ISSN 2029-2309
(online)

Lietuvos
Respublikos
valstybinis
patentų biuras

LIETUVOS RESPUBLIKOS VALSTYBINIO PATENTŲ BIURO OFICIALUS BIULETENIS

2025/21, 2025-11-10

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

IŠRADIMAI / INVENTIONS

Paraiškos / Applications – 2024 013 - 2025 520
Patentai / Patents – 7164 - 7169

21 2025 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) 10
PC9A Patento perleidimas 17
MM9A Panaikinti patentai 18
Vardinė rodyklė 19
Sisteminė rodyklė 21
Numerinė išradimų rodyklė 22
Numerinė paraiškų rodyklė 23
EUROPOS PATENTAI 24
FG4D Paskelbti patentai 24
PC9D Patento perdavimas 161
PD9D, DC9D, TH9A Patento pakeitimai 162
MF9D Išplėtimo pripažinimas negaliojančiu 169
MK9D Baigę galioti patentai 170
MM4D Panaikinti patentai 171
ND9D Papildomos apsaugos liudijimai 172
Sisteminė patentų rodyklė 176
Numerinė patentų rodyklė 184
Klasifikacijos skyriai 192

* 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)
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. (2025.01): **A47K 3/00**
(21) **2025 520**
(13) A
(22) 2025-04-23
(30) W.132118, 2024-04-25, PL
(71) HOLZERNTE sp. z o.o., Niewodnicka 55, Klepacze, 15-635 Białystok, PL
(72) Dariusz WILKIEL, PL
(74) Vytautas GUOBYS, 10, Ateities g. 3-9, LT-08306 Vilnius, LT
(54) Nešiojamas dušas
(57) Nešiojamas mobilusis dušas susideda iš talpinamų į lagaminą (13) rėmo (9), užsegamų užtrauktuku (16) sienų ir lubų (10), padėklo (12), švaraus ir nešvaraus vandens kamerų (12a) ir 12b) ir guminės žarnos su dušo rankena (11). Rėmas (9) pagamintas iš sulankstomų elastingos medžiagos vamzdžių, ant kurių sumontuotos keturios oro kameros, pripildytos suslėgto oro. Švaraus vandens kameroje (12a) sumontuotas vandens siurblys (3), prie kurio prijungta žarna, kurios gale yra dušo rankena (11) su vandens siurblio jungikliu (15), ir vandens šildytuvas (1) su termostatu (2). Nešvaraus vandens kamera (12b) turi nutekėjimo angos (4) kamštį, o abi kameros turi įleidimo ir išleidimo angas (7a) ir (7b). Nauja yra tai, kad švaraus vandens kamera (12a) ir nešvaraus vandens kamera (12b) išdėstytos dušo padėkle (12) viena šalia kitos arba viena po kita.

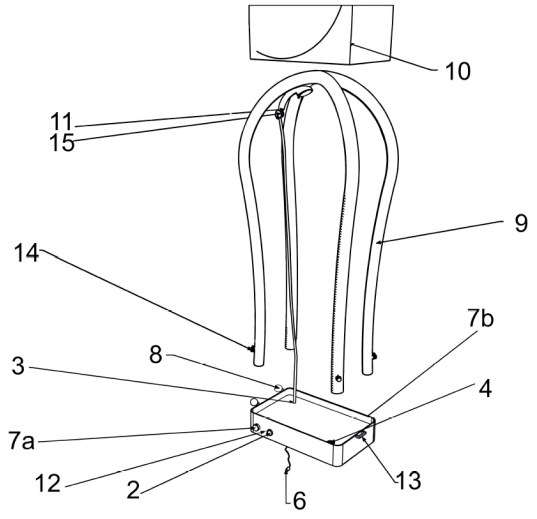


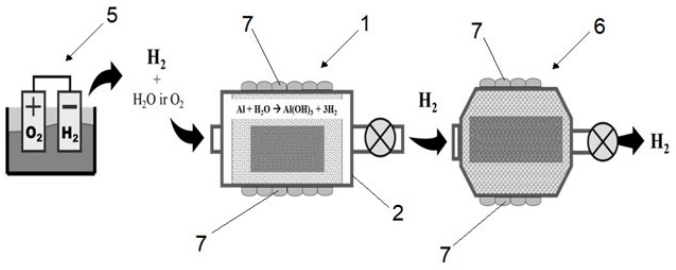
Fig. 1

Apibrėžties punktai: 3, brėžiniai: 10.

---

(51) Int. Cl. (2025.01): **C01B 3/00**
(21) **2024 518**
(13) A
(22) 2024-04-30
(71) Lietuvos energetikos institutas, Breslaujos g. 3, LT-44403 Kaunas, LT
(72) Darius MILČIUS, LT
Šarūnas VARNAGIRIS, LT
Marius URBONAVIČIUS, LT
Ainars KNOKS, LV
(74) Gediminas PRANEVIČIUS, 54, Advokatų profesinė bendrija IP FORMA, Užupio g. 30, LT-01203 Vilnius, LT
(54) Šarminės elektrolizės būdu gauto vandenilio iš vandens nusausinimo ir saugojimo būdas
(57) Išradime aprašytas būdas, skirtas šarminės elektrolizės būdu gauto drėgno vandenilio, turinčio iki 2000 ppm vandens, nusausinimui, naudojant kompleksinius vandens hidrolizės ir vandenilio saugojimo ir kompresavimo procesus, panaudojant metalų hidridus. Vandens hidrolizės metu, vandens garai, esantys

vandenilio dujose, aktyviai reaguoja su aktyvuoto aliuminio ir NaOH mišiniu, skyla į vandenilį ir deguonį. Deguonis ir dalis vandenilio prisijungia prie aktyvuoto aliuminio ir sudaro aliuminio hidroksidą, o likęs vandenilis kartu su bendru vandenilio srautu patenka į metalų hidridų talpą, kur po sąveikos su magnio pagrindo milteliais susiformuoja metalų hidridai, kurie gali išsaugoti vandenilį nuo kelių minučių iki kelių metų be ženklaus vandenilio praradimo. Panaudojant aprašytą būdą, vandenilis nusausinamas nuo 2000 ppm vandens iki ne daugiau nei 5 ppm vandens. Sausas vandenilis gali sėkmingai reaguoti su magnio pagrindo metalais iki 500 ciklų, esant adsorbuoto/desorbuoto vandenilio nuostoliams ne didesniems nei 5 %. Metalų hidridų dekompozicijos metu susidaręs vandenilis yra daugiau nei 99.999 % švarumo ir išsiskiriant sukuria iki 30 bar slėgį. Pramonės procesuose generuojama atliekinė šiluma panaudojama hidrolizės ir metalų hidridų formavimo ir dekompozicijos procesų optimizavimui, taip sukuriant papildomą pridėtinę ekonominę-ekologinę vertę.



1 pav.

Apibrėžties punktai: 4, brėžiniai: 2.

---

(51) Int. Cl. (2025.01): **F24S 23/00**
(21) **2024 013**
(13) A
(22) 2024-05-06
(71) Kęstutis USEVIČIUS, Šeškinės g. 17-17, Vilnius, LT
(72) Kęstutis USEVIČIUS, LT
(54) Šiluminis - elektrinis saulės kolektorius
(57) Šiluminis – elektrinis saulės kolektorius veikia autonominiu savarankišku režimu, naudodamas tik iš aplinkos sugertą energiją: atspindinčios parabolės dėka koncentruodamas šilumą parabolės židinyje, kuriame yra patalpintas šilumą kaupiantis ir ją perduodantis modulis; o viršutinė prietaiso dalis, uždengta hermetiškai dvigubo stiklo paketu; apatinė dalis turi aktyvią, viršutinę saulės panelę, generuojančią ir perduodančią, energiją elektros forma.

Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 12.

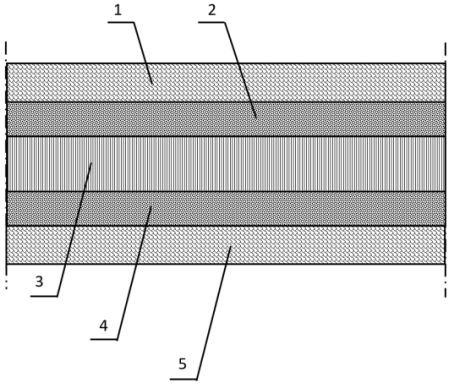
Patentai 7164-7169 paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 28 straipsnį

(51) Int. Cl. (2025.01): **A47C 31/00**
(11) **7165**
(13) B
(21) 2025 506
(22) 2025-02-27
(41) 2025-10-10
(72) Adam JAKUBAS, PL
Ewa LADA-TONDYRA, PL
Adam KASZNICKI, PL
(73) Politechnika Częstochowska, ul. J. H. Dąbrowskiego 69, 42-201 Częstochowa, PL
PPHU TRANS-TEX S.C. KRYSTYNA KASZNICKA, KRZYSZTOF KASZNICKI, ADAM KASZNICKI, ul. 20 Stycznia 72/25, 95-200 Pabianice, PL
(74) Gediminas PRANEVIČIUS, 54, Advokatų profesinė bendrija IP FORMA, Užupio g. 30, LT-01203 Vilnius, LT
(54) Savaime dezinfekuojantis čiužinio kilimėlis

(57) 1. Savaime dezinfekuojantis čiužinio kilimėlis, susidedantis iš audinio sluoksnių, sujungtų tarpusavyje polimeriniais klijais karšto laminavimo būdu, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad susideda iš penkių sluoksnių, kur:
- pirmasis sluoksnis (1) yra nuo 3 iki 6 mm storio perforuotas megztas trikotažinis audinys,
- antrasis sluoksnis (2) yra nuo 3 iki 6 mm storio perforuotas megztas trikotažinis audinys, kuriame yra nuo 0,15 iki 0,25 mm, geriau 0,2 mm skersmens šviesolaidžių su mikrolangeliais, skirtų kilimėlio dezinfekavimui UV spinduliais,
- trečiasis sluoksnis (3) yra nuo 10 iki 14 mm storio perforuotas megztas trikotažinis audinys, sudarytas iš trijų sluoksnių, kurių kiekvienas yra nuo 3 iki 6 mm storio,
- ketvirtasis sluoksnis (4) yra nuo 3 iki 6 mm storio perforuotas megztas trikotažinis audinys, kuriame yra nuo 0,15 iki 0,25 mm, geriau 0,2 mm skersmens šviesolaidžių su mikrolangeliais, skirtų kilimėlio dezinfekavimui UV spinduliais,
- penktasis sluoksnis (5) yra nuo 3 iki 6 mm storio perforuotas megztas trikotažinis audinys.

2. Kilimėlis pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šviesolaidžių pasiskirstymo tankis kilimėlio sluoksniuose (2) ir (4) yra nuo 2 iki 4 vnt/cm ir jie yra išdėstyti lygiagrečiai viena kitam sluoksnių (2) ir (4) audinio eilių kryptį atitinkančia kryptimi, be to, šviesolaidžių galai viename krašte išsikiša nuo 5 iki 8 cm nuo audinio krašto, o kiti šviesolaidžių galai yra audinyje.

3. Kilimėlis pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad perforuotas megztas trikotažinis audinys, sudarantis visus penkis sluoksnius, yra pagamintas iš PES arba 95%PES/5%PMMA akrilo, arba 95%PES/5%SUVT akrilo, arba 95%PES/5%UVT akrilo, kurio eilučių tankis yra nuo 12 iki 16 akių/cm, o stulpelių tankis – nuo 8 iki 12 akių/cm.



1 pav.

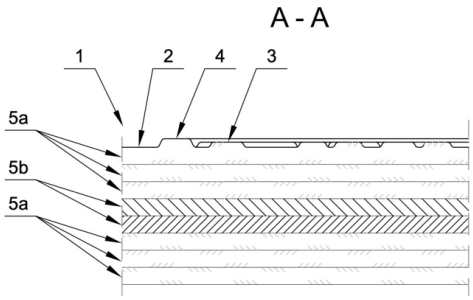
(51) Int. Cl. (2025.01): **B42D 25/00**
(11) **7164**
(13) B
(21) 2024 517
(22) 2024-03-30
(41) 2025-10-10
(72) Jonas JONAITIS, LT
Alicja NIESLUCHOWSKA, PL
Ewa LESZCZYNSKA-AMBROZIEWICZ, PL
Dominykas ASAUSKAS, LT
Pawel STEPIEN, PL
(73) Satoris, UAB, Vėtrungių g. 69, 06304 Vilnius, LT
(74) Gediminas PRANEVIČIUS, 54, Advokatų profesinė bendrija IP FORMA, Užupio g. 30, LT-01203 Vilnius, LT
(54) Saugi duomenų laikmena ir saugios duomenų laikmenos gamybos būdas
(57) 1. Saugi duomenų laikmena, suformuota iš daugybės slėginio terminio formavimo būdu suformuotų lakštų, kurios paviršiuje yra Furjė holograma, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ant duomenų laikmenos (1) paviršiaus (2) esanti holograma yra banguotos struktūros (3), kur atskirų struktūros (3) iškilimų vieta, aukštis ir plotas atitinka Furjė hologramos taškinės grafikos, sugeneruotos, transformuojant paslėptą vaizdą, saugomą kaip pilkos spalvos taškinė grafika, formą, taikant iteracinės Furjė transformacijos algoritmą IFTA, įrašius paslėpto vaizdo pilkąsias vertes kaip IFTA įvesties matricos amplitudes, o po to gautą Furjė hologramą transformuojant į pilkos spalvos taškinę grafiką, įrašant Furjė hologramos fazes kaip proporcingai priskirtus pilkos spalvos atspalvius, kur struktūrai (3) iškilumo aukštis priskiriamas proporcingai pilkos spalvos atspalviams.

2. Saugi duomenų laikmena pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad duomenų laikmeną (1) sudaro pigmentinis pagrindas, pasižymintis padidintu jautrumu lazerio spinduliui.

3. Saugi duomenų laikmena pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad duomenų laikmena (1) pagaminta iš polikarbonato (PC) arba modifikuoto glikoliu polietileno tereftalato (PET G), arba polivinilchlorido (PVC), arba simetriškai koekstruduoto polikarbonato su modifikuotu glikoliu polietileno tereftalatu (PEC) arba poliuretanu (PU).

4. Saugi duomenų laikmena pagal 1, 2 arba 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra bent vienas apsauginis įspaudas (4), esantis ties struktūra (3), kurio aukštis yra didesnis už struktūros (3) aukštį.

5. Saugios duomenų laikmenos pagal 1 punktą gamybos būdas, taikant slėginį terminį formavimą, kai tuo pačiu metu kaitinami ir suslegiami mažiausiai du vienas ant kito sudėti lakštai (5), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad lakštų (5) rietuvė kaitinama ir presuojama įkaitinta matricine plokšte, kurios paviršiuje yra struktūros (3) negatyvas, kur struktūros negatyvas yra banguotas struktūros (3) paviršius, kurio atskirų iškilimų vieta, aukštis ir plotas atitinka neigiamą Furjė hologramos taškinės grafikos, sukurtos, transformuojant paslėptą vaizdą, saugomą kaip taškinė grafika pilkos spalvos skalėje, formą, taikant iteracinės Furjė transformacijos algoritmą IFTA, įrašius paslėpto vaizdo pilkąsias vertes kaip IFTA įvesties 8 matricos amplitudes, o po to gautą Furjė hologramą transformuojant į pilkos spalvos taškinę grafiką, įrašant Furjė hologramos fazes kaip proporcingai priskirtus pilkos spalvos atspalvius, kur struktūrai (3) priskiriamas gylis proporcingai pilkos spalvos atspalviams.



4 pav.

(51) Int. Cl. (2025.01): **C04B 7/04**
(11) **7167**
(13) B
(21) 2024 009
(22) 2024-03-25

(41) 2025-10-10
(72) Dovilė RUBINAITĖ, LT
Raimundas ŠIAUČIŪNAS, LT
Tadas DAMBRAUSKAS, LT
Anatolijus EISINAS, LT
(73) KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS, K. Donelaičio g. 73, 44029 Kaunas, LT
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Pelenų portlandcemenčio kompozicija
(57) 1. Pelenų portlandcemenčio kompozicija, apimanti lakiųjų pelenų ir didelio grynumo kalcio sulfoaliuminato, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pelenų portlandcemenčio kompozicija apima:
● nuo 65 % iki 94 % portlandcemenčio,
● nuo 5,75 % iki 30 % lakiųjų pelenų,
● nuo 0,25 % iki 5 % didelio grynumo neorganinio kalcio sulfoaliuminato priedo.

2. Pelenų portlandcemenčio kompozicija pagal 1 punktą, apimanti:
● nuo 74 % iki 85 % portlandcemenčio,
● nuo 14,75 % iki 25 %, lakiųjų pelenų,
● nuo 0,25 % iki 1 %, didelio grynumo neorganinio kalcio sulfoaliuminato priedo .

3. Pelenų portlandcemenčio kompozicija pagal 1 punktą, apimanti:
● apie 80 % portlandcemenčio,
● apie 19,5 % lakiųjų pelenų,
● apie 0,5 % didelio grynumo neorganinio kalcio sulfoaliuminato priedo.

4. Pelenų portlandcemenčio kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur didelio grynumo neorganinis kalcio sulfoaliuminato priedas apima >97,5 % jelimito, <0,35 % kalcio oksido, <0,2 % anhidrito ir <1,9 % amorfinės fazės.

---

(51) Int. Cl. (2025.01): **C12P 3/00**
(11) **7166**
(13) B
(21) 2024 533
(22) 2024-09-30
(41) 2025-08-25
(30) 20241104893, 2024-05-27, IN
(72) Thomas Miles HASELTON, LT
Mayur PAL, LT
Banwari LAL, IN
Adomas BARANAUSKAS, LT
(73) UAB Baltic Hydrogen, Šilutės pl. 35G-36, LT-94105, Klaipėda, LT
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Vandenilio gamybos iš angliandeniliu turtingų reservuarų būdas ir kompozicija
(57) 1. Vandenilio gamybos iš rezervuaro, kuriame gausu angliavandenilių, kompozicija, apimanti anaerobinės bazinės terpės (ABM) tirpalą su specifinėmis maistinėmis medžiagomis, vitaminais, mikroelementais, aktyviosiomis paviršiaus medžiagomis ir deguonies sugėrikliu, kur minėta kompozicija papildomai apima:
a. 1,0 - 100,0 g/L NH_4Cl;
b. 0,33 g - 33,0 g/L $MgCl_2.6H_2O$;
c. 0,1 - 10,0 g/L $CaCl_2$,$6H_2O$;
d. 0,33 - 33,0 g/L KCl;
e. 0,5 - 50,0 g/L KH_2PO_4;
f. 4,0 - 400 g/L mielių ekstrakto;
g. 0,4 - 40 g/L L-cisteino-HCl.H_20;
h. 0,01 - 1 g/L bent vienos paviršiaus aktyviosios medžiagos; ir
i. 1 ml/L vitaminų ir mikroelementų tirpalo.

2. Kompozicija pagal 1 punktą, kur mikroelementų tirpalas sudarytas iš mikroelementų, įskaitant, tačiau neapsiribojant nitrilotriacto rūgštimi, $MgSO_4$ (magnio sulfatu), $MnSO_4$ (mangano sulfatu), NaCl (natrio chloridu), $FeSO_4$ (geležies sulfatu), $CoCl_2$ (kobalto chloridu), $ZnSO_4$ (cinko sulfatu), $CuSO_4$ (vario sulfatu), AlK $(SO_4)_2$ (aliuminio kalio sulfatu), H_3BO_3 (boro rūgštimi) ir Na_2MoO_4 (natrio molibdatu).

3. Kompozicija pagal 2 punktą, kur galutinė mikroelementų koncentracija tirpale apima:
a. 1,5 - 150,0 mg/L nitrilotriacto rūgšties;

b. 3,0 - 300,0 mg/L $MgSO_4$;
c. 0,5 - 50,0 mg/L $MnSO_4$;
d. 1,0 - 100,0 mg/L NaCl;
e. 0,1 - 10,0 mg/L $FeSO_4$;
f. 0,1 - 10,0 mg/L $CaCl_2$;
g. 0,1 - 10,0 mg/L $CoCl_2$;
h. 0,1 - 10,0 mg/L $ZnSO_4$;
i. 0,01 - 1 mg/L $CuSO_4$;
j. 0,01 - 1 mg/L $AlK(SO_4)_2$;
k. 0,01 - 1 g/L H_3BO_3; ir
l. 0,01 - 1 g/L Na_2MoO_4.

4. Kompozicija pagal 1 punktą, kur vitaminų tirpalas parinktas iš grupės, apimančios biotino, folio rūgšties, piridoksino hidrochlorido, riboflavino, tiamino, nikotino rūgšties, pantoteno rūgšties, vitamino B12, p-aminobenzenkarboksirūgšties ir tioktinės rūgšties.

5. Kompozicija pagal 4 punktą, kur galutinė vitaminų ir maistinių medžiagų, susijusių su vitaminų tirpalu, koncentracija apima;
a. 2.0 - 200 µg/L biotino;
b. 2,0 - 200 mg/L folio rūgšties;
c. 2,0-200 µg/l piridoksino hidrochlorido;
d. 10,0 - 1 µg/L riboflavino;
e. 5,0 - 500 µg/L tiamino;
f. 5,0 - 500 µg/L nikotino rūgšties;
g. 5,0 - 500 µg/L pantoteno rūgšties;
h. 0,1 - 100 µg/L vitamino B12;
i. 5,0–500 µg/l p-aminobenzenkarboksirūgšties, ir
j. 5,0 - 500 µg/L tioktinės rūgšties.

6. Kompozicija pagal 1 punktą, kur kompozicija gali apimti angliavandenių šaltinį, įskaitant ir neapsiribojant, cukraus formomis, pavyzdžiui, gliukoze, sacharoze, fruktoze, ir/arba krakmolais, pavyzdžiui, kukurūzų krakmolu, bulvių krakmolu, lanksčiai, be kita ko, įskaitant alternatyvius anglies šaltinius, tokius kaip pramoninis cukrus arba melasa.

7. Kompozicija pagal 1 punktą, kur aktyvioji paviršiaus medžiaga parinkta iš grupės, apimančios anijonines aktyviąsias paviršiaus medžiagas, katijonines aktyviąsias paviršiaus medžiagas, cviterionines aktyviąsias paviršiaus medžiagas, nejonines aktyviąsias paviršiaus medžiagas ir jų derinius.

8. Kompozicija pagal 1 arba 7 punktą, kur aktyvioji paviršiaus medžiaga, pageidautina yra „Tween 80“.

9. Kompozicija pagal 1 punktą, kur mielių ekstraktas apima įvairius elementus, įskaitant, bet neapsiribojant, aminorūgštimis ir azoto šaltiniais.

10. Kompozicija pagal 1 punktą, papildomai apimanti deguonies sugėriklį anaerobinėms sąlygoms palaikyti, kur minėtas deguonies sugėriklis parinktas iš grupės, be kita ko, apimančios L- 14 cisteiną-HCl-H_2O, natrio sulfitą, eritorbatą, dietilhidroksilaminą (DEHA), hidrochinoną, hidraziną, karbohidrazidą ir metiletilketoksimą (MEKO).

11. Kompozicija pagal 1 arba 10 punktą, kur kompozicijoje naudojamas deguonies sugėriklis yra L-cisteinas-HCl-H_2O.

12. Kompozicija pagal 1 punktą, kur anaerobinės bazinės terpės (ABM) tirpalas pritaikytas palaikyti stabilų pH diapazoną, kuris sąlygoja termofilinių mikroorganizmų augimą ir metabolinį aktyvumą.

13. Kompozicija pagal 12 punktą, kurioje parinkta bent viena maistinė medžiaga, skatinanti mikroorganizmo (mikroorganizmų) augimą rezervuare.

14. Vandenilio gavybos iš rezervuaro, kuriame gausu angliavandenilių, būdas, apimantis šiuos žingsnius:
a) išrenkamas angliavandenilių rezervuaras, apimantis naftos zoną su judriąja vandens faze, kur angliavandenilių rezervuaras turi bent vieną gręžinį, besitęsiantį nuo angliavandenilių rezervuaro paviršiaus iki viršutinės arba apatinės naftos zonos srities;
b) įleidžiama kompozicija, apimanti anaerobinę bazinę terpę (ABM) ir papildomas maistines medžiagas, į bent vieną rezervuaro gręžinį, esant skysčio temperatūrai nuo 60 °C iki mažesnės nei 120 °C ir slėgiui nuo 150 iki 300 barų;

c) gaminamas vandenilį apimantis skystis iš angliavandenilių rezervuaro atidarius angliavandenilių rezervuaro gręžinius, kurie tęsiasi iki rezervuaro naftos zonos viršutinės arba apatinės srities, ir
d) gaminamos vandenilio dujos iš vandenilį apimančio skysčio.

15. Būdas pagal 14 punktą, kur įleidžiamas skystis yra 60–120 °C, pageidautina 70–110 °C temperatūros.

16. Būdas pagal 14 punktą, kur pagal būdą naudojamas skystis įleidžiamas 120–350 barų, pageidautina 150–300 barų slėgio.

17. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur rezervuare yra įdiegtas pH reguliatorius, kuris reguliuoja vandenilį gaminančių mikroorganizmų pH intervale nuo 6,0 iki 8,0.

18. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur įleidžiamas skystis apima bent vieno tipo mikroorganizmą, parinktą iš grupės, be kita ko, apimančios termofilinius mikroorganizmus, *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* ir *Spirochaetes*.

19. Būdas pagal 14 punktą, kur fermentų aktyvumo ir mikrobų populiacijos padidėjimas pasiekiamas, reguliuojant temperatūrą, pH, maistinių medžiagų pasiekiamumą ir pridedant tinkamų augimo stimuliatorių.

20. Būdas pagal 14 punktą, kur į rezervuarą įleisto ABM tirpalo koncentracija optimizuojama, atsižvelgiant į vietinių mikrobų populiacijos savybes ir pageidaujamą vandenilio gamybos greitį.

21. Būdas pagal bet kurį iš 14-19 punktų, kur rezervuaras, kuriame gausu angliavandenilių, yra skysčio, kuriame gausu angliavandenilių, įskaitant, tačiau neapsiribojant nafta / bitumu / sunkiąja nafta, rezervuaras.

---

(51) Int. Cl. (2025.01): **G01Q 30/00**
G01N 27/00

(11) **7168**

(13) B

(21) 2025 512

(22) 2025-03-31

(41) 2025-10-10

(72) Inga MORKVĖNAITĖ-VILKONČIENĖ, LT
Laisvidas STRIŠKA, LT
Arūnas RAMANAVIČIUS, LT

(73) Valstybinis mokslinių tyrimų institutas Fizinių ir technologijos mokslų centras, Savanorių pr. 231, 02300 Vilnius, LT

(74) Virgina Adolfina DRAUGELIENĖ, 8, UAB TARPINĖ, A.P.Kavoliuko g. 24-152, LT-04328 Vilnius, LT

(54) Elektrocheminė celė, skirta matavimams skenuojančiu elektrocheminiu mikroskopu

(57) 1. Elektrocheminė celė, skirta matavimams skenuojančiu elektrocheminiu mikroskopu, apimanti dėžės pavidalo korpusą (4), kurio viduje yra išdėstyti palyginamasis elektrodas (8), pagalbinis elektrodas (9), skenuojančio elektrocheminio mikroskopo darbinis elektrodas (2), turintis galimybę skenuoti mėginio paviršių trimis kryptimis (x, y, z) ir priemonė tiriamajam mėginiui padėti, kur korpuso (4) vidus pritaikytas užpildymui skystu elektrolitu (12) taip, kad elektrolitas (12) būtų fiziniame kontakte su minėtais elektrodais (8), (9), elektrocheminio mikroskopo darbiniu elektrodu (2) ir priemone tiriamajam mėginiui padėti, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad priemone tiriamajam mėginiui padėti yra plokščias pagrindas (3) iš elektrolitui atsparios medžiagos, ant kurio plokštumos jos kraštuose vienas priešais kitą yra užnešti palyginamasis elektrodas (8) ir pagalbinis elektrodas (9) ir išdėstyti vienoje tiesėje su viduriniąja pagrindo (3) dalimi, skirta tiriamajam mėginiui padėti bei nutolę nuo viduriniosios pagrindo (3) dalies vienodu atstumu, o minėtas darbinis elektrodas (2) išdėstytas statmenai pagrindo (3) plokštumai ties jo viduriu;
kur celės korpusas (4) turi dangtelį (1), skirtą pagrindui (3) su užneštais palyginamuoju elektrodu (8) ir pagalbiniu elektrodu (9) fiksuoti korpuse (4) per sandarinimo elementą (11);
kur pagalbinio elektrodo (9) paviršiaus plotas yra žymiai didesnis už darbinio elektrodo (2) aktyvųjį plotą, užtikrinant tolygų srovės pasiskirstymą ir stabilų potencialą celėje bei didesnis už palyginamojo elektrodo (8) paviršiaus plotą;
kur palyginamojo elektrodo (8) ir pagalbinio elektrodo (9) atitinkami išvadai (7) ir (6) yra išvesti per pagrindą (3) į apatinę jo pusę.

2. Celė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad korpusas (4) yra cilindrinės dėžės pavidalo, o plokščiasis pagrindas (3) yra disko pavidalo.

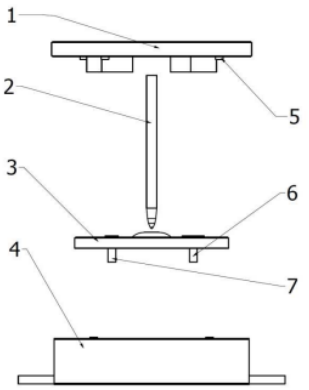
3. Celė pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad elektrolitui atspari medžiaga iš kurios pagamintas plokščiasis pagrindas (3) yra stiklas.

4. Celė pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pagalbinio elektrodo (9) paviršiaus plotas yra 3–10 kartų didesnis už darbinio elektrodo (2) aktyvųjį plotą.

5. Celė pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pagalbinio elektrodo (9) paviršiaus plotas yra didesnis už palyginamojo elektrodo (8) paviršiaus plotą ne daugiau nei 10 kartų.

6. Celė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pagalbinis elektrodas 9 yra pagamintas iš aukso arba platinos.

7. Celė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad palyginamasis elektrodas (8) yra pagamintas iš sidabro, padengto sidabro chloridu.



1 pav.

---

(51) Int. Cl. (2025.01): **H02N 2/00**
B06B 1/00

(11) **7169**

(13) B

(21) 2025 005

(22) 2025-04-04

(41) 2025-10-10

(72) Piotr VASILJEV, LT
Dalius MAŽEIKA, LT
Andrius ČEPONIS, LT
Sergejus BORODINAS, LT
Regimantas BAREIKIS, LT
Arūnas STRUCKAS, LT

(73) Vilniaus Gedimino technikos universitetas, Saulėtekio al. 11, 10223 Vilnius, LT
Vytauto Didžiojo universitetas, K. Donelaičio g. 58, 44248 Kaunas, LT

(54) Ultragarsinis akustinės levitacijos įrenginys

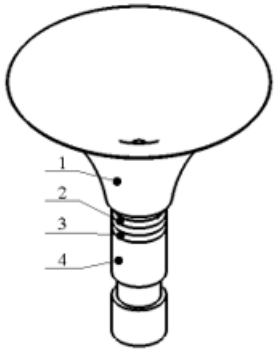
(57) 1. Ultragarsinis akustinės levitacijos įrenginys susidedantis iš akustinio lauko spinduolio (1), keturių pjezoelektrinių žiedų (6, 7), sugrupuotų į dvi grupes (2, 3), cilindro formos atsvaro (4) ir smeigės (5) b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad akustinio lauko spinduolio (1) geometrinė forma parenkamos taip, kad suformuotų tulpes formos profilį.

2. Įrenginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įrenginio geometrinės charakteristikos parenkamos taip, kad tulpės formos akustinio lauko spinduolio (1) lenkimo virpesių rezonansinis dažnis, Lanževeno keitiklio pirmos išilginės ir antros lenkimo virpesių modų rezonansiniai dažniai sutaptų.

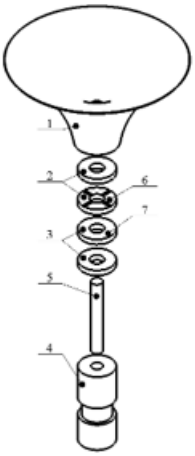
3. Įrenginys 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pjezoelektrinių žiedų grupės (2, 3) skirtos įrenginio žadinimui, kur pirma grupė (2) skirta žadinti keturiais harmoniniais signalais, antra grupė (3) skirta žadinti vienu harmoniniu signalu.

4. Įrenginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirma pjezoelektrinių žiedų grupė (2) skirta sukurti valdomą akustinio lauko kampinį judesį, antra grupė (3) skirta sukurti valdomą vertikalų akustinį lauką.

a)



b)



1 pav.

Teisės į patento paraišką ar patentą perdavimas pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 42 straipsnį

(11) **6941**
(51) Int. Cl. (2022.01): **G08B 23/00**
(13) B
(54) Išmanioji pagalbos kvietimo-gavimo-atsako sistema
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data
(73) Eglė KONTRIMAVIČIŪTĖ, Santariškių g. 2, 08661 Vilnius, LT
2025-10-15

Patentai, panaikinti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 36 straipsnį

Patento numeris	Panaikinimo data
5495	2025-04-20
6979	2025-04-15

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
ASAUSKAS Dominykas, LT	I	B42D 25/00	7164	B
BARANAUSKAS Adomas, LT	I	C12P 3/00	7166	B
BAREIKIS Regimantas, LT	I	H02N 2/00 B06B 1/00	7169	B
BORODINAS Sergejus, LT	I	H02N 2/00 B06B 1/00	7169	B
DAMBRAUSKAS Tadas, LT	I	C04B 7/04	7167	B
EISINAS Anatolijus, LT	I	C04B 7/04	7167	B
HASELTON Thomas Miles, LT	I	C12P 3/00	7166	B
HOLZERNTE sp. z o.o., PL	P	A47K 3/00	2025 520	A
JAKUBAS Adam, PL	I	A47C 31/00	7165	B
JONAITIS Jonas, LT	I	B42D 25/00	7164	B
KASZNICKI Adam, PL	I	A47C 31/00	7165	B
KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS, LT	S, P	C04B 7/04	7167	B
KNOKS Ainars, LV	I	C01B 3/00	2024 518	A
LADA-TONDYRA Ewa, PL	I	A47C 31/00	7165	B
LAL Banwari, IN	I	C12P 3/00	7166	B
LESZCZYNSKA-AMBROZIEWICZ Ewa, PL	I	B42D 25/00	7164	B
Lietuvos energetikos institutas, LT	P	C01B 3/00	2024 518	A
MAŽEIKA Dalius, LT	I	H02N 2/00 B06B 1/00	7169	B
MILČIUS Darius, LT	I	C01B 3/00	2024 518	A
MORKVĖNAITĖ-VILKONČIENĖ Inga, LT	I	G01Q 30/00 G01N 27/00	7168	B
NIESLUCHOWSKA Alicja, PL	I	B42D 25/00	7164	B

(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
PAL Mayur, LT	I	C12P 3/00	7166	B
PPHU TRANS-TEX S.C. KRYSTYNA KASZNICKA, KRZYSZTOF KASZNICKI, ADAM KASZNICKI, PL	S, P	A47C 31/00	7165	B
Politechnika Częstochowska, PL	S, P	A47C 31/00	7165	B
RAMANAVIČIUS Arūnas, LT	I	G01Q 30/00 G01N 27/00	7168	B
RUBINAITĖ Dovilė, LT	I	C04B 7/04	7167	B
STEPIEN Pawel, PL	I	B42D 25/00	7164	B
STRIŠKA Laisvidas, LT	I	G01Q 30/00 G01N 27/00	7168	B
STRUCKAS Arūnas, LT	I	H02N 2/00 B06B 1/00	7169	B
Satoris, UAB, LT	S, P	B42D 25/00	7164	B
UAB Baltic Hydrogen, LT	S, P	C12P 3/00	7166	B
URBONAVIČIUS Marius, LT	I	C01B 3/00	2024 518	A
USEVIČIUS Kęstutis, LT	P, I	F24S 23/00	2024 013	A
VARNAGIRIS Šarūnas, LT	I	C01B 3/00	2024 518	A
VASILJEV Piotr, LT	I	H02N 2/00 B06B 1/00	7169	B
Valstybinis mokslinių tyrimų institutas Fizinių ir technologijos mokslų centras, LT	S, P	G01Q 30/00 G01N 27/00	7168	B
Vilniaus Gedimino technikos universitetas, LT	S, P	H02N 2/00 B06B 1/00	7169	B
Vytauto Didžiojo universitetas, LT	S, P	H02N 2/00 B06B 1/00	7169	B
WILKIEL Dariusz, PL	I	A47K 3/00	2025 520	A
ČEPONIS Andrius, LT	I	H02N 2/00 B06B 1/00	7169	B
ŠIAUČIŪNAS Raimundas, LT	I	C04B 7/04	7167	B

SISTEMINĖ IŠRADIMŲ RODYKLĖ

(51) Klasifikacijos indeksas	(21) Paraiškos numeris (11) Patento numeris	(13) Dokumento rūšies kodas
A47C 31/00	7165	B
A47K 3/00	2025 520	A
B06B 1/00	7169	B
B42D 25/00	7164	B
C01B 3/00	2024 518	A
C04B 7/04	7167	B
C12P 3/00	7166	B
F24S 23/00	2024 013	A
G01N 27/00	7168	B
G01Q 30/00	7168	B
H02N 2/00	7169	B

NUMERINĖ IŠRADIMŲ RODYKLĖ

(21) Paraiškos numeris	(11) Patento numeris
2024 517	7164
2025 506	7165
2024 533	7166
2024 009	7167
2025 512	7168
2025 005	7169

NUMERINĖ IŠRADIMŲ PARAIŠKŲ RODYKLĖ

(21) Paraiškos numeris	(51) Klasifikacijos indeksas
2024 013	F24S 23/00
2024 518	C01B 3/00
2025 520	A47K 3/00

Europos patentai, paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 79 straipsnį

(51) Int. Cl. ***A01B 39/08*** (2006.01)
A01M 21/02 (2006.01)
A01B 79/00 (2006.01)
B64U 10/14 (2023.01)
B64U 50/19 (2023.01)

(11) **3840559**

(13) T

(96) 19765970.9

(96) 2019-08-22

(97) 2021-06-30

(97) 2025-07-23

(86) PCT/EP2019/072522

(86) 2019-08-22

(87) WO 2020/039046

(87) 2020-02-27

(30) 102018120753, 2018-08-24, DE

(72) HUSSMANN, Stephan, DE
KNOLL, Florian Johannes, DE
CZYMMEK, Vitali, DE

(73) Westhof Patente GmbH, 25764 Friedrichsgabekoog, DE

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

(54) Mobilusis analizės ir apdorojimo įrenginys
Apibrėžties punktai: 17, brėžiniai: 0.

