atlieka minėtas automatizuotas vamzdžių lenkimo įrenginys (2), metu minėtos roboto rankos (4) pozicionavimą ties minėtomis pirmosiomis durelėmis (22), remiantis minėtu norimo gauti sulenkto išilginio elemento (ETP) skaitmeniniu modeliu (MD1);
- gauti minėtos bent vienos nuskaitytos dalies minėtą skaitmeninį modelį (MD2), sugeneruotą minėtos optinės matavimo sistemos (6);
- palyginti minėtos bent vienos nuskaitytos dalies minėtą skaitmeninį modelį (MD2) su minėtu norimo gauti sulenkto išilginio elemento (ETP) skaitmeniniu modeliu (MD1), tam, kad būtų patikrinta minėtų modelių atitiktis arba neatitiktis;
- neatitikties atveju modifikuoti minėto automatizuoto vamzdžių lenkimo įrenginio (2) valdymo parametrus, kad būtų ištaisyta minėta neatitiktis ir (arba) sugeneruotas aliarmo signalas, susijęs su minėta neatitiktimi;
- valdyti minėtos lenkimo operacijos, kurią atlieka minėtas automatizuotas vamzdžių lenkimo įrenginys (2), metu minėtą pjovimo aparatą (7), remiantis minėtu norimo gauti sulenkto išilginio elemento (ETP) skaitmeniniu modeliu (MD1);
ir kur minėtas pjovimo aparatas (7) yra susietas su minėtos roboto rankos (4) minėtu judamu galu (41).

2. Įrenginys (1, 100) pagal 1 punktą, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad minėtas pjovimo aparatas (7) apima lazerinio pjovimo degiklį (71).

3. Įrenginys (1, 100) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad minėtas išilginis elementas (ET) yra vamzdinis išilginis elementas arba vientisas išilginis elementas, kurio skerspjūvis yra apskritas, elipsinis arba daugiakampis.

4. Įrenginys (1, 100) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad minėta optinė matavimo sistema (6) yra trimačio skenavimo optinė sistema.

5. Įrenginys (1, 100) pagal 4 punktą, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad minėta trimačio skenavimo optinė sistema apima:
- bent vieną lazerio šaltinį (61, 62), sukonfigūruotą generuoti laminarinį koherentinės šviesos pluoštą (FL1, FL2);
- šviesai jautrų jutiklį (63, 64), sukonfigūruotą priimti minėto išilginio elemento (ET) atspindėtą šviesą.

6. Įrenginys (1, 100) pagal 5 punktą, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad minėta trimačio skenavimo optinė sistema apima:
- du lazerio šaltinius (61, 62), sukonfigūruotus generuoti du koherentinės šviesos laminarinius spindulius (FL1, FL2), kurie krinta vienas į kitą kritimo kampu, esančiu tarp 15° ir 45°.

7. Įrenginys (1, 100) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad minėtas elektroninis valdymo blokas (3) yra sukonfigūruotas atlikti minėtas roboto rankos (4) padėties nustatymo operacijas, minėto bent vienos nuskenuotos dalies skaitmeninio modelio (MD2) gavimo, minėto bent vienos nuskenuotos dalies skaitmeninio modelio (MD2) palyginimo su minėtu norimo gauti lenkto išilginio elemento (ETP) skaitmeniniu modeliu (MD1) ir, neatitikties atveju, minėtų valdymo parametrų keitimo operacijas, po kiekvienos lenkimo operacijos, atliekamos minėtu automatizuotu vamzdžių lenkimo įtaisu (2).

8. Įrenginys (100) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad jis apima daug minėtų automatizuotų vamzdžių lenkimo įrenginių (2), išdėstytų vienas šalia kito, kurių pirmosios durelės (22) yra išlygiuotos išilgai iš anksto nustatytos pirmosios trajektorijos (X1), minėta robotas ranka (4) yra sukonfigūruota judėti išilgai antrosios trajektorijos (X2), iš esmės lygiagrečios minėtai pirmajai trajektorijai (X1), taip, kad minėtos roboto rankos (4) minėtą judamąjį galą (41) galima būtų pasirinktinai pastatyti į padėtį prie vienų iš minėtų pirmųjų durelių (22) vieno iš minėtų automatizuotų vamzdžių lenkimo įrenginių (2), ir taip, kad minėta optinė matavimo sistema (6) galėtų nuskaityti bent vieną minėto bent iš dalies sulenkto išilginio elemento (ET) dalį prie minėtų pirmųjų durelių (22).

9. Įrenginys (1, 100) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad minėtas gaunamo lenkto išilginio elemento (ETP) skaitmeninis modelis (MD1) yra trimatis skaitmeninis modelis.

10. Įrenginys (1, 100) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad minėta roboto ranka (4) yra antropomorfinis robotas (5).

11. Išilginio elemento (ET) lenkimo būdas, įgyvendinamas įrenginiu (1, 100) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, apimantis šias operacijas:
a) CAD skaitmeninio failo, apimančio duomenis apie gaunamą minėtą išlenktą išilginį elementą (ETP) skaitmeniniame modelyje (MD1), įkėlimą į minėto įrenginio (1, 100) elektroninį valdymo bloką (3);
b) išilginio elemento (ET), įkelto į minėto įrenginio (1, 100) automatizuotą vamzdžių lenkimo įrenginį (2), lenkimą;
c) minėto įrenginio (1, 100) roboto rankos (4) pozicionavimą šalia minėto automatizuoto vamzdžių lenkimo įtaiso (2) pirmųjų durelių (22);
d) minėto išilginio elemento (ET), išdėstyto prie minėtų pirmųjų durų (22), išlenktos dalies nuskaitymą optine matavimo sistema (6), esančia minėtos roboto rankos (4) judamame gale (41);
e) minėtos bent vienos nuskenuotos dalies skaitmeninio modelio (MD2) sukūrimą;
f) minėtos bent vienos nuskaitytos minėto skaitmeninio modelio (MD2) dalies gavimą, kurį atlieka minėtas elektroninis valdymo blokas (3);
g) minėtos bent vienos nuskenuotos dalies skaitmeninio modelio (MD2) palyginimą su gaunamo minėto lenkto išilginio elemento (ETP) skaitmeniniu modeliu (MD1), tam, kad būtų patikrinta minėtų modelių atitiktis arba neatitiktis;
h) neatitikties atveju, minėto automatizuoto vamzdžių lenkimo įrenginio (2) valdymo parametrų modifikavimą tam, kad būtų ištaisyta minėta neatitiktis, ir (arba) pavojaus signalo, susijusio su minėta neatitiktimi, generavimą;
i) b) – h) operacijų kartojimą kiekvienam lenkimui, atliekamam minėtame išilginiame elemente (ET),
ir kur būdas apima g2) operacijos, atliekamos prieš g) operaciją arba po jos, atlikimą, kurios metu minėtame išilginiame elemente (ET) atliekami bet kokie pjūviai ir (arba) gręžimai, remiantis minėtu gautino lenkto išilginio elemento (ETP) skaitmeniniu modeliu (MD1).

---

(51) Int. Cl. ***B29B 17/02*** (2006.01)
C10C 3/00 (2006.01)
E01C 19/10 (2006.01)
B29B 17/04 (2006.01)
B29K 95/00 (2006.01)
B29K 105/06 (2006.01)
B29L 31/10 (2006.01)

(11) **4139105**
(13) T
(96) 21718056.1
(96) 2021-04-01
(97) 2023-03-01
(97) 2025-12-10
(86) PCT/EP2021/058719
(86) 2021-04-01
(87) WO 2021/213792
(87) 2021-10-28
(30) 2004015, 2020-04-22, FR
(72) BINDSCHEDLER, Pierre-Etienne, FR
BALL, Patrick, FR
(73) SOPREMA, 67100 Strasbourg, FR
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Įranga ir būdas kompozitinėms medžiagoms, pagamintoms termoplastinių medžiagų pagrindu, apdoroti
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 13.

(57) 1. Įranga (1) kompozitinių gaminių (2) iš termoplastinės (-ių) medžiagos(-ų) perdirbimo tikslais, o tiksliau atliekų, kurių sudėtyje daugiausia yra bituminių membranų (2'), apdorojimui, minėta įranga (1) apima bent priemones (3, 4, 4', 5, 6) šildymui, dydžio mažinimui, smulkinimui ir atskyrimui, šios priemonės yra išdėstytos taip, kad sudarytų bent vieną liniją (1') perdirbamos (-ų) medžiagos (-ų) apdorojimui ir ištraukimui, veikiančią nuolatiniu arba pertraukiamu ir galbūt reguliuojamu srautu,
kur įrangoje (1) šildymo ir dydžio mažinimo priemonės (3) apima bent vieną šildymo sraigtinį maišytuvą, priimantį apdorojamus kompozitinius produktus (2), sukonfigūruotą taip, kad leistų praeiti makroskopinėms dalelėms, ir tiekiantį nevienalytį išvesties produktą (3') skysta arba klampia forma, ypač pripildytą dalelių ir pluoštų, smulkinimo priemonės apima bent vieną cilindrinį trupintuvą (4, 4'), apimantį du šildomus riedėjimo cilindrus (7 ir 7'), kurie yra sukami priešingomis kryptimis, šie cilindrai nustato tarp jų tarpą, į kurį iš maišytuvo (3) išeinantis produktas (3') patenka veikiant sunkio jėgai, ir atskyrimo priemonės (5, 6) apima bent vieną makroskopinę atskyrimo priemonę (5) įrenginio, skirto makroskopinėms teršalų dalelėms išmesti, pavidalu, o įranga (1) be minėtų priemonių (3, 4, 4', 5, 6), išdėstytų nurodyta tvarka, taip pat apima priemones (8) maišytuvui (3) tiekti ir priemones (9, 10), skirtas dezaktyvuoto išėjimo produkto ir (arba) perdirbtos medžiagos (2") perkėlimui ir (arba) saugojimui, įranga (1), yra b e s i s k i r i a n t i tuo, kad praėjimo tarpas tarp riedėjimo cilindrų (7, 7') yra kelių centimetrų dydžio, tuo, kad makroskopinė atskyrimo priemonė (5) yra įrenginio, skirto pašalinti išvesties produkte (3') esančias makroskopines teršalų daleles, kurių nesumažina arba nepakankamai sumažina su ja susijęs cilindrinis trupintuvas (4, 4'), pavidalu, ir tuo, kad atskyrimo priemonės (5, 6) taip pat apima bent vieną mikroskopinę atskyrimo priemonę (6), pageidautina, kurios dydis sumažintas iki kelių milimetrų, kuri parenkama iš grupės, kurią suformuoja perdirbamai medžiagai tinkamas filtras, reduktorius, rafineris, šlifavimo siurblys, smulkintuvas arba dviejų aukščiau paminėtų priemonių derinys.

2. Įranga pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad iškrovimo įtaisas (5) yra įrengtas po vieninteliu arba pirmuoju cilindriniu smulkintuvu (4) iš jo išeinančio produkto (3') kritimo trajektorijoje, ir apima judamąją priemonę (5'), skirtą makroskopinių teršalų dalelių (2‴) išstūmimui arba ištraukimui iš išėjimo produkto srauto (3') veikimo metu, su laikinu minėto srauto pertraukimu arba be jo, reaguojant į minėto cilindrinio smulkintuvo (4) perduodamą aktyvacijos signalą ir apima judamąją priemonę (5'), skirtą makroskopinių taršių dalelių (2‴) išstūmimui arba ištraukimui iš išėjimo produkto srauto (3') jos veikimo metu, su laikinu minėto srauto pertraukimu arba be jo, reaguojant į minėto cilindrinio smulkintuvo (4) perduodamą aktyvacijos signalą.

3. Įranga pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad aktyvinimo signalas atitinka bent vieno iš dviejų atitinkamo smulkintuvo (4) cilindrų (7, 7') judamojo cilindro (7) nenormalų judesį, arba neįprastam iš anksto nustatyto tarpo (7'') tarp dviejų cilindrų (7 ir 7') padidėjimui, kurį sukelia bent vienos taršios dalelės (2‴) praėjimas tarp minėtų cilindrų, kurios dydis viršija ribinę vertę ir kuri yra atspari suspaudimui.

4. Įranga pagal bet kurį vieną iš 1–3 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad išmetimo įtaisas (5) apima elementą (5'), kuris gali judėti pasukimo arba poslinkio būdu ir kuris, gavęs valdymo komandą, išstumia tikslinę (-es) teršalų dalelę (-es) (2‴) iš išėjimo produkto srauto (3') arba laikinai nukreipia arba pertraukia minėtą srautą, turėdamas lakšto arba ekrano formą.

5. Įranga pagal bet kurį vieną iš 1–4 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad smulkinimo priemonė apima mažiausiai du vienas po kito esančius cilindrinius smulkintuvus (4 ir 4'), kurie turi skirtingų dydžių tarpą (7'') ir yra išdėstyti vienas po kitu, išlygiuoti pagal išeinančio produkto (3') kritimo srautą, o makroskopinių teršalų dalelių (2‴) išmetimo įtaisas (5) yra išdėstytas tarp pirmojo smulkintuvo (4) ir antrojo smulkintuvo (4').

6. Įranga pagal bet kurį vieną iš 1–5 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad sraigtinis maišytuvas (3) apima du lygiagrečius šildymo sraigtus (11), sumontuotus šildymo įduboje (11') ir turinčius nepertraukiamus sraigtinius sriegius, kurie tarpusavyje persipina ir kiekvienas yra suformuotas iš atskirų, storų ir lygų peilių (12), sumontuotų pasvirusiai ant atitinkamo sraigto (11) atraminio veleno.

7. Įranga pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad sraigtinis maišytuvas taip pat apima bent vieną šlyties modulį (13), sudarytą iš bent pirmosios grupės atskirų, storų ir lygių peilių (13'), kurie yra sumontuoti statmenai ant atitinkamo sraigto (11) atraminio veleno ir tarpusavyje susiliečia su atitinkama atskirų, storų ir lygių peilių (13'') grupe, pritvirtinta prie įdubos (11') arba ant kito sraigto (11).

8. Įranga pagal bet kurį vieną iš 1–7 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad mikroskopinė atskyrimo priemonė (6) susideda iš rafinerio su dviem tarpusavyje persipinančiais cilindrais (14, 14'), iš kurių bent vienas (14) yra varomas ekscentriniu sukamuoju judesiu.

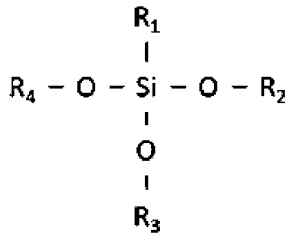
9. Įranga pagal bet kurį vieną iš 1–7 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji apima po smulkinimo priemonės (4, 4') arba paskutinio cilindrinio smulkintuvo (4') iš eilės, šildomą perdavimo siurblį (9), rafinerį su ekscentriniu rotaciniu cilindru (-ais) (6) ir filtru (15).

10. Termoplastinės medžiagos pagrindu pagamintų kompozitinių produktų (2), ypač atliekų, kurių pagrindinė sudėtinė dalis yra bituminės membranos (2'), apdorojimo būdas, apimantis bent jau šiuos

nuoseklius operacinius žingsnius: kaitinimą, smulkinimą, trupinimą ir atskyrimą, kai apdorojimas atliekamas nepertraukiamu arba pertraukiamu, galbūt reguliuojamu srautu, šis būdas yra b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad jis apima apdorojimo operacijų atlikimą naudojant įrangą (1) pagal bet kurį iš 1–9 punktų.

---

(51) Int. Cl. ***C01B 33/158*** (2006.01)
C01B 33/159 (2006.01)
(11) **3953302**
(13) T
(96) 20717201.6
(96) 2020-04-09
(97) 2022-02-16
(97) 2025-11-26
(86) PCT/EP2020/060251
(86) 2020-04-09
(87) WO 2020/208186
(87) 2020-10-15
(30) 1903843, 2019-04-10, FR
(72) RUIZ-GONZALEZ, Francisco-Manuel, CH
PHILIPPE, Kanda, FR
(73) Keey Aerogel, 68440 Schlierbach, FR
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Hidrofobinio silicio dioksido aerogelio gamybos būdas vieno reaktoriaus sintezės metodu iš silicio dioksido pirmtako
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.
(57) 1. Hidrofobinio silicio dioksido aerogelio gamybos būdas vieno reaktoriaus sintezės metodu, panaudojant vandeninį silicio dioksido pirmtaką, apimantis šias pakopas:
- ii) sumaišymą silicio dioksido pirmtako, kuris pasirinktinai apdorojamas i) perleidžiant silicio dioksido pirmtako vandeninį tirpalą, kuriame yra nuo 4 iki 31 masės % SiO_2, per jonų mainų dervą; ir vieną arba daugiau alkoholių ir koreguojant jo pH vertę tarp 0 ir 5;
- iii) organosilano pridėjimą;
- iv) drėgną hidrofobinį gelinimą, kaip katalizatoriui esant šarminiam tirpalui;
- v) džiovinimą tam, kad būtų gautas hidrofobinis silicio dioksido aerogelis;
taip, kad organosilanas būtų pasirinktas iš junginių, kurių formulė (I):



(I)

kur kiekviena iš R_1 - R_4 grupių yra identiška arba skirtinga ir nepriklausomai pasirinkta iš linijinių arba šakotų C1-C12 alkilo grupių ir linijinių arba šakotų C2-C12 alkenilo grupių.

2. Būdas pagal 1 punktą, taip, kad vandeninis silicio dioksido pirmtakas yra pasirinktas iš natrio silikato tirpalų, koloidinio silicio dioksido tirpalų, silicio dioksido tirpalų, išekstrahuotų iš silicio dioksidu praturtintos žaliavos, pavyzdžiui, statybinių ir griovimo atliekų, silicio dioksido pagrindu pagamintų izoliacinių medžiagų atliekų, stiklo ir jų mišinių.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą taip, kad vandeniniame pirmtako tirpale yra nuo 4 iki 8 masės % SiO_2.

4. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų taip, kad alkoholis yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro etanolis, metanolis, izopropilo alkoholis ir jų mišiniai.

5. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų taip, kad pH vertės koregavimas yra atliekamas pridedant neorganinės rūgšties, pasirinktos iš druskos rūgšties, azoto rūgšties, sieros rūgšties ir oksalo rūgšties, ir jų mišinių.

6. Būdas pagal 5 punktą taip, kad neorganinės rūgšties koncentracija yra nuo 0,1 iki 0,2 mol/l^{-1}.

7. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų taip, kad organosilanas yra pasirinktas iš metiltrimetoksisilano, metiltrietoksisilano, viniltrimetoksisilano, izobutiltrietoksisilano ir izobutiltrimetoksisilano.

8. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų taip, kad įterptas organosilano kiekis sudaro 1–50 masės % drėgno gelio.

9. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų taip, kad sintezė ir gelinimas yra atliekami kontroliuojamoje temperatūroje ir slėgyje atitinkamai nuo 15 iki 30 °C ir nuo 1 iki 200 barų.

10. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų taip, kad bazinis tirpalas yra amoniako tirpalas, kurio koncentracija yra nuo 0,1 iki 2 mol.l^{-1}.

11. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų taip, kad brandinimas ir (arba) plovimas yra atliekami prieš drėgno gelio sąlytį su superkritiniu skysčiu.

12. Būdas pagal 11 punktą taip, kad plovimas yra atliekamas etanoliu temperatūroje ir slėgyje atitinkamai nuo 20 iki 50 °C ir nuo 1 iki 200 barų.

13. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų taip, kad drėgnas gelis yra paruošiamas monolito, granulių arba kompozito su organiniais arba neorganiniais pluoštais pavidalu.

14. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų taip, kad džiovinimas yra atliekamas, esant aplinkos slėgiui, arba viename arba daugiau skysčių superkritinėmis sąlygomis.

---

(51) Int. Cl. ***C07C 231/22*** (2006.01)
C07C 237/06 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(11) **4615820**

(13) T

(96) 24720258.3

(96) 2024-04-24

(97) 2025-09-17

(97) 2026-02-04

(86) PCT/EP2024/061262

(86) 2024-04-24

(87) WO 2024/223671

(87) 2024-10-31

(30) 23170709, 2023-04-28, EP

(72) IMBODEN, Christoph, CH
CASTELLIN, Andrea, IT

(73) Newron Pharmaceuticals S.p.A., 20091 Bresso (MI), IT

(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Kristalinės evenamido formos
Apibrėžties punktai: 22, brėžiniai: 0.

(57) 1. Kristalinė evenamido druskos forma, žymima kaip forma I, kurios XRPD spektras yra su būdingomis smailėmis, išmatuotomis naudojant Cu Kα spinduliuotę (λ=1,54 Å), esančiomis ties maždaug 12,1; 13,4; 16,2; 16,7; 18,2; 18,7; 19,4; 21,7; 22,4; 22,8; 23,3; 23,7; 24,2; 24,4; 25,4; 26,0; 26,6 ± 0,2° pagal 2θ.

2. Kristalinė evenamido druskos forma, žymima kaip forma II, kurios XRPD spektras yra su būdingomis smailėmis, išmatuotomis naudojant Cu Kα spinduliuotę (λ=1,54 Å), esančiomis ties maždaug 12,7; 17,7; 20,0; 20,4; 20,7 ± 0,2° pagal 2θ.

3. Kristalinė evenamido druskos forma pagal 1 arba 2 punktą, kur druska yra hidrochloridas.

4. Kristalinė evenamido druskos forma, pasirinkta iš druskos, kurioje vyrauja endoterminė smailė:
- maždaug ties 119 °C temperatūra, pageidautina sulfatas;
- maždaug ties 132,6 °C temperatūra, pageidautina maleatas;
- maždaug ties 105,6 °C temperatūra, pageidautina fosfatas;
- maždaug ties 118,3 °C temperatūra, pageidautina piruvatas;

- maždaug ties 114,6 °C temperatūra, pageidautina fumaratas;
- maždaug ties 154,8 °C temperatūra, pageidautina mukatas;
- maždaug ties 140,7 °C temperatūra, pageidautina citratas;
- maždaug ties 101,2 °C temperatūra, pageidautina L-malatas;
- maždaug ties 85,8 °C temperatūra, pageidautina sukcinatas;
- maždaug ties 91,4 °C temperatūra, pageidautina glutaratas;
- maždaug ties 147,9 °C temperatūra, pageidautina napadizilatas;
- maždaug ties 197,8 °C temperatūra, pageidautina edizilatas;
- maždaug ties 120,0 °C temperatūra, pageidautina, ezilatas;
- maždaug ties 161,8 °C temperatūra, pageidautina tozilatas;
- maždaug ties 139,5 °C temperatūra, pageidautina mezilatas;
- maždaug ties 184,5 °C temperatūra, pageidautina napsilatas;
- maždaug ties 107,0 °C temperatūra, pageidautina besilatas;
- maždaug ties 198,3 °C temperatūra, pageidautina oksalatas;
- maždaug ties 96,6 °C temperatūra, pageidautina malonatas;
- maždaug ties 150,1 °C temperatūra, pageidautina sacharinatas;
- maždaug ties 129,0 °C temperatūra, pageidautina kamsilatas; ir
- maždaug ties 105,0 °C temperatūra, geriausia mandelatas.

5. Kristalinė evenamido druskos forma pagal 4 punktą, kur druska yra pasirinkta iš maleato, mukato, citrato, edizilato, mezilato, napsilato, oksalato, sacharinato ir kamsilato.

6. Kristalinė evenamido druskos forma pagal 5 punktą, kur druska yra pasirinkta iš mukato, citrato, edizilato, mezilato, napsilato ir sacharinato.

7. Kristalinės formos I evenamido gamybos būdas pagal 1 punktą, apimantis:
• tirpiklio pridėjimą į evenamido laisvos bazės ir druskos rūgšties dujinę formą arba vandeninę druskos rūgštį, pageidautina, į druskos rūgšties dujinę formą, kaip druskų susidarymo reagentą;
• kristalizavimą, esant 94 °C arba žemesnei temperatūrai;
• evenamido hidrochlorido kristalinės druskos formos I išgavimą;
kur tirpiklis yra pasirinktas iš acetono, vandens, metilo alkoholio, izopropilo alkoholio, metiletilketono / vandens, etilo acetato, metilizobutilketono, metilizobutilkarbinolio, dimetilformamido, heptano(-ų) arba minėtų tirpiklių mišinio, pageidautina, kad tirpiklis būtų acetonas.

8. Kristalinės formos II evenamido hidrochlorido druskos gamybos būdas pagal 2 punktą, apimantis:
• tirpiklio pridėjimą į evenamido laisvąją bazę;
• tirpalo / dispersijos kaitinimą iki temperatūros, apimančios nuo 99 iki 147 °C;
• kristalizavimą, pridedant druskų susidarymo reagento;
• evenamido hidrochlorido druskos kristalinės formos II gavimą ir, pasirinktinai, išskyrimą.

9. Kristalinės formos II evenamido hidrochlorido druskos gamybos būdas pagal 2 arba 3 punktą, apimantis:
• tirpiklio pridėjimą į evenamido laisvąją bazę ir druskų susidarymo reagentą tam, kad susiformuotų kristalinės formos I evenamido hidrochlorido druska;
• tirpalo / dispersijos kaitinimą iki temperatūros, apimančios nuo 99 iki 147 °C;
• evenamido hidrochlorido druskos kristalinės formos II gavimą ir, pasirinktinai, išskyrimą.

10. Kristalinės formos I evenamido hidrochlorido druskos gamybos būdas pagal 1 punktą, apimantis:
• tirpiklio pridėjimą į evenamido laisvąją bazę;
• tirpalo / dispersijos kaitinimą iki temperatūros, apimančios nuo 99 iki 147 °C;
• kristalizavimą pridedant druskos rūgšties dujų pavidalu kaip druskų susidarymo reagento;
• evenamido hidrochlorido druskos kristalinės formos II gavimą,
• atvėsinimą iki temperatūros, apimančios nuo 0 iki 94 °C, pageidautina, iki temperatūros, apimančios nuo 20 iki 30 °C, labiau pageidautina, iki 25 °C (kambario temperatūra);
• evenamido hidrochlorido druskos kristalinės formos I gavimą ir išskyrimą.

11. Kristalinės formos I evenamido hidrochlorido druskos gamybos būdas pagal 1 punktą, apimantis:
• tirpiklio ir dujinės druskos rūgšties kaip druskų formavimo reagento pridėjimą į evenamido laisvąją bazę;
• tirpalo / dispersijos kaitinimą iki temperatūros, apimančios nuo 99 iki 147 °C;
• evenamido hidrochlorido druskos kristalinės formos II gavimą,
• atvėsinimą iki temperatūros, apimančios nuo 0 iki 94 °C, pageidautina, iki temperatūros, apimančios nuo 20 iki 30 °C, labiau pageidautina, iki 25 °C (kambario temperatūra);
• evenamido hidrochlorido druskos kristalinės formos I gavimą ir išskyrimą.

12. Būdas pagal 7–11 punktus, kur tirpiklis yra pasirinktas iš acetono, vandens, metilo alkoholio, izopropilo alkoholio, metiletilketono / vandens, etilo acetato, metilizobutilketono, dimetilformamido, heptano(-ų) arba minėtų tirpiklių mišinio, pageidautina, kad tirpiklis būtų acetonas.

13. Būdas pagal 7–9 ir 12 punktus, kur druskų susidarymo reagentas yra pasirinktas iš druskos rūgšties dujų pavidalu ir vandeninės druskos rūgšties; pageidautina druskos rūgšties dujų pavidalu.

14. Kristalinės formos I evenamido pagal 1 arba 3 punktą panaudojimas kristalinės formos II evenamido pagal 2 arba 3 punktą gamyboje, kaitinant evenamido kristalinę formą I iki temperatūros, apimančios nuo 99 iki 147 °C tam, kad būtų gautas kristalinės formos II evenamidas.

15. Kristalinės formos II evenamido pagal 2 arba 3 punktą panaudojimas kristalinės formos I evenamido pagal 1 arba 3 punktą gamyboje, aušinant evenamido kristalinę formą II iki temperatūros lygios 94 °C arba žemesnės tam, kad būtų gautas kristalinės formos I evenamidas.

16. Farmacinė kompozicija, apimanti kristalinės formos evenamido druską pagal 1–6 punktus kaip veikliąją farmacinę sudedamąją dalį ir farmaciniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą ir (arba) nešiklį.

17. Kristalinės formos evenamido druska pagal 1–6 punktus, skirta panaudoti kaip vaistas.

18. Kristalinės formos evenamido druska pagal 1–6 punktus, skirta panaudoti neurologinių, kognityvinių, psichiatrinių, uždegiminių, šlapimo ir lyties organų bei virškinimo trakto ligų, kur patologinį vaidmenį atlieka anomalinis natrio kanalų aktyvumas, profilaktikai ir (arba) gydymui.

19. Kristalinės formos evenamido druska pagal 1–6 punktus, skirta panaudoti pagal 18 punktą, kur liga yra psichikos sutrikimas, pavyzdžiui, šizofrenija.

20. Kristalinės formos evenamido druska pagal 1–6 punktus, skirta panaudoti pagal 19 punktą kaip priedas prie vieno arba daugiau antipsichozinių agentų.

21. Kristalinės formos evenamido druska pagal 1–6 punktus, skirta panaudoti pagal 20 punktą, kur antipsichozinis agentas yra pasirinktas iš grupės, apimančios arba susidedančios iš risperidono, olanzapino, aripiprazolo, klozapino, kvetiapino, paliperidono, trifluoperazino, haloperidolio, amisulprido ir blonanserino.

22. Kristalinės formos evenamido druska pagal 1–6 punktus, skirta panaudoti pagal 20 punktą kaip priedas prie vieno arba daugiau tipinių arba netipinių antipsichozinių agentų, kur tipinis antipsichozinis agentas yra haloperidolis, ir netipinis antipsichozinis agentas yra pasirinktas iš risperidono ir klozapino.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 235/26*** (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)

(11) **4225739**

(13) T

(96) 21802077.4

(96) 2021-10-06

(97) 2023-08-16

(97) 2026-01-21

(86) PCT/US2021/053680

(86) 2021-10-06

(87) WO 2022/076495

(87) 2022-04-14

(30) 202063089068 P, 2020-10-08, US

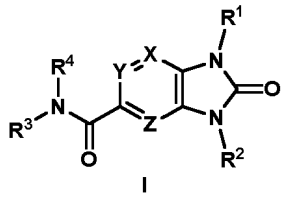
(72) LIM, Yeon-Hee, US
ASHLEY, Eric, R., US
BAO, Jianming, US
CHENG, Chen, US
ROANE, James, P., US
SOUTHGATE, Emma Helen, US

(73) Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, New Jersey 07065, US

(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Benzimidazolo darinių, kaip naujų diacilglicerido O-aciltransferazės 2 inhibitorių, preparatai
Apibrėžties punktai: 30, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, kurio formulė I



I

arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur
X, Y ir Z yra nepriklausomai pasirinkti iš N arba C(R^5);
R^1 yra
(1) fenilas nepakeistas arba pakeistas 1, 2 arba 3 R^6 grupėmis, arba
(2) 5 arba 6 narių heteroarilas, kurio sudėtyje yra 1, 2, 3 arba 4 heteroatomai, nepriklausomai pasirinkti iš N, O ir S, kur heteroarilas yra nepakeistas arba pakeistas 1, 2 arba 3 R^6 grupėmis, arba
(3) 8-10 narių kondensuotas heteroarilas, kurio sudėtyje yra 1, 2, 3 heteroatomai, nepriklausomai pasirinkti iš N, O ir S, kur heteroarilas yra nepakeistas arba pakeistas 1, 2 arba 3 R^6 grupėmis;
R^2 yra
(1) fenilas nepakeistas arba pakeistas 1, 2 arba 3 R^7 grupėmis,
(2) 5 arba 6 narių heteroarilas, kurio sudėtyje yra 1, 2 arba 3 heteroatomai, nepriklausomai pasirinkti iš N, O ir S, kur heteroarilas yra nepakeistas arba pakeistas 1, 2 arba 3 R^7 grupėmis,
(3) C_{1-6}alkilas nepakeistas arba pasirinktinai pakeistas vienu arba dviem pakaitais halogenu, OH, CF_3 arba CN,
(4) (C_{3-6})cikloalkilas nepakeistas arba pasirinktinai pakeistas vienu arba dviem pakaitais C_{1-3}alkilu, halogenu, OH, CF_3 arba -CN,
(5) -(C_{3-6})alkil$C(O)NH_2$,
(6) 4-6 narių heterociklilas, kurio sudėtyje yra 1 arba 2 heteroatomai, nepriklausomai pasirinkti iš N, O ir S, kur heterociklilas yra nepakeistas arba pakeistas 1, 2 arba 3 R^7 grupėmis,
(7) -CH_2-arilas nepakeistas arba pakeistas 1, 2 arba 3 R^7 grupėmis,
(8) -SO_2(C_{1-6})alkilas nepakeistas arba pakeistas 1, 2 arba 3 R^7 grupėmis, arba
(9) -SO_2-arilas nepakeistas arba pakeistas 1, 2 arba 3 R^7 grupėmis;
R^3 yra
(1) 4-7 narių heterociklilas, kurio sudėtyje yra 1, 2 arba 3 heteroatomai, nepriklausomai pasirinkti iš N, O ir S,
(2) 5 arba 6 narių heteroarilas, kurio sudėtyje yra 1, 2 arba 3 heteroatomai, nepriklausomai pasirinkti iš N, O ir S,
(3) -(C_{1-6})alkil-heteroarilas, kur heteroarilas yra 5 arba 6 narių heteroarilas, kurio sudėtyje yra 1, 2 arba 3 heteroatomai, nepriklausomai pasirinkti iš N, O ir S,
(4) -(C_{1-6})alkil-arilas,
(5) -(C_{1-6})alkil-heterociklilas, kur heterociklilas yra 3-6 narių žiedas, kurio sudėtyje yra 1 arba 2 heteroatomai, nepriklausomai pasirinkti iš N, O ir S,
(6) -(C_{1-6})alkilas,
(7) -(C_{3-6})cikloalkilas,
(8) -(C_{1-6})hidroksialkilas,
(9) -(C_{1-6})alkil-$S(O)_2$-$NR^{8a}R^{8b}$,
(10) -(C_{1-6})alkil-$S(O)_2$-(C_{1-3})alkilas,
kur kiekvienas arilas, kondensuotas arilas, heteroarilas, cikloalkilas arba heterociklilas yra nepakeistas arba pakeistas 1, 2 arba 3 R^9 grupėmis, ir kur kiekvienas alkilas yra nepakeistas arba pakeistas 1, 2 arba 3 R^{10} grupėmis;
R^4 yra
(1) vandenilis,
(2) (C_{1-3})alkilas,
arba R^3 ir R^4 jungiasi su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, ir sudaro mono- arba biciklinį heterociklilo žiedą, kurio sudėtyje yra 1 arba 2 heteroatomai, nepriklausomai pasirinkti iš N, O ir S, kur heterociklilo žiedas yra nepakeistas arba pakeistas 1, 2 arba 3 R^{11} grupėmis,
kai yra, kiekvienas R^5 yra pasirinktas iš
(1) vandenilio,
(2) (C_{1-6})alkilo,
(3) (C_{3-6})cikloalkilo,
(4) (C_{1-6})halogenalkilo,
(5) ciano grupės,
(6) halogeno,

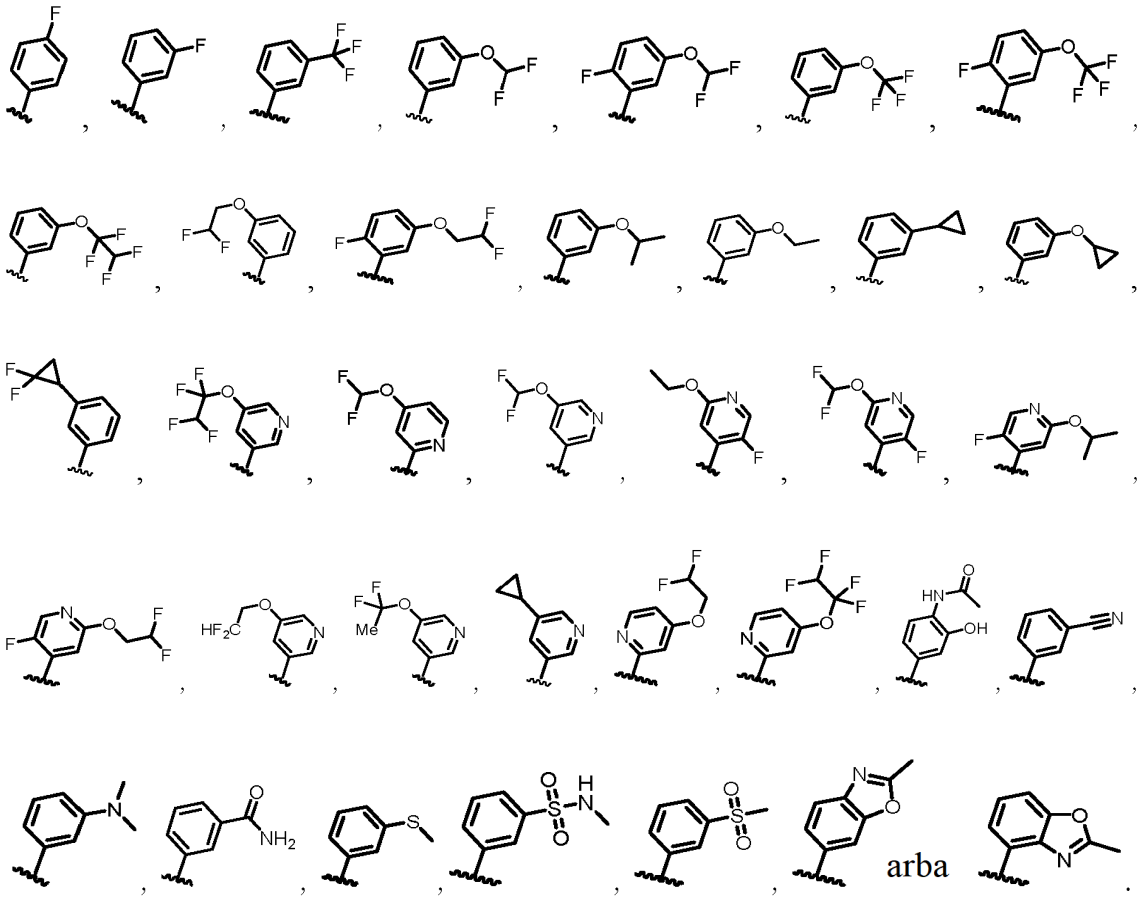
kai yra, kiekvienas R^6 yra nepriklausomai pasirinktas iš
(1) ciano grupės,
(2) halogeno,
(3) -OC_{1-6}alkilo,
(4) (C_{3-6})cikloalkilo, pasirinktinai pakeisto halogenu, C_{1-3}alkilu, C_{1-6}halogenalkilu arba OH,
(5) -C(=O)NH_2,
(6) -O(C_{3-6}) cikloalkilo, kur cikloalkilas yra pasirinktinai pakeistas halogenu, C_{1-3}alkilu arba OH,
(7) hidroksilo,
(8) $N(R^{11})_2$,
(9) (C_{1-6})halogenalkil-,
(10) -O(C_{1-6})halogenalkil-,
(11) -SO_2(C_{1-6})alkilo,
(12) -SO_2NH(C_{1-6})alkilo,
(14) -SC_{1-6}alkilo,
(15) $N(R^{11})C(O)R^{11}$,
(16) -SC_{1-6}halogenalkilo, arba
(17) (C_{1-6})alkilo;
kai yra, kiekvienas R^7 yra nepriklausomai pasirinktas iš
(1) (C_{1-3})alkilo,
(2) halogeno,
(3) (C_{1-6})alkoksi-,
(4) (C_{1-6})halogenalkil-, arba
(5) hidroksilo;
kai yra, R^{8a} ir R^{8b} yra nepriklausomai pasirinkti iš
(1) vandenilio,
(2) (C_{1-3})alkilo, arba
(3) (C_{3-7})cikloalkilo;
kai yra, kiekvienas R^9 yra nepriklausomai pasirinktas iš
(1) (C_{1-3})alkilo,
(2) (C_{1-3})halogenalkil-,
(3) oksogrupės,
(4) (C_{3-6})cikloalkilo,
(5) $N(R^{11})_2$,
(6) hidroksilo,
(7) (C_{1-3})alkoksil-,
(8) ciano grupės, arba
(9) halogeno;
kai yra, R^{10} yra nepriklausomai pasirinktas iš
(1) (C_{1-3})alkoksi-,
(2) hidroksilo,
(3) halogeno,
(4) (C_{1-3})halogenalkil-, arba
(5) $N(R^{11})_2$,
R^{11}, kai yra, nepriklausomai yra
(1) vandenilis, arba
(2) (C_{1-3})alkilas.

2. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^1 yra
(a) fenilas, pasirinktinai pakeistas nuo vieno iki trijų pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš halogeno, hidroksilo, CN, C_{1-3}alkilo, C_{1-3}halogenalkilo, C_{3-6}cikloalkilo, OC_{1-3}alkilo, OC_{1-3}halogenalkilo, OC_{3-6}cikloalkilo, -SC_{1-3}alkilo, -SC_{1-3}halogenalkilo, S(O)$_2C_{1-3}$alkilo arba C_{1-6}alkil-CN, ir kur cikloalkilas yra pasirinktinai pakeistas halogenu arba OH;
(b) 6 narių heteroarilas, kurio sudėtyje yra vienas arba du azoto atomai, pasirinktinai pakeisti nuo vieno iki trijų pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš halogeno, hidroksilo, C_{1-6}alkilo, C_{1-6}halogenalkilo, C_{3-6}cikloalkilo, OC_{1-3}alkilo, OC_{1-3}halogenalkilo, O-C_{3-6}cikloalkilo arba CN, ir kai cikloalkilas yra ciklopropilas, ciklopropilas yra pasirinktinai pakeistas halogenu arba OH;
(c) 5 narių heteroarilas, kurio sudėtyje yra nuo vieno iki keturių azoto atomų arba heteroatomų, nepriklausomai pasirinktų iš N, O ir S, pasirinktinai pakeistų nuo vieno iki dviejų pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš halogeno, (C_{1-3})alkilo, (C_{3-6})cikloalkilo, (C_{1-3})halogenalkil-, OH arba OC_{1-3}alkilo; arba
(d) 8-10 narių kondensuotas heteroarilas, kurio sudėtyje yra 1, 2, 3 heteroatomai, nepriklausomai pasirinkti iš N, O ir S, kur heteroarilas yra nepakeistas arba pakeistas halogenu, (C_{1-3})alkilu, (C_{3-6})cikloalkilu, (C_{1-3})halogenalkil-, OH arba OC_{1-3}alkilu.

3. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-2 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^1 yra
(a) fenilas, pasirinktinai pakeistas halogenu, C_{1-3}alkilas, C_{1-3}halogenalkilas, C_{3-6}cikloalkilas, O-C_{3-6}cikloalkilas, CN, NHC(O)C_{1-3}alkilas, NC_{1-3}alkilas, C(O)NH_2, SC_{1-3}alkilas, S(O)$_2$NHC_{1-3}alkilas, S(O)$_2C_{1-3}$alkilas, OC_{1-3}alkilas arba OC_{1-3}halogenalkilas, kur cikloalkilas yra papildomai pasirinktinai pakeistas 1-3 halogenais;
(b) piridilas, pasirinktinai pakeistas nuo vieno iki trijų pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš halogeno, C_{1-3}alkilo, C_{3-6}cikloalkilo, OC_{1-3}alkilo arba OC_{1-3}halogenalkilo;
(c) 5 narių heteroarilas, kurio sudėtyje yra nuo vieno iki keturių azoto atomų arba heteroatomai, nepriklausomai pasirinkti iš N, O ir S, pasirinktinai pakeisti nuo vieno iki dviejų pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš halogeno, (C_{1-3})alkilo, (C_{3-6})cikloalkilo, (C_{1-3})halogenalkil-, OH arba OC_{1-3}alkilo; arba
(d) nuo 8 iki 10 narių kondensuotas heteroarilas, kurio sudėtyje yra 1, 2, 3 heteroatomai, nepriklausomai pasirinkti iš N, O ir S, kur heteroarilas yra nepakeistas arba pakeistas halogenu, (C_{1-3})alkilu, (C_{3-6})cikloalkilu, (C_{1-3})halogenalkil-, OH arba OC_{1-3}alkilu.

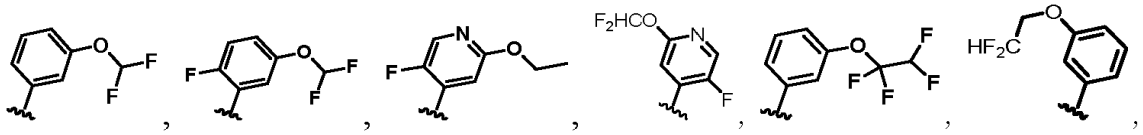
4. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^1 yra
(a) fenilas, pasirinktinai pakeistas nuo vieno iki trijų pakaitų nepriklausomai pasirinktų iš F, CF_3, CN, N$(CH_3)_2$, C(O)NH_2, SCH_3, S(O)$_2$NHCH_3, S(O)$_2CH_3$, OCH_2CH_3, O$CH(CH_3)_2$, OCHF_2, OCH_2CHF_2, OCF_3, OCF_2CHF_2, NHC(O)CH_3, ciklopropilo arba O-ciklopropilo, kur ciklopropilas yra papildomai pasirinktinai pakeistas 1-3 F grupėmis;
(b) piridilas, pasirinktinai pakeistas nuo vieno iki trijų pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš O$C(F)_2(CH_3)$, OCH_2CH_3, O$CH(CH_3)_2$, OCHF_2, OCH_2CHF_2, OCF_3, OCF_2CHF_2, OCF_2CHF_2 arba ciklopropilo;
(c) 5 narių heteroarilas, kurio sudėtyje yra nuo vieno iki keturių azoto atomų arba heteroatomai, nepriklausomai pasirinkti iš N, O ir S, pasirinktinai pakeisti nuo vieno iki dviejų pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš halogeno, (C_{1-3})alkilo, (C_{3-6})cikloalkilo, (C_{1-3})halogenalkil-, OH arba OC_{1-3}alkilo, arba
(d) 8-10 narių kondensuotas heteroarilas, kurio sudėtyje yra nuo vieno iki trijų heteroatomų, pasirinktų iš N, O arba S atomo, pasirinktinai pakeisto CH_3.

5. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-4 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^1 yra

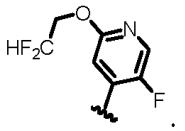


6. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur
R^1 yra fenilas, nepakeistas arba pakeistas 1, 2 arba 3 pakaitais, nepriklausomai pasirinktais iš F, CF_3, CN, N$(CH_3)_2$, C(O)NH_2, SCH_3, S(O)$_2$NHCH_3, S(O)$_2CH_3$, OCHF_2, OCF_3, O$CH(CH_3)(CH_3)$, OCF_2CHF_2, OCH_2CHF_2, OCH_2CH_3, NHC(O)CH_3, ciklopropilo arba O-ciklopropilo, kur ciklopropilas yra papildomai pasirinktinai pakeistas nuo vieno iki trijų halogeno atomų,

R^1 yra 5 arba 6 narių heteroarilas, kurio sudėtyje yra 1 N, ir kur heteroarilas yra nepakeistas arba pakeistas 1, 2 arba 3 pakaitais, nepriklausomai pasirinktais iš $OCHF_2$, OCH_2CH_3, OCF_2CHF_2, $OCH(CH_3)_2$, OCH_2CHF_2, OCF_2CH_3, F arba ciklopropilo,
R^1 yra



arba

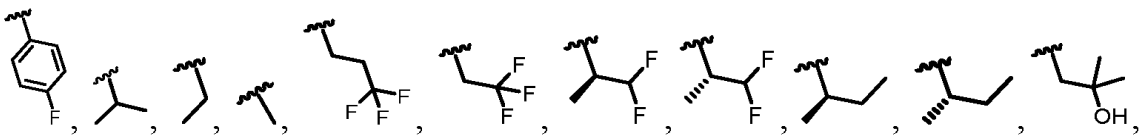


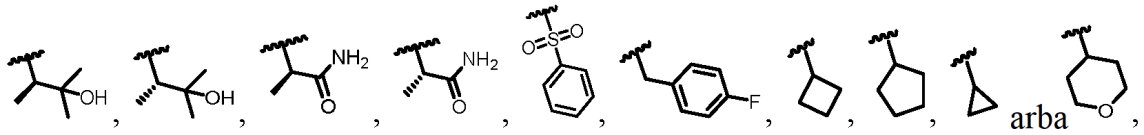
7. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^2 yra
(a) nuo 4 iki 6 narių heteroarilas, kurio sudėtyje yra nuo nulio iki vieno deguonies atomo, ir (arba) nuo nulio iki dviejų azoto atomų, pasirinktinai pakeistų vienu arba pakeistų dviem pakaitais halogenu, C_{1-3}halogenalkilu, C_{1-3}alkilu arba OH,
(b) C_{1-6}alkilas, nepakeistas arba pasirinktinai pakeistas vienu, dviem arba trimis pakaitais halogenu, OH, CF_3 arba (C_{3-6})cikloalkilu, fenilas, $C(O)NH_2$,
(c) C_{3-6}cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas vienu, dviem arba trimis pakaitais C_{1-6}alkilu, halogenu, OH arba CF_3,
(d) nuo 4 iki 6 narių heterociklas, kurio sudėtyje yra nuo nulio iki vieno deguonies atomo, ir (arba) nuo nulio iki dviejų azoto atomų, pasirinktinai pakeistų vienu arba pakeistų dviem pakaitais halogenu, C_{1-3}halogenalkilu, C_{1-3}alkilu arba OH, arba
(e) fenilas, pasirinktinai pakeistas C_{1-6}alkilu arba halogenu, arba
(f) $S(O)_2C_{1-6}$alkilas arba $S(O)_2$-fenilas.

8. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-7 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^2 yra
(a) 5 arba 6 narių heteroarilas, kurio sudėtyje yra 2 N atomai, pasirinktinai pakeisti C_{1-3}alkilu arba halogenu,
(b) fenilas, pakeistas halogenu,
(c) C_{1-6}alkilas arba C_{3-6}cikloalkilas, kur kiekvienas alkilas arba cikloalkilas yra pasirinktinai pakeistas vienu, dviem arba trimis pakaitais C_{1-6}alkilu, halogenu, $C(O)NH_2$, OH, CF_3 arba CN,
(d) 5 narių sotusis heterociklas, kurio sudėtyje yra vienas deguonies atomas, pasirinktinai pakeistas OH,
(e) 6 narių sotusis heterociklas, kurio sudėtyje yra nulis arba vienas deguonies atomas ir nulis arba vienas azoto atomas, pasirinktinai pakeistas vienu arba dviem pakaitais halogenu, C_{1-3}halogenalkilu arba C_{1-3}alkilu, arba
(f) $S(O)_2C_{1-6}$alkilas arba $S(O)_2$-fenilas.

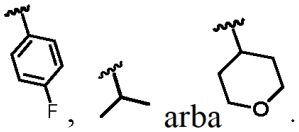
9. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-8 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^2 yra
(a) fenilas pakeistas halogenu,
(b) C_{1-6}alkilas arba C_{3-6}cikloalkilas, kur kiekvienas alkilas arba cikloalkilas yra pasirinktinai vienu, dviem arba trimis pakaitais C_{1-6}alkilu, halogenu, OH, CF_3, arba
(c) 6 narių sotusis heterociklas, kurio sudėtyje yra nulis arba vienas deguonies atomas ir nulis arba vienas azoto atomas, pasirinktinai pakeistas vienu arba dviem pakaitais halogenu, C_{1-3}halogenalkilu arba C_{1-3}alkilu.

10. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-9 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur
R^2 yra C_{1-6}alkilas, C_{3-6}cikloalkilas, C_{1-6}alkilOH, C_{1-6}halogenalkilas, fenilas arba C_{3-6}heterociklas, C_{3-6}alkil$C(O)NH_2$, $S(O)_2$-fenilas, C_{1-6}alkil-fenilas, kur alkilas yra pasirinktinai pakeistas 1-3 halogenais arba CF_3, ir kur fenilas yra pasirinktinai pakeistas halogenu,
R^2 yra fenilas pakeistas halogenu, C_{1-6}alkilas, pasirinktinai pakeistas 1-3 halogenais arba OH, C_{1-3}halogenalkilas, C_{1-6}alkil-OH arba C_{3-6}cikloalkilas,
R^2 yra





arba
R^2 yra



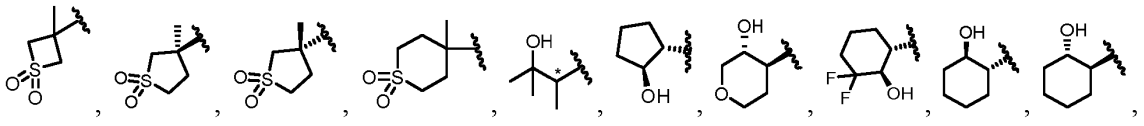
11. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-10 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^3 yra
(a) nuo 4 iki 7 narių heterociklilas, kurio sudėtyje yra 1, 2 arba 3 heteroatomai, nepriklausomai pasirinkti iš N, O ir S,
(b) 5 arba 6 narių heteroarilas, kurio sudėtyje yra 1, 2 arba 3 heteroatomai, nepriklausomai pasirinkti iš N, O ir S,
(c) -(C_{1-6})alkil-heteroarilas, kur heteroarilas yra 5- arba 6 narių heteroarilas, kurio sudėtyje yra 1, 2 arba 3 heteroatomai, nepriklausomai pasirinkti iš N, O ir S,
(d) -(C_{1-6})alkil-arilas,
(e) -(C_{1-6})alkil-heterociklilas, kur heterociklilas yra nuo 3- iki 6 narių žiedas, kurio sudėtyje yra 1 arba 2 heteroatomai, nepriklausomai pasirinkti iš N, O ir S,
(f) -(C_{1-6})alkilas,
(g) -(C_{3-6})cikloalkilas, arba
(h) (C_{1-6})hidroksialkilas,
kur kiekvienas arilas, heteroarilas, cikloalkilas arba heterociklilas yra nepakeistas arba pakeistas 1, 2 arba 3 R^9 grupėmis, ir kur kiekvienas alkilas yra nepakeistas arba pakeistas 1, 2 arba 3 R^{10} grupėmis.

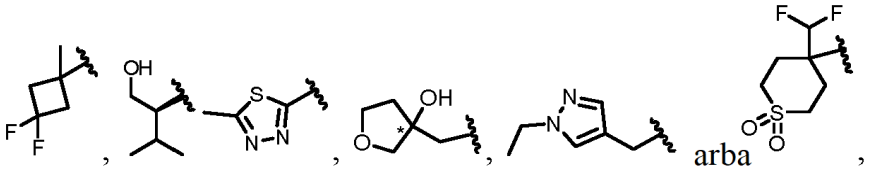
12. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-10 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^3 yra
(a) nuo 4 iki 6 narių heterociklilas, kurio sudėtyje yra 1, 2 arba 3 heteroatomai, nepriklausomai pasirinkti iš N, O ir S,
(b) -(C_{3-6})cikloalkilas, arba
(c) (C_{1-6})hidroksialkilas,
kur kiekvienas arilas, heteroarilas, cikloalkilas arba heterociklilas yra nepakeistas arba pakeistas 1, 2 arba 3 R^9 grupėmis, ir kur kiekvienas alkilas yra nepakeistas arba pakeistas 1, 2 arba 3 R^{10} grupėmis.

13. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-10 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^3 yra
(a) nuo 4 iki 6 narių cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas vienu, dviem arba trimis pakaitais halogenu, OH, C_{1-6}alkilu arba C_{0-6}alkil(OH),
(b) nuo 4 iki 6 narių heterociklilas, kurio sudėtyje yra 1 sieros atomas arba 1 deguonies atomas, pasirinktinai pakeistas vienu, dviem arba trimis pakaitais halogenu, C_{1-3}alkilu, C_{1-3}alkil(OH) arba oksogrupe, arba
(c) C_{1-6}alkilas, kur alkilas yra pasirinktinai pakeistas vienu, dviem arba trimis pakaitais halogenu arba OH.

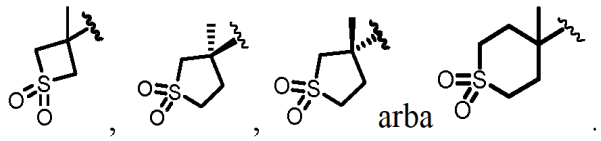
14. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-10 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^3 yra
(1) nuo 4 iki 6 narių cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas vienu, dviem arba trimis pakaitais F arba OH,
(2) nuo 4 iki 6 narių heterociklilas, kurio sudėtyje yra 1 sieros atomas, pasirinktinai pakeistas vienu, dviem arba trimis pakaitais oksogrupe, CHF_2 arba CH_3,
(3) 5 arba 6 narių heterociklilas, kurio sudėtyje yra 1 deguonies atomas, pasirinktinai pakeistas vienu, dviem arba trimis pakaitais CH_3 arba OH,
(4) C_{1-6}alkil-heterociklilas, kur heterociklilas yra 5 narių heterociklilas, kurio sudėtyje yra 1 deguonies atomas, pasirinktinai pakeistas vienu, dviem arba trimis pakaitais OH,
(5) C_{1-6}alkil-heteroarilas, kur heteroarilo sudėtyje yra 2 azoto atomai, pasirinktinai pakeisti vienu, dviem arba trimis pakaitais CH_3, CH_2CH_3,
(6) 5 narių heteroarilas, kurio sudėtyje yra 2 azoto atomai ir 1 sieros atomas, pasirinktinai pakeistas vienu, dviem arba trimis pakaitais CH_3, arba
(7) C_{1-6}alkilas, kur alkilas yra pasirinktinai pakeistas vienu, dviem arba trimis pakaitais halogenu arba OH.

15. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-10 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur
R^3 yra





arba
R^3 yra



16. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-15 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^4 yra H.

17. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-16 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur
R^5 yra H, halogenas arba CN, arba
R^5 yra H, F, Cl arba CN.

18. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1, 8-17 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur
R^6 yra halogenas, hidroksilas, CN, C_{1-3}alkilas, C_{1-3}halogenalkilas, C_{3-6}cikloalkilas, OC_{1-3}alkilas, OC_{1-3}halogenalkilas, OC_{3-6}cikloalkilas, $S(O)_2C_{1-3}$alkilas, $NHC(O)C_{1-3}$alkilas, NC_{1-6}alkilas, $C(O)NH_2$, SC_{1-6}alkilas, $S(O)_2NHC_{1-6}$alkilas, ir kur cikloalkilas yra pasirinktinai pakeistas halogenu,
R^6 yra C_{1-3}alkilas, C_{3-6}cikloalkilas, O-C_{3-6}cikloalkilas, OC_{1-3}alkilas, OC_{1-3}halogenalkilas arba $S(O)_2C_{1-3}$alkilas, kur cikloalkilas yra papildomai pasirinktinai pakeistas 1-3 F, arba
R^6 yra F, CF_3, $OCHF_2$, OCF_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, OCF_2CHF_2, OCH_2CHF_2, ciklopropilas arba O-ciklopropilas, CN, $N(CH_3)_2$, $C(O)NH_2$, SCH_3, $S(O)_2NHCH_3$, $NHC(O)CH_3$, OH, OCF_2CHF_2, $S(O)_2CH_3$, kur ciklopropilas yra papildomai pasirinktinai pakeistas nuo vieno iki trijų halogeno atomų.

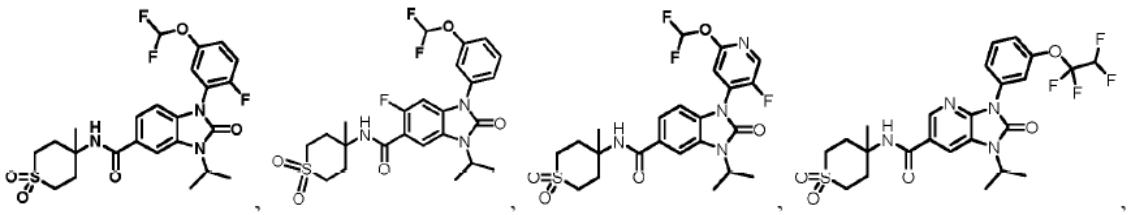
19. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-6, 11-18 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^7 yra F, CF_3 arba OH.

20. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-12, 16-19 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur
R^9 yra O_2, =O, OH, C_{1-6}alkilas, C_{1-6}halogenalkilas, halogenas arba C_{1-6}alkilOH,
R^9 yra O_2, =O, OH, CH_3, CH_2CH_3, F, CF_3, CHF_2, CH_2OH.

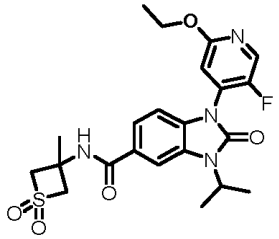
21. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-12, 16-20 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^{10} yra =O, OH, C_{1-6}alkilas, C_{1-6}halogenalkilas arba C_{1-6}alkilOH,
R^{10} yra =O, OH, CH_3, CH_2CH_3, F, CF_3 arba CH_2OH.

22. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-21 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur
X yra N, Y yra C(R^5), ir Z yra C(R^5),
X yra C(R^5), Y yra N, ir Z yra C(R^5),
X yra C(R^5), Y yra C(R^5), ir Z yra N,
X, Y ir Z yra C(R^5).

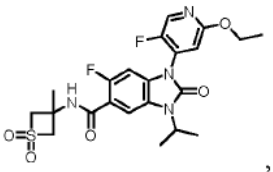
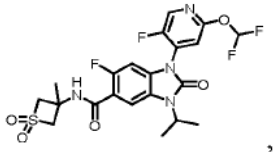
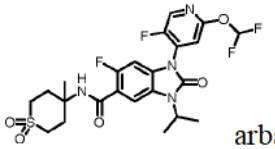
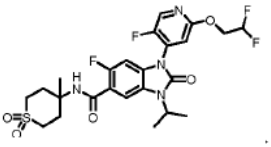
23. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-22 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kuris yra



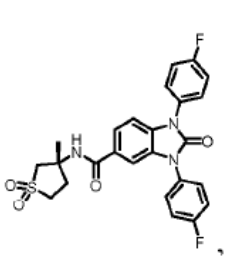
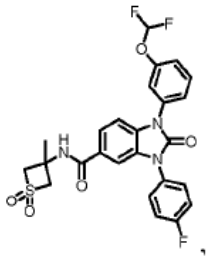
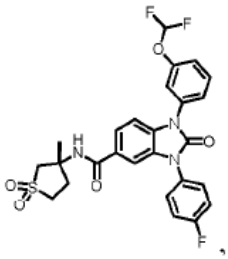
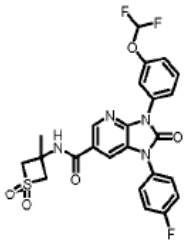
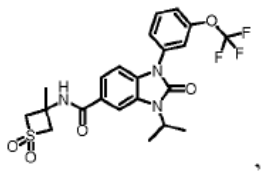
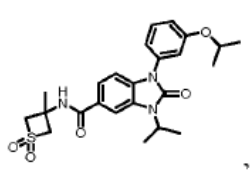
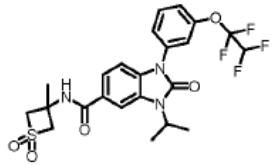
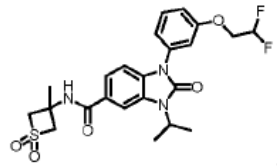
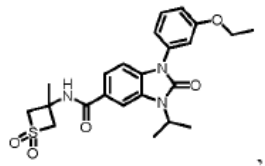
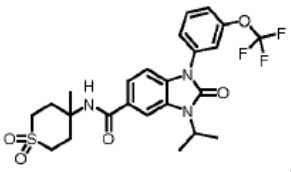
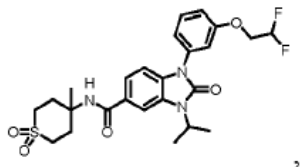
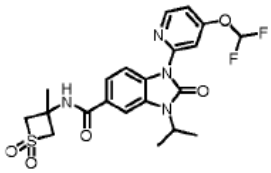
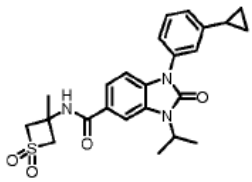
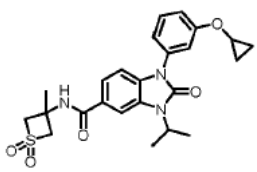
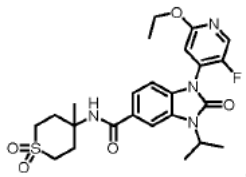
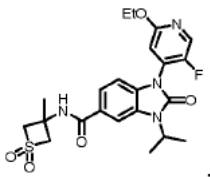
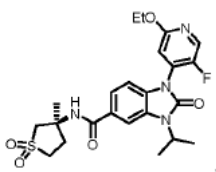
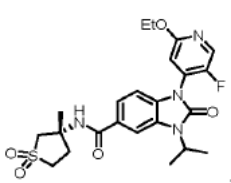
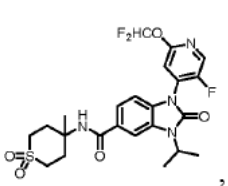
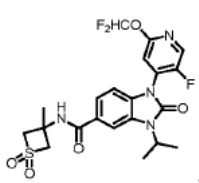
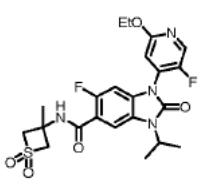
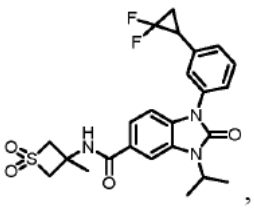
arba

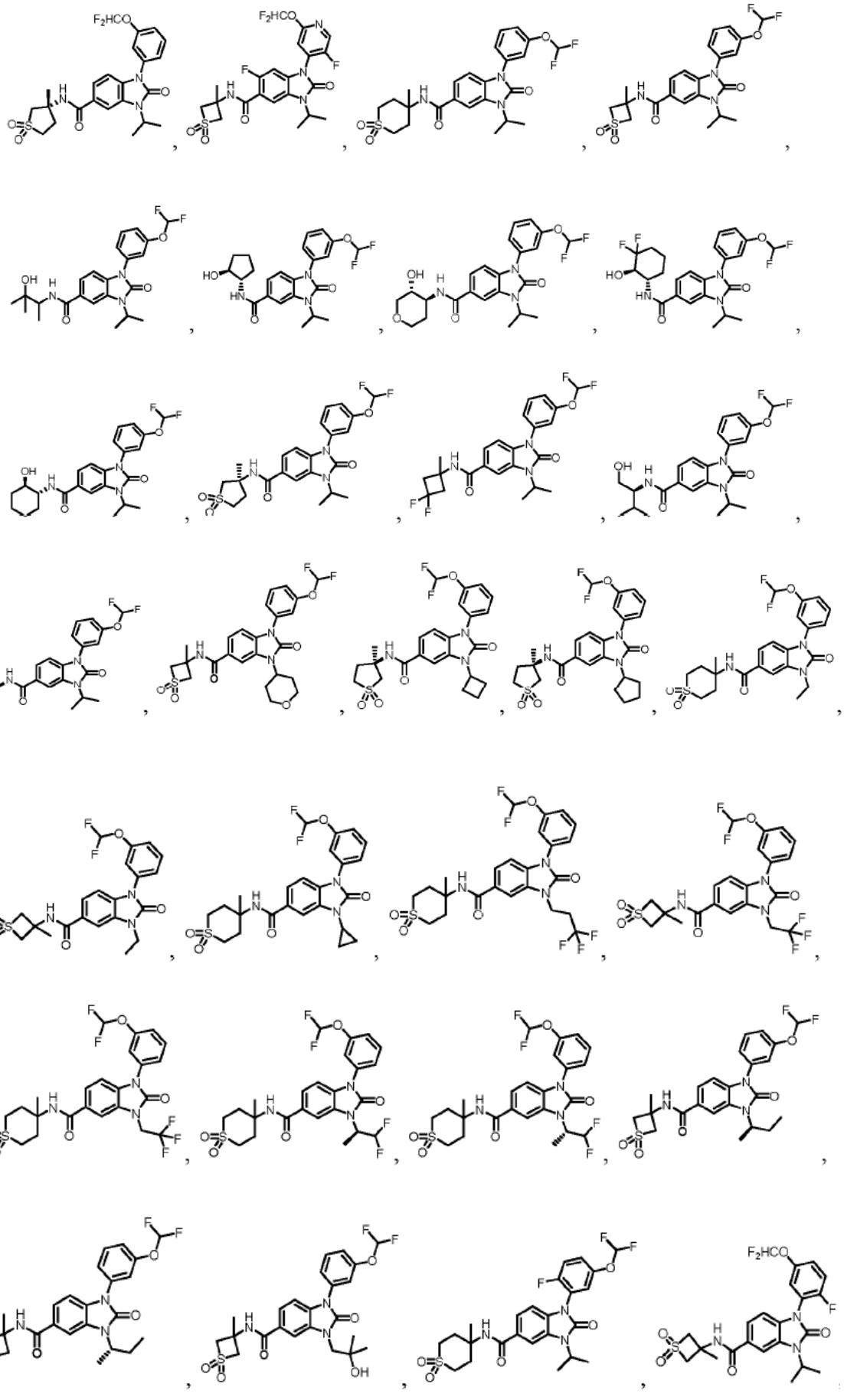


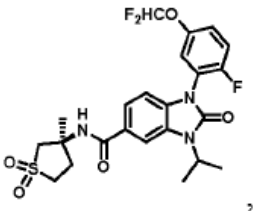
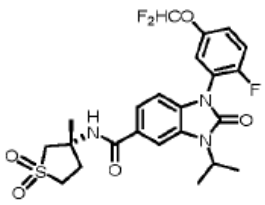
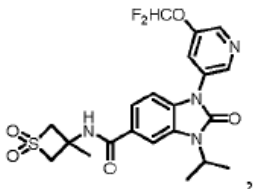
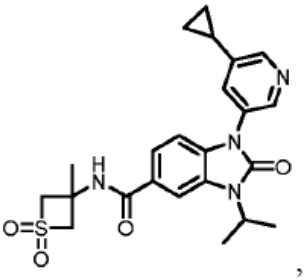
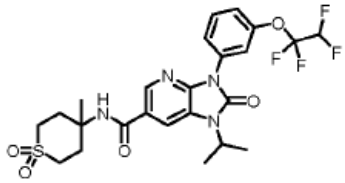
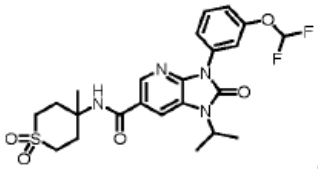
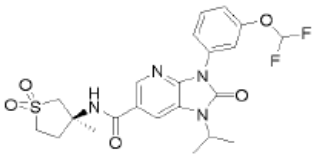
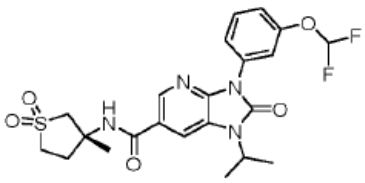
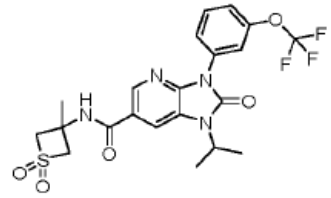
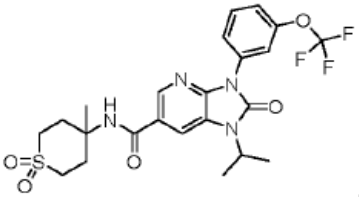
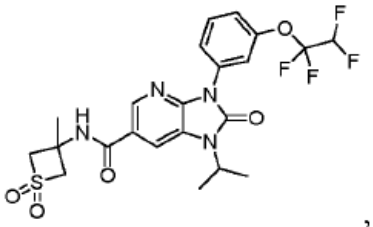
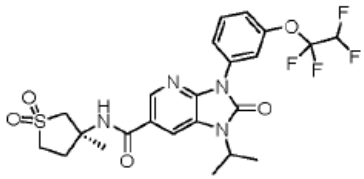
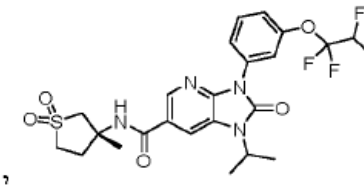
24. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-22 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kuris yra

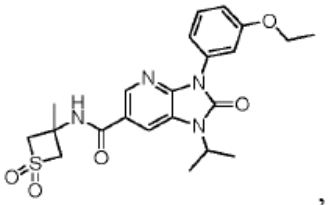

,

,

arba

.

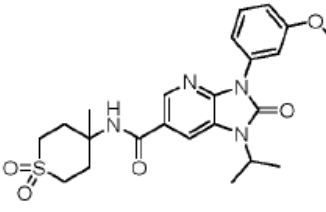
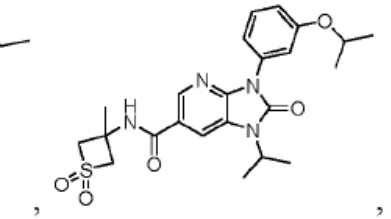
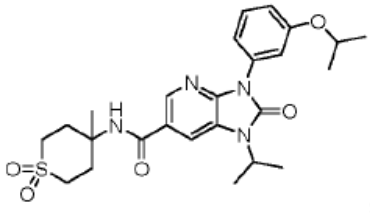
25. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1–22 punktų, pasirinktas iš:

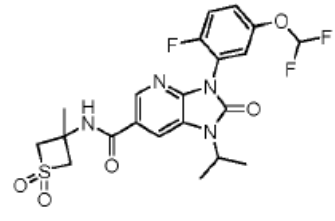
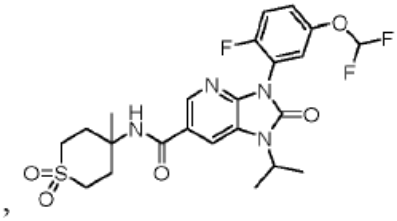
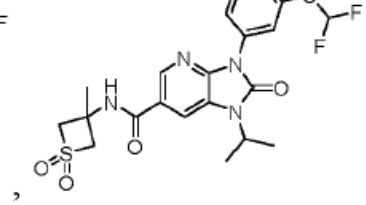

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

.

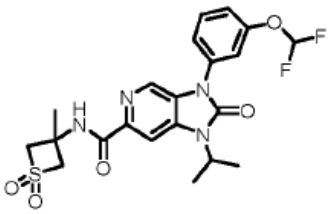
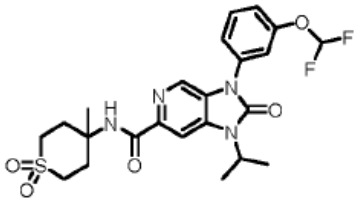
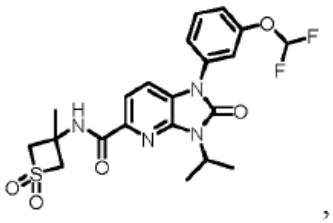
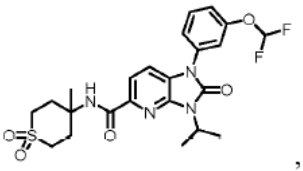
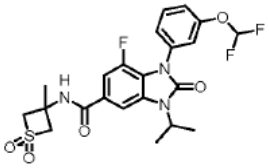
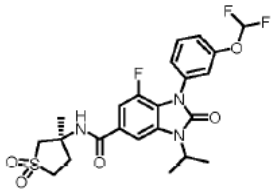
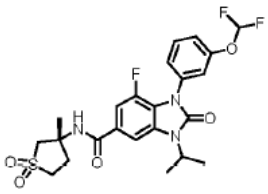
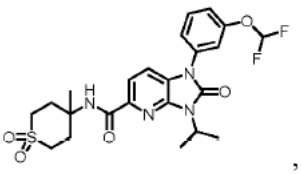
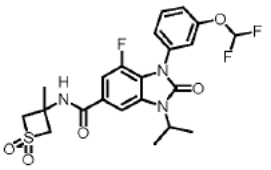
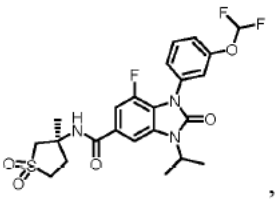
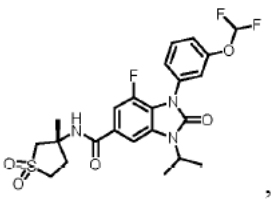
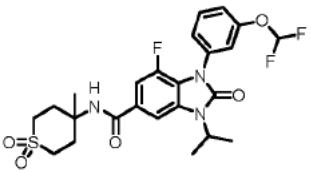
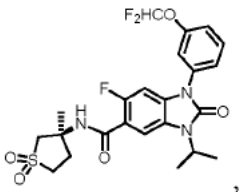
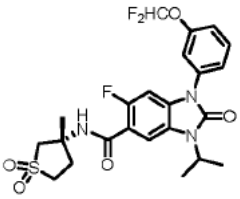
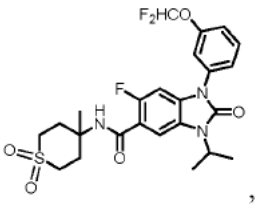
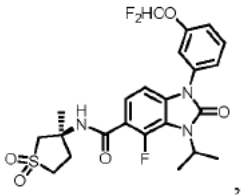
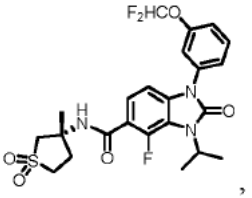
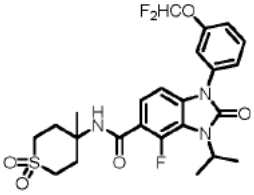
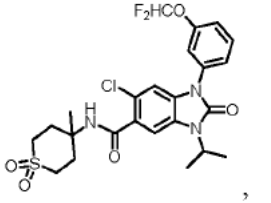
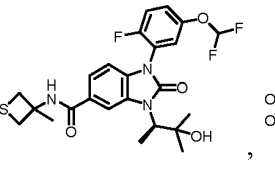
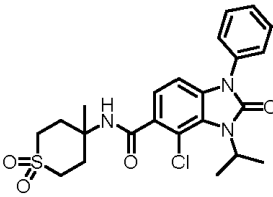
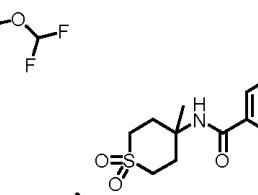
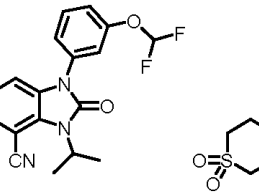
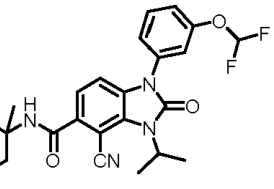


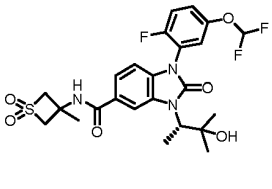
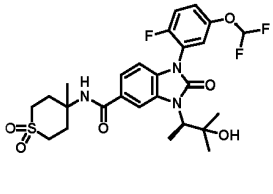
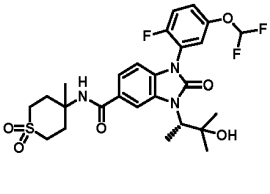
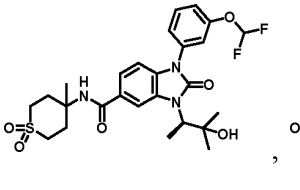
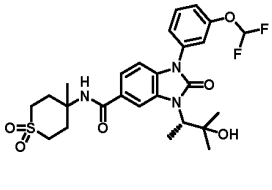
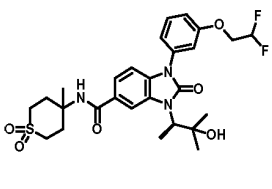
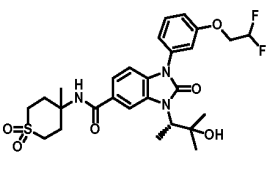














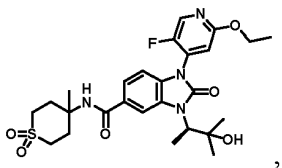
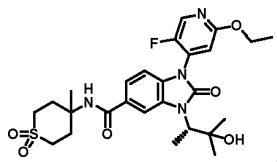
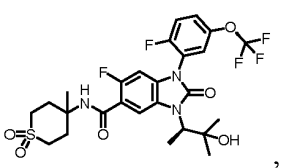
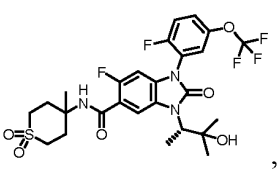
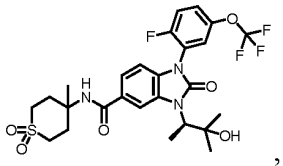
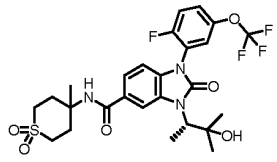
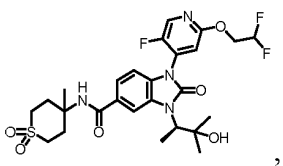
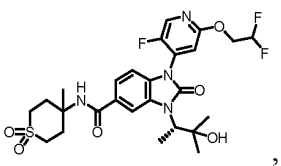
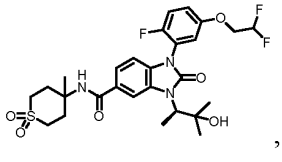
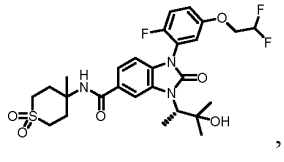
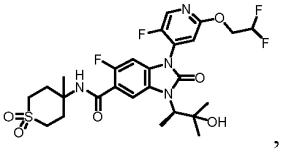
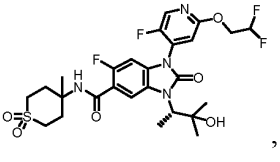
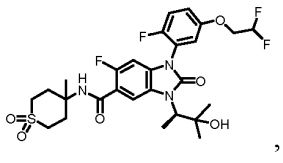
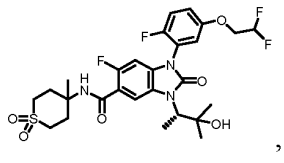
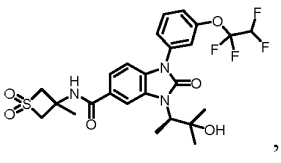
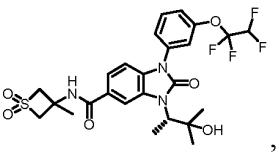
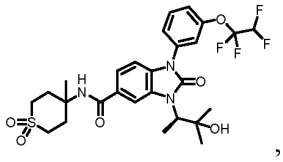
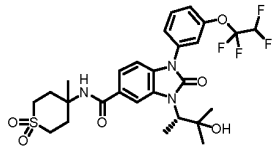
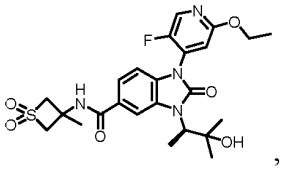
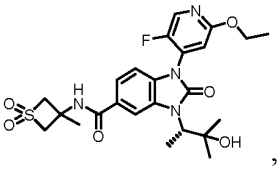
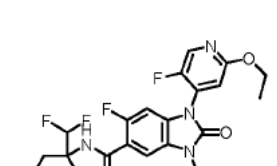
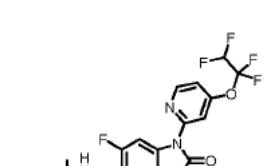
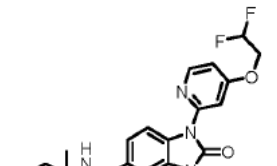
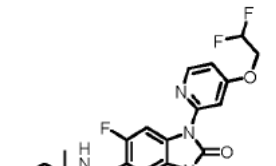
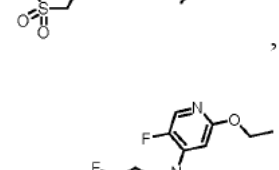
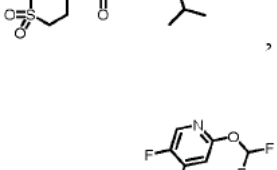


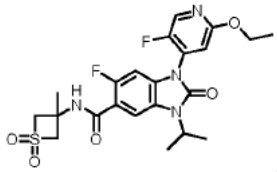
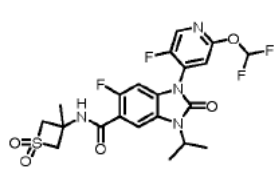
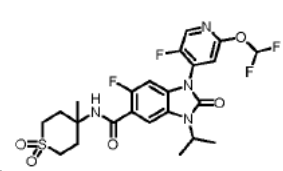
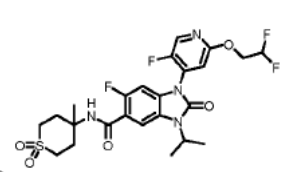
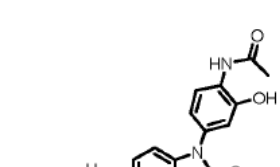
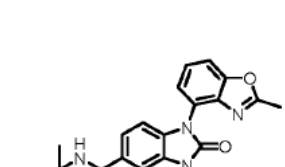
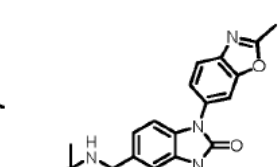
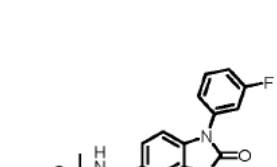
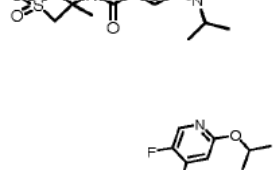
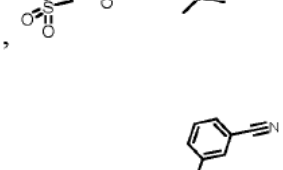
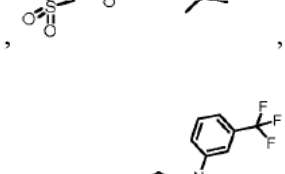
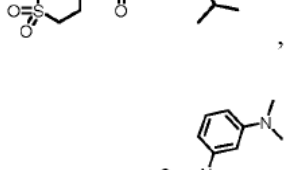





,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

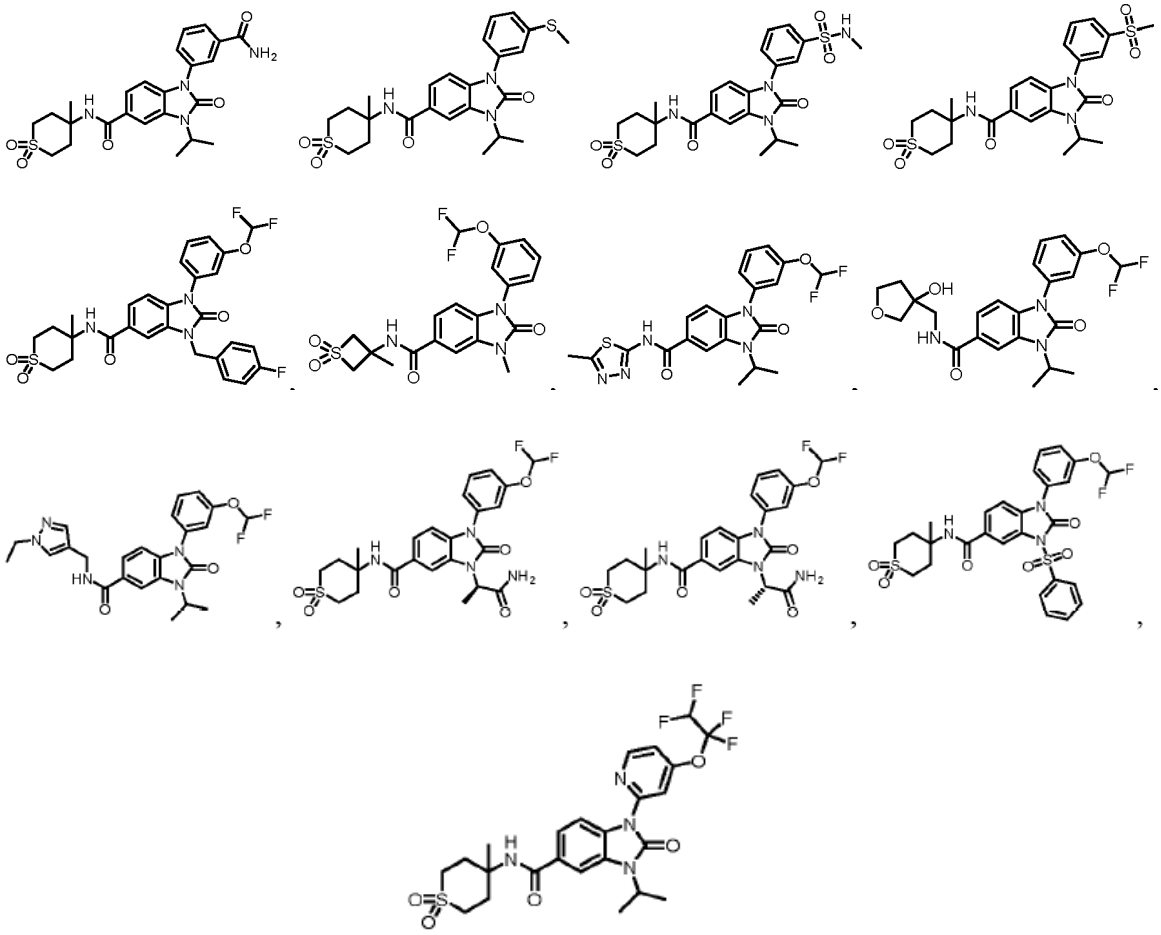
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

26. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-22 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kuris yra
(*R*)-1,3-bis(4-fluorfenil)-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotetrahidrotiofen-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(3-(difluormetoksi)fenil)-3-(4-fluorfenil)-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*R*)-1-(3-(difluormetoksi)fenil)-3-(4-fluorfenil)-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotetrahidrotiofen-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
3-(3-(difluormetoksi)fenil)-1-(4-fluorfenil)-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-karboksamidas,
3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-diokso-tietan-3-il)-2-okso-1-[3-(trifluormetoksi)fenil]benzimidazol-5-karboksamidas,
1-(3-izopropoksifenil)-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-diokso-tietan-3-il)-2-okso-benzimidazol-5-karboksamidas,
3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-diokso-tietan-3-il)-2-okso-1-[3-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)fenil]benzimidazol-5-karboksamidas,
1-[3-(2,2-difluoretoksi)fenil]-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-diokso-tietan-3-il)-2-okso-benzimidazol-5-karboksamidas,
1-(3-etoksifenil)-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-diokso-tietan-3-il)-2-okso-benzimidazol-5-karboksamidas,
3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-diokso-tian-4-il)-2-okso-1-[3-(trifluormetoksi)fenil]benzimidazol-5-karboksamidas,
1-[3-(2,2-difluoretoksi)fenil]-3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-diokso-tian-4-il)-2-okso-benzimidazol-5-karboksamidas,
1-[4-(difluormetoksi)-2-piridil]-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-diokso-tietan-3-il)-2-okso-benzimidazol-5-karboksamidas,
1-(3-ciklopropilfenil)-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-diokso-tietan-3-il)-2-okso-benzimidazol-5-karboksamidas,
1-[3-(ciklopropoksi)fenil]-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-diokso-tietan-3-il)-2-okso-benzimidazol-5-karboksamidas,
1-(2-etoksi-5-fluorpiridin-4-il)-3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(2-etoksi-5-fluorpiridin-4-il)-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,