(57) 1. Mobilusis analizės ir apdorojimo įrenginys (14), skirtas naudoti žemės ūkyje dirvožemiui įdirbti ir (arba) florai ir faunai valdyti, apimantis bent vieną jutiklį (62), įrankių bloką (52) su bent vienu varikliu varomu įrankiu (58), pavarą (48) bent vienam įrankių bloko (52) įrankiui (58) valdyti, variklį (50) įrankių blokui (52) varyti, ir (arba) pavarą (48), duomenų bazę (78), pirmąjį ryšio bloką (60) su sąsaja (70a) ir pirmąjį kompiuterį (46), skirtą valdyti jutiklį (62), įrankių bloką (52) ir pavarą (48) remiantis sugeneruotomis valdymo komandomis, o jutiklio (62) surinkti duomenys nuolat lyginami su duomenų bazėje (78) saugomais duomenimis tam, kad generuotų tinkamus valdymo signalus pavarai (48), įrankių blokui (52) ir (arba) varikliui (50), b e s i s k i r i a n t i s dviejų dalių konstrukcija, susidedančia iš pirmojo bloko (14a) ir antrojo bloko (14b), kur jutiklis (62), įrankių blokas (52), įrankį (58) aktyvuojantis variklis (50), įrankių blokas (52) ir (arba) pavara (48), pavara (48), pirmasis kompiuteris (46) ir pirmasis ryšio blokas (60) su sąsaja (70a) yra įrengti pirmajame bloke (14a) ir antrajame bloke (14b) yra numatyta duomenų bazė (78), antrasis kompiuteris (76) ir antrasis ryšio blokas (74) su sąsaja (36b, 70b),
kur pirmasis blokas (14a) ir antrasis blokas (14b) gali būti sujungti vienas su kitu per sąsajas (70a, 70b) duomenų mainams, pirmasis blokas (14a) apima pirmąjį korpusą (40), o antrasis blokas (14b) apima antrąjį korpusą (42), pirmasis ir antrasis korpusai (40, 42) yra nuimamai sujungti vienas su kitu kištukine jungtimi (44, 80), o jutiklio (62) nustatytų duomenų palyginimas su duomenų baze (78) vyksta realiuoju laiku, antrajam kompiuteriui (76) patikrinant ir klasifikuojant jutiklio (62) nustatytus duomenis.

2. Analizės ir apdorojimo įrenginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jutiklis yra vizualinio aptikimo blokas (62) su kamera (64).

3. Analizės ir apdorojimo įrenginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vizualinio aptikimo blokas (62) apima segmentavimo ir duomenų mažinimo įrenginį (66).

4. Analizės ir apdorojimo įrenginys pagal bet kurį vieną iš 2 arba 3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vizualinio aptikimo blokas (62) apima klasifikatorių (68), kuris kartu su antruoju kompiuteriu (76) atlieka palyginamų įrašymo duomenų vertinimą su esamais apibrėžtais duomenų rinkiniais duomenų bazėje (78), ypač palaikomoje dirbtinio intelekto.

5. Analizės ir apdorojimo įrenginys pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad būtų numatytos priemonės (82a, 82b), skirtos prireikus pritvirtinti jas prie laikiklio (12), konkrečiai suprojektuoto kaip skraidantis dronas, kuris temptų įrenginį (14).

6. Analizės ir apdorojimo įrenginys pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmasis ir antrasis korpusai (40, 42) turi lizdus (14c) kaip priemones prijungimui prie laikiklio (12) pagal poreikį, kurie yra priskirti atitinkamoms laikiklio (12) laikymo priemonėms (82a, 82b), kuriomis laikiklis (12) gali suimti ir perkelti įrenginį (14).

7. Analizės ir apdorojimo įrenginys pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmasis ir antrasis korpusai (40, 42) turi jungimo priemones (26b, 28, 36b, 38) kaip priemones, skirtas prijungti prie laikiklio (12) pagal poreikį, kur ankstesnės sujungimo priemonės yra priskirtos atitinkamoms laikiklio (12) jungimo priemonėms (26a, 28, 36a, 38), per kurias įrenginys (14) gali būti prijungtas prie laikiklio (12) ir perstumtas.

8. Analizės ir apdorojimo įrenginys pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įrankių blokas (52) turi bent vieną padavimo bloką (54) ir sukimo bloką (56), kuris sąveikauja su varikliu (50).

9. Analizės ir apdorojimo įrenginys pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sukimo bloko (56) distaliniame gale yra bent vienas įrankis (58), konkrečiai yra freza (58) arba peilių blokas.

10. Analizės ir apdorojimo įrenginys pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s įtampos gnybtu (26b), skirtu išoriniam įtampos tiekimui.

11. Analizės ir apdorojimo įrenginys pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įtampos gnybtas (26b) yra įrengtas pirmame bloke (14a), ir šis gnybtas tiekia įtampą pirmajam blokui (14a) ir antrajam blokui (14b).

12. Analizės ir apdorojimo įrenginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s papildoma ryšio sąsaja (36b) laikikliui (12).

13. Analizės ir apdorojimo įrenginys pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad papildoma ryšio sąsaja (36b) yra patalpinta antrajame bloke (14b).

14. Dirvožemio įdirbimo ir (arba) floros bei faunos valdymo realiuoju laiku būdas, naudojant įrenginį pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, apimantis šiuos žingsnius:
a. nuolatinį duomenų apibrėžtų tūrinio vaizdo elementų ir (arba) pikselių ir (arba) vaizdų įrašymą jutikliu;
b. įrašymo duomenų perdavimą į duomenų bazę (78);
c. įrašymo duomenų saugojimą duomenų bazėje (78);
d. kokybinį įrašymo duomenų palyginimą su duomenų bazėje (78) saugomais duomenimis, apimant įrašymo duomenų segmentavimą ir duomenų mažinimą naudojant segmentavimo ir duomenų mažinimo įrenginį (66) ir (arba) įrašymo duomenų patikrinimą antruoju kompiuteriu (76);
e. klasifikatoriaus (68) ir antrojo kompiuterio (76) palyginamų įrašų duomenų vertinimą naudojant duomenų bazėje (78) esamus apibrėžtus duomenų rinkinius;
f. pirmuoju kompiuteriu (46) atlikto vertinimo apdorojimą ir konvertavimą į valdymo ir (arba) su valdymu susijusius duomenis, skirtus varikliui, pavarai, įrankių blokui ir (arba) susijusiam laikikliui.

15. Būdas pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad variklis (50), pavara (48), įrankių blokas (52) ir (arba) laikiklis (12), skirtas dirvožemiui įdirbti ir (arba) su jais susijęs laikiklis (12), skirtas florai ir faunai valdyti yra paleidžiami, kai tik gaunami su reguliavimu ir (arba) valdymu susiję duomenys.

16. Būdas pagal bet kurį vieną iš ankstesnių 14 arba 15 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įvertinimas yra atliekamas antruoju kompiuteriu (76), sąveikaujančiu su klasifikatoriumi (68), o įvertinimo apdorojimas ir konvertavimas į reguliavimą ir (arba) valdymą susijusius duomenis yra vykdomas pirmajame kompiuteryje (46), tuo tikslu vertinimas perduodamas iš antrojo kompiuterio (46, 7) į pirmąjį kompiuterį (6, 6).

17. Būdas pagal bet kurį vieną iš ankstesnių 14 arba 15 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įrašomų duomenų saugojimas, kokybinis palyginimas su duomenų bazėje (78) saugomais duomenimis ir (arba) klasifikatoriaus (68) atliekamas vertinimas yra palaikomi dirbtinio intelekto.

---

(51) Int. Cl. ***A01G 9/02*** (2018.01)
A01G 9/04 (2006.01)
A01G 9/18 (2006.01)
A01G 9/24 (2006.01)
A01G 31/06 (2006.01)

(11) **3964051**

(13) T

(96) 21195369.0

(96) 2021-09-07

(97) 2022-03-09
(97) 2025-07-09
(30) 202014046, 2020-09-07, GB
202107294, 2021-05-21, GB
(72) MOORE, David James, GB
(73) Agriculture Investments Limited, Kent ME14 4NJ, GB
(74) Liucija JANICKAITĖ, 29, Inpatra UAB, Šeškinės g. 59-53, LT-07162 Vilnius, LT
(54) Vertikalus ūkininkavimo įrenginys ir vertikalus ūkininkavimo būdas
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 5.

(57) 1. Vertikalus ūkininkavimo įrenginys (2), įrenginys (2) apimantis:
rėmą (4) augalų loveliams arba vazonams laikyti,
rėmo (4) atramos pagrindą,
latakų (6) sistemą, kurią laiko rėmas (4), latakų (6) sistema, apimanti viršutinę latakų (6) sistemą virš apatinės latakų (6) sistemos,
daugybę talpyklų (8) augalams laikyti,
kur kiekviena talpykla (8) yra paremta ir išdėstyta taip, kad vanduo nutekėtų į lataką (6) latakų (6) sistemoje; ir
drėkinimo sistemą (11), apimančią daugybę drėkinimo vamzdžių (13), skirtų talpykloms (8) drėkinti;
kur apatinė latakų (6) sistema yra išdėstyta laiptuota konfigūracija taip, kad kiekvienas latakas (6) apatinėje sistemoje yra bent iš dalies nutolęs pirmąja horizontalia kryptimi nuo kitų latakų (6) apatinėje sistemoje ir bent iš dalies nutolęs pirmąja horizontalia kryptimi nuo latakų (6) viršutinėje sistemoje;
minėtas įrenginys (2) papildomai apimantis tiekimo sistemą (17), skirtą pakaitomis tiekti dujinį anglies dioksidą, orą ir anglies dioksido bei oro mišinius į talpyklas (8);
kur kiekviena talpykla (8) talpyklų (8) išdėstyme apima dangtelį (9) su viena ar keliomis angomis, pro kurias gali lįsti augalai; ir
kur dangtelis (9) yra skirtas priimti ir laikyti drėkinimo linijas (13).

2. Vertikalus ūkininkavimo įrenginys (2) pagal 1 punktą, kur tiekimo sistema (17) sukonfigūruota tiekti dujas tiesiai į kiekvieną talpyklą (8).

3. Vertikalus ūkininkavimo įrenginys (2) pagal 1 arba 2 punktą, kur tiekimo sistema (17) apima kelis dujų kanalus (19), skirtus dujoms tiekti į talpyklas (8).

4. Vertikalus ūkininkavimo įrenginys (2) pagal 3 punktą, kur dujų kanalai (19) apima mikroskylutes dujoms iš dujų kanalo (19) ištekėti.

5. Vertikalus ūkininkavimo įrenginys (2) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur tiekimo sistema (17) išdėstyta taip, kad kontroliuotų anglies dioksido lygį aplink talpyklų (8) išdėstymą.

6. Vertikalus ūkininkavimo įrenginys (2) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur tiekimo sistema (17) yra įrengta taip, kad naudojant tiektų šilumą talpykloms (8) ir talpyklose (8) esantiems augalams.

7. Vertikalus ūkininkavimo įrenginys (2) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur tiekimo sistema (17) įrengta tiekti suslėgtą anglies dioksidą, suslėgtą orą arba suslėgtą anglies dioksido ir oro mišinį.

8. Vertikalus ūkininkavimo įrenginys (2) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur drėkinimo sistema (11) yra sukonfigūruota taip, kad tiesiogiai drėkintų kiekvieną iš talpyklų (8).

9. Vertikalus ūkininkavimo įrenginys (2) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur kiekviena drėkinimo linija (13) yra susieta su lataku (6) latakų (6) sistemoje.

10. Vertikalus ūkininkavimo įrenginys (2) pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur susieta drėkinimo linija (13) yra virš atitinkamos talpyklos (8).

11. Vertikalus ūkininkavimo būdas, būdas apimantis:
rėmo (4) pateikimą latakams (6) laikyti;
latakų (6) sistemos pateikimą ant rėmo (4), latakų (6) sistema apimanti
viršutinę latakų (6) sistemą virš apatinės latakų (6) sistemos, kur apatinė latakų (6) sistema yra išdėstyta pakopomis taip, kad kiekvienas latakas (6) apatinėje sistemoje būtų virš kiekvieno latako (6) viršutinėje sistemoje, viršutinę latakų (6) sistemą virš apatinės latakų (6) sistemos, kur apatinė latakų (6) sistema yra išdėstyta pakopomis taip, kad kiekvienas apatinės sistemos latakas (6) bent iš dalies yra pasislinkęs pirmąja horizontalia kryptimi nuo kitų apatinės sistemos latakų (6) ir bent iš dalies yra pasislinkęs pirmąja horizontalia kryptimi nuo viršutinės sistemos latakų (6);
talpyklų (8) įrengimą latakuose (6), kiekviena talpykla yra išdėstyta taip, kad nuotekos nutekėtų į lataką latakų sistemoje;

drėkinimo sistemos (11), susidedančios iš daugybės drėkinimo vamzdžių (13), skirtų talpykloms drėkinti, įrengimą;
dujinio anglies dioksido tiekimą į talpyklas (8) per tiekimo sistemą (17); ir
oro srauto aplink talpyklas (8) užtikrinimas naudojant tiekimo sistemą (17);
kur kiekvieną talpyklą (8) talpyklų (8) sistemoje apima dangtis (9) su viena ar daugiau angų, per kurias gali išlįsti augalai; ir
kur dangtis (9) yra pritaikytas priimti ir talpinti drėkinimo vamzdžius (13).

12. Būdas pagal 11 punktą, kur oro srautas sukuria temperatūros skirtumus aplink talpyklas (8).

---

(51) Int. Cl. ***A61F 2/958*** (2013.01)
A61M 25/10 (2013.01)
A61M 25/00 (2006.01)

(11) **4034053**

(13) T

(96) 20775189.2

(96) 2020-09-01

(97) 2022-08-03

(97) 2025-07-16

(86) PCT/EP2020/074287

(86) 2020-09-01

(87) WO 2021/058236

(87) 2021-04-01

(30) 102019125858, 2019-09-25, DE

(72) Ruebben, Alexander, MC

(73) Ruebben, Alexander, 98000 Monaco, MC

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

(54) Nesusisukantis balioninis kateteris
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 2.

(57) 1. Balioninis kateteris, apimantis išilgine kryptimi besitęsiantį kotą (2) ir bent pirmąją bei antrąją sekcijas (7, 8), kur pirmoji sekcija (7) yra distaliai nuo antrosios sekcijos (8) ir yra lankstesnė nei antroji sekcija (8), kotas (2) apima pirmąjį ir antrąjį žarnos formos vamzdelius (10, 11), o balionas (3) yra pirmojo vamzdelio (10) distaliniame gale, minėtas balionas (3) plečiamas suslėgtu skysčiu, leidžiamu per minėtą pirmąjį vamzdelį (10), o minėtas antrasis vamzdelis (11) skirtas kreipiamajai vielai talpinti ir baigiasi distaliai nuo minėto baliono (3) bei apima angą minėtame distaliniame gale, kur abu minėti pirmasis ir antrasis vamzdeliai (10, 11) tęsiasi išilgai minėtų pirmosios ir antrosios sekcijų (7, 8), ir abu minėti pirmasis ir antrasis vamzdeliai (10, 11) yra lankstesni minėtoje pirmojoje sekcijoje (7) nei minėtoje antrojoje sekcijoje (8), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tarp minėtų pirmosios ir antrosios sekcijų (7, 8) yra pereinamoji sekcija (9), kur
- pirmojo vamzdelio (10) medžiagų savybės tokios pat, kaip ir pirmosios sekcijos (7), o antrojo vamzdelio (11) – tokios pat, kaip ir antrosios sekcijos (8), arba
- pirmojo vamzdelio (10) medžiagų savybės tokios pat, kaip ir antrosios sekcijos (8), o antrojo vamzdelio (11) – tokios pat, kaip ir pirmosios sekcijos (7).

2. Balioninis kateteris pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmoje sekcijoje (7) pirmasis ir antrasis vamzdeliai (10, 11) yra pagaminti iš pirmosios medžiagos, o antroje sekcijoje (8) pirmasis ir antrasis vamzdeliai (10, 11) yra pagaminti iš antrosios medžiagos, kur pirmoji medžiaga yra lankstesnė nei antroji medžiaga, o pereinamojoje sekcijoje (9) pirmasis vamzdelis (10) yra pagamintas iš kitos medžiagos, nei antrasis vamzdelis (11).

3. Balioninis kateteris pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmoji medžiaga yra termoplastinis elastomeras.

4. Balioninis kateteris pagal 2 arba 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad antroji medžiaga yra poliamidas.

5. Balioninis kateteris pagal bet kurį iš 1–4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmojo ir antrojo vamzdelių (10, 11) medžiagų storis pereinamojoje sekcijoje (9) skiriasi.

6. Balioninis kateteris pagal bet kurį iš 1–5 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad antrasis vamzdelis (11) bent iš dalies tęsiasi per pirmąjį vamzdelį (10).

7. Balioninis kateteris pagal bet kurį iš 1–6 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad proksimalinė sekcija (6) yra prie antrosios sekcijos (8).

8. Balioninis kateteris pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kotas (2) proksimalinėje sekcijoje (6) bent iš dalies sudarytas iš metalo.

9. Balioninis kateteris pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kotas (2) proksimalinėje sekcijoje (6) bent iš dalies sudarytas iš nerūdijančio plieno.

10. Balioninis kateteris pagal bet kurį iš 1–9 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pereinamosios sekcijos (9) ilgis yra ≥ 3 cm, pageidautina – nuo 3 iki 10 cm.

11. Balioninis kateteris pagal bet kurį iš 1–10 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmosios sekcijos (7) ilgis yra nuo 3 iki 20 cm, tiksliau – nuo 5 iki 15 cm.

12. Balioninis kateteris pagal bet kurį iš 1–11 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad antrosios sekcijos (8) ilgis yra nuo 5 iki 35 cm, tiksliau – nuo 20 iki 30 cm.

13. Balioninis kateteris pagal bet kurį iš 1–12 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad balionas (3) padengtas viena ar daugiau aktyviųjų medžiagų.

14. Balioninis kateteris pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aktyvioji medžiaga parinktas iš šios grupės: tretinoinas, retųjų receptorių agonistai, elafino dariniai, kortikosteroidai, steroidiniai hormonai, paklitakselis, rapamicinas, takrolimuzas, hidrofobiniai baltymai, heparinas ir (arba) hormonų tipo arba ląstelių proliferaciją modifikuojančios medžiagos.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 9/00*** (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(11) **3756650**

(13) T

(96) 20172615.5

(96) 2012-12-26

(97) 2020-12-30

(97) 2025-08-20

(30) 201161580626 P, 2011-12-27, US

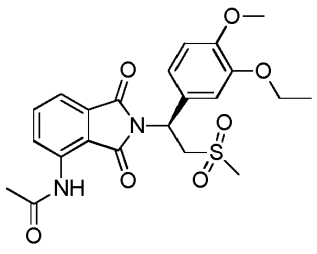
(72) BHAT, Sreenivas S., US
KELLY, Michael T., US

(73) Amgen (Europe) GmbH, 6343 Risch-Rotkreuz, CH

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

(54) (+)-2-[1-(3-etoksi-4-metoksi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-4- acetilaminoizoindolin-1,3-diono preparatai
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.

(57) 1. Farmacinė kompozicija tabletės formos, apimanti:
i) šerdies kompoziciją, apimančią A junginį:



(A)

arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską, kurio (-os) kiekis sudaro nuo 5 % iki 25 % visos šerdies kompozicijos masės; užpildą; dezintegruojančią medžiagą; ir lubrikantą, kur užpildas apima laktozės monohidratą, kurio kiekis sudaro nuo 50 % iki 65 % visos šerdies kompozicijos masės; ir
ii) dangos preparatą.

2. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, kur junginio A arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekis yra:
(i) nuo 5 % iki 15 % bendros šerdies kompozicijos masės;
(ii) nuo 10 % iki 15 % visos šerdies kompozicijos masės; arba

(iii) apie 10 % visos šerdies kompozicijos masės; kur terminas „apie“ reiškia masės procentinę dalį, kuri yra 30 % ribose nuo nurodytos masės procentinės dalies.

3. Farmacinė kompozicija pagal 1 arba 2 punktą, kur šerdies kompozicija papildomai apima celiuliozę kaip užpildą.

4. Farmacinė kompozicija pagal 3 punktą, kur celiuliozės kiekis sudaro nuo 10 % iki 50 % visos šerdies kompozicijos masės.

5. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų, kur dezintegruojanti medžiaga yra kroskarmeliozė.

6. Farmacinė kompozicija pagal 5 punktą, kur kroskarmeliozės kiekis sudaro nuo 2 % iki 8 % visos šerdies kompozicijos masės.

7. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1 - 6 punktų, kur lubrikantas yra magnio stearatas.

8. Farmacinė kompozicija pagal 7 punktą, kur magnio stearatas sudaro nuo 0,25 % iki 5 % visos šerdies kompozicijos.

9. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1 - 8 punktų, kur dangos farmacinė forma yra nefunkcinė plėvelės danga.

10. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1 - 9 punktų, kur dangos farmacinė forma apima vieną ar daugiau pagalbinių medžiagų, kur pagalbinė medžiaga yra dangos agentas, rišiklis, lubrikantas, stabilizatorius, plastifikatorius, adhezinė medžiaga, takumą užtikrinanti medžiaga, skiediklis arba jų derinys.

11. Farmacinė kompozicija pagal 10 punktą, kur pagalbinė medžiaga yra
(i) polivinilo alkoholis,
(ii) polietileno glikolis,
(iii) talkas,
(iv) vienas ar daugiau dažiklių,
arba jų derinys.

12. Farmacinė kompozicija pagal 11 punktą, kur
(i) polivinilo alkoholio kiekis sudaro nuo 35 % iki 45 % visos dangos farmacinės formos masės, ir (arba)
(ii) polietileno glikolis sudaro nuo 20 % iki 25 % visos dangos farmacinės formos masės, ir (arba)
(iii) talkas sudaro nuo 10 % iki 15 % visos dangos farmacinės formos masės, ir (arba)
(iv) dažikliai sudaro nuo 25 % iki 30 % visos dangos farmacinės formos masės.

13. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1 - 12 punktų, skirta naudoti kaip vaistas.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 9/00*** (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(11) **4124339**

(13) T

(96) 22196596.5

(96) 2015-03-06

(97) 2023-02-01

(97) 2025-09-10

(30) 201461949215 P, 2014-03-06, US

(72) GIESING, Dennis, US
LEE, Heejin, US
DANIEL, Karen, US

(73) TARIS Biomedical LLC, Lexington, MA 02421, US

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

(54) Vaisto įvedimo sistemos ir būdai šlapimo pūslės vėžiui gydyti gemcitabinu
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Vaistas, apimantis gemcitabiną arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską arba solvatą, skirtas naudoti paviršiniam invaziniam šlapimo pūslės vėžiui (NMIBC) gydyti, vietiškai skiriant gemcitabiną į paciento šlapimo pūslę, kad būtų pasiekta pakankama gemcitabino koncentracija šlapimo pūslėje esančiame šlapime, kad būtų pasiekta terapinė gemcitabino koncentracija šlapimo pūslės audiniuose, kur nuolat, per 1–30 parų laikotarpį, į paciento šlapimo pūslę vietiškai skiriama vidutiniškai nuo 1 mg per parą iki apie 100 mg per parą gemcitabino laisvosios bazės ekvivalento (FBE) ir kur gemcitabinas į šlapimo pūslę įvedamas iš intravezikinio vaisto įvedimo įrenginio, kuris nuolat, ilgą laikotarpį, išskiria gemcitabiną į šlapimo pūslėje esantį šlapimą.

2. Vaistas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur į paciento šlapimo pūslę vietiškai skiriama vidutiniškai nuo 5 mg per parą iki 100 mg per parą gemcitabino (FBE).

3. Vaistas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur į paciento šlapimo pūslę vietiškai skiriama vidutiniškai nuo 10 mg per parą iki 50 mg per parą gemcitabino (FBE).

4. Vaistas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur į paciento šlapimo pūslę vietiškai skiriama vidutiniškai nuo 10 mg per parą iki 20 mg per parą gemcitabino (FBE).

5. Vaistas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur į paciento šlapimo pūslę vietiškai skiriama vidutiniškai nuo 10 mg per parą iki 15 mg per parą gemcitabino (FBE).

6. Vaistas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur į paciento šlapimo pūslę vietiškai skiriama vidutiniškai nuo 15 mg per parą iki 20 mg per parą gemcitabino (FBE).

7. Vaistas, skirtas naudoti pagal 6 punktą, kur vietiškas skyrimas į paciento šlapimo pūslę apima 1–14 parų laikotarpį.

8. Vaistas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur į paciento šlapimo pūslę vietiškai skiriama vidutiniškai nuo 15 mg per parą iki 25 mg per parą gemcitabino (FBE).

9. Vaistas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur į paciento šlapimo pūslę vietiškai skiriama vidutiniškai apie 20 mg per parą gemcitabino (FBE).

10. Vaistas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur į paciento šlapimo pūslę vietiškai skiriama vidutiniškai nuo 25 mg per parą iki 50 mg per parą gemcitabino (FBE).

11. Vaistas, skirtas naudoti pagal bet kurį vieną iš 1–5 punktų, kur vietiškas skyrimas į paciento šlapimo pūslę vykdomas nuolat 1–7 parų laikotarpiu.

12. Vaistas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur intravezikinis vaisto įvedimo įrenginys 1–14 parų laikotarpiu nuolat išskiria gemcitabiną į šlapimo pūslėje esantį šlapimą, kur intravezikinis vaisto įvedimo įrenginys apima korpusą, kuriame yra neskystos formos gemcitabinas, kuris kontroliuojamai išskiria gemcitabiną ir kuris yra elastingai deformuojamas tarp išlaikymo formos, sukonfigūruotos išlaikyti įrenginį paciento šlapimo pūslėje, ir įterpimo formos, skirtos įrenginiui praeiti per paciento šlaplę.

13. Vaistas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur intravezikinis vaisto įvedimo įrenginys apima korpusą, kuris apima vaisto rezervuarą ir išleidimo angą, sujungtą su vaisto rezervuaru, kur vaisto rezervuare yra laikomas gemcitabinas su (i) klampumą didinančia medžiaga, (ii) osmosine medžiaga arba (iii) klampumą didinančios medžiagos ir osmosinės medžiagos kombinacija.

14. Vaistas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, skirtas naudoti bacillus Calmette-Guérin (BCG) atspariam NMIBC gydyti.

15. Vaistas, skirtas naudoti pagal bet kurį vieną iš 1–5 punktų, kur vietiškas skyrimas į šlapimo pūslę atliekamas kartojant dozes, pradedant indukcijos laikotarpiu, po kurio eina palaikomųjų dozių serija.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 9/08*** (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61Q 17/00 (2006.01)
A61K 8/31 (2006.01)
A61K 8/36 (2006.01)
A61K 8/63 (2006.01)
A61K 8/67 (2006.01)
A61K 8/68 (2006.01)
A61K 8/81 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)
A61P 17/16 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(11) **3886793**
(13) T
(96) 19805840.6
(96) 2019-10-29
(97) 2021-10-06
(97) 2025-08-27
(86) PCT/US2019/058589
(86) 2019-10-29
(87) WO 2020/112289
(87) 2020-06-04
(30) 201862771925 P, 2018-11-27, US
(72) TAYLOR, Michael, G., US
(73) Hollister Incorporated, Libertyville, IL 60048-3781, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Odos apsauginė plėvelė, apimanti odos būklę gerinančias sudedamąsias dalis
Apibrėžties punktai: 5, brėžiniai: 0.
(57) 1. Nedirginanti odos apsauginės plėvelės formavimo kompozicija, apimanti:
nuo maždaug 3 masės % iki maždaug 10 masės % vinilpirolidono eikozeno kopolimerą;
nuo maždaug 90 masės % iki maždaug 97 masės % C7-C8 izoparafiną; ir
nuo maždaug 0,01 masės % iki maždaug 0,05 masės % bent vieną odos sveikatos sudedamąją dalį, apimančią keramidą;
kur nedirginančią odos apsauginę plėvelę formuojanti kompozicija yra sukonfigūruota taip, kad išgaravus tirpiklio sistemai ant odos paviršiaus susidarytų apsauginė plėvelė, kur apsauginė plėvelė yra sukonfigūruota taip, kad suteiktų odos barjeriniams klijams sukibimo paviršių.

2. Nedirginanti odos apsauginės plėvelės formavimo kompozicija pagal 1 punktą, kur bent viena odos sveikatos sudedamoji dalis apima keramido, cholesterolio ir stearino rūgšties mišinį.

3. Nedirginanti odos apsauginės plėvelės formavimo kompozicija pagal bet kurį iš 1-2 punktų, papildomai apimanti alfa-tokoferolį.

4. Nedirginanti odos apsauginės plėvelės formavimo kompozicija pagal 1 punktą, apimanti nuo maždaug 90 masės % iki maždaug 97 masės % C7-C8 izoparafino, nuo maždaug 3 masės % iki maždaug 10 masės % vinilpirolidono-eikozeno kopolimero, nuo maždaug 0,1 masės % iki maždaug 0,5 masės % keramido 2, skaičiuojant nuo vinilpirolidono-eikozeno kopolimero kiekio, cholesterolio kiekį, sudarantį nuo maždaug 1/4 iki maždaug 1/2 keramido 2 molių skaičiaus, ir stearino rūgšties kiekį, sudarantį nuo maždaug 1/4 iki maždaug 1/2 keramido 2 molių skaičiaus.

5. Nedirginanti odos apsauginės plėvelės formavimo kompozicija pagal 4 punktą, papildomai apimanti alfa-tokoferolį, kurio kiekis, palyginti su vinilpirolidono-eikozeno kopolimero kiekiu, yra nuo maždaug 500 iki maždaug 1500 dalių milijonui (ppm).

---

(51) Int. Cl. ***A61K 9/20*** (2006.01)
(11) **4243782**
(13) T
(96) 21827249.0
(96) 2021-11-12
(97) 2023-09-20
(97) 2025-07-23
(86) PCT/US2021/059139
(86) 2021-11-12
(87) WO 2022/104058
(87) 2022-05-19
(30) 202063113826 P, 2020-11-13, US
202163245927 P, 2021-09-19, US
202163261467 P, 2021-09-21, US
202163261495 P, 2021-09-22, US
202163255745 P, 2021-10-14, US

(72) PINNAMANENI, Swathi, US
UDDIN, Akm Nasir, US
DALI, Mandar Vasant, US
(73) PTC Therapeutics, Inc., Warren, NJ 07059, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Tabletė, skirta naudoti Hantingtono ligos gydymui, ir jos gamybos būdas
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Tabletė, apimanti kaip veikliąją sudedamąją medžiagą 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3H-[1,2,3]triazol[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenolį (toliau – 1 junginys) arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską, kur 1 junginys sudaro nuo maždaug 5 % iki maždaug 30 % bendro tabletės svorio, intragranulinę pagalbinę medžiagą ir ekstragranulinę pagalbinę medžiagą; kur intragranulinė pagalbinė medžiaga apima mikrokristalinę celiuliozę ir skiediklį; kur mikrokristalinės celiuliozės ir skiediklio santykis yra nuo maždaug 1:1 iki maždaug 1:4 ir mikrokristalinė celiuliozė sudaro nuo maždaug 15 % iki maždaug 25 % bendro tabletės svorio; kur skilimą skatinanti medžiaga sudaro nuo maždaug 1 % iki maždaug 3 % bendro tabletės svorio; kur povidonas sudaro nuo maždaug 1 % iki maždaug 5 % bendro tabletės svorio; ir kur ekstragranulinė pagalbinė medžiaga apima papildomą skiediklio kiekį ir papildomą skilimą skatinančios medžiagos kiekį.

2. Tabletė pagal 1 punktą, kur 1 junginys sudaro nuo maždaug 5 % iki maždaug 25 % bendro tabletės svorio; arba
kur 1 junginys sudaro maždaug 10 % bendro tabletės svorio; arba
kur mikrokristalinės celiuliozės ir skiediklio santykis intragranulinėje pagalbinėje medžiagoje yra maždaug 1:2.

3. Tabletė pagal 1 punktą, kur 1 junginio kiekis tabletėje yra nuo maždaug 1 mg iki maždaug 200 mg, pageidautina, 1 junginio kiekis tabletėje yra 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg arba 200 mg, labiau pageidautina, 1 junginio kiekis tabletėje yra nuo maždaug 1 mg iki maždaug 100 mg, ir, labiausiai pageidautina, 1 junginio kiekis tabletėje yra 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg arba 100 mg.

4. Tabletė pagal bet kurį iš 1–3 punktų, kur skiediklis yra laktozės monohidratas.

5. Tabletė pagal bet kurį iš 1–4 punktų, kur ekstragranulinis skiediklis sudaro nuo maždaug 15 % iki maždaug 30 % bendro tabletės svorio.

6. Tabletė pagal bet kurį iš 1–5 punktų, kur bent vienas iš ekstragranulinės pagalbinės medžiagos ir intragranulinės pagalbinės medžiagos papildomai apima paviršinio aktyvumo medžiagą, ir kur, pageidautina, paviršinio aktyvumo medžiaga yra poloksameras.

7. Tabletė pagal bet kurį iš 1–6 punktų, kur skilimą skatinanti medžiaga yra natrio kroskarmeliozė.

8. Tabletė pagal bet kurį iš 1–7 punktų, kur ekstragranulinė pagalbinė medžiaga papildomai apima lubrikantą, ir kur lubrikantas, pageidautina, yra magnio stearatas; arba
kur ekstragranulinė pagalbinė medžiaga papildomai apima slydimą užtikrinančią medžiagą, ir kur slydimą užtikrinanti medžiaga, pageidautina, yra koloidinis silicio dioksidas.

9. Tabletė pagal bet kurį iš 1–8 punktų, kur ekstragranulinės pagalbinės medžiagos svoris yra nuo maždaug 15 % iki maždaug 30 % bendro tabletės svorio.

10. Tabletė pagal bet kurį iš 1–9 punktų, kur intragranulinės pagalbinės medžiagos buvo granuliuotos drėgnuoju būdu.

11. Tabletė pagal bet kurį iš 1–10 punktų, kur 1 junginys sudaro maždaug 10 % tabletės svorio, intragranulinė pagalbinė medžiaga apima mikrokristalinę celiuliozę ir laktozės monohidratą, kurių santykis yra maždaug 1:2, ir mikrokristalinė celiuliozė sudaro maždaug 20 % tabletės svorio, skilimą skatinanti medžiaga sudaro nuo maždaug 1 % iki maždaug 3 % tabletės svorio, ir povidonas sudaro maždaug 2 % tabletės svorio, kur ektragranulinė pagalbinė medžiaga apima laktozės monohidratą, kuris sudaro nuo maždaug 10 % iki maždaug 25 % tabletės svorio, skilimą skatinanti medžiaga sudaro nuo maždaug 1 % iki maždaug 5 % tabletės svorio, ir poloksameras sudaro nuo maždaug 0,5 % iki maždaug 2 % tabletės svorio.

12. Tabletė pagal bet kurį iš 1–11 punktų, kur ekstragranulinė pagalbinė medžiaga papildomai apima koloidinį silicinio dioksidą, kuris sudaro nuo maždaug 0,25 % iki maždaug 1 % tabletės svorio.

13. Tabletė pagal bet kurį iš 1–12 punktų, kur ekstragranulinė pagalbinė medžiaga papildomai apima magnio stearatą, kuris sudaro nuo maždaug 0,5 % iki maždaug 2 % tabletės svorio.

14. Tabletės gamybos būdas pagal bet kurį iš 1–13 punktų, apimantis ektragranulinių pagalbinių medžiagų granuliavimą drėgnuoju būdu, gauto intragranulinio mišinio džiovinimą, ekstragranulinės pagalbinės medžiagos maišymą su intragranuline pagalbine medžiaga, gauto mišinio suspaudimą suformuojant tabletę ir pasirinktinai gautos tabletės padengimą plėvele.