(*S*)-1-(2-etoksi-5-fluorpiridin-4-il)-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotetrahidrotiofen-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*R*)-1-(2-etoksi-5-fluorpiridin-4-il)-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotetrahidrotiofen-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(2-(difluormetoksi)-5-fluorpiridin-4-il)-3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(2-(difluormetoksi)-5-fluorpiridin-4-il)-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(2-etoksi-5-fluorpiridin-4-il)-6-fluor-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(3-(2,2-difluorciklopropil)fenil)-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*R*)-1-(3-(difluormetoksi)fenil)-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotetrahidrotiofen-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(2-(difluormetoksi)-5-fluorpiridin-4-il)-6-fluor-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-[3-(difluormetoksi)fenil]-3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-diokso-tian-4-il)-2-okso-benzimidazol-5-karboksamidas,
1-[3-(difluormetoksi)fenil]-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-diokso-tietan-3-il)-2-okso-benzimidazol-5-karboksamidas,
1-[3-(difluormetoksi)fenil]-*N*-(2-hidroksi-1,2-dimetil-propil)-3-izopropil-2-okso-benzimidazol-5-karboksamidas,
1-[3-(difluormetoksi)fenil]-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-hidroksiciklopentil]-3-izopropil-2-okso-benzimidazol-5-karboksamidas,
1-[3-(difluormetoksi)fenil]-*N*-[(3*R*,4*S*)-3-hidroksitetrahidropiran-4-il]-3-izopropil-2-okso-benzimidazol-5-karboksamidas,
N-[(1*S*,2*R*)-3,3-difluor-2-hidroksi-cikloheksil]-1-[3-(difluormetoksi)fenil]-3-izopropil-2-okso-benzimidazol-5-karboksamidas,
1-[3-(difluormetoksi)fenil]-N-[(1*R*,2*R*)-2-hidroksicikloheksil]-3-izopropil-2-okso-benzimidazol-5-karboksamidas,
1-[3-(difluormetoksi)fenil]-3-izopropil-*N*-[(3*S*)-3-metil-1,1-diokso-tiolan-3-il]-2-okso-benzimidazol-5-karboksamidas,
1-[3-(difluormetoksi)fenil]-*N*-(3,3-difluor-1-metil-ciklobutil)-3-izopropil-2-okso-benzimidazol-5-karboksamidas,
1-[3-(difluormetoksi)fenil]-*N*-[(1*S*)-1-(hidroksimetil)-2-metil-propil]-3-izopropil-2-okso-benzimidazol-5-karboksamidas,
1-[3-(difluormetoksi)fenil]-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-hidroksicikloheksil]-3-izopropil-2-okso-benzimidazol-5-karboksamidas,
1-(3-(difluormetoksi)fenil)-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*R*)-3-ciklobutil-1-(3-(difluormetoksi)fenil)-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotetrahidrotiofen-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*R*)-3-ciklopentil-1-(3-(difluormetoksi)fenil)-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotetrahidrotiofen-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(3-(difluormetoksi)fenil)-3-etil-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(3-(difluormetoksi)fenil)-3-etil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
3-ciklopropil-1-(3-(difluormetoksi)fenil)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(3-(difluormetoksi)fenil)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-3-(3,3,3-trifluorpropil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(3-(difluormetoksi)fenil)-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-3-(2,2,2-trifluoretil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(3-(difluormetoksi)fenil)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-3-(2,2,2-trifluoretil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*R*)-1-(3-(difluormetoksi)fenil)-3-(1,1-difluoropropan-2-il)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*S*)-1-(3-(difluormetoksi)fenil)-3-(1,1-difluoropropan-2-il)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
3-(*antr*-butil)-1-(3-(difluormetoksi)fenil)-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*R*)-3-(*antr*-butil)-1-(3-(difluormetoksi)fenil)-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(S)-3-(*antr*-butil)-1-(3-(difluormetoksi)fenil)-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,

1-(3-(difluormetoksi)fenil)-3-(2-hidroksi-2-metilpropil)-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(5-(difluormetoksi)-2-fluorfenil)-3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(5-(difluormetoksi)-2-fluorfenil)-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*S*)-1-(5-(difluormetoksi)-2-fluorfenil)-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotetrahidrotiofen-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*R*)-1-(5-(difluormetoksi)-2-fluorfenil)-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotetrahidrotiofen-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(5-(difluormetoksi)piridin-3-il)-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(5-ciklopropilpiridin-3-il)-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-diokso-tian-4-il)-2-okso-3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)fenil]imidazo[4,5-*b*]piridin-6-karboksamidas,
3-[3-(difluormetoksi)fenil]-1-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-diokso-tian-4-il)-2-okso-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-karboksamidas,
3-[3-(difluormetoksi)fenil]-1-izopropil-*N*-[(3*S*)-3-metil-1,1-diokso-tiolan-3-il]-2-okso-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-karboksamidas,
3-[3-(difluormetoksi)fenil]-1-izopropil-*N*-[(3*R*)-3-metil-1,1-diokso-tiolan-3-il]-2-okso-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-karboksamidas,
1-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-diokso-tietan-3-il)-2-okso-3-[3-(trifluormetoksi)fenil]imidazo[4,5-*b*]piridin-6-karboksamidas,
1-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-diokso-tian-4-il)-2-okso-3-[3-(trifluormetoksi)fenil]imidazo[4,5-*b*]piridin-6-karboksamidas,
1-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-diokso-tietan-3-il)-2-okso-3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)fenil]imidazo[4,5-*b*]piridin-6-karboksamidas,
1-izopropil-*N*-[(3*S*)-3-metil-1,1-diokso-tiolan-3-il]-2-okso-3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)fenil]imidazo[4,5-*b*]piridin-6-karboksamidas,
1-izopropil-*N*-[(3*R*)-3-metil-1,1-diokso-tiolan-3-il]-2-okso-3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)fenil]imidazo [4,5-*b*]piridin-6-karboksamidas,
3-(3-etoksifenil)-1-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-diokso-tietan-3-il)-2-okso-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-karboksamidas,
3-(3-etoksifenil)-1-izopropil-*N*-[(3*S*)-3-metil-1,1-diokso-tiolan-3-il]-2-okso-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-karboksamidas,
3-(3-etoksifenil)-1-izopropil-*N*-[(3*R*)-3-metil-1,1-diokso-tiolan-3-il]-2-okso-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-karboksamidas,
3-(3-etoksifenil)-1-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-diokso-tian-4-il)-2-okso-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-karboksamidas,
3-(3-izopropoksifenil)-1-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-diokso-tietan-3-il)-2-okso-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-karboksamidas,
3-(3-izopropoksifenil)-1-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-diokso-tian-4-il)-2-okso-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-karboksamidas,
3-[5-(difluormetoksi)-2-fluor-fenil]-1-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-diokso-tietan-3-il)-2-okso-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-karboksamidas,
3-[5-(difluormetoksi)-2-fluor-fenil]-1-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-diokso-tian-4-il)-2-okso-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-karboksamidas,
3-[3-(difluormetoksi)fenil]-1-izopropil-N-(3-metil-1,1-diokso-tietan-3-il)-2-okso-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-karboksamidas,
3-(3-(difluormetoksi)fenil)-1-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-6-karboksamidas,
3-(3-(difluormetoksi)fenil)-1-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-6-karboksamidas,
1-(3-(difluormetoksi)fenil)-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-karboksamidas,
1-[3-(difluormetoksi)fenil]-7-fluor-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-diokso-tietan-3-il)-2-okso-benzimidazol-5-karboksamidas,
1-[3-(difluormetoksi)fenil]-7-fluor-3-izopropil-*N*-[(3*S*)-3-metil-1,1-diokso-tiolan-3-il]-2-okso-benzimidazol-5-karboksamidas,
1-[3-(difluormetoksi)fenil]-7-fluor-3-izopropil-*N*-[(3*R*)-3-metil-1,1-diokso-tiolan-3-il]-2-okso-benzimidazol-5-karboksamidas,
1-[3-(difluormetoksi)fenil]-7-fluor-3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-diokso-tian-4-il)-2-okso-benzimidazol-5-karboksamidas,
(*S*)-1-(3-(difluormetoksi)fenil)-6-fluor-3-izopropil-*N*-(3-metil-l,1-dioksidotetrahidrotiofen-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*R*)-1-(3-(difluormetoksi)fenil)-6-fluor-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotetrahidrotiofen-3-1)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,

1-(3-(difluormetoksi)fenil)-6-fluor-3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*S*)-1-(3-(difluormetoksi)fenil)-4-fluor-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotetrahidrotiofen-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*R*)-1-(3-(difluormetoksi)fenil)-4-fluor-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotetrahidrotiofen-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(3-(difluormetoksi)fenil)-4-fluor-3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*S*)-6-chlor-1-(3-(difluormetoksi)fenil)-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotetrahidrotiofen-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
4-chlor-1-(3-(difluormetoksi)fenil)-3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
4-ciano-1-(3-(difluormetoksi)fenil)-3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*R*)-1-(5-(difluormetoksi)-2-fluorfenil)-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*S*)-1-(5-(difluormetoksi)-2-fluorfenil)-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*R*)-1-(5-(difluormetoksi)-2-fluorfenil)-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*S*)-1-(5-(difluormetoksi)-2-fluorfenil)-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*R*)-1-(3-(difluormetoksi)fenil)-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*S*)-1-(3-(difluormetoksi)fenil)-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*R*)-1-(3-(2,2-difluoretoksi)fenil)-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*S*)-1-(3-(2,2-difluoretoksi)fenil)-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*R*)-1-(2-etoksi-5-fluorpiridin-4-il)-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*S*)-1-(2-etoksi-5-fluorpiridin-4-il)-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*R*)-6-fluor-1-(2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil)-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*S*)-6-fluor-1-(2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil)-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*R*)-1-(2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil)-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*S*)-1-(2-fluor-5-(trifluormetoksi)fenil)-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*R*)-1-(2-(2,2-difluoretoksi)-5-fluorpiridin-4-il)-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*S*)-1-(2-(2,2-difluoretoksi)-5-fluorpiridin-4-il)-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*R*)-1-(5-(2,2-difluoretoksi)-2-fluorfenil)-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*S*)-1-(5-(2,2-difluoretoksi)-2-fluorfenil)-6-fluor-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*R*)-1-(2-(2,2-difluoretoksi)-5-fluorpiridin-4-il)-6-fluor-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*S*)-1-(2-(2,2-difluoretoksi)-5-fluorpiridin-4-il)-6-fluor-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*R*)-1-(5-(2,2-difluoretoksi)-2-fluorfenil)-6-fluor-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*S*)-1-(5-(2,2-difluoretoksi)-2-fluorfenil)-6-fluor-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*R*)-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-1-(3-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)fenil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*S*)-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-1-(3-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)fenil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*R*)-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-1-(3-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)fenil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,

(*S*)-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-1-(3-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)fenil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*R*)-1-(2-etoksi-5-fluorpiridin-4-il)-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*S*)-1-(2-etoksi-5-fluorpiridin-4-il)-3-(3-hidroksi-3-metilbutan-2-il)-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
N-(4-(difluormetil)-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-(2-etoksi-5-fluorpiridin-4-il)-6-fluor-3-izopropil-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
6-fluor-3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-1-(4-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(4-(2,2-difluoretoksi)piridin-2-il)-3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-1-(4-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(4-(2,2-difluoretoksi)piridin-2-il)-6-fluor-3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(2-etoksi-5-fluorpiridin-4-il)-6-fluor-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(2-(difluormetoksi)-5-fluorpiridin-4-il)-6-fluor-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(2-(difluormetoksi)-5-fluorpiridin-4-il)-6-fluor-3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(2-(2,2-difluoretoksi)-5-fluorpiridin-4-il)-6-fluor-3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(4-acetamido-3-hidroksifenil)-3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-1-(2-metilbenzo[*d*]oksazol-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
3-izopropil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-1-(2-metilbenzo[*d*]oksazol-6-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(3-fluorfenil)-3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-5-karboksamidas,
1-(5-fluor-2-izopropoksipiridin-4-il)-3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(3-cianofenil)-3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-1-(3-(trifluormetil)fenil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(3-(dimetilamino)fenil)-3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(3-karbamoilfenil)-3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-(3-(metiltio)fenil)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-(3-(*N*-metilsulfamoil)fenil)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
3-izopropil-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(3-(difluormetoksi)fenil)-3-(4-fluorobenzil)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(3-(difluormetoksi)fenil)-3-metil-*N*-(3-metil-1,1-dioksidotietan-3-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(3-(difluormetoksi)fenil)-3-izopropil-*N*-(5-metil-1,3,4-thiadiazol-2-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(3-(difluormetoksi)fenil)-*N*-((3-hidroksitetrahidrofuran-3-il)metil)-3-izopropil-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
1-(3-(difluormetoksi)fenil)-*N*-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-3-izopropil-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*R*)-3-(1-amino-1-oksopropan-2-il)-1-(3-(difluormetoksi)fenil)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas,
(*S*)-3-(1-amino-1-oksopropan-2-il)-1-(3-(difluormetoksi)fenil)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas, arba
1-(3-(difluormetoksi)fenil)-*N*-(4-metil-1,1-dioksidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-okso-3-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-karboksamidas.

27. Kompozicija, apimanti farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį arba junginį pagal bet kurį vieną iš 1–26 punktų, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

28. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1–26 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti gydant būklę, pasirinktą iš kepenų steatozės, nealkoholinio steatohepatito (NASH), fibrozės, 2 tipo cukrinio diabeto, nutukimo, hiperlipidemijos, hipercholesterolemijos, aterosklerozės, kognityvinių funkcijų nuosmukio, demencijos, širdies ir inkstų ligų arba širdies nepakankamumo.

29. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1–26 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti terapijai.

30. Derinys, apimantis junginį pagal bet kurį vieną iš 1–26 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską ir vieną arba daugiau papildomų terapinių agentų.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 239/47*** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
(11) **3972960**
(13) T
(96) 20729201.2
(96) 2020-05-20
(97) 2022-03-30
(97) 2025-12-24
(86) PCT/IB2020/054752
(86) 2020-05-20
(87) WO 2020/234779
(87) 2020-11-26
(30) 201962851986 P, 2019-05-23, US
(72) ANGST, Daniela, CH
KORDIKOWSKI, Andreas, CH
(73) Novartis AG, 4056 Basel, CH
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Kristalinės BTK inhibitoriaus formos
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.
(57) 1. Kristalinė junginio N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metilakrilamido)etoksi)pirimidin-4-il)-5-fluor-2-metilfenil)-4-ciklopropil-2-fluorbenzamido forma, c h a r a k t e r i z u o j a m a rentgeno miltelinės difrakcijos raštu, apimančiu vieną ar daugiau būdingų smailių ties 2θ reikšmėmis, parinktų iš grupės, susidedančios iš 7,8 ± 0,2 °2θ, 9,2 ± 0,2 °2θ, 12,0 ± 0,2 °2θ, 13,6 ± 0,2 °2θ, 15,6 ± 0,2 °2θ, 16,0 ± 0,2 °2θ, 17,8 ± 0,2 °2θ, 18,3 ± 0,2 °2θ, 18,7 ± 0,2 °2θ, 19,2 ± 0,2 °2θ, 19,9 ± 0,2 °2θ, 22,1 ± 0,2 °2θ, 23,4 ± 0,2 °2θ, 23,9 ± 0,2 °2θ, 24,8 ± 0,2 °2θ, 25,2 ± 0,2 °2θ, 25,5 ± 0,2 °2θ, 27,2 ± 0,2 °2θ ir 29,6 ± 0,2 °2θ, kai matuojama esant maždaug 25 °C temperatūrai ir rentgeno bangos ilgiui λ, lygiam 1,5405 Å, kur viena smailė yra 9,2 ± 0,2 °2θ.

2. Kristalinė forma pagal 1 punktą, c h a r a k t e r i z u o j a m a diferencialinės skenuojančiosios kalorimetrijos (DSC) metodu išmatuotu diferencialiniu termogravimetriniu profiliu, esant 10 °C/min kaitinimo greičiui, apimančiu vieną endoterminę smailę, prasidedančią maždaug ties 194 °C.

3. Kristalinė forma pagal 1 punktą, kurios skilimo temperatūra yra didesnė kaip 240 °C ir masės netekimas džiovinant yra maždaug 0,3 % 40–200 °C intervale, kaip nustatyta termogravimetrinės analizės būdu.

4. Kristalinė forma pagal bet kurį iš 1–3 punktų, kur minėtos formos grynumas pagal masę yra didesnis kaip 90 %.

5. Farmacinė kompozicija, apimanti kristalinę formą pagal bet kurį iš 1–4 punktų ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

6. Kristalinė N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metilakrilamido)etoksi)pirimidin-4-il)-5-fluor-2-metilfenil)-4-ciklopropil-2-fluorbenzamido forma pagal bet kurį iš 1–4 punktų, skirta sutrikimo, kurį palengvina BTK slopinimas, gydymui.

7. Farmacinė kompozicija pagal 5 punktą, skirta sutrikimo, kurį palengvina BTK slopinimas, gydymui.

8. Kristalinė forma, skirta naudoti pagal 6 punktą, kur sutrikimas, kurį palengvina BTK slopinimas, yra parinktas iš autoimuninių sutrikimų, uždegiminių ligų, alerginių ligų, kvėpavimo takų ligų, tokių kaip astma ir

lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), transplantato atmetimo; ligų, kurių atveju antikūnų gamyba, antigeno pateikimas, citokinų gamyba arba limfoidinių organų formavimasis yra nenormalūs arba nepageidaujami; įskaitant reumatoidinį artritą, sisteminę jaunatvinę idiopatinę artrito formą (SOJIA), podagrą, paprastąją pūslinę, idiopatinę trombocitopeninę purpurą, sisteminę raudonąją vilkligę, išsėtinę sklerozę, sunkiąją miasteniją, Sjögreno sindromą, autoimuninę hemolizinę anemiją, vaskulitus, susijusius su citoplazmos antikūnais prieš neutrofilus (ANCA), krioglobulinemiją, trombozinę trombocitopeninę purpurą, lėtinę dilgėlinę (lėtinę spontaninę dilgėlinę, indukuojamą dilgėlinę), lėtinę alergiją (atopinį dermatitą, kontaktinį dermatitą, alerginį rinitą), aterosklerozę, 1 tipo cukrinį diabetą, 2 tipo cukrinį diabetą, uždegiminę žarnyno ligą, opinį kolitą, Krono ligą, pankreatitą, glomerulonefritą, Gudpasčerio sindromą, Hašimoto tiroiditą, Greivso ligą, antikūnų sąlygotą transplantato atmetimą (AMR), transplantato prieš šeimininką ligą, B ląstelių sąlygotą hiperūmų, ūmų ir lėtinį transplantato atmetimą; tromboembolinius sutrikimus, miokardo infarktą, krūtinės anginą, insultą, išeminius sutrikimus, plaučių emboliją; kraujodaros kilmės vėžius, įskaitant, bet tuo neapsiribojant, dauginę mielomą; leukemiją; ūminę mielogeninę leukemiją; lėtinę mielogeninę leukemiją; limfocitinę leukemiją; mieloidinę leukemiją; ne Hodžkino limfomą; limfomas; policitemiją vera; esminę trombocitemiją; mielofibrozę su mieloidine metaplazija; ir Valdenstriomo ligą. Pageidautina, kad liga arba sutrikimas, kuris paprastai palengvinamas slopinant BTK, būtų parinktas iš reumatoidinio artrito; lėtinės dilgėlinės, pageidautina lėtinės spontaninės dilgėlinės; Sjögreno sindromo, išsėtinės sklerozės arba astmos.

9. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 7 punktą, kur sutrikimas, kurį palengvina BTK slopinimas, yra parinktas iš autoimuninių sutrikimų, uždegiminių ligų, alerginių ligų, kvėpavimo takų ligų, tokių kaip astma ir lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), transplantato atmetimo; ligų, kurių atveju antikūnų gamyba, antigeno pateikimas, citokinų gamyba arba limfoidinių organų formavimasis yra nenormalūs arba nepageidaujami; įskaitant reumatoidinį artritą, sisteminę jaunatvinę idiopatinę artrito formą (SOJIA), podagrą, paprastąją pūslinę, idiopatinę trombocitopeninę purpurą, sisteminę raudonąją vilkligę, išsėtinę sklerozę, sunkiąją miasteniją, Sjögreno sindromą, autoimuninę hemolizinę anemiją, vaskulitus, susijusius su citoplazmos antikūnais prieš neutrofilus (ANCA), krioglobulinemiją, trombozinę trombocitopeninę purpurą, lėtinę dilgėlinę (lėtinę spontaninę dilgėlinę, indukuojamą dilgėlinę), lėtinę alergiją (atopinį dermatitą, kontaktinį dermatitą, alerginį rinitą), aterosklerozę, 1 tipo cukrinį diabetą, 2 tipo cukrinį diabetą, uždegiminę žarnyno ligą, opinį kolitą, Krono ligą, pankreatitą, glomerulonefritą, Gudpasčerio sindromą, Hašimoto tiroiditą, Greivso ligą, antikūnų sąlygotą transplantato atmetimą (AMR), transplantato prieš šeimininką ligą, B ląstelių sąlygotą hiperūmų, ūmų ir lėtinį transplantato atmetimą; tromboembolinius sutrikimus, miokardo infarktą, krūtinės anginą, insultą, išeminius sutrikimus, plaučių emboliją; kraujodaros kilmės vėžius, įskaitant, bet tuo neapsiribojant, dauginę mielomą; leukemiją; ūminę mielogeninę leukemiją; lėtinę mielogeninę leukemiją; limfocitinę leukemiją; mieloidinę leukemiją; ne Hodžkino limfomą; limfomas; policitemiją vera; esminę trombocitemiją; mielofibrozę su mieloidine metaplazija; ir Valdenstriomo ligą. Pageidautina, kad liga arba sutrikimas, kuris paprastai palengvinamas slopinant BTK, būtų parinktas iš reumatoidinio artrito; lėtinės dilgėlinės, pageidautina lėtinės spontaninės dilgėlinės; Sjögreno sindromo, išsėtinės sklerozės arba astmos.

10. Būdas kristalinei junginio N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metilakrilamido)etoksi)pirimidin-4-il)-5-fluor-2-metilfenil)-4-ciklopropil-2-fluorbenzamido formai pagal bet kurį iš 1–4 punktų gauti, apimantis šiuos etapus:
A) *N*-(3-(6-amino-5-(2-(metilamino)etoksi)pirimidin-4-il)-5-fluor-2-metilfenil)-4-ciklopropil-2-fluorbenzamido reakciją su akrilo rūgšties anhidridu nechlorintame tirpiklyje, pasirinktinai esant neorganinei bazei; ir
B) minėtos kristalinės formos išskyrimą kietos medžiagos pavidalu.

11. Būdas kristalinei formai pagal 10 punktą gauti, kur nechlorintas tirpiklis yra etilacetatas.

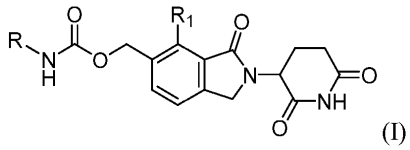
12. Būdas kristalinei formai pagal 10 punktą gauti, kur b) etapas- minėtos kristalinės formos išskyrimas kietos medžiagos pavidalu, atliekamas prieštirpikline kristalizacija, aušinimo kristalizacija arba distiliavimo būdu.

13. Būdas kristalinei formai pagal 10 arba 11 punktą gauti, kur minėta kristalinė forma išskiriama distiliavimo būdu.

---

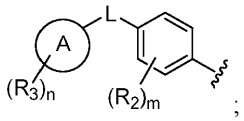
(51) Int. Cl. ***C07D 401/04*** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/45 (2006.01)
(11) **4587429**
(13) T
(96) 24782711.6
(96) 2024-09-12
(97) 2025-07-23

(97) 2026-02-18
(86) PCT/US2024/046299
(86) 2024-09-12
(87) WO 2025/059245
(87) 2025-03-20
(30) 202363582266 P, 2023-09-13, US
(72) FERRANTE, Daniel, US
LU, Zhonghui, US
PARK, Peter Kinam, US
TOKARSKI, John S., US
YADAV, Vipin, US
YANG, Michael G., US
ZHU, Jinyi, US
KEMPSON, James, US
DEGNAN, Andrew P., US
BURRELL, Richard Charles, US
(73) Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Pakeistieji oksoizoindolinilo piperidino 2,6-diono junginiai
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, kurio formulė (I):



(I)

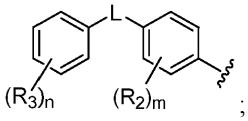
arba jo stereoizomerai, tautomerai arba druskos, kur:
R yra



;

L yra -O-, -CH_2-, -$C(CH_3)_2$-, -CF_2-, -NH-, -$N(CH_3)$-, arba;
žiedas A yra fenilas, naftalenilas arba benzo[b]tiofenilas;
R_1 yra -OCH_3, -OCH_2CH_3, -$OCH(CH_3)_2$, -$OCH_2CH(CH_3)_2$, -$OCHF_2$, -$OCH_2C(CH_3)_2OH$, -OCH2CH2OCH3, -OCH2C(O)OCH3, -OCH2C(O)NH2, -OCH2C(O)N(CH3)2, -$OCH_2C(O)N(CH_3)(CH_2CH_3)$, -$OCH_2CH_2CH_2$(fenil), -$OCH_2C(O)$(morfolinil), -O($C_{4-6}$ cikloalkil), -O(hidroksicikloheksil), -O(oksetanil), -O(tetrahidrofuranil), -O(tetrahidropiranil), -O(oksepanil), -O(fenil), -O(piridinil) arba -O(acetilpiperidinil);
R_2 yra F, Cl, -CH_3 arba -OCH_3;
kiekvienas R_3 yra nepriklausomai F, Cl, Br, -CH_3, -CD_3, -CHF_2, -CF_3, -OCH_3 arba ciklopropilas; m yra nulis arba 1; ir
n yra nulis, 1, 2 arba 3.

2. Junginys pagal 1 punktą arba jo stereoizomerai, tautomerai arba druskos, kur
R yra



;

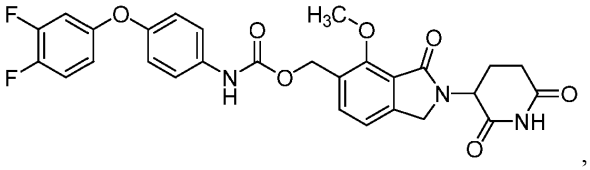
R_1 yra -OCH_3, -OCH_2CH_3, -$OCH(CH_3)_2$, -$OCHF_2$ arba -O(fenil); ir kiekvienas R_3 yra nepriklausomai F, Cl, Br, -CH_3 arba -OCH_3.

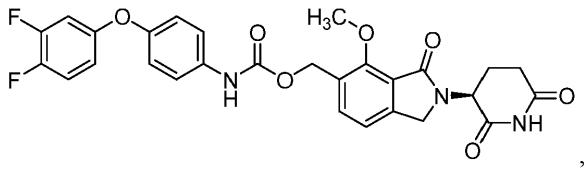
3. Junginys pagal 1 punktą arba jo stereoizomerai, tautomerai arba druskos, kur žiedas A yra fenilas; ir (arba) L yra -O-.

4. Junginys pagal 1 punktą arba jo stereoizomerai, tautomerai arba druskos, kur R_1 yra -OCH_3, -OCH_2CH_3 arba -$OCH(CH_3)_2$.

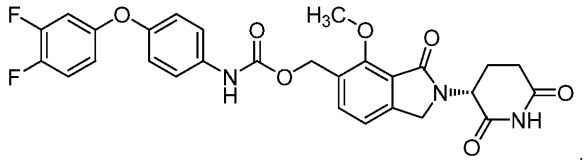
5. Junginys pagal 1 punktą arba jo stereoizomerai, tautomerai arba druskos, kur žiedas A yra fenilas;
L yra -O-; ir
R_1 yra $-OCH_3$.

6. Junginys pagal 1 punktą arba jo stereoizomerai arba tautomerai, kurio struktūra yra:

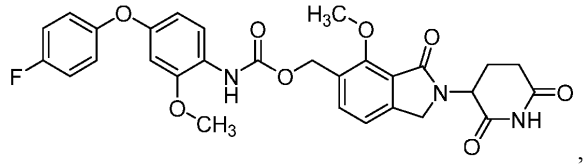

,

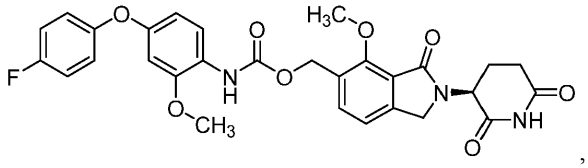

,

arba

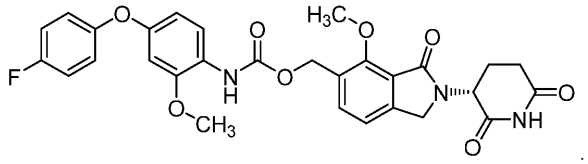

.

7. Junginys pagal 1 punktą arba jo stereoizomerai arba tautomerai, kurio struktūra yra:

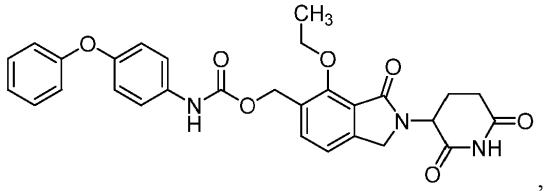

,

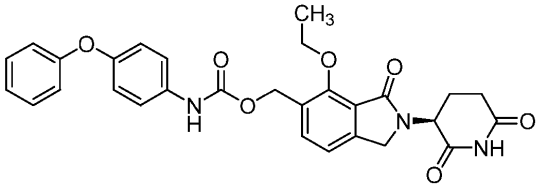

,

arba

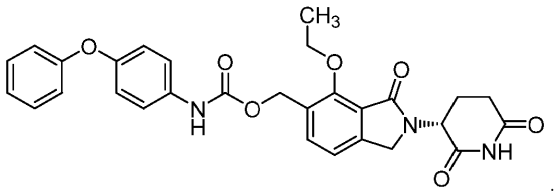

.

8. Junginys pagal 1 punktą arba jo stereoizomerai arba tautomerai, kurio struktūra yra:


,


,

arba



9. Junginys pagal 1 punktą jo stereoizomerai arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos, kur minėtas junginys yra:
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (1);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-(4-fenoksifenil)karbamatas (2);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3-chlorfenoksi)fenil]karbamatas (3);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (4);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (5);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-{ 4-[(3-fluorfenil)metil]fenil}karbamatas (6);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(1-fenilciklopropil)fenil]karbamatas (7);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-{4-[(3-fluorfenil)(metil)amino]fenil}karbamatas (8);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-{4-[(3-fluorfenil)amino]fenil}karbamatas (9);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3-bromfenoksi)fenil]karbamatas (10);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3-metilfenoksi)fenil]karbamatas (11);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3,5-dimetilfenoksi)fenil]karbamatas (12);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3,5-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (13);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3-chlor-4-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (14);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[2-fluor-4-(3,4,5-trifluorfenoksi)fenil]karbamatas (15);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[2-fluor-4-(3-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (16);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-{4-[(3,4-difluorfenil)metil]fenil}karbamatas (17);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-{4-[(3,4-difluorfenil)metil]-2-metilfenil}karbamatas (18);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-{4-[(3,4,5-trifluorfenil)metil]fenil}karbamatas (19);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-{2-fluor-4-[(3-fluorfenil)metil]fenil}karbamatas (20);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-{4-[(3-chlor-4-fluorfenil)metil]fenil}karbamatas (21);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2,3-difluorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (22);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (23);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3,5-difluorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (24);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[2-chlor-4-(3,4,5-trifluorfenoksi)fenil]karbamatas (25);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3-chlorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (26);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[2-chlor-4-(3-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (27);

[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[2-fluor-4-(4-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (28);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-{4-[difluor(fenil)metil]fenil}karbamatas (29);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2,4-difluorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (30);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2-metoksifenoksi)fenil]karbamatas (31);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3-metoksifenoksi)fenil]karbamatas (32);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(4,5-difluor-2-metoksifenoksi)-2-metilfenil]karbamatas (33);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[2-metoksi-4-(2,4,5-trifluorfenoksi)fenil]karbamatas (34);
{2-[(3S)-2,6-dioksopiperidin-3-il]-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il} metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (35);
{2-[(3R)-2,6-dioksopiperidin-3-il]-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il} metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (36);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(4-fluorfenoksi)-2-metoksifenil]karbamatas (37);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)-2-metilfenil]karbamatas (38);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3-fluorfenoksi)-2-metilfenil]karbamatas (39);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[2-metil-4-(3,4,5-trifluorfenoksi)fenil]karbamatas (40);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2-fenilpropan-2-il)fenil]karbamatas (41);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2,4-difluorfenoksi)-2-metilfenil]karbamatas (42);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[2-fluor-4-(2,4,5-trifluorfenoksi)fenil]karbamatas (43);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2,4,5-trifluorfenoksi)fenil]karbamatas (44);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[2-metil-4-(2,4,5-trifluorfenoksi)fenil]karbamatas (45);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[2-chlor-4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (46);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)-2-metoksifenil]karbamatas (47);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3-fluorfenoksi)-2-metoksifenil]karbamatas (48);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2,4-difluorfenoksi)-2-metoksifenil]karbamatas (49);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(4-fluor-2-metoksifenoksi)-2-metoksifenil]karbamatas (50);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(4-fluorfenoksi)-2-metilfenil]karbamatas (51);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-etoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-(4-fenoksifenil)karbamatas (52);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-etoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (53);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-etoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3-chlorfenoksi)fenil]karbamatas (54);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-etoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (55);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-(propan-2-iloksi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (56);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-(propan-2-iloksi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-(4-fenoksifenil)karbamatas (57);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-(propan-2-iloksi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(3-chlorfenoksi)fenil]karbamatas (58);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-(propan-2-iloksi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(4-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (59);
[4-(difluormetoksi)-2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-(4-fenoksifenil)karbamatas (60);

[4-(difluormetoksi)-2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (61);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-fenoksi-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-(4-fenoksifenil)karbamatas (62);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-fenoksi-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (63);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-fenoksi-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (64);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-fenoksi-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (65);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-fenoksi-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2-chlorfenoksi)fenil]karbamatas (66);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-fenoksi-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (67);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-fenoksi-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2,3-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (68);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-fenoksi-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (69);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-fenoksi-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2-chlor-4-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (70);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(4-chlor-3-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (71);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[2-metoksi-4-(3,4,5-trifluorfenoksi)fenil]karbamatas (72);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(4,5-difluor-2-metilfenoksi)-2-metoksifenil]karbamatas (73);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(4,5-difluor-2-metilfenoksi)-2-metilfenil]karbamatas (74);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(4-fluor-2-metilfenoksi)-2-metoksifenil]karbamatas (75);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(4-fluor-2-metilfenoksi)-2-metilfenil]karbamatas (76);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3,4,5-trifluorfenoksi)fenil]karbamatas (77);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(4,5-difluor-2-metilfenoksi)fenil]karbamatas (78);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (79);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2-chlorfenoksi)fenil]karbamatas (80);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(4-fluor-2-metilfenoksi)fenil]karbamatas (81);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(4-fluor-3-metilfenoksi)-2-metilfenil]karbamatas (82);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3-chlor-4-fluorfenoksi)-2-metilfenil]karbamatas (83);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(4-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (84);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-{4-[2-(difluormetil)fenoksi]fenil}karbamatas (85);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-{4-[2-(difluormetil)fenoksi]-2-fluorfenil}karbamatas (86);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2-ciklopropilfenoksi)fenil]karbamatas (87);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-{4-[2-(difluormetil)fenoksi]-2-metoksifenil}karbamatas (88);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-{4-[2-(difluormetil)-4-fluorfenoksi]fenil}karbamatas (89);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-{2-chlor-4-[2-(trifluormetil)fenoksi]fenil}karbamatas (90);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(4-chlor-3-fluorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (91);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-{4-[2-($^{2}H_{3}$)metilfenoksi]fenil}karbamatas (92);

[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-(2-metoksi-4-fenoksifenil)karbamatas (93);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(4,5-difluor-2-metilfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (94);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[2-fluor-4-(4-fluor-2-metilfenoksi)fenil]karbamatas (95);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(4-fluor-3-metilfenoksi)fenil]karbamatas (96);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(4-fluor-3-metilfenoksi)-2-metoksifenil]karbamatas (97);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3-chlor-4-fluorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (98);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[2-fluor-4-(4-fluor-3-metilfenoksi)fenil]karbamatas (99);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3-chlor-4-fluorfenoksi)-2-metoksifenil]karbamatas (100);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2-metilfenoksi)fenil]karbamatas (101);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2-chlor-4-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (102);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2-chlor-4-fluorfenoksi)-2-metilfenil]karbamatas (103);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2-chlor-4-fluorfenoksi)-2-metoksifenil]karbamatas (104);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2-chlor-4-fluorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (105);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2-chlor-5-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (106);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2-chlorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (107);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2-chlor-4,5-difluorfenoksi)-2-metoksifenil]karbamatas (108);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2-chlor-4,5-difluorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (109);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2,3-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (110);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2-chlor-3-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (111);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2,6-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (112);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(naftalen-1-iloksi)fenil]karbamatas (113);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(1-benzotiofen-5-iloksi)fenil]karbamatas (114);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(1-benzotiofen-6-iloksi)fenil]karbamatas (115);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2,3-dichlorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (116);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3,4-dichlorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (117);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3,5-dichlorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (118);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-(propan-2-iloksi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (119);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-(propan-2-iloksi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(2,3-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (120);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-(propan-2-iloksi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(2-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (121);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-(propan-2-iloksi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(2-chlorfenoksi)fenil]karbamatas (122);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-(propan-2-iloksi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(3-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (123);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-(propan-2-iloksi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(2-chlor-4-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (124);

{2-[(3S)-2,6-dioksopiperidin-3-il]-3-okso-4-(propan-2-iloksi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il}metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (125);
[4-ciklobutoksi-2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (126);
[4-ciklobutoksi-2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2-chlorfenoksi)fenil]karbamatas (127);
[4-ciklobutoksi-2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2-chlor-4-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (128);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-(oksetan-3-iloksi)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (129);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-(oksan-4-iloksi)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (130);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-(oksan-4-iloksi)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(2-chlorfenoksi)fenil]karbamatas (131);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-(oksan-4-iloksi)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (132);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-(oksan-4-iloksi)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(4-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (133);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-(oksan-4-iloksi)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-(4-fenoksifenil)karbamatas (134);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-(oksan-4-iloksi)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[2-fluor-4-(4-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (135);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-(oksan-4-iloksi)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(2,4-difluorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (136);
[4-(cikloheksiloksi)-2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (137);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-(2-metilpropoksi)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (138);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-(oksan-4-iloksi)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(2,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (139);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-(oksan-4-iloksi)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(3,5-difluorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (140);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-[(3R)-oksan-3-iloksi]-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (141);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-[(3R)-oksan-3-iloksi]-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-(4-fenoksifenil)karbamatas (142);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-[(3R)-oksan-3-iloksi]-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(3-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (143);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-[(3R)-oksan-3-iloksi]-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(4-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (144);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-[(3R)-oksan-3-iloksi]-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(2,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (145);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-[(3R)-oksan-3-iloksi]-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (146);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-[(3R)-oksan-3-iloksi]-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[2-fluor-4-(4-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (147);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-[(3R)-oksan-3-iloksi]-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(2,4-difluorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (148);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-[(3R)-oksan-3-iloksi]-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(3,5-difluorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (149);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-[(3R)-oksan-3-iloksi]-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[2-fluor-4-(3,4,5-trifluorfenoksi)fenil]karbamatas (150);
[4-(ciklopentiloksi)-2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (151);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-[(3S)-oksolan-3-iloksi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (152);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-[(3R)-oksolan-3-iloksi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (153);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-[(3R)-oksolan-3-iloksi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (154);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-[(3R)-oksolan-3-iloksi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2-chlor-4-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (155);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-[(3R)-oksolan-3-iloksi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2,3-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (156);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-[(3R)-oksolan-3-iloksi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (157);

[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-[(3R)-oksolan-3-iloksi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3-chlorfenoksi)fenil]karbamatas (158);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-(2-hidroksi-2-metilpropoksi)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (159);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-(2-hidroksi-2-metilpropoksi)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-(4-fenoksifenil)karbamatas (160);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-(2-hidroksi-2-metilpropoksi)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (161);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-(2-hidroksi-2-metilpropoksi)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[2-fluor-4-(4-fluorfenoksi)fenil]karbamatas (162);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-(2-hidroksi-2-metilpropoksi)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(2,4-difluorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (163);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-(2-hidroksi-2-metilpropoksi)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3,5-difluorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (164);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-(2-hidroksi-2-metilpropoksi)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[2-fluor-4-(3,4,5-trifluorfenoksi)fenil]karbamatas (165);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-{[(1r,4r)-4-hidroksicikloheksil]oksi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (166);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-{[(1s,4s)-4-hidroksicikloheksil]oksi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (167);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-(2-metoksietoksi)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (168);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-(2-metoksietoksi)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)-2-fluorfenil]karbamatas (169);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-(oksepan-4-iloksi)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (170);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-(pyridin-3-iloksi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-(4-fenoksifenil)karbamatas (171);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-4-(pyridin-3-iloksi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (172);
{2-[(3S)-2,6-dioksopiperidin-3-il]-3-okso-4-(3-fenilpropoksi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il}metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (173);
metilo 2-({5-[({[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]carbamoyl}oksi)metil]-2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il}oksi)acetate (174);
{4-[(dimetilcarbamoyl)metoksi]-2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il}metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (175);
[4-(carbamoylmetoksi)-2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (176);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-{[etil(metil)carbamoyl]metoksi}-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (177);
[2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-[2-(morpholin-4-il)-2-oksoetoksi]-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (178);
{4-[(1-acetilpiperidin-4-il)oksi]-2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il}metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (179); or
{2-[(3S)-2,6-diokso(3,4,4,5,5-2H5)piperidin-3-il]-4-metoksi-3-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il}metilo N-[4-(3,4-difluorfenoksi)fenil]karbamatas (180).

10. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų arba jo tautomerus arba farmaciniu požiūriu priimtiną druską; ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

11. Junginys, jo tautomeras arba farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, skirti panaudoti taikant pacientui vėžio gydymo būdą, apimantį terapiškai veiksmingo kiekio junginio įvedimą minėtam pacientui.

12. Junginys, jo tautomeras arba farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti pagal 11 punktą, kur minėtas vėžys yra pasirinktas iš gaubtinės žarnos vėžio, skrandžio vėžio, kasos vėžio, krūties vėžio, prostatos vėžio, plaučių vėžio, kiaušidžių vėžio, gimdos kaklelio vėžio, inkstų vėžio, galvos ir kaklo vėžio, limfomos, leukemijos ir melanomos.

13. Junginys, jo tautomeras arba farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti pagal 11 punktą, papildomai apimantys terapiškai veiksmingo antrojo agento kiekio įvedimą minėtam pacientui, kur minėtas antrasis agentas yra pasirinktas iš PD1/PD-L1 ašies antagonisto, CTLA4 antagonisto, chemoterapinio agento, spindulinės terapijos arba priešnavikinės vakcinos, prieš, vienu metu arba po minėto junginio įvedimo.

14. Junginys, jo tautomeras arba farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti pagal 11 punktą, kur minėtas junginys sumažina ciklino E1 baltymo kiekį, ir kur minėtas ciklinas E1 yra aminorūgščių seka, kurią koduoja SEQ ID Nr. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 arba 9.

15. Junginys, jo tautomeras arba farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti pagal 14 punktą, kur minėtas ciklino E1 baltymo lygis yra sumažintas mažiausiai 50 %.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 403/14*** (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01)
C07D 231/20 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/4152 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(11) **4222150**

(13) T

(96) 21874503.2

(96) 2021-09-29

(97) 2023-08-09

(97) 2025-12-31

(86) PCT/CN2021/121562

(86) 2021-09-29

(87) WO 2022/068848

(87) 2022-04-07

(30) PCT/CN2020/119171, 2020-09-30, WO
PCT/CN2020/135968, 2020-12-11, WO
PCT/CN2021/076993, 2021-02-20, WO
PCT/CN2021/113967, 2021-08-23, WO

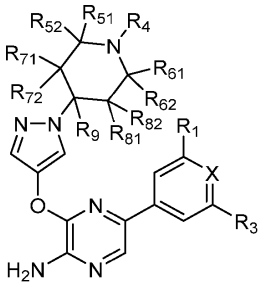
(72) LI, Jing, CN
WANG, Zhiwei, CN
XU, Sanjia, CN

(73) BeOne Medicines I GmbH, 4051 Basel, CH

(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) 3-[(1H-pirazol-4-IL)oksi]pirazin-2-amino junginiai kaip HPK1 inhibitorius ir jų naudojimas
Apibrėžties punktai: 31, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys pagal (I) formulę



(**I**)

arba jo farmaciškai priimtina druska, arba jo stereoizomeras, kur

X yra N arba CR_2, kur R_2 yra parinktas iš vandenilio, -C_{1-8}alkilo, -C_{2-8}alkinilo, halogeno, cikloalkilo, arilo, heterociklilo, heteroarilo, -NR^cR^d, -OR^d, -$(CR^aR^b)_n$-R^d, -$(CR^aR^b)_n$-NR^cR^d, - $(CR^aR^b)_n$-$CONR^cR^d$, -CON-R^c-$(CR^aR^b)_n$-R^d, -$(CR^aR^b)_n$-NR^cCOR^d, -NR^c-CO-$(CR^aR^b)_n$-R^d, - $(CR^aR^b)_n$-SO_2-NR^cR^d, -$(CR^aR^b)_n$-NR^c-SO_2-R^d, -SO_2-NR^c-$(CR^aR^b)_n$-R^d, -$(CR^aR^b)_n$-NR^c-CS-NR^dR^e, arba -$(CR^aR^b)_n$-NR^c-CO-NR^dR^e; kiekvienas iš minėtų -C_{1-8}alkilo, cikloalkilo, arilo, heterociklilo arba heteroarilo yra pasirinktinai pakeisti bent vienu R^f;

R_1 ir R_3 yra kiekvienas nepriklausomai parinktas iš vandenilio, -C_{1-8}alkilo, halogeno, cikloalkilo, arilo, heterociklilo, heteroarilo, -NR^cR^d, -OR^d, -$SiR^aR^bR^c$, -$(CR^aR^b)_n$-R^d, -$(CR^aR^b)_n$-NR^cR^d, -$(CR^aR^b)_n$-$CONR^cR^d$, -CON-R^c-$(CR^aR^b)_n$-R^d, -$(CR^aR^b)_n$-NR^cCOR^d, -NR^c-CO-$(CR^aR^b)_n$-R^d, -$(CR^aR^b)_n$-SO_2-NR^cR^d, -$(CR^aR^b)_n$-NR^c-SO_2-R^d, -SO_2-NR^c-$(CR^aR^b)_n$-R^d, arba - $(CR^aR^b)_n$-NR^c-CO-NR^dR^e, kur kiekvienas iš minėtų -C_{1-8}alkilo, cikloalkilo, arilo, heterociklilo arba heteroarilo yra pasirinktinai pakeistas bent veinu R^f;

R_4 yra parinktas iš vandenilio, -C_{1-8}alkilo, cikloalkilo, heterociklilo (tokio kaip monociklinis heterociklilas) apimantis vieną, du arr tris heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies arba sieros kaip žiedo narys (-iai), kur kiekvienas iš minėtų -C_{1-8}alkilo, cikloalkilo arba heterociklilo yra pasirinktinai pakeisti R^f;

kiekvienas R^f yra nepriklausomai parinktas ir okso, halogeno, -C_{1-8}alkilo, hidroksi, -$NR^{1c}R^{1d}$, -C_{1-8}alkoksi, arba heterociklilo, minėtas heterociklilas arba -C_{1-8}alkilas yra pasirinktinai pakeistas bent vienu R^g, kur R^{1c} ir R^{1d} yra kiekvienas nepriklausomai vandenilis arba -C_{1-8}alkilas;

R_{51}, R_{52}, R_{61}, R_{62}, R_{71}, R_{72}, R_{81}, R_{82} ir R_9 yra kiekvienas nepriklausomai parinktas iš vandenilio, halogeno, -C_{1-8}alkilo, arba -C_{1-8}alkoksi; arba

(R_{51} ir R_{61}), (R_{51} ir R_{62}), (R_{52} ir R_{61}) arba (R_{52} ir R_{62}), kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro nuo 7- iki 12 narių sujungtą heterociklilą, kur jungtis turi 1-6 atomus, parinktus iš anglies, deguonies, azoto arba sieros;

R^a ir R^b yra kiekvienas nepriklausomai vandenilis, -C_{1-8}alkilas arba heterociklilas; arba

R^a ir R^b, kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro nuo 3- iki 6 narių žiedą, apimantį 0, 1 arba 2 heteroatomus, parinktus iš azoto, deguonies arba pasirinktinai oksiduotos sieros, kaip žiedo narys (-iai);

R^c, R^d ir R^e yra kiekvienas nepriklausomai vandenilis, -C_{1-8}alkilas, arilas, CN, hydroksilas, -C_{1-8}alkoksi, cycloalkilas, hetero-ciklilas, heteroarilas arba -$NR^{1c}R^{1d}$, kur kiekvienas iš minėtų -C_{1-8}alkilo, cikloalkilo, arilo arba heterociklilo arba heteroarilo yra pasirinktinai pakeistas bent vienu R^g, kur R^{1c} ir R^{1d} yra kiekvienas nepriklausomai vandenilis arba -C_{1-8}alkilas; kiekvienas R^g yra nepriklausomai parinkts iš okso, hydroksi, halogeno, haloalkilo, -C_{1-8}alkilo, -C_{1-8}alkoksi, cikloalkilo arba heterociklilo; ir

n yra kiekvienas nepriklausomai 0, 1, 2, 3 arba 4.

2. Junginys pagal 1 punktą, kur

X yra N arba CR_2, kur R_2 yra parinktas iš vandenilio, -C_{1-8}alkilo, -C_{2-8}alkinilo, C_{3-7}cycloalkilo, arilo, nuo 5- iki 6 narių heteroarilo, apimančio vieną, du arba tris heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies arba pasirinktinai oksiduotos sieros kaip žiedo narį (-ius), nuo 3- iki 7 narių heterocyclilo, apimančio vieną, du arba tris heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies arba pasirinktinai oksiduotos sieros kaip žiedo narį (-ius), -NR^cR^d, -$(CR^aR^b)_n$-R^d, -$(CR^aR^b)_n$-NR^cR^d, -$(CR^aR^b)_n$-$CONR^cR^d$, -$CONR^c$-$(CR^aR^b)_n$-R^d, -$(CR^aR^b)_n$-NR^c-COR^d, -$(CR^aR^b)_n$-SO_2-NR^cR^d, -$(CR^aR^b)_n$-NR^c-CO-NR^dR^e, - $(CR^aR^b)_n$-NR^c-CS-NR^dR^e, -$(CR^aR^b)_n$-NR^c-SO_2-R^d arba -$(CR^aR^b)_n$-NR^c-CO-NR^dR^e; kiekvienas iš minėto -C_{1-8}alkilo, C_{3-7}cikloalkilol, arilo, nuo 3- iki narių heterociklilo arba nuo 5- iki 6 narių heteroarilo yra pasirinktinai pakeistas bent vienu R^f;

R_1 yra parinktas iš vandenilio, -C_{1-8}alkilo, halogeno, C_{3-7}cicloalkilo, nuo 5- iki 6 narių heteroarilo, nuo 3- iki 7 narių heterociklilo, apimančio vieną, du arba tris heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies arba pasirinktinai oksiduotos sieros kaip žiedo narį (-ius), -NR^cR^d, arba -OR^d; kiekvienas iš minėto -C_{1-8}alkilo, C_{3-7}cikloalkilo, nuo 5- iki 6 narių heteroarilo, arba nuo 3- iki 7 narių heterociklilo yra pasirinktinai pakeistas bent vienu R^f;

R_3 yra parinktas iš vandenilio, -C_{1-8}alkilo, C_{3-7}cikloalkilo, nuo 3- iki 7 narių heterociklilo apimančio vieną, du arba tris heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies, silicio arba pasirinktinai oksiduotos sieros kaip žiedo narį (-ius), -$(CR^aR^b)_n$-NR^cR^d, -$(CR^aR^b)_n$-$CONR^cR^d$, -$SiR^aR^bR^c$, -$(CR^aR^b)_n$-NRcCOR^d, -CONRc-$(CR^aR^b)_n$-R^d, -$(CR^aR^b)_n$-SO_2-NR^cR^d, -SO_2-NR^c-$(CR^aR^b)_n$-R^d, -$(CR^aR^b)_n$-NR^c-SO_2-R^d, -$(CR^aR^b)_n$-NR^c-CO-NR^dR^e, arba -$(CR^aR^b)_n$-NR^cR^d, kur minėtas -C_{1-8}alkilas, C3-7cikloalkilas, nuo 3- iki 7 narių heterociklilas yra pasirinktinai pakeistas bent vienu R^f;

R_4 yra parinktas iš vandenilio, -C_{1-8}alkilo, C_{3-7}cikloalkilo, nuo 3- iki 7 narių heterociklilo, apimančio vieną, du arba tris heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies arba pasirinktinai oksiduotos sieros kaip žiedo narį (-ius); kiekvienas minėtas -C_{1-8}alkilas, C_{3-7}cikloalkilas arba nuo 3- iki 7 narių heterociklilas pasirinktinai pakeisti R^f;

kiekveinas R^f yra nepriklausomai pasirinktas iš okso, halogeno, -C_{1-8}alkilo, hidroksi, -$NR^{1c}R^{1d}$, -C_{1-8}alkoksy, nuo 3- iki 7 narių heterociklilo; minėtas heterociklilas arba -C_{1-8}alkilas yra pasirinktinai pakeistas bent vienu R^g, kur R^{1c} ir R^{1d} kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis arba -C_{1-8}alkilas;

R_{51}, R_{52}, R_{61}, R_{62}, R_{71}, R_{72}, R_{81} ir R_{82} kiekvienas yra nepriklausomai parinktas iš vandenilio, halogeno, -C_{1-8}alkilo, arba -C_{1-8}alkoksi; arba

(R_{51} ir R_{61}), (R_{51} ir R_{62}), (R_{52} ir R_{61}) arba (R_{52} ir R_{62}), kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro 7- 12 narių sujungtrą heterociklilą, kur jungtis turi 1-6 atomus pasirinktas iš anglies, deguonies, azoto arba sieros;

R^a ir R^b kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, -C_{1-8}alkilas arba heterociklilas; arba

R^a ir R^b, kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 3- 6 narių žiedą, apimantį 0, 1 arba 2 heteroatomus, parinktus iš azoto, deguonies arba pasirinktinai oksiduotos sieros, kaip žiedo narys (-iai);

R^c, R^d ir R^e kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, -C_{1-8}alkilas, 5- 6 narių heteroarilas, arilas, CN, hidroksilas, -C_{1-8}alkoksi, C_{3-7}cikloalkilas, 3- 7 narių heterociklilas, apimantis vieną, du arba tris heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies arba pasirinktinai oksiduotos sieros, arba -$NR^{1c}R^{1d}$; kiekvienas minėtas -C_{1-8}alkilas, 5- 6 narių heteroarilas, C_{3-7}cikloalkilas, arilas arba 3- 7 narių heterociklilas pasirinktinai pakeistas bent vienu R^g; kur R^{1c} ir R^{1d} kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis arba -C_{1-8}alkilas; kiekvienas R^g yra nepriklausomai pasirinktas iš okso, hidroksi, halogeno, -C_{1-8}alkilo, -C_{1-8}alkoksi, arba 3- 7 narių heterociklilo; ir

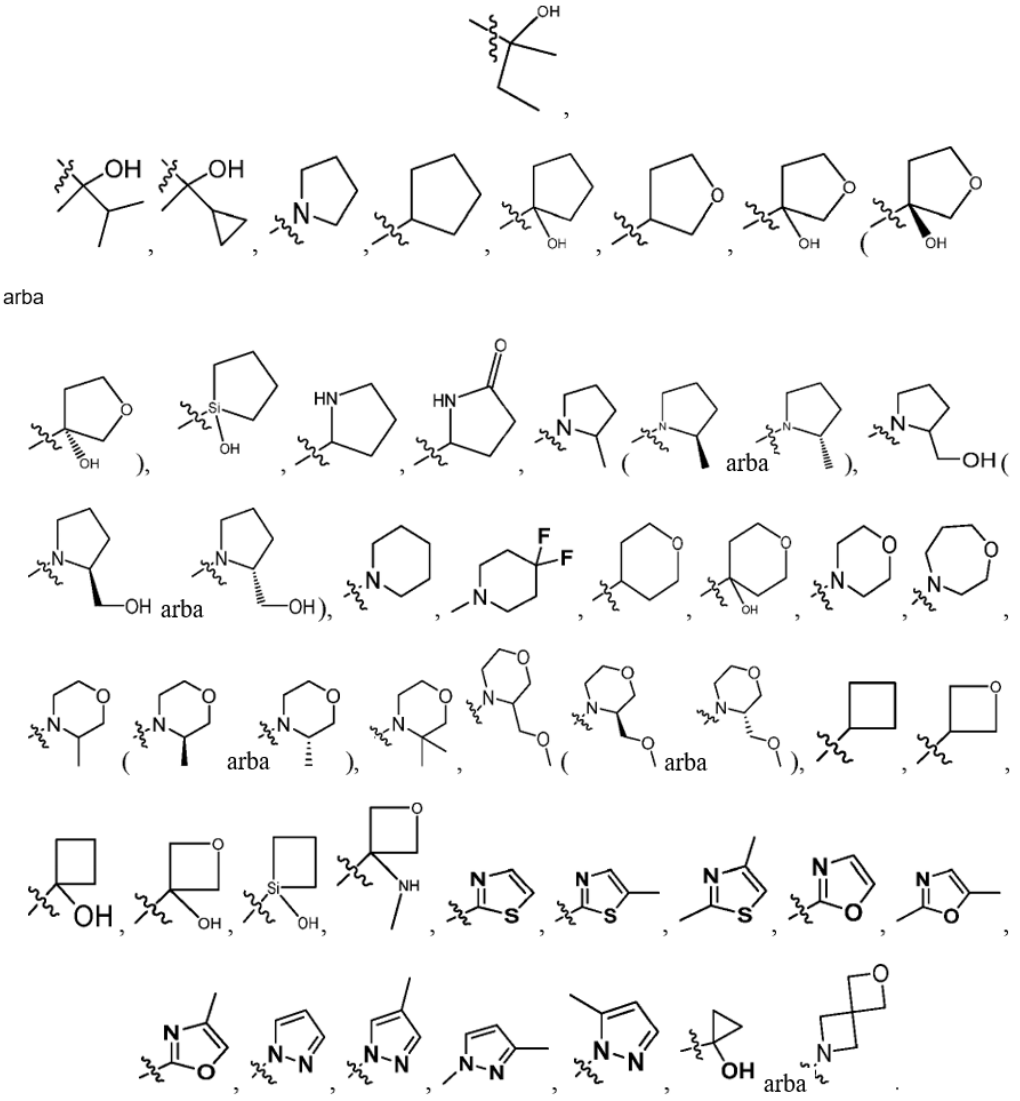
n yra kiekvienas nepriklausomai 0, 1, 2, 3 arba 4.

3. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kur

R_1 yra parinktas iš halogeno, -NR^cR^d, arba -OR^d, -C_{1-4}alkilo, C_{3-6}cikloalkilo, 4- 6 narių C ryšiu sujungto heterociklilo, apimančio nuo vieno iki trijų heteroatomų, parinktų iš azoto, deguonies, silicio arba sieros, 5- 6 narių Si ryšiu sujungto heterociklilo, apimančio 0, 1 arba 2 papildomus heteroatomus, parinktus iš azoto,

deguonies arba sieros, 5-,6- 7 narių N ryšiu sujungto heterociklilo, apimančio 0, 1 arba 2 papildomus heteroatomus, parinktus iš azoto, deguonies arba pasirinktinai oksiduotos sieros kaip žiedo narys (-iai), arba 5- 6 narių heteroarilo;
kur kiekvienas iš minėto -C_{1-4}alkilo, C_{3-6}cikloalkilol, 4- 6 narių C ryšiu sujungto heterocyiklilo, 4- 6 narių Si ryšiu sujungto heterocyiklilo arba 5-,6- 7 narių N ryšiu sujungto heterociklilo arba 5- 6 narių heteroarilo pasirinktinai yra pakeistas bent vienu pakaitu, pasirinktu iš halogeno, hidroksi, okso, -NH(C_{1-4}alkilo) arba -C_{1-4}alkilo; R^c ir R^d kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis arba -C_{1-4}alkilas.

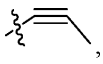
4. Junginys pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur
R_1 yra pasirinktas iš vandenilio, metilo, tert-butilo, etilo, n-propilo, izopropilo, ciklopropilo, 2-metilpropilo, butilo, pentilo, heksilo, chloro, fluoro, metoksi grupės, -CHF_2, -$NHCH_3$, -$N(C_2H5)_2$, - $OCH(CH_3)_2$, -$S(O)_2$-$NHCH_3$, -$Si(CH_3)_2OH$, -$Si(C_2H_5)_2OH$, -$CH(CH_3)_2OH$, -CH_2OCH_3,



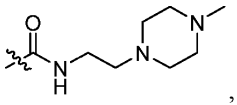
5. Junginys pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur
X yra -CR_2, kur R_2 yra pasirinktas iš vandenilio, -C_{1-4}alkilo, arilo, 5- 6- narių heteroarilo, apimančio vieną, du arba tris heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies arba pasirinktinai oksiduotos sieros, 3- 7 narių heterociklilo, apimančio vieną, du arba tris heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš azoto, deguonies arba pasirinktinai oksiduotos sieros, - $(CH_2)_n$-$CONHR^d$, -$CONH$-$(CH_2)_n$-R^d, -$CONH$-R^d, -$(CH_2)_n$-NHR^d, -$(CH_2)_n$-$NHCOR^d$, -$(CH_2)_n$-R^d, -SO_2-NH-$(CH_2)_n$-R^d, -$(CH_2)_n$-SO_2-NHR^d, -$(CH_2)_n$-NH-CO-NR^dR^e, -$(CH_2)_n$-NH-CS-NR^dR^e, arba -$(CH_2)_n$-NH-SO_2-R^d; kur kiekvienas iš minėto arilo, 5- 6 narių heteroarilo arba 3- 7 narių heterociklilo pasirinktinai yra pakeistas bent vienu pasirinktu iš -C_{1-4}alkilo arba okso; ir n yra 1 arba 2;
R^d ir R^e kiekvienas yra nepriklausomai pasirinktas iš vandenilio, hidroksi, -C_{1-4}alkilo, fenilo, -C_{1-4}alkoksi, C3-6 cikloalkilo, arilo, 5- 6 narių heterociklilo, 5- 6 narių heteroarilo arba - $NR^{1c}R^{1d}$, kur kiekveinas iš minėtų -C_{1-4}alkyl, C_{3-6} cikloalkilo, arilo 5- 6 narių heteroarilo arba 5-to 6-narių heterociklilo pasirinktinai yra pakeistas bent vienu halogenu, CF_3, -C_{1-4}alkilo arba okso; R^{1c} ir R^{1d} kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis arba -C_{1-4}alkilas.

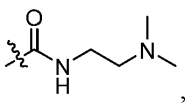
6. Junginys pagal 1 punktą, kur
X yra -CR_2, kur R_2 yra pasirinktas iš vandenilio, hidroksilo, metilo, halogeno,

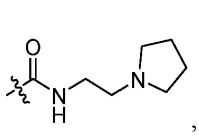

,

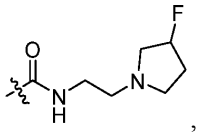

,

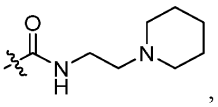
-$CONHCH_3$, -$CONHOCH_3$,

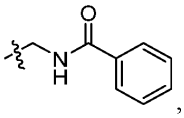

,


,

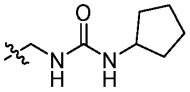

,


,

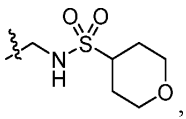

,

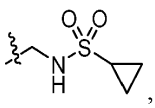

,

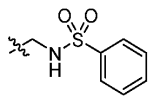
-SO_2NHCH_3, -$CH_2NHCONHCH_3$, -$CH_2NHCSNHCH_3$, -$CH_2NHCOCH_3$, -$CH_2NHSO_2CH_3$, -$CH_2NHCONHC_2H_5$,

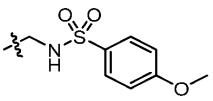

,

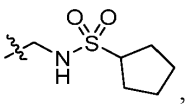
-$C_2H_4NHSO_2CH_3$, -$CH_2SO_2NHCH_3$, -$CH_2NHCH_2CF_3$, -$CH_2NHCONHCH_2CF_3$, -$CH_2NHCONHC(CH_3)_3$, -$CH_2NHCOCN(CH_3)_2$,

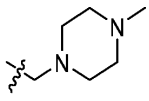

,

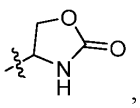

,

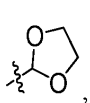

,

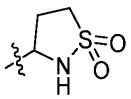

,

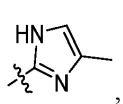

,

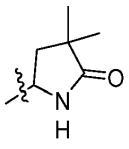

,

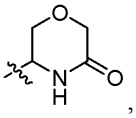

,

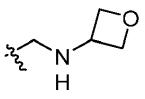

,

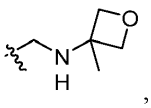

,


,

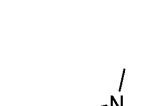

,


,

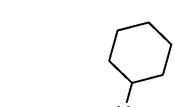

,

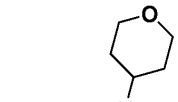

,

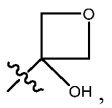
,

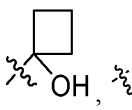

,

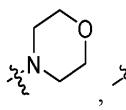

,

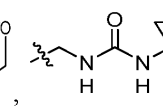

,

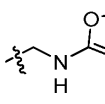

,

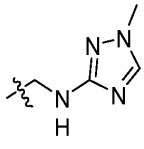

,

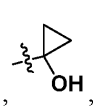

,


,


,

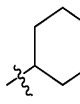

,


,


,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

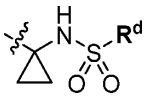
,

,

arba .

7. Junginys pagal bet kurį iš 1–6 punktų, kur

R_3 yra pasirinktas iš vandenilio, -C_{1-4}alkilo, C_{3-6}cikloalkilo, 4- 6 narių heterociklilo, apimančio nuo vieno iki trijų heteroatomų, parinktų iš azoto, deguonies, silicio arba sieros, -$(CH_2)_n$-$CONHR^d$, -CONH-$(CH_2)_n$-R^d, -CONH-R^d, -$(CH_2)_n$-$NHCOR^d$, -SO_2-NH-$(CH_2)_n$-R^d, -$(CH_2)_n$-SO_2-NHR^d, -$(CH_2)_n$-NH-CO-NR^dR^e, -$(CH_2)_n$-NH-SO_2-R^d, -$SiR^aR^bR^c$,



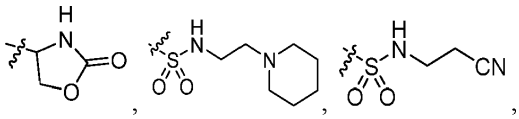
arba 5- 6 narių heteroarilo, kur minėtas -C_{1-4}alkilas, C_{3-6}cikloalkilas, 4- 6 narių heterociklilas arba 5- 6 narių heteroarilas yra pasirinktinai pakeistas -C_{1-4}alkilu, halogenu, okso arba hidroksi;

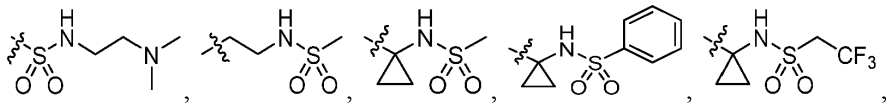
n yra 0, 1 arba 2;

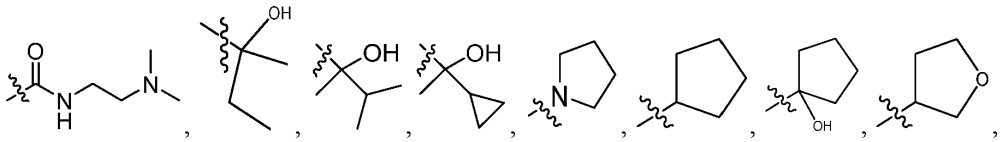
R^d ir R^e kiekvienas yra nepriklausomai pasirinktas iš vandenilio, -C_{1-4}alkilo, fenilo, -C_{1-4}alkoksy, CN, C_{3-6}cikloalkilo, 5- 6- narių heterociklilo, arba -$NR^{1c}R^{1d}$, kur kiekvienas minėtas -C_{1-4}alkilas, C_{3-6}cicloalkilas, arilas arba 5- 6- narių heterociklilas yra pasirinktinai pakeistas bent vienu iš -C_{1-4}alkilo, halogeno arba okso; ir R^{1c} ir R^{1d} kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis arba -C_{1-4}alkilas.

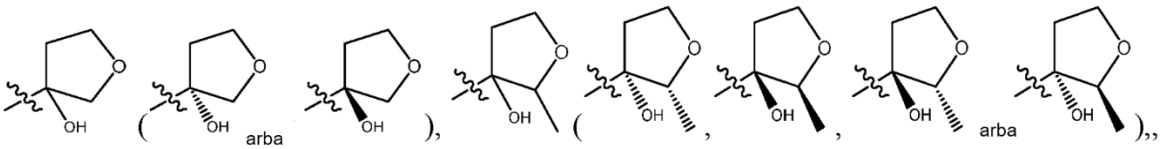
8. Junginys pagal 7 punktą, kur

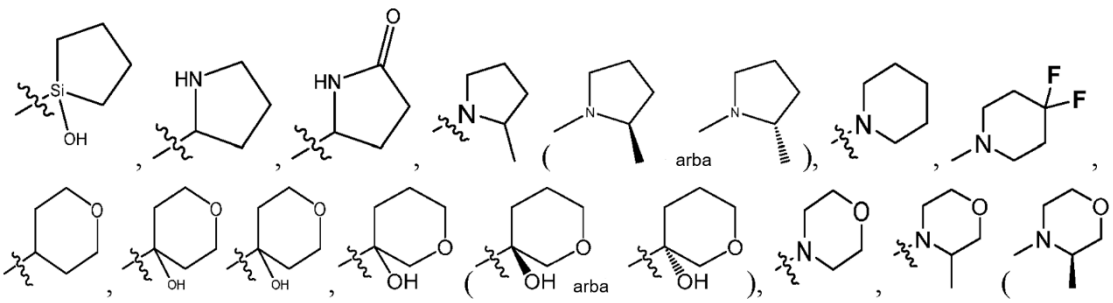
R_3 yra parinktas iš metilo, etilo, propilo, ciklopropilo, $CH(OH)CH_3$, -$C(OH)(CH_3)_2$, -SO_2NHCH_3, -SO_2NH_2, -$SO_2NHC_2H_5$, -$CH(OH)CF_3$, -$C(OH)(CF_3)_2$, -$C(OH)(CH_3)_2$, $Si(CH_3)_2OH$, -$Si(C_2H_5)_2OH$, -CH_2NHCH_3,



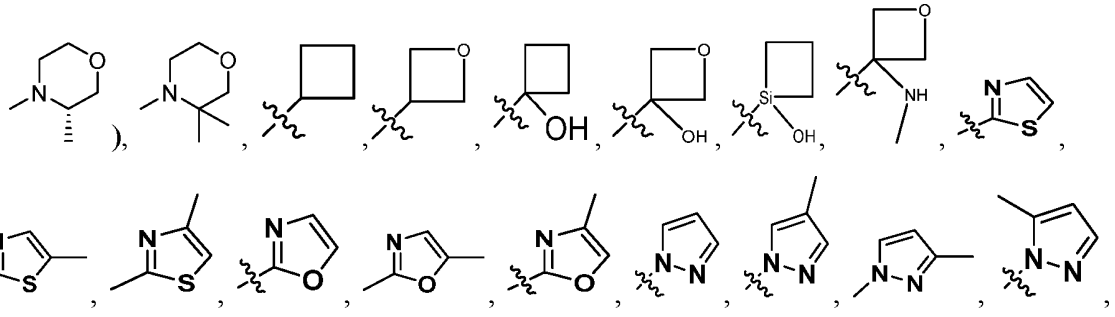








arba



arba



9. Junginys pagal bet kurį iš 1–8 punktų, kur
R_4 yra parinktas iš C_{3-6}cikloalkilo, arba -C_{1-4}alkilas yra pasirinktinai pakeistas 4- 6 narių monocikliniu heterociklilu.

10. Junginys pagal bet kurį iš 1–9 punktų, kur
R_4 yra parinktas iš metilo, etilo, izopropilo, ciklopropilo arba



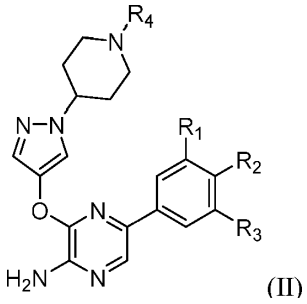
(oksetan-3-il metil).

11. Junginys pagal bet kurį iš 1–10 punktų, kur
R_{51}, R_{52}, R_{61}, ir R_{62} yra vandenilis.

12. Junginys pagal bet kurį iš 1–11 punktų, kur
R_{51} ir R_{61}, kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro 8 narių sujungtą heterociklilą, kur jungtis turi du anglies atomus (t.y., -CH_2-CH_2-); ir R_{52} ir R_{62} yra vandenilis.

13. Junginys pagal bet kurį iš 1–12 punktų, kur
R_{71}, R_{72}, R_{81} ir R_{82} ir R9 yra vandenilis.

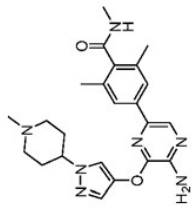
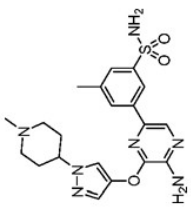
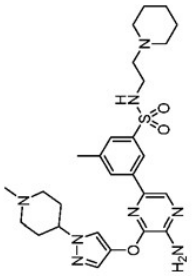
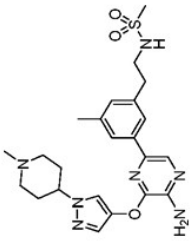
14. Junginys pagal bet kurį iš 1–13 punktų, kurio formulė yra (II),

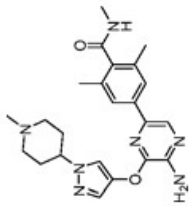
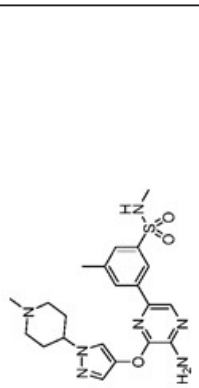
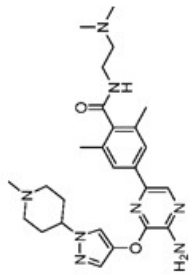
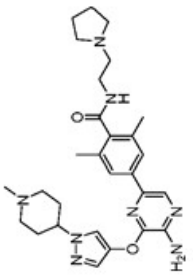
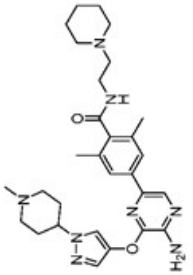
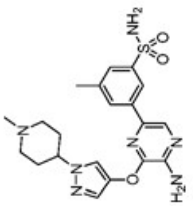
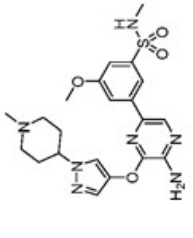
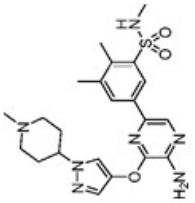
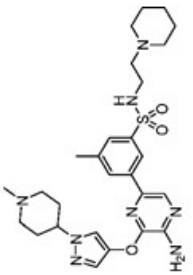
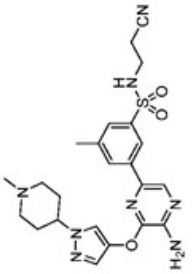
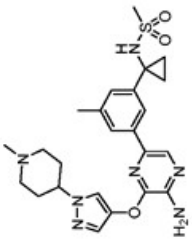
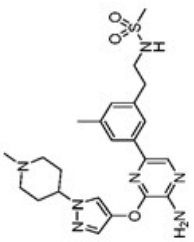


(II)

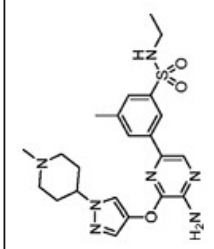
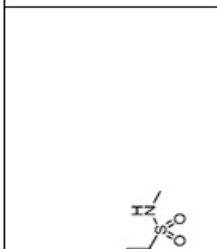
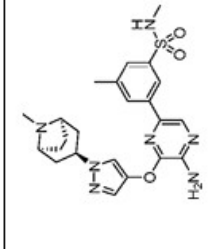
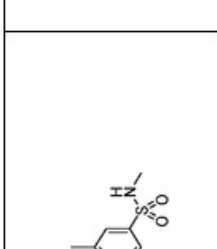
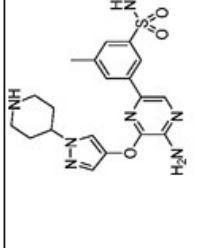
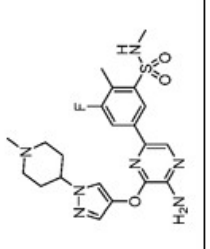
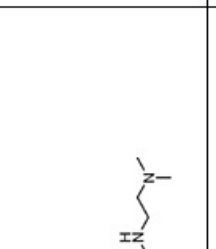
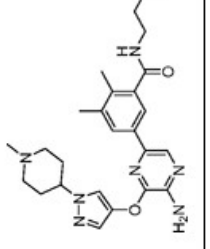
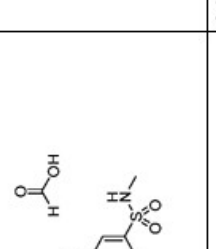
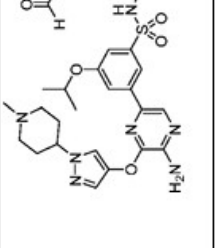
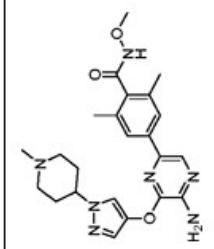
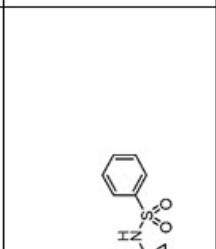
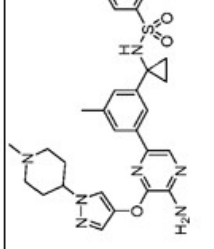
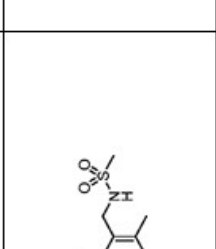
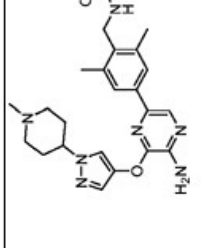
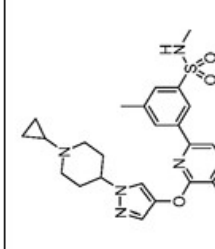
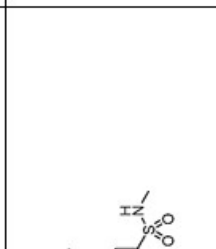
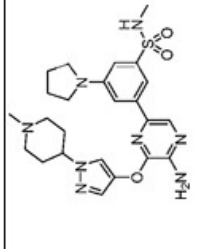
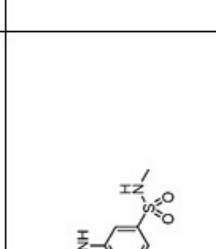
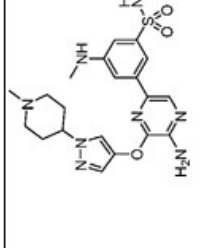
kur R_1, R_2, R_3 ir R_4 yra apibrėžti kaip 1 punkte.

15. Junginys pagal 1 punktą, pasirinktas iš

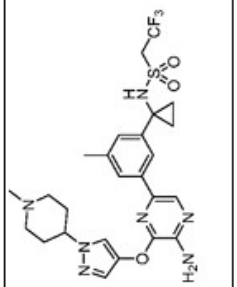
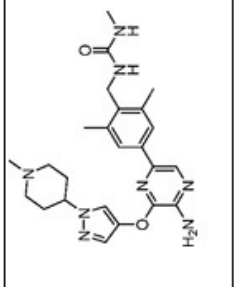
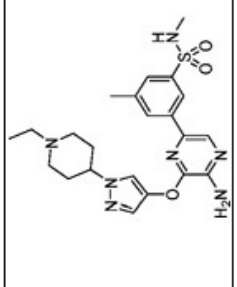
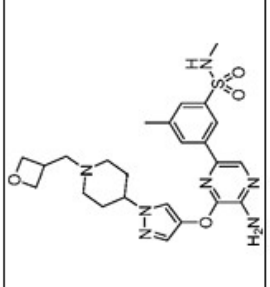
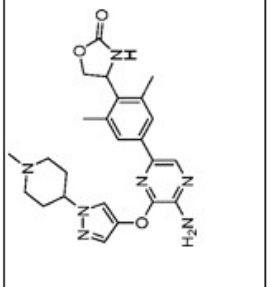
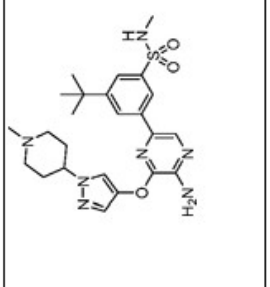
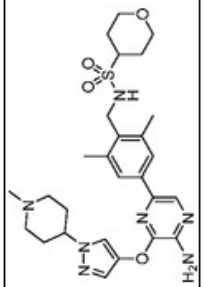
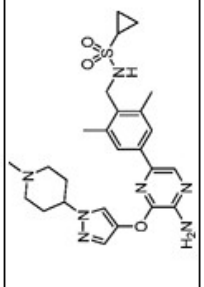
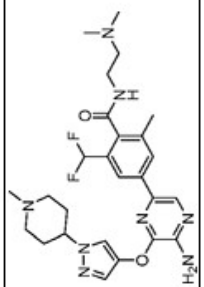
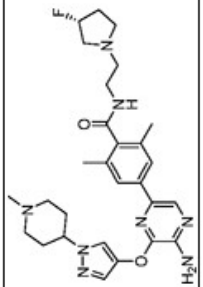
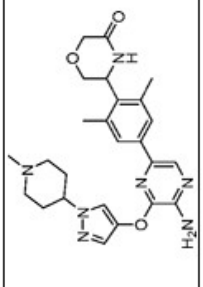
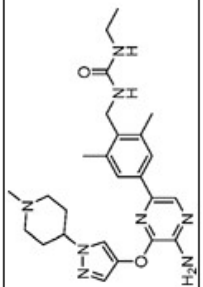
	A3		A6		A9		A12

		
A1	A2	A3
		
A4	A5	A6
		
A7	A8	A9
		
A10	A11	A12

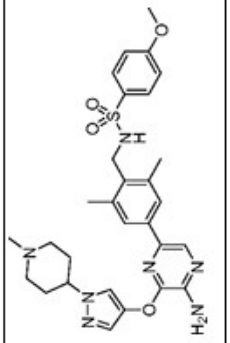
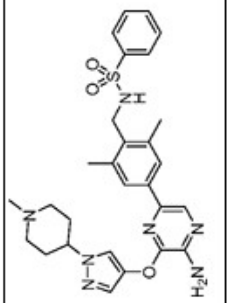
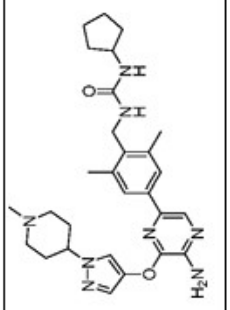
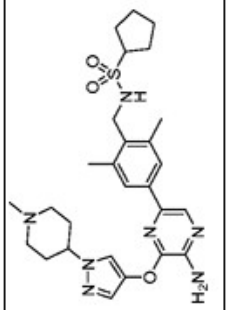
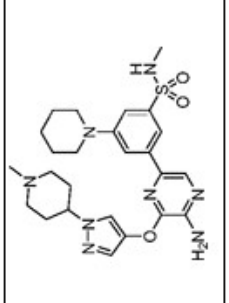
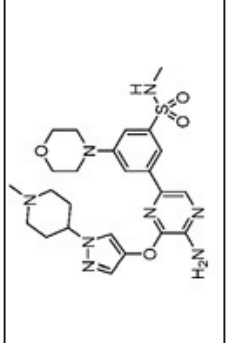
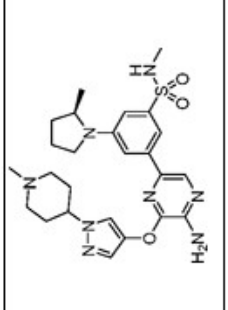
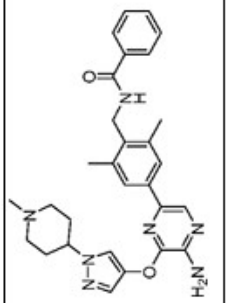
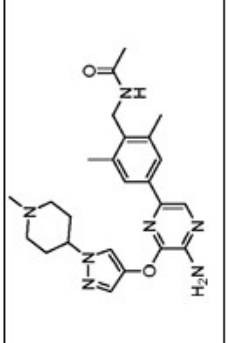
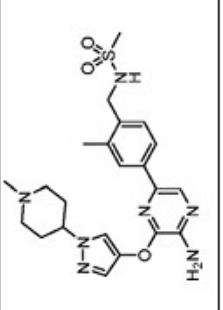
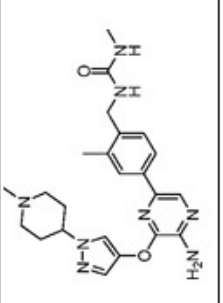
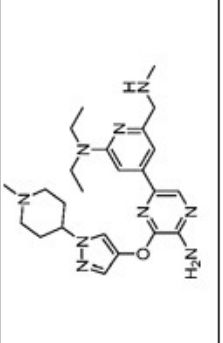
(tęsinys)

	A13	
	A14	
	A15	
	A16	
	A17	
	A18	
	A19	
	A20	
	A21	
	A22	
	A23	
	A24	

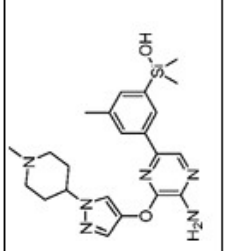
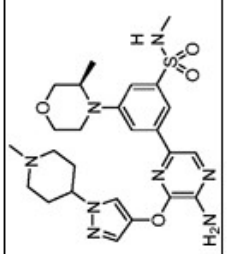
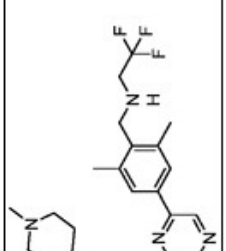
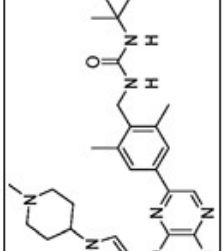
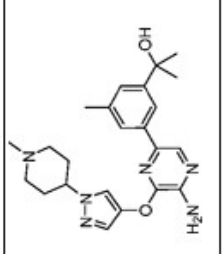
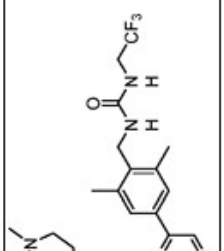
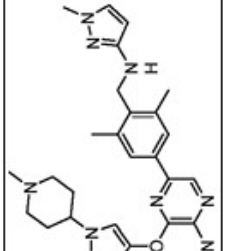
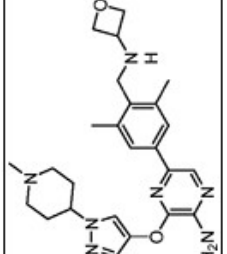
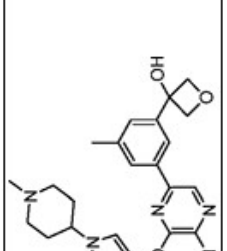
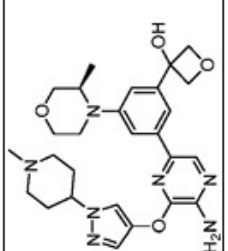
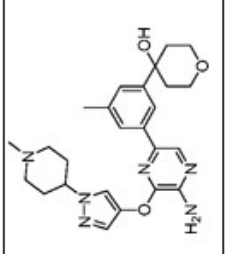
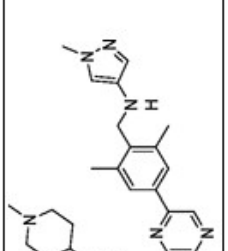
tęsinys)

		
A25	A26	A27
		
A28	A29	A30
		
A31	A32	A33
		
A34	A35	A36

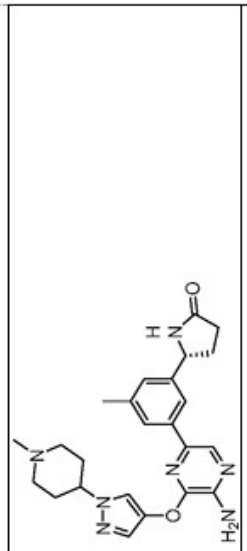
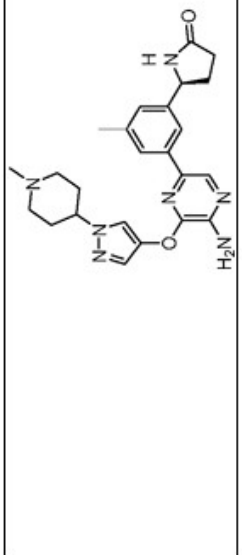
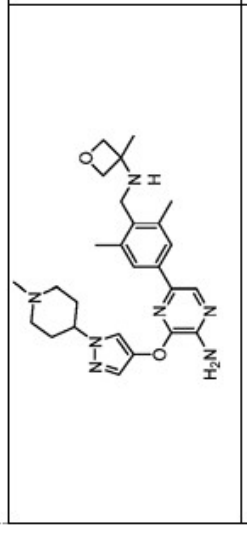
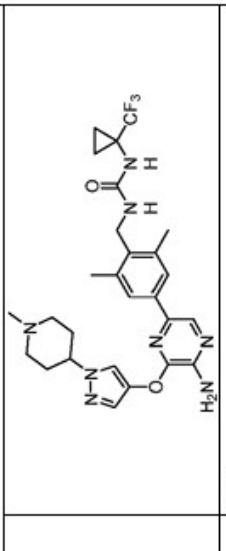
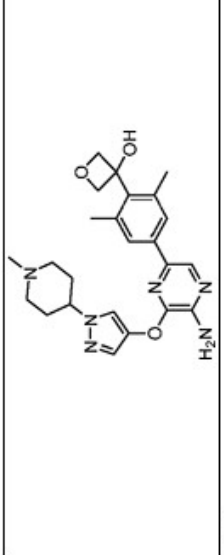
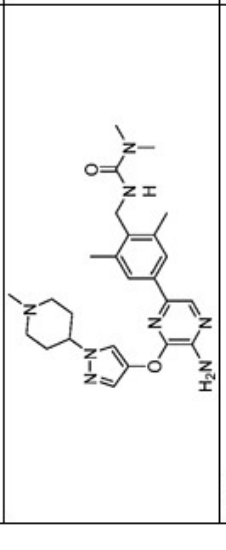
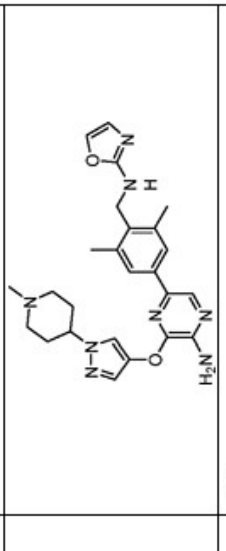
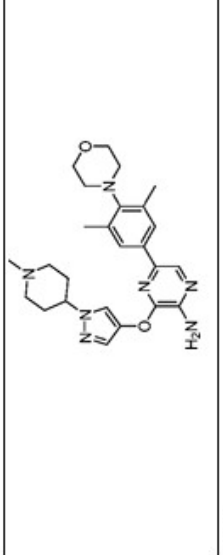
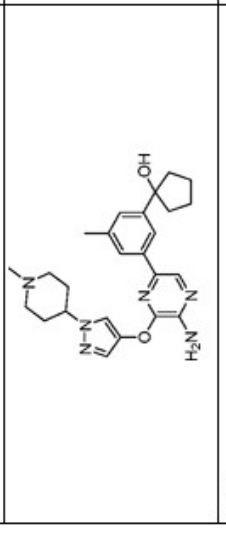
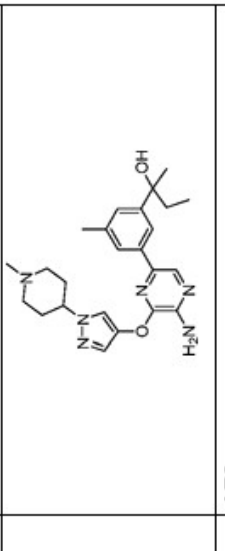
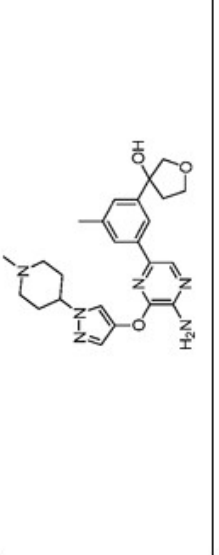
(tęsinys)