15. Tabletė pagal bet kurį iš 1–13 punktų, skirta naudoti taikant Hantingtono ligos gydymo ir palengvinimo būdą subjektui, kuriam to reikia, kur būdas apima įvedimą pacientui per burną tabletės pagal bet kurį iš 1–13 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtinos jos druskos, ir, pageidautina, kur tabletėje yra terapiniu požiūriu efektyvus 1 junginio kiekis, kuris sudaro nuo 1 mg iki 200 mg, labiau pageidautina, tabletėje yra terapiniu požiūriu efektyvus 1 junginio kiekis, kuris sudaro nuo 1 mg iki 100 mg, labiau pageidautina, tabletėje yra 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg arba 200 mg 1 junginio, ir, labiausiai pageidautina, tabletėje yra 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg arba 100 mg 1 junginio.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 31/47*** (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 215/22 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(11) **3743070**

(13) T

(96) 19704970.3

(96) 2019-01-25

(97) 2020-12-02

(97) 2025-07-23

(86) PCT/US2019/015297

(86) 2019-01-25

(87) WO 2019/148044

(87) 2019-08-01

(30) 201862622702 P, 2018-01-26, US
201862758321 P, 2018-11-09, US

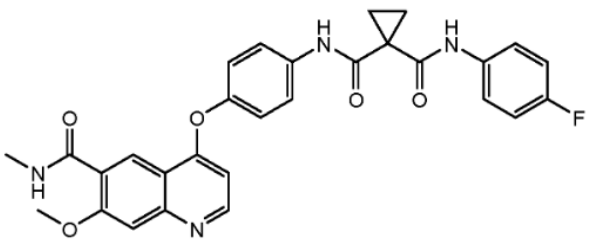
(72) BANNEN, Lynne, Canne, US
BUI, Minna, US
JIANG, Faming, US
TSO, Kin, US
WANG, Yong, US
XU, Wei, US

(73) Exelixis, Inc., Alameda, CA 94502, US

(74) Vitalija BANAITIENĖ, 55, UAB TARPINĖ, A.P.Kavoliuko g. 24-152, LT-04328 Vilnius, LT

(54) Junginiai, skirti nuo kinazės priklausomų sutrikimų gydymui
Apibrėžties punktai: 1, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, kuris yra 1-N'-(4-fluorofenil)-1-N-[4-[7-metoksi-6-(metilkarbamoil)kvinolin-4-il]oksifenil]ciklopropano-1,1-dikarboksamidas:



arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

---

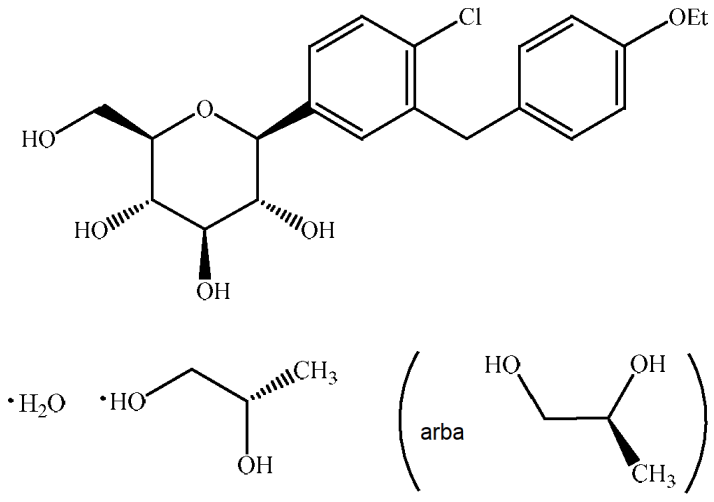
(51) Int. Cl. ***A61K 31/70*** (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
(11) **4188389**
(13) T
(96) 21716724.6
(96) 2021-04-01
(97) 2023-06-07
(97) 2025-09-17
(86) PCT/EP2021/058727
(86) 2021-04-01
(87) WO 2022/022865
(87) 2022-02-03
(30) 202063057139 P, 2020-07-27, US
202063070869 P, 2020-08-27, US
202063082524 P, 2020-09-24, US
202063093961 P, 2020-10-20, US
202063119711 P, 2020-12-01, US
202163152445 P, 2021-02-23, US
202163161629 P, 2021-03-16, US
(72) LANGKILDE, Anna Maria, SE
(73) AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, SE
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Dapagliflozinas, skirtas panaudoti taikant lėtinės inkstų ligos gydymo būdą
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.

(57) 1. Dapagliflozinas, skirtas panaudoti taikant lėtinės inkstų ligos (CKD) gydymo būdą pacientui, kuris neserga 2 tipo diabetu.

2. Dapagliflozinas, skirtas panaudoti pagal 1 punktą, kur panaudojimas yra taikomas pacientui, kurio eGFR yra ≥25 ir ≤75 ml/min/1,73 m².

3. Dapagliflozinas, skirtas panaudoti pagal 1 punktą, kur dapagliflozinas yra nekristalinės kietos medžiagos pavidalu, arba kur dapagliflozinas yra kristalinės kietos medžiagos pavidalu.

4. Dapagliflozinas, skirtas panaudoti pagal 1 arba 2 punktą, kur dapagliflozinas yra (S)-propileno glikolio ((S)-PG) solvato pavidalu, kurio struktūra yra



5. Dapagliflozinas, skirtas panaudoti pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur dapagliflozinas yra tabletės, skirtos vartoti per burną, pavidalu.

6. Dapagliflozinas, skirtas panaudoti pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur dapagliflozinas skirtas vartoti 2,5 mg/dieną, 5 mg/dieną arba 10 mg/dieną doze.

7. Dapagliflozinas, skirtas panaudoti pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur dapagliflozinas yra skirtas vartoti 10 mg/dieną doze.

8. Dapagliflozinas, skirtas panaudoti pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur dapagliflozinas yra skirtas vartoti vieną kartą per dieną.

9. Dapagliflozinas, skirtas panaudoti pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur panaudojimas yra skirtas pacientui, kuris serga CKD su albuminurija.

10. Dapagliflozinas, skirtas panaudoti pagal 9 punktą, kur panaudojimas yra skirtas pacientui, kurio šlapimo albumino ir kreatinino santykis [UACR] yra ≥200 ir ≤5000 mg/g.

11. Dapagliflozinas, skirtas panaudoti pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur panaudojimas sumažina sudėtinės vertinamosios baigties, kuri yra ≥50 % ilgalaikis eGFR sumažėjimas, dažnį, pasiekiant galutinės stadijos inkstų ligą (ESRD), mirtį nuo širdies ir kraujagyslių ligos arba mirtį nuo inkstų ligos, dažnį pacientui, sergančiam CKD.

12. Dapagliflozinas, skirtas panaudoti pagal 11 punktą, kur panaudojimas sumažina pirminės sudėtinės vertinamosios baigties, kuri yra ≥50 % ilgalaikis eGFR sumažėjimas, dažnį, pasiekiant ESRD, širdies ir kraujagyslių sistemos mirtį arba inkstų mirtį, kai jis pridedamas prie dabartinio pagrindinio gydymo pacientui, sergančiam CKD ir albuminurija.

13. Dapagliflozinas, skirtas panaudoti pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur panaudojimas sumažina paciento organizme slėgį kapiliarų kamuolėlio viduje, hipertenziją, proteinuriją ir (arba) skysčių/ natrio perteklių.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 31/428*** (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)
A61P 21/02 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A61P 33/06 (2006.01)
A61P 33/10 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

(11) **3838271**

(13) T

(96) 21155067.8

(96) 2014-07-11

(97) 2021-06-23

(97) 2025-09-03

(30) 201361845944 P, 2013-07-12, US
201361859158 P, 2013-07-26, US
201361865118 P, 2013-08-12, US
201313966229, 2013-08-13, US
PCT/US2013/054804, 2013-08-13, WO
201461987117 P, 2014-05-01, US

(72) Bozik, Michael E., US
Hebrank, Gregory, US
Petzinger, Jr., Thomas, US
Dworetzky, Steven, US
Farwell, Wildon, US

(73) Areteia Therapeutics, Inc., Chapel Hill, NC 27517, US

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

(54) Padidėjusio eozinofilų ir (arba) bazofilų kiekio gydymas
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 0.

(57) 1. Terapiškai veiksmingas dekspramipeksolo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekis, skirtas naudoti taikant eozinofilinės astmos gydymo būdą subjektui.

2. Terapiškai veiksmingas dekspramipeksolo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekis, skirtas naudoti taikant būdą pagal 1 punktą arba 2 punktą, kur terapiškai veiksmingas kiekis yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro: maždaug nuo 50 mg iki maždaug 1 500 mg per dieną; maždaug nuo 100 mg iki maždaug 1 500 mg per dieną; maždaug nuo 150 mg iki maždaug 1 500 mg per dieną; maždaug nuo 300 mg iki maždaug 1 500 mg per dieną; maždaug nuo 50 mg iki maždaug 300 mg per dieną; maždaug nuo 100 mg iki maždaug 600 mg per dieną; maždaug nuo 150 mg iki maždaug 600 mg per dieną; maždaug nuo 300 mg iki maždaug 600 mg per dieną; maždaug 35 mg du kartus per dieną; maždaug 75 mg du kartus per dieną; maždaug 150 mg du kartus per dieną; maždaug 300 mg du kartus per dieną.

3. Terapiškai veiksmingas dekspramipeksolo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekis, skirtas naudoti taikant būdą pagal 1 punktą arba 2 punktą, kur minėtas terapiškai veiksmingas dekspramipeksolo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekis yra paros dozė lygi apie 50 mg; apie 75 mg; apie 100 mg; apie 150 mg; apie 157 mg; apie 200 mg; apie 250 mg; apie 275 mg; apie 300 mg; apie 400 mg; apie 500 mg; apie 600 mg; apie 700 mg; apie 800 mg; apie 1000 mg; apie 1 200 mg arba apie 1 500 mg ar daugiau.

4. Terapiškai veiksmingas dekspramipeksolo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekis kaip vienkartinės dozės vienetas, skirtas naudoti taikant būdą pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur būdas apima dekspramipeksolo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos vartojimą kelis kartus per dieną, du kartus per dieną arba tris kartus per dieną.

5. Terapiškai veiksmingas dekspramipeksolo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekis, skirtas naudoti taikant būdą pagal bet kurį iš 1–4 punktų, kur būdas apima dekspramipeksolo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos paros dozės dalies vartojimą du ar daugiau kartų per dieną.

6. Terapiškai veiksmingas dekspramipeksolo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekis, skirtas naudoti taikant būdą pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur farmaciniu požiūriu priimtina druska yra (6R)-4,5,6,7-tetrahidro-N6-propil-2,6-benzotiazoldiamino dihidrochlorido monohidratas.

7. Terapiškai veiksmingas dekspramipeksolo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekis, skirtas naudoti taikant būdą pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur dekspramipeksolas arba farmaciniu požiūriu priimta jo druska yra kietos vienetinės geriamosios dozės pavidalu, pavyzdžiui, geriamosios tabletės arba geriamosios kapsulės.

8. Terapiškai veiksmingas dekspramipeksolo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekis, skirtas naudoti taikant būdą pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur būdas taip pat apima terapiškai veiksmingo vienos ar daugiau antrinių agentų kiekio vartojimą, kur antrinis agentas sukelia priešuždegiminį poveikį arba gali sumažinti eozinofilų ar bazofilų kiekį subjekto organizme.

9. Terapiškai veiksmingas dekspramipeksolo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekis, skirtas naudoti taikant būdą pagal 8 punktą, kur antrinis agentas yra pasirinkta iš grupės, kurią sudaro gliukokortikoidas; kortikosteroidas; nesteroidinis vaistas nuo uždegimo (NVNU); fenolinis antioksidantas; anti-IL-5 monokloninis antikūnas; anti-IL-5 receptorių monokloninis antikūnas; anti-IL-13 monokloninis antikūnas; anti-IL-13 receptorių monokloninis antikūnas; anti-IL-4 monokloninis antikūnas; anti-IL-4 receptorių monokloninis antikūnas; anti-IgE monokloninis antikūnas; monokloninis antikūnas, nukreiptas prieš vieną ar daugiau prouždegiminių citokinų; TNF-α inhibitorius ir jų derinys.

10. Terapiškai veiksmingas dekspramipeksolo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekis, skirtas naudoti taikant būdą pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur terapiškai veiksmingas dekspramipeksolo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekis yra skiriamas vartojimo būdu, pasirinktu iš grupės, kurią sudaro vartojimas per burną; į akis; į veną; į raumenis; į arteriją; į kaulų čiulpus; į povoratinklinę ertmę; į skilvelį; per odą; po oda; į pilvaplėvę; į šlapimo pūslę; į nosį; enteraliai; vietiškai; po liežuviu; į tiesiąją žarną; inhaliacijos būdu; depo injekcijomis; implantais; naudojant makšties kremus; žvakutėmis; ovulėmis; naudojant makšties žiedus; tiesiosios žarnos žvakutėmis; naudojant priemones į gimdą; transderminėmis formomis, tokiomis kaip pleistrai ir kremai, ir bet kokiu jų deriniu.

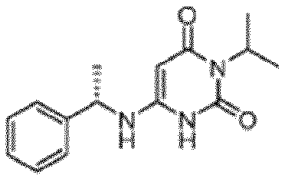
11. Terapiškai veiksmingas dekspramipeksolo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekis, skirtas naudoti taikant būdą pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur vartojant sumažėja eozinofilų kiekis plaučiuose.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 31/513*** (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(11) **3661514**

(13) T
(96) 18759209.2
(96) 2018-08-03
(97) 2020-06-10
(97) 2025-09-17
(86) PCT/US2018/045180
(86) 2018-08-03
(87) WO 2019/028360
(87) 2019-02-07
(30) 201762541591 P, 2017-08-04, US
201762584537 P, 2017-11-10, US
201862639922 P, 2018-03-07, US
201862671585 P, 2018-05-15, US
(72) SEMIGRAN, Marc J., US
LEE, June H., US
LAMBING, Joseph, US
GREEN, Eric, US
EVANCHIK, Marc, US
CARLSON, Timothy, US
ZHANG, David, US
(73) MyoKardia, Inc., Brisbane, CA 94005, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Mavakamtenas, skirtas naudoti gydant hipertrofinę kardiomiopatiją
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, kurio formulė:



(1)

arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti naudoti taikant hipertrofinės kardiomiopatijos (HCM) gydymo būdą subjektui, kuriam to reikia, kur būdas apima junginio 1 terapiškai veiksmingo kiekio įvedimą minėtam subjektui, kur minėtas terapiškai veiksmingas kiekis yra bendra paros dozė nuo 2 mg iki 15 mg +/- 10 %.

2. Junginys, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur subjektui nebuvo taikyta β blokatorių terapija bent dviejų savaičių laikotarpiu prieš pradedant gydymą junginiu 1.

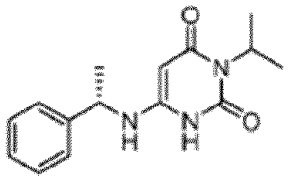
3. Junginys, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur:
pas minėtą subjektą kairiojo skilvelio ištekėjimo trakte (LVOT) slėgio gradientas yra bent 30 mmHg, prieš pradedant gydymą; arba
terapiškai veiksmingas kiekis yra pakankamas tam, kad minėtam subjektui po fizinio krūvio didžiausias LVOT gradientas sumažėtų iki 30 mmHg arba mažiau.

4. Junginys, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur terapiškai veiksmingas kiekis yra pakankamas tam, kad pas minėtą subjektą padidėtų didžiausia VO_2 (ml/kg/min) vertė iki +3,0 arba daugiau, arba iki +1,5 arba daugiau.

5. Junginys, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur minėtas junginys 1 yra įvedamas:
per burną; arba
kartą per parą; pasirinktinai, kur minėtas junginys 1 yra įvedamas kasdien trumpiausiai dvylika savaičių.

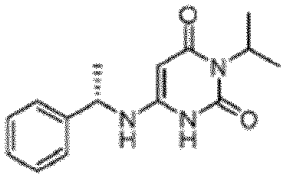
6. Junginys, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur minėtas subjektas:
prieš gydymą turėjo kūno masės indeksą (BMI) nuo 18 iki 37 kg/m² +/- 10 %; arba
prieš gydymą turėjo didžiausią LVOT gradientą po fizinio krūvio lygų 50 mmHg arba didesnį.

7. Junginys, skirtas naudoti pagal 1 punktą, vienkartinės dozės tabletės arba kapsulės pavidalu, apimantis 2–15 mg junginio 1, kurio formulė:



8. Junginys, skirtas naudoti pagal 7 punktą, kur junginys yra farmacinėje kompozicijoje.

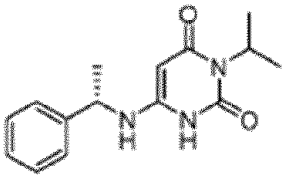
9. Junginys, kurio formulė:



(1)

arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti naudoti taikant miokardo diastolinės disfunkcijos gydymo būdą subjektui, kuriam to reikia, kur būdas apima terapiškai veiksmingo junginio 1 kiekio įvedimą minėtam subjektui, kur minėtas terapiškai veiksmingas kiekis yra bendra paros dozė nuo 2 mg iki 15 mg +/- 10 %.

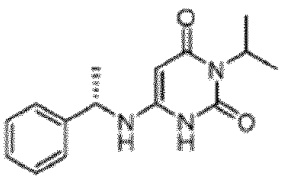
10. Junginys, kurio formulė:



(1)

arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti naudoti taikant hipertrofinės kardiomiopatijos (HCM) gydymo būdą asmeniui, kuriam to reikia, apimantį 5 mg junginio 1 paros dozės įvedimą asmeniui trumpiausiai vieną savaitę, ir
padidinant minėtą paros dozę iki 10 mg, kai junginio 1 koncentracija asmens kraujo plazmoje yra mažesnė nei 200 ng/ml; arba
sumažinant minėtą paros dozę iki 2,5 mg, kai junginio 1 koncentracija asmens kraujo plazmoje viršija 750 ng/ml; arba
palaikant minėtą 5 mg junginio 1 paros dozę, kai junginio 1 koncentracija asmens kraujo plazmoje yra nuo 200 iki 750 ng/ml.

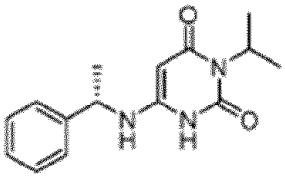
11. Junginys, kurio formulė:



(1)

arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti naudoti taikant hipertrofinės kardiomiopatijos (HCM) gydymo būdą asmeniui, kuriam to reikia, pasiekiant ir palaikant junginio 1 koncentraciją kraujo plazmoje nuo 200 iki 750 ng/ml, minėtas būdas apima
a) įvedimą asmeniui paros dozės, parinktos iš grupės, kurią sudaro 2,5, 5, 10 ir 15 mg junginio 1.

12. Junginys, kurio formulė:



(1)

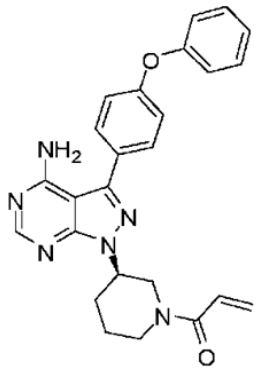
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti naudoti taikant hipertrofinės kardiomiopatijos gydymo būdą asmeniui, kuriam to reikia, apimantį junginio 1 bendros paros dozės, parinktos iš grupės, kurią sudaro 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ir 15 mg, įvedimą asmeniui.

13. Junginys, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–8, 11 arba 12 punktų, kur minėta HCM yra obstrukcinė HCM (oHCM).

---

(51) Int. Cl. ***A61K 31/519*** (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

(11) **3405178**
(13) T
(96) 17700821.6
(96) 2017-01-18
(97) 2018-11-28
(97) 2025-07-02
(86) PCT/EP2017/050964
(86) 2017-01-18
(87) WO 2017/125424
(87) 2017-07-27
(30) 201621001987, 2016-01-19, IN
(72) GUPTA, Manish, Kumar, BE
KULKARNI, Parikshit, Rameshrao, IN
KRISHNAN NAIR, Binuraj, IN
(73) Janssen Pharmaceutica NV, 2340 Beerse, BE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Formuluotės / kompozicijos, apimančios BTK inhibitorių
Apibrėžties punktai: 41, brėžiniai: 0.
(57) 1. Farmacinė kompozicija, apimanti ibrutinibą, kur ibrutinibas yra junginys su 1 junginio struktūra,



1 junginys

ir kur farmacinė kompozicija apima i) mažiausiai 60 % m/m ibrutinibo ir ii) pagalbines medžiagas, apimančias 4–7 % m/m manitolio ir 13–16 % m/m krospovidono nuo bendros farmacinės kompozicijos masės.

2. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, kur farmacinė kompozicija apima nuo 60 % m/m iki 80 % m/m ibrutinibo, nuo 65 % m/m iki 80 % m/m ibrutinibo, nuo 65 % m/m iki 75 % m/m ibrutinibo arba 70 % m/m ibrutinibo.

3. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1–2 punktų, kur farmacinė kompozicija apima intragranulinius ir ekstragranulinius ingredientus.

4. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1–3 punktų, kur ibrutinibas ir manitolis yra intragranuliniai ingredientai.

5. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1–4 punktų, kur farmacinė kompozicija apima nuo 4 % m/m iki 6 % m/m manitolio arba 5 % m/m manitolio.

6. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1–5 punktų, kur krospovidonas yra intragranulinis ir ekstragranulinis ingredientas.

7. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1–6 punktų, kur farmacinė kompozicija apima nuo 14 % m/m iki 16 % m/m krospovidono arba 15 % m/m krospovidono.

8. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, kur farmacinė kompozicija apima 70 % m/m ibrutinibo, 5 % m/m manitolio ir 15 % m/m krospovidono.

9. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1–8 punktų, kur farmacinė kompozicija ruošiama naudojant drėgno granuliavimo būdą.

10. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1–9 punktų, papildomai apimanti mažiausiai vieną papildomą farmaciniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą.

11. Didelės koncentracijos kietos tabletės farmacinė forma, apimanti farmacinę kompoziciją pagal bet kurį iš 1–9 punktų ir vieną ar daugiau papildomų farmaciniu požiūriu priimtinų pagalbinių medžiagų.

12. Didelės koncentracijos kietos tabletės farmacinė forma pagal 11 punktą, kur: (i) vienos ar daugiau papildomų pagalbinių medžiagų kiekis yra nuo 7 % m/m iki 13 % m/m.

13. Didelės koncentracijos kietos tabletės farmacinė forma pagal bet kurį iš 11–12 punktų, kur viena ar daugiau papildomų pagalbinių medžiagų yra pasirinktos iš grupės, sudarytos iš rišiklių, tepalų, slydimą gerinančių medžiagų ir paviršinio aktyvumo medžiagos.

14. Didelės koncentracijos kietos tabletės farmacinė forma pagal bet kurį iš 11–13 punktų, kur mažiausiai viena papildoma pagalbinė medžiaga yra paviršinio aktyvumo medžiaga.

15. Didelės koncentracijos kietos tabletės farmacinė forma pagal 14 punktą, kur paviršinio aktyvumo medžiaga yra natrio laurilsulfatas.

16. Didelės koncentracijos kietos tabletės farmacinė forma pagal 15 punktą, kur natrio laurilsulfato kiekis yra nuo 0 iki 10 % m/m, nuo 4 % m/m iki 8 % m/m arba nuo 6 % m/m iki 8 % m/m.

17. Didelės koncentracijos kietos tabletės farmacinė forma pagal bet kurį iš 11–16 punktų, kur mažiausiai viena papildoma pagalbinė medžiaga yra slydimą gerinanti medžiaga.

18. Didelės koncentracijos kietos tabletės farmacinė forma pagal 17 punktą, kur slydimą gerinanti medžiaga yra silicio dioksidas (koloidinis silicio dioksidas).

19. Didelės koncentracijos kietos tabletės farmacinė forma pagal 18 punktą, kur silicio dioksido (koloidinio silicio dioksido) kiekis yra nuo 0 iki 5 % m/m, nuo 0,1 % m/m iki 1,5 % m/m, nuo 0,4 % m/m iki 0,8 % m/m arba nuo 0,5 % m/m iki 0,6 % m/m.

20. Didelės koncentracijos kietos tabletės farmacinė forma pagal bet kurį iš 11–19 punktų, kur mažiausiai viena papildoma pagalbinė medžiaga yra tepalas.

21. Didelės koncentracijos kietos tabletės farmacinė forma pagal 20 punktą, kur tepalas yra magnio stearatas.

22. Didelės koncentracijos kietos tabletės farmacinė forma pagal 21 punktą, kur magnio stearato kiekis yra nuo 0,01 m/m iki 5 % m/m, nuo 0,01 % m/m iki 2 % m/m, nuo 0,1 % m/m iki 0,7 % m/m arba nuo 0,5 % m/m iki 0,6 % m/m.

23. Didelės koncentracijos kietos tabletės farmacinė forma pagal bet kurį iš 11–22 punktų, kur mažiausiai viena papildoma pagalbinė medžiaga yra rišiklis.

24. Didelės koncentracijos kietos tabletės farmacinė forma pagal 23 punktą, kur rišiklis yra polivinilpirolidonas arba PVPK 29/32.

25. Didelės koncentracijos kietos tabletės farmacinė forma pagal 11 punktą, apimanti mažiausiai 60 % m/m ibrutinibo ir intragranulines bei ekstragranulines pagalbines medžiagas; kur intragranulinės pagalbinės medžiagos apima manitolį, natrio laurilsulfatą ir krospovidoną; ir ekstragranulinės pagalbinės medžiagos apima polivinilpirolidoną, natrio laurilsulfatą, krospovidoną, koloidinį silicio dioksidą ir magnio stearatą.

26. Didelės koncentracijos kietos tabletės farmacinė forma pagal 25 punktą, kur
intragranulinės pagalbinės medžiagos apima
manitolį, kurio kiekis nuo 4 % m/m iki 7 % m/m, nuo 4 % m/m iki 6 % m/m arba 5 % m/m; krospovidoną, kurio kiekis nuo 6 % m/m iki 9 % m/m, nuo 7 % m/m iki 8 % m/m arba 7,5 % m/m; ir
natrio laurilsulfatą, kurio kiekis nuo 0 iki 2 % m/m, nuo 0,5 % m/m iki 1,5 % m/m arba 1 % m/m; ir
ekstragranulinės pagalbinės medžiagos apima
polivinilpirolidoną, kurio kiekis nuo 0 iki 4 % m/m, nuo 1 % m/m iki 3 % m/m arba 5 % m/m; natrio laurilsulfatą, kurio kiekis nuo 4 % iki 8 % m/m, nuo 5 % m/m iki 7 % m/m arba 6 % m/m;
krospovidoną, kurio kiekis nuo 4 % m/m iki 10 % m/m, nuo 5 % m/m iki 9 % m/m arba 7,5 % m/m;
koloidinį silicio dioksidą, kurio kiekis nuo 0,1 % m/m iki 1,0 % m/m arba nuo 0,3 % m/m iki 0,8 % m/m, arba 0,5 % m/m; ir
magnio stearatą, kurio kiekis nuo 0,1 % m/m iki 1,0 % m/m arba nuo 0,3 % m/m iki 0,8 % m/m, arba 0,5 % m/m.

27. Didelės koncentracijos kietos tabletės farmacinė forma pagal 11 punktą, apimanti:
a) nuo 60 % m/m iki 80 % m/m ibrutinibo,
b) nuo 4 % m/m iki 7 % m/m manitolio,
c) nuo 13 % m/m iki 16 % m/m krospovidono,
d) nuo 1 % m/m iki 3 % m/m polivinilpirolidono,
e) nuo 5 % m/m iki 10 % m/m natrio laurilsulfato,
f) nuo 0,1 % m/m iki 1,0 % m/m koloidinio silicio dioksido ir
g) nuo 0,1 % m/m iki 1,0 % m/m magnio stearato.

28. Didelės koncentracijos kietos tabletės farmacinė forma pagal 27 punktą, apimanti
a) nuo 65 % m/m iki 75 % m/m ibrutinibo,
b) nuo 4 % m/m iki 6 % m/m manitolio,
c) nuo 14 % m/m iki 16 % m/m krospovidono,
d) nuo 1 % m/m iki 3 % m/m polivinilpirolidono,
e) nuo 6 % m/m iki 8 % m/m natrio laurilsulfato,
f) nuo 0,4 % m/m iki 0,6 % m/m koloidinio silicio dioksido ir
g) nuo 0,4 % m/m iki 0,6 % m/m magnio stearato;
a) nuo 69 % m/m iki 71 % m/m ibrutinibo,
b) nuo 4 % m/m iki 6 % m/m manitolio,
c) nuo 14 % m/m iki 16 % m/m krospovidono,
d) nuo 1,5 % m/m iki 2,5 % m/m polivinilpirolidono,
e) nuo 6 % m/m iki 8 % m/m natrio laurilsulfato,
f) nuo 0,4 % m/m iki 0,6 % m/m koloidinio silicio dioksido ir
g) nuo 0,4 % m/m iki 0,6 % m/m magnio stearato;
a) 70 % m/m ibrutinibo,
b) 5 % m/m manitolio,
c) 15 % m/m krospovidono,
d) 2 % m/m polivinilpirolidono,
e) 7 % m/m natrio laurilsulfato,
f) 0,5 % m/m koloidinio silicio dioksido ir
g) 0,5 % m/m magnio stearato;
a) nuo 69 % m/m iki 71 % m/m ibrutinibo,
b) nuo 4 % m/m iki 6 % m/m manitolio,
c) nuo 7 % m/m iki 8 % m/m krospovidono (intragranulinio),
d) nuo 7 % m/m iki 8 % m/m krospovidono (ekstragranulinio),
e) nuo 0,5 % m/m iki 1,5 % m/m natrio laurilsulfato (intragranulinio),
f) nuo 5 % m/m iki 7 % m/m natrio laurilsulfato (ekstragranulinio),
g) nuo 1 % m/m iki 3 % m/m polivinilpirolidono,
h) nuo 0,4 % m/m iki 0,6 % m/m koloidinio silicio dioksido ir
i) nuo 0,4 % m/m iki 0,6 % m/m magnio stearato; arba
a) 70 % m/m ibrutinibo,
b) 5 % m/m manitolio,

c) 7,5 % m/m krospovidono (intragranulinio),
d) 7,5 % m/m krospovidono (ekstragranulinio),
e) 1 % m/m natrio laurilsulfato (intragranulinio),
f) 6 % m/m natrio laurilsulfato (ekstragranulinio),
g) 2 % m/m polivinilpirolidono,
h) 0,5 % m/m koloidinio silicio dioksido ir
i) 0,5 % m/m magnio stearato.

29. Didelės koncentracijos kietos tabletės farmacinė forma pagal bet kurį iš 25–28 punktų, kur bendra tabletės masė yra 800 mg.

30. Didelės koncentracijos kietos tabletės farmacinė forma pagal bet kurį iš 25–28 punktų, kur ibrutinibo kiekis yra 560 mg.

31. Didelės koncentracijos kietos tabletės farmacinė forma pagal bet kurį iš 11–30 punktų, kur ibrutinibas yra mikronizuotos formos.

32. Didelės koncentracijos kietos tabletės farmacinė forma pagal bet kurį iš 11–31 punktų, kur farmacinė forma dozuojama vieną kartą per parą.

33. Didelės koncentracijos kietos tabletės farmacinė forma pagal bet kurį iš 11–32 punktų, kur farmacinė forma yra per burną vartojama dozavimo forma.

34. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1–10 punktų arba tabletės farmacinė forma pagal bet kurį iš 11–33 punktų, skirtos naudoti kaip vaistas pacientui, kuriam reikalingas toks gydymas, ir kur minėta kompozicija arba farmacinė forma yra terapiniu požiūriu veiksmingo kiekio.

35. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1–10 punktų arba tabletės farmacinė forma pagal bet kurį iš 11–33 punktų, skirtos naudoti gydant autoimuninę ligą; heteroimuninę ligą; vėžį; mastocitozę; osteoporozę arba kaulų rezorbcijos sutrikimus; uždegiminę ligą ar būklę; vilkligę; ir (arba) heteroimuninę ligą ar būklę pacientui, kuriam reikalingas toks gydymas, ir kur minėta kompozicija arba farmacinė forma yra terapiniu požiūriu veiksmingo kiekio.

36. Farmacinė kompozicija arba tabletės farmacinė forma, skirtos naudoti pagal 35 punktą, kur autoimuninė liga yra reumatoidinis artritas arba vilkligė.

37. Farmacinė kompozicija arba tabletės farmacinė forma, skirtos naudoti pagal 35 punktą, kur vėžys yra B ląstelių proliferacijos sutrikimas; difuzinė didžiųjų B ląstelių limfoma, folikulinė limfoma arba lėtinė limfocitinė leukemija; vėžys, kuris yra B ląstelių piktybinė liga; vėžys, kuris yra B ląstelių piktybinė liga, pasirinkta iš lėtinės limfocitinės leukemijos (LLL) / mažųjų limfocitų limfomos (MLL), mantijos ląstelių limfomos (MLL), difuzinės didžiųjų B ląstelių limfomos (DDBLL) ir dauginės mielomos; vėžys, kuris yra limfoma, leukemija arba solidinis navikas; arba difuzinė didžiųjų B ląstelių limfoma, folikulinė limfoma, lėtinė limfocitinė limfoma, lėtinė limfocitinė leukemija, prolimfocitinė B ląstelių leukemija, limfoplazmocitinė limfoma / Valdenštremo makroglobulinemija, blužnies kraštinės zonos limfoma, plazminių ląstelių mieloma, plazmocitoma, ekstranodalinė kraštinės zonos B ląstelių limfoma, nodalinė kraštinės zonos B ląstelių limfoma, mantijos ląstelių limfoma, tarpuplaučio (užkrūčio liaukos) didžiųjų B ląstelių limfoma, intravaskulinė didžiųjų B ląstelių limfoma, pirminė efuzinė limfoma, Berkito limfoma / leukemija arba limfogranulomatozė.

38. Farmacinės kompozicijos pagal bet kurį iš 1–10 punktų gamybos būdas arba tabletės farmacinės formos pagal bet kurį iš 11–33 punktų gamybos būdas, būdas apima drėgnų granulių, apimančių ibrutinibą ir mažiausiai vieną pagalbinę medžiagą, gamybą drėgno granuliavimo būdu.

39. Būdas pagal 38 punktą, kur drėgnos granulės apima ibrutinibą, manitolį, krospovidoną ir natrio laurilsulfatą.

40. Būdas pagal 38 arba 39 punktą, papildomai apimantis
a) drėgnų granulių džiovinimą, kad susidarytų sausos granulės,
b) sausų granulių malimą, kad susidarytų maltos granulės,
c) maltų granulių maišymą su ekstragranulinėmis pagalbinėmis medžiagomis, kad susidarytų mišinys, ir
d) mišinio suspaudimą, siekiant suformuoti tabletes.

41. Būdas pagal 40 punktą, kur ekstragranulinės pagalbinės medžiagos apima polivinilpirolidoną, natrio laurilsulfatą, krospovidoną, koloidinį silicio dioksidą ir magnio stearatą.

(51) Int. Cl. ***A61K 31/519*** (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
(11) **4034122**
(13) T
(96) 20789788.5
(96) 2020-09-25
(97) 2022-08-03
(97) 2025-08-13
(86) PCT/US2020/052871
(86) 2020-09-25
(87) WO 2021/062264
(87) 2021-04-01
(30) 201962905720 P, 2019-09-25, US
(72) SMITH, Niel, US
(73) PTC Therapeutics MP, Inc., Warren, NJ 07059, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Hiperfenilalaninemijos gydymo būdai
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Sepiapterinas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti taikant fenilketonurijos gydymo būdą subjektui, kurio fenilalanino koncentracija kraujyje yra didesnė nei 120 mikromolių litre, pasirinktinai, kur subjekto fenilalanino koncentracija kraujyje yra didesnė nei 600 mikromolių litre;
kur
subjektsubjektas nereagavo į gydymą sapropterinu arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur subjekto fenilalanino koncentracija kraujo plazmoje, pavartojus sapropterino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos, sumažėjo mažiau nei 20 %; ir
būdas apima sepiapterino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos veiksmingo kiekio įvedimą subjektui.

2. Sepiapterinas arba druska, skirti panaudoti pagal 1 punktą, kur:
subjektas laikosi fenilalanino kiekį ribojančios dietos.

3. Sepiapterinas arba druska, skirti panaudoti pagal 1 arba 2 punktą, kur:
subjektas nereagavo į gydymą pegvaliaze-pqpz;
pasirinktinai, kur subjektas nutraukė gydymą pegvaliaze-pqpz dėl nepageidaujamos reakcijos ir (arba) toleravimo.

4. Sepiapterinas arba druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1–3 punktų, kur:
(a) vartojimas sumažina subjekto fenilalanino koncentraciją kraujyje iki mažiau nei 120 mikromolių litre;
(b) vartojimas sumažina subjekto fenilalanino koncentraciją kraujyje mažiausiai 35 %, lyginant su fenilalanino koncentracija kraujyje prieš sepiapterino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos įvedimą;
(c) vartojimas sumažina subjekto fenilalanino koncentraciją kraujyje iki mažiau nei 360 mikromolių litre, fenilalanino suvartojant mažiausiai apie 1500 mg per parą; ir (arba)
(d) vartojimo rezultatas yra BH4 koncentracija subjekto kraujyje lygi mažiausiai 50 ng/ml per 10 valandų nuo sepiapterino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos vartojimo.

5. Sepiapterinas arba druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1–4 punktų, kur:
veiksmingas sepiapterino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekis yra nuo maždaug 20 mg/kg iki maždaug 60 mg/kg vienai dozei;
pasirinktinai, kur:
(a) veiksmingas sepiapterino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekis yra apie 20 mg/kg vienai dozei;
(b) veiksmingas sepiapterino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos yra apie 40 mg/kg vienai dozei; arba
(c) veiksmingas sepiapterino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekis yra apie 60 mg/kg vienai dozei.

6. Sepiapterinas arba druska, skirti panaudoti pagal 5 punktą, kur: nepageidaujamų reiškinių rizika yra sumažinta, palyginti su subjektu, kuris suvartojo mažiausiai 10 mg/kg sapropterino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos.

7. Sepiapterinas arba druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1–6 punktų, kur:
veiksmingas sepiapterino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekis yra įvedamas vieną kartą per dieną.

8. Sepiapterinas arba druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1–6 punktų, kur:
veiksmingas sepiapterino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekis yra įvedamas du kartus per dieną;
pageidautina, kur veiksmingas sepiapterino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekis būtų įvedamas dviem lygiomis dozėmis.

9. Sepiapterinas arba druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1–8 punktų, kur:
veiksmingas sepiapterino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekis yra vartojamas su maistu;
pasirinktinai, kur:
(a) subjektas vartoja likus mažiau nei 30 minučių iki maisto vartojimo arba po maisto vartojimo; pageidautina, kad subjektas vartotų iš esmės tuo pačiu metu kaip ir maistas;
(b) maistas yra daug baltymų ir (arba) daug riebalų turintis maistas; ir (arba)
(c) maistas yra kaloringas maistas.

10. Sepiapterinas arba druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1–9 punktų, kur:
vartojimas sukelia subjekto neurokognityvinės funkcijos sustiprėjimą.

11. Sepiapterinas arba druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1–10 punktų, kur:
subjektas yra vaikas;
pasirinktinai, kur vaikui yra mažiau nei septyneri metai.

12. Sepiapterinas arba druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1–11 punktų, kur:
subjektas yra vyresnis nei septynerių metų.

13. Sepiapterinas arba druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1–12 punktų, kur:
subjektui buvo diagnozuota sepiapterinui jautri fenilketonurija.

14. Sepiapterinas arba druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1–13 punktų, kur:
sepiapterinas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska yra sukomponuoti kaip geriamieji milteliai, skirti suspensijai;
pasirinktinai, kur sepiapterinas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska yra įvedami kaip suspensija aromatizuotame suspensijos nešiklyje;
pasirinktinai, kur sepiapterinas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska yra įvedami farmacinėje kompozicijoje be antioksidanto.