		
A37	A38	A39
		
A40	A41	A42
		
A43	A44	A45
		
A46	A47	B1

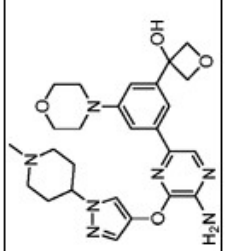
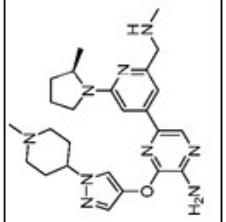
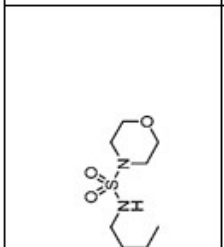
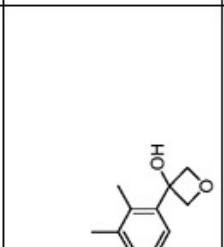
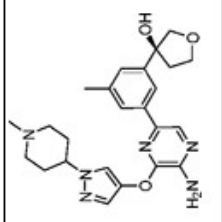
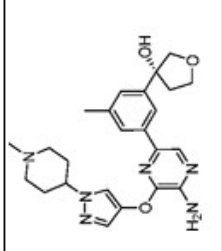
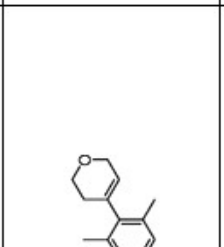
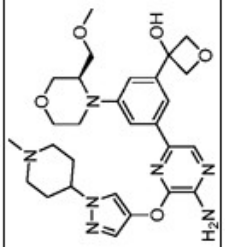
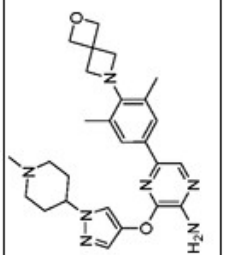
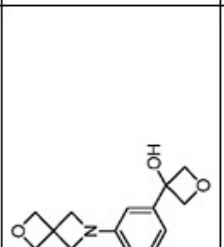
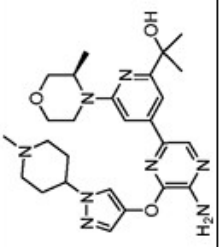
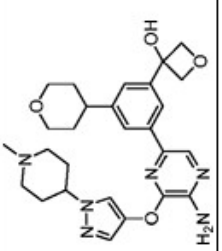
(tęsinys)

		
A48	A49	A50
		
A51	A52	A53
		
A54	A55	A56
		
A57	A58	A59

(tęsinys)

	A60		A61A ir A61B
	A62		A63
	A64		A65
	A66		A67
	A68		A69
	A70		

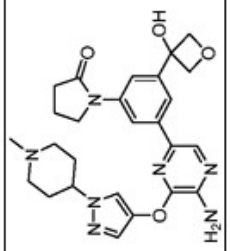
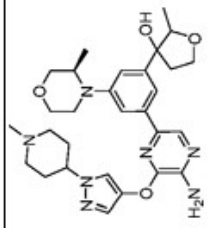
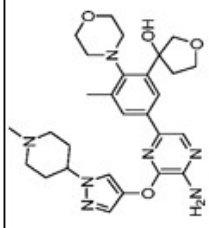
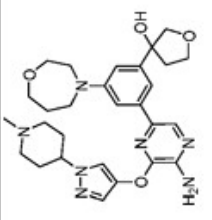
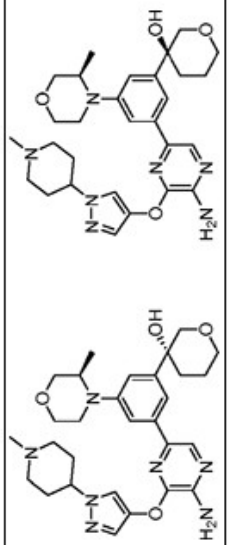
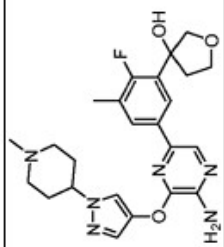
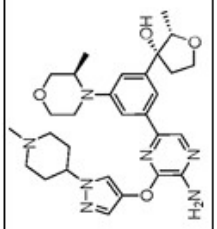
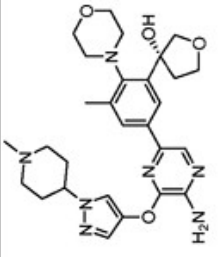
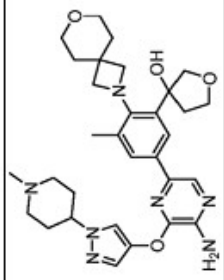
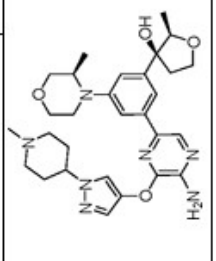
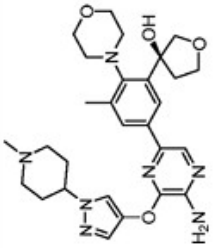
(tęsinys)

		
A71	B2	A72
		
A73	A74A	A72
		
A75	A76	A77
		
A78	B3	A79

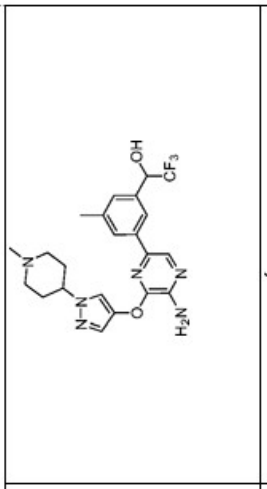
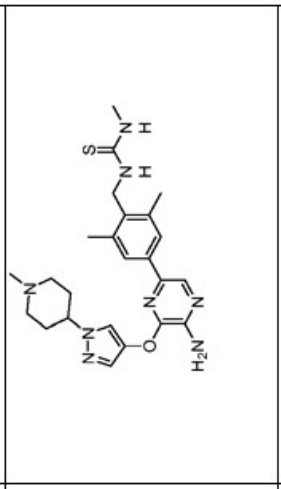
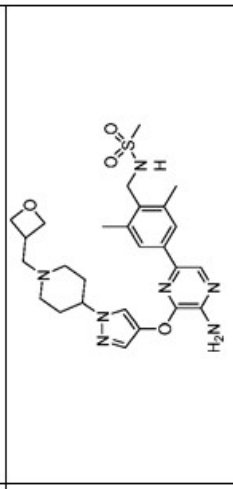
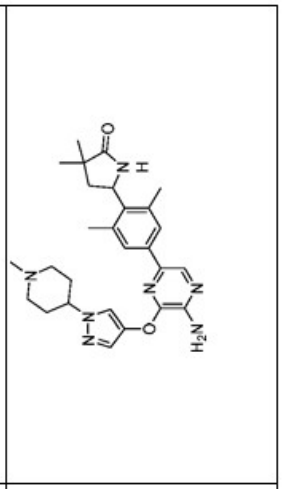
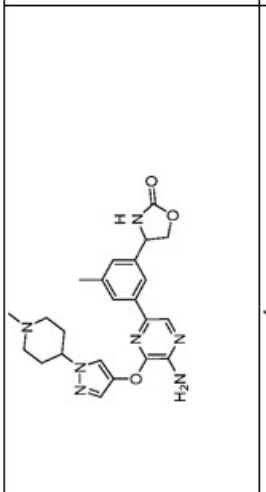
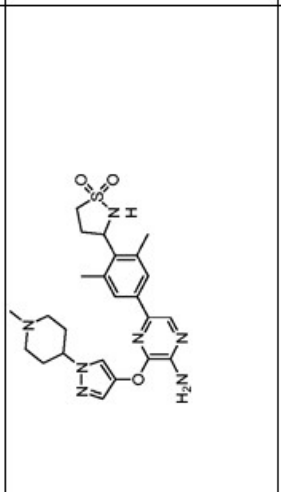
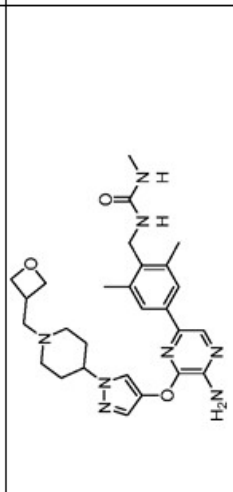
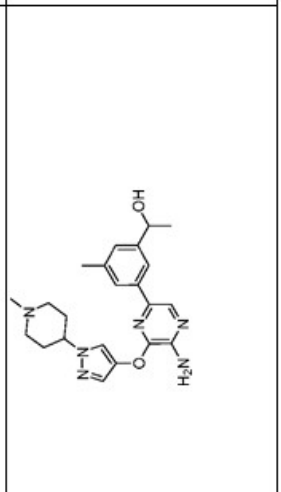
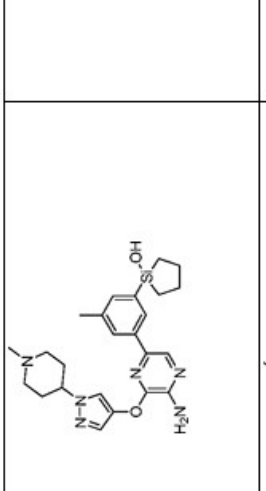
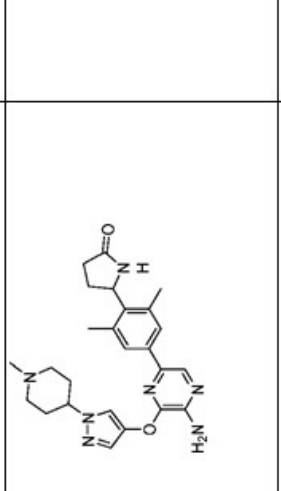
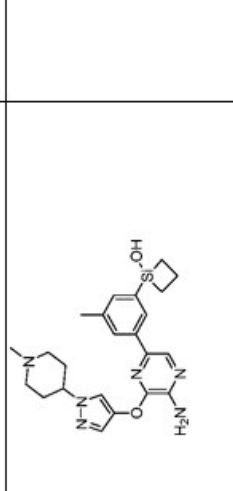
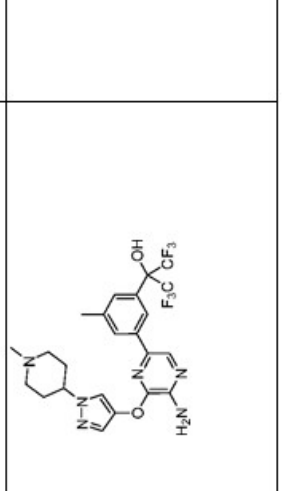
(tęsinys)

A80A	A80B	A81
A82	A83	A84
A85	A86	A87
A88	B4	A89

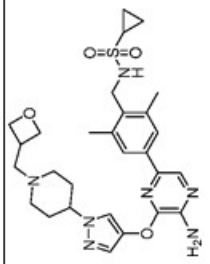
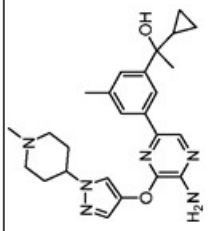
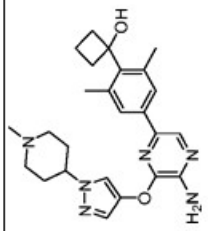
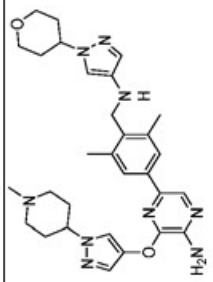
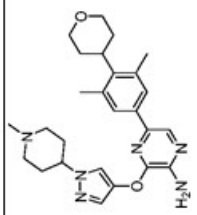
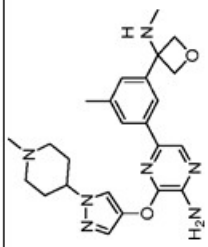
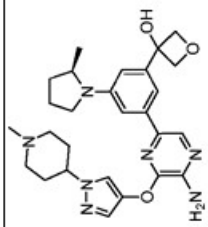
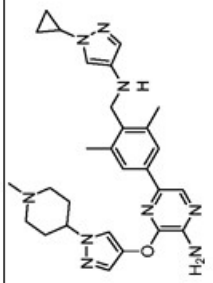
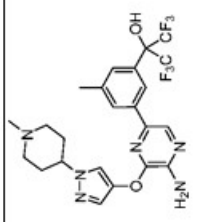
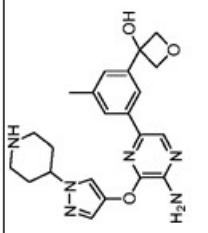
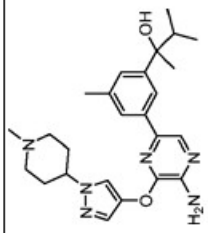
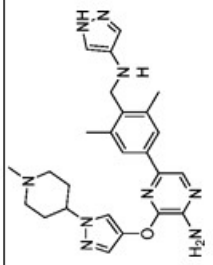
(tęsinys)

	A91		A94		A96		A98
	A90A ir A90B		A93		A95A ir A95B		A97A ir A97B
			A92				

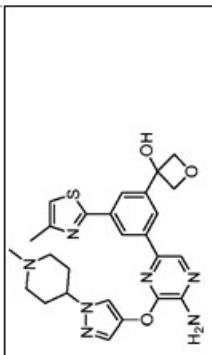
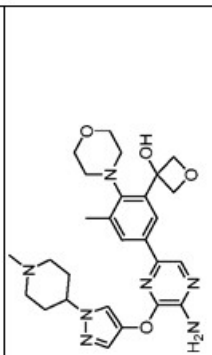
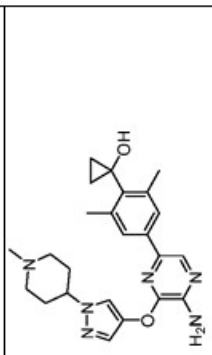
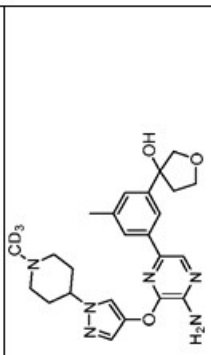
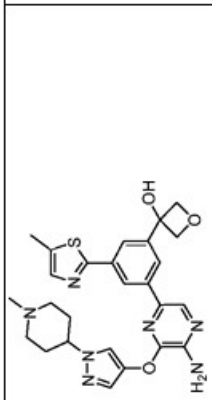
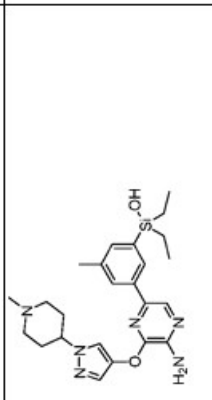
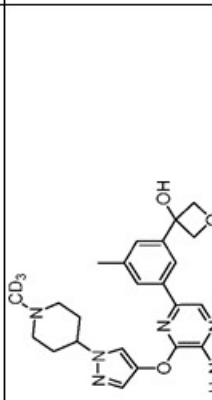
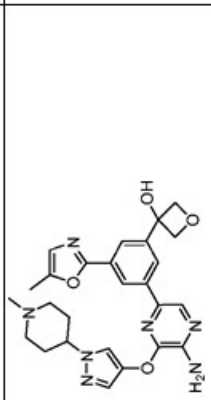
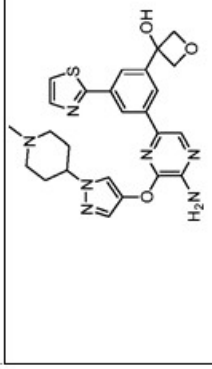
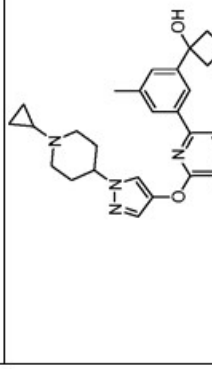
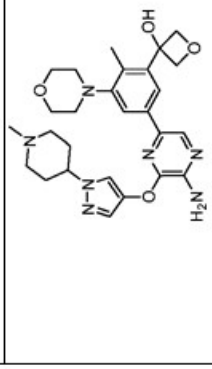
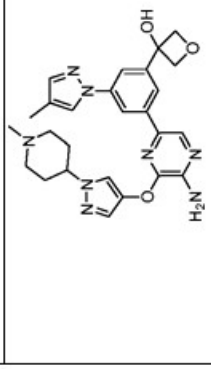
(tęsinys)

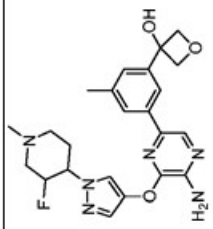
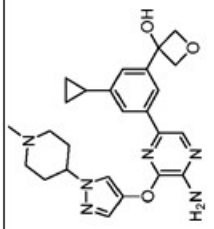
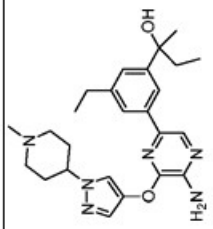
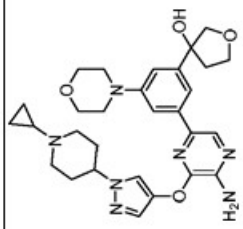
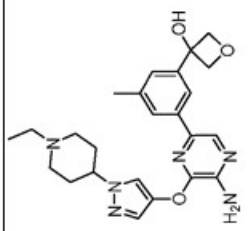
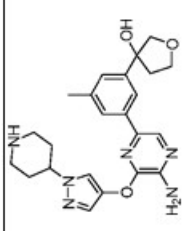
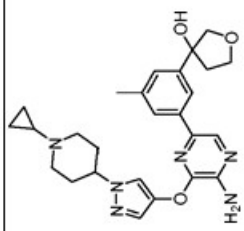
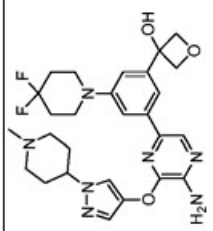
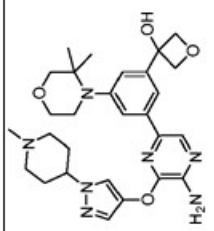
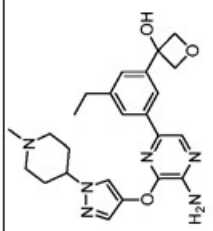
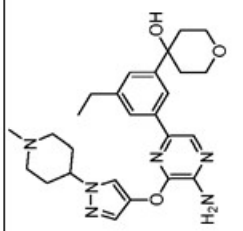
(tęsinys)

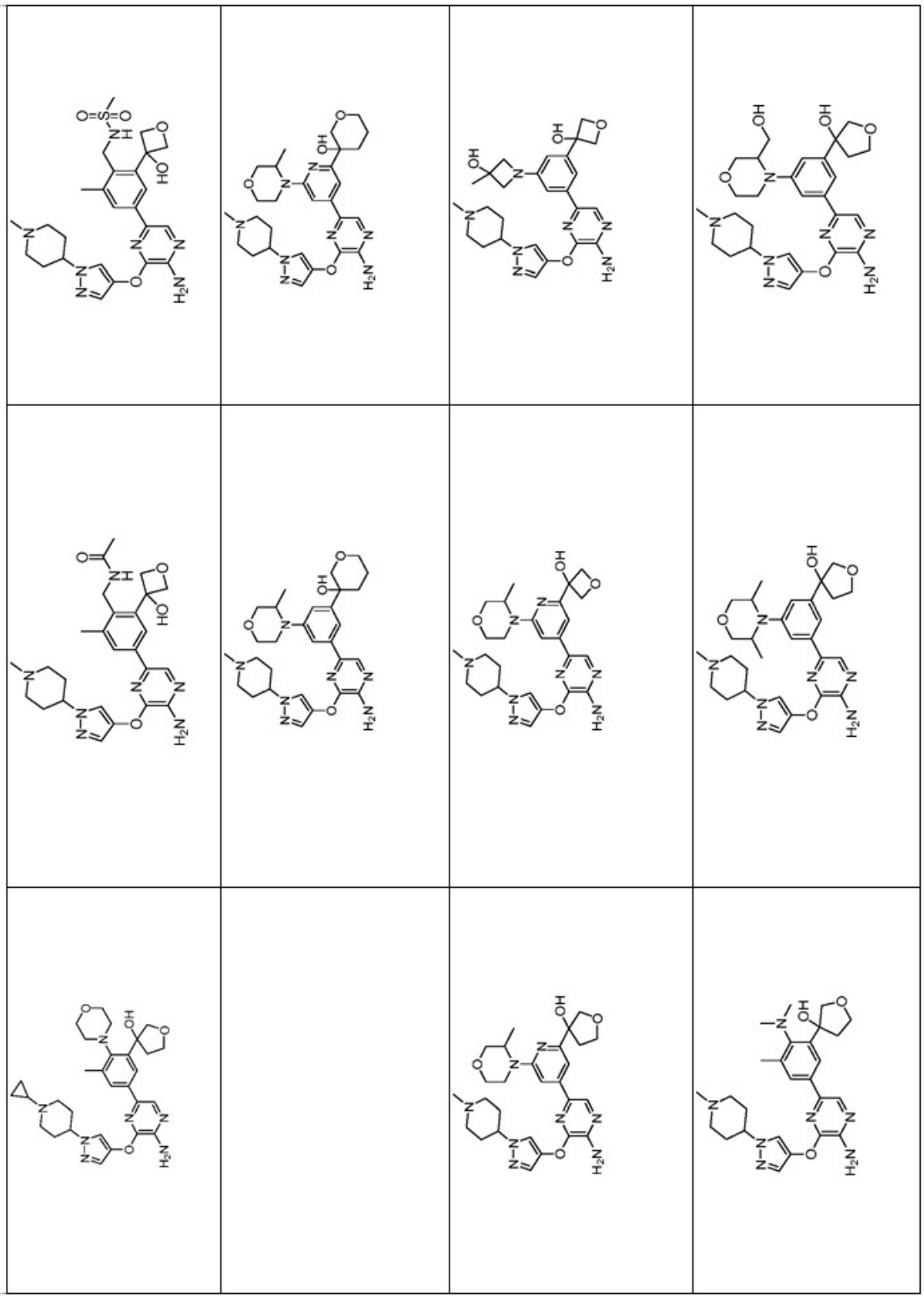
(tęsinys)

(tęsinys)

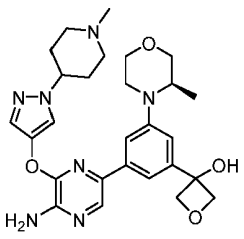
			
			
			

(tęsinys)



arba jo farmaciškai priimtina druska, arba jo stereoizomeras.

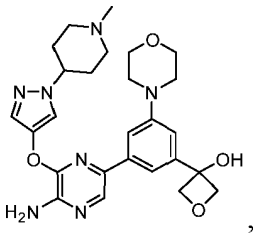
16. Junginys pagal 15 punktą, kur junginys yra



,

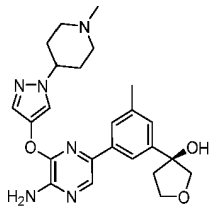
arba jo farmaciškai priimtina druska, arba jo stereoizomeras.

17. Junginys pagal 15 punktą, kur junginys yra



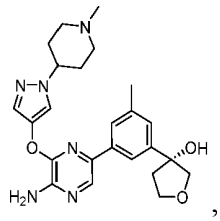
arba jo farmaciškai priimtina druska, arba jo stereoizomeras.

18. Junginys pagal 15 punktą, kur junginys yra



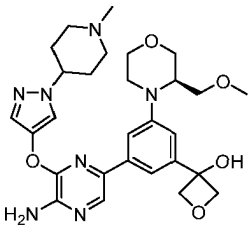
arba jo farmaciškai priimtina druska, arba jo stereoizomeras.

19. Junginys pagal 15 punktą, kur junginys yra



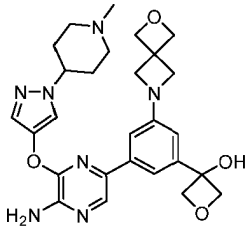
arba jo farmaciškai priimtina druska, arba jo stereoizomeras.

20. Junginys pagal 15 punktą, kur junginys yra



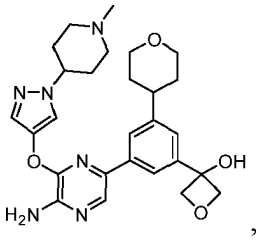
arba jo farmaciškai priimtina druska, arba jo stereoizomeras.

21. Junginys pagal 15 punktą, kur junginys yra



arba jo farmaciškai priimtina druska, arba jo stereoizomeras.

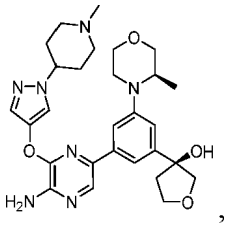
22. Junginys pagal 15 punktą, kur junginys yra



,

arba jo farmaciškai priimtina druska, arba jo stereoizomeras.

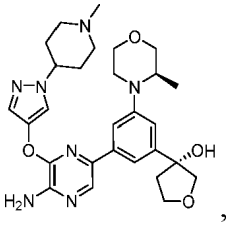
23. Junginys pagal 15 punktą, kur junginys yra



,

arba jo farmaciškai priimtina druska, arba jo stereoizomeras.

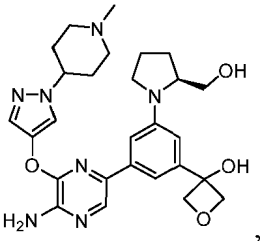
24. Junginys pagal 15 punktą, kur junginys yra



,

arba jo farmaciškai priimtina druska, arba jo stereoizomeras.

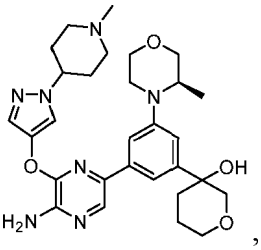
25. Junginys pagal 15 punktą, kur junginys yra



,

arba jo farmaciškai priimtina druska, arba jo stereoizomeras.

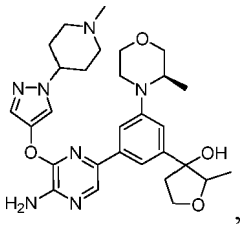
26. Junginys pagal 15 punktą, kur junginys yra



,

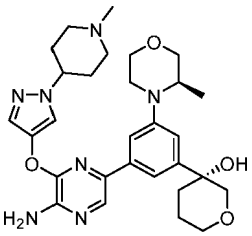
arba jo farmaciškai priimtina druska, arba jo stereoizomeras.

27. Junginys pagal 15 punktą, kur junginys yra

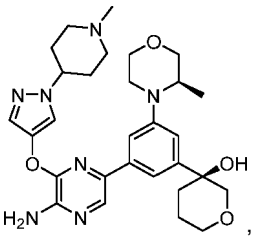


arba jo farmaciškai priimtina druska, arba jo stereoizomeras.

28. Junginys pagal 15 punktą, kur junginys yra

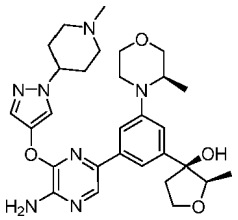


arba

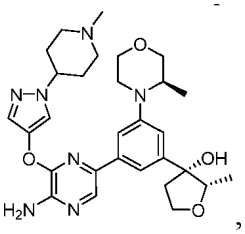


arba jo farmaciškai priimtina druska, arba jo stereoizomeras.

29. Junginys pagal 15 punktą, kur junginys yra



arba



arba jo farmaciškai priimtina druska, arba jo stereoizomeras.

30. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį iš 1–29 punktų arba jo stereoizomerą, arba jo farmaciškai priimtiną druską ir farmaciškai priimtiną pagalbinę medžiagą.

31. Junginys pagal bet kurį iš 1-29 punktų arba farmaciškai priimtiną jo druska, skirtas panaudoti taikant vėžio gydymo būdą, apimantį junginio arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos terapiškai veiksmingo kiekio skyrimą subjektui, kuriam to reikia.

(51) Int. Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(11) **4081521**

(13) T

(96) 20842043.0

(96) 2020-12-27

(97) 2022-11-02

(97) 2025-12-10

(86) PCT/IB2020/062462

(86) 2020-12-27

(87) WO 2021/130731

(87) 2021-07-01

(30) 201921054254, 2019-12-27, IN
201921049099, 2019-12-29, IN
202021022668, 2020-05-29, IN
202021032769, 2020-07-30, IN
202021035200, 2020-08-14, IN

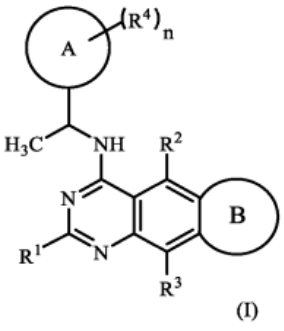
(72) KURHADE, Sanjay, Pralhad, IN
NAIR, Prathap, Sreedharan, IN
SETHI, Sachin, IN
SHUKLA, Manojkumar, Ramprasad, IN
SINDKHEDKAR, Milind, Dattatraya, IN
PALLE, Venkata, P., IN
KAMBOJ, Rajender, Kumar, IN
PHUKAN, Samiron, IN
PATIL, Pradeep, Rangrao, IN
MAJID, Sayyed, IN
PHADATARE, Ramesh, IN
WALKE, Navnath, IN
PACHPUTE, Vipul, IN
GORE, Balasaheb, IN
TAMBE, Vikas, IN
LIMAYE, Rohan, IN
BHOSALE, Avadhut, IN
MAHANGARE, Sachin, IN

(73) Lupin Limited, Mumbai 400 055, IN

(74) Liucija JANICKAITĖ, 29, Inpatra UAB, Šeškinės g. 59-53, LT-07162 Vilnius, LT

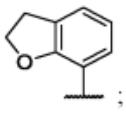
(54) Pakeistieji tricikliniai junginiai
Apibrėžties punktai: 9, brėžiniai: 0.

(57) 1. (I) formulės junginys ir jo farmaciniu požiūriu priimtina druska,



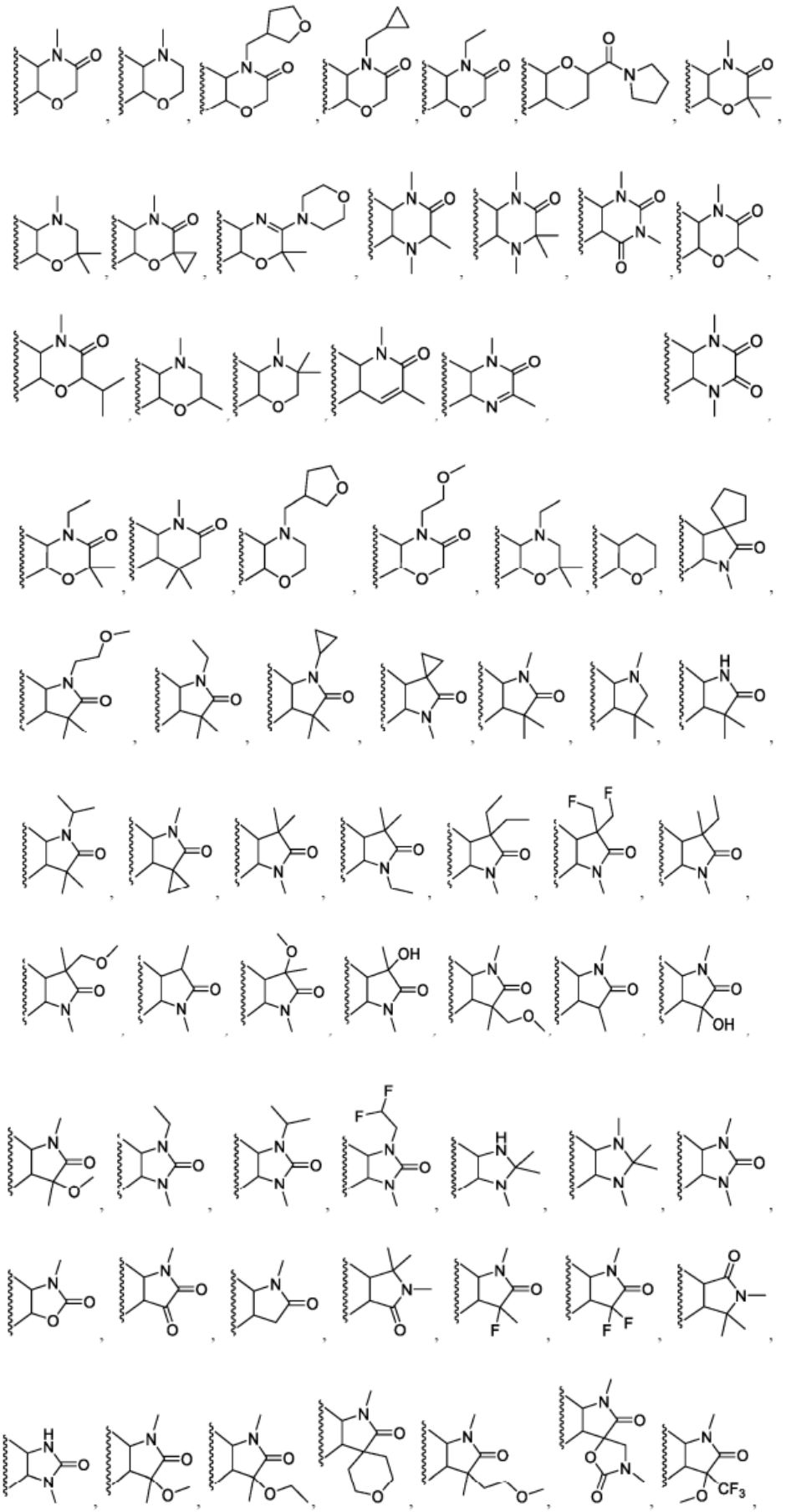
(I)

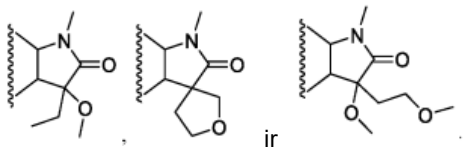
kur
žiedas A yra pasirinktas iš fenilo ir



;

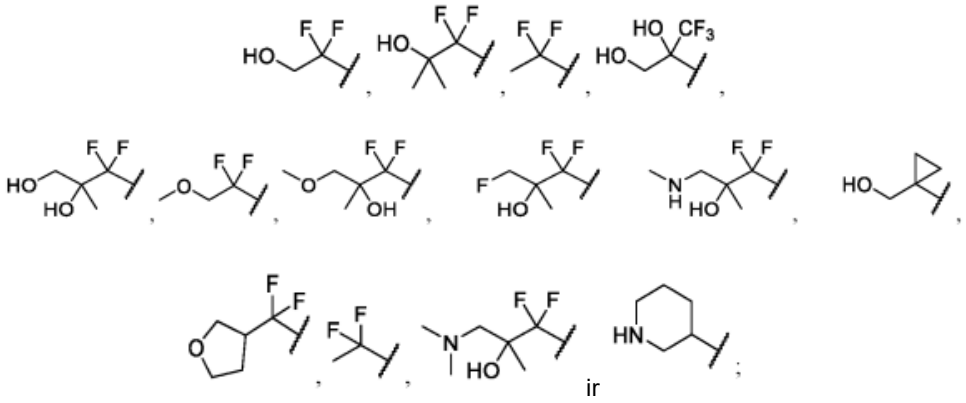
žiedas B pasirinktas iš





ir

R 1 yra pasirinktas iš metilo, etilo, izopropilo ir ciklopropilo:
R 2 ir R3 yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, fluoro ir metilo;
R 4 yra pasirinktas iš fluoro, -NH2, -CH3, -CF3, -CHF2,



ir

ir
„n“ yra sveikasis skaičius, pasirinktas iš 1, 2 ir 3.

2. (I) formulės junginys ir jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, pagal 1 punktą kur junginys yra pasirinktas iš:
(R)-4-((1-(3-amino-5-(trifluormetil)fenil)etil)amino)-2,6-dimetil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (1 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksietil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6-dimetil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (2 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6-dimetil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (3 junginys);
4-((1-(3-(1,1-difluoretil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6-dimetil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (4 junginys);
4-((1-(3-amino-5-(difluormetil)fenil)etil)amino)-2,6-dimetil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (5 junginys);
4-((1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksietil)-2-metilfenil)etil)amino)-2,6-dimetil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (6 junginys);
2,6-dimetil-4-((1-(3-(trifluormetil)fenil)etil)amino)-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (7 junginys);
4-((1-(2-fluor-3-(trifluormetil)fenil)etil)amino)-2,6-dimetil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (8 junginys);
4-((1-(3,3-difluor-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)etil)amino)-2,6-dimetil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (9 junginys);
(R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluormetil)fenil)etil)-2,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-4-amino (10 junginys);
4-(((R)-1-(3-amino-5-(trifluormetil)fenil)etil)amino)-2-metil-6-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (11 junginys);
(R)-4-((1-(3-amino-5-(trifluormetil)fenil)etil)amino)-6-(ciklopropilmetil)-2-metil6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (12 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksietil)-2-fluorfenil)etil)amino)-6-etil-2-metil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (13 junginys);
(R)-4-((1-(3-amino-5-(trifluormetil)fenil)etil)amino)-2-etil-6-metil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono. (14 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksietil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2-etil-6-metil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (15 junginys);
(R)-2-ciklopropil-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksietil)-2-fluorfenil)etil)amino)-6-metil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (16 junginys);
(4-(((R)-1-(3-amino-5-(trifluormetil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7Hpirano[2,3-g]chinazolin-7-il)(pirolidin-1-il)metanono (17unginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksietil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,8,8-tetrametil6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (18 junginys);

2,6,8,8-tetrametil-4-((1-(3-(trifluormetil)fenil)etil)amino)-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (19 junginys);
4-((1-(2-fluor-3-(trifluormetil)fenil)etil)amino)-2,6,8,8-tetrametil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (20 junginys);
(R)-4-((1-(3-amino-5-(trifluormetil)fenil)etil)amino)-2,6,8,8-tetrametil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (21 junginys);
4-((1-(2-fluor-3-(1,1,1-trifluor-2,3-dihidroksipropan-2-il)fenil)etil)amino)-2,6,8,8-tetrametil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (22 junginys);
4-((1-(3-(1,1-difluor-2,3-dihidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,8,8-tetrametil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (23 junginys);
(R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluormetil)fenil)etil)-2,6,8,8-tetrametil-7,8-dihidro-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-4-amino (24 junginys);
(R)-4'-((1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksietil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2',6'-dimetilspiro[ciklopropan-1,8'-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin]-7'(6'H)-ono (25 junginys);
(R)-1,1-difluor-1-(2-fluor-3-(1-((2,8,8-trimetil-7-morfolino-8H[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-olio (26 junginys);
4-(((R)-1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,8,9-tetrametil-8,9-dihidropirazino[2,3-g]chinazolin-7(6H)-ono (27 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,8,8,9-pentametil-8,9-dihidropirazino[2,3-g]chinazolin-7(6H)-ono (28 junginys);
(R)-9-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-1,3,7-trimetilpirimido[4,5-g]chinazolin-2,4(1H,3H)-diono (29 junginys);
4-(((R)-1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksietil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,8-trimetil-6H- [1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (30 junginys);
4-(((R)-1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,8-trimetil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (31 junginys);
4-(((R)-1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-8-izopropil-2,6-dimetil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (32 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,8,8-tetrametil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (33 junginys);
(R)-1,1-difluor-1-(2-fluor-3-(1-((2,6,8,8-tetrametil-7,8-dihidro-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-olio (34 junginys);
(R)-2,2-difluor-2-(2-fluor-3-(1-((2,6,8,8-tetrametil-7,8-dihidro-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-olio (35 junginys);
2,2-difluor-2-(2-fluor-3-((1R)-1-((2,6,8-trimetil-7,8-dihidro-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-olio (36 junginys);
(R)-1,1-difluor-1-(2-fluor-3-(1-((2,6,7,7-tetrametil-7,8-dihidro-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-olio (37 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,8-trimetilpirido[2,3-g]chinazolin-7(6H)-ono (38 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,8-trimetilpirazino[2,3-g]chinazolin-7(6H)-ono (39 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,9-trimetil-6,9-dihidropirazino[2,3-g]chinazolin-7,8-diono (40 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-6-etil2,8,8-trimetil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (41 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,9,9-tetrametil-8,9-dihidropirido[2,3-g]chinazolin-7(6H)-ono (42 junginys);
N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluormetil)fenil)etil)-2-metil-6-(((R/S)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-7,8-dihidro-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-4-amino (43 junginys);
N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluormetil)fenil)etil)-2-metil-6-(((S/R)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-7,8-dihidro-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-4-amino (44 junginys);
(R)-1-(3-(1-((2,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-4-il)amino)etil)-2-fluorfenil)-1,1-difluor-2-metilpropan-2-olio (45 junginys);
4-(((R)-1-(3-amino-5-(trifluormetil)fenil)etil)amino)-2,6,8-trimetil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (46 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-10-fluoro-2,6-dimetil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (47 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksietil)-2-fluorfenil)etil)amino)-6-(2-metoksietil)-2-metil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (48 junginys);
(R)-4-((1-(3-amino-5-(trifluormetil)fenil)etil)amino)-6-etil-2-metil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (49 junginys);
(R)-1-(3-(1-((6-etil-2,8,8-trimetil-7,8-dihidro-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-4-il)amino)etil)-2-fluorfenil)-1,1-difluor-2-metilpropan-2-olio (50 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluor-2-metoksietil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,8,8-tetrametil6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (51 junginys);

(R)-N-(1-(3-(1,1-difluor-2-metoksietil)-2-fluorfenil)etil)-2,6,8,8-tetrametil-7,8-dihidro-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-4-amino (52 junginys);
4-(((1R)-1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksi-3-metoksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,8,8-tetrametil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)- ono (53 junginys);
4-(((1R)-1-(2-fluor-3-(1,1,3-trifluor-2-hidroksi-2-metilpropil)fenil)etil)amino)-2,6,8,8-tetrametil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (54 junginys);
4-(((1R)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metil-3-(metilamino)propil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,8,8-tetrametil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)- ono (55 junginys);
(R)-2,2-difluor-2-(2-fluor-3-(1-((2-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-g]chinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-olio (56 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)fenil)etil)amino)-2,6,8,8-tetrametil-6H-[1,4]oksazino[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (57 junginys);
(R)-4'-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2',8'-dimetilspiro[ciklopentano-1,6'-pirolo[3,2-g]chinazolin]-7'(8'H)-ono (58 junginys);
4'-((1-(2-fluor-3-(trifluormetil)fenil)etil)amino)-2',8'-dimetilspiro[ciklopentano-1,6'-pirolo[3,2-g]chinazolin]-7'(8'H)-ono (59 junginys);
2',8'-dimetil-4'-((1-(2-metil-3-(trifluormetil)fenil)etil)amino)spiro[ciklopentano-1,6'-pirolo[3,2-g]chinazolin]-7'(8'H)-ono (60 junginys);
4'-((1-(3-(difluormetil)-2-metilfenil)etil)amino)-2',8'-dimetilspiro[ciklopentano-1,6'-pirolo[3,2-g]chinazolin]-7'(8'H)-ono (61 junginys);
(R)-4'-((1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksietil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2',8'-dimetilspiro[ciklopentano-1,6'-pirolo[3,2-g]chinazolin]-7'(8'H)-ono (62 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-6-(2-metoksietil)-2,8,8-trimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (63 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-6-etil2,8,8-trimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (64 junginys);
(R)-6-ciklopropil-4-((1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,8,8-trimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (65 junginys);
(R)-4'-((1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksietil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2',8'-dimetilspiro[ciklopropan-1,6'-pirolo[3,2-g]chinazolin]-7'(8'H)-ono (66 junginys);
(R)-4'-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2',8'-dimetilspiro[ciklopropan-1,6'-pirolo[3,2-g]chinazolin]-7'(8'H)-ono (67 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,8,8-tetrametil-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (68 junginys);
4-((1-(3-amino-5-(difluormetil)fenil)etil)amino)-2,6,8,8-tetrametil-6,8-dihidro-7Hpirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (69 junginys);
(R)-4-((1-(3-amino-5-(trifluormetil)fenil)etil)amino)-2,6,8,8-tetrametil-6Hpirolo[2,3-g]chinazolin-7(8H)-ono (70 junginys);
(S)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,8,8-tetrametil-6H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7(8H)-ono (71 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksietil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,8,8-tetrametil6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (72 junginys);
4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)fenil)etil)amino)-2,6,8,8-tetrametil6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (73 junginys);
4-((1-(2-fluor-3-(1,1,1-trifluor-2,3-dihidroksipropan-2-il)fenil)etil)amino)-2,6,8,8-tetrametil-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (74 junginys);
(R)-1,1-difluor-1-(2-fluor-3-(1-((2,6,8,8-tetrametil-7,8-dihidro-6H-pirolo[2,3-g]chinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-olio (75 junginys);
4-(((1R)-1-(3-(1,1-difluor-2,3-dihidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,8,8-tetrametil-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (76 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,8,8-trimetil-6H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7(8H)-ono (77 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-6-izopropil-2,8,8-trimetil-6H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7(8H)-ono (78 junginys);
(R)-4'-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2',6'-dimetilspiro[ciklopropan-1,8'-pirolo[2,3-g]chinazolin]-7'(6'H)-ono (79 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksietil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,6,8-tetrametil6,8-dihidro-7H-pirolo[3,2-g]chinazolin-7-ono (80 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,6,8-tetrametil-6,8-dihidro-7H-pirolo[3,2-g]chinazolin-7-ono (81 junginys);
4-((1-(2-fluor-3-(trifluormetil)fenil)etil)amino)-2,6,6,8-tetrametil-6,8-dihidro-7Hpirolo[3,2-g]chinazolin-7-ono (82 junginys);
2,6,6,8-tetrametil-4-((1-(2-metil-3-(trifluormetil)fenil)etil)amino)-6,8-dihidro-7Hpirolo[3,2-g]chinazolin-7-ono (83 junginys);
4-((1-(3-(1,1-difluoretil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,6,8-tetrametil-6,8-dihidro-7Hpirolo[3,2-g]chinazolin-7-ono (84 junginys);

4-((1-(3-(difluoro(tetrahidrofuran-3-il)metil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,6,8-tetrametil-6,8-dihidro-7H-pirolo[3,2-g]chinazolin-7-ono (85 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2-etil6,6,8-trimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[3,2-g]chinazolin-7-ono (86 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2-izopropil-6,6,8-trimetil-6H-pirolo[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (87 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksietil)-2-fluorfenil)etil)amino)-8-etil-2,6,6-trimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[3,2-g]chinazolin-7-ono (88 unginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-8-etil2,6,6-trimetil-6H-pirolo[3,2-g]chinazolin-7(8H)-ono (89 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,6,8,9-pentametil-6,8-dihidro-7H-pirolo[3,2-g]chinazolin-7-ono (90 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-6,6-dietil-2,8-dimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[3,2-g]chinazolin-7-ono (91 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-6,6-bis(fluormetil)-2,8-dimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[3,2-g]chinazolin-7-ono (92 junginys);
4-(((R)-1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-6-etil2,6,8-trimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[3,2-g]chinazolin-7-ono (93 junginys);
4-(((R)-1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-6-(metoksimetil)-2,6,8-trimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[3,2-g]chinazolin-7-ono (94 junginys);
4-(((R)-1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,8-trimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[3,2-g]chinazolin-7-ono (95 junginys);
4-(((R)-1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-6-metoksi-2,6,8-trimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[3,2-g]chinazolin-7-ono (96 junginys);
4-(((R)-1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-6-hidroksi-2,6,8-trimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[3,2-g]chinazolin-7-ono (97 junginys);
4-(((R)-1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-8-(metoksimetil)-2,6,8-trimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (98 junginys);
4-(((R)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,8-trimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (99 junginys);
4-(((R)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-8-hidroksi-2,6,8-trimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (100 junginys);
4-(((R)-1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-8-metoksi-2,6,8-trimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (101 junginys);
(S/R)-4-(((R/S)-1-(3-((S/R)-1,1-difluor-2,3-dihidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-8-metoksi-2,6,8-trimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3- g]chinazolin-7-ono (102 junginys);
(S/R)-4-(((R/S)-1-(3-((R/S)-1,1-difluor-2,3-dihidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-8-metoksi-2,6,8-trimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3- g]chinazolin-7-ono (103 junginys);
(R)-8-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-1-etil3,6-dimetil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-g]chinazolin-2-ono (104 junginys);
(R)-8-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-1-izopropil-3,6-dimetil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-g]chinazolin-2-ono (105 junginys);
(R)-8-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-1-(2,2-difluoretil)-3,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-g]chinazolin-2(3H)-ono (106 junginys);
(R)-1,1-difluor-1-(2-fluor-3-(1-((2,2,3,6-tetrametil-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-g]chinazolin-8-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-olio (107 junginys);
(R)-1,1-difluor-1-(2-fluor-3-(1-((1,2,2,3,6-pentametil-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-g]chinazolin-8-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-olio (108 junginys);
(R)-8-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-1,3,6-trimetil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-g]chinazolin-2-ono (109 junginys);
(R)-2-ciklopropil-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-6,6,8-trimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[3,2-g]chinazolin-7-ono (110 junginys);
(R)-8-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-1,6-dimetiloksazolo[4,5-g]chinazolin-2(1H)-ono (111 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6-dimetil-6H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7,8-diono (112 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6-dimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (113 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,6,7-tetrametil-6,7-dihidro-8H-pirolo[3,4-g]chinazolin-8-ono (114 junginys);
4-((1-(2-fluor-3-(1-(hidroksimetil)ciklopropil)fenil)etil)amino)-2,6,8,8-tetrametil6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (115 junginys);
4-(((R)-1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-8-fluor-2,6,8-trimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (116 junginys);
(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-8,8-difluoro-2,6-dimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (117 junginys);

(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,7,8,8-tetrametil-7,8-dihidro-6H-pirolo[3,4-g]chinazolin-6-ono (118 junginys);
(R)-8-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-3,6-dimetil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-g]chinazolin-2-ono (119 junginys);
(S)-4-(((S)-1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-8-metoksi-2,6,8-trimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (120 junginys);
4-(((R)-1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-8-etoksi2,6,8-trimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (121 junginys);
(R)-4'-((1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2',6'-dimetil-2,3,5,6-tetrahidrospiro[piran-4,8'-pirolo[2,3-g]chinazolin]-7'(6'H)-ono (122 junginys);
4-(((R)-1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-8-(2-metoksietil)-2,6,8-trimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (123 junginys);
4'-(((R)-1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2',3,6'-trimetilspiro[oksazolidin-5,8'-pirolo[2,3-g]chinazolinas]-2,7'(6'H)-diono (124 junginys);
4-(((R)-1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-8-metoksi-2,6-dimetil-8-(trifluormetil)-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (125 junginys);
4-(((R)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-8-etil8-metoksi-2,6-dimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (126 junginys);
4-(((1R)-1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksi-3-metoksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,8,8-tetrametil-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7- ono (127 junginys);
4'-(((R)-1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2',6'-dimetil-4,5-dihidro-2H-spiro[furan-3,8'-pirolo[2,3-g]chinazolin]-7'(6'H)-ono (128 junginys);
4-(((1R)-1-(3-(3-(dimetilamino)-1,1-difluor-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,8,8-tetrametil-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7- ono (129 junginys);
4-(((1R)-1-(3-(1,1-difluor-2-hidroksi-2-metil-3-(metilamino)propil)-2-fluorfenil)etil)amino)-2,6,8,8-tetrametil-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7- ono (130 junginys);
4-(((R)-1-(3-amino-5-(trifluormetil)fenil)etil)amino)-8-metoksi-2,6,8-trimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (131 junginys);
4-(((R)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-8-metoksi-8-(2-metoksietil)-2,6-dimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (132 junginys);
4-(((1R)-1-(2-fluor-3-(piperidin-3-il)fenil)etil)amino)-2,6,8,8-tetrametil-6,8-dihidro7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (133 junginys);
(R)-4-((1-(2-fluor-3-(trifluormetil)fenil)etil)amino)-2,6,8,8-tetrametil-6,8-dihidro7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (134 junginys);
4-(((1R)-1-(3-(3-(dimetilamino)-1,1-difluor-2-hidroksi-2-metilpropil)-2-fluorfenil)etil)amino)-8-metoksi-2,6,8-trimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3- g]chinazolin-7-ono (135 junginys);
2,6,8,8-tetrametil-4-((1-(3-(trifluormetil)fenil)etil)amino)-6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (136 junginys);
4-(((R)-1-(3-amino-5-(trifluormetil)fenil)etil)amino)-6-metoksi-2,6,8-trimetil-6,8-dihidro-7H-pirolo[3,2-g]chinazolin-7-ono (137 junginys);
(R)-4'-((1-(3-amino-5-(trifluormetil)fenil)etil)amino)-2',6'-dimetil-2,3,5,6-tetrahidrospiro[piran-4,8'-pirolo[2,3-g]chinazolin]-7'(6'H)-ono (138 junginys); ir
4-(((R)-1-(3-amino-5-(trifluormetil)fenil)etil)amino)-8-etil-8-metoksi-2,6-dimetil6,8-dihidro-7H-pirolo[2,3-g]chinazolin-7-ono (139 junginys).

3.Farmacinė kompozicija, apimanti (I) formulės junginį arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską, pagal 1 ir 2 punktus, ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

4. (I) formulės junginys ir jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, pagal 1 ir 2 punktus, skirti naudoti ligos gydymui ir (arba) prevencijai slopinant SOS1 subjekte, apimantį minėto junginio terapiniu požiūriu veiksmingo kiekio skyrimą subjektui, kur liga yra pasirinkta iš vėžio, ūminės Staphylococcus aureus infekcijos (vaikams), ūminio kvėpavimo distreso sindromo / ūminio plaučių pažeidimo, sepsio ir RASopatijos.

5. (I) formulės junginys ir jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, pagal 1 ir 2 punktus, skirti naudoti ligos gydymui ir (arba) prevencijai slopinant SOS 1 ir RAS šeimos baltymų sąveiką subjekte, apimantį minėto junginio terapiniu požiūriu veiksmingo kiekio skyrimą subjektui, kur liga yra pasirinkta iš vėžio, ūminės Staphylococcus aureus infekcijos (vaikams), ūminio kvėpavimo distreso sindromo / ūminio plaučių pažeidimo, sepsio ir RASopatijos.

6. Junginys, skirtas naudoti vėžio gydymui ir (arba) prevencijai, pagal 4 arba 5 punktus, kur vėžys yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš kasos vėžio, plaučių vėžio, kolorektalinio vėžio, 3 klasės BRAF mutantų vėžio, hematologinio vėžio, cholangiokarcinomos, daugybinės mielomos, melanomos, gimdos vėžio, endometriumo vėžio, skydliaukės vėžio, ūminės mieloidinės leukemijos, šlapimo pūslės vėžio, urotelinio vėžio, skrandžio vėžio, gimdos kaklelio vėžio, galvos ir kaklo plokščialąstelinės karcinomos, difuzinės didelių B ląstelių limfomos, stemplės vėžio, lėtinės limfocitinės leukemijos, hepatocelulinio vėžio, krūties vėžio, kiaušidžių vėžio, prostatos vėžio, glioblastomos, inkstų vėžio, grynos gleivinės neuromos sindromo, fibrozinio epulio ir sarkomų.

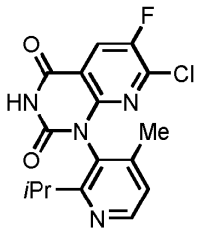
7. Junginys, skirtas naudoti ligos gydymui ir (arba) prevencijai, pagal 4 arba 5 punktus, kur RASopatija yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš 1 tipo neurofibromatozės (NF1), Noonan sindromo (NS), Noonan sindromo su daugybiniais lęšiais (NSML), kapiliarinės malformacijos-arterioveninės malformacijos sindromo (CM-AVM), Costello sindromo (CS), kardiofacio-odos sindromo (CFC), Legius sindromo, Noonan tipo/daugybinių gigantinių ląstelių pažeidimo sindromo ir paveldimos dantenų fibromatozės (HGF).

8. (I) formulės junginys ir jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, pagal 1 ir 2 punktus skirti naudoti vėžio gydymui ir (arba) profilaktikai, kur minėtas junginys yra skiriamas derinyje su bent viena kita farmaciniu požiūriu aktyvia medžiaga.

9. (I) formulės junginys ir jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, pagal 1 ir 2 punktus, skirti naudoti vėžio gydymui ir (arba) profilaktikai, kur junginys yra skiriamas prieš, po arba kartu su bent viena kita farmaciniu požiūriu aktyvia medžiaga.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
(11) **4247813**
(13) T
(96) 21827309.2
(96) 2021-11-19
(97) 2023-09-27
(97) 2025-12-24
(86) PCT/US2021/060048
(86) 2021-11-19
(87) WO 2022/109242
(87) 2022-05-27
(30) 202063116703 P, 2020-11-20, US
(72) ACHMATOWICZ, Michal, US
COYLER, John T., US
CORBETT, Michael T., US
GRIFFIN, Daniel J., US
PARSONS, Andrew T., US
ROBINSON, Joanna, US
QUASDORF, Kyle, US
(73) Amgen, Inc, Thousand Oaks, CA 91320-1799, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) 7-chlor-6-fluor-1-(2-izopropil-4-metilpiridin-3-IL)pirido[2,3-d] pirimidin- 2,4(1H,3H)-diono gamybos būdas
Apibrėžties punktai: 31, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginio A



(A)

gamybos būdas, apimantis:
(a) 2-izopropil-4-metilpiridin-3-amino (junginys B) arba jo druskos, pirmosios bazės ir reaktyvaus junginio, apimančio fosgeną arba fosgeno ekvivalentą, sumaišymą organiniame tirpiklyje tam, kad susidarytų 3-izocianato-2-izopropil-4-metilpiridinas (junginys C);
(b) junginio C ir 2,6-dichlor-5-fluornikotinamido (junginys D) sumaišymą tam, kad susidarytų 2,6-dichlor-5-fluor-N-((2-izopropil-4-metilpiridin-3-il)karbamoil)nikotinamidas (junginys E); ir
(c) junginio E ir antros bazės sumaišymą tam, kad susidarytų produkto mišinys, apimantis junginį A.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur (a) etapas apima junginio B arba jo druskos ir pirmos bazės pridėjimą į X tirpalą, apimantį reaktyvų junginį ir organinį tirpiklį.

3. Būdas pagal 2 punktą, kur (a) etape junginys B arba jo druska ir pirmoji bazė yra įpilami kaip tirpalas Y, apimantis junginį B arba jo druską, pirmąją bazę ir organinį tirpiklį, į tirpalą X.

4. Būdas pagal 2 arba 3 punktą, kur tirpalas X, prieš pridedant junginį B arba jo druską ir pirmąją bazę, papildomai apima papildomą pirmosios bazės kiekį.

5. Būdas pagal 4 punktą, kur tirpalas X prieš junginio B arba jo druskos ir pirmosios bazės pridėjimą, yra paruošiamas pridedant papildomą pirmosios bazės kiekį į tirpalą, apimantį reaktyvų junginį ir organinį tirpiklį.

6. Būdas pagal 5 punktą, kur papildomas pirmos bazės kiekis pridedamas kaip tirpalas, apimantis papildomą pirmos bazės kiekį ir organinį tirpiklį.

7. Būdas pagal 2 arba 3 punktą, kur tirpalo X temperatūra yra palaikoma iki 0 °C.

8. Būdas pagal bet kurį iš 2 - 6 punktų, kur tirpalo X temperatūra palaikoma nuo -10 °C iki 0 °C.

9. Būdas pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, kur (a) etapas apima maišymą temperatūroje nuo -35 °C iki 0 °C bent 15 minučių, tada šildymą iki 25 °C.

10. Būdas pagal bet kurį iš 1 - 9 punktų, kur junginys B yra laisvoji bazė.

11. Būdas pagal bet kurį iš 1-10 punktų, kur pirmoji bazė yra tretinis aminas.

12. Būdas pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur pirmosios bazės yra nuo 0,8 iki 1,2 molinių ekvivalentų, skaičiuojant pagal junginį B.

13. Būdas pagal 4 punktą, kur papildomas pirmosios bazės kiekis tirpale X, prieš pridedant junginį B arba jo druską ir pirmąją bazę, yra nuo 0,01 iki 0,02 molinių ekvivalentų, skaičiuojant pagal junginį B.

14. Būdas pagal bet kurį iš 1 - 13 punktų, kur reaktyvus junginys yra fosgenas.

15. Būdas pagal 1-13 punktus, kur reaktyvus junginys yra fosgeno ekvivalentas ir fosgeno ekvivalentas yra trichlormetilo karbonchloridatas, bis(trichlormetil) karbonatas, di(imidazol-1-il)metanonas arba bis(2,5-dioksopirolidin-1-il) karbonatas.

16. Būdas pagal 15 punktą, kur reaktyvus junginys yra bis(trichlormetil)karbonatas ir bis(trichlormetil)karbonato yra nuo 0,3 iki 0,6 molinių ekvivalentų, skaičiuojant pagal junginį B.

17. Būdas pagal bet kurį iš 1-14 punktų, kur reaktyvusis junginys yra nuo 1,0 iki 1,8 molinių ekvivalentų, skaičiuojant pagal junginį B.

18. Būdas pagal bet kurį iš 1 - 17 punktų, kur organinis tirpiklis apima tirpiklį, pasirinktą iš grupės, kurią sudaro 2-metiltetrahidrofuranas, toluenas, acetonitrilas, NMP, DMSO ir sulfolanas.

19. Būdas pagal 18 punktą, kur polinis organinis tirpiklis apima bevandenį acetonitrilą.

20. Būdas pagal bet kurį iš 1 - 18 punktų, kur etapas (b) yra atliekamas temperatūroje nuo 60 °C iki 100 °C.

21. Būdas pagal bet kurį iš 1 - 20 punktų, kur junginio D kiekis yra nuo 1,0 iki 1,2 molinių ekvivalentų, skaičiuojant pagal junginį B.

22. Būdas pagal bet kurį iš 1 - 21 punktų, papildomai apimantis junginio D džiovinimą iki vandens kiekio, mažesnio nei 200 ppm, prieš atliekant (b) etapą.

23. Būdas pagal bet kurį iš 1 - 13 punktų, kur (c) etapas apima antros bazės pridėjimą prie junginio E, palaikant 25 °C arba mažesnę temperatūrą, ir kur, pridėjus antrąją bazę, temperatūra yra sureguliuojama nuo 15 °C iki 50 °C.

24. Būdas pagal bet kurį iš 1 - 23 punktų, kur antroji bazė apima 1,5,7-triazabiciklo(4.4.0)dec-5-eną (TBD), 7-metil-1,5,7-triazabiciklo(4.4.0)dec-5-eną (MTBD), 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-eną (DBU), 1,5-diazabiciklo[4.3.0]non-5-eną (DBN), 1,1,3,3-tetrametilguanidiną (TMG) arba jų derinį.

25. Būdas pagal bet kurį iš 1-24 punktų, kur antrosios bazės yra nuo 4 iki 7 molinių ekvivalentų, skaičiuojant pagal junginį B.

26. Būdas pagal bet kurį iš 1 - 25 punktų, papildomai apimantis junginio A kristalinimą iš produkto mišinio, pridedant rūgšties vandeninį tirpalą, kur rūgšties yra nuo 3,0 iki 7,0 molinių ekvivalentų, skaičiuojant pagal junginį B.

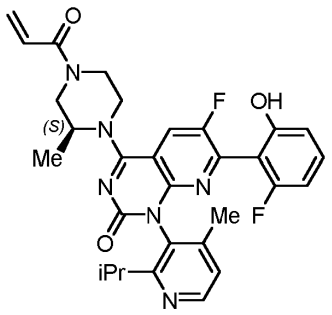
27. Būdas pagal 26 punktą, kur rūgšties yra nuo 3,0 iki 7,0 molinių ekvivalentų, skaičiuojant pagal junginį B.

28. Būdas pagal bet kurį iš 26 - 27 punktų, kur rūgštis yra fosforo rūgštis.

29. Būdas pagal bet kurį iš 26 - 28 punktų, papildomai apimantis kristalizuoto junginio A išskyrimą filtruojant.

30. Būdas pagal bet kurį iš 1-29 punktų, kur junginys C arba junginys E, arba bet koks jų derinys, nėra išskiriami prieš tolimesnę (-es) reakciją (-as).

31. Būdas pagal bet kurį iš 1 - 30 punktų, papildomai apimantis junginio A naudojimą sintetinti junginį F:

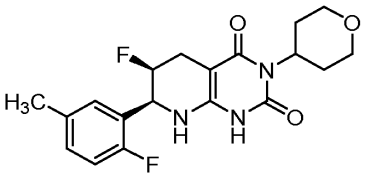


(F),

farmacininiu požiūriu priimtiną jo druską, atropizomerą arba farmacininiu požiūriu priimtiną jo atropizomero druską.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
(11) **4464321**
(13) T
(96) 24186221.8
(96) 2019-10-28
(97) 2024-11-20
(97) 2026-01-21
(30) 201862752278 P, 2018-10-29, US
(72) GRILLO, Mark, US
KANE, Brian, US
OSLOB, Johan, US
ZHONG, Min, US
THOMPSON, Fabienne, FR
(73) MyoKardia, Inc., Brisbane, CA 94005, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Tetrahidropiranu (THP) pakeistieji bicikliniai pirimidindiono junginiai
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, kurio formulė:



,

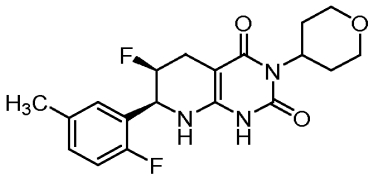
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirtas panaudoti kaip vaistas.

2. Junginys arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal 1 punktą, skirti panaudoti gydant širdies ligą arba sutrikimą, pasirinktą iš grupės, kurią sudaro neobstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija (nHCM), obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija (oHCM), širdies nepakankamumas su išsaugota išstūmimo frakcija (HFpEF), širdies nepakankamumas su vidutine išstūmimo frakcija (HFmrEF), aortos stenozė, Loeflerio endokarditas, endomiokardinė fibrozė, infiltracinė kardiomiopatija, hemochromatozė, glikogeno kaupimo liga, Falo tetrada ir krūtinės angina.

3. Junginys arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal 2 punktą, kur širdies liga arba sutrikimas yra oHCM.

4. Junginys arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal 2 punktą, kur širdies liga arba sutrikimas yra HFpEF.

5. Junginys, kurio formulė:



skirtas panaudoti pagal 1 punktą.

6. Junginys, skirtas panaudoti pagal 5 punktą, skirtas panaudoti gydant širdies ligą arba sutrikimą, pasirinktą iš grupės, kurią sudaro neobstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija (nHCM), obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija (oHCM), širdies nepakankamumas su išsaugota išstūmimo frakcija (HFpEF), širdies nepakankamumas su vidutine išstūmimo frakcija (HFmrEF), aortos stenozė, Loeflerio endokarditas, endomiokardinė fibrozė, infiltracinė kardiomiopatija, hemochromatozė, glikogeno kaupimo liga, Falo tetrada ir krūtinės angina.

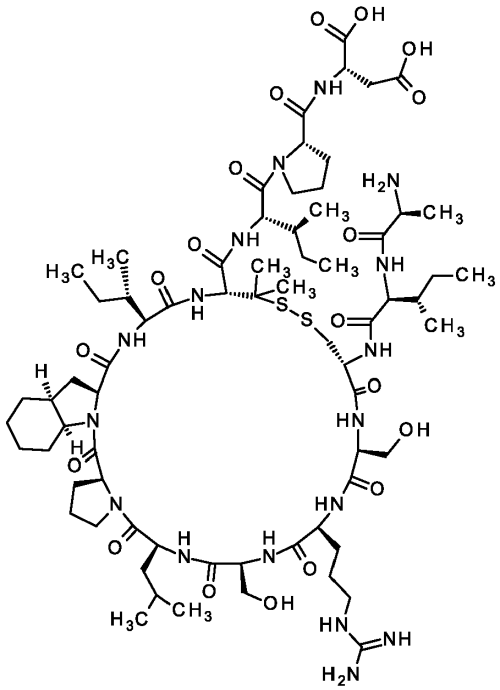
7. Junginys, skirtas panaudoti pagal 6 punktą, kur širdies liga arba sutrikimas yra oHCM.

8. Junginys, skirtas panaudoti pagal 6 punktą, kur širdies liga arba sutrikimas yra HFpEF.

---

(51) Int. Cl. ***C07K 7/08*** (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
(11) **3966226**
(13) T
(96) 20723367.7
(96) 2020-04-30
(97) 2022-03-16
(97) 2025-12-24
(86) PCT/EP2020/062040
(86) 2020-04-30
(87) WO 2020/225095
(87) 2020-11-12
(30) PCT/CN2019/085791, 2019-05-07, WO
(72) BIERER, Donald, DE
FLAMME, Ingo, DE
ZUBOV, Dmitry, DE
NEUBAUER, Thomas, DE
TERSTEEGEN, Adrian, DE
JUHL, Cathleen, DE
GLATZ, Marie, DE
DREHER, Jan, DE
HOLTON, Simon, DE
TERJUNG, Carsten, DE
BAUMANN, Lars, DE
POETHKO, Thorsten, DE
XIONG, Jiancheng, CN
QIU, Yibo, US
(73) Bayer Aktiengesellschaft, 51373 Leverkusen, DE
Bayer Pharma Aktiengesellschaft, 13353 Berlin, DE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) MASP slopinantys junginiai ir jų panaudojimas
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, savo sudėtyje turintis peptidą, kurio struktūra:



arba farmaciniu požiūriu priimtina druska, solvatas arba druskos solvatas.

2. Junginys, savo sudėtyje turintis peptidą pagal 1 punktą, arba farmacininiu požiūriu priimtina druska, solvatas arba druskos solvatas, veikiantis kaip MASP-1 ir (arba) MASP-2 inhibitorius ir (arba) slopinantis C3 nusėdimą.

3. Junginio, savo sudėtyje turinčio peptidą pagal bet kurį iš 1 - 2 punktų, arba farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, solvato arba druskos solvato gamybos būdas, naudojant kietafazę peptidų sintezę.

4. Junginys, savo sudėtyje turintis peptidą pagal bet kurį iš 1 - 2 punktų, farmaciniu požiūriu priimtina druska, solvatas arba druskos solvatas, skirtas naudoti ligų profilaktikai ir (arba) gydymui.

5. Junginys, savo sudėtyje turintis peptidą pagal bet kurį iš 1 - 2 punktų, arba farmaciniu požiūriu priimtina druska, solvatas arba druskos solvatas, skirti naudoti kardiovaskulinių ir kardiopulmoninių sutrikimų, šoko, uždegiminių sutrikimų, kardiovaskulinių, plaučių, galvos smegenų ir inkstų sepsio pasekmių, su išemija ir (arba) reperfuzija susijusios pažaidos, ūminio inkstų pažeidimo, transplantato apsaugos ir uždelstos transplantato funkcijos, kraujo ir kraujodaros organų bei imuninės sistemos ligų, cukrinio diabeto pasekmių, nervų sistemos uždegiminių ligų, akių ligų, odos ligų, kvėpavimo, virškinimo arba urogenitalinės sistemos ligų bei nudegimų ir traumų pasekmių profilaktikai ir (arba) gydymui.

6. Farmacinė kompozicija, apimanti bent vieną junginį, savo sudėtyje turintį peptidą pagal 1 punktą, arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską, solvatą arba druskos solvatą, derinyje su viena arba daugiau inertiškų, netoksiškų, farmaciniu požiūriu tinkamų pagalbinių medžiagų.

7. Farmacinė kompozicija, apimanti bent vieną junginį, savo sudėtyje turintį peptidą pagal 1 punktą, arba farmaciniu požiūriu priimtiną druską, solvatą arba druskos solvatą, derinyje su viena ar daugiau papildomų veikliųjų medžiagų, parinktų iš grupės, kurią sudaro fosfodiesterazių inhibitoriai, guanilatciklazės stimuliatoriai arba aktyvatoriai, IP receptoriaus agonistai, mineralokortikoidų receptoriaus antagonistai, diuretikai, PPAR gama agonistai, PPAR delta agonistai, kortikosteroidai, veikliosios medžiagos, mažinančios organų pažeidimą esant oksidaciniam stresui, junginiai, slopinantys ląstelių žūties ir apoptozės kelio indukciją, junginiai, slopinantys uždegiminį atsaką ir T ląstelių proliferaciją, antitromboziniai agentai, trombocitų agregacijos inhibitoriai, trombino inhibitoriai, GPIIb/IIIa antagonistai, Xa faktoriaus inhibitoriai, heparinas arba mažos molekulinės masės (MMM) heparino darinys ir XI krešėjimo faktoriaus inhibitoriai.

8. Farmacinė kompozicija pagal 6 arba 7 punktus, skirta naudoti kardiovaskulinių ir kardiopulmoninių sutrikimų, šoko, uždegiminių sutrikimų, kardiovaskulinių, plaučių, galvos smegenų ir inkstų sepsio pasekmių, su išemija ir (arba) reperfuzija susijusios pažaidos, ūminio inkstų pažeidimo, transplantato apsaugos ir uždelstos transplantato funkcijos, kraujo ir kraujodaros organų bei imuninės sistemos ligų, cukrinio diabeto pasekmių, nervų sistemos uždegiminių ligų, akių ligų, odos ligų, kvėpavimo, virškinimo arba urogenitalinės sistemos ligų bei nudegimų ir traumų pasekmių profilaktikai ir (arba) gydymui.

(51) Int. Cl. ***C07K 14/705*** (2006.01)
A01K 67/027 (2024.01)
(11) **3498730**
(13) T
(96) 19154880.9
(96) 2010-12-17
(97) 2019-06-19
(97) 2026-01-28
(30) 28856209 P, 2009-12-21, US
(72) MACDONALD, Lynn, US
TU, Naxin, US
GURER, Cagan, US
STEVENS, Sean, US
MURPHY, Andrew, J., US
(73) Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY 10591-6707, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Pelės su humanizuotais Fc gama R
Apibrėžties punktai: 18, brėžiniai: 0.

(57) 1. Genetiškai modifikuota pelės ląstelė, kur genetinė modifikacija apima pelės endogeninio mažo gimininguмo FcyR geno lokuso genominio fragmento, kur minėtas genominis fragmentas apima pelės genus, koduojančius FcyRIIB, FcyRIV ir FcγRIII α grandines, pakeitimą žmogaus genominiu fragmentu, kuris koduoja bent dvi mažo gimininguмo žmogaus FcyR α grandines, pasirinktas iš žmogaus FcyRIIA, FcyRIIB, FcyRIIC, FcγRIIIA arba FcγRIIIB α grandinės genų, ir kur pelės ląstelė apima funkcionalią FcR γ grandinę.

2. Genetiškai modifikuota pelės ląstelė pagal 1 punktą, kur bent du mažo gimininguмo žmogaus FcyR α grandinės genai yra žmogaus FcyRIIA ir žmogaus FcyRIIIA α grandinės genai.

3. Genetiškai modifikuota pelės ląstelė pagal 2 punktą, kur žmogaus FcyRIIA ir žmogaus FcyRIIIA α grandinės genai apima alelinius variantus arba polimorfizmus.

4. Genetiškai modifikuota pelės ląstelė pagal 1 punktą, kur bent du mažo gimininguмo žmogaus FcγR α grandinės genai yra pasirinkti iš žmogaus FcγRIIB α grandinės geno, žmogaus FcγRIIC α grandinės geno, žmogaus FcγRIIIB α grandinės geno arba jų derinio.

5. Genetiškai modifikuota pelės ląstelė pagal 1 punktą, kur pelės ląstelė apima žmogaus mažo gimininguмo FcyR alelinius variantus, ir aleliniai variantai yra pasirinkti iš grupės, kurią sudaro: (a) FcyRIIA alelinis variantas 131H, (b) FcyRIIIA alelinis variantas 158V, (c) FcyRIIB alelinis variantas 2321, (d) FcγRIIIB alelinis variantas, c h a r a k t e r i z u o j a m a s neutrofilų antigeno 2 (NA2) aleliu, ir (e) jų derinys.

6. Genetiškai modifikuota pelės ląstelė pagal bet kurį iš 1 - 5 punktų, kur pelės ląstelė yra pelės NK ląstelė.

7. Genetiškai modifikuota pelės ląstelė pagal 6 punktą, kur pelės NK ląstelė ekspresuoja žmogaus FcyRIIIA α grandinę.

8. Genetiškai modifikuota pelės ląstelė pagal 7 punktą, kur pelės NK ląstelė funkciškai ekspresuoja žmogaus FcγRIIIA α grandinę savo paviršiuje kartu su pelės FcR γ grandine.

9. Genetiškai modifikuota pelės ląstelė pagal 6 punktą, kur pelės NK ląstelė ekspresuoja žmogaus FcγRIIC α grandinę.

10. Genetiškai modifikuota pelės ląstelė pagal bet kurį iš 1 - 5 punktų, kur pelės ląstelė yra monocitas, makrofagas, bazofilas, eozinofilas, neutrofilas arba putlioji ląstelė, ir kur pelės ląstelė ekspresuoja žmogaus FcyRIIA α grandinę.

11. Genetiškai modifikuota pelės ES ląstelė, kur genetinė modifikacija apima pelės endogeninio mažo gimininguмo FcyR genų lokuso genomo fragmento, kur minėtas genomo fragmentas apima pelės genus, koduojančius FcyRIIB, FcyRIV ir FcγRIII α grandines, pakeitimą žmogaus genomo fragmentu, kuris koduoja bent dvi mažo gimininguмo žmogaus FcyR α grandines, pasirinktas iš žmogaus FcyRIIA, FcyRIIB, FcyRIIC, FcγRIIIA arba FcγRIIIB α grandinių genų, ir kur pelės ląstelė apima funkcinį FcR γ grandinės geną.

12. Genetiškai modifikuota pelės ES ląstelė pagal 11 punktą, kur bent du mažo gimininguмo žmogaus FcyR α grandinės genai yra žmogaus FcyRIIA ir žmogaus FcγRIIIA α grandinės genai.

13. Genetiškai modifikuota pelės ES ląstelė pagal 12 punktą, kur žmogaus FcyRIIA ir žmogaus FcyRIIIA α grandinės genai apima alelinius variantus arba polimorfizmus.

14. Genetiškai modifikuota pelės ES ląstelė pagal 11 punktą, kur bent du mažo giminingumo žmogaus FcγR α grandinės genai yra pasirinkti iš žmogaus FcγRIIB α grandinės geno, žmogaus FcγRIIC α grandinės geno, žmogaus FcγRIIIB α grandinės geno arba jų derinio.

15. Genetiškai modifikuota pelės ES ląstelė pagal 11 punktą, kur pelės ląstelė apima žmogaus mažo giminingumo FcγR alelinius variantus, ir aleliniai variantai yra pasirinkti iš grupės, kurią sudaro: (a) FcγRIIA alelinis variantas 131H, (b) FcγRIIIA alelinis variantas 158V, (c) FcγRIIB alelinis variantas 232I, (d) FcγRIIIB alelinis variantas, c h a r a k t e r i z u o j a m a s neutrofilų antigeno 2 (NA2) aleliu, ir (e) jų derinys.

16. Genetiškai modifikuotos pelės gamybos būdas, apimantis: genetiškai modifikuotos pelės ES ląstelės pagal bet kurį iš 11 - 15 punktų transplantavimą į pelės-recipientės embrioną; ir gavimą genetiškai modifikuotos pelės, kurios genomas apima (i) bent du mažo giminingumo žmogaus FcγR α grandinės genus, kurie pakeičia endogeninius mažo giminingumo FcγR α grandinės genus, ir (ii) funkcinį endogeninį FcR γ grandinės geną.

17. Pelė, apimanti genetinę modifikaciją, kur genetinė modifikacija apima endogeninių mažo giminingumo FcγR genų, koduojančių FcγRIIB, FcγRIV ir FcγRIII α grandines, pakeitimą bent dviem mažo giminingumo žmogaus FcγR genais, patalpintais pelės endogeniniame mažo giminingumo FcγR genų lokuse, ir kur pelė apima funkcionalią FcγR γ grandinę.

18. Pelė pagal 17 punktą, kur pelės genai, koduojantys FcγRIIB, FcγRIV ir FcγRIII α grandines, yra pakeisti mažo giminingumo žmogaus FcγR genais FcγRIIA, FcγRIIB, FcγRIIC, FcγRIIIA ir FcγRIIIB.

---

(51) Int. Cl. ***C07K 16/00*** (2006.01)
(11) **3529269**
(13) T
(96) 17804323.8
(96) 2017-10-18
(97) 2019-08-28
(97) 2025-11-26
(86) PCT/US2017/057268
(86) 2017-10-18
(87) WO 2018/075692
(87) 2018-04-26
(30) 201662410054 P, 2016-10-19, US
201762549894 P, 2017-08-24, US
201762555498 P, 2017-09-07, US
(72) BAILEY, Lucas, US
GLASER, Bryan, US
LI, Qufei, US
GREEN, Roland, US
(73) Invenra Inc., Madison, WI 53719, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Antikūnų konstruktai
Apibrėžties punktai: 17, brėžiniai: 0.
(57) 1. Antikūno konstruktas, apimantis:
pirmąją ir antrąją polipeptidinę grandinę, kur:
(a) pirmoji polipeptidinė grandinė apima A domeną, B domeną, D domeną ir E domeną,
kur domenai yra išdėstyti nuo N galo link C galo A-B-D-E orientacija, ir
kur A domenas turi VL aminorūgščių seką, B domenas turi CH3 aminorūgščių seką, D domenas turi CH2 aminorūgščių seką, E domenas turi CH3 aminorūgščių seką;
(b) antroji polipeptidinė grandinė apima F domeną ir G domeną,
kur domenai yra išdėstyti nuo N galo iki C galo F-G orientacija, ir
kur F domenas turi VH aminorūgščių seką, ir G domenas turi CH3 aminorūgščių seką; ir
(c) pirmasis ir antrasis polipeptidai yra susiję per A ir F domenų sąveiką bei B ir G domenų sąveiką tam, kad suformuotų antikūno konstruktą;
antikūno konstruktas, papildomai apimantis:
trečiąją ir ketvirtąją polipeptidines grandines, kur:
(d) trečioji polipeptidinė grandinė apima H domeną, I domeną, J domeną ir K domeną,
kur domenai yra išdėstyti nuo N galo link C galo H-I-J-K orientacija, ir
kur H domenas turi VL aminorūgščių seką, I domenas turi CL aminorūgščių seką, J domenas turi CH2 aminorūgščių seką ir K turi CH3 aminorūgščių seką;

(e) ketvirtoji polipeptidinė grandinė apima L domeną ir M domeną,
kur domenai yra išdėstyti nuo N galo link C galo L-M orientacija, ir
kur L domenas turi VH aminorūgščių seką, ir M domenas turi CH1 aminorūgščių seką;
(f) trečiasis ir ketvirtasis polipeptidai yra susiję per sąveiką tarp H ir L domenų bei sąveiką tarp I ir M domenų; ir
(g) pirmasis ir trečiasis polipeptidai yra susiję per D ir J domenų sąveiką bei E ir K domenų sąveiką tam, kad suformuotų antikūno konstruktą.

2. Antikūno konstruktas pagal 1 punktą, kur B ir G domenų aminorūgščių sekos yra identiškos, kur seka yra endogeninė CH3 seka.

3. Antikūno konstruktas pagal 1 arba 2 punktą, kur E ir K domenų aminorūgščių sekos yra identiškos, kur seka yra endogeninė CH3 seka.

4. Antikūno konstruktas pagal 1 arba 2 punktą, kur E ir K domenų aminorūgščių sekos yra skirtingos.

5. Antikūno konstruktas pagal 1 ir 3–4 punktus, kur B ir G domenų aminorūgščių sekos yra skirtingos ir atskirai apima atitinkamai ortogonalines modifikacijas endogeninėje CH3 sekoje, kur B domenas sąveikauja su G domenu, ir kur nei B domenas, nei G domenas reikšmingai nesąveikauja su CH3 domenu, neturinčiu ortogonalinės modifikacijos.

6. Antikūno konstruktas pagal 4 arba 5 punktą, kur skirtingos E ir K domenų sekos atskirai apima atitinkamai ortogonalines modifikacijas endogeninėje CH3 sekoje, kur E domenas sąveikauja su K domenu, ir kur nei E domenas, nei K domenas reikšmingai nesąveikauja su CH3 domenu, neturinčiu ortogonalinės modifikacijos.

7. Antikūno konstruktas pagal 5 arba 6 punktą, kur ortogonalinės modifikacijos apima mutacijas, kurios generuoja sukonstruotus disulfidinius tiltelius tarp (i) B ir G domenų, ir (arba) (ii) E ir K domenų, pasirinktinai, kur mutacijos, kurios generuoja sukonstruotus disulfidinius tiltelius, yra S354C mutacija viename iš B ir G domenų, ir 349C kitame domene, G arba B, ir (arba) mutacijos, kurios generuoja sukonstruotus disulfidinius tiltelius, yra S354C mutacija viename iš E ir K domenų, ir 349C kitame domene, K arba E.

8. Antikūno konstruktas pagal 5 arba 6 punktą, kur ortogonalinės modifikacijos apima *knob-in-hole* mutacijas, pasirinktinai, kuriose *knob-in-hole* mutacijos yra T366W mutacija viename iš B ir G domenų, ir T366S, L368A ir aY407V mutacijos kitame domene, G arba B, ir (arba) kur *knob-in-hole* mutacijos yra T366W mutacija viename iš E ir K domenų, ir T366S, L368A ir aY407V mutacijos kitame domene, K arba E.

9. Antikūno konstruktas pagal 5 arba 6 punktą, kur ortogonalinės modifikacijos apima poros pagal krūvį mutacijas, pasirinktinai, kur poros pagal krūvį mutacijos yra T366K mutacija viename iš B ir G domenų, ir L351D mutacija kitame domene, G arba B, ir (arba) kur poros pagal krūvį mutacijos yra T366K mutacija viename iš E ir K domenų, ir L351D mutacija kitame domene, K arba E.

10. Antikūno konstruktas pagal bet kurį vieną iš 1–9 punktų, kur sąveika tarp A domeno ir F domeno suformuoja pirmąją antigeno surišimo vietą, specifinę pirmajam antigenui, ir sąveika tarp H domeno ir L domeno suformuoja antrąją antigeno surišimo vietą, specifinę antrajam antigenui.

11. Antikūno konstruktas pagal bet kurį vieną iš 1–10 punktų, kur seka, kuri suformuoja jungtį tarp A domeno ir B domeno, yra IKRTPREP arba IKRTVREP.

12. Antikūno konstruktas pagal bet kurį vieną iš 1–11 punktų, kur seka, kuri suformuoja jungtį tarp F domeno ir G domeno, yra SSASPREP.

13. Antikūno konstruktas pagal bet kurį vieną iš 1–12 punktų, kur mažiausiai viena CH3 aminorūgščių seka turi C galo tripeptido įterpimą, jungiantį CH3 aminorūgščių seką su lanksto aminorūgščių seka, kur tripeptido įterpimas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš PGK, KSC ir GEC.

14. Antikūno konstruktas pagal bet kurį vieną iš 1–13 punktų, kur sekos yra žmogaus sekos.

15. Antikūno konstruktas pagal bet kurį vieną iš 1–14 punktų, kur mažiausiai viena CH3 aminorūgščių seka yra IgG seka, pasirinktinai, kur IgG sekos yra IgG1 sekos.

16. Antikūno konstruktas pagal bet kurį vieną iš 1–15 punktų, kur mažiausiai viena CH3 aminorūgščių seka turi vieną arba daugiau izoalotipo mutacijų, pasirinktinai, kur izoalotipo mutacijos yra D356E ir L358M.

17. Antikūno konstruktas pagal bet kurį vieną iš 1–16 punktų, kur CL aminorūgščių seka yra C_{kapa} seka arba C_{lambda} seka.

(51) Int. Cl. ***C07K 19/00*** (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C12N 15/62 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(11) **3334765**

(13) T

(96) 16834662.5

(96) 2016-08-10

(97) 2018-06-20

(97) 2026-02-11

(86) PCT/CN2016/094408

(86) 2016-08-10

(87) WO 2017/025038

(87) 2017-02-16

(30) 201510490002, 2015-08-11, CN
201510733585, 2015-11-02, CN

(72) FAN, Xiaohu, CA
CHOU, Chuan-Chu, US
ZHUANG, Qiuchuan, CN
WANG, Pingyan, CN
WANG, Lin, CN
YANG, Lei, CN
HAO, Jiaying, CN

(73) Legend Biotech Ireland Limited, North Wall Quay, Dublin 1, IE

(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Chimeriniai antigeno receptoriai vieno domeno antikūnų pagrindu ir jų panaudojimo būdai
Apibrėžties punktai: 24, brėžiniai: 0.

(57) 1. Chimerinis antigeno receptorius (CAR), apimantis polipeptidą, apimantį:
(a) ekstraląstelinį antigeną surišantį domeną, apimantį pirmąjį vieno domeno antikūną (sdAb), specifiškai besirišantį prie pirmojo antigeno, ir antrąjį sdAb, specifiškai besirišantį prie antrojo antigeno, kur kiekvienas iš pirmojo ir antrojo sdAb yra V_HH;
(b) transmembraninį domeną ir
(c) tarpląstelinį signalo perdavimo domeną.

2. CAR pagal 1 punktą, kur pirmasis ir antrasis antigenai yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš CD19, CD20, CD22, CD33, CD38, BCMA, CS1, ROR1, GPC3, CD123, IL-13R, CD138, c-Met, EGFRvIII, GD-2, NY-ESO-1, MAGE A3 ir glikolipido F77.

3. CAR pagal 1 arba 2 punktą, kur pirmasis antigenas skiriasi nuo antrojo antigeno.

4. CAR pagal 3 punktą, kur
(i) pirmasis sdAb yra anti-BCMA sdAb, ir antrasis sdAb yra anti-CD38 sdAb;
(ii) pirmasis sdAb yra anti-BCMA sdAb, ir antrasis sdAb yra anti-CD19 sdAb;
(iii) pirmasis sdAb yra anti-CD19 sdAb, ir antrasis sdAb yra anti-CD20 sdAb; arba
(iv) pirmasis sdAb yra anti-CD19 sdAb, ir antrasis sdAb yra anti-CD22 sdAb.

5. CAR pagal 1 arba 2 punktą, kur pirmasis antigenas yra toks pat kaip antrasis antigenas.

6. CAR pagal 5 punktą, kur pirmasis sdAb ir antrasis sdAb specifiškai rišasi prie to paties epitopo.

7. CAR pagal 5 punktą, kur pirmasis sdAb ir antrasis sdAb specifiškai rišasi prie skirtingų epitopų.

8. CAR pagal 1 punktą, kur pirmasis sdAb ir (arba) antrasis sdAb yra anti-CD19 sdAb, apimantis CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 1, CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 2, ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 3.

9. CAR pagal 1 punktą, kur pirmasis sdAb ir (arba) antrasis sdAb yra anti-CD20 sdAb, apimantis CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 4, CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 5, ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 6.