15. Sepiapterinas arba druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1–14 punktų, kur:
subjekto fenilalanino koncentracija kraujyje yra didesnė nei 1200 mikromolių litre.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 38/17*** (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
(11) **4185318**
(13) T
(96) 22728724.0
(96) 2022-05-16
(97) 2023-05-31
(97) 2025-09-03
(86) PCT/US2022/029462
(86) 2022-05-16
(87) WO 2022/245739
(87) 2022-11-24
(30) 202163189541 P, 2021-05-17, US
202163235398 P, 2021-08-20, US
202263297420 P, 2022-01-07, US
202263306315 P, 2022-02-03, US
(72) VITTI, Robert L., US
BERLINER, Alyson J., US
CHU, Karen, US
ASMUS, Friedrich, DE
DA SILVA LEAL, Sergio Casimiro, CH
EISSING, Thomas, DE
RITTENHOUSE, Kay D., US

(73) Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY 10591, US
Bayer HealthCare LLC, Whippany, NJ 07981, US

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

(54) Prailginto atpalaidavimo, didelės dozės VEGF antagonisto režimai, skirti akių angiogeninių sutrikimų gydymui
Apibrėžties punktai: 22, brėžiniai: 0.

(57) 1. Aflibercептas, skirtas naudoti taikant akių angiogeninio sutrikimo gydymo būdą subjektui, kuriam to reikia, kur būdas apima vienkartinės pradinės 8 mg ± 0,8 mg aflibercepto dozės, po to vienos arba daugiau antrinių 8 mg ± 0,8 mg aflibercepto dozių, po to vienos arba daugiau tretinių 8 mg ± 0,8 mg aflibercepto dozių įvedimą į subjekto akies stiklakūnį; kur kiekviena antrinė dozė yra įvedama praėjus nuo 2 iki 4 savaičių po iš karto prieš tai įvestos dozės; ir kur kiekviena tretinė dozė yra įvedama praėjus 12 savaičių po iš karto prieš tai įvestos dozės.

2. Aflibercептas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur, taikant minėtą gydymą:
(i) atsižvelgiant į regėjimo aštrumą arba geriausią pakoreguotą regėjimo aštrumą (BCVA) subjektas pasiekia:
◦ regėjimo aštrumo arba BCVA praradimo nėra;
◦ regėjimo aštrumo arba BCVA padidėjimas;
◦ regėjimo aštrumo arba BCVA palaikymas
◦ regėjimo aštrumo arba BCVA praradimo nėra 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 arba 44 savaitę po pradinės dozės, kur regėjimo aštrumas arba BCVA atitinka ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimą (ETDRS) arba Sneleno ekvivalentą;
◦ regėjimo aštrumo arba BCVA praradimo nėra 5 arba daugiau, 10 arba daugiau arba 15 arba daugiau raidžių atžvilgiu per 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 arba 44 savaitę po pradinės dozės, kur regėjimo aštrumas arba BCVA atitinka ETDRS arba Sneleno ekvivalentą;
◦ regėjimo aštrumo arba BCVA padidėjimas 5 arba daugiau, 6 arba daugiau, 7 arba daugiau, 8 arba daugiau, 9 arba daugiau, 10 arba daugiau arba 15 arba daugiau raidžių atžvigiu per 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 arba 44 savaitę po pradinės dozės, kur regėjimo aštrumas arba BCVA atitinka ETDRS arba Sneleno ekvivalentą; ir (arba)
◦ regėjimo aštrumo arba BCVA padidėjimas 6 arba 7, arba 8 raidžių atžvilgiu iki 8 savaitės, ir 6, 7 arba 8 raidžių padidėjimo išlaikymas bent iki 44 savaitės, kur regėjimo aštrumas arba BCVA atitinka ETDRS arba Sneleno ekvivalentą;
(ii) centrinės tinklainės dalies storio (CRT) atžvilgiu subjektas pasiekia:
◦ centrinės tinklainės dalies storio sumažėjimas;
◦ centrinės tinklainės dalies storis nepadidėja;
◦ centrinės tinklainės dalies storis palaikomas;
◦ centrinės tinklainės dalies storis sumažėja bent 123, 125, 131, 142, 147, 149, 150, 151, 156, 157, 158, 159, 161, 162, 166, 167, 168, 172, 173, 175, 177, 178 arba 183 mikrometrais per 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 arba 44 savaitę po pradinės dozės;
◦ centrinės tinklainės dalies storis sumažėja 47 mikrometrais nuo 12 iki 20 savaitės po pradinės dozės;
◦ centrinės tinklainės dalies storis sumažėja 17 mikrometrų nuo 24 iki 32 savaitės po pradinės dozės;
◦ centrinės tinklainės dalies storis sumažėja 18 mikrometrų nuo 36 iki 44 savaitės po pradinės dozės;
◦ centrinės tinklainės dalies storis sumažėja 149, 150, 160 arba 149–160 mikrometrų per 4 savaitę po pradinės dozės, ir minėtas sumažėjimas (±1, 2, 3, 4, 5, 10, 12, 13, 14 arba 15 mikrometrų) pasiekiamas per 44 savaitę po pradinės dozės;
◦ sumažėjimas svyruoja nuo 131-178 arba 123-175 mikrometrų nuo 4 iki 44 savaitės;
◦ centrinės tinklainės dalies storis sumažėja 160 arba 161, arba 162 mikrometrais iki 12 savaitės, ir šio sumažėjimo (±1, 2, 3, 4 arba 5 mikrometrai) palaikymas iki 44 savaitės; ir (arba)
◦ centrinės tinklainės dalies storis sumažėja 156 mikrometrais iki 16 savaitės, ir minėto sumažėjimo palaikymas (±1, 2, 3, 4 arba 5 mikrometrai) iki 44 savaitės;
(iii) tinklainės skysčio atžvilgiu subjektas pasiekia:
◦ sausoje tinklainėje nėra intraretinalinio ir subretinalinio skysčio; arba nėra intraretinalinio skysčio; arba nėra subretinalinio skysčio; centriniame polaukyje arba geltonojoje dėmėje, kaip išmatuota spektrinio domeno optinės koherentinės tomografijos (SD-OCT) metodu;
◦ sausoje tinklainėje nėra intraretinalinio skysčio (IRF) ir subretinalinio skysčio (SRF); arba nėra intraretinalinio skysčio; arba nėra subretinalinio skysčio; centriniame polaukyje, kaip išmatuota spektrinio domeno optinės koherentinės tomografijos metodu 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 arba 44 savaitę po pradinės dozės;
◦ geltonojoje dėmėje nėra SRF ir IRF 16 arba 44 savaitę po pradinės dozės, kaip išmatuota SD-OCT metodu;
◦ nėra subretinalinio pigmentinio epitelio (RTE) skysčio bent 44 savaitę po pradinės dozės, kaip išmatuota spektrinio domeno optinės koherentinės tomografijos metodu; ir (arba)
◦ sausos tinklainės palaikymas, pasiektas bent iki 44 savaičių po pradinės dozės, kaip išmatuota spektrinio domeno optinės koherentinės tomografijos metodu;
ir (arba)
(iv) subjektas pasiekia:
◦ bendro gyslainės neovaskuliarizacijos (CNV) pažeidimo dydžio sumažėjimas bent 3,2 arba 3,3 mikrometrų per 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 arba 44 savaitę po pradinės dozės;

◦ reikšmingo akispūdžio padidėjimo, lyginant su pradiniu lygiu, nėra 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 arba 44 savaitę arba vėliau po pradinės dozės; ir (arba)
◦ reikšmingo sistolinio (S) ir (arba) diastolinio (D) kraujospūdžio padidėjimo, lyginant su pradiniu lygiu, nėra 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 arba 44 savaitę arba vėliau po pradinės dozės.

3. Aflibercептas, skirtas naudoti pagal 2 punktą, kur sausoje tinklainėje trūksta intraretinalininio ir subretinalininio skysčio.

4. Aflibercептas, skirtas naudoti pagal 2 arba 3 punktą, kur minėtos pradinės dozės vartojimo metu arba prieš jį subjektas turi vieną arba daugiau iš šių savybių:
• geriausias pakoreguotas regėjimo aštrumas yra 57, 58 arba 57–58 ETDRS raidės;
• centrinės tinklainės dalies storis, kaip išmatuota SD-OCT metodu, yra 488, 516, 502 arba 488–516 mikrometrų;
• akispūdis lygus 14, 15 arba 14–15 mmHg;
• neovaskulinės su amžiumi susijusios geltonosios dėmės degeneracijos pažeidimo dydis 7, 8 arba 7–8 mm²;
• gyslainės neovaskuliarizacijos pažeidimo dydis 7, 8 arba 7–8 mm²;
• okultinė gyslainės neovaskuliarizacija, kaip nustatyta fluoresceino angiografijos metodu;
• klasikinė gyslainės neovaskuliarizacija, kaip nustatyta fluoresceino angiografijos metodu; ir (arba)
• vyraujanti klasikinė gyslainės neovaskuliarizacija, kaip nustatyta fluoresceino angiografijos metodu.

5. Aflibercептas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–4 punktų, kur aflibercептas yra įvedamas farmacinėje kompozicijoje, apimančioje 103–126 mg/ml aflibercepto, buferį 10 mM ± 1 mM histidino pagrindu, 5 ± 0,5 % (m/t) sacharozę, 0,02–0,04 % (m/V) polisorbato 20 ir 50 ± 5 mM L-arginino, pH 5,5–6,1.

6. Aflibercептas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–5 punktų, kur nuo 2 iki 4 savaičių yra 2, 3 arba 4 savaitės.

7. Aflibercептas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–6 punktų, kur nuo 2 iki 4 savaičių yra 4 savaitės.

8. Aflibercептas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–7 punktų, kur:
• po vienkartinės pradinės dozės įvedamos tik 2 antrinės dozės, ir
• kiekviena antrinė dozė yra įvedama praėjus 4 savaitėms po ankstesnės dozės.

9. Aflibercептas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–8 punktų, kur būdas papildomai apima vienos arba daugiau papildomų dozių įvedimą pagal poreikį.

10. Aflibercептas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–9 punktų, kur akių angiogeninis sutrikimas yra:
• su amžiumi susijusi neovaskulinė geltonosios dėmės degeneracija,
• geltonosios dėmės edema (ME),
• geltonosios dėmės edema po tinklainės venų okliuzijos (ME-RVO),
• tinklainės venų okliuzija (RVO),
• centrinės tinklainės dalies venų okliuzija (CRVO),
• tinklainės venų atšakos okliuzija (BRVO),
• diabetinė geltonosios dėmės edema (DME),
• gyslainės neovaskuliarizacija (CNV),
• rainelės neovaskuliarizacija,
• neovaskulinė glaukoma,
• pooperacinė fibrozė sergant glaukoma,
• proliferacinė vitreoretinopatija (PVP),
• regos nervo disko neovaskuliarizacija,
• ragenos neovaskuliarizacija,
• tinklainės neovaskuliarizacija,
• stiklakūnio neovaskuliarizacija,
• panusas,
• kraujagyslinė retinopatija,
• diabetinė retinopatija (DR),
• neproliferacinė diabetinė retinopatija,
• diabetinė retinopatija, c h a r a k t e r i z u o j a m a diabetinės retinopatijos sunkumo skalės (DRSS) 47 arba 53 lygiu,
• proliferacinė diabetinė retinopatija,
• proliferacinė diabetinė retinopatija pas subjektą, kuris neserga DME, ir (arba)
• diabetinė retinopatija pas pacientą, kuriam pasireiškia diabetinė geltonosios dėmės edema (DME).

11. Aflibercептas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–10 punktų, kur angiogeninis akių sutrikimas yra neovaskulinė su amžiumi susijusi geltonosios dėmės degeneracija, diabetinė geltonosios dėmės edema (DME), diabetinė retinopatija (DR) arba geltonosios dėmės edema po tinklainės venų okliuzijos (ME-RVO).

12. Aflibercептas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–4 punktų, kur tinklainės džiūvimas yra c h a r a k t e r i z u o j a m a s intraretinalinio skysčio (IRF) ir subretinalinio skysčio (SRF) nebuvimu subjekto akyje po to, kai subjektas gavo tris mėnesines aflibercepto dozes.

13. Aflibercептas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–11 punktų, kur aflibercептas yra farmaciniame produkte, apimančiame:
- bent 100 mg/ml aflibercepto,
- L-argininą ir
- buferį histidino pagrindu.

14. Aflibercептas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–13 punktų, kur aflibercептas yra farmaciniame produkte, apimančiame 114,3 mg/ml aflibercepto, buferį 10 mM histidino pagrindu, 5 % (m/V) sacharozės, 0,03 % (m/V) polisorbato 20 ir 50 mM L-arginino, pH 5,8.

15. Aflibercептas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–11 punktų, kur aflibercептas yra iš anksto užpildytame švirkšte.

16. Aflibercептas, skirtas naudoti pagal 15 punktą, kur iš anksto užpildytas švirkštas yra stiklinis arba plastikinis ir (arba) sterilus.

17. Aflibercептas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–16 punktų, kur minėta 8 mg ± 0,8 mg yra 8 mg dozė.

18. Aflibercептas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–17 punktų, kur minėtas ± 0,8 mg yra ± 0,5 mg arba ± 0,51 mg.

19. Aflibercептas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–18 punktų, kur minėtas aflibercептas yra tiekiamas 70, 81, 82, 81,7, 85, 86, 87, 85–87 mikrolitrų ± 4, 4,45, 4,5 arba 5 mikrolitrų tūriu.

20. Aflibercептas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–19 punktų, kur minėtas aflibercептas yra tiekiamas 70 mikrolitrų tūriu.

21. Aflibercептas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–20 punktų, kur minėtas aflibercептas yra:
(a) tiekiama į stiklakūnį suleidžiama doze, naudojant dozės tiekimo prietaisą, kuris yra švirkštas; ir (arba)
(b) įvedamas į stiklakūnį injekcijos būdu, kurios tūrį nustato prietaisas.

22. Aflibercептas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–21 punktų, kur aflibercептas yra įvedamas į stiklakūnį injekcijos būdu, naudojant produktą, apimantį VEGF receptoriaus susiliejimo baltymą su iš anksto užpildytu švirkštu, kur minėtas būdas apima šiuos etapus:
(a) švirkšto paruošimas, stumdant stūmoklio strypą į priekį nustatytu atstumu į korpusą, kol stūmoklio strypo judėjimas sustabdomas stabdžiu;
(b) stūmoklio strypo sukimas apie išilginę ašį; ir
(c) stūmoklio strypo aktyvavimas tam, kad būtų išleistas iš anksto nustatytas preparato tūris.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 38/38*** (2006.01)
A61K 38/36 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)
C12N 9/64 (2006.01)
A61K 47/64 (2017.01)
A61K 38/48 (2006.01)
C12N 9/96 (2006.01)

(11) **3552619**

(13) T

(96) 19156074.7

(96) 2011-07-11

(97) 2019-10-16

(97) 2025-07-30

(30) 36306410 P, 2010-07-09, US
201161442079 P, 2011-02-11, US
201161430819 P, 2011-01-07, US
201161438572 P, 2011-02-01, US
201161470951 P, 2011-04-01, US
201061424555 P, 2010-12-17, US

(72) PIERCE, Glenn, US
TRUEX, Samantha, US
PETERS, Robert, T., US
JIANG, Haiyan, US
(73) Bioverativ Therapeutics Inc., Waltham MA 02451, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) IX faktoriaus polipeptidai ir jų naudojimo būdai
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 0.

(57) 1. Chimerinio IX faktoriaus (toliau – FIX) polipeptidas, kurį sudaro žmogaus organizme susidarantis FIX, turintis aminorūgščių seką, identišką sekos SEQ ID Nr. 2 1–415 aminorūgštims ir žmogaus FC, kaip FcRn jungiančio partnerio, skirtas profilaktiškai gydyti kraujavimą ar kraujavimo epizodus žmonėms, sergantiems hemofilija B, kuris apima intraveninį vartojimą žmonėms, kuriems skiriamos kartotinės nuo 50 IU/kg iki 100 IU/kg chimerinio FIX polipeptido dozės nuo 9 dienų iki 18 dienų dozavimo intervalu.

2. Chimerinis FIX polipeptidas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur chimerinio polipeptido plazmos lygis pasiekia bent maždaug 1 IU/dl žemiausią lygį po bent maždaug 6 dienų nuo skyrimo subjektui.

3. Chimerinis FIX polipeptidas, skirtas naudoti pagal 1 arba 2 punktą, kur kiekviena iš kelių dozių yra 50 IU/kg arba 100 IU/kg.

4. Chimerinis FIX polipeptidas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–3 punktų, kur dozavimo intervalas yra nuo 9 iki 17 dienų.

5. Chimerinis FIX polipeptidas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–3 punktų, kur dozavimo intervalas yra nuo 9 iki 16 dienų.

6. Chimerinis FIX polipeptidas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–3 punktų, kur dozavimo intervalas yra nuo 9 iki 15 dienų.

7. Chimerinis FIX polipeptidas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–3 punktų, kur dozavimo intervalas yra nuo 9 iki 14 dienų.

8. Chimerinis FIX polipeptidas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–3 punktų, kur dozavimo intervalas yra nuo 10 iki 14 dienų.

9. Chimerinis FIX polipeptidas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–8 punktų, kur chimerinis FIX polipeptidas apima žmogaus organizme susidarantį FIX, turintį aminorūgščių seką, identišką sekos SEQ ID Nr. 2 1–415 aminorūgštims ir žmogaus Fc.

10. Chimerinis FIX polipeptidas, skirtas naudoti pagal bet 9 punktą, kur žmogaus Fc apima sekos SEQ ID Nr. 4 1–227 aminorūgštis.

11. Chimerinis FIX polipeptidas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 2–10 punktų, kur plazmos FIX aktyvumas matuojamas pagal vieno etapo krešėjimo tyrimą, kuriuo nustatomas dalinis tromboplastino laikas.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 45/06*** (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
B01J 39/02 (2006.01)
B01J 39/14 (2006.01)
B01J 19/00 (2006.01)
B01J 19/18 (2006.01)
A61K 33/00 (2006.01)
A61K 33/24 (2019.01)
C01B 33/20 (2006.01)
A61P 3/14 (2006.01)
A61P 39/00 (2006.01)
(11) **2882444**
(13) T
(96) 13849651.8
(96) 2013-10-22
(97) 2015-06-17
(97) 2025-09-17
(86) PCT/US2013/066207

(86) 2013-10-22
(87) WO 2014/066407
(87) 2014-05-01
(30) 201261716956 P, 2012-10-22, US
201361800182 P, 2013-03-15, US
(72) KEYSER, Donald Jeffrey, US
GUILLEM, Alvaro F., US
(73) ZS Pharma, Inc, Fort Worth, Texas 76104, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Mikroakytas cirkonio silikatas, skirtas hiperkalemijai gydyti
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 0.
(57) 1. Cirkonio silikato kompozicija, apimanti cirkonio silikatą, kurios formulė (I):

$$A_pZrSi_nO_m \qquad (I)$$

kur
A yra natrio jonas arba hidronio jonas, arba jų mišiniai,
„p“ vertė yra 1–20,
„n“ vertė yra 3,0–3,2,
„m“ vertė yra 9,0–9,5, kur kompozicija apima ZS-9 ir ZS-7 ir joje nėra aptinkamų ZS-8 kiekių.

2. Kompozicija pagal 1 punktą, kur ZS-9 rentgeno spindulių difrakcijos modelis yra

d(Å)	I
5,9–6,7	m
5,3–6,1	m–s
2,7–3,5	vs
2,0–2,8	w–m
1,6–2,4	w

3. Kompozicija pagal 1 punktą, kur ZS-7 rentgeno spindulių difrakcijos modelis yra

d(Å)	I
6,8–7,6	vs
5,6–6,4	m
3,7–4,5	m
3,6–4,4	m
2,6–3,4	s–vs
2,5–3,3	m
2,4–3,2	vs

4. Kompozicija pagal 1 punktą, kur ZS-8 rentgeno spindulių difrakcijos modelis yra

d(Å)	I
12,0–13,2	vs
3,9–4,7	m
2,8–3,6	m
2,3–3,1	m
2,2–3,0	w
2,1–2,9	w

5. Kompozicija pagal 1 punktą, kur ZS-9 vidutinis dalelių dydis yra didesnis nei 3 mikronai, ir mažiau nei 7 % kompozicijos dalelių skersmuo yra mažesnis nei 3 mikronai, ir natrio kiekis kompozicijoje yra mažesnis nei 12 % masės.

6. Kompozicija pagal 1 punktą, kur ZS-9 yra iš dalies protonuotas.

7. Kompozicija pagal 6 punktą, kur protonuoto ZS-9 kalio mainų greitis yra didesnis nei 3,1 meq/g.

8. Kompozicija pagal 6 punktą, kur protonuoto ZS-9 kalio mainų greičio intervalas yra 3,2–3,5 meq/g.

9. Kompozicija pagal 6 punktą, kur protonuoto ZS-9 kalio mainų greitis yra > 2,46 meq/g.

10. Kompozicija pagal 1 punktą, kur protonuoto ZS-9 natrio kiekis yra mažesnis nei 12 %.

---

(51) Int. Cl. ***A61M 25/01*** (2006.01)
A61F 2/24 (2006.01)
A61M 25/02 (2006.01)

(11) **4306158**

(13) T

(96) 23212584.9

(96) 2010-12-03

(97) 2024-01-17

(97) 2025-08-20

(30) 26677409 P, 2009-12-04, US
28709909 P, 2009-12-16, US
95929210, 2010-12-02, US

(72) CHAU, Mark, US
PATTERSON, Marlowe, US
YI, Seung, US
GEIST, Steve, US
OBA, Travis, US

(73) Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, CA 92614, US

(74) Virgina Adolfina DRAUGELIENĖ, 8, UAB TARPINĖ, A.P.Kavoliuko g. 24-152, LT-04328 Vilnius, LT

(54) Protezinis vožtuvas mitralinio vožtuvo pakeitimui
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 88.

(57) 1. Protezinis aparatas (100), skirtas implantuoti į natūralaus širdies vožtuvo sritį, kai natūralus vožtuvas (2) turi įgimtą žiedą (8) ir natūralias vožtuvo bures (10, 12), besitęsiančias žemyn nuo žiedo į skilvelį,
protezinis aparatas apima:
pagrindinį korpusą (122), apimantį vielinį tinklelį ir sukonfigūruotą taip, kad jį būtų galima įstatyti į įgimtą žiedą (8), pagrindinis korpusas yra radialiai suspaudžiamas iki radialiai suspaustos būsenos, kad būtų galima įvesti į širdį, ir savaime išsiplečiantis iš suspaustos būsenos į radialiai išplėstą būseną; kur išplėstos būsenos pagrindinis korpusas (122) sudaro atvirą vamzdelį, apibrėžiantį spindį, ir
vožtuvo konstrukciją (104), sujungtą su pagrindinio korpuso vidiniu paviršiumi, kur vožtuvo konstrukcija (104) laikoma spindyje, vožtuvo konstrukcija (104) apima daugybę vožtuvo lapelių (106), kurie sudaro vienkryptį vožtuvą spindyje; ir
mažiausiai vieną skilvelio inkarą (126), besitęsiantį iš pagrindinio korpuso (122) ir išdėstytą pagrindinio korpuso išorėje ir skirtą proteziniam aparatui pritvirtinti prie natūralaus širdies vožtuvo burės (10, 12), kur skilvelio inkaras (126) sukonfigūruotas taip, kad užfiksuotų natūralaus širdies vožtuvo burę (10, 12) tarp skilvelio inkaro (126) ir pagrindinio korpuso (122); ir
prieširdžio sandarinimo elementą (124), radialiai besitęsiantį į išorę nuo pagrindinio korpuso (122) prieširdžio galo (132),
kur prieširdžio sandarinimo elemento (124) ir prieširdžio sienelių audinio kontaktas gali skatinti audinio įaugimą į rėmą, kad būtų pagerintas įrenginio laikymas ir būtų išvengta paravolvulinio nuotėkio, kai implantuojamas protezinis aparatas (100).

2. Protezinis aparatas (100) pagal 1 punktą, kur mažiausiai vienas skilvelio inkaras (126) yra U formos.

3. Protezinis aparatas (100) pagal 1 arba 2 punktą, kur protezinis aparatas (100) sukonfigūruotas įvedimui per viršutinę tuščiavidurę veną.

4. Protezinis aparatas (100) pagal bet kurį iš 1–3 punktų, kur rėmas apima formą įsimenančią medžiagą.

5. Protezinis aparatas (100) pagal bet kurį iš 1–4 punktų, papildomai apimantis biologiškai suderinamo audinio sluoksnį (142), sujungtą su pagrindinio korpuso (122) vidiniu paviršiumi.

6. Protezinis aparatas (100) pagal 5 punktą, kur lapelių (106) įėjimo galai prisiūti prie sluoksnio (142).

7. Protezinis aparatas (100) pagal 5 arba 6 punktą, kur sluoksnis (142) apima poliesterį.

8. Protezinis aparatas (100) pagal bet kurį iš 1–7 punktų, kur vožtuvo konstrukcija (104) apima tris lapelius, ir (arba) kur protezinis aparatas (100) apima du skilvelio inkarus, ir (arba) kur vožtuvo konstrukcija (104) apima perikardo audinį.

9. Protezinis aparatas (100) pagal bet kurį iš 1–8 punktų, kur vienas ar keli skilvelio inkarai (126) tęsiasi nuo pagrindinio korpuso skilvelio galo (130).

10. Protezinis aparatas (100) pagal bet kurį iš 1–9 punktų, kur natūralaus vožtuvo sritis yra natūralus mitralinis vožtuvas.

11. Protezinis aparatas (100) pagal bet kurį iš 1–10 punktų, kur vienas ar keli skilvelio inkarai suformuoti atskirai nuo pagrindinio korpuso (122) ir pritvirtinti prie pagrindinio korpuso (122).

12. Protezinis aparatas (100) pagal bet kurį iš 1–11 punktų, kur prieširdžio sandarinimo elementas apima biologiškai suderinamo audinio sluoksnį (142),
kur prieširdžio sandarinimo elementas, pageidautina, apima vielinį tinklelį, kuris yra vientisas su pagrindiniu korpusu (122), ir kur biologiškai suderinamo audinio sluoksnis (142) uždengia prieširdžio sandarinimo elemento vielinio tinklelio angas.

13. Protezinis aparatas (100) pagal bet kurį iš 1–12 punktų, kur prieširdžio sandarinimo elementas (1024) turi iš esmės nupjauto kūgio formos dalį (1028), kuri tęsiasi nuo pagrindinio korpuso (1022) prieširdžio galo (1032) tiek radialine kryptimi į išorę, tiek ašine kryptimi į viršų tolyn nuo pagrindinio korpuso (1022),
kur prieširdžio sandarinimo elementas (1024), pageidautina, apima paprastai cilindrinę įleidimo angą (1029), kuri tęsiasi toliau į viršų nuo nupjauto kūgio formos dalies (1028) ir yra priešingoje pagrindinio korpuso (1022) prieširdžio galo (1032) pusėje.

14. Protezinis aparatas (100) pagal bet kurį iš 1–13 punktų, kur kiekvienas skilvelio inkaras (126) apima vielą (150), turinčią pirmąją ir antrąją galines dalis (152, 154), sujungtas su pagrindiniu korpusu (122), ir tarpinę dalį (160), besitęsiančią išilgai pagrindinio korpuso (122) tarp galinių dalių (152, 154), tarpinė dalis (160) apima išlenkimą (162), kuris suformuoja skilvelio inkaro (126) viršūnę,
kur, pageidautina, kad kiekvienas skilvelio inkaras (126) papildomai apimtų biologiškai suderinamą audinį (166), kuris driekiasi per dvi vielos (150) dalis.

15. Protezinis aparatas (100) pagal bet kurį iš 1–14 punktų, kur, implantuojant protezinį aparatą, pagrindinis korpusas (122) iš esmės neištempia įgimto žiedo (8).

---

(51) Int. Cl. ***A61P 1/00*** (2006.01)
C12N 1/04 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)
C12N 1/20 (2006.01)

(11) **4032586**

(13) T

(96) 22160187.5

(96) 2011-02-01

(97) 2022-07-27

(97) 2025-08-20

(30) 33728310 P, 2010-02-01, US
35118410 P, 2010-06-03, US

(72) HLAVKA, Edwin J, US

(73) Ferring Microbiome Inc., Roseville, MN 55113, US

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

(54) Bakterioterapija *Clostridium difficile* kolitui gydyti
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 4.

(57) 1. Bakterioterapijos produktas, apimantis geriamąją tabletę arba nuryjamą kapsulę ir apdorotą donoro išmatų mėginį, kur apdorotas donoro išmatų mėginys apima:
donoro išmatų mėginį;
į donoro išmatas pridėtą kriogeninę apsauginę medžiagą; ir
kur donoro išmatų mėginys yra homogenizuotas ir filtruotas tam, kad susidarytų apdorotas donoro išmatų mėginys, ir kur apdorotas donoro išmatų mėginys yra įdėtas į geriamąją tabletę arba nuryjamą kapsulę.

2. Bakterioterapijos produktas pagal 1 punktą, kur apdorotas donoro išmatų mėginys yra įdėtas į geriamąją tabletę.

3. Bakterioterapijos produktas pagal 1 punktą, kur apdorotas donoro išmatų mėginys yra įdėtas į geriamąją kapsulę.

4. Bakterioterapijos produktas pagal 1–3 punktus, kur geriamoji tabletė arba nuryjama kapsulė turi enterinę dangą.

5. Bakterioterapijos produktas pagal 1 punktą, kur apdorotas donoro išmatų mėginys yra įdėtas ir (arba) saugomas bakterioterapijos banke pacientui pristatytina forma.

6. Bakterioterapijos produktas, apimantis ampulę ir apdorotą donoro išmatų mėginį, kur apdorotas donoro išmatų mėginys apima:
donoro išmatų mėginį;
į donoro išmatas pridėtą kriogeninę apsauginę medžiagą; ir
kur donoro išmatų mėginys yra homogenizuotas ir filtruotas tam, kad susidarytų apdorotas donoro išmatų mėginys; ir
kur apdorotas donoro išmatų mėginys yra laikomas ampulėje, pritaikytoje naudoti (i) anterogradinio virškinimo trakto pristatymo būdo atveju arba (ii) retrogradinio virškinimo trakto pristatymo būdo atveju į paciento žarnyną.

7. Bakterioterapijos produktas pagal 6 punktą, kur apdorotas donoro išmatų mėginys yra laikomas ir (arba) saugomas bakterioterapijos banke pacientui pristatytina forma.

8. Bakterioterapijos produktas pagal 7 punktą, kur pacientui pristatytina forma apima ampulę, pritaikytą naudoti (i) anterogradinio virškinimo trakto pristatymo būdo atveju arba (ii) retrogradinio virškinimo trakto pristatymo būdo atveju į paciento žarnyną.

9. Bakterioterapijos produktas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur kriogeninė apsauginė medžiaga apima bent vieną iš šių medžiagų: glikolį, glicerolį, dimetilsulfoksidą (DMSO), pieną arba sojos pieną.

10. Bakterioterapijos produktas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, skirtas naudoti gydymui bent vienu atveju iš antibiotikų sukelto viduriavimo ar *Clostridium difficile* infekcijos.

---

(51) Int. Cl. ***B21D 13/00*** (2006.01)
B21D 37/02 (2006.01)
B44B 5/00 (2006.01)
B44B 5/02 (2006.01)

(11) **4186608**

(13) T

(96) 23151206.2

(96) 2015-09-07

(97) 2023-05-31

(97) 2025-09-24

(30) 201415748, 2014-09-05, GB

(72) CASTELLUCCI, Michael, GB

(73) Hadley Industries Overseas Holdings Limited, Smethwick Birmingham West Midlands B66 2PA, GB

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

(54) Lakštinės medžiagos formavimas
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 13.

(57) 1. Kanalo sekcija, apimanti suformuotą metalo lakštinę medžiagą (100), apimančią iškyšų (101) raštą, suformuotą pirmoje jos dalyje ar srityje, ir ženklus (103), suformuotus antroje jos dalyje ar srityje ties iškyšų (101) rašto pertrūkiu (102), kur raštas apima iškyšas (101) abiejuose pagrindiniuose suformuotos metalo lakštinės medžiagos (100) paviršiuose ir kur bent dalis ženklų (103) pateikia vizualią ir (arba) mašininiu būdu nuskaitomą įrankių, naudotų lakštinei medžiagai (100) formuoti, suderinimo indikaciją.

2. Kanalo sekcija pagal 1 punktą, kur antrąją dalį arba sritį supa pirmoji dalis arba sritis.

3. Kanalo sekcija pagal 1, 2 arba 3 punktus, kur ženklai (103) yra suformuotos metalo lakštinės medžiagos (100) plokščiame paviršiuje.

4. Kanalo sekcija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur ženklai (103) išsikiša iš suformuotos metalo lakštinės medžiagos (100) plokštumos.

5. Kanalo sekcija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur bent dalis ženklų (103) pateikia mašininiu būdu nuskaitomą įrankių, naudotų lakštinei medžiagai formuoti, suderinimo ženklus ir (arba) kur ženklų iškraipymo laipsnis atitinka įrankių nesuderinamumo laipsnį.

6. Kanalo sekcija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur ženklai (103) apima vieną ar kelis iš raidinių-skaitmeninių ženklų, pavadinimų, logotipų ar atvaizdų, brūkšninių kodų arba greitojo atsako (QR) kodų.

7. Kanalo sekcija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur viena ar daugiau arba kiekviena iškyša (101), suformuota ant vieno ar kiekvieno metalo lakštinės medžiagos (100) pagrindinio paviršiaus, atitinka įdubą kitame pagrindiniame jos paviršiuje.

8. Kanalo sekcija pagal 7 punktą, kur iškyšų ir įdubų (101) raštas sukonfigūruotas ir (arba) išdėstytas taip, kad metalo lakštinės medžiagos paviršiuje tarp gretimų iškyšų ir įdubų (101) eilių nubrėžtos linijos nėra tiesios.

9. Kanalo sekcija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur iškyšų (101) raštas yra išdėstytas masyvu ir (arba) kur iškyšų raštas apima daugybę eilučių ir (arba) stulpelių.

10. Kanalo sekcija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur metalo lakštinė medžiaga apima plieną, kuris gali būti cinkuotas.

11. Kanalo sekcija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, suformuota kaip pertvaros smeigė.

12. Būdas, kuriuo iš metalo lakštinės medžiagos yra formuojama kanalo sekcija, apimantis veiksmus, kur lakštinė medžiaga patalpinama tarp poros įrankių ir įrankiai judinami taip, kad įrankiai vienu metu suformuotų iškyšų raštą ant pirmosios metalo lakštinės medžiagos dalies ir ženklus antroje metalo lakštinės medžiagos dalyje ties iškyšų rašto pertrūkiu, kur ženklų forma rodo įrankių suderinimą, o vėliau metalo lakštinė medžiaga yra lenkiama, kad būtų suformuota kanalo sekcija.

13. Būdas pagal 12 punktą, kur įrankiai judinami taip, kad viena ar daugiau vieno iš įrankių formuojančiųjų dalių spaudžia arba suspaudžia lakštinę medžiagą prie kito įrankio, taip įspaudžiant lakštinę medžiagą, kad joje ar ant jos susiformuotų ženklai.

14. Būdas pagal 12 arba 13 punktą, kur ženklai išsikiša iš metalo lakštinės medžiagos plokštumos.

---

(51) Int. Cl. ***B62D 33/06*** (2006.01)
(11) **4071033**
(13) T
(96) 22160814.4
(96) 2022-03-08
(97) 2022-10-12
(97) 2025-10-08
(30) 202100008540, 2021-04-06, IT
(72) IOTTI, Marco, IT
(73) Manitou Italia S.r.l., 41013 Castelfranco Emilia (Modena), IT
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Palengvinto įlipimo ir išlipimo teleskopinis keltuvas
Apibrėžties punktai: 6, brėžiniai: 1.
(57) 1. Teleskopinis krautuvas su ratukais judančiu vežimėliu ir virš vežimėlio esančia vairuotojo kabina (1), kuri sudaryta iš įėjimo durų (10) su dviem šoninėmis staktomis (11, 12), prie kiekvienos iš kurių pritvirtinta ištisinė rankena (2, 3), kurios ilgis yra didesnis nei pusė atitinkamo staktos (11, 12) ilgio, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad abi rankenos (2, 3) išsikiša į kabinos (1) vidų yra pasvirusios staktų (11, 12) atžvilgiu taip, kad tilptų kabinoje (1).

2. Teleskopinis krautuvas pagal ankstesnį punktą, kur kiekviena rankena (2, 3) apima ištisinę centrinę suėmimo dalį (20, 30), kurios ilgis didesnis nei pusė atitinkamos staktos (11, 12) ilgio.

3. Teleskopinis krautuvas pagal ankstesnį punktą, kur minėta suėmimo dalis (20, 30) yra vertikali.

4. Teleskopinis krautuvas pagal 2 arba 3 punktą, kur suėmimo dalis (20, 30) iš esmės lygiagreti atitinkamai staktai (11, 12).

5. Teleskopinis krautuvas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur dvi rankenos (2, 3) iš esmės simetriškos vertikalios plokštumos, besitęsiančios per duris (10), atžvilgiu.

6. Teleskopinis krautuvas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur dvi rankenos (2, 3) yra vienodos.

---

(51) Int. Cl. ***B65B 1/08*** (2006.01)
B65B 1/32 (2006.01)
B65B 31/02 (2006.01)
(11) **3875377**
(13) T
(96) 19879123.8
(96) 2019-10-30
(97) 2021-09-08
(97) 2025-07-09
(86) PCT/ES2019/070740
(86) 2019-10-30
(87) WO 2020/089503
(87) 2020-05-07
(30) 201831060, 2018-11-02, ES
(72) GUTIERRO ADURIZ, Ibón, ES
GARCÍA AMO, María, ES
CEBADERA MIRANDA, Elena, ES
(73) Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A., 28037 Madrid, ES
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Kietųjų medžiagų pildymo į farmacinius konteinerius ir jų sandarinimo steriliomis sąlygomis procedūra
Apibrėžties punktai: 20, brėžiniai: 7.

(57) 1. Farmacinių konteinerių (1) pildymo bent viena kietąja medžiaga ir jų sandarinimo steriliomis sąlygomis procedūra, apimanti šiuos etapus:
a) farmacinio konteinerio (1) su sienelėmis ir dugnu pateikimą,
b) kietosios medžiagos dozavimą į farmacinį konteinerį (1), naudojant dozavimo adatą (4), gravimetrinį dozuojamos į konteinerį (1) medžiagos svorio patikrinimą; ir
c) farmacinio konteinerio sandarinimą, naudojant ribotuvą (6),
b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
bent viename etape a), b) arba c) ar jų bet kokios tvarkos daugybėje statinis elektros krūvis konteinerio (1) vidinėse sienelėse, kietojoje medžiagoje, dozuojamoje į konteinerio vidų ir (arba) bet kokiose dalyse, besiliečiančiose su konteinerio vidinėmis sienelėmis ar su kietąja medžiaga, dozuojama į konteinerio vidų, neutralizuojamas, naudojant jonizatorių (2), kurio jonizacijos potencialas toks, jog elektrostatinis krūvis konteinerio (1) viduje po kiekvienos jonizacijos būna mažesnis kaip 2000 voltų,
ir kur tarp b) etapo bei c) etapo farmacinio konteinerio (1) viduje vykdoma papildoma statinio elektros krūvio jonizacija.

2. Procedūra pagal 1 punktą, kur a) etape jonizacija vykdoma su tuščiu farmaciniu konteineriu (1).

3. Procedūra pagal 1 arba 2 punktą, kur jonizatorius (jonizatoriai) (2) yra farmacinio konteinerio (1) išorėje.

4. Procedūra pagal bet kurį iš 1–3 punktų, kur jonizatorius (jonizatoriai) (2) yra farmacinio konteinerio (1) viduje.

5. Procedūra pagal bet kurį iš 1–4 punktų, kur c) etape jonizacija vykdoma prieš sandarinimą ir (arba) jo metu.

6. Procedūra pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad statinis elektros krūvis yra mažesnis kaip 1000 voltų.

7. Procedūra pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad statinis elektros krūvis yra mažesnis kaip 500 voltų.

8. Procedūra pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad statinis elektros krūvis yra mažesnis kaip 200 voltų.

9. Procedūra pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur b), etape dozavimo adatos (4) dozavimo galas yra aukštyje h nuo 1 iki 3 mm virš kietosios medžiagos, dozuojamos ant konteinerio (1) dugno, paviršiaus.

10. Procedūra pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur b) etape konteineris (1) yra užfiksuotas pildymo stadijos metu, o dozavimo adata (4) yra judamas elementas, kuris juda aukštyn pildymo stadijos eigoje tam, kad būtų išlaikomas atstumas h tarp dozavimo adatos dozavimo galo ir kietosios medžiagos, nusodintos ant konteinerio (1) dugno paviršiaus.

11. Procedūra pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur c) etapas vykdomas esant vakuumui.

12. Procedūra pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur bent viename iš etapų a), b) arba c) ar daugybėje jų bet kokia tvarka į farmacinį konteinerį (1) leidžiamas sterilių nešančiųjų dujų, tokių kaip N_2, arba sterilaus suslėgto oro srautas.

13. Procedūra pagal b bet kurį iš ankstesnių punktų, kur jonizatorius (2) parinktas iš grupės, apimančios žiedinį, strypinį, pistoletinį, užuolaidinį, mentinį, pistoletinį, adatinį arba filtrinį jonizatorius ir izoliatorius su jonizatoriais ant jų.

14. Procedūra pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur dozavimo adata (d) dozuoja kietąją medžiagą, esančią bunkeryje (c), ir tiek bunkeris (c), tiek dozavimo adata (d) yra iš nelaidžios medžiagos.

15. Procedūra pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur farmacinis konteineris (1) parinktas iš grupės, apimančios kištukinį švirkštą, lizdinį švirkštą, adatinį švirkštą, buteliuką, kapsulę, ampulę, vienos dozės prietaisą, kasetę, inhaliatorių, flakoną, lizdinę pakuotę, maišelį, maišą, mėgintuvėlį arba Eppendorf® vamzdelį.

16. Procedūra pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur dozavimo adata (4) apima sulaikymo elementą, kuris neleidžia milteliams išplisti aukščiau dozavimo galo arba dozavimo adatos galo pildymo metu.

17. Procedūra pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji vykdoma sterilioje aplinkoje, vietoje su vienakrypčiu oro srautu.

18. Procedūra pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji vykdoma izoliatoriuje.

19. Procedūra pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad prieš b) etapą vykdoma izoliatoriaus sterilizacija pulverizuotu arba išgarintu vandenilio peroksidu arba vandenilio peroksido ir peroksiacto rūgšties mišiniu.

20. Procedūra pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kuri įdiegta kompiuterio vykdomojoje programinėje įrangoje.

---

(51) Int. Cl. ***B65D 39/00*** (2006.01)
(11) **4410700**
(13) T
(96) 23155139.1
(96) 2023-02-06
(97) 2024-08-07
(97) 2025-09-03
(72) Matulis, Arunas, LT
(73) UAB Baltic caps, 35101 Panevezys, LT
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Butelio kamštis
Apibrėžties punktai: 3, brėžiniai: 3.
(57) 1. Butelio kamštis, sudarytas iš sandarinimo įvorės (1), įmontuotos butelio kaklelyje, ir išorinio apvalkalo (5), sumontuoto ant sandarinimo įvorės (1), pritvirtintų vienas prie kito ašine ir radialine kryptimis, kur išorinio apvalkalo (5) išoriniame paviršiuje (7) yra skylė (6), skirta sandarinimo įvorės (1) viršutinei galinei sienelei (3) įstatyti, kur sandarinimo įvorės (1) išoriniame paviršiuje yra fiksavimo priemonės, sudarytos iš ašinių briaunų (9) ir žiedinio griovelio (12) ant šoninio paviršiaus, o išorinio apvalkalo (5) vidiniame paviršiuje yra vertikalių fiksavimo briaunų (10), abipusiai sąveikaujančių su sandarinimo įvorės (1) ašinėmis briaunomis (9), ir žiedinė apkaba (13), sąveikaujanti su sandarinimo įvorės (1) žiediniu grioveliu (12).

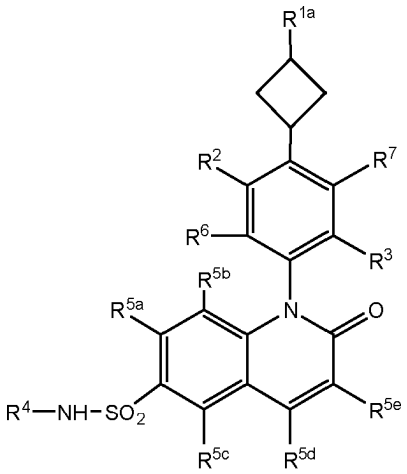
2. Kamštis pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sandarinimo įvorė (1) ir išorinis apvalkalas (5) pagamintas iš skirtingo elastingumo bei standumo polimerinių medžiagų.

3. Kamštis pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sandarinimo įvorė (1) apima žiedines iškyšas (2) butelio kakleliui sandarinti.

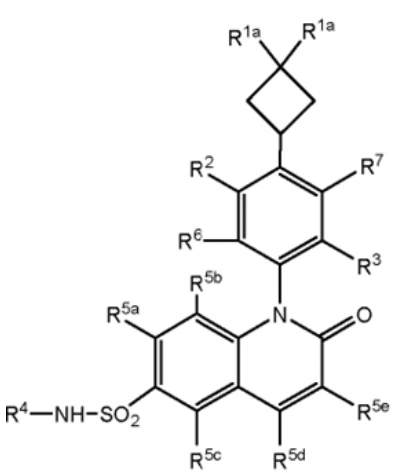
---

(51) Int. Cl. ***C07D 215/36*** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(11) **4165024**
(13) T
(96) 21737878.5
(96) 2021-06-10
(97) 2023-04-19
(97) 2025-07-16
(86) PCT/US2021/036896
(86) 2021-06-10
(87) WO 2021/252820
(87) 2021-12-16
(30) 202063037001 P, 2020-06-10, US
(72) MILGRAM, Benjamin C., US
MARX, Isaac E., US
WANG, Haoxuan, US
CHERNEY, Alan H., US
(73) AMGEN INC., Thousand Oaks, CA 91320-1799, US
(74) Liucija JANICKAITĖ, 29, Inpatra UAB, Šeškinės g. 59-53, LT-07162 Vilnius, LT
(54) Ciklobutil-dihidrochinolino sulfonamido junginiai
Apibrėžties punktai: 18, brėžiniai: 0.
(57) 1. (Ia), (Ib) arba (Ic) formulės junginys:

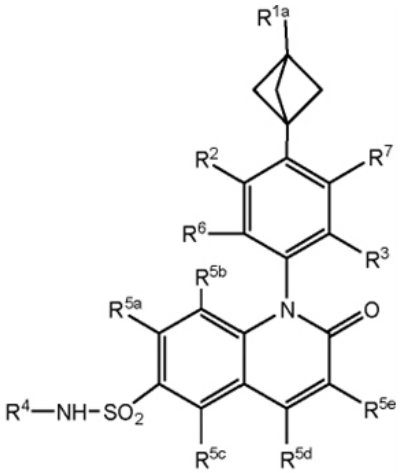


(Ia);



(Ib);

arba



(Ic);

arba enantiomeras, diastereoizomeras, atropizomeras arba jų mišinys, arba
farmaciniu požiūriu priimtina jų druska;
kur: R^{1a} yra pasirinktas iš fluoro, chloro, metilo, -O-CF_3 arba CF_3; R^2 yra H, halo, C_{1-6}alk arba C_{1-6}haloalk;

R^3 yra C_{1-6}alk, C_{1-6}haloalk, -O-C_{1-6}alk arba -CN; R^4 yra 5–6 narių heteroarilas;
kiekvienas iš R^6 ir R^7 yra vandenilis; ir
kiekvienas iš R^{5a}; R^{5b};R^{5c}; $R^{5d;}$ ir R^{5e} yra nepriklausomai vandenilis arba halo.

2. Junginys pagal 1 punktą arba enantiomeras, diastereoizomeras, atropizomeras arba jų mišinys, arba farmaciniu požiūriu priimtina jū druska, kur minėtas junginys yra formulės (Ia); kur minėtas R^{1a} yra CF_3 arba -O-CF_3; R^2 yra H, F arba metilas ir R^4 yra izoksazolilas arba piridazinilas.

3. Junginys pagal bet kurį iš 1–2 punktų arba enantiomeras, diastereoizomeras, atropizomeras arba jų mišinys, arba farmaciniu požiūriu priimtina jų druska, kur minėtas junginys yra formulės (Ia); kur minėtas R^{1a} yra $CF_{3;}$ R^2 yra F ir R^4 yra izoksazolilas.

4. Junginys pagal 1 punktą arba enantiomeras, atropizomeras arba jų mišinys, arba farmaciniu požiūriu priimtina jų druska, kur minėtas junginys yra formulės (Ia); kur minėtas R^{1a} yra CF_3; ciklobutilo žiedas yra *trans* izomeras ir R^4 yra izoksazolilas, piridazinilas, tiazolilas, tiadiazolilas arba oksazolilas.

5. Junginys pagal bet kurį iš 1–4 punktų arba enantiomeras, diastereoizomeras, atropizomeras arba jų mišinys, arba farmaciniu požiūriu priimtina jų druska, kur minėtas junginys yra formulės (Ia); kur kiekvienas iš R^{5a}; R^{5b}; R^{5c}; $R^{5d.}$ir R^{5e} yra vandenilis.

6. Junginys pagal 1 punktą arba enantiomeras, diastereoizomeras, atropizomeras arba jų mišinys, arba farmaciniu požiūriu priimtina jų druska, kur minėtas junginys yra formulės (Ib); kur kiekvienas R^{1a} yra fluoras arba CF_3.

7. Junginys pagal 1 punktą arba enantiomeras, diastereoizomeras, atropizomeras arba jų mišinys, arba farmaciniu požiūriu priimtina jų druska, kur minėtas junginys yra formulės (Ib); kur kiekvienas R^{1a} yra fluoras; R^2 yra F; ir R^4 yra izoksazolilas, piridazinilas, tiazolilas, tiadiazolilas, oksazolilas arba pirimidinilas.

8. Junginys pagal 1 punktą arba enantiomeras, diastereoizomeras, atropizomeras arba jų mišinys, arba farmaciniu požiūriu priimtina jų druska, kur minėtas junginys yra formulės (Ib); kur kiekvienas R^{1a} yra fluoras; R^{5a} yra F; ir R^4 yra izoksazolilas, piridazinilas, tiazolilas, tiadiazolilas, oksazolilas arba pirimidinilas.

9. Junginys pagal 1 punktą arba enantiomeras, diastereoizomeras, atropizomeras arba jų mišinys, arba farmaciniu požiūriu priimtina jų druska, kur minėtas junginys yra formulės (Ib); kur kiekvienas R^{1a} yra F; R^2 yra F arba Cl ir R^4 yra izoksazolilas.

10. Junginys pagal 1 punktą arba enantiomeras, diastereoizomeras, atropizomeras arba jų mišinys, arba farmaciniu požiūriu priimtina jų druska, kur minėtas junginys yra formulės (Ib); kur kiekvienas R^{1a} yra F; R^2 yra F; ir R^4 yra izoksazolilas.

11. Junginys pagal 1 punktą arba enantiomeras, diastereoizomeras, atropizomeras arba jų mišinys, arba farmaciniu požiūriu priimtina jų druska, kur minėtas junginys yra formulės (Ic); kur kiekvienas R^{1a} yra CF_3.

12. Junginys pagal bet kurį iš 1–11 punktų, enantiomeras, diastereoizomeras, atropizomeras arba jų mišinys, arba farmaciniu požiūriu priimtina jų druska, kur minėtas atropizomeras, kai yra, yra P atropizomeras.

13. Junginys pagal 1 punktą, kur minėtas junginys yra *trans*-(P)-1-(5-fluor-2- metoksi-4-(3-(trifluormetil)ciklobutil)fenil)-N-(izoksazol-3-il)-2-okso-1,2-dihidrochinolin- 6-sulfonamidas; arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

14. Junginys pagal 1 punktą, kur minėtas junginys yra *trans*-(P)-1-(5-chlor-4-(3- fluor-3-(trifluormetil)ciklobutil)-2-metoksifenil)-N-(izoksazol-3-il)-2-okso-1,2- dihidrochinolin-6-sulfonamidas; arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

15. Junginys pagal 1 punktą, kur minėtas junginys yra (P)-1-(4-(3,3- difluorciklobutil)-5-fluor-2-metoksifenil)-7-fluor-N-(izoksazol-3-il)-2-okso-1,2- dihidrochinolin-6-sulfonamidas; arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

16. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį iš 1–12 punktų arba enantiomerą, diastereoizomerą, atropizomerą arba jų mišinį, arba farmaciniu požiūriu priimtiną jų druską, arba junginį pagal bet kurį iš 13–15 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską, ir farmaciniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą.

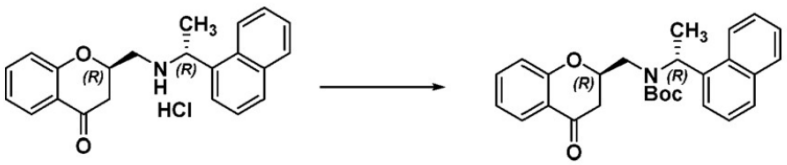
17. Junginys pagal bet kurį iš 1–12 punktų arba enantiomeras, diastereoizomeras, atropizomeras arba jų mišinys, arba farmaciniu požiūriu priimtina jų druska; junginys pagal bet kurį iš 13–15 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska; arba kompozicija pagal 16 punktą; skirtu naudoti skausmo, kosulio arba niežulio

gydymui, kur skausmas yra pasirinktas iš lėtinio skausmo, ūminio skausmo, neuropatinio skausmo, su reumatoidiniu artritu susijusio skausmo, su osteoartritu susijusio skausmo, su vėžiu susijusio skausmo, periferinės diabetinės neuropatijos ir neuropatinio apatinės nugaros dalies skausmo; ir kur kosulys yra pasirinktas iš povirusinio kosulio, virusinio kosulio arba ūminio virusinio kosulio.

18. Junginys pagal bet kurį iš 1–12 punktų arba enantiomeras, diastereoizomeras, atropizomeras arba jų mišinys, arba farmaciniu požiūriu priimtina jų druska; junginys pagal bet kurį iš 13–15 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska; arba kompozicija pagal 16 punktą; skirti naudoti kaip vaistas.

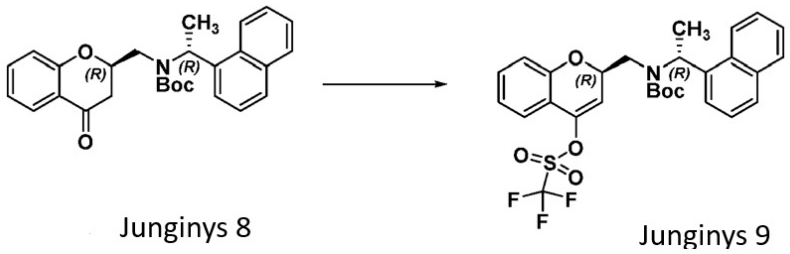
---

(51) Int. Cl. ***C07D 311/22*** (2006.01)
C07D 311/24 (2006.01)
C07D 311/58 (2006.01)
C07D 493/10 (2006.01)
(11) **4090654**
(13) T
(96) 21703335.6
(96) 2021-01-17
(97) 2022-11-23
(97) 2025-07-09
(86) PCT/IN2021/050045
(86) 2021-01-17
(87) WO 2021/144814
(87) 2021-07-22
(30) 202021002110, 2020-01-17, IN
(72) KAMBOJ, Rajender Kumar, IN
PADIYA, Kamlesh Jyotindra, IN
PRABAKARAN, Kamalakannan, IN
NAIK, Kumar Ram, IN
RAJESH, Bhavani Shankar, IN
RAJENDRA, Ganpati Powar, IN
SACHIN, Subhash Ingawale, IN
AMIT, Dattatray Karche, IN
SANTOSHKUMAR, Shankar Dange, IN
SITARAM RAMBHAU, Barve, IN
(73) Lupin Limited, Mumbai 400 055, IN
(74) Liucija JANICKAITĖ, 29, Inpatra UAB, Šeškinės g. 59-53, LT-07162 Vilnius, LT
(54) Chromanų junginių gamybos būdai, procesai ir tarpiniai produktai
Apibrėžties punktai: 27, brėžiniai: 0.
(57) 1. 2-metil-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)chroman-4-il)benzenkarboksirūgšties (A junginys) gamybos būdas, apimantis:
a. gamybą *tret*-butil((R)-1-(naftalen-1-il)etil)(((R)-4-oksochroman-2- il)metil)karbamato (8 junginys) iš (R)-2-((((R)-1-(naftalen-1- il)etil)amino)metil)chroman-4-ono hidrochlorido (7 junginys), 7 junginiui reaguojant su Boc anhidridu (di-tret-butilo dikarbonatu) ir trikalio fosfatu,



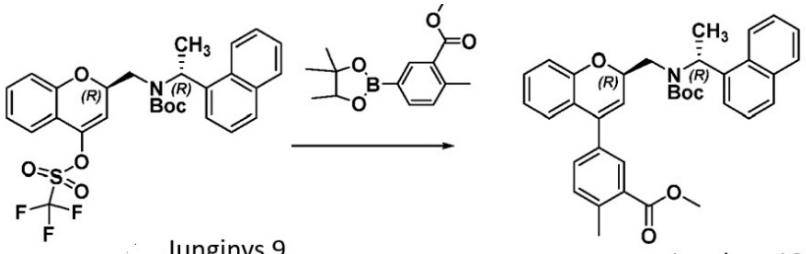
Junginys 7 Junginys 8

b. gamybą (R)-2-(((*tret*-butoksikarbonil)((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2H- chromen-4-il trifluormetansulfonato (9 junginys) iš *tret-butil* ((R)-1-(naftalen-1- il)etil)(((R)-4-oksochroman-2-il)metil) karbamato (8 junginys), 8 junginiui reaguojant su vienu ar keliais triflatavimo agentais, kur vienas ar keli triflatavimo agentai yra parinkti iš N-fenil-bis(trifluormetansulfonimido), trifluormetansulfonido anhidrido, N-(4-tret-butilfenil)bis(trifluormetansulfonimido), bis(trifluormetansulfonil)anilino, Komino reagento, N-(5-chlor-2-piridil)bis(trifluormetansulfonimido), trifluormetansulfonilchlorido,
4-nitrofeniltrifluormetansulfonato, 1-(trifluormetansulfonil)imidazolo)) ir jų derinio,



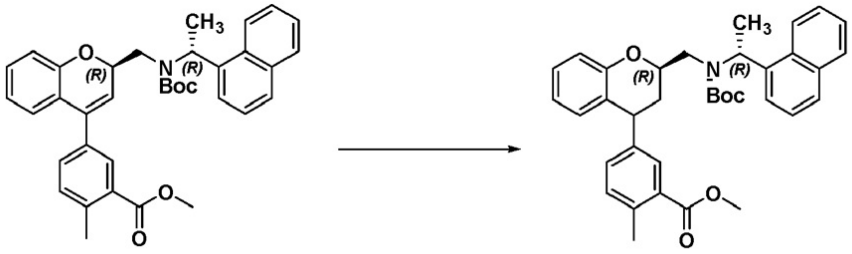
Junginys 8 Junginys 9

c. gamybą metil-5-((R)-2-((() *tret*-butoksikarbonil)((R)-1-(naftalen-1- il)etil)amino)metil)-2H-chromen-4-il)-2-metilbenzoato (10 junginys) iš (R)-2- (((*tret*-butoksikarbonil)((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2H-chromen-4-il trifluormetansulfonato (9 junginys), 9 junginiui reaguojant su metil-2-metil-5- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzoatu, esant vienam ar keliems paladžio katalizatoriams, kur vienas ar keli paladžio katalizatoriai yra parinkti iš paladžio-tret(trifenilfosfino), paladžio(II)bis(trifenilfosfino) dichlorido; paladžio(0) bis(dibenzilidenacetono), paladžio(II)bis(trifenilfosfino) diacetato, [1,1'-bis(difenilfosfino)feroceno]dichlorpaladžio(II)) ir jų derinio,



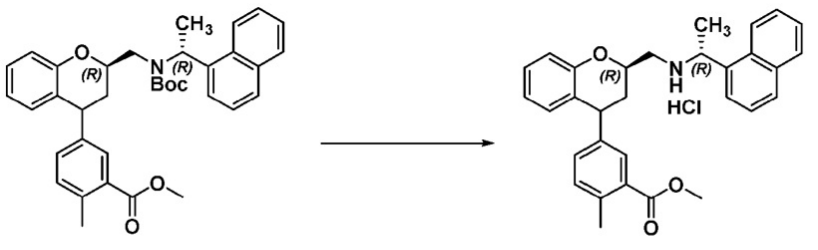
Junginys 9 Junginys 10

d. konversiją metil-5-((R)-2-(((*tret*-butoksikarbonil)((R)-1-(naftalen-1- il)etil)amino)metil)-2H-chromen-4-il)-2-metilbenzoato (10 junginys) į metilo 5- ((2R)-2-(((*tret*-butoksikarbonil)((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)chroman-4-il)- 2-metilbenzoatą (11 junginys), kur konversija atliekama hidrinant naudojant paladžio-anglies katalizatorių metanoliniame amoniake, esant optimaliam vandenilio slėgiui, ne didesniam kaip apie 2,0 kg/cm^2 arba apdorojant amonio formiatu, esant paladžio ir anglies katalizatoriui, esant vienam ar keliems poliniams tirpikliams, kur vienas ar keli poliniai tirpikliai yra parinkti iš metanolio, etanolio, propanolio, etilo acetato, tetrahidrofurano, dioksano ir jų derinio,



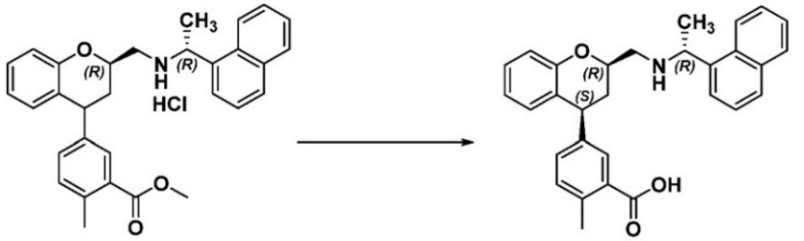
Junginys 10 Junginys 11 ;

e . konversiją 11 junginio į metil-2-metil-5-((2R)-2-((((R)-1-(naftalen-1- il)etil)amino)metil)chroman-4-il)benzoato hidrochloridu (12 junginys) Boc apsaugos pašalinimo reakcijos būdu, naudojant vandeninę druskos rūgštį,
trifluoracto rūgštį arba trimetilsililo jodidą, esant vienam ar keliems poliniams tirpikliams, kur vienas ar keli poliniai tirpikliai yra parinkti iš metanolio, dichlormetano, etanolio, propanolio, etilo acetato, tetrahidrofurano, dioksano ir jų derinio,



Junginys 11 Junginys 12 ;

f. 12 junginio esterio grupės hidrolizavimą naudojant vieną ar daugiau hidroksido bazių, po to gautos karboksilato druskos vandeninė reakcija į karboksirūgštį, gaunant 2-metil-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)chroman-4- il)benzenkarboksirūgštį (A junginys), kur viena ar daugiau hidroksido bazių yra pasirinktos iš natrio hidroksido, ličio hidroksido, kalio hidroksido, cezio hidroksido, ličio chlorido ir jų derinio,



Junginys 12 Junginys A''

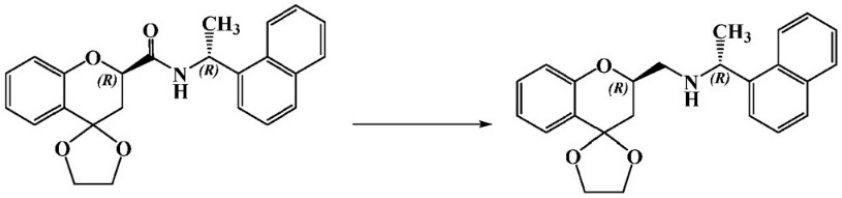
ir (f) etapas papildomai apima gryno diastereoizomero išskyrimą naudojant rekristalizacijos techniką su vieno ar kelių protoninių polinių tirpiklių ir vieno ar kelių aprotinių polinių tirpiklių tirpiklių mišiniu, kur vienas ar keli protoniniai poliniai tirpikliai yra parinkti iš etanolio, metanolio, izopropanolio ir jų derinio, ir vienas arba keli aprotiniai poliniai tirpikliai yra parinkti iš dichlormetano, dimetilformamido, tetrahidrofurano ir jų derinio.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur (R)-2-((((R)-1-(naftalen-1- il)etil)amino)metil)chroman-4-ono hidrochloridas (7 junginys) yra pagamintas iš (R)-1- (naftalen-1-il)-N-(((R)-spiro[chroman-4,2'-[1,3]dioksolan]-2-il)metil)etan-1-amino (6 junginys), apdorojant 6 junginį vandenine druskos rūgštimi,



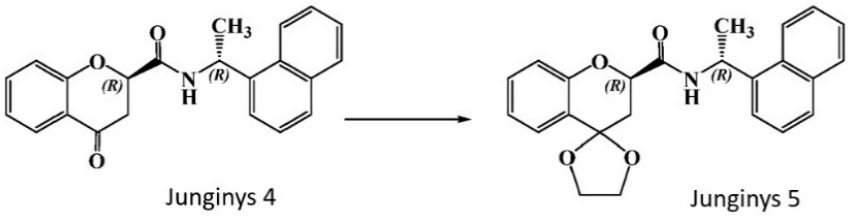
Junginys 6 Junginys 7

3. Būdas pagal 2 punktą, kur (R)-1-(naftalen-1-il)-N-(((R)-spiro[chroman-4,2'- [1,3]dioksolan]-2-il)metil)etan-1-aminas (6 junginys) yra pagamintas iš (R)-N-((R)-1- (naftalen-1-il)etil)spiro[chroman-4,2'-[1,3]dioksolan]-2-karboksamido (5 junginys), redukuojant 5 junginio amido grupę naudojant vieną ar daugiau reduktorių, kur vienas ar daugiau reduktorių yra parinkti iš vitrido, borano-dimetilsulfido komplekso, (Zn(OAc)2)/DEMS ir jų derinio,



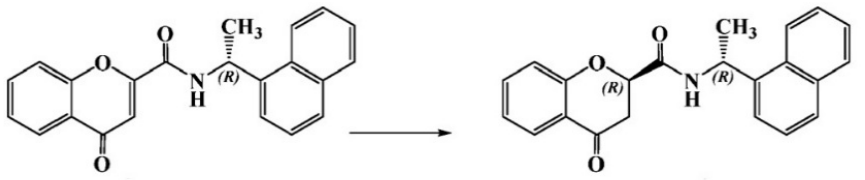
Junginys 5 Junginys 6

4. Būdas pagal 3 punktą, kur (R)-N-((R)-1-(naftalen-1-il)etil)spiro[chroman-4,2'- [1,3]dioksolano]-2-karboksamidas (5 junginys) yra pagamintas iš (R)-N-((R)-1-(naftalen-1- il)etil)-4-oksochroman-2-karboksamido (4 junginys), 4 junginiui reaguojant su vienu ar daugiau glikolių, esant vienam ar daugiau katalizatorių, esant nepoliniam tirpikliui, kur vienas ar daugiau glikolių yra parinkti iš etilenglikolio, propilenglikolio ir jų derinio, ir kur vienas ar daugiau katalizatorių yra parinkti iš *p*-toluensulfonrūgšties (PTSA), metansulfonrūgšties (MSA), trifluoracto rūgšties (TFA), tozilo rūgšties (TsOH), piridinio p- toluensulfonato (PPTS), ortofosforo rūgšties ir jų derinio,



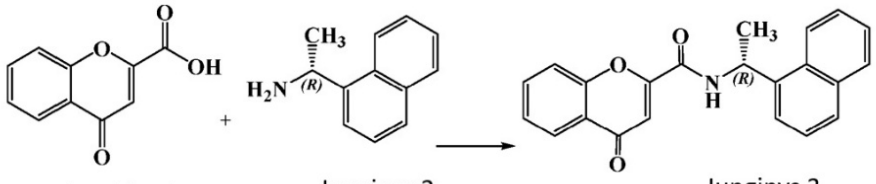
Junginys 4 Junginys 5

5. Būdas pagal 4 punktą, kur (R)-N-((R)-1-(naftalen-1-il)etil)-4-oksochroman-2- karboksamidas (4 junginys) yra pagamintas iš (R)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-4-okso-4H- chromen-2-karboksamido (3 junginys), enantioselektyviai redukuojant 3 junginio dvigubą
jungtį asimetrinio hidrinimo būdu, naudojant vieną ar daugiau optiškai aktyvių difosfino ligandų, kur vienas ar daugiau optiškai aktyvių difosfino ligandų yra parinkti iš (R)-(+)-4,4'- bis(difenilfosfino)-3,3'-bi(1,2-metilendioksibenzeno), 4,4'-bis(difenilfosfino)-3,3'-bi(1,2- metilendioksibenzeno), (R)-(+)-4,4'-bis[di(3,5-ksil)fosfino]-3,3'-bi(1,2- metilendioksibenzeno), (R)-(-)-4,4'-bis[di(3,5-di-*tret*-butil-4-metoksifenil)fosfino]-3,3'-bi(1,2-metilendioksibenzeno), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno [(R)- BINAP], 2-dicikloheksilfosfino-2',6'-dimetoksibifenilo [s-Phos], 5-bis(difenilfosfino)-9,9- dimetilksanteno [Xantphos], (2R,3R)-(+)-bis(difenilfosfino)butano [R-Chiraphos], 4,4,4',4',6,6'-heksametil-2,2'-spirobichroman-8,8'-diilbis(difenilfosfano) [SPANphos], bis(difenilfosfinoetil)fenilfosfino [Triphos], (2R,2'R,5R,5'R)-2,2',5,5'-tetrametil-1,1'-(o- fenilen)difosfolano [R,R-Me-DuPhos] ir jų derinio,



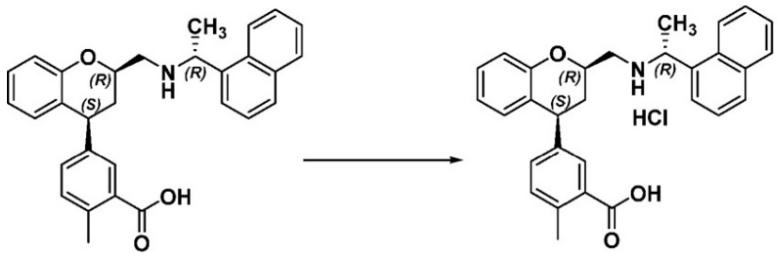
Junginys 3 Junginys 4

6. Būdas pagal 5 punktą, kur (R)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-4-okso-4H-chromen-2- karboksamidas (3 junginys) yra pagamintas iš 4-okso-4H-chromen-2-karboksirūgšties (1 junginys) reakcijos su (R)-1-(naftalen-1-il)etan-1-aminu (2 junginys) būdu, esant vienam ar keliems amido sujungimo katalizatoriams, kur vienas ar keli amido sujungimo katalizatoriai yra parinkti iš propilfosfono anhidrido (T3P), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimido (EDCI), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimido hidrochlorido (EDCI-HCl), N,N'- dicikloheksilkarbodiimido (DCC), N,N'-diizopropilkarbodiimido (DIC), 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-oksido heksafluorofosfato (HATU), 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio heksafluorofosfato (HBTU) ir jų derinio,



Junginys 1 Junginys 2 Junginys 3

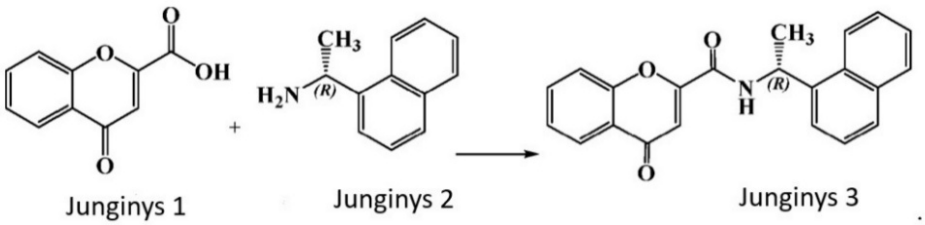
7. Būdas pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur būdas papildomai apimantis 2-metil-5- \
((2R,4S)-2-((((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)chroman-4-il)benzenkarboksirūgšties (A" junginys) konvertavimą 2-metil-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naftalen-1- il)etil)amino)metil)chroman-4-il)benzenkarboksirūgšties hidrochloridu (A junginys), naudojant vandeninę druskos rūgštį protoniniame poliniame tirpiklyje,



Junginys A" Junginys A

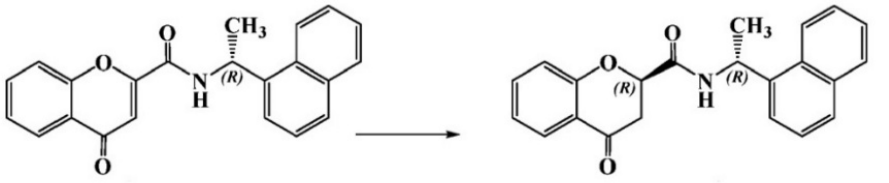
8. Gamybos būdas 2-metil-5-(((*2R*,*4S*)-2-((((*R*)-1-(naftalen-1- il)etil)amino)metil)chroman-4-il)benzenkarboksirūgšties hidrochlorido (A junginys) iš 4- okso-4H-chromen-2-karboksirūgšties (1 junginys), apimantis:
a. 4-okso-4H-chromen-2-karboksirūgšties (1 junginys) reakciją su (R)-1-(naftalen-1- il)etan-1-aminu (2 junginys), esant vienam ar keliems amido jungimo katalizatoriams, siekiant gauti (R)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-4-okso-4H-chromen-2- karboksamidą (3 junginys), kur vienas ar keli amido jungimo katalizatoriai yra pasirinkti iš propilfosfono anhidrido (T3P), 1-etil-3-(3- dimetilaminopropil)karbodiimido (EDCI), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimido hidrochlorido (EDCI-HCl), N,N'- dicikloheksilkarbodiimido (DCC), N,N'-diizopropilkarbodiimido (DIC), 1- [bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-oksido

heksafluorofosfato (HATU), 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio heksafluorofosfato (HBTU) ir jų derinio,



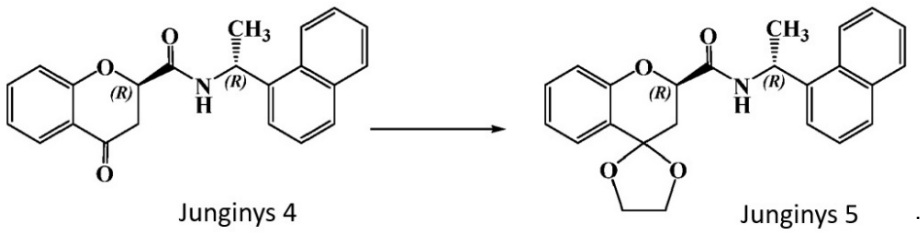
Junginys 1 Junginys 2 Junginys 3

b. enantioselektyvų 3 junginio dvigubo ryšio redukavimą asimetrinio hidrinimo būdu, siekiant gauti optiškai aktyvų (R)-N-((R)-1-(naftalen-1-il)etil)-4-oksochroman-2-karboksamidą (4 junginys), naudojant vieną ar daugiau optiškai aktyvių difosfino ligandų, kur vienas ar daugiau optiškai aktyvių difosfino ligandų yra parinkti iš (R)-(+)-4,4'-bis(difenilfosfino)-3,3'-bi(1,2-metilendioksibenzeno), 4,4'-bis(difenilfosfino)-3,3'-bi(1,2-metilendioksibenzeno), (R)-(+)-4,4'-bis[di(3,5-ksilil)fosfino]-3,3'-bi(1,2-metilendioksibenzeno), (R)-(-)-4,4'-bis[di(3,5-di-tert-butil- 4-metoksifenil)fosfino]-3,3'-bi(1,2-metilendioksibenzeno), (R)-(+)-2,2'- bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno [(R)-BINAP], 2-dicikloheksilfosfino-2',6'- dimetoksibifenilo [s-Fosas], 5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilksanteno [ksantfosas], (2R,3R)-(+)-bis(difenilfosfino)butano [R-Chirafosas], 4,4,4',4',6,6'-heksametil-2,2'- spirobichroman-8,8'-diilbis(difenilfosfano) [SPANfosas], Bis(difenilfosfinoetil)fenilfosfino [Triphos], (2R,2'R,5R,5'R)-2,2',5,5'-tetrametil- 1,1'-(o-fenilen)difosfolano [R,R-Me-DuPhos] ir jų derinio,