10. CAR pagal 1 punktą, kur pirmasis sdAb ir (arba) antrasis sdAb yra anti-BCMA sdAb, apimantis bet kurią vieną iš šių:
(1) CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 7; CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 18; ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 29;
(2) CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 8; CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 19; ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 30;
(3) CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 10; CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 21; ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 32;
(4) CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 11; CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 22; ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 33;
(5) CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 12; CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 23; ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 34;
(6) CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 13; CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 24; ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 35;
(7) CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 14; CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 25; ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 36;
(8) CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 15; CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 26; ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 37; arba
(9) CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 17; CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 28; ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 39.

11. CAR pagal 1 punktą, kur pirmasis sdAb ir (arba) antrasis sdAb yra anti-CD38 sdAb, apimantis bet kurią vieną iš šių:
(1) CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 40; CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 52; ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 64;
(2) CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 41; CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 53; ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 65;
(3) CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 42; CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 54; ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 66;
(4) CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 43; CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 55; ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 67;
(5) CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 44; CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 56; ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 68;
(6) CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 45; CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 57; ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 69;
(7) CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 46; CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 58; ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 70;
(8) CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 47; CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 59; ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 71;
(9) CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 48; CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 60; ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 72;
(10) CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 49; CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 61; ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 73;
(11) CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 50; CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 62; ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 74; arba
(12) CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 51; CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 63; ir CDR3, apimantis aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 75.

12. CAR pagal bet kurį vieną iš 1–11 punktų, kur pirmasis sdAb yra antrojo sdAb N gale; arba kur pirmasis sdAb yra antrojo sdAb C gale.

13. CAR pagal bet kurį vieną iš 1–12 punktų, kur pirmasis sdAb ir (arba) antrasis sdAb yra iš kupranugarinių, chimeriniai arba humanizuoti.

14. CAR pagal bet kurį vieną iš 1–13 punktų, kur pirmasis sdAb ir antrasis sdAb yra tiesiogiai sulieti vienas su kitu per peptidinę jungtį; arba
kur pirmasis sdAb ir antrasis sdAb yra sulieti vienas su kitu per peptidinį jungtuką, pageidautina, kur peptidinė jungtis yra ne ilgesnė kaip 50 aminorūgščių ilgio.

15. CAR pagal bet kurį vieną iš 1–14 punktų, kur
(i) transmembraninis domenas yra gautas iš molekulės, pasirinktos iš grupės, kurią sudaro CD8α, CD4, CD28, CD137, CD80, CD86, CD152 ir PD1;
(ii) viduląstelinis signalo perdavimo domenas apima pirminį imuninės efektorinės ląstelės viduląstelinį signalo perdavimo domeną, kur, pasirinktinai, pirminis tarpląstelinis signalo perdavimo domenas yra kilęs iš CD3ζ; ir (arba)
(iii) viduląstelinis signalo perdavimo domenas apima kostimuliacinį signalo perdavimo domeną, kur kostimuliacinis signalo perdavimo domenas, pasirinktinai, yra gautas iš kostimuliacinės molekulės,

pasirinktos iš grupės, kurią sudaro CD27, CD28, CD137, OX40, CD30, CD40, CD3, LFA-1, CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83 ligandai ir jų deriniai.

16. CAR pagal bet kurį vieną iš 1–15 punktų, papildomai apimantis lanksto domeną, esantį tarp ekstraląstelinio antigeną surišančio domeno C galo ir transmembraninio domeno N galo, ir (arba) signalinį peptidą, esantį polipeptido N gale.

17. CAR pagal 1 punktą, kur CAR apima aminorūgščių seką, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 200, 201 ir 206–216.

18. Izoliuota nukleorūgštis, apimanti nukleorūgščių seką, koduojančią CAR pagal bet kurį vieną iš 1–17 punktų.

19. Vektorius, apimantis izoliuotą nukleorūgštį pagal 18 punktą.

20. Rekombinantinė imuninė efektorinė ląstelė, apimanti CAR pagal bet kurį vieną iš 1–17 punktų, izoliuotą nukleorūgštį pagal 18 punktą arba vektorių pagal 19 punktą.

21. Rekombinantinė imuninė efektorinė ląstelė pagal 20 punktą, kur rekombinantinė imuninė efektorinė ląstelė yra T ląstelė.

22. Farmacinė kompozicija, apimanti rekombinantinę imuninę efektorinę ląstelę pagal 20 arba 21 punktą ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

23. Farmacinė kompozicija pagal 22 punktą, skirta panaudoti taikant asmeniui vėžio gydymo būdą, kur pirmasis antigenas ir antrasis antigenas yra naviko antigenai.

24. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal 23 punktą, kur vėžys yra dauginė mieloma, ūminė limfoblastinė leukemija arba lėtinė limfocitinė leukemija.

---

(51) Int. Cl. ***C12N 5/0735*** (2010.01)
C12N 5/02 (2006.01)
(11) **2794857**
(13) T
(96) 12860751.2
(96) 2012-12-07
(97) 2014-10-29
(97) 2026-02-11
(86) PCT/US2012/068439
(86) 2012-12-07
(87) WO 2013/095953
(87) 2013-06-27
(30) 201161579351 P, 2011-12-22, US
(72) REZANIA, Alireza, US
(73) Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Žmogaus embrioninių kamieninių ląstelių diferenciacija į ląsteles teigiamas vien tik hormono insulino atžvilgiu
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 0.
(57) 1. Pluripotentinių ląstelių laipsniškos diferencijacijos į kasos endodermos linijos ląstelių populiaciją būdas, atliekamas *in vitro* sąlygomis, kuris apima ląstelių kultivavimą kiekvienoje diferenciacijos stadijoje terpėje, apimančioje nuo 5 mM iki 20 mM gliukozės, kur laipsniška diferenciacija apima šias pakopas:
(a) pluripotentinių ląstelių diferenciacija į galutines endodermines (DE) ląsteles, kultivuojant pluripotentines ląsteles terpėje, papildytoje TGF-B ligandu ir WNT aktyvatoriumi,
(b) DE ląstelių diferenciacija į žarnyno vamzdelių ląsteles, kultivuojant DE ląsteles terpėje, papildytoje FGF ligandu,
(c) žarnyno vamzdelių ląstelių diferenciacija į viršutinio žarnyno užpakalinės srities endodermos ląsteles, kultivuojant žarnyno vamzdelių ląsteles terpėje, papildytoje *shh* inhibitoriumi, FGF ligandu, PKC aktyvatoriumi, TGF-B ligandu, retinoidu ir BMP inhibitoriumi,
(d) viršutinio žarnyno užpakalinės srities ląstelių diferenciacija į viršutinio žarnyno kasos ląsteles, kultivuojant viršutinio žarnyno užpakalinės srities ląsteles terpėje, papildytoje PKC aktyvatoriumi, *shh* inhibitoriumi, retinoidu ir BMP inhibitoriumi, ir
(e) viršutinio žarnyno kasos ląstelių diferenciacija į kasos endodermos ląsteles, kultivuojant viršutinio žarnyno kasos ląsteles terpėje, papildytoje *shh* inhibitoriumi, TGF-B inhibitoriumi ir retinoidu.

2. Būdas, atliekamas *in vitro* sąlygomis, pagal 1 punktą, papildomai apimantis kasos endodermos ląstelių diferenciaciją į kasos beta ląstelių populiaciją.

3. Būdas, atliekamas *in vitro* sąlygomis, pagal 1 arba 2 punktą, kur daugiau negu 30 % diferencijuotų kasos endodermos ląstelių yra PDX-1+, NKX6.1+, SOX2- ir CDX2-.

4. Būdas, atliekamas *in vitro* sąlygomis, pagal bet kurį vieną iš 1–3 punktų, kur daugiau negu 10 % diferencijuotos populiacijos ląstelių yra ląstelės teigiamas vien tik hormono insulino atžvilgiu.

5. Žmogaus embrioninių kamieninių ląstelių diferenciacijos į kasos beta ląsteles būdas, atliekamas *in vitro* sąlygomis, apimantis:
(a) nediferencijuotų žmogaus embrioninių kamieninių ląstelių kultivavimą terpėje, papildytoje TGF-B ligandu ir WNT aktyvatoriumi tam, kad būtų gauta apibrėžta endoderminių (DE) ląstelių populiacija;
(b) DE ląstelių kultivavimą terpėje, papildytoje FGF ligandu tam, kad būtų gauta žarnyno vamzdelių ląstelių populiaciją;
(c) žarnyno vamzdelių ląstelių kultivavimą terpėje, papildytoje *shh* inhibitoriumi, FGF ligandu, PKC aktyvatoriumi, TGF-B ligandu, retinoidu ir BMP inhibitoriumi tam, kad būtų gauta viršutinio žarnyno užpakalinės srities endodermos ląstelių populiacija, ekspresuojanti PDX-1 ir SOX2;
(d) viršutinio žarnyno užpakalinės srities ląstelių kultivavimą terpėje, papildytoje PKC aktyvatoriumi, *shh* inhibitoriumi, retinoidu ir BMP inhibitoriumi tam, kad būtų gauta viršutinio žarnyno kasos ląstelių populiacija, ekspresuojanti PDX-1 ir NKX6.1, ir ekspresuojanti SOX2 žemesniu lygiu, palyginus su viršutinio žarnyno užpakalinės srities ląstelėmis;
(e) viršutinio žarnyno kasos ląstelių kultivavimą terpėje, papildytoje *shh* inhibitoriumi, TGF-κB inhibitoriumi ir retinoidu tam, kad būtų gauta kasos endoderminių ląstelių populiaciją, ekspresuojanti PDX-1, NKX6.1 aukštesniu lygiu ir SOX2 žemesniu lygiu, palyginus su viršutinio žarnyno kasos ląstelėmis; ir
(f) kasos endoderminių ląstelių diferenciaciją į kasos beta ląstelių populiaciją, apimančią ląstelių kultivavimą terpėje;
kur terpė kiekvienoje pakopoje nuo a) iki f) apima nuo 5 mM iki 20 mM gliukozės.

6. Būdas pagal 5 punktą, kur kasos beta ląstelių populiacija yra PDX-1+, NKX6.1+, SOX2- ir CDX2-.

7. Būdas pagal 5 arba 6 punktą, kur kasos beta ląstelės yra pavienės hormoninės insulino gamybos ląstelės, kurios taip pat yra NKX6.1+ ir PDX-1+.

8. Būdas pagal bet kurį vieną iš 1–7 punktų, kur mažiausiai vienoje pakopoje terpė yra papildomai papildyta askorbo rūgštimi.

---

(51) Int. Cl. ***F03D 13/10*** (2016.01)
E04C 5/08 (2006.01)
E04C 3/34 (2006.01)
B66C 23/32 (2006.01)
B66C 23/20 (2006.01)
(11) **4345297**
(13) T
(96) 23382633.8
(96) 2023-06-21
(97) 2024-04-03
(97) 2025-11-05
(30) 22382885, 2022-09-27, EP
22382884, 2022-09-27, EP
(72) Garduño, Aitor, ES
Garcia, Ivan, ES
Varela, Fernando, ES
Gonzalez, Miguel, ES
Rubio Guillen, Iñigo, ES
Arlaban, Teresa, ES
(73) Nordex Energy Spain, S.A.U., 31395 Barasoain (Navarra), ES
Nordex Energy SE & Co. KG, 22419 Hamburg, DE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Vėjo jėgainės bokštas
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 4.
(57) 1. Vėjo jėgainės bokštas (100), apimantis:
– mažiausiai vieną pirmąją bokšto sekciją (50);

– adapterį (20), išdėstytą tarp mažiausiai vienos pirmosios bokšto sekcijos (50) ir mažiausiai vienos antrosios bokšto sekcijos arba vėjo jėgainės komponento,

kur mažiausiai viena pirmoji bokšto sekcija (50) yra betoninė bokšto sekcija, apimanti viršutinę jungę (35), apimančią išorinį skersmenį (D1); ir kur adapteris (20) apima:

– apatinę jungę (22), skirtą adapteriui (20) sujungti su mažiausiai vienos pirmosios bokšto sekcijos (50) viršutine junge (35);

kur adapterio (20) apatinė jungė (22) apima išorinį skersmenį (d1);

kur mažiausiai vienos pirmosios bokšto sekcijos (50) viršutinės jungės (35) išorinis skersmuo (D1) yra didesnis už adapterio (20) apatinės jungės (22) išorinį skersmenį (d1);

kur mažiausiai viena pirmoji bokšto sekcija (50) apima mažiausiai vieną betoninį segmentą (1), kuris savo ruožtu apima:

– centrinę sritį (2), apimančią vidinį paviršių (3) ir išorinį paviršių (4), esančius žemiau mažiausiai vienos pirmosios bokšto sekcijos (50) viršutinės jungės (35), ir menamą centrinį paviršių (5), esantį tokiu pačiu atstumu nuo vidinio paviršiaus (3) kaip ir nuo išorinio paviršiaus (4);

kur apskritimo, apibrėžto adapterio (20) apatinės jungės (22) išoriniu skersmeniu (d1), vertikali projekcija kertasi su menamu centriniu paviršiumi (5); ir

b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad mažiausiai vieno betoninio segmento (1) centrinės srities (2) išorinio paviršiaus (4) projekcija aukštyje, kur yra išdėstyta adapterio (20) apatinė jungė (22), iš esmės sutampa su adapterio (20) išoriniu skersmeniu (d1).

2. Bokštas (100) pagal 1 punktą, kur apskritimo, apibrėžto adapterio (20) apatinės jungės (22) išoriniu skersmeniu (d1), vertikali projekcija papildomai kertasi su mažiausiai vieno betoninio segmento (1) išoriniu paviršiumi (4) centrinės srities (2) viršutiniame gale (2').

3. Bokštas (100) pagal bet kurį iš 1 ar 2 punktų, kur adapteris (20) papildomai apima centrinę dalį (21), sujungtą su apatine junge (22), kur tiek centrinė dalis (21), tiek apatinė jungė (22) apima vidinį paviršių (27), kur menamas centrinis paviršius (5) kertasi su vidiniu paviršiumi (27).

4. Bokštas (100) pagal 3 punktą, kur menamas centrinis paviršius (5) kertasi su vidiniu paviršiumi (27) šalia apatinės jungės (22).

5. Bokštas (100) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur centrinės srities (2) vidinis paviršius (3) apima vidinį skersmenį (d3), kur adapterio (20) apatinės jungės (22) išorinis skersmuo (d1) yra mažesnis už mažiausiai vieno betoninio segmento (1) centrinės srities (2) vidinio paviršiaus (3) vidinį skersmenį (D3).

6. Bokštas (100) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur adapterio (20) apatinė jungė (22) apima vidinį skersmenį (d2), o mažiausiai vienos pirmosios bokšto sekcijos (50) viršutinė jungė (35) apima vidinį skersmenį (D2), kur poslinkis tarp mažiausiai vienos pirmosios bokšto sekcijos (50) viršutinės jungės (35) išorinio skersmens (D1) ir adapterio (20) apatinės jungės (22) išorinio skersmens (d1) yra iš esmės toks pats kaip poslinkis tarp adapterio (20) apatinės jungės (22) vidinio skersmens (d2) ir mažiausiai vienos pirmosios bokšto sekcijos (50) viršutinės jungės (35) vidinio skersmens (D2).

7. Bokštas (100) pagal bet kurį iš 1–4 punktų, kur mažiausiai vienos pirmosios bokšto sekcijos (50) mažiausiai vieno betoninio segmento (1) centrinė sritis (2) apima pirmąjį sienelės storį (WT1), apibrėžiamą kaip atstumas tarp vidinio paviršiaus (3) ir išorinio paviršiaus (4); ir

kur mažiausiai vienos pirmosios bokšto sekcijos (50) mažiausiai vienas betoninis segmentas (1) apima:

– mažiausiai vieną viršutinę sujungimo sritį (7), apimančią viršutinę jungę (35), kur mažiausiai viena viršutinė sujungimo sritis (7) yra skirta būti sujungta su adapteriu (20) pasitelkiant viršutinę jungę (35), kur mažiausiai viena viršutinė sujungimo sritis (7) apima antrąjį sienelės storį (WT2), kuris yra didesnis už pirmąjį sienelės storį (WT1).

8. Bokštas (100) pagal 7 punktą, kur antrasis sienelės storis (WT2) apima storio padidėjimą į vidų (IT) pirmojo sienelės storio (WT1) atžvilgiu.

9. Bokštas (100) pagal bet kurį iš 7 ar 8 punktų, kur antrasis sienelės storis (WT2) apima storio padidėjimą į išorę (OT) pirmojo sienelės storio (WT1) atžvilgiu.

10. Bokštas (100) pagal 9 punktą, kur centrinės srities (2) išorinis paviršius (4) apima pirmąjį nuolydį centrinio paviršiaus (5) atžvilgiu, o antrojo sienelės storio (WT2) storio padidėjimas į išorę (OT) apima mažiausiai vieną įstrižą dalį (9), kuri savo ruožtu apima antrąjį nuolydį centrinio paviršiaus (5) atžvilgiu, kur antrasis nuolydis yra didesnis už pirmąjį nuolydį.

11. Bokštas (100) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, papildomai apimantis jungiamuosius elementus (30, 40), skirtus adapteriui (20) sujungti su mažiausiai viena pirmąja bokšto sekcija (50).

12. Bokštas (100) pagal 11 punktą, kur kiekviena iš jungiamųjų priemonių (30, 40) apima įtempimo elementus (30), taip pat skirtus bokštui įtempti, ir (arba) varžtus (40), skirtus adapteriui (20) sujungti su mažiausiai viena pirmąja betonine sekcija (50).

13. Bokštas (100) pagal bet kurį iš 11 ar 12 punktų, kur jungiamosios priemonės (30, 40) apima ašį (39, 49), kur mažiausiai vienos pirmosios betoninės sekcijos (50) viršutinė jungė (35) apima vidinį trečdalį (35'), centrinį trečdalį (35''') ir išorinį trečdalį (35''), kur jungiamųjų priemonių (30, 40) ašis (39, 49) eina per mažiausiai vienos pirmosios betoninės sekcijos (50) viršutinę jungę (35) centriniame trečdalyje (35'').

14. Bokštas (100) pagal bet kurį iš 11 ar 12 punktų ir bet kurį iš 1–4 punktų, kur bokštas (100) apima centrinę vertikalią ašį (100'), o kiekviena iš jungiamųjų priemonių (30, 40) apima ašį (39, 49), kur jungiamųjų priemonių (30, 40) ašis (39, 49) arba jos projekcija yra arčiau centrinės vertikalios ašies (100') nei centrinės srities (2) vidinis paviršius (3).

15. Bokštas (100) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur adapteris (20) papildomai apima:
– viršutinę jungę (23), skirtą adapteriui (20) sujungti su mažiausiai viena antrąja bokšto sekcija arba vėjo jėgainės komponentu.

---

(51) Int. Cl. ***G02B 1/113*** (2015.01)
G02B 1/115 (2015.01)

(11) **3882672**

(13) T

(96) 21161879.8

(96) 2021-03-10

(97) 2021-09-22

(97) 2026-01-07

(30) 2020047579, 2020-03-18, JP

(72) MATSUI, Harunobu, JP
HARADA, Daijitsu, JP
TAKEUCHI, Masaki, JP

(73) Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Chiyoda-ku Tokyo 100-0005, JP

(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Sintetinio kvarco stiklo pagrindas su antirefleksine plėvele, langų medžiaga, optinių elementų paketo dangtelis, optinių elementų paketas ir šviesą spinduliuojantis įtaisas
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 2.

(57) 1. Sintetinio kvarco stiklo pagrindas su antirefleksine plėvele, apimantis:
sintetinio kvarco stiklo pagrindą (100); ir
antirefleksinę plėvelę (140), suformuotą ant sintetinio kvarco stiklo pagrindinio paviršiaus, kur
sintetinio kvarco stiklo pagrindo (100) pagrindinio paviršiaus sąlyčio kampas, išmatuotas pagal JIS R 3257:1999 standarto nejudančio lašo metodą, prieš suformuojant antirefleksinę plėvelę yra ne didesnis kaip 5 laipsniai,
antirefleksinė plėvelė (140) apima pirmąjį sluoksnį (110), kuriame yra Al_2O_3, antrąjį sluoksnį (120), kuriame yra HfO_2, ir trečiąjį sluoksnį (130), kuriame yra SiO_2, nuosekliai laminuotus ant sintetinio kvarco stiklo pagrindo pagrindinio paviršiaus, ir
aukščio histogramoje, gautoje atominių jėgų mikroskopu išmatuojant pasirinktinai 1 μm × 1 μm sritį ant sintetinio kvarco stiklo pagrindo pagrindinio paviršiaus prieš antirefleksinės plėvelės suformavimą, kai medianinis aukštis apibrėžiamas kaip D50, o 0,1 % aukštis nuo didžiausio aukščio apibrėžiamas kaip D99,9, yra tenkinama reliacinė išraiška D99,9 - D50 < 5 nm,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmojo-trečiojo sluoksnių optinės plėvelės storis yra atitinkamai šiuose diapazonuose:

$$0.20\lambda \leq n_1 d_1 \leq 0.30\lambda;$$

$$0.45\lambda \leq n_2 d_2 \leq 0.55\lambda;$$

ir

$$0.20\lambda \leq n_3 d_3 \leq 0.30\lambda$$

kur n yra lūžio rodiklis, d yra fizinis plėvelės storis, n_1d_1–n_3d_3 yra atitinkamai pirmojo ir trečiojo sluoksnių optinės plėvelės storiai, o λ yra centrinis šviesos bangos, kuri turi būti praleista per sintetinio kvarco stiklo pagrindą su antirefleksine plėvele, ilgis, pasirinktas iš 255–300 nm diapazono.

2. Sintetinio kvarco stiklo pagrindas su antirefleksine plėvele pagal 1 punktą, kur sintetinio kvarco stiklo pagrindo (100) storis yra nuo 0,1 iki 5 mm arba mažesnis, kai jis naudojamas optinių elementų paketui sandarinti, arba nuo 1 iki 50 mm, kai jis naudojamas šviesą spinduliuojančiam įtaisui sandarinti.

3. Langų medžiaga, sudaryta iš sintetinio kvarco stiklo su antirefleksine plėvele pagal 1 arba 2 punktą.

4. Optinių elementų paketo dangtelis, apimantis lipnų sluoksnį ant lango medžiagos pagrindinio paviršiaus išorinio periferinio krašto pagal 3 punktą.

5. Dangtelis pagal 4 punktą, kur lipnus sluoksnis sudarytas iš dervos pagrindo klijų arba metalo pagrindo klijų.

6. Optinių elementų paketas, apimantis:
dėžutės pavidalo korpuso elementą;
optinį elementą bangos ilgiui nuo 255 iki 300 nm, įmontuotą korpuso elemento viduje, ir
optinių elementų paketo dangtelį, dengiantį korpuso elemento angą, kur
dangtelis pagamintas iš 3 punkte aprašytos langų medžiagos arba yra dangtelis pagal 4 arba 5 punktą, sujungtas su korpuso elemento anga.

7. Optinių elementų paketas pagal 6 punktą, kur optinis elementas yra šviesą skleidžiantis elementas arba šviesą priimantis elementas.

8. Optinių elementų paketas pagal 7 punktą, kur optinis elementas yra šviesą skleidžiantis elementas.

9. Šviesą skleidžiantis įtaisas, apimantis:
korpusą su šviesos skleidimo anga, ir
bent vieną šviesos šaltinį, įmontuotą korpuse, kur
šviesos šaltinis yra optinių elementų paketas pagal 8 punktą.

10. Šviesos spinduliavimo įtaisas pagal 9 punktą, papildomai apimantis langų medžiagą, dengiančią šviesos spinduliavimo angą.

11. Šviesos spinduliavimo įtaisas pagal 10 punktą, kur langų medžiaga yra langų medžiaga pagal 3 punktą.

---

(51) Int. Cl. ***H01B 9/00*** (2006.01)
H01B 5/10 (2006.01)
H01B 7/18 (2006.01)
H01B 13/02 (2006.01)

(11) **3762949**

(13) T

(96) 19763603.8

(96) 2019-03-05

(97) 2021-01-13

(97) 2025-12-10

(86) PCT/US2019/020855

(86) 2019-03-05

(87) WO 2019/173414

(87) 2019-09-12

(30) 201862638436 P, 2018-03-05, US

(72) BOSZE, Eric J., US
WEBB, William, US
PILLING, Douglas A., US
WONG, Christopher, US

(73) CTC Global Corporation, Irvine, CA 92614, US

(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Oro linijų elektros kabeliai ir jų gamybos būdas
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 4.

(57) 1. Oro linijų elektros kabelis, apimantis: atsparų elementą (210, 310, 410), apimantį pluoštu sutvirtintą kompozitinį atsparų elementą (212, 312, 412); pirmąjį laidų sluoksnį (220, 320, 420), supantį atsparų elementą; antrąjį laidų sluoksnį (222, 322, 422), supantį pirmąjį laidų sluoksnį; b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atsparaus elemento (210, 310, 410) didžiausias tempiamasis stipris (DTS) (toliau UTS – angl.) yra ne mažesnis kaip 2000 MPa; o pirmasis laidusis sluoksnis (220, 320, 420) apima atkaitinto aliuminio lydinio gijas; antrasis laidus sluoksnis (222, 322, 422) apima grūdinto aliuminio lydinio gijas; kur grūdinto aliuminio

lydinio kietumas yra didesnis nei atkaitinto aliuminio lydinio kietumas, ir kur tiek atkaitinto aliuminio lydinio, tiek grūdinto aliuminio lydinio gijos yra trapecijos formos gijos.

2. Oro linijų elektros kabelis pagal 1 punktą, kur grūdintas aliuminio lydinys yra pasirinktas iš aliuminio-cirkonio, AlZr, aliuminio lydinio ir 1350-H19 aliuminio lydinio.

3. Oro linijų elektros kabelis pagal bet kurį ankstesnį punktą, papildomai apimantis trečiąjį laidųjį sluoksnį (424), esantį tarp pirmojo laidžiojo sluoksnio ir antrojo laidžiojo sluoksnio.

4. Oro linijų elektros kabelis pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur pluoštu armuotas kompozitinis atsparus elementas apima iš esmės ištisinius armatūros pluoštus, išdėstytus rišamojoje matricoje.

5. Oro linijų elektros kabelis pagal 4 punktą, kur pluoštu armuotas kompozitinis atsparus elementas sudarytas iš esmės iš ištisinių armatūrinių anglies pluoštų, išdėstytų polimerinėje rišamojoje matricoje.

6. Oro linijų elektros kabelis pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur atsparaus elemento UTS yra ne didesnis kaip apie 3700 MPa.

7. Oro linijų elektros kabelis pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur atkaitintas aliuminio lydinys yra 1350 - 0 atkaitintas aliuminio lydinys.

8. Oro linijų elektros kabelis pagal bet kurį ankstesnį punktą, kuriame antrasis laidus sluoksnis yra išorinis laidus sluoksnis.

---

(51) Int. Cl. ***H04N 11/04*** (2006.01)
H04N 19/176 (2014.01)
H04N 19/119 (2014.01)
H04N 19/109 (2014.01)
H04N 19/157 (2014.01)
H04N 19/577 (2014.01)
H04N 19/513 (2014.01)
G06T 9/00 (2006.01)
H04N 19/117 (2014.01)
H04N 19/186 (2014.01)
H04N 19/523 (2014.01)
H04N 19/59 (2014.01)

(11) **4199508**

(13) T

(96) 23156668.8

(96) 2011-11-08

(97) 2023-06-21

(97) 2026-01-21

(72) CHUJOH, Takeshi, JP
YAMAKAGE, Tomoo, JP

(73) KABUSHIKI KAISHA TOSHIBA, Kawasaki-shi, Kanagawa 212-0013, JP

(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Vaizdo dekodavimo būdas ir vaizdo kodavimo būdas
Apibrėžties punktai: 2, brėžiniai: 16.

(57) 1. Dekodavimo būdas, apimantis:
prognozavimo režimo nustatymą pagal suliejimo režimą, naudojant dekodavimo bloką (302), kur prognozavimo režimu nurodoma pirmoji prognozė, naudojant pirmąjį etaloninį vaizdą, antroji prognozė, naudojant antrąjį etaloninį vaizdą arba dvipusė prognozė, naudojant pirmąjį etaloninį vaizdą ir antrąjį etaloninį vaizdą;
generavimo bloko (110) vykdomą vieno ar daugiau etaloninių vaizdų gavimą; ir
generavimo bloko (110) vykdomą kiekvieno iš skaisčio komponentų ir spalvų skirtumo komponentų etalonіniame vaizde arba vaizduose interpoliavimą, kad būtų sugeneruotas prognozuojamas vaizdas, kur
prognozuojamo vaizdo spalvų skirtumo komponento generavimas apima:
prognozavimo režimo pakeitimą generavimo bloku (110) iš dvikrypčio prognozavimo į pirmojo prognozavimo režimą, jei prognozavimo bloko dydis, nustatytas pagal prognozavimo bloko plotį ir aukštį, yra lygus iš anksto nustatytai vertei arba mažesnis ir jei prognozavimo režimu nurodytas dvikryptis prognozavimas;
prognozuojamą vaizdo generavimą pagal dvikryptę prognozę, pagrįstą tiek pirmuoju, tiek antruoju etaloniniu vaizdu, jei prognozavimo bloko dydis yra didesnis už iš anksto nustatytą vertę ir jei prognozavimo režimu nurodyta dvikryptė prognozė; ir

prognozuojamo vaizdo generavimą pagal pirmąją prognozę, pagrįstą pirmuoju etaloniniu vaizdu, jei prognozavimo režimu nurodyta pirmoji prognozė.

2. Kodavimo būdas, apimantis:
prognozavimo režimo nustatymą pagal suliejimo režimą, naudojant kodavimo bloką (105), kur prognozavimo režimu nurodoma pirmoji prognozė, naudojant pirmąjį etaloninį vaizdą, antroji prognozė, naudojant antrąjį etaloninį vaizdą arba dvikryptė prognozė, naudojant pirmąjį etaloninį vaizdą ir antrąjį etaloninį vaizdą;
generavimo bloko (110) vykdomą vieno ar daugiau etaloninių vaizdų gavimą; ir
generavimo bloko (110) vykdomą kiekvieno iš skaisčio komponentų ir spalvų skirtumo komponentų etaloniniame vaizde arba vaizduose interpoliavimą, kad būtų sugeneruotas prognozuojamas vaizdas, kur
prognozuojamo vaizdo spalvų skirtumo komponento generavimas apima:
prognozavimo režimo pakeitimą generavimo bloku (110) iš dvikrypčio prognozavimo į pirmojo prognozavimo režimą, jei prognozavimo bloko dydis, nustatytas pagal prognozavimo bloko plotį ir aukštį, yra lygus iš anksto nustatytai vertei arba mažesnis ir jei prognozavimo režimu nurodytas dvikryptis prognozavimas;
prognozuojamą vaizdo generavimą pagal dvikryptę prognozę, pagrįstą tiek pirmuoju, tiek antruoju etaloniniu vaizdu, jei prognozavimo bloko dydis yra didesnis už iš anksto nustatytą vertę ir jei prognozavimo režimu nurodyta dvikryptė prognozė; ir
prognozuojamo vaizdo generavimą pagal pirmąją prognozę, pagrįstą pirmuoju etaloniniu vaizdu, jei prognozavimo režimu nurodyta pirmoji prognozė.

---

(51) Int. Cl. ***H04N 19/70*** (2014.01)
H04N 19/85 (2014.01)
H04N 19/186 (2014.01)
(11) **3783900**
(13) T
(96) 20198437.4
(96) 2014-08-25
(97) 2021-02-24
(97) 2025-12-10
(30) 2013182578, 2013-09-03, JP
2013272944, 2013-12-27, JP
(72) HATTORI, Shinobu, JP
ETO, Hiroaki, JP
TSURU, Takumi, JP
KANAI, Kenichi, JP
HAMADA, Toshiya, JP
(73) Sony Group Corporation, Tokyo 108-0075, JP
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Dekodavimo įrenginys ir dekodavimo būdas, kodavimo įrenginys ir kodavimo būdas
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 43.
(57) 1. Dekodavimo įrenginys (50), apimantis:
imtuvą (51), kuris gauna koduotą srautą iš kodavimo įrenginio (10), kuris perduoda koduotą srautą, koduotas srautas apima koduotus vaizdo duomenis, spalvų gamos informaciją, nurodančią vaizdo spalvų gamą, ir skaisčio informaciją, nurodančią etaloninio ekrano baltos spalvos lygio skaisčio nustatymą, naudojamą kuriant vaizdą, ir etaloninio ekrano juodos spalvos lygio skaisčio nustatymą, naudojamą kuriant vaizdą, kur etaloninio ekrano baltos spalvos lygio skaisčio nustatymas ir etaloninio ekrano juodos spalvos lygio skaisčio nustatymas rodo rodymo įtaiso, kuris rodo vaizdą vaizdo kūrimo metu, baltos ir juodos spalvos lygių skaistį;
ištraukimo įtaisą (52, 91), kuris ištraukia koduotus duomenis, spalvų gamos informaciją ir skaisčio informaciją iš koduoto srauto, kurį gauna imtuvas (51);
dekodavimo įtaisą (53), kuris dekoduoja koduotus duomenis, ištrauktus ištraukimo įtaisu (52, 91), ir generuoja vaizdą; ir
reguliavimo įtaisą (54, 92), kuris reguliuoja dekodavimo įtaisu (53) sugeneruoto vaizdo dinaminį diapazoną, remiantis ištraukimo įtaiso (52, 91) ištraukta skaisčio informacija.

2. Dekodavimo įrenginys pagal 1 punktą, kuriame etaloninio ekrano baltos spalvos lygio skaisčio nustatymas ir etaloninio ekrano juodos spalvos lygio skaisčio nustatymas yra išreiškiami kandelomis kvadratiniame metre.

3. Dekodavimo būdas, atliekamas dekodavimo įrenginiu (50), apimantis:
gavimo stadiją (S51, S101), kurios metu koduotas srautas gaunamas iš kodavimo įrenginio (10), kuris perduoda koduotą srautą, koduotas srautas apima koduotus vaizdo duomenis, spalvų gamos informaciją, nurodančią vaizdo spalvų gamą, ir skaisčio informaciją, nurodančią etaloninio ekrano baltos spalvos lygio skaisčio nustatymą, naudojamą kuriant vaizdą, ir etaloninio ekrano juodos spalvos lygio skaisčio nustatymą,

naudojamą kuriant vaizdą, kur etaloninio ekrano baltos spalvos lygio skaisčio nustatymas ir etaloninio ekrano juodos spalvos lygio skaisčio nustatymas rodo rodymo įtaiso, kuris rodo vaizdą vaizdo kūrimo metu, baltos ir juodos spalvos lygio skaistį;
ištraukimo stadiją (S52, S102, S108), kurios metu iš koduoto srauto, gauto gavimo stadijoje, ištraukiami koduoti duomenys, spalvų gamos informacija ir skaisčio informacija;
dekodavimo stadiją (S53, S103), kurios metu dekoduojami koduoti duomenys, ištraukti ištraukimo stadijoje (S52, S102, S108), ir generuojamas vaizdas; ir
reguliavimo stadiją (S59, S109), kurios metu reguliuojamas dekodavimo stadijoje (S53, S103) sugeneruoto vaizdo dinaminis diapazonas, remiantis ištraukimo stadijoje ištraukta skaisčio informacija.

4. Kodavimo įrenginys (10), apimantis:
kodavimo įtaisą (12), kuris koduoja vaizdą ir generuoja koduotus duomenis;
nustatymo įtaisą (11, 72), kuris nustato skaisčio informaciją, nurodančią etaloninio ekrano baltos spalvos lygio skaisčio nustatymą, naudojamą kuriant vaizdą, ir etaloninio ekrano juodos spalvos lygio skaisčio nustatymą, naudojamą kuriant vaizdą, kur etaloninio ekrano baltos spalvos lygio skaisčio nustatymas ir etaloninio ekrano juodos spalvos lygio skaisčio nustatymas rodo rodymo įtaiso, kuris rodo vaizdą vaizdo kūrimo metu, baltos ir juodos spalvos lygio skaistį; ir
perdavimo įtaisą (13), kuris perduoda koduotą srautą, įskaitant koduotus duomenis, kuriuos generuoja kodavimo įtaisas (12), spalvų gamos informaciją, nurodančią vaizdo spalvų gamą, ir skaisčio informaciją, kurią generuoja nustatymo įtaisas (11, 72).

5. Kodavimo įrenginys pagal 4 punktą, kuriame etaloninio ekrano baltos spalvos lygio skaisčio nustatymas ir etaloninio ekrano juodos spalvos lygio skaisčio nustatymas yra išreiškiami kandelomis kvadratiniame metre.

6. Kodavimo būdas, apimantis:
kodavimo stadiją (S17, S85), kurios metu koduojamas vaizdas ir generuojami koduoti duomenys;
nustatymo stadiją (S16, S84), kurios metu nustatoma skaisčio informacija, nurodanti etaloninio ekrano baltos spalvos lygio skaisčio nustatymą, naudojamą kuriant vaizdą, ir etaloninio ekrano juodos spalvos lygio skaisčio nustatymą, naudojamą kuriant vaizdą, kur etaloninio ekrano baltos spalvos lygio skaisčio nustatymas ir etaloninio ekrano juodos spalvos lygio skaisčio nustatymas rodo rodymo įtaiso, kuris rodo vaizdą vaizdo kūrimo metu, baltos ir juodos spalvos lygio skaistį; ir
perdavimo stadiją (S19, S87), kurios metu perduodamas koduotas srautas, įskaitant koduotus duomenis, sugeneruotus kodavimo stadijoje (S17, S85), spalvų gamos informaciją, nurodančią vaizdo spalvų gamą, ir skaisčio informaciją, sugeneruotą nustatymo stadijoje (S16, S84).

7. Įrašo laikmena, kurioje įrašytas koduotas srautas, įskaitant koduotus vaizdo duomenis, spalvų gamos informaciją, nurodančią vaizdo spalvų gamą, ir skaisčio informaciją, nurodančią etaloninio ekrano baltos spalvos lygio skaisčio nustatymą, naudojamą kuriant vaizdą, ir etaloninio ekrano juodos spalvos lygio skaisčio nustatymą, naudojamą kuriant vaizdą, kur etaloninio ekrano baltos spalvos lygio skaisčio nustatymas ir etaloninio ekrano juodos spalvos lygio skaisčio nustatymas rodo rodymo įtaiso, kuris rodo vaizdą vaizdo kūrimo metu, baltos ir juodos spalvos lygio skaistį.

8. Įrašo laikmena pagal 7 punktą, kurioje etaloninio ekrano baltos spalvos lygio skaisčio nustatymas ir etaloninio ekrano juodos spalvos lygio skaisčio nustatymas yra išreiškiami kandelomis kvadratiniame metre.

---

(51) Int. Cl. ***H04N 19/70*** (2014.01)
H04N 19/105 (2014.01)
H04N 19/82 (2014.01)
H04N 19/174 (2014.01)
H04N 19/172 (2014.01)
(11) **4075805**
(13) T
(96) 20897864.3
(96) 2020-12-10
(97) 2022-10-19
(97) 2026-02-04
(86) PCT/KR2020/018067
(86) 2020-12-10
(87) WO 2021/118262
(87) 2021-06-17
(30) 201962947532 P, 2019-12-12, US
(72) HENDRY, Hendry, KR
KIM, Seunghwan, KR

(73) LG Electronics Inc., SEOUL 07336, KR

(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Vaizdo informacijos, taikomos kadro lygmeniu arba sluoksnio lygmeniu, perdavimo būdas ir įtaisas
Apibrėžties punktai: 4, brėžiniai: 12.

(57) 1. Vaizdo dekodavimo būdas, skirtas universaliajam vaizdo kodavimui (Versatile Video Coding, VVC), įgyvendinamas dekodavimo aparatu, kur būdas apima:
gauti indikacijos informaciją, nurodančią, ar bent vienas einamojo bloko įrankis taikomas kadro lygmeniu, ar bent vienas einamojo bloko įrankis taikomas sluoksnio lygmeniu;
remiantis indikacijos informacija – nustatymą, kurioje antraštėje – kadro antraštėje ar sluoksnio antraštėje – yra su bent vienu įrankiu susijusi informacija;
remiantis nustatymo rezultatu – informacijos, susijusios su bent vienu įrankiu iš kadro antraštės arba pjūvio antraštės, analizę; ir
einamojo bloko dekodavimą remiantis informacija, susijusia su bent vienu įrankiu,
kur indikacijos informacija įtraukta į kadro parametrų rinkinį (Picture Parameter Set, PPS),
kur kadro antraštėje yra informacija, bendrai taikoma visiems kadro sluoksniams,
kur PPS apima informaciją, bendrai taikomą vienam ar keliems kadrams,
kur indikacijos informacija nurodo, ar bent vienas einamojo bloko įrankis apima pirmąją žymę, antrąją žymę ir trečiąją žymę,
jei pirmoji žymė lygi 1, vadinasi, kadro antraštėje yra informacija, susijusi su etaloninių kadrų sąrašo perdavimu; jei pirmoji žymė lygi 0, vadinasi, sluoksnio antraštėje yra informacija, susijusi su etaloninių kadro sąrašo perdavimu,
jei antroji žymė lygi 1, vadinasi, kadro antraštėje yra informacija, susijusi su adaptacinio ėminių poslinkio (Sample Adaptive Offset, SAO) procedūra; jei antroji žymė lygi 0, vadinasi, sluoksnio antraštėje yra informacija, susijusi su SAO procedūra,
jei trečioji žymė lygi 1, vadinasi, kadro antraštėje yra informacija, susijusi su adaptacinio kilpinio filtro (Adaptive Loop Filter, ALF) procedūra; jei trečioji žymė lygi 0, vadinasi, sluoksnio antraštėje yra informacija, susijusi su ALF procedūra, ir
kur pirmoji, antroji ir trečioji žymės yra atitinkamai analizuojamos iš PPS, bet nėra analizuojamos iš sekos parametrų rinkinio (Sequence Parameter Set, SPS).

2. Vaizdo kodavimo būdas, skirtas universaliajam vaizdo kodavimui (VVC), įgyvendinamas kodavimo aparatu, kur būdas apima:
generavimą indikacijos informacijos, kuria nurodoma, ar bent vienas einamojo bloko įrankis turi būti taikomas kadro lygmeniu, ar bent vienas einamojo bloko įrankis turi būti taikomas sluoksnio lygmeniu;
generavimą informacijos, susijusios su bent vienu įrankiu, ir
kodavimą vaizdo informacijos, įskaitant indikacijos informaciją ir informaciją, susijusią su bent vienu įrankiu,
kur indikacijos informacija nurodo, kurioje antraštėje – kadro antraštėje ar sluoksnio antraštėje – yra su bent vienu įrankiu susijusi informacija,
kur indikacijos informacija įtraukta į kadro parametrų rinkinį (PPS),
kur kadro antraštėje yra informacija, bendrai taikoma visiems kadro sluoksniams,
kur PPS apima informaciją, bendrai taikomą vienam ar keliems kadrams,
kur indikacijos informacija nurodo, ar bent vienas einamojo bloko įrankis apima pirmąją žymę, antrąją žymę ir trečiąją žymę,
jei pirmoji žymė lygi 1, vadinasi, kadro antraštėje yra informacija, susijusi su etaloninių kadrų sąrašo perdavimu; jei pirmoji žymė lygi 0, vadinasi, sluoksnio antraštėje yra informacija, susijusi su etaloninių kadro sąrašo perdavimu,
jei antroji žymė lygi 1, vadinasi, kadro antraštėje yra informacija, susijusi adaptacinio ėminių poslinkio (SAO) procedūra; jei antroji žymė lygi 0, vadinasi, sluoksnio antraštėje yra informacija, susijusi su SAO procedūra,
jei trečioji žymė lygi 1, vadinasi, kadro antraštėje yra informacija, susijusi adaptacinio kilpinio filtro (ALF) procedūra; jei trečioji žymė lygi 0, vadinasi, sluoksnio antraštėje yra informacija, susijusi su ALF procedūra, ir
kur pirmoji, antroji ir trečioji žymės yra atitinkamai perduodamos per PPS, bet nėra perduodamos per sekos parametrų rinkinį (SPS).

3. Išliekamoji kompiuterio skaitoma laikmena, kurioje įrašyta būdu pagal 2 punktą sugeneruota užkoduota vaizdo informacija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad užkoduota vaizdo informacija PPS, bet ne SPS, apima pagal 2 punktą sugeneruotą indikacijos informaciją, įskaitant 2 punkte apibrėžtas pirmą, antrą ir trečią žymes.

4. Universaliojo vaizdo kodavimo (VVC) vaizdo duomenų perdavimo būdas, apimantis:
vaizdo kodavimą būdu pagal 2 punktą, tuo pačiu generuojant vaizdo bitų srautą, ir
duomenų, apimančių bitų srautą, perdavimą.

Patento perdavimas pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 42 straipsnį

(11) **2220015**
(51) Int. Cl. ***C09K 5/04*** (2006.01)
C08J 9/14 (2006.01)
(13) T
(54) Į azeotropą panašios 1,1,2,3,3-pentafluorpropeno kompozicijos
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data
(73) Solstice Advanced Materials US, Inc., 115 Tabor Road, 07950 Morris Plains, NJ, US
2026-03-05

---

(11) **2546224**
(51) Int. Cl. ***C07C 17/087*** (2006.01)
C07C 21/18 (2006.01)
(13) T
(54) Fluorintų organinių junginių gamybos būdas
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data
(73) Solstice Advanced Materials US, Inc., 115 Tabor Road, 07950 Morris Plains, NJ, US
2026-03-05

---

(11) **2773605**
(51) Int. Cl. ***C07C 17/20*** (2006.01)
C07C 17/25 (2006.01)
C07C 17/087 (2006.01)
C07C 19/10 (2006.01)
C07C 21/18 (2006.01)
B01J 23/26 (2006.01)
B01J 27/128 (2006.01)
B01J 37/26 (2006.01)
(13) T
(54) 2,3,3,3-tetrafluorpropeno gamybos būdas
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data
(73) Solstice Advanced Materials US, Inc., 115 Tabor Road, 07950 Morris Plains, NJ, US
2026-03-05

---

(11) **2814897**
(51) Int. Cl. ***C09K 5/04*** (2006.01)
(13) T
(54) Šilumos perdavimo kompozicijos ir būdai
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data
(73) Solstice Advanced Materials US, Inc., 115 Tabor Road, 07950 Morris Plains, NJ, US
2026-03-05

---

(11) **2817277**
(51) Int. Cl. ***C07C 19/01*** (2006.01)
C01B 7/19 (2006.01)
C09K 3/00 (2006.01)
(13) T
(54) 1,1,1,3,3-Pentachloropropano ir vandenilio fluorido azeotropiniai junginiai
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data
(73) Solstice Advanced Materials US, Inc., 115 Tabor Road, 07950 Morris Plains, NJ, US
2026-03-05

---

(11) **3026092**
(51) Int. Cl. ***C09K 5/04*** (2006.01)
(13) T
(54) Šilumos pernešimo kompozicijos panaudojimas žemų temperatūrų šaldymo sistemoje
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data
(73) Solstice Advanced Materials US, Inc., 115 Tabor Road, 07950 Morris Plains, NJ, US
2026-03-05

---

(11) **3143028**
(51) Int. Cl. ***C07D 499/87*** (2006.01)
(13) T
(54) Penamų gavimo būdas
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data
(73) Orchid Pharma Limited, Plot Nos. 121-128, 128A-133, 138-151, 159-164, SIDCO Industrial Estate, Alathur Chengalpattu District, 603110 Tamil Nadu, IN
2026-03-05

---

(11) **3231806**
(51) Int. Cl. ***C07D 499/87*** (2006.01)
(13) T
(54) Penamų gavimo būdai
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data
(73) Orchid Pharma Limited, Plot Nos. 121-128, 128A-133, 138-151, 159-164, SIDCO Industrial Estate, Alathur Chengalpattu District, 603110 Tamil Nadu, IN
2026-03-05

---

(11) **3336073**
(51) Int. Cl. ***C07C 17/087*** (2006.01)
C07C 21/19 (2006.01)
C09K 5/00 (2006.01)
(13) T
(54) Fluorintų organinių junginių gamybos būdas
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data
(73) Solstice Advanced Materials US, Inc., 115 Tabor Road, 07950 Morris Plains, NJ, US
2026-03-05

---

(11) **3336074**
(51) Int. Cl. ***C07C 17/087*** (2006.01)
C07C 17/04 (2006.01)
C07C 17/21 (2006.01)
C07C 17/25 (2006.01)
C07C 19/10 (2006.01)
C07C 21/18 (2006.01)
C07C 17/06 (2006.01)
C07C 17/20 (2006.01)
(13) T
(54) Fluorintų organinių junginių gamybos būdas
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data
(73) Solstice Advanced Materials US, Inc., 115 Tabor Road, 07950 Morris Plains, NJ, US
2026-03-05

---

(11) **3394547**
(51) Int. Cl. ***F28D 9/00*** (2006.01)
(13) T
(54) Šilumokaitis

Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data

(73) Zehnder Group International AG, Moortalstrasse 1, 5722 Gränichen, CH
2026-02-26

---

(11) **3452760**

(51) Int. Cl. ***F24F 3/147*** (2006.01)
F24F 12/00 (2006.01)
F24F 13/18 (2006.01)

(13) T

(54) Rekuperatorius energijos mainams tarp dviejų oro srautų
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data

(73) Zehnder Group International AG, Moortalstrasse 1, 5722 Gränichen, CH
2026-02-26

---

(11) **3473691**

(51) Int. Cl. ***C09K 5/04*** (2006.01)

(13) T

(54) Kompozicijos, turinčios difluorometano ir fluoru pakeistų olefinų
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data

(73) Solstice Advanced Materials US, Inc., 115 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950, US
2026-03-05

---

(11) **3551954**

(51) Int. Cl. ***F28D 9/00*** (2006.01)
F28F 3/04 (2006.01)
F28D 21/00 (2006.01)

(13) T

(54) Rekuperatorius
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data

(73) Zehnder Group International AG, Moortalstrasse 1, 5722 Gränichen, CH
2026-02-26

---

(11) **3568655**

(51) Int. Cl. ***F28D 21/00*** (2006.01)
F28D 9/00 (2006.01)
F28F 3/10 (2006.01)
F28F 9/00 (2006.01)

(13) T

(54) Rekuperatorius
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data

(73) Zehnder Group International AG, Moortalstrasse 1, 5722 Gränichen, CH
2026-02-26

---

(11) **3569595**

(51) Int. Cl. ***C07D 251/62*** (2006.01)
B01D 43/00 (2006.01)
B01D 21/26 (2006.01)
B04B 1/00 (2006.01)

(13) T

(54) Įtaisas melamino kristalams atskirti melamino gamybos iš karbamido proceso metu
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data

(73) Eurotecnica Contractors and Engineers S.p.A., Via R. Bracco, 6, 20159 Milan, IT
2026-03-04

Europos patento pakeitimai, paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 71 ir 79 straipsnius

(11) **2220015**

(51) Int. Cl. ***C09K 5/04*** (2006.01)
C08J 9/14 (2006.01)

(13) **T**

(54) Į azeotropą panašios 1,1,2,3,3-pentafluorpropeno kompozicijos

(46) 2017-11-10

(74) Reda ŽABOLIENĖ, METIDA, Verslo centras "VERTAS", Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
Buvusio patentinio patikėtinio / atstovo vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Liudmila GERASIMOVIČ, Į "Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis", Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
2026-03-05

---

(11) **2883541**

(51) Int. Cl. ***A61K 31/205*** (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61L 15/28 (2006.01)
A61L 15/44 (2006.01)

(13) **T**

(54) Kompozicija, apimanti hialurono rūgštį, skirta vietiniam naudojimui

(46) 2017-01-25

(73) Welcare Research S.r.l. Società Benefit, Via San Giovanni sul Muro 18, 20121 Milano (MI), IT
Ankstesnis savininko pavadinimas / vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Welcare Research S.r.l., Via San Giovanni sul Muro 18, 20121 Milano (MI), IT
2026-03-03

---

(11) **2986623**

(51) Int. Cl. ***C07J 43/00*** (2006.01)
C07J 3/00 (2006.01)
C07J 7/00 (2006.01)
C07J 15/00 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07J 1/00 (2006.01)
C07J 13/00 (2006.01)
C07J 21/00 (2006.01)
C07J 31/00 (2006.01)
C07J 5/00 (2006.01)

(13) **T**

(54) 19-nor C3,3-dipakeistieji C21-N-pirazolilo steroidai ir jų panaudojimo būdai

(46) 2019-02-25

(73) Sage Therapeutics, LLC, 9715 Key West Avenue, Rockville, Maryland 20850, US
Ankstesnis savininko pavadinimas / vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Sage Therapeutics, Inc., 215 First Street, Cambridge, MA 02142, US
2026-03-05

---

(11) **3149252**

(51) Int. Cl. ***E03F 1/00*** (2006.01)

(13) **T**

(54) Vakuuminės nuotekų šalinimo sistemos valdiklis
(46) 2021-05-25
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras "Dvyniai", LT-03163 Vilnius, LT
Buvusio patentinio patikėtinio / atstovo vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Aušra PAKĖNIENĖ, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras "Dvyniai", LT-03163 Vilnius, LT
2026-03-12

---

(11) **3251675**
(51) Int. Cl. ***C07D 473/08*** (2006.01)
C07D 473/06 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 13/04 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
(13) **T**
(54) Šlapimo rūgšties (kaupimosi) arba podagros ligos prevencija arba gydymas
(46) 2021-07-12
(73) Shanton Pharma Pte. Ltd., 168 Robinson Road, # 13-05 Capital Tower, Singapore 068912, SG
Ankstesnis savininko pavadinimas / vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Shanton Pharma Pte. Ltd., 80 Robinson Road 02-00, Singapore 068898, SG
2026-03-06

Europos patentai,
pripažinti negaliojančiais
pagal Lietuvos Respublikos
patentų įstatymo 71 ir 79 straipsnius

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3343781	2026-03-02
3361874	2026-02-10
3453387	2026-02-27
3575792	2026-02-18
3725426	2025-12-02

Europos patentai,
kurių galiojimas pasibaigęs
pagal Lietuvos Respublikos
patentų įstatymo 36 straipsnį

(11) EPT paskelbimo numeris	Galiojimo baigties data
1701150	2026-03-09
1832437	2026-03-10
1856050	2026-03-09
1858186	2026-03-10
1858481	2026-03-09
1858864	2026-03-14
1858878	2026-03-14
1859599	2026-03-14
1861073	2026-03-06
1863458	2026-03-06
1863818	2026-03-14
1883698	2026-03-02
2620450	2026-03-02
3255115	2026-03-03
3255116	2026-03-03
3260516	2026-03-03
3378919	2026-03-03

Europos patentų galiojimo Lietuvos Respublikoje panaikinimas pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 81 straipsnį

(11) EPT paskelbimo numeris	Panaikinimo data
1917923	2025-08-25
1932104	2025-08-28
1934236	2025-09-01
2056953	2025-08-20
2061630	2025-09-05
2187742	2025-08-22
2264043	2025-09-01
2324002	2025-08-21
2339921	2025-08-24
2342205	2025-08-26
2343436	2025-08-20
2470228	2025-08-27
2477628	2025-09-02
2708654	2025-08-26
2748149	2025-08-21
2748318	2025-08-23
2753364	2025-09-04
2845598	2025-08-21
2887944	2025-08-21
2890673	2025-08-30
2890717	2025-08-30
2890785	2025-08-28
2892374	2025-08-28
2944693	2025-08-23
2990195	2025-08-26
3035885	2025-08-19
3035886	2025-08-19
3115161	2025-08-28
3192129	2025-08-31
3201160	2025-08-27
3206686	2025-08-20

(11) EPT paskelbimo numeris	Panaikinimo data
3251700	2025-09-04
3290061	2025-08-27
3299249	2025-09-05
3341368	2025-08-25
3420054	2025-08-24
3488852	2025-08-22
3504445	2025-08-23
3512833	2025-09-06
3594340	2025-08-23
3623027	2025-09-04
3632373	2025-08-19
3656869	2025-08-26
3733004	2025-08-26
3811797	2025-08-26
3811800	2025-08-24
3843566	2025-08-30
3846617	2025-09-03
3846627	2025-09-06
3847087	2025-08-26
3949971	2025-08-20
3981679	2025-08-31

Paraiškos papildomos apsaugos liudijimui gauti, paskelbtos pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 37 straipsnį

(68) **3902547**
(21) PA 2026 508
(22) 2026-03-03
(71) Deciphera Pharmaceuticals, LLC, 200 Smith Street, Waltham, MA 02451, US
(54) CSF1R inhibitoriai, skirti panaudoti vėžio gydymui
(93) EU/1/25/1968, 2025-09-17
(95) Vimseltinibas, pasirinktinai farmaciniu požiūriu priimtinos druskos pavidalu

---

(68) **3334454**
(21) PA 2026 509
(22) 2026-03-04
(71) Zoetis Services LLC, 10 Sylvan Way, Parsippany, NJ 07054, US
The University of Melbourne, 205-211 Grattan Street, Carlton, Victoria 3053, AU
(54) Mycoplasma bovis kompozicijos
(92) FR/V/6559100 6/2023, 2023-05-03
(95) Mycoplasma bovis

---

(68) **3019483**
(21) PA 2026 510
(22) 2026-03-05
(71) Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, FR
(54) Terapiniu požiūriu aktyvūs junginiai ir jų panaudojimo būdai
(93) EU/1/25/1912, 2025-09-17
(95) Vorasidenibas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba hidratas

---

(68) **2986623**
(21) PA 2026 511
(22) 2026-03-12
(71) Sage Therapeutics, LLC, 9715 Key West Avenue, Rockville, Maryland 20850, US
(54) 19-nor C3,3-dipakeistieji C21-N-pirazolilo steroidai ir jų panaudojimo būdai
(93) EU/1/25/1977, 2025-09-17
(95) Zuranolono

Papildomos apsaugos liudijimai, paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 37 straipsnį

(11) **C 1506193**
(94) 2028-10-26
(21) PA 2014 018
(22) 2014-04-04
(68) 1506193
(93) EU/1/13/907/001 - EU/1/13/907/015, 2014-03-27
(95) Riociguatum
(24) 2023-04-26
(73) Adverio Pharma GmbH, Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, DE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Karbamatu pakeistieji pirazolopiridinai
Prašymo pratęsti papildomos apsaugos liudijimo galiojimo terminą padavimo data
2026-02-03
Papildomos apsaugos liudijimo galiojimo termino pratęsimo data
2028-10-26

Papildomos apsaugos liudijimai, panaikinti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 37 straipsnį

(11) Papildomos apsaugos liudijimo numeris	Panaikinimo data
C 1663240-3	2025-09-04

SISTEMINĖ EUROPOS PATENTŲ RODYKLĖ

(51)	(11)
A01K 67/027	3498730
A01K 67/0276	3498730
A01K 67/0278	3498730
A01K2207/15	3498730
A01K2217/15	3498730
A01K2217/072	3498730
A01K2217/075	3498730
A01K2227/105	3498730
A01K2267/0387	3498730
A01N 1/143	3614836
A01N 1/143	3614836
A21C 11/16	4520173
A21C 11/163	4520173
A21D 13/11	4520173
A21D 13/11	4520173
A21D 13/13	4520173
A21D 13/13	4520173
A21D 8/06	4520173
A21D 8/06	4520173
A23G 3/02	4520173
A23G 3/0242	4520173
A23P 30/20	4520173
A23P 30/20	4520173
A23P 30/25	4520173
A23P 30/25	4520173
A24D 3/06	4346458
A24D 3/14	4346458
A24D 3/14	4346458
A24D 3/048	4346458
A24D 3/061	4346458
A61J 3/00	3930682
A61J 3/00	3930682
A61K 103/30	4541381
A61K 127/00	4205732

(51)	(11)
A61K 31/00	4205732
A61K 31/00	4308114
A61K 31/00	4308114
A61K 31/05	4205732
A61K 31/05	4205732
A61K 31/27	4236932
A61K 31/27	4236932
A61K 31/40	3750536
A61K 31/40	3750536
A61K 31/43	3843723
A61K 31/43	3843723
A61K 31/45	4587429
A61K 31/047	3930682
A61K 31/047	3930682
A61K 31/137	4337169
A61K 31/165	4615820
A61K 31/165	4236932
A61K 31/197	3946260
A61K 31/197	3946260
A61K 31/202	3750536
A61K 31/202	3750536
A61K 31/232	3750536
A61K 31/232	3750536
A61K 31/366	3750536
A61K 31/366	3750536
A61K 31/405	4308114
A61K 31/405	4308114
A61K 31/439	4236932
A61K 31/443	4346818
A61K 31/443	4346818
A61K 31/445	4327869
A61K 31/445	4327869
A61K 31/445	4324522
A61K 31/445	4324522

(51)	(11)
A61K 31/451	4308114
A61K 31/451	4308114
A61K 31/498	4236932
A61K 31/498	4236932
A61K 31/501	4218804
A61K 31/505	3972960
A61K 31/505	3750536
A61K 31/505	3750536
A61K 31/513	3919048
A61K 31/513	3919048
A61K 31/517	3919048
A61K 31/519	4464321
A61K 31/519	3919048
A61K 31/519	3919048
A61K 31/519	4081521
A61K 31/541	4121058
A61K 31/541	4121058
A61K 31/575	4218804
A61K 31/658	4205732
A61K 31/4152	4222150
A61K 31/4164	4236932
A61K 31/4184	4225739
A61K 31/4184	3843723
A61K 31/4184	3843723
A61K 31/4375	4013412
A61K 31/4375	4013412
A61K 31/4458	4337169
A61K 31/4458	4337169
A61K 31/4745	3919048
A61K 31/4745	3919048
A61K 31/4965	4222150
A61K 31/7048	3883647
A61K 31/7048	3843723
A61K 31/7048	3843723
A61K 31/7125	4218804
A61K 36/60	4205732

(51)	(11)
A61K 38/00	3966226
A61K 38/00	3966226
A61K 38/17	3762015
A61K 38/1793	3762015
A61K 39/00	4218804
A61K 39/00	3873512
A61K 39/00	4308114
A61K 39/395	3762015
A61K 39/395	3873512
A61K 39/3955	4218804
A61K 40/11	3334765
A61K 40/31	3334765
A61K 40/4211	3334765
A61K 40/4215	3334765
A61K 40/4221	3334765
A61K 40/4222	3334765
A61K 45/06	4464321
A61K 45/06	4218804
A61K 45/06	3919048
A61K 45/06	3919048
A61K 45/06	4308114
A61K 45/06	4308114
A61K 45/06	3750536
A61K 45/06	3750536
A61K 45/06	4013412
A61K 45/06	4013412
A61K 47/12	3946260
A61K 47/12	3946260
A61K 47/12	4541381
A61K 47/12	4541381
A61K 47/22	3946260
A61K 47/22	3946260
A61K 47/22	4541381
A61K 47/22	4541381
A61K 47/38	4236932
A61K 47/38	4236932

(51)	(11)
A61K 47/6849	3873512
A61K 47/6851	3873512
A61K 47/6857	3873512
A61K 47/68033	3873512
A61K 47/68035	3873512
A61K 51/08	4541381
A61K 51/12	4541381
A61K 51/083	4541381
A61K 51/088	4541381
A61K 51/121	4541381
A61K 9/00	3946260
A61K 9/00	3843723
A61K 9/00	4236932
A61K 9/00	3919048
A61K 9/00	4541381
A61K 9/00	3930682
A61K 9/08	3946260
A61K 9/08	3946260
A61K 9/08	4541381
A61K 9/08	4541381
A61K 9/0019	3919048
A61K 9/0019	4541381
A61K 9/20	3843723
A61K 9/20	4337169
A61K 9/20	4346818
A61K 9/24	4337169
A61K 9/0048	4236932
A61K 9/0056	3946260
A61K 9/0095	3930682
A61K 9/127	3919048
A61K 9/127	3919048
A61K 9/209	4337169
A61K 9/2013	4346818
A61K 9/2018	3843723
A61K 9/2054	3843723
A61K 9/2054	4337169

(51)	(11)
A61K 9/2054	4346818
A61K2039/505	4218804
A61K2039/505	3873512
A61K2239/29	3334765
A61K2239/48	3334765
A61P 1/00	3762015
A61P 1/00	3762015
A61P 1/04	3843723
A61P 1/04	3843723
A61P 1/10	3930682
A61P 1/10	3930682
A61P 1/18	3919048
A61P 1/18	3919048
A61P 13/12	3966226
A61P 13/12	3966226
A61P 13/12	4327869
A61P 13/12	4327869
A61P 13/12	4324522
A61P 13/12	4324522
A61P 21/00	4218804
A61P 21/00	4218804
A61P 23/00	4346818
A61P 23/00	4346818
A61P 25/00	4337169
A61P 25/00	4337169
A61P 25/00	4587429
A61P 25/00	4587429
A61P 25/02	4346818
A61P 25/02	4346818
A61P 25/14	4337169
A61P 25/14	4337169
A61P 25/16	4205732
A61P 25/16	4205732
A61P 25/18	4615820
A61P 25/18	4615820
A61P 25/22	3946260

(51)	(11)
A61P 25/22	3946260
A61P 25/28	4205732
A61P 25/28	4205732
A61P 29/00	4346818
A61P 29/00	4346818
A61P 3/10	4225739
A61P 3/10	4225739
A61P 31/00	3529269
A61P 31/04	3883647
A61P 31/04	3883647
A61P 31/04	3843723
A61P 31/04	3843723
A61P 31/04	4121058
A61P 31/04	4121058
A61P 31/06	4121058
A61P 31/06	4121058
A61P 35/00	3334765
A61P 35/00	3334765
A61P 35/00	3972960
A61P 35/00	4222150
A61P 35/00	4222150
A61P 35/00	3919048
A61P 35/00	3919048
A61P 35/00	3873512
A61P 35/00	3873512
A61P 35/00	4081521
A61P 35/00	4081521
A61P 35/00	4541381
A61P 35/00	4013412
A61P 35/00	4013412
A61P 35/00	3529269
A61P 35/02	3334765
A61P 35/02	3529269
A61P 37/02	3529269
A61P 37/06	3762015
A61P 37/06	3529269

(51)	(11)
A61P 37/08	4308114
A61P 37/08	4308114
A61P 43/00	3919048
A61P 43/00	3919048
A61P 7/00	3334765
A61P 9/00	4464321
A61P 9/00	4464321
A61P 9/00	3919048
A61P 9/00	3919048
A61P 9/00	3750536
A61P 9/00	3750536
A61P 9/00	3529269
A61P 9/10	3750536
A61P 9/10	3750536
A61P 9/10	3529269
B01F 27/50	4139064
B01F 27/50	4139064
B01F 27/94	4139064
B01F 27/94	4139064
B01F 27/95	4139064
B01F 27/95	4139064
B01F 35/90	4139064
B01F 35/90	4139064
B01J 19/00	4037817
B01J 19/006	4037817
B01J 19/24	4037817
B01J 19/24	4037817
B01J 19/2415	4037817
B01J 3/00	4037817
B01J 3/008	4037817
B01J 4/00	4037817
B01J 4/002	4037817
B01J2208/00212	4037817
B01J2219/00094	4037817
B07B 1/24	4139064
B07B 1/24	4139064

(51)	(11)
B07B 1/26	4139064
B07B 1/26	4139064
B09B 3/40	4139064
B09B 3/40	4139064
B21D 7/02	4337397
B21D 7/02	4337397
B21D 7/12	4337397
B21D 7/12	4337397
B21D 7/14	4337397
B21D 7/14	4337397
B29B 17/02	4139105
B29B 17/02	4139105
B29B 17/02	4139064
B29B 17/02	4139064
B29B 17/04	4139105
B29B 17/04	4139064
B29B 17/04	4139064
B29B2017/046	4139105
B29B2017/0217	4139105
B29B2017/0217	4139064
B29B2017/0424	4139064
B29B2017/0456	4139105
B29K 105/06	4139105
B29K 95/00	4139105
B29K2095/00	4139105
B29K2105/06	4139105
B29L 31/10	4139105
B29L2031/10	4139105
B29L2031/108	4139105
B65D 1/02	3930682
B65D 1/04	3930682
B65D 1/04	3930682
B65D 1/0292	3930682
B65D 21/02	3930682
B65D 21/0237	3930682
B65D 25/54	3930682

(51)	(11)
B65D 25/54	3930682
B65D 30/22	3930682
B65D 31/12	3930682
B65D 75/00	3930682
B65D 75/008	3930682
B65D 75/58	3930682
B65D 75/5877	3930682
B66C 23/20	4345297
B66C 23/32	4345297
B66C 23/32	4345297
B66C 23/207	4345297
C01B 33/158	3953302
C01B 33/159	3953302
C01B 33/159	3953302
C01B 33/1585	3953302
C01P2006/10	3953302
C03C 17/3417	3882672
C03C 17/3452	3882672
C03C2217/734	3882672
C07B2200/13	4615820
C07C 231/22	4615820
C07C 231/22	4615820
C07C 237/06	4615820
C07C 237/06	4615820
C07D 201/00	4121058
C07D 209/46	4587429
C07D 231/20	4222150
C07D 235/26	4225739
C07D 235/26	4225739
C07D 239/47	3972960
C07D 239/47	3972960
C07D 241/20	4222150
C07D 279/00	4121058
C07D 401/04	4587429
C07D 401/04	4587429
C07D 401/14	4222150

(51)	(11)
C07D 401/14	4587429
C07D 401/14	4587429
C07D 403/14	4222150
C07D 405/14	4222150
C07D 405/14	4587429
C07D 405/14	4587429
C07D 409/12	4225739
C07D 409/12	4225739
C07D 409/14	4225739
C07D 409/14	4225739
C07D 409/14	4587429
C07D 409/14	4587429
C07D 413/14	4222150
C07D 417/10	4121058
C07D 417/10	4121058
C07D 417/14	4222150
C07D 471/04	4464321
C07D 471/04	4464321
C07D 471/04	4247813
C07D 471/04	4247813
C07D 471/04	4225739
C07D 471/04	4225739
C07D 471/04	4081521
C07D 471/04	4081521
C07D 487/04	4081521
C07D 487/04	4081521
C07D 491/107	4222150
C07D 491/107	4081521
C07D 491/107	4081521
C07D 498/04	4081521
C07D 498/04	4081521
C07F 7/0836	4222150
C07H 17/08	3883647
C07H 17/08	3883647
C07K 14/54	3762015
C07K 14/435	3334765

(51)	(11)
C07K 14/705	3498730
C07K 14/725	3334765
C07K 14/7051	3334765
C07K 14/70517	3334765
C07K 14/70521	3334765
C07K 14/70535	3498730
C07K 14/70575	3334765
C07K 14/70578	3334765
C07K 14/70596	3334765
C07K 16/00	3529269
C07K 16/00	3529269
C07K 16/18	3873512
C07K 16/22	4218804
C07K 16/22	4218804
C07K 16/24	3762015
C07K 16/28	3334765
C07K 16/28	3873512
C07K 16/28	4308114
C07K 16/30	3334765
C07K 16/30	3334765
C07K 16/30	3873512
C07K 16/241	3529269
C07K 16/244	3762015
C07K 16/2803	3334765
C07K 16/2818	3529269
C07K 16/2878	3334765
C07K 16/2887	3334765
C07K 16/2896	3334765
C07K 16/3061	3334765
C07K 19/00	3334765
C07K 7/08	3966226
C07K 7/08	3966226
C07K2317/22	3334765
C07K2317/24	4218804
C07K2317/24	3873512
C07K2317/24	3529269

(51)	(11)
C07K2317/30	3873512
C07K2317/31	3334765
C07K2317/31	3529269
C07K2317/33	4218804
C07K2317/33	3873512
C07K2317/35	3334765
C07K2317/35	3529269
C07K2317/51	3529269
C07K2317/64	3529269
C07K2317/70	3873512
C07K2317/76	4218804
C07K2317/92	4218804
C07K2317/92	3873512
C07K2317/94	4218804
C07K2317/94	3529269
C07K2317/515	3529269
C07K2317/524	3529269
C07K2317/526	3529269
C07K2317/567	4218804
C07K2317/569	3334765
C07K2319/02	3334765
C07K2319/03	3334765
C07K2319/21	3334765
C07K2319/30	3334765
C07K2319/33	3334765
C10C 3/00	4139105
C10C 3/007	4139105
C10G 1/10	4037817
C10G 1/10	4037817
C12N 15/62	3334765
C12N 15/62	3334765
C12N 15/63	3334765
C12N 5/02	2794857
C12N 5/10	3334765
C12N 5/0636	3334765
C12N 5/0676	2794857

(51)	(11)
C12N 5/0735	2794857
C12N2500/34	2794857
C12N2501/16	2794857
C12N2501/19	2794857
C12N2501/41	2794857
C12N2501/117	2794857
C12N2501/155	2794857
C12N2501/385	2794857
C12N2501/415	2794857
C12N2501/727	2794857
C12N2506/02	2794857
C12N2510/00	3334765
C12Y 302/01022	4327869
C12Y 302/01022	4324522
E01C 19/10	4139105
E01C 19/1004	4139105
E04C 3/34	4345297
E04C 3/34	4345297
E04C 5/08	4345297
E04C 5/08	4345297
E04H 12/08	4345297
E04H 12/12	4345297
E04H 12/16	4345297
E04H 12/085	4345297
E04H 12/342	4345297
F03D 13/10	4345297
F03D 13/10	4345297
F03D 13/20	4345297
F03D 13/205	4345297
F05B2230/60	4345297
F05B2230/61	4345297
F05B2240/912	4345297
G01B 11/00	4337397
G01B 11/005	4337397
G01B 11/25	4337397
G01B 11/2513	4337397

(51)	(11)
G02B 1/113	3882672
G02B 1/113	3882672
G02B 1/115	3882672
G02B 1/115	3882672
G06T 9/00	4199508
H01B 1/023	3762949
H01B 13/02	3762949
H01B 5/10	3762949
H01B 5/102	3762949
H01B 7/18	3762949
H01B 9/00	3762949
H02G 1/02	3762949
H04N 11/04	4199508
H04N 19/59	4199508
H04N 19/59	4199508
H04N 19/70	3783900
H04N 19/70	3783900
H04N 19/70	4075805
H04N 19/70	4075805
H04N 19/82	4075805
H04N 19/82	4075805
H04N 19/85	3783900
H04N 19/85	3783900
H04N 19/105	4075805
H04N 19/109	4199508
H04N 19/117	4199508
H04N 19/117	4199508
H04N 19/119	4199508
H04N 19/157	4199508
H04N 19/172	4075805
H04N 19/172	4075805
H04N 19/174	4075805
H04N 19/174	4075805
H04N 19/176	4199508
H04N 19/186	3783900
H04N 19/186	3783900

(51)	(11)
H04N 19/186	4199508
H04N 19/186	4199508
H04N 19/513	4199508
H04N 19/513	4199508
H04N 19/523	4199508
H04N 19/523	4199508
H04N 19/567	4199508
H04N 19/577	4199508
Y02E 10/72	4345297
Y02E 10/728	4345297
Y02W 30/62	4139105
Y02W 30/62	4139064

NUMERINĖ EUROPOS PATENTŲ RODYKLĖ

(11)	(51)
2794857	C12N 5/0735
2794857	C12N 5/02
2794857	C12N2500/34
2794857	C12N2501/117
2794857	C12N2501/155
2794857	C12N2501/16
2794857	C12N2501/19
2794857	C12N2501/385
2794857	C12N2501/41
2794857	C12N2501/415
2794857	C12N2501/727
2794857	C12N2506/02
2794857	C12N 5/0676
3334765	C07K 19/00
3334765	C07K 14/725
3334765	C07K 16/28
3334765	C07K 16/30
3334765	C12N 15/62
3334765	C12N 15/63
3334765	C12N 5/10
3334765	A61P 35/00
3334765	C07K 16/30
3334765	C07K 14/7051
3334765	C07K 14/70517
3334765	C07K 14/70521
3334765	C07K 14/70575
3334765	C07K 14/70578
3334765	C07K 14/70596
3334765	C07K 16/2896
3334765	C07K2319/02
3334765	C07K2319/03
3334765	C07K2319/21
3334765	C07K2319/30
3334765	C07K 16/2803

(11)	(51)
3334765	C07K 16/2887
3334765	C07K 16/3061
3334765	C07K2317/22
3334765	C07K2317/31
3334765	C07K2317/35
3334765	C07K2317/569
3334765	C07K2319/33
3334765	C12N2510/00
3334765	C07K 16/2878
3334765	C12N 15/62
3334765	A61P 35/00
3334765	A61P 35/02
3334765	A61P 7/00
3334765	C07K 14/435
3334765	A61K2239/48
3334765	A61K2239/29
3334765	C12N 5/0636
3334765	A61K 40/4222
3334765	A61K 40/4221
3334765	A61K 40/4215
3334765	A61K 40/4211
3334765	A61K 40/31
3334765	A61K 40/11
3498730	C07K 14/705
3498730	A01K 67/027
3498730	A01K 67/0276
3498730	A01K2207/15
3498730	A01K2217/072
3498730	A01K2217/075
3498730	A01K2217/15
3498730	A01K2227/105
3498730	A01K2267/0387
3498730	C07K 14/70535
3498730	A01K 67/0278

(11)	(51)
3529269	C07K 16/00
3529269	C07K2317/24
3529269	C07K2317/524
3529269	C07K2317/526
3529269	C07K2317/64
3529269	C07K 16/00
3529269	C07K 16/241
3529269	C07K 16/2818
3529269	C07K2317/31
3529269	C07K2317/35
3529269	C07K2317/51
3529269	C07K2317/515
3529269	C07K2317/94
3529269	A61P 31/00
3529269	A61P 35/00
3529269	A61P 35/02
3529269	A61P 37/02
3529269	A61P 37/06
3529269	A61P 9/00
3529269	A61P 9/10
3614836	A01N 1/143
3614836	A01N 1/143
3750536	A61K 31/232
3750536	A61K 31/366
3750536	A61K 31/40
3750536	A61K 31/505
3750536	A61K 45/06
3750536	A61P 9/10
3750536	A61K 31/202
3750536	A61P 9/00
3750536	A61K 31/232
3750536	A61K 31/40
3750536	A61K 31/505
3750536	A61P 9/10
3750536	A61K 31/366
3750536	A61K 45/06

(11)	(51)
3750536	A61K 31/202
3750536	A61P 9/00
3762015	A61K 38/17
3762015	A61K 39/395
3762015	A61P 1/00
3762015	C07K 14/54
3762015	C07K 16/24
3762015	A61K 38/1793
3762015	A61P 1/00
3762015	A61P 37/06
3762015	C07K 16/244
3762949	H01B 9/00
3762949	H01B 5/10
3762949	H01B 7/18
3762949	H01B 13/02
3762949	H01B 1/023
3762949	H01B 5/102
3762949	H02G 1/02
3783900	H04N 19/70
3783900	H04N 19/85
3783900	H04N 19/186
3783900	H04N 19/70
3783900	H04N 19/85
3783900	H04N 19/186
3843723	A61K 31/4184
3843723	A61K 31/43
3843723	A61K 31/7048
3843723	A61K 9/00
3843723	A61P 31/04
3843723	A61K 9/20
3843723	A61P 1/04
3843723	A61K 31/43
3843723	A61K 31/7048
3843723	A61K 31/4184
3843723	A61P 31/04
3843723	A61P 1/04

(11)	(51)
3843723	A61K 9/2054
3843723	A61K 9/2018
3873512	A61K 39/00
3873512	A61K 39/395
3873512	C07K 16/28
3873512	C07K 16/18
3873512	A61P 35/00
3873512	A61P 35/00
3873512	C07K 16/30
3873512	C07K2317/92
3873512	C07K2317/24
3873512	C07K2317/33
3873512	C07K2317/30
3873512	C07K2317/70
3873512	A61K2039/505
3873512	A61K 47/6849
3873512	A61K 47/6857
3873512	A61K 47/6851
3873512	A61K 47/68033
3873512	A61K 47/68035
3882672	G02B 1/113
3882672	G02B 1/115
3882672	G02B 1/113
3882672	G02B 1/115
3882672	C03C 17/3417
3882672	C03C 17/3452
3882672	C03C2217/734
3883647	A61P 31/04
3883647	A61K 31/7048
3883647	C07H 17/08
3883647	C07H 17/08
3883647	A61P 31/04
3919048	A61K 9/00
3919048	A61K 31/4745
3919048	A61K 31/513
3919048	A61K 31/517
3919048	A61P 35/00
3919048	A61K 9/127
3919048	A61K 31/519
3919048	A61K 45/06
3919048	A61P 1/18
3919048	A61P 9/00
3919048	A61P 43/00
3919048	A61K 31/513
3919048	A61K 9/0019
3919048	A61K 9/127
3919048	A61K 45/06
3919048	A61K 31/519
3919048	A61K 31/4745
3919048	A61P 1/18
3919048	A61P 35/00
3919048	A61P 43/00
3919048	A61P 9/00
3930682	A61K 9/00
3930682	A61K 31/047
3930682	A61P 1/10
3930682	B65D 1/04
3930682	B65D 30/22
3930682	B65D 75/00
3930682	A61J 3/00
3930682	B65D 21/02
3930682	B65D 25/54
3930682	B65D 1/02
3930682	B65D 75/58
3930682	A61K 9/0095
3930682	A61K 31/047
3930682	A61P 1/10
3930682	B65D 75/5877
3930682	B65D 21/0237
3930682	B65D 25/54
3930682	B65D 1/04
3930682	B65D 1/0292

(11)	(51)
3930682	B65D 75/008
3930682	B65D 31/12
3930682	A61J 3/00
3946260	A61K 31/197
3946260	A61K 47/12
3946260	A61K 47/22
3946260	A61P 25/22
3946260	A61K 9/00
3946260	A61K 9/08
3946260	A61K 9/0056
3946260	A61K 9/08
3946260	A61K 47/12
3946260	A61K 47/22
3946260	A61K 31/197
3946260	A61P 25/22
3953302	C01B 33/158
3953302	C01B 33/159
3953302	C01B 33/1585
3953302	C01B 33/159
3953302	C01P2006/10
3966226	C07K 7/08
3966226	A61P 13/12
3966226	A61K 38/00
3966226	C07K 7/08
3966226	A61K 38/00
3966226	A61P 13/12
3972960	C07D 239/47
3972960	A61P 35/00
3972960	A61K 31/505
3972960	C07D 239/47
4013412	A61K 31/4375
4013412	A61K 45/06
4013412	A61P 35/00
4013412	A61K 31/4375
4013412	A61P 35/00
4013412	A61K 45/06

(11)	(51)
4037817	B01J 4/00
4037817	B01J 19/00
4037817	B01J 19/24
4037817	C10G 1/10
4037817	B01J 3/00
4037817	B01J 3/008
4037817	C10G 1/10
4037817	B01J2208/00212
4037817	B01J2219/00094
4037817	B01J 4/002
4037817	B01J 19/2415
4037817	B01J 19/006
4037817	B01J 19/24
4075805	H04N 19/70
4075805	H04N 19/105
4075805	H04N 19/82
4075805	H04N 19/174
4075805	H04N 19/172
4075805	H04N 19/82
4075805	H04N 19/70
4075805	H04N 19/174
4075805	H04N 19/172
4081521	C07D 471/04
4081521	C07D 487/04
4081521	C07D 491/107
4081521	C07D 498/04
4081521	A61P 35/00
4081521	A61K 31/519
4081521	C07D 471/04
4081521	C07D 487/04
4081521	C07D 498/04
4081521	C07D 491/107
4081521	A61P 35/00
4121058	A61K 31/541
4121058	C07D 279/00
4121058	A61P 31/06

(11)	(51)
4121058	A61P 31/04
4121058	C07D 417/10
4121058	C07D 201/00
4121058	A61K 31/541
4121058	A61P 31/06
4121058	A61P 31/04
4121058	C07D 417/10
4139064	B01F 27/50
4139064	B01F 27/94
4139064	B01F 27/95
4139064	B01F 35/90
4139064	B07B 1/24
4139064	B07B 1/26
4139064	B09B 3/40
4139064	B29B 17/02
4139064	B29B 17/04
4139064	B29B2017/0217
4139064	B07B 1/24
4139064	B07B 1/26
4139064	B29B 17/02
4139064	B29B2017/0424
4139064	B29B 17/04
4139064	Y02W 30/62
4139064	B09B 3/40
4139064	B01F 27/50
4139064	B01F 27/94
4139064	B01F 27/95
4139064	B01F 35/90
4139105	B29B 17/02
4139105	C10C 3/00
4139105	E01C 19/10
4139105	B29B 17/04
4139105	B29K 95/00
4139105	B29K 105/06
4139105	B29L 31/10
4139105	B29B2017/0456

(11)	(51)
4139105	B29B2017/046
4139105	B29B 17/02
4139105	B29B2017/0217
4139105	B29K2095/00
4139105	B29K2105/06
4139105	B29L2031/10
4139105	B29L2031/108
4139105	C10C 3/007
4139105	E01C 19/1004
4139105	Y02W 30/62
4199508	H04N 11/04
4199508	H04N 19/176
4199508	H04N 19/119
4199508	H04N 19/109
4199508	H04N 19/157
4199508	H04N 19/577
4199508	H04N 19/513
4199508	G06T 9/00
4199508	H04N 19/117
4199508	H04N 19/186
4199508	H04N 19/523
4199508	H04N 19/59
4199508	H04N 19/513
4199508	H04N 19/117
4199508	H04N 19/186
4199508	H04N 19/523
4199508	H04N 19/567
4199508	H04N 19/59
4205732	A61K 31/05
4205732	A61K 36/60
4205732	A61P 25/28
4205732	A61P 25/16
4205732	A61K 127/00
4205732	A61K 31/00
4205732	A61P 25/28
4205732	A61P 25/16

(11)	(51)
4205732	A61K 31/05
4205732	A61K 31/658
4218804	A61K 39/00
4218804	A61P 21/00
4218804	C07K 16/22
4218804	A61K 39/3955
4218804	A61K 45/06
4218804	A61K 31/501
4218804	A61K 31/575
4218804	A61K 31/7125
4218804	C07K 16/22
4218804	A61K2039/505
4218804	C07K2317/24
4218804	C07K2317/33
4218804	C07K2317/567
4218804	C07K2317/76
4218804	C07K2317/92
4218804	C07K2317/94
4218804	A61P 21/00
4222150	C07D 403/14
4222150	C07D 241/20
4222150	C07D 231/20
4222150	A61K 31/4965
4222150	A61K 31/4152
4222150	A61P 35/00
4222150	A61P 35/00
4222150	C07D 401/14
4222150	C07D 405/14
4222150	C07D 413/14
4222150	C07D 491/107
4222150	C07D 417/14
4222150	C07F 7/0836
4225739	C07D 235/26
4225739	C07D 409/12
4225739	C07D 409/14
4225739	C07D 471/04

(11)	(51)
4225739	A61P 3/10
4225739	A61K 31/4184
4225739	C07D 471/04
4225739	C07D 409/12
4225739	C07D 409/14
4225739	C07D 235/26
4225739	A61P 3/10
4236932	A61K 9/00
4236932	A61K 31/27
4236932	A61K 31/498
4236932	A61K 47/38
4236932	A61K 31/165
4236932	A61K 31/4164
4236932	A61K 31/439
4236932	A61K 31/27
4236932	A61K 31/498
4236932	A61K 9/0048
4236932	A61K 47/38
4247813	C07D 471/04
4247813	C07D 471/04
4308114	A61K 31/405
4308114	A61K 45/06
4308114	A61K 31/00
4308114	A61K 31/451
4308114	A61P 37/08
4308114	C07K 16/28
4308114	A61K 39/00
4308114	A61K 31/405
4308114	A61K 31/451
4308114	A61P 37/08
4308114	A61K 31/00
4308114	A61K 45/06
4324522	A61K 31/445
4324522	A61P 13/12
4324522	A61K 31/445
4324522	A61P 13/12

(11)	(51)
4324522	C12Y 302/01022
4327869	A61K 31/445
4327869	A61P 13/12
4327869	A61K 31/445
4327869	A61P 13/12
4327869	C12Y 302/01022
4337169	A61K 9/24
4337169	A61K 9/20
4337169	A61K 31/137
4337169	A61K 31/4458
4337169	A61P 25/00
4337169	A61P 25/14
4337169	A61K 31/4458
4337169	A61K 9/209
4337169	A61P 25/14
4337169	A61P 25/00
4337169	A61K 9/2054
4337397	B21D 7/12
4337397	B21D 7/14
4337397	G01B 11/00
4337397	G01B 11/25
4337397	B21D 7/02
4337397	B21D 7/12
4337397	B21D 7/14
4337397	B21D 7/02
4337397	G01B 11/005
4337397	G01B 11/2513
4345297	F03D 13/10
4345297	E04C 5/08
4345297	E04C 3/34
4345297	B66C 23/32
4345297	B66C 23/20
4345297	F03D 13/10
4345297	B66C 23/207
4345297	B66C 23/32
4345297	E04H 12/342

(11)	(51)
4345297	E04H 12/08
4345297	E04H 12/12
4345297	F05B2230/61
4345297	F03D 13/20
4345297	E04H 12/16
4345297	F05B2240/912
4345297	E04H 12/085
4345297	F03D 13/205
4345297	F05B2230/60
4345297	E04C 3/34
4345297	E04C 5/08
4345297	Y02E 10/72
4345297	Y02E 10/728
4346458	A24D 3/06
4346458	A24D 3/14
4346458	A24D 3/14
4346458	A24D 3/048
4346458	A24D 3/061
4346818	A61K 31/443
4346818	A61P 23/00
4346818	A61P 25/02
4346818	A61P 29/00
4346818	A61K 9/20
4346818	A61K 9/2054
4346818	A61K 9/2013
4346818	A61K 31/443
4346818	A61P 23/00
4346818	A61P 25/02
4346818	A61P 29/00
4464321	C07D 471/04
4464321	A61P 9/00
4464321	A61K 31/519
4464321	C07D 471/04
4464321	A61P 9/00
4464321	A61K 45/06
4520173	A21C 11/16

(11)	(51)
4520173	A21D 8/06
4520173	A21D 13/11
4520173	A21D 13/13
4520173	A23P 30/20
4520173	A23P 30/25
4520173	A23G 3/02
4520173	A21C 11/163
4520173	A21D 13/11
4520173	A21D 8/06
4520173	A21D 13/13
4520173	A23P 30/25
4520173	A23P 30/20
4520173	A23G 3/0242
4541381	A61K 51/08
4541381	A61P 35/00
4541381	A61K 103/30
4541381	A61K 9/00
4541381	A61K 9/08
4541381	A61K 47/12
4541381	A61K 47/22
4541381	A61K 51/12
4541381	A61K 51/083
4541381	A61K 51/088
4541381	A61K 51/121
4541381	A61K 9/0019
4541381	A61K 9/08
4541381	A61K 47/12
4541381	A61K 47/22
4587429	C07D 401/04
4587429	C07D 401/14
4587429	C07D 405/14
4587429	C07D 409/14
4587429	A61P 25/00
4587429	A61K 31/45
4587429	A61P 25/00
4587429	C07D 401/04

(11)	(51)
4587429	C07D 409/14
4587429	C07D 405/14
4587429	C07D 401/14
4587429	C07D 209/46
4615820	C07C 231/22
4615820	C07C 237/06
4615820	A61K 31/165
4615820	A61P 25/18
4615820	C07B2200/13
4615820	C07C 237/06
4615820	C07C 231/22
4615820	A61P 25/18

TARPTAUTINĖS PATENTŲ KLASIFIKACIJOS SKYRIŲ SĄRAŠAS

A skyrius – Žmogaus poreikių tenkinimas.
B skyrius – Įvairūs technologiniai procesai, transportavimas.
C skyrius – Chemija, metalurgija.
D skyrius – Tekstilė, popierius.
E skyrius – Statyba, kalnakasyba.
F skyrius – Mechanika; apšvietimas; šildymas; ginklai; sprogdinimo darbai.
G skyrius – Fizika.
H skyrius – Elektra.

LIETUVOS RESPUBLIKOS VALSTYBINIO PATENTŲ BIURO
OFICIALUS BIULETENIS
2026 m. Nr. 6, 1 dalis „Išradimai“
Lietuvos Respublikos valstybinis patentų biuras,
Kalvarijų g. 3, LT-09310 Vilnius