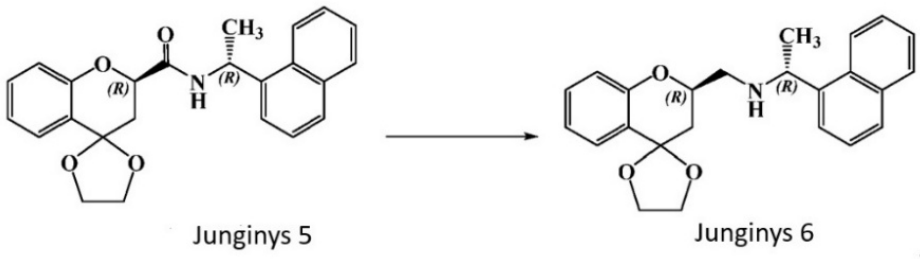
Junginys 3 Junginys 4

c. reagavimą 4 junginio su vienu ar daugiau glikolių, esant vienam ar keliems rūgštiniams katalizatoriams, esant nepoliniam tirpikliui, siekiant gauti (R)-N-((R)-1- (naftalen-1-il)etil)spiro[chroman-4,2'-[1,3]dioksolano]-2-karboksamidą (5 junginys), kur vienas ar keli glikoliai yra parinkti iš etilenglikolio, propilenglikolio ir jų derinio, ir kur vienas ar keli rūgštiniai katalizatoriai yra parinkti iš *p*- toluensulfonrūgšties (PTSA), metansulfonrūgšties (MSA), trifluoracto rūgšties (TFA), tozilo rūgšties (TsOH), piridinis *p*-toluensulfonato (PPTS), ortofosforo rūgšties ir jų derinio,



Junginys 4 Junginys 5

d. redukavimą 5 junginio amido grupę naudojant vieną ar daugiau reduktorių, gaunant (R)-1-(naftalen-1-il)-N-(((R)-spiro[chroman-4,2'-[1,3]dioksolan]-2- il)metil)etan-1-aminą (6 junginys), kur vienas ar daugiau reduktorių yra parinkti iš vitrido, borano-dimetilsulfido komplekso, (Zn(OAc)2)/DEMS ir jų derinio,



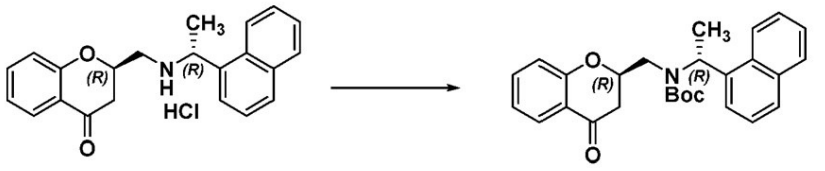
Junginys 5 Junginys 6

e. 6 junginio apdorojimą vandenine rūgštine terpe, siekiant gauti (R)-2-((((R)-1- (naftalen-1-il)etil)amino)metil)chroman-4-ono hidrochloridą (7 junginys),



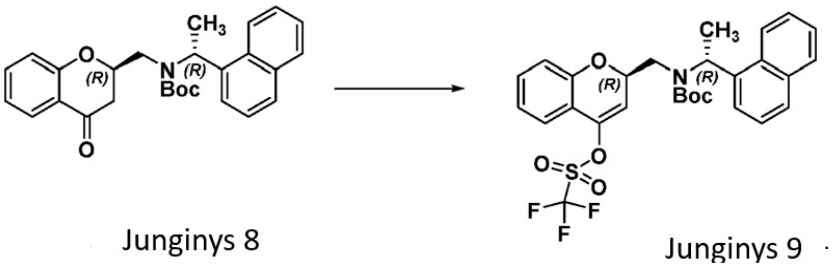
Junginys 6 Junginys 7

f. 7 junginio reakciją su Boc anhidridu (di-tret-butilo dikarbonatu), esant vienam ar keliems baziniams katalizatoriams, siekiant gauti *tret-butilo* ((R)-1-(naftalen-1- il)etil)(((R)-4-oksochroman-2-il)metil)karbamatą (8 junginys), kur vienas ar keli baziniai katalizatoriai yra parinkti iš trikalio fosfato, trietilamino, piridino, DMAP, DBU, DBN, natrio karbonato, natrio bikarbonato, natrio karbonato, kalio bikarbonato, kalio karbonato ir jų derinio,



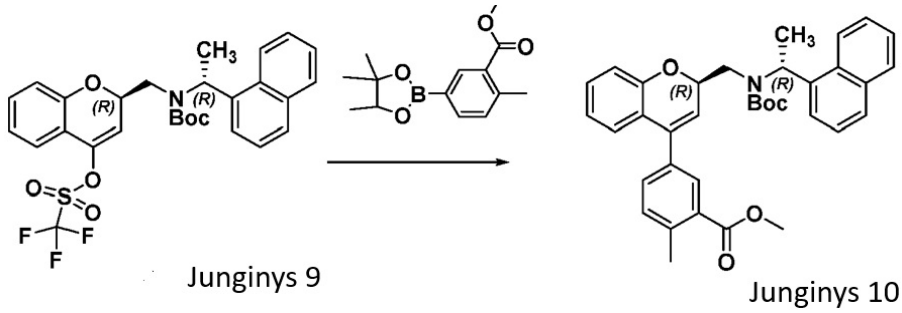
Junginys 7 Junginys 8

g. 8 junginio reakciją su vienu ar keliais triflatoriais, gaunant (R)-2-(((*tret*- butoksikarbonil)((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2H-chromen-4-il trifluormetansulfonatą (9 junginys), kur vienas ar keli triflatavimo agentai yra parinkti iš N-fenil-bis(trifluormetansulfonimido); trifluormetansulfonido anhidrido; N-(4-tert-butilfenil)bis(trifluormetansulfonimido); bis(trifluormetansulfonil)anilino; Komino reagento; N-(5-chlor-2-piridil)bis(trifluormetansulfonimido);
trifluormetansulfonilchlorido; 4-nitrofeniltrifluormetansulfonato, 1-(trifluormetansulfonil)imidazolo)) ir jų derinio,



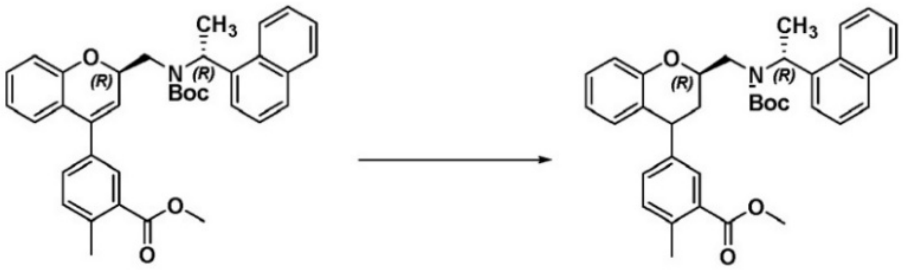
Junginys 8 Junginys 9

h. 9 junginio sujungimą su metil-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan- 2-il)benzoatu, esant vienam ar keliems paladžio katalizatoriams, gaunant metil-5- ((R)-2-(((*tret*-butoksikarbonil)((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2H-chromen-
4-il)-2-metilbenzoatą (10 junginys), kur vienas ar keli paladžio katalizatoriai yra parinkti iš paladžio-tetrakis(trifenilfosfino), paladžio(II)bis(trifenilfosfino) dichlorido, paladžio(0)bis(dibenzilidenacetono), paladžio(II)bis(trifenilfosfino) diacetato, [1,1'-bis(difenilfosfino)feroceno]dichlorpaladžio(II) ir jų derinio,



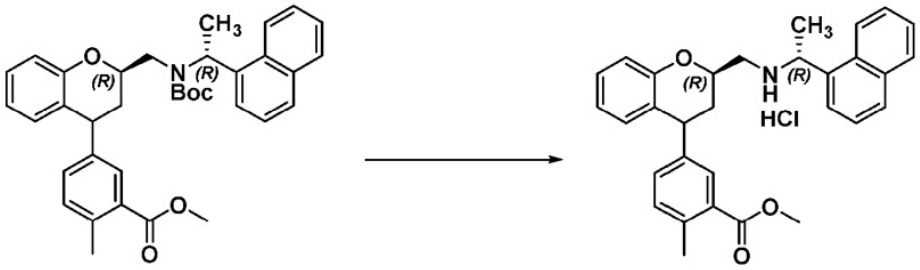
Junginys 9 Junginys 10

i. konversiją metil-5-((R)-2-(((*tret*-butoksikarbonil)((R)-1-(naftalen-1- il)etil)amino)metil)-2H-chromen-4-il)-2-metilbenzoato (10 junginys) į metilo 5- ((2R)-2-(((*tret*-butoksikarbonil)((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)chroman-4-il)- 2-metilbenzoatas (11 junginys), hidrinant,



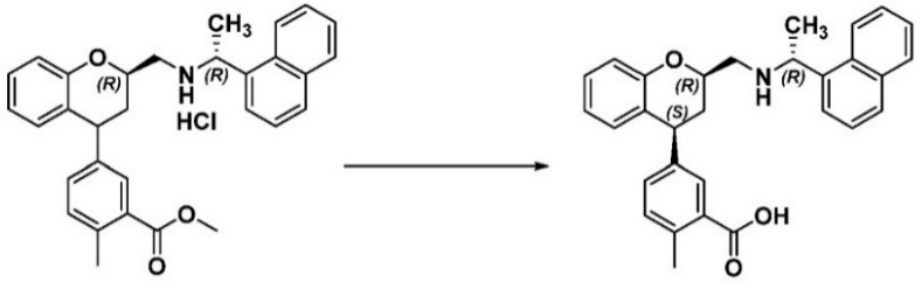
Junginys 10 Junginys 11 ;

j. konversiją 11 junginio į metil-2-metil-5-((2R)-2-((((R)-1-(naftalen-1- il)etil)amino)metil)chroman-4-il)benzoato hidrochloridu (12 junginys) per Boc- deprotekcijos reakciją, naudojant vandeninę druskos rūgštį, trifluoracto rūgštį arba trimetilsililo jodidą, esant vienam ar daugiau polinių tirpiklių,



Junginys 11 Junginys 12 ;

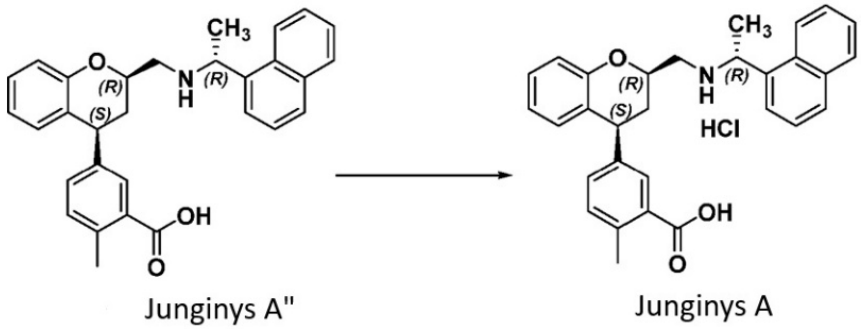
k. 12 junginio esterio grupės hidrolizę naudojant vieną ar daugiau hidroksido bazių, po to vykstant vandeninei reakcijai su gauta karboksilato druska į karboksirūgštį, gaunant 2-metil-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)chroman-4- il)benzenkarboksirūgštį (A junginys), kur viena ar daugiau hidroksido bazių yra pasirinktos iš natrio hidroksido, ličio hidroksido, kalio hidroksido, cezio hidroksido, ličio chlorido ir jų derinio,



Junginys 12 Junginys A" ,

ir

l. A" junginio konversiją į jo hidrochlorido druska, 2-metil-5-((2R,4S)-2-((((R)-1- (naftalen-1-il)etil)amino)metil)chroman-4-il)benzenkarboksirūgšties hidrochloridą (A junginys), naudojant druskos rūgštį aktyviame poliniame tirpiklyje,



Junginys A" Junginys A

9. Būdas pagal 8 punktą, kur (i) etape hidrinimas atliekamas paladžio-anglies katalizatoriumi metanolio amoniako tirpale, esant optimaliam vandenilio slėgiui, ne didesniam kaip maždaug 2,0 kg/cm^2, arba apdorojant amonio formiatu, esant paladžio- anglies katalizatoriui, esant vienam ar daugiau polinių tirpiklių.

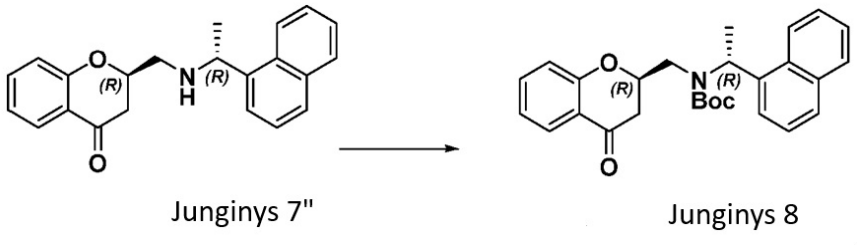
10. Būdas pagal 8 punktą, kur (k) etapas papildomai apima gryno diastereoizomero išskyrimą naudojant rekristalizacijos techniką su vieno ar kelių protoninių polinių tirpiklių ir vieno ar kelių aprotinių polinių tirpiklių tirpiklių mišiniu.

11. Būdas pagal 1 punktą, kur *tret*-butil((R)-1-(naftalen-1-il)etil)(((R)-4- oksochroman-2-il)metil)karbamatas (8 junginys) gaminamas iš (R)-2-(((1-(naftalen-1- il)etil)amino)metil)-4H-chromen-4-ono (16 junginys) taikant būdą, apimantį:
a. enantioselektyvų 16 junginio dvigubo ryšio redukavimą asimetrinio hidrinimo būdu, siekiant gauti optiškai aktyvų (R)-2-((((R)-1-(naftalen-1- il)etil)amino)metil)chroman-4-oną (7" junginys), naudojant vieną ar daugiau optiškai aktyvių difosfino ligandų, kur vienas ar daugiau optiškai aktyvių difosfino ligandų yra parinkti iš (R)-(+)-4,4'-bis(difenilfosfino)-3,3'-bi(1,2- metilendioksibenzeno), 4,4'-bis(difenilfosfino)-3,3'-bi(1,2-metilendioksibenzeno), (R)-(+)-4,4'-bis[di(3,5-ksilil)fosfino]-3,3'-bi(1,2-metilendioksibenzeno), (R)-(-)-4,4'-bis[di(3,5-di-*tret*-butil-4-metoksifenil)fosfino]-3,3'-bi(1,2-metilendioksibenzeno), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno [(R)-BINAP], 2-dicikloheksilfosfino-2',6'-dimetoksibifenilo [s-Phos], 5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilksanteno [Xantphos], (2R,3R)-(+)-bis(difenilfosfino)butano [R-Chiraphos], 4,4,4',4',6,6'-heksametil-2,2'-spirobichroman-8,8'-diilbis(difenilfosfano) [SPANphos], bis(difenilfosfinoetil)fenilfosfino [Triphos], (2R,2'R,5R,5'R)-2,2',5,5'- tetrametil-1,1'-(o-fenilen)difosfolano [R,R-Me-DuPhos] ir jų derinio,

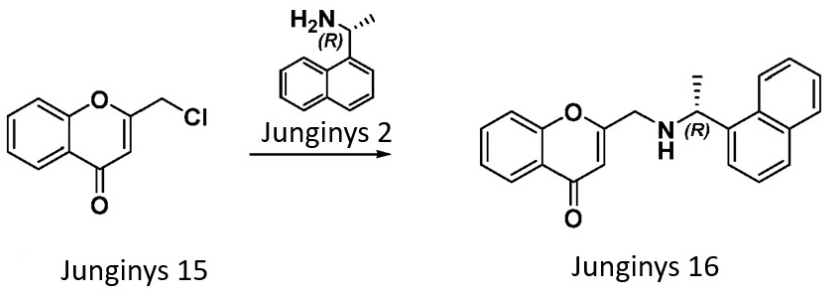


;

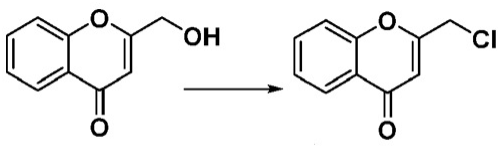
ir
b. 7" junginio reakcija su Boc anhidridu (di-*tret*-butilo dikarbonatu), esant vienam ar keliems baziniams katalizatoriams, siekiant gauti 8 junginį, kur vienas ar keli baziniai katalizatoriai yra parinkti iš trikalio fosfato, trietilamino, piridino, DMAP,
DBU, DBN, natrio karbonato, natrio bikarbonato, natrio karbonato, kalio
bikarbonato, kalio karbonato ir jų derinio,



12. Būdas pagal 11 punktą, kur (R)-2-(((1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-4H- chromen-4-onas (16 junginys) yra pagamintas iš 2-(chlormetil)-4H-chromen-4-ono (15 junginys), sujungiant 15 junginį su (R)-1-(naftalen-1-il)etan-1-aminu (2 junginys), esant kalio karbonatui, kalio jodidui arba jų mišiniui,

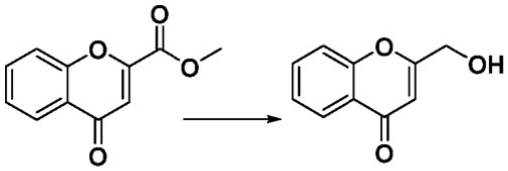


13. Būdas pagal 12 punktą, kur 2-(chlormetil)-4H-chromen-4-onas (15 junginys) yra gaminamas reaguojant 2-(hidroksimetil)-4H-chromen-4-onui (14 junginys) su tionilo chloridu, vienu ar keliais sulfonilchloridais arba jų deriniu, kur vienas ar keli sulfonilchloridai yra pasirinkti iš mezilchlorido, tozilchlorido ir jų derinio,



Junginys 14 Junginys 15 .

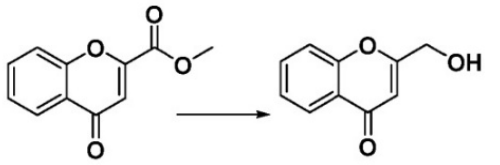
14. Būdas pagal 13 punktą, kur 2-(hidroksimetil)-4H-chromen-4-onas (14 junginys) yra gaminamas iš metil-4-okso-4H-chromen-2-karboksilato (13 junginys), 13 junginiui reaguojant su vienu ar keliais reduktoriais, kur vienas ar keli reduktoriai yra parinkti iš natrio borohidrido, borano dimetilsulfido (THF tirpalas), ličio borohidrido (LiBH4), ličio aliuminio hidrido (LiAlH4) ir jų derinio,



Junginys 13 Junginys 14 .

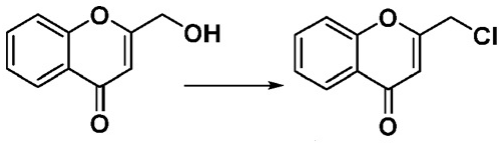
15. Gamybos būdas 2-metil-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naftalen-1- il)etil)amino)metil)chroman-4-il)benzenkarboksirūgšties hidrochlorido (A junginys) iš metil-4-okso-4H-chromen-2-karboksilato (13 junginys), apimantis:

a. metilo 4-okso-4H-chromeno-2-karboksilato (13 junginys) pavertimą 2- (hidroksimetil)-4H-chromeno-4-onu (14 junginys), 13 junginiui reaguojant su vienu ar keliais reduktoriais, kur vienas ar keli reduktoriai yra parinkti iš natrio borohidrido (NaBH4), ličio borohidrido (LiBH4), ličio aliuminio hidrido (LiAlH4), NaH, diizobutilo aliuminio hidrido, natrio cianoborohidrido, tributillalavo, BH3- THF ir jų derinio,



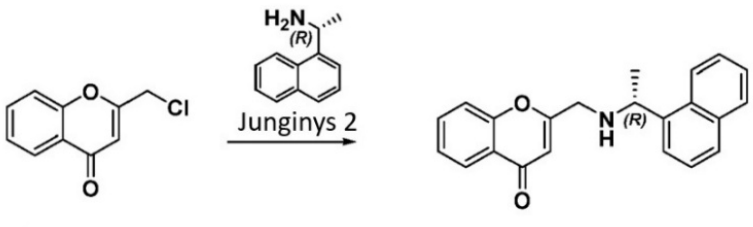
Junginys 13 Junginys 14 .

b. 2-(hidroksimetil)-4H-chromen-4-ono (14 junginys) pavertimas 2-(chlormetil)-4H- chromen-4-onu (15 junginys), 14 junginiui reaguojant su chlorinimo agentu, naudojant vieną ar daugiau chlorinimo agentų, kur vienas ar daugiau chlorinimo agentų yra parinkti iš tionilo chlorido, vieno ar daugiau sulfonilchloridų ir jų derinio, ir kur vienas ar daugiau sulfonilchloridų yra parinkti iš metilchlorido, toluensulfonilchlorido, trichlormetansulfonsulfonchlorido ir jų derinio,



Junginys 14 Junginys 15 .

c. 2-(chlormetil)-4H-chromen-4-ono (15 junginys) sujungimas su (R)-1-(naftalen-1- il)etan-1-aminu (2 junginys), siekiant gauti (R)-2-(((1-(naftalen-1- il)etil)amino)metil)-4H-chromen-4-oną (16 junginys), esant kalio karbonatui, kalio jodidui arba jų deriniui,



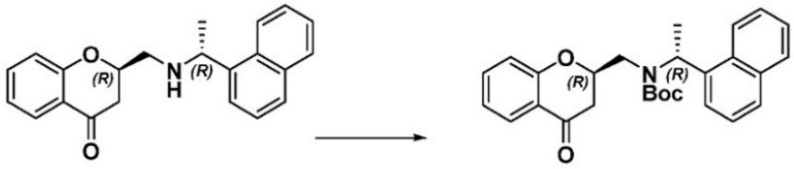
Junginys 15 Junginys 16

d. enantioselektyviai redukuojant (R)-2-(((1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-4H- chromen-4-ono (16 junginys) dvigubą jungtį asimetrinio hidrinimo būdu, siekiant gauti optiškai aktyvų (R)-2-((((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)chroman-4-oną (7 junginys), naudojant vieną ar daugiau optiškai aktyvių difosfino ligandų, kur vienas ar daugiau optiškai aktyvių difosfino ligandų yra parinkti iš (R)-(+)-4,4'- bis(difenilfosfino)-3,3'-bi(1,2-metilendioksibenzeno), 4,4'-bis(difenilfosfino)-3,3'- bi(1,2-metilendioksibenzeno), (R)-(+)-4,4'-bis[di(3,5-ksil)fosfino]-3,3'-bi(1,2- metilendioksibenzeno), (R)-(-)-4,4'-bis[di(3,5-di-*tret*-butil-4-metoksifenil)fosfino]- 3,3'-bi(1,2-metilendioksibenzeno), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno [(R)-BINAP], 2-dicikloheksilfosfino-2',6'-dimetoksibifenilo [s-Phos], 5- bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilksanteno [Xantphos], (2R,3R)-(+)- bis(difenilfosfino)butano [R-Chiraphos], 4,4,4',4',6,6'-heksametil-2,2'-spirobichroman-8,8'-diilbis(difenilfosfano) [SPANphos], bis(difenilfosfinoetil)fenilfosfino [Triphos], (2R,2'R,5R,5'R)-2,2',5,5'-tetrametil-1,1'- (o-fenilen)difosfolano [R,R-Me-DuPhos] ir jų derinio,



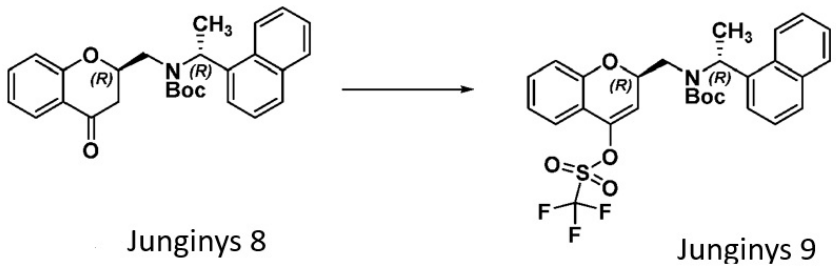
Junginys 16 Junginys 7" ;

e. junginio 7" reakcija su Boc anhidridu (di-*tret*-butilo dikarbonatas), esant vienam ar keliems baziniams katalizatoriams, siekiant gauti 8 junginį, kur vienas ar keli baziniai katalizatoriai yra parinkti iš trikalio fosfato, trietilamino, piridino, DMAP, DBU, DBN, natrio karbonato, natrio bikarbonato, natrio karbonato, kalio bikarbonato, kalio karbonato ir jų derinio,



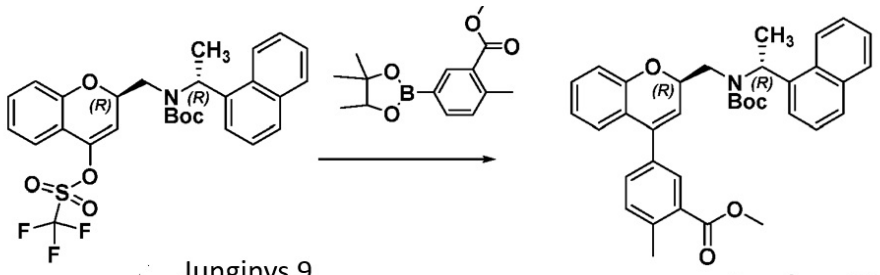
Junginys 7" Junginys 8

f. 8 junginio reakcija su vienu ar keliais triflatoriais, gaunant (R)-2-(((*tretinis*- butoksikarbonil)((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2H-chromen-4-il trifluormetansulfonatas (9 junginys), kur vienas ar keli triflatavimo agentai yra parinkti iš N-fenil-bis(trifluormetansulfonimido); trifluormetansulfonido anhidrido; N-(4-tert-butilfenil)bis(trifluormetansulfonimido); bis(trifluormetansulfonil)anilino; Komino reagento; N-(5-chlor-2-piridil)bis(trifluormetansulfonimido); trifluormetansulfonilchlorido; 4-nitrofeniltrifluormetansulfonato, 1-(trifluormetansulfonil)imidazolo)) ir jų derinio,



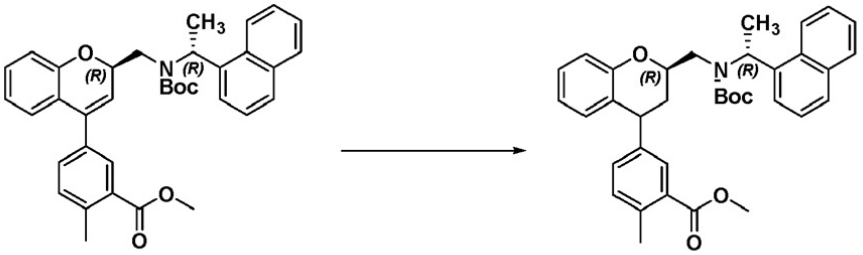
Junginys 8 Junginys 9

g. 9 junginio sujungimas su metil-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan- 2-il)benzoatu, esant vienam ar keliems paladžio katalizatoriams, gaunant metil-5- ((R)-2-(((*tretinis*-butoksikarbonil)((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2H- chromen-4-il)-2-metilbenzoatą (10 junginys), kur vienas ar keli paladžio katalizatoriai yra parinkti iš paladžio-tetrakis(trifenilfosfino); paladžio(II)bis(trifenilfosfino) dichlorido; paladžio(0) bis(dibenzilidenacetono); paladžio(II)bis(trifenilfosfino) diacetato; [1,1'-bis(difenilfosfino)feroceno]dichlorpaladžio(II) ir jų derinio,



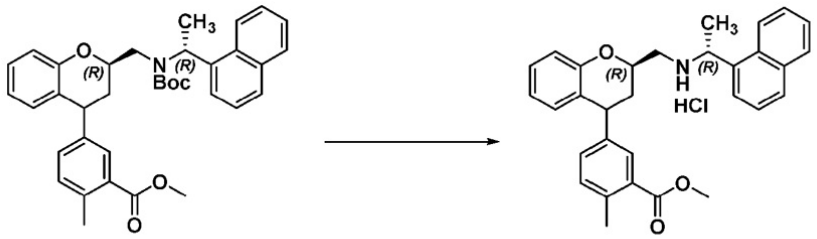
Junginys 9 Junginys 10

h. metil-5-((R)-2-(((*tretinis*-butoksikarbonil)((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)- 2H-chromen-4-il)-2-metilbenzoato (10 junginys) į metilo 5-((2R)-2-(((*tret*- butoksikarbonil)((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)chroman-4-il)-2- metilbenzoatą (11 junginys) hidrinant,



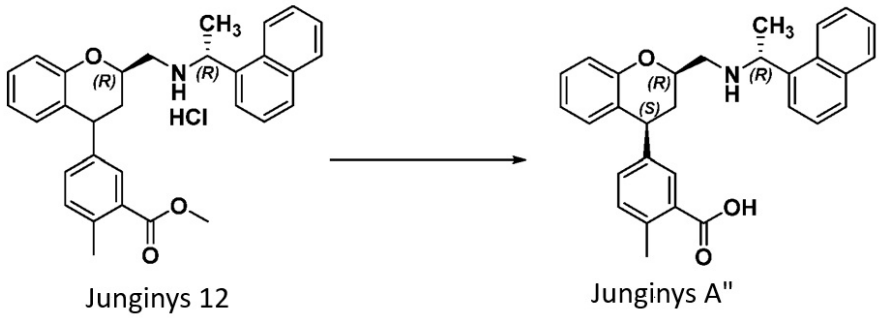
Junginys 10 Junginys 11 ;

i. 11 junginio pavertimas metil-2-metil-5-((2R)-2-((((R)-1-(naftalen-1- il)etil)amino)metil)chroman-4-il)benzoato hidrochloridu (12 junginys) Boc apsaugos pašalinimo reakcijos būdu, naudojant vandeninę druskos rūgštį, trifluoracto rūgštį arba trimetilsililo jodidą, esant vienam ar keliems poliniams tirpikliams;



Junginys 11 Junginys 12 ;

j. 12 junginio esterio grupės hidrolizavimas naudojant vieną ar daugiau hidroksido bazių, po to vandeninė reakcija su gauta karboksilato druska į karboksirūgštį, gaunant 2-metil-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)chroman-4- il)benzenkarboksirūgštį (A-junginys), kur viena ar daugiau hidroksido bazių yra pasirinktos iš natrio hidroksido, ličio hidroksido, kalio hidroksido, cezio hidroksido, ličio chlorido ir jų derinio,

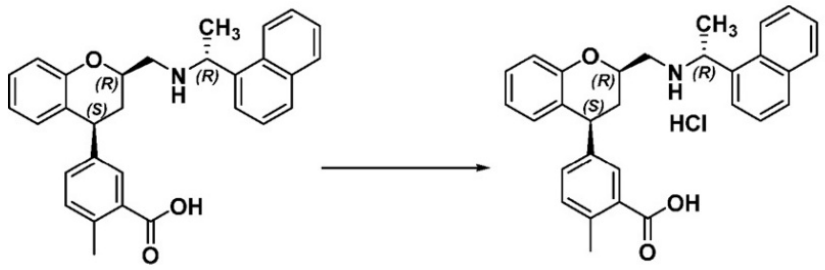


Junginys 12 Junginys A" ,

ir

k. A" junginio pavertimas jo hidrochlorido druska, 2-metil-5-((2R,4S)-2-((((R)-1- (naftalen-1-il)etil)amino)metil)chroman-4-il)benzenkarboksirūgšties hidrochloridu

(A junginys), naudojant druskos rūgštį protoniniame poliniame tirpiklyje,

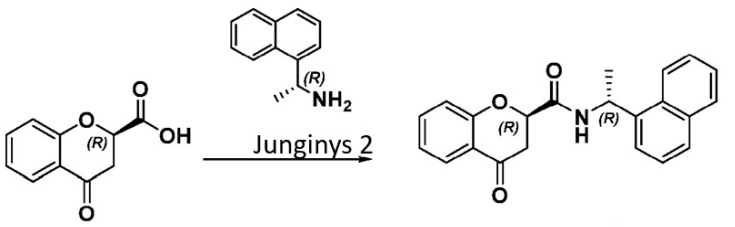


Junginys A" Junginys A

16. Būdas pagal 15 punktą, kur h etape hidrinimas atliekamas su paladžio anglies katalizatoriumi metanolio amoniako tirpale, esant optimaliam vandenilio slėgiui, ne didesniam kaip maždaug 2,0 kg/cm^2, arba apdorojant amonio formiatu, esant paladžio ir anglies katalizatoriui, esant vienam ar keliems poliniams tirpikliams, kur vienas ar keli poliniai tirpikliai yra parinkti iš metanolio, etanolio, propanolio, etilo acetato, tetrahidrofurano, dioksano ir jų derinio;

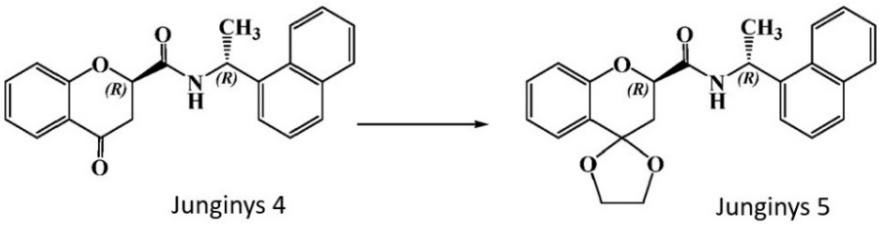
17. Būdas pagal 15 punktą, kur (j) etapas papildomai apima gryno diastereoizomero išskyrimą naudojant rekristalizacijos techniką su vieno ar kelių protoninių polinių tirpiklių ir vieno ar kelių aprotinių polinių tirpiklių tirpiklių mišiniu, kur vienas ar keli protoniniai poliniai tirpikliai yra parinkti iš etanolio, metanolio, izopropanolio ir jų derinio, o vienas ar keli aprotiniai poliniai tirpikliai yra parinkti iš dichlormetano, dimetilformamido, tetrahidrofurano ir jų derinio.

18. Gamybos būdas 2-metil-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naftalen-1- il)etil)amino)metil)chroman-4-il)benzenkarboksirūgšties hidrochlorido (A junginys) iš (R)- 4-oksochroman-2-karboksirūgšties (18 junginys), apimantis:
a. (R)-4-oksochroman-2-karboksirūgšties (18 junginys) sujungimą su (R)-1- (naftalen-1-il)etan-1-aminu (2 junginys), esant vienam ar keliems amido sujungimo katalizatoriams, siekiant gauti (R)-N-((R)-1-(naftalen-1-il)etil)-4-oksochroman-2- karboksamidą (4 junginys), kur vienas ar keli amido sujungimo katalizatoriai yra pasirinkti iš propilfosfono anhidrido (T3P), 1-etil-3-(3- dimetilaminopropil)karbodiimido (EDCI), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimido hidrochlorido (EDCI-HCl), N,N'-dicikloheksilkarbodiimido (DCC), N,N'-diizopropilkarbodiimido (DIC), 1- [bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-oksido heksafluorofosfato (HATU), 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio heksafluorofosfato (HBTU) ir jų derinio,



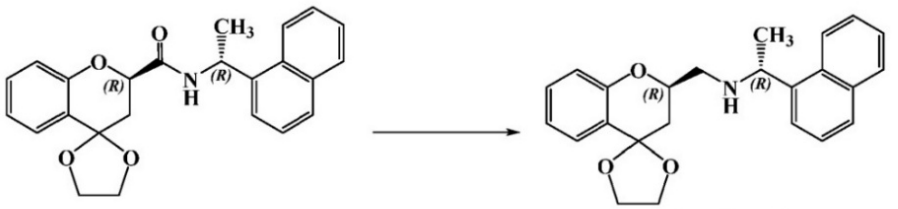
Junginys 18 Junginys 4 ;

b. 4 junginio reakcija su vienu ar keliais glikoliais, esant vienam ar keliems katalizatoriams ir nepoliniam tirpikliui, siekiant gauti (R)-N-((R)-1-(naftalen-1- il)etil)spiro[chroman-4,2'-[1,3]dioksolano]-2-karboksamidą (5 junginys), kur vienas ar keli glikoliai yra parinkti iš etilenglikolio, propilenglikolio ir jų derinio, ir kur vienas ar keli katalizatoriai yra *p*-toluensulfonrūgštis (PTSA), metansulfonrūgštis (MSA), trifluoracto rūgštis (TFA), tozilo rūgštis (TsOH), piridinis *p*- toluensulfonatas (PPTS), ortofosforo rūgštis ir jų derinys,



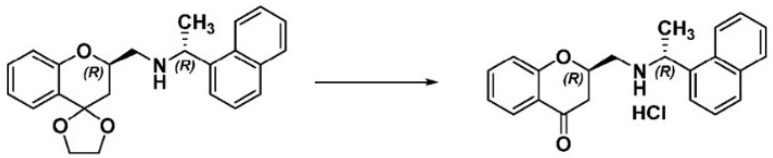
Junginys 4 Junginys 5

c. redukuojant 5 junginio amido grupę naudojant vieną ar daugiau reduktorių, gaunant (R)-1-(naftalen-1-il)-N-(((R)-spiro[chroman-4,2'-[1,3]dioksolan]-2- il)metil)etan-1-aminą (6 junginys), kur vienas ar keli reduktoriai yra parinkti iš vitrido, borano-dimetilsulfido komplekso, (Zn(OAc)2)/DEMS ir jų derinio,



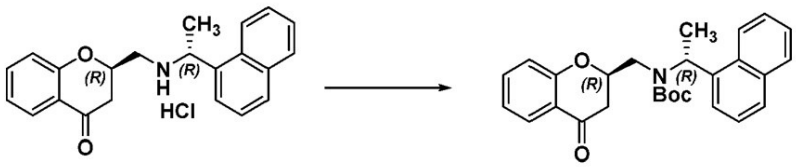
Junginys 5 Junginys 6

d. 6 junginio apdorojimas vandenine rūgštine terpe, siekiant gauti (R)-2-((((R)-1- (naftalen-1-il)etil)amino)metil)chroman-4-ono hidrochloridą (7 junginys),



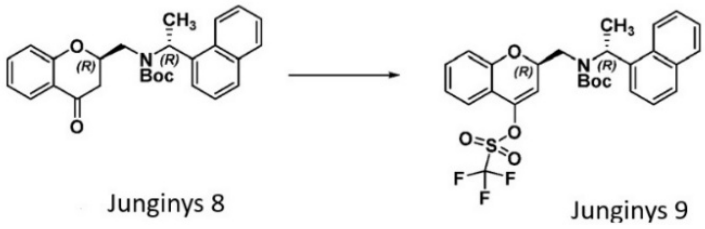
Junginys 6 Junginys 7

e. 7 junginio reakcija su Boc anhidridu (Di-*tret*-butilo dikarbonatas), esant vienam ar keliems baziniams katalizatoriams, siekiant gauti *tret*-butil((R)-1-(naftalen-1- il)etil)(((R)-4-oksochroman-2-il)metil)karbamatą (8 junginys), kur vienas ar keli baziniai katalizatoriai yra parinkti iš trikalio fosfato, trietilamino, piridino, DMAP, DBU, DBN, natrio karbonato, natrio bikarbonato, natrio karbonato, kalio bikarbonato, kalio karbonato ir jų derinio,



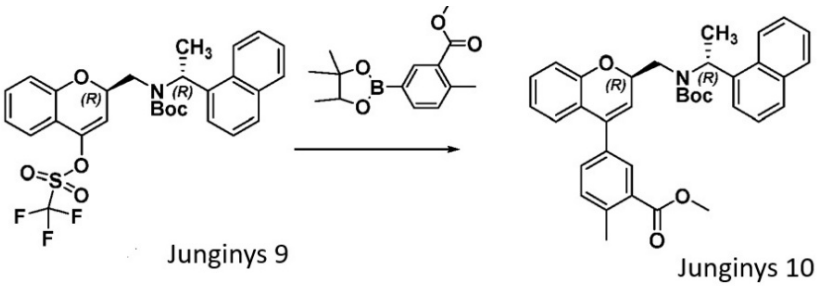
Junginys 7 Junginys 8

f. 8 junginio reakcija su vienu ar keliais triflatoriais, gaunant (R)-2-(((*tret*- butoksikarbonil)((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2H-chromen-4-il trifluormetansulfonatą (9 junginys), kur vienas ar keli triflatavimo agentai yra parinkti iš N-fenil-bis(trifluormetansulfonimido), trifluormetansulfono anhidrido, N- (4-tert-butilfenil)bis(trifluormetansulfonimido), bis(trifluormetansulfonil)anilino, Komino reagento, N-(5-chlor-2-piridil)bis(trifluormetansulfonimido), trifluormetansulfonilchlorido, 4-nitrofeniltrifluormetansulfonato, 1-(trifluormetansulfonil)imidazolo)) ir jų derinio,

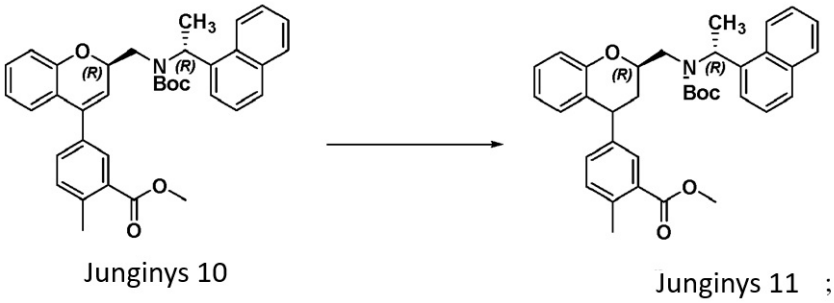


Junginys 8 Junginys 9

g. 9 junginio sujungimas su metil-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan- 2-il)benzoatu, esant vienam ar keliems paladžio katalizatoriams, gaunant metil-5- ((R)-2-(((*tret*-butoksikarbonil)((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2H-chromen-
4-il)-2-metilbenzoatą (10 junginys), kur vienas ar keli paladžio katalizatoriai yra parinkti iš paladžio-tetrakis(trifenilfosfino), paladžio(II)bis(trifenilfosfino) dichlorido, paladžio(0)bis(dibenzilidenacetono), paladžio(II)bis(trifenilfosfino) diacetato, [1,1'-bis(difenilfosfino)feroceno]dichlorpaladžio(II) ir jų derinio,

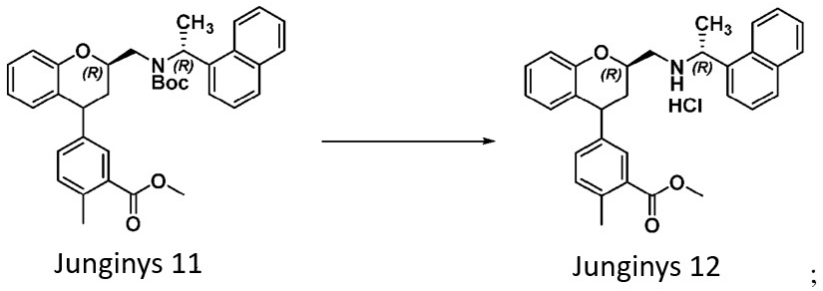


h. metil-5-((R)-2-(((*tret*-butoksikarbonil)((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2H- chromen-4-il)-2-metilbenzoato (10 junginys) į metilo 5-((2R)-2-(((*tret*- butoksikarbonil)((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)chroman-4-il)-2- metilbenzoatą (11 junginys), kur konversija atliekama hidrinant,



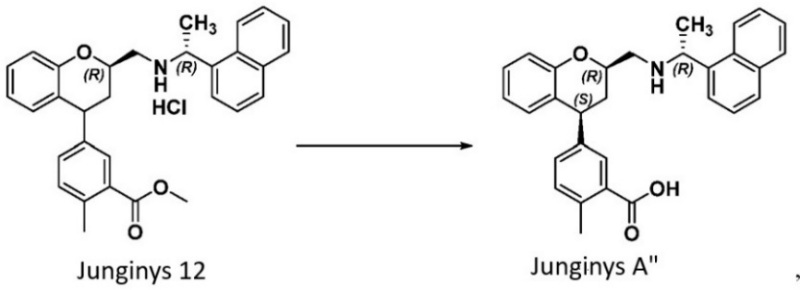
;

i. 11 junginio pavertimas metil-2-metil-5-((2R)-2-((((R)-1-(naftalen-1- il)etil)amino)metil)chroman-4-il)benzoato hidrochloridu (12 junginys) Boc apsaugos pašalinimo reakcijos būdu, naudojant vandeninę druskos rūgštį, trifluoracto rūgštį arba trimetilsililo jodidą, esant vienam ar keliems poliniams tirpikliams,



;

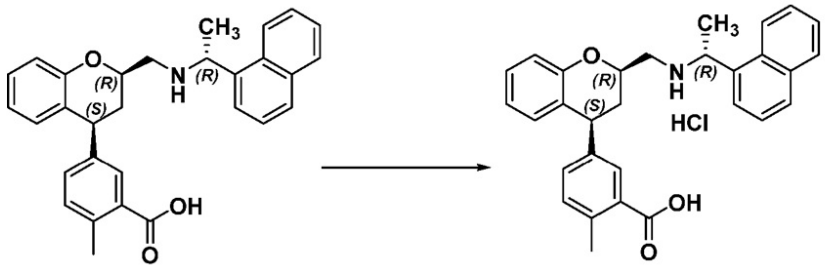
j. 12 junginio esterio grupės hidrolizavimas naudojant vieną ar daugiau hidroksido bazių, po to vandeninė reakcija su gauta karboksilato druska į karboksirūgštį, gaunant 2-metil-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)chroman-4- il)benzenkarboksirūgštį (A junginys), kur viena ar daugiau hidroksido bazių yra pasirinktos iš natrio hidroksido, ličio hidroksido, kalio hidroksido, cezio hidroksido, ličio chlorido ir jų derinio,



,

ir

k. A" junginio pavertimas jo hidrochlorido druska, 2-metil-5-((2R,4S)-2-((((R)-1- (naftalen-1-il)etil)amino)metil)chroman-4-il)benzenkarboksirūgšties hidrochloridu (A junginys), naudojant druskos rūgštį protoniniame poliniame tirpiklyje,

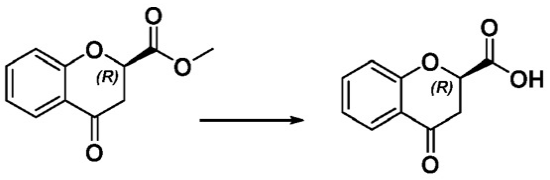


Junginys A" Junginys A

19. Būdas pagal 18 punktą, kur h etape hidrinimas atliekamas naudojant paladžio anglies katalizatorių metanolio amoniake, esant optimaliam vandenilio slėgiui, ne didesniam kaip maždaug 2,0 kg/cm^2, arba apdorojant amonio formiatu, esant paladžio- anglies katalizatoriui, esant vienam ar keliems poliniams tirpikliams, kur vienas ar keli poliniai tirpikliai yra parinkti iš metanolio, etanolio, propanolio, etilo acetato, tetrahidrofurano, dioksano ir jų derinio.

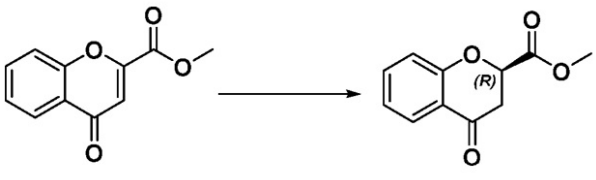
20. Būdas pagal 18 punktą, kur (j) etapas papildomai apima gryno diastereoizomero išskyrimą perkristalizacijos būdu su vieno ar kelių protoninių polinių tirpiklių ir vieno ar kelių aprotinių polinių tirpiklių mišiniu, kur vienas ar keli protoniniai poliniai tirpikliai yra parinkti iš etanolio, metanolio, izopropanolio ir jų derinio, o vienas ar keli aprotiniai poliniai tirpikliai yra parinkti iš dichlormetano, dimetilformamido, tetrahidrofurano ir jų derinio.

21. Būdas pagal 18 punktą, kur (R)-4-oksochroman-2-karboksirūgštis (18 junginys) yra gaminama iš metilo (R)-4-oksochroman-2-karboksilato (19 junginys), naudojant šarminę hidrolizę poliniame tirpiklyje, naudojant vieną ar daugiau bazių, kur viena ar daugiau bazių yra pasirinktos iš natrio hidroksido, kalio hidroksido, cezio hidroksido ir jų derinio,



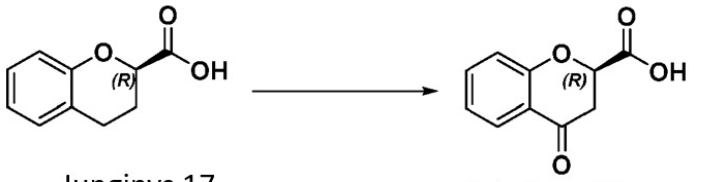
Junginys 19 Junginys 18

22. Būdas pagal 18 punktą, kur metil-(R)-4-oksochroman-2-karboksilatas (19 junginys) yra pagamintas iš metil-4-okso-4H-chromen-2-karboksilato (13 junginys) asimetrinio hidrinimo būdu, naudojant vieną ar daugiau optiškai aktyvių difosfino ligandų, kur vienas ar daugiau optiškai aktyvių difosfino ligandų yra parinkti iš (R)-(+)-4,4'- bis(difenilfosfino)-3,3'-bi(1,2-metilendioksibenzeno), 4,4'-bis(difenilfosfino)-3,3'-bi(1,2-metilendioksibenzeno), (R)-(+)-4,4'-bis[di(3,5-ksilil)fosfino]-3,3'-bi(1,2- metilendioksibenzeno), (R)-(-)-4,4'-bis[di(3,5-di-*tretinis*-butil-4-metoksifenil)fosfino]-3,3'- bi(1,2-metilendioksibenzeno), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno [(R)- BINAP], 2-dicikloheksilfosfino-2',6'-dimetoksibifenilo [s-Phos], 5-bis(difenilfosfino)-9,9- dimetilksanteno [Xantphos], (2R,3R)-(+)-bis(difenilfosfino)butano [R-Chiraphos], 4,4,4',4',6,6'-heksametil-2,2'-spirobichroman-8,8'-diilbis(difenilfosfano) [SPANphos], bis(difenilfosfinoetil)fenilfosfino [Triphos], (2R,2'R,5R,5'R)-2,2',5,5'-tetrametil-1,1'-(o- fenilen)difosfolano [R,R-Me-DuPhos] ir jų derinio,



Junginys 13 Junginys 19

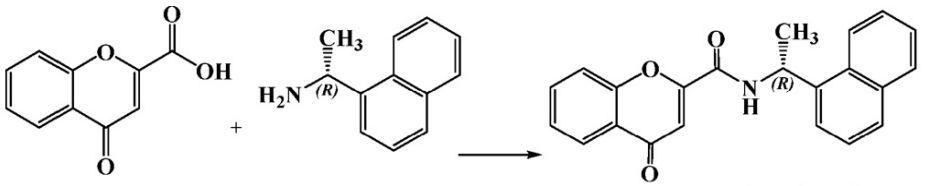
23. Būdas pagal 18 punktą, kur (R)-4-oksochroman-2-karboksirūgštis (18 junginys) yra gaminama iš (R)-chroman-2-karboksirūgšties (17 junginys), apdorojant 17 junginį vienu ar keliais oksidatoriais, esant magnio sulfatui poliniame tirpiklyje, kur vienas ar keli oksidatoriai yra parinkti iš KMnO4, MnO2, *tret-butilo* hidroperoksido – chromo(VI)
oksido, kalio peroksomonosulfato, natrio bromato, FeCl3, TBAB – vario dichlorido, AIBN
– deguonies, NaClO2 – N-hidroksiftalimioodo ir jų derinio,



Junginys 17 Junginys 18

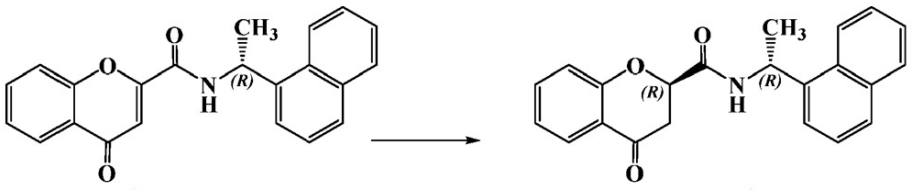
24. Gamybos būdas 2-metil-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naftalen-1- il)etil)amino)metil)chroman-4-il)benzenkarboksirūgšties hidrochlorido (A junginys) iš 4- okso-4H-chromen-2-karboksirūgšties (1 junginys), apimantis:

a. 4-okso-4H-chromen-2-karboksirūgšties (1 junginys) reakcija su (R)-1-(naftalen-1- il)etan-1-aminu (2 junginys), esant vienam ar keliems amido jungimo katalizatoriams, siekiant gauti (R)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-4-okso-4H-chromen-2- karboksamidą (3 junginys), kur vienas ar keli amido jungimo katalizatoriai yra pasirinkti iš propilfosfono anhidrido (T3P), 1-etil-3-(3- dimetilaminopropil)karbodiimido (EDCI), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimido hidrochlorido (EDCI-HCl), N,N'- dicikloheksilkarbodiimido (DCC), N,N'-diizopropilkarbodiimido (DIC), 1- [bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-oksido heksafluorofosfato (HATU), 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio heksafluorofosfato (HBTU) ir jų derinio,



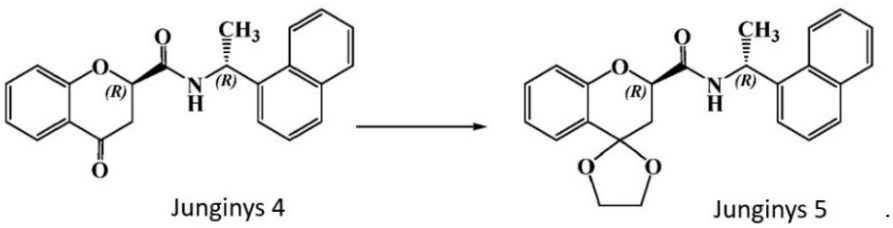
Junginys 1 Junginys 2 Junginys 3

b. enantioselektyviai redukuojant 3 junginio dvigubą jungtį asimetrinio hidrinimo būdu, siekiant gauti optiškai aktyvų (R)-N-((R)-1-(naftalen-1-il)etil)-4- oksochroman-2-karboksamidą (4 junginys), naudojant vieną ar daugiau optiškai aktyvių difosfino ligandų, kur vienas ar daugiau optiškai aktyvių difosfino ligandų yra parinkti iš (R)-(+)-4,4'-bis(difenilfosfino)-3,3'-bi(1,2-metilendioksibenzeno), 4,4'-bis(difenilfosfino)-3,3'-bi(1,2-metilendioksibenzeno), (R)-(+)-4,4'-bis[di(3,5-ksilil)fosfino]-3,3'-bi(1,2-metilendioksibenzeno), (R)-(-)-4,4'-bis[di(3,5-di-*tret*-butil- 4-metoksifenil)fosfino]-3,3'-bi(1,2-metilendioksibenzeno), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno [(R)-BINAP], 2-dicikloheksilfosfino-2',6'- dimetoksibifenilo [s-Phos], 5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilksanteno [Xantphos], (2R,3R)-(+)-bis(difenilfosfino)butano [R-Chiraphos], 4,4,4',4',6,6'-heksametil-2,2'- spirobichroman-8,8'-diilbis(difenilfosfano) [SPANphos], bis(difenilfosfinoetil)fenilfosfino [Triphos], (2R,2'R,5R,5'R)-2,2',5,5'-tetrametil-1,1'- (o-fenilen)difosfolano [R,R-Me-DuPhos] ir jų derinio,



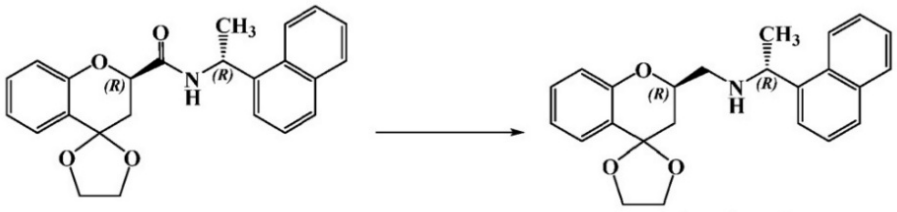
Junginys 3 Junginys 4

c. 4 junginio reakcija su vienu ar keliais glikoliais, esant vienam ar keliems katalizatoriams ir nepoliniam tirpikliui, siekiant gauti (R)-N-((R)-1-(naftalen-1- il)etil)spiro[chroman-4,2'-[1,3]dioksolano]-2-karboksamidą (5 junginys), kur vienas ar keli glikoliai yra parinkti iš etilenglikolio, propilenglikolio ir jų derinio, o vienas ar keli katalizatoriai yra parinkti iš *p*-toluensulfonrūgšties (PTSA), metansulfonrūgšties (MSA), trifluoracto rūgšties (TFA), tozilo rūgšties (TsOH), piridinis *p*-toluensulfonato (PPTS), ortofosforo rūgšties ir jų derinio,



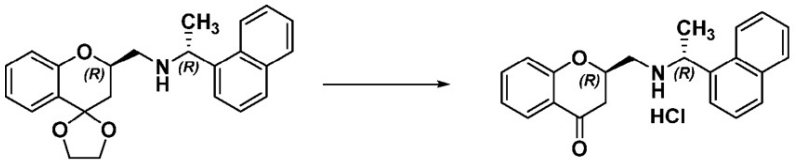
Junginys 4 Junginys 5

d. redukuojant 5 junginio amido grupę naudojant vieną ar daugiau reduktorių, gaunant (R)-1-(naftalen-1-il)-N-(((R)-spiro[chroman-4,2'-[1,3]dioksolan]-2- il)metil)etan-1-aminą (6 junginys), kur vienas ar daugiau reduktorių yra parinkti iš vitrido, borano-dimetilsulfido komplekso, (Zn(OAc)2)/DEMS ir jų derinio,



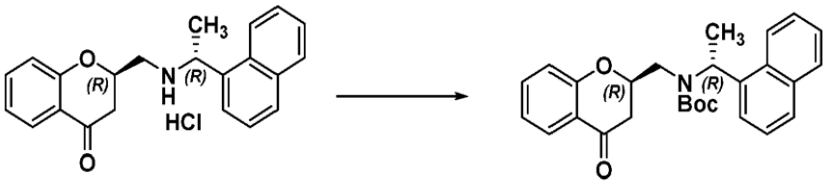
Junginys 5 Junginys 6

e. 6 junginio veikimas vandenine druskos rūgštimi, siekiant gauti (R)-2-((((R)-1- (naftalen-1-il)etil)amino)metil)chroman-4-ono hidrochloridą (7 junginys),



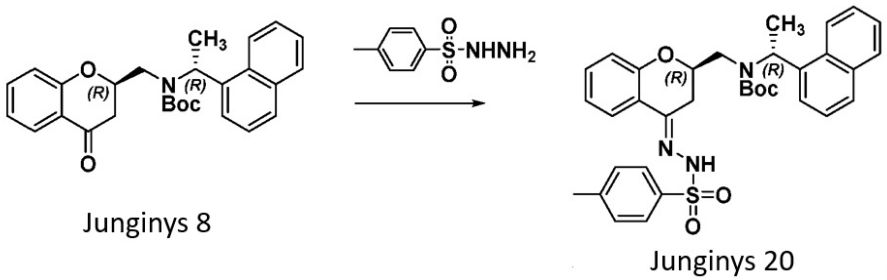
Junginys 6 Junginys 7

f. 7 junginio reakcija su Boc anhidridu (di-tret-butilo dikarbonatu) ir trikalio fosfatu, siekiant gauti *tret*-butil((R)-1-(naftalen-1-il)etil)(((R)-4-oksochroman-2- il)metil)karbamatą (8 junginys),



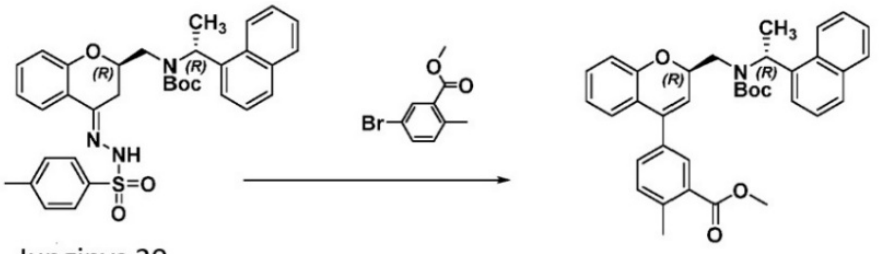
Junginys 7 Junginys 8

g. reaguojant *trets*-butil((R)-1-(naftalen-1-il)etil)(((R)-4-oksochroman-2- il)metil)karbamatui (8 junginys) su vienu ar daugiau sulfonhidrazidų, gaunant *tret*- butil-(E)-(1-(naftalen-1-il)etil)((4-(2-tozilhidraziniliden)chroman-2- il)metil)karbamatą (20 junginys), kur vienas ar keli sulfonhidrazidai yra parinkti iš 4-metilbenzensulfonohidrazido, 4-etilbenzensulfonohidrazido, tiofen-2- sulfonohidrazido, naftalen-2-sulfonohidrazido ir jų derinio,



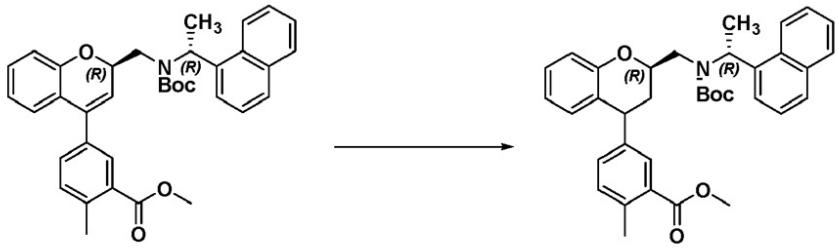
Junginys 8 Junginys 20 ;

h. jungtis *tret*-butil-(E)-(1-(naftalen-1-il)etil)((4-(2-tozilhidraziniliden)chroman-2- il)metil)karbamatas (20 junginys) reaguoja su metil-5-brom-2-metilbenzoatu, esant vienam ar keliems trifosfino ligandams, siekiant gauti metil-5-((R)-2-(((*tretinis*- butoksikarbonil)((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2H-chromen-4-il)-2-metilbenzoatą (10 junginys), kur vienas ar keli trifosfino ligandai yra parinkti iš dicikloheksil-[2-[2,4,6-tri(propan-2-il)fenil]fenil]fosfano arba azodikarboksirūgšties dietilo esterio-trifenilfosfino, dicikloheksil-[2-[2,4,6-tri(propan-2- il)fenil]fenil]fosfano ir jų derinio,



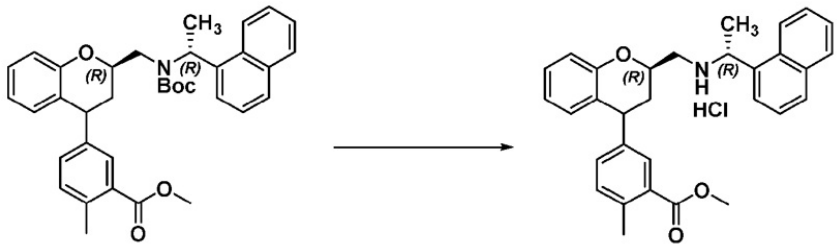
;

i. metil-5-((R)-2-(((*tretinis*-butoksikarbonil)((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)- 2H-chromen-4-il)-2-metilbenzoato (10 junginys) į metilo 5-((2R)-2-(((*tret*- butoksikarbonil)((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)chroman-4-il)-2- metilbenzoatą (11 junginys), kur konversija atliekama hidrinant,



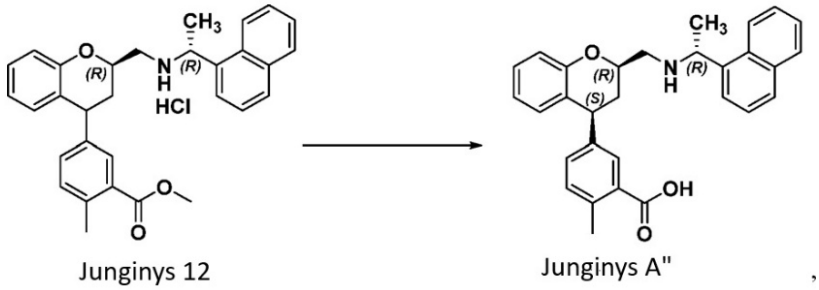
;

j. 11 junginio pavertimas metil-2-metil-5-((2R)-2-((((R)-1-(naftalen-1- il)etil)amino)metil)chroman-4-il)benzoato hidrochloridu (12 junginys) Boc apsaugos pašalinimo reakcijos būdu, naudojant vandeninę druskos rūgštį, trifluoracto rūgštį arba trimetilsililo jodidą, esant vienam ar keliems poliniams tirpikliams,



;

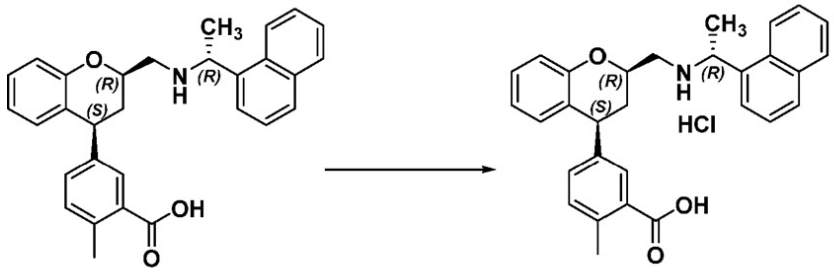
k. 12 junginio esterio grupės hidrolizavimas naudojant vieną ar daugiau hidroksido bazių, po to vandeninė reakcija su gauta karboksilato druska į karboksirūgštį, gaunant 2-metil-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)chroman-4-
il)benzenkarboksirūgštį (A junginys), kur viena ar daugiau hidroksido bazių yra pasirinktos iš natrio hidroksido, ličio hidroksido, kalio hidroksido, cezio hidroksido, ličio chlorido ir jų derinio,



,

ir

l A" junginio pavertimas jo hidrochlorido druska, 2-metil-5-((2R,4S)-2-((((R)-1- (naftalen-1-il)etil)amino)metil)chroman-4-il)benzenkarboksirūgšties hidrochloridu (A junginys), naudojant druskos rūgštį protoniniame poliniame tirpiklyje,

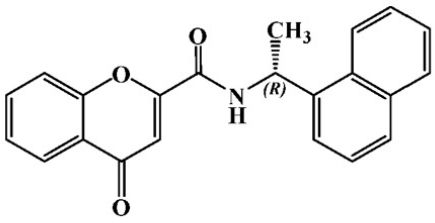


Junginys A" Junginys A

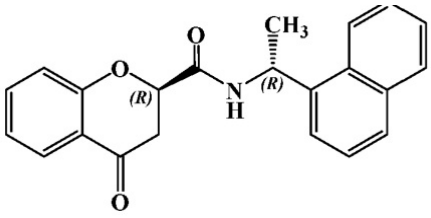
25. Būdas pagal 24 punktą, kur (i) etape hidrinimas atliekamas naudojant paladžio anglies katalizatorių metanolio amoniake, esant optimaliam vandenilio slėgiui, ne didesniam kaip maždaug 2,0 kg/cm^2, arba apdorojant amonio formiatu, esant paladžio ir anglies katalizatoriui, esant dar vienam poliniam tirpikliui, kur vienas ar keli poliniai tirpikliai yra parinkti iš metanolio, etanolio, propanolio, etilo acetato, tetrahidrofurano, dioksano ir jų derinio.

26. Būdas pagal 24 punktą, kur (k) etape papildomai išskiriamas grynas diastereoizomeris perkristalizacijos būdu, naudojant vieno ar kelių protoninių polinių tirpiklių ir vieno ar kelių aprotinių polinių tirpiklių tirpiklių mišinį, kur vienas ar keli protoniniai poliniai tirpikliai yra parinkti iš etanolio, metanolio, izopropanolio ir jų derinio, o vienas ar keli aprotiniai poliniai tirpikliai yra parinkti iš dichlormetano, dimetilformamido, tetrahidrofurano ir jų derinio.

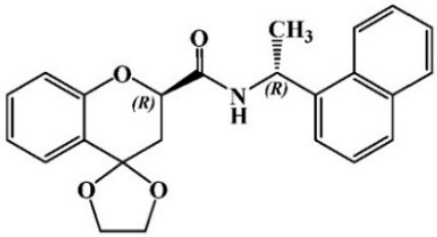
27. Junginys, pasirinktas iš (R)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-4-okso-4H-chromen-2- karboksamido (3 junginys), (R)-N-((R)-1-(naftalen-1-il)etil)-4-oksochroman-2- karboksamido (4 junginys), (R)-N-((R)-1-(naftalen-1-il)etil)spiro[chroman-4,2'- [1,3]dioksolano]-2-karboksamido (5 junginys), (R)-1-(naftalen-1-il)-N-(((R)-spiro[chroman-4,2'-[1,3]dioksolano]-2-il)metil)etan-1-amino (6 junginys), (R)-2-((((R)-1- (naftalen-1-il)etil)amino)metil)chroman-4-ono hidrochlorido (7 junginys), (R)-2-((((R)-1- (naftalen-1-il)etil)amino)metil)chroman-4-ono (7 junginys) ir (R)-2-(((1-(naftalen-1- il)etil)amino)metil)-4H-chromen-4-ono (16 junginys).



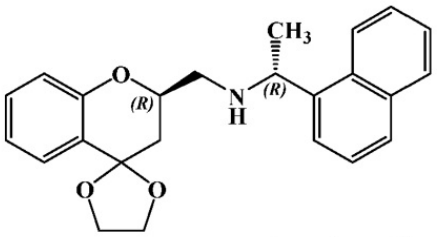
Junginys 3 ,



Junginys 4 ,

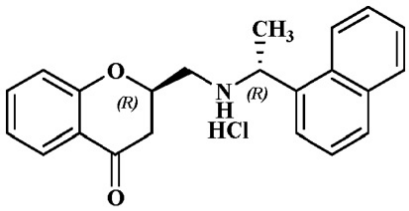


Junginys 5 ,

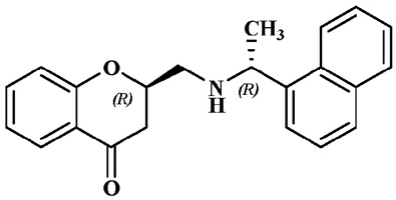


Junginys 6

,

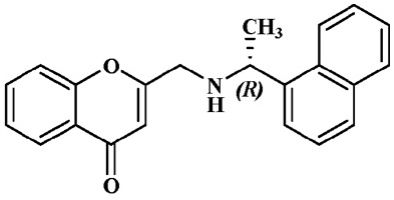


Junginys 7



Junginys 7"

ir



junginys 16 .

---

(51) Int. Cl. ***C07D 401/04*** (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(11) **4021901**

(13) T

(96) 20768221.2

(96) 2020-08-27

(97) 2022-07-06

(97) 2025-09-24

(86) PCT/US2020/048070

(86) 2020-08-27

(87) WO 2021/041588

(87) 2021-03-04

(30) 201962892799 P, 2019-08-28, US

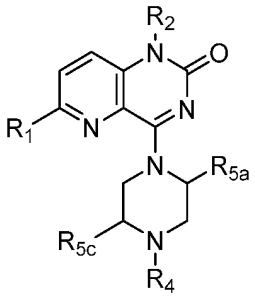
(72) VELAPARTHI, Upender, US
OLSON, Richard E., US
DARNE, Chetan Padmakar, US
DASGUPTA, Bireshwar, US
WARRIER, Jayakumar Sankara, IN
RAHAMAN, Hasibur, IN
JALAGAM, Prasada Rao, IN
ROY, Saumya, IN
GRUNENFELDER, Denise C., US

(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 piridopirimidinonilo junginiai, naudotini kaip T ląstelių aktyvatoriai
Apibrėžties punktai: 22, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, kurio formulė (III)



(III)

arba jo druska, kur:

R_1 yra Cl, -CN, -OH, $-CHF_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CH_2OCH_3$ arba $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$;

R_2 yra H, $-CH_3$ arba $-CD_3$;

R_4 yra $-CH_2R_{4a}$ arba $-CHR_{4a}R_{4b}$;

R_{4a} yra ciklopropilas, ciklobutilas, cikloheksilas, fenilas, piridinilas, pirimidinilas, oksadiazolilas, biciklo[1.1.1]pentanilas, benzo[d][1,3]dioksolilas arba oksodihidrobenzo[d]oksazolilas, kiekvienas pakeistas nuo nulio iki 3 pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš F, Cl, Br, -CN, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHC(O)$ OCH_3, $-C(CH_3)_2CN$, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OC(CH_3)_2CN$, $-OC(CH_3)_2CH_2OH$, $-OC(CH_3)_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, ciklopropilo, cianociklopropilo, metilciklopropilo, -O(ciklopropil), -O((etoksikarbonil)ciklopropil), morfolinilo, pirolidinonilo, tetrahidropiranilo, dioksolanilo, $-CH_2$(morfolinil), $-CH_2$(difluormorfolinil), $-CH_2$(dimetilmorfolinil), $-CH_2$(oksaazabiciklo[2.2.1] heptanil), $-CH_2$(oksaazaspiro[3.3]heptanil), $-CH_2$(metilpiperazinonil), $-CH_2$(acetilpiperazinil), $-CH_2$(piperidinil), $-CH_2$(difluorpiperidinil), $-CH_2$(metoksipiperidinil), $-CH_2$(hidroksipiperidinil), $-C(CH_3)_2$(morfolinil), $-OCH_2$(ciklopropil), $-OCH_2$(metilciklopropil), $-OCH_2$(metilazetidinil), $-OCH_2$(oksetanil), $-OCH_2$(tetrahidropiranil), $-OCH_2$(tiazolil) arba $-OCH_2CH_2$(ciklopropil);

R_{4b} yra:

(i) -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ arba $-CH(CH_3)_2$; arba

(ii) fenilas, izoksazolilas, oksadiazolilas, tiazolilas arba triazolilas, kiekvienas pakeistas nuo nulio iki 3 pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš F, Cl, Br, $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$ ir ciklopropilo;

R_{5a} ir R_{5c} kiekvienas yra R_5; ir

kiekvienas R_5 nepriklausomai yra $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N_3$ arba $-CH_2NHC(O)OCH_3$.

2. Junginys pagal 1 punktą arba jo druska, kur R_4 yra $-CH_2R_{4a}$.

3. Junginys pagal 1 punktą arba jo druska, kur:

R_4 yra $-CHR_{4a}R_{4b}$;

R_{4a} yra fenilas, piridinilas, pirimidinilas, oksadiazolilas, benzo[d][1,3]dioksolilas arba oksodihidrobenzo[d]oksazolilas, kiekvienas pakeistas nuo 1 iki 3 pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš F, Cl, Br, -CN, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2Br$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHC(O)OCH_3$, $-CF_3$, $-C(CH_3)_2CN$, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OC(CH_3)_2CN$, $-OC(CH_3)_2CH_2OH$, $-OC(CH_3)_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, ciklopropilo, cianociklopropilo, metilciklopropilo, -O(ciklopropil), -O((etoksikarbonil)ciklopropil), $-OCH_2$(ciklopropil), $-CH_2$(piperidinil), morfolinilo, pirolidinonilo, tetrahidropiranilo, dioksolanilo, $-CH_2$(morfolinil), $-CH_2$(difluormorfolinil), $-CH_2$(dimetilmorfolinil), $-CH_2$(oksaazabiciklo[2.2.1]heptanil), $-CH_2$(oksaazaspiro[3.3]heptanil), $-CH_2$(metilpiperazinonil), $-CH_2$(acetilpiperazinil), $-CH_2$(piperidinil), $-CH_2$(difluorpiperidinil), $-CH_2$ (metoksipiperidinil), $-CH_2$(hidroksipiperidinil), $-C(CH_3)_2$(morfolinil), $-OCH_2$(ciklopropil), $-OCH_2$(metilciklopropil), $-OCH_2$(metilazetidinil), $-OCH_2$(oksetanil), $-OCH_2$(tetrahidropiranil), $-OCH_2$(tiazolil) arba $-OCH_2CH_2$(ciklopropil); ir

R_{4b} yra -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ arba $-CH(CH_3)_2$.

4. Junginys pagal 1 punktą arba jo druska, kur:

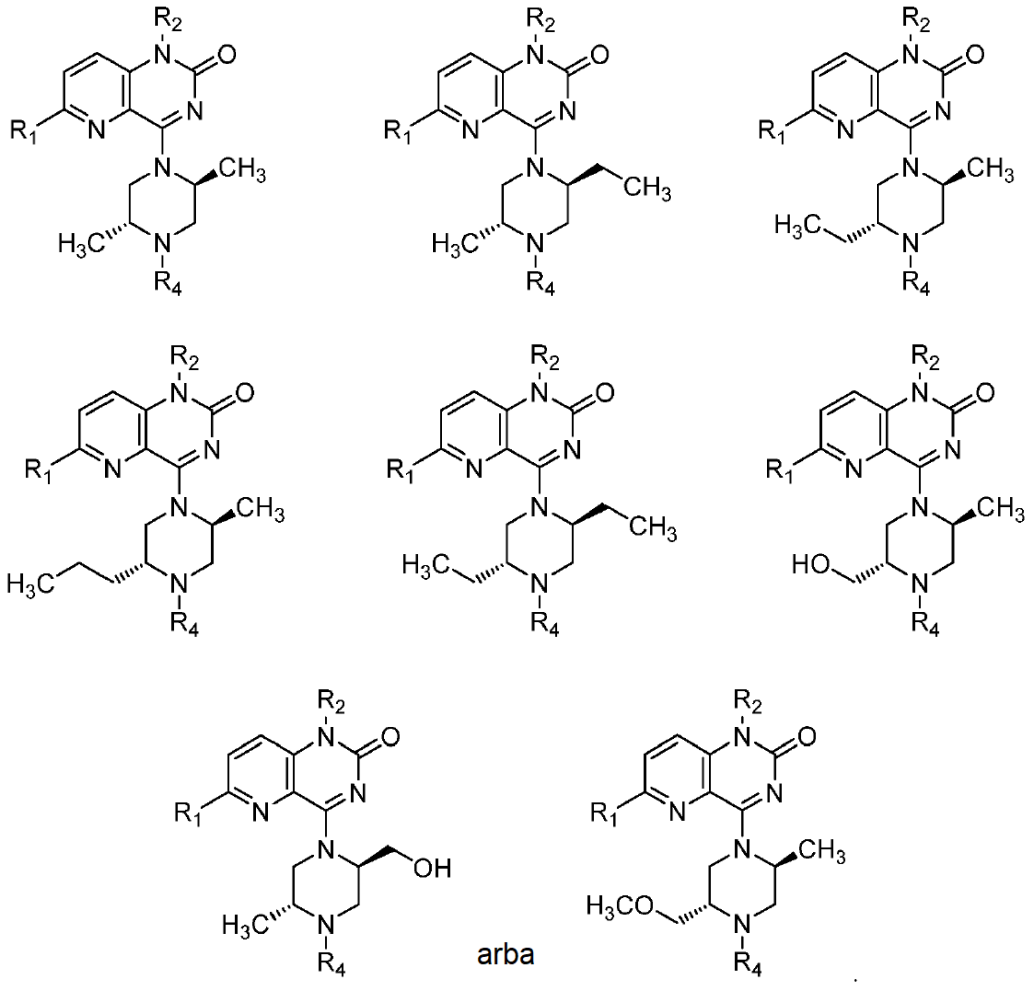
R_4 yra $-CHR_{4a}R_{4b}$;

R_{4a} yra fenilas, piridinilas arba oksadiazolilas, kiekvienas pakeistas nuo nulio iki 3 pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš F, Cl, Br, -CN, $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2$(ciklopropil) ir ciklopropilo; ir

R_{4b} yra fenilas, izoksazolilas, tiazolilas arba triazolilas, kiekvienas pakeistas nuo 0 iki 3 pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš F, Cl, Br, $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$ ir ciklopropilo.

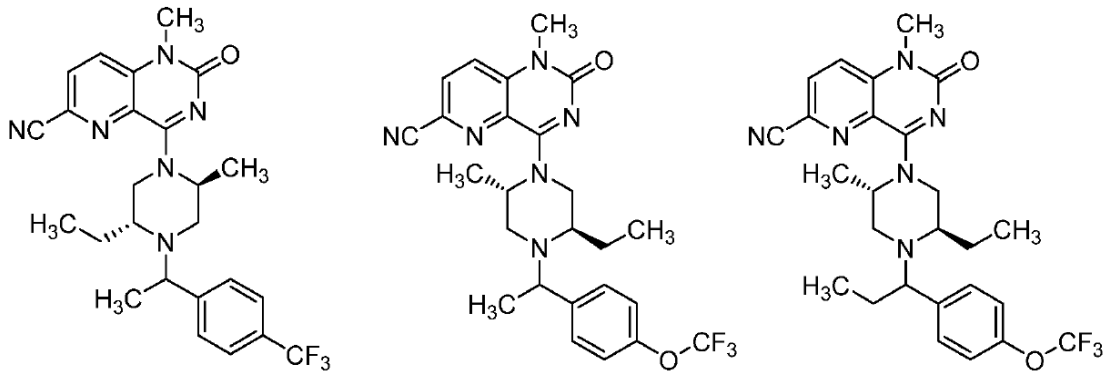
5. Junginys pagal 1 punktą arba jo druska, kur:
R_{5a} yra $-CH_3$ arba $-CH_2CH_3$; ir
R_5 yra $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ arba $-CH_2CH_2CH_3$.

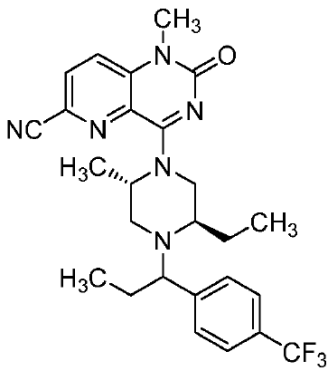
6. Junginys pagal 1 punktą arba jo druska, kurio struktūra yra:

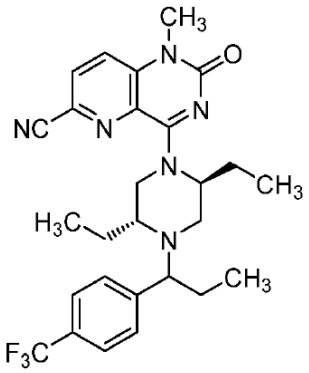


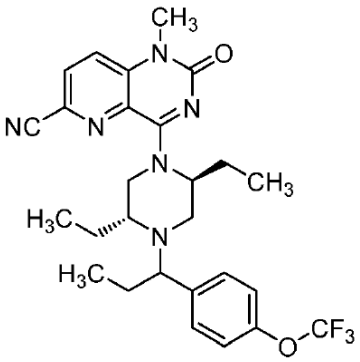
7. Junginys pagal 6 punktą arba jo druska, kur:
R_1 yra -CN; ir
R_2 yra $-CH_3$.

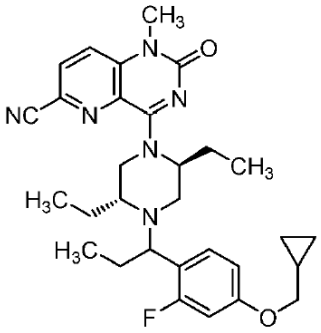
8. Junginys pagal 1 punktą arba jo druska, kur minėtas junginys yra:

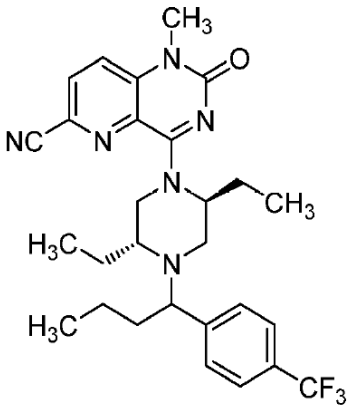


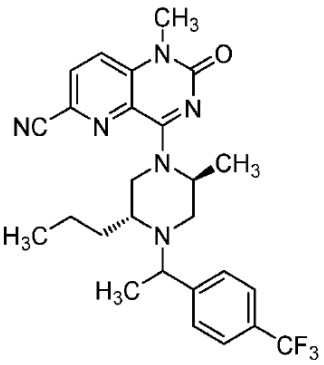


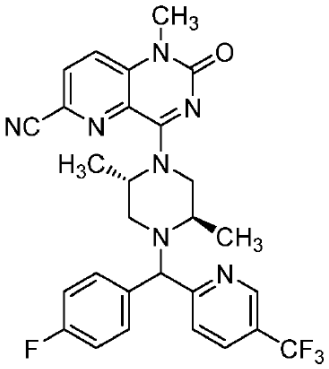


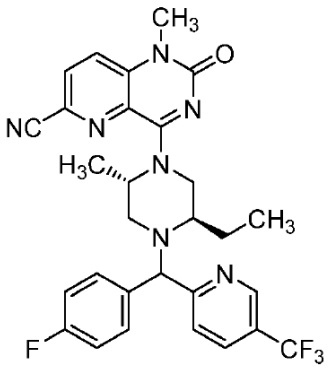


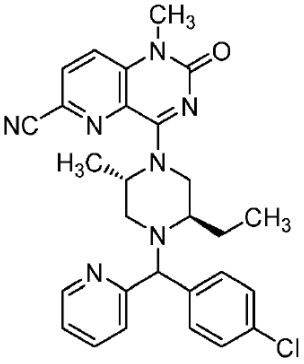




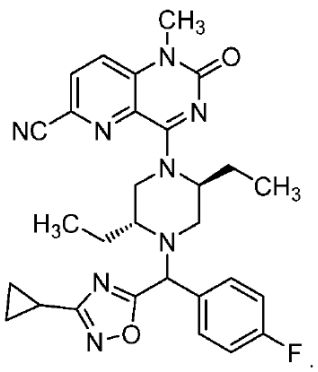








arba



9. Junginys pagal 1 punktą arba jo druska, kur minėtas junginys yra:
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-((4-fluorfenil)(5-(trifluormetil)piridin-2-il)metil) piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (1-2);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-ciklopropilfenil)etil)-2, 5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1, 2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (3-4);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)propil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (5-6);

4-((2S,5R)-5-etil-2-metil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (7-8);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (9-10);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(2-fluor-4-metoksifenil)propil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (11-12);
4-((2S,5R)-4-((2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-il)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (13);
4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-il)etil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (14-15);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-metoksifenil)etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (16-17);
4-((25,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-izopropoksifenil))etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (18-19);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (20-21);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(4-(trifluormetoksi)benzil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (22);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-(ciklopropilmetoksi)fenil)etil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (23-24);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(2-fluor-4-(trifluormetil)fenil)etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (25-26);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(2-fluor-4-(trifluormetoksi)benzil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (27);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-ciklopropilfenil)etil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (28-29);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(3-fluor-4-(trifluormetoksi)fenil)etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (30-31);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-(ciklopropilmetoksi)-2-fluorfenil)etil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (32-33);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-((4-fluorfenil)(izoksazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (34-35);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)propil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (36-37);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(2-fluor-4-(trifluormetoksi)fenil)etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (38-39);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-ciklopropil-2-fluorfenil)etil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (40-41);
4-((2S,5R)-4-((5-ciklopropilizoksazol-3-il)(4-(trifluormetoksi)fenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (42-43);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (44-45);
4-((2S,5R)-5-etil-4-((4-fluorfenil)(5-(trifluormetil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (46-47);
4-((2S,5R)-5-etil-2-metil-4-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (48-49);
4-((2S,5R)-4-((4-ciklopropiltiazol-2-il)(4-fluorfenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (50-51);
4-((2S,5R)-5-etil-4-(1-(4-izopropoksifenil)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (52-53);
4-((2S,5R)-5-etil-2-metil-4-(4-(trifluormetoksi)benzil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (54);
4-((2S,5R)-4-((2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-il)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (55);
4-((2S,5R)-5-etil-4-(1-(4-metoksifenil)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (56-57);
4-((2S,5R)-5-etil-4-(1-(2-fluor-4-(trifluormetil)fenil)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (58-59);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-cianofenil)etil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (60-61);
4-((2S,5R)-5-etil-4-(2-fluor-4-(trifluormetoksi)benzil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (62);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-ciklopropilfenil)etil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (63-64);

4-((2S,5R)-5-etil-4-((4-fluorfenil)(6-(trifluormetil)piridin-2-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (65-66);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-(ciklopropilmetoksi)fenil)etil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (67-68);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-(ciklopropilmetoksi)-2-fluorfenil)etil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (69-70);
4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-il)etil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (71-72);
4-((2S,5R)-5-etil-4-((4-fluorfenil)(izoksazol-3-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (73-74);
4-((2S,5R)-4-((5-ciklopropilpiridin-2-il)(4-fluorfenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (75-76);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-(difluormetoksi)fenil)propil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (77-78);
4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-il)propil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (79-80);
4-((2S,5R)-5-etil-4-(1-(2-fluor-4-(trifluormetoksi)fenil)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (81-82);
4-((25,5R)-5-etil-2-metil-4-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)propil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (83-84);
4-((2S,5R)-5-etil-4-(1-(2-fluor-4-(trifluormetoksi)fenil)propil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (85-86);
4-((2S,5R)-5-etil-4-((4-fluorfenil)(piridin-2-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (87-88);
4-((2S,5R)-5-etil-2-metil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)propil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (89-90);
4-((25,5R)-4-(1-(4-ciklopropil-2-fluorfenil)etil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (91-92);
4-((2S,5R)-5-etil-2-metil-4-(piridin-2-il(4-(trifluormetoksi)fenil)metil) piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (93-94);
4-((2S,5R)-4-((4-chlorofenil)(piridin-2-il)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (95-96);
4-((2S,5R)-5-etil-4-((4-fluorfenil)(6-(trifluormetil)piridin-3-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (97-98);
4-((2S,5R)-4-((5-ciklopropilizoksazol-3-il)(4-(trifluormetoksi)fenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (99-100);
4-((2S,5R)-4-((5-ciklopropilizoksazol-3-il)(4-fluorfenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (101-102);
4-((2S,5R)-4-((2-ciklopropiltiazol-5-il)(4-fluorfenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (103-104);
6-chlor-4-((2S,5R)-4-((3-ciklopropil-1,2,4-oksadiazol-5-il)(4-fluorfenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (105);
4-((2S,5R)-4-((3-ciklopropil-1,2,4-oksadiazol-5-il)(4-fluorfenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (106-107);
4-((2S,5R)-4-((3-(tret-butil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)(4-fluorfenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (108-109);
4-((2S,5R)-4-((3-ciklopropil-1,2,4-oksadiazol-5-il)(4-fluorfenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (110-111);
4-((2S,5R)-4-((3-ciklopropil-1,2,4-oksadiazol-5-il)(4-fluorfenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (112-113);
4-((2S,5R)-2-etil-4-((4-fluorfenil)(5-(trifluormetil)piridin-2-il)metil)-5-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (114-115);
4-((2S,5R)-2-etil-5-metil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (116-117);
4-((2S,5R)-2-etil-4-(1-(2-fluor-4-(trifluormetil)fenil)etil)-5-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (118-119);
4-((2S,5R)-2-etil-4-((4-fluorfenil)(6-(trifluormetil)piridin-2-il)metil)-5-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (120-121);
4-((2S,5R)-2-etil-5-metil-4-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (122-123);
4-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorfenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (124-125);
4-((2S,5R)-4-((4-fluorfenil)(5-(trifluormetil)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (126-127);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-fluorfenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (128-129);
4-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(3,4,5-trifluorbenzil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (130);
4-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (131-132);
4-((2S,5R)-4-(3,4-difluorbenzil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (133);
4-((2S,5R)-4-(2-chlor-4,5-difluorbenzil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (134);
4-((2S,5R)-4-((2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (135);
4-((2S,5R)-4-(2-chlor-4-fluorbenzil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (136);
4-((2S,5R)-4-(4-izopropilbenzil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (137);
4-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(1-(3,4,5-trifluorfenil)etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (138-139);
4-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (140-141);
4-((2S,5R)-4-(1-(2-fluor-4-(trifluormetoksi)fenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (142-143);
4-((2S,5R)-4-(1-(2,4-difluorfenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (144-145);
4-((25,5R)-4-(1-(4-chlor-2-fluorfenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (146-147);
4-((2S,5R)-4-(1-(3,4-difluorfenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (148-149);
4-((2S,5R)-4-(1-(2-fluor-4-(trifluormetil)fenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (150-151);
4-((2S,5R)-4-(1-(2-fluor-4-(trifluormetoksi)fenil)propil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (152-153);
4-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)propil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (154-155);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-(difluormetoksi)fenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (156-157);
4-((2S,5R)-4-((4-ciklopropiltiazol-2-il)(4-fluorfenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (158-159);
4-((2S,5R)-4-(1-(3-fluor-4-(trifluormetoksi)fenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (160-161);
4-((2S,5R)-4-((4-fluorfenil)(izoksazol-3-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (162-163);
4-((2S,5R)-4-((5-ciklopropilizoksazol-3-il)(4-(trifluormetoksi)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (164-165);
4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-il)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (166-167);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-ciklopropil-2-fluorfenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (168-169);
4-((2S,5R)-4-((4-fluorfenil)(2-(trifluormetil)tiazol-4-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (170-171);
6-chlor-4-((2S,5S)-5-(hidroksimetil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil) etil)piperazin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (172);
6-chlor-4-((2S,5S)-5-(metoksimetil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil) etil)piperazin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (173);
4-((2S,5S)-5-(metoksimetil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil) piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (174-175);
4-((25,5S)-5-(metoksimetil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil) piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (176-177);
4-((2S,5S)-4-((4-fluorfenil)(5-(trifluormetil)piridin-2-il)metil)-5-(metoksimetil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d] pirimidin-6-karbonitrilas (178-179);
6-chlor-4-((2S,5S)-4-((4-fluorfenil)(5-(trifluormetil)piridin-2-il)metil)-5-(hidroksimetil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (180);
4-((2S,5S)-4-((4-fluorfenil)(5-(trifluormetil)piridin-2-il)metil)-5-(hidroksimetil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d] pirimidin-6-karbonitrilas (181-182);

4-((2S,5S)-5-(hidroksimetil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil) piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (183-184);
4-((2S,5R)-4-(4-(ciklopropilmetoksi)benzil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (185);
6-chlor-4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-((1-hidroksi-2-metilpropan-2-il)oksi) fenil)etil)piperazin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (186);
6-chlor-4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-((1-metoksi-2-metilpropan-2-il)oksi) fenil)etil)piperazin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (187);
6-chlor-4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-((1-metoksi-2-metilpropan-2-il)oksi) fenil)etil)piperazin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (188-189);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(metoksi-d_3)fenil)etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (190-191);
4-((2S,5R)-4-(1-(6-ciklopropilpiridin-3-il)etil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (192-193);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(2-morfolino-4-(trifluormetil)fenil)etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (194-195);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-cianopropan-2-il)fenil)etil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (196-197);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-(ciklopropilmetoksi)-2-fluorfenil)propil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (198-199);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-ciklopropilfenil)propil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (200-201);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(3-metil-2-okso-2,3-dihidrobenzo[d]oksazol-5-il)etil) piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (202-203);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(2-fluor-4-(trifluormetil)benzil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (204);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(4-(trifluormetil)benzil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (205);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(2-morfolinopirimidin-5-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (206-207);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(metoksi-d_3)fenil)propil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (208-209);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-((4-fluorfenil)(2-(trifluormetil)tiazol-4-il)metil) piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (210-211);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-metoksifenil)propil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (212-213);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(6-metoksipiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (214-215);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-(ciklopropilmetoksi)fenil)propil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (216-217);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(1-metilciklopropil)fenil)etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (218-219);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-cianofenil)propil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (220-221);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-(difluormetoksi)fenil)propil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (222-223);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)propil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (224-225);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(2-(trifluormetil)pirimidin-5-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (226-227);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (228-229);
4-((25,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(2-oksopirolidin-1-il)fenil)etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (230-231);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-(difluormetoksi)-2-fluorfenil)propil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (232-233);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-izopropoksifenil)propil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (234-235);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(p-tolil)propil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (236-237);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-chlor-2-fluorfenil)propil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (238-239);
4-((2S,5R)-4-(1-(6-(difluormetoksi)piridin-2-il)etil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (240-241);

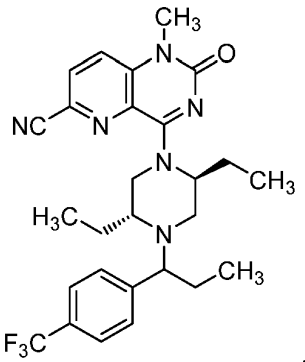
4-((2S,5R)-4-(4-ciklopropil-2-fluorbenzil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (242);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)butil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (243-244);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(6-(trifluormetoksi)piridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (245-246);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(2-morfolinopropan-2-il)feniletil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (247-248);
4-((25,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-metoksifenil)-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (249-250);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-cianopropan-2-il)fenil)propil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (251-252);
4-((2S,5R)-4-(1-(2-ciklopropilbenzo[d]oksazol-5-il)etil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (253-254);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-ciklopropoksifenil)propil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (255-256);
4-((2S,5R)-4-((6-(difluormetil)piridin-2-il)(4-fluorfenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (257-258);
etil (1S,2S)-2-(4-(1-((2R,SS)-4-(6-ciano-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d] pirimidin-4-il)-2,5-dietilpiperazin-1-il)etil)fenoksi)ciklopropan-1-karboksilatas (259-260);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-izopropoksifenil)-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (261-262);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-cianociklopropil)fenil)etil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (263-264);
metil 4-(1-((2R,5S)-4-(6-ciano-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)-2,5-dietilpiperazin-1-il)etil)benzoatas (265-266);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(morfolinometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (267-268);
4-((2S,5R)-4-((4,4-difluorcikloheksil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (269);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(hidroksimetil)fenil)etil)piperazin-1-il)- 1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (270-271);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-(bromometil)fenil)etil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (272);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-((4-metoksipiperidin-1-il)metil)fenil)etil) piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (273-274);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2,2-dimetilmorfolino)metil)fenil)etil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (275-276);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-((4,4-difluorpiperidin-1-il)metil)fenil)etil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (277-278);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)metil)fenil)etil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (279-280);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (281-282);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (283-284);
4-((25,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-((4-hidroksipiperidin-1-il)metil)fenil)etil) piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (285-286);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-((4-metil-3-oksopiperazin-1-il)metil)fenil)etil) piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (287-288);
4-((25,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(((R)-3-hidroksipiperidin-1-il)metil)fenil)etil) piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (289-290);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)fenil)etil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (291-292);
4-((2S,5R)-4-((3-brom-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)(4-fluorfenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (293);
4-((2S,5R)-4-((3-ciklopropil-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)(4-fluorfenil) metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (294-295);
4-((2S,5R)-5-etil-4-((4-fluorfenil)(2-(trifluormetil)tiazol-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (296-297);
4-((2S,5R)-5-etil-2-metil-4-(1-(3-metil-2-okso-2,3-dihidrobenzo[d]oksazol-5-il) etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (298-299);
4-((2 S, SR)-4-(1-(4-ciklopropilfenil)propil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (300-301);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-ciklopropil-2-fluorfenil)propil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (302-303);
4-((2S,5R)-5-etil-4-(1-(4-metoksifenil)propil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (304-305);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-etoksifenil)propil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (306-307);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-(ciklopropilmetoksi)fenil)propil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (308-309);
4-((2S,5R)-4-(4-etoksibenzil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (310);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-ciklopropoksifenil)propil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (311-312);
4-((2S,5R)-5-etil-4-(1-(4-metoksifenil)-2-metilpropil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (313-314);
4-((2S,5R)-4-((6-(difluormetil)piridin-2-il)(4-fluorfenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (315-316);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-cianopropan-2-il)fenil)propil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (317-318);
4-((2S,5R)-4-(1-(3,4-difluorfenil)propil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (319-320);
4-((25,5R)-4-(1-(4-bromofenil)propil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (321-322);
4-((2S,5R)-5-etil-4-(1-(4-izopropoksifenil)-2-metilpropil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (323-324);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-cianociklopropil)fenil)etil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (325-326);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-(ciklopropilmetoksi)-2,6-difluorfenil)propil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (327-328);
4-((2S,5R)-5-etil-2-metil-4-(1-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)etil) piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (329-330);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-(1,3-dioksolan-2-il)fenil)propil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (331-332);
4-((2S,5R)-5-etil-4-(1-(4-izopropoksifenil)propil)-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (330-334);
4-((2S,5R)-5-etil-2-metil-4-(1-(4-(3,3,3-trifluorpropoksi)fenil)propil) piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (335-336);
4-((2S,5R)-5-etil-2-metil-4-(1-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoksi)fenil) propil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (337-338);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-ciklopropiletoksi)fenil)propil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (339-340);
4-((2S,5R)-5-etil-2-metil-4-(1-(4-(oksetan-3-ilmetoksi)fenil)propil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (341-342);
4-((2S,5R)-5-etil-2-metil-4-(1-(4-((1-metilazetidin-3-il)metoksi)fenil)propil) piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (343-344);
4-((2S,5R)-5-etil-2-metil-4-(1-(4-((1-metilciklopropil)metoksi)fenil)propil) piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (345-346);
4-((2S,5R)-5-etil-2-metil-4-(1-(4-(tiazol-2-ilmetoksi)fenil)propil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (347-348);
4-((2S,5R)-4-(1-(3-brom-4-(trifluormetil)fenil)etil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (349);
4-((2S,5R)-5-etil-2-metil-4-(1-(3-(morfolinometil)-4-(trifluormetil)fenil) etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d] pirimidin-6-karbonitrilas (350-351);
4-((2S,5R)-4-(1-(3-((dimetilamino)metil)-4-(trifluormetil)fenil)etil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (352-353);
4-((2S,5R)-5-etil-2-metil-4-(1-(3-(piperidin-1-ilmetil)-4-(trifluormetil) fenil)etil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (354-355);
4-((2S,5R)-4-(1-(3-ciano-4-(trifluormetil)fenil)etil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (356-357);
4-((25,5R)-4-(1-(4-(aminometil)feniletil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (358);
metil (4-(1-((2R, 5S)-4-(6-ciano-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d] pirimidin-4-il)-2-etil-5-metilpiperazin-1-il)etil)benzil)karbamatas (359-360);
4-((2S,5R)-4-(1-(3-ciklopropil-1,2,4-oksadiazol-5-il)etil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (361-362);

4-((2S,5R)-4-(1-(3-ciklopropil-1,2,4-oksadiazol-5-il)propil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (363-364);
4-((2S,5R)-4-(1-(3-ciklopropil-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2-metilpropil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (365-366);
4-((2S,5R)-4-(1-(5-ciklopropil-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2-metilpropil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (367-368);
2-((2R,5S)-4-(6-chlor-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorfenil)acetonitrilas (369);
6-chlor-4-((2S,5R)-4-((5-ciklopropil-1,2,4-oksadiazol-3-il)(4-fluorfenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (370);
4-((2S,5R)-4-((5-ciklopropil-1,2,4-oksadiazol-3-il)(4-fluorfenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (371-372);
4-((2S,5R)-4-(bis(4-chlorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (373-374);
4-((2S,5R)-4-((4-cianofenil)(4-fluorfenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (375);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2-cianopropan-2-il)oksi)fenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (376-377);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-ciklopropilfenil)propil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (378-379);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-ciklopropil-2-fluorfenil)propil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (380-381);
6-chlor-4-((2S,5R)-4-(1-(4-(hidroksimetil)fenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (382);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-(hidroksimetil)fenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (383);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-(bromometil)fenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (384);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2,2-dimetilmorfolino)metil)fenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (385-386);
4-((2S,SR)-4-(1-(4-(((1 S,4S)-2-oksa-5-azabiciklo[2.2. 1]heptan-5-il)metil) fenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d] pirimidin-6-karbonitrilas (387-388);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)fenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (389);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-((4,4-difluorpiperidin-1-il)metil)fenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (390-391);
4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)metil)fenil)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (392-393);
6-chlor-1-metil-4-((2S,5R)-2-metil-5-propil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil) etil)piperazin-1-il)pirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (394);
1-metil-4-((2S,5R)-2-metil-5-propil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil) piperazin-1-il)-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (395-396);
6-chlor-4-((2S,5S)-5-(metoksimetil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil) propil)piperazin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (397);
4-((2S,5S)-5-(metoksimetil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)propil) piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (398-399);
4-((2S,5S)-5-(etoksimetil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)propil) piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (400-401);
4-((2S,5S)-5-(azidometil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil) piperazin-1-il)-6-chlor-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (402);
4-((2S,5R)-5-(aminometil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil) piperazin-1-il)-6-chlor-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (403);
4-((2S,5S)-5-(metoksimetil)-2-metil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil) piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (404-405);
4-((2R,5R)-2-(hidroksimetil)-5-metil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil) piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (406-407);
6-chlor-4-((2R,5R)-2-(metoksimetil)-5-metil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil) etil)piperazin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (408);
4-((2R,5R)-2-(metoksimetil)-5-metil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil) piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (409-410);
4-((2R,5R)-5-etil-2-(hidroksimetil)-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil) piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (411-412);
4-((2S,5R)-5-etil-2-metil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)piperazin-1-il)-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (413-414);

4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (415-416);
6-chlor-4-((2S,5R)-5-etil-2-metil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil) piperazin-1-il)-1-(metil-d_3)pirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (417-418);
4-((2S,5R)-5-etil-2-metil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)piperazin-1-il)-1-(metil-d_3)-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (419-420);
6-chlor-4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)propil)piperazin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (421-422);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)piperazin-1-il)-6-(hidroksimetil)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (423);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)piperazin-1-il)-6-(metoksimetil)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (424-425);
6-chlor-4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)piperazin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (426);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)piperazin-1-il)-6-metoksi-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (427-428);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)piperazin-1-il)-6-etoksi-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (429-430);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)piperazin-1-il)-6-(2-(dimetilamino)etoksi)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (431-432);
4-((25,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)piperazin-1-il)-6-(2-metoksietoksi)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (433-434);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)propil)piperazin-1-il)-6-metoksi-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (435-436);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)propil)piperazin-1-il)-6-etoksi-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (437-438);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)piperazin-1-il)-6-(difluormetil)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (439-440);
6-(difluormetil)-4-((2S,5R)-5-etil-2-metil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil) etil)piperazin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (441-442);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)piperazin-1-il)-6-hidroksi-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (443);
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)piperazin-1-il)-6-(difluormetoksi)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (444-445);
6-chlor-4-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(1-(3-(trifluormetil)biciklo[1.1.1]pentan-1-il)propil)piperazin-1-il)-1-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-onas (diastereomerinis mišinys) (446);
4-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(1-(3-(trifluormetil)biciklo[1.1.1]pentan-1-il)propil) piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (447-449);
4-((2S,5R)-4-((4-fluorfenil)(3-(trifluormetil)biciklo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (450-452);
4-((2S,5R)-4-(1-ciklopropilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (453-455);
4-((2S,5R)-4-(1-(3,3-difluorciklobutil)propil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (456-458); arba
4-((2S,5R)-4-(1-(4,4-difluorcikloheksil)propil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas (459-460).

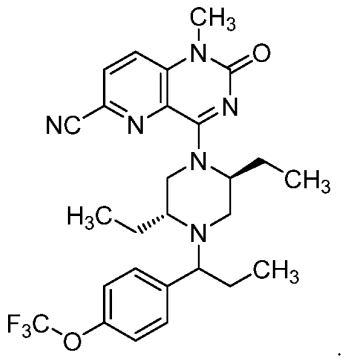
10. Junginys pagal 1 punktą arba jo druska, kur minėtas junginys yra:



11. Junginys pagal 1 punktą arba jo druska, kur minėtas junginys yra:
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-((S)-1-(4-(trifluormetil)fenil) propil)piperazin-1-il)-1- metil-2-okso-1,2-dihidropirido [3,2-d]pirimidin-6-karbonitrilas.

12. Junginys pagal 1 punktą arba jo druska, kur minėtas junginys yra:
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-((R)-1-(4-(trifluormetil)fenil) propil)piperazin-1-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6- karbonitrilas.

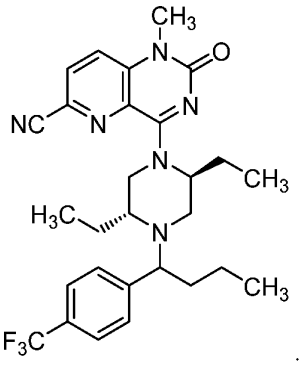
13. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kurio struktūra yra:



14. Junginys pagal 1 punktą arba jo druska, kur minėtas junginys yra:
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-((S)-1-(4-(trifluormetoksi)fenil)propil)piperazin-1-il)-1- metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6- karbonitrilas.

15. Junginys pagal 1 punktą arba jo druska, kur minėtas junginys yra:
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-((R)-1-(4-(trifluormetoksi)fenil)propil)piperazin-1-il)-1- metil-2-okso-1,2-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6- karbonitrilas.

16. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kurio struktūra yra:



17. Junginys pagal 1 punktą arba jo druska, kur minėtas junginys yra:
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-((S)-1-(4-(trifluormetoksi)fenil) butil)piperazin-1-il)-1- metil-2-okso-1,2-dihyidropirido[3,2-d]pirimidin-6- karbonitrilas.

18. Junginys pagal 1 punktą arba jo druska, kur minėtas junginys yra:
4-((2S,5R)-2,5-dietil-4-((R)-1-(4-(trifluormetoksi)fenil) butil)piperazin-1-il)-1- metil-2-okso-1,2-dihyidropirido[3,2-d]pirimidin-6- karbonitrilas.

19. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį vieną iš 1–18 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską; ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

20. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1–18 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti terapijoje.

21. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1–18 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti gydant vėžį arba virusines infekcijas.

22. Junginys arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal 21 punktą, kur minėtas vėžys yra pasirinktas iš storosios žarnos vėžio, kasos vėžio, krūties vėžio, prostatos vėžio, plaučių vėžio, kiaušidžių vėžio, gimdos kaklelio vėžio, inkstų vėžio, galvos ir kaklo vėžio, limfomos, leukemijos ir melanomos.

(51) Int. Cl. ***C07D 403/14*** (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(11) **4275756**

(13) T

(96) 23185889.5

(96) 2014-05-16

(97) 2023-11-15

(97) 2025-09-03

(30) 201361824683 P, 2013-05-17, US

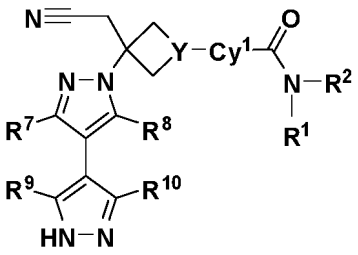
(72) LI, Yun-Long, US
ZHUO, Jincong, US
QIAN, Ding-Quan, US
MEI, Song, US
CAO, Ganfeng, US
PAN, Yongchun, US
LI, Qun, US
JIA, Zhongjiang, US

(73) Incyte Holdings Corporation, Wilmington, DE 19803, US

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

(54) Bipirazolo dariniai kaip JAK inhibitoriai
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, kurio formulė I, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti taikant sarkoidozės gydymo būdą:



I

kur:

Cy^1 yra fenilas, piridilas, pirimidinilas, pirazinilas arba piridazinilas, iš kurių kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 grupėmis, nepriklausomai pasirinktomis iš R^3, R^4, R^5 ir R^6;

Y yra N arba CH;

R^1 yra C_{1-6} alkilas, C_{1-6} halogenalkilas, C_{3-7} cikloalkilas, C_{3-7} cikloalkil-C_{1-3} alkilas, 4-7 narių heterocikloalkilas, 4-7 narių heterocikloalkil-C_{1-3} alkilas, fenilas, fenil-C_{1-3} alkilas, 5-6 narių heteroarilas arba 5-6 narių heteroaril-C_{1-3} alkilas, iš kurių kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2 arba 3 pakaitais, nepriklausomai pasirinktais iš fluoro, chloro, C_{1-3} alkilo, -OH, -O(C_{1-3} alkil), -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$, -NH(C_{1-3} alkil), -N(C_{1-3} alkil)$_2$, -C(=O)N(C_{1-3} alkil)$_2$, -C(=O)NH(C_{1-3} alkil), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)O(C_{1-3} alkil), -S(=O)$_2$(C_{1-3} alkil), -S(=O)$_2$(C_{3-6} cikloalkil), -C(=O)(C_{3-6} cikloalkil) ir -C(=O)(C_{1-3} alkil);

R^2 yra H arba C_{1-3} alkilas; kur minėtas C_{1-3} alkilas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2 arba 3 pakaitais, nepriklausomai pasirinktais iš fluoro, chloro, -OH, -O(C_{1-3} alkil), -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, - CH_2F, NH_2, -NH(C_{1-3} alkil) ir -N(C_{1-3} alkil)$_2$; arba

R^1 ir R^2, kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja 4-, 5- arba 6 narių heterocikloalkilo žiedą, kuris yra pasirinktinai pakeistas 1, 2 arba 3 pakaitais, nepriklausomai pasirinktais iš F, Cl, -OH, -O(C_{1-3} alkil), -CN, C_{1-3} alkilo, C_{1-3} halogenalkilo, - NH_2, -NH(C_{1-3} alkil), -N(C_{1-3} alkil)$_2$, $-CH_2CN$ ir $-CH_2OH$;

R^3 yra H, F, Cl, -CN, C_{1-3} alkilas, C_{1-3} fluoroalkilas, -O(C_{1-3} alkil) arba -O(C_{1-3} fluoroalkil);

R^4 yra H, F, Cl, -CN, C_{1-3} alkilas, C_{1-3} fluoroalkilas, -O(C_{1-3} alkil) arba -OC(C_{1-3} fluoroalkil);

R^5 yra H, F, Cl, -CN, C_{1-3} alkilas, C_{1-3} fluoroalkilas, -O(C_{1-3} alkil) arba -OC(C_{1-3} fluoroalkil);

R^6 yra H, F, Cl, -CN, C_{1-3} alkilas, C_{1-3} fluoroalkilas, -O(C_{1-3} alkil) arba -OC(C_{1-3} fluoroalkil);

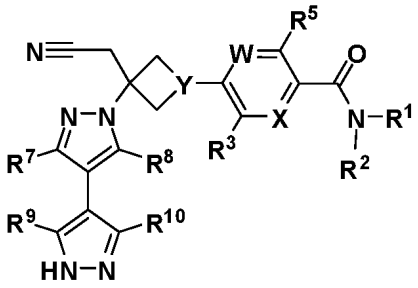
R^7 yra H, F, Cl, C_{1-3} alkilas, C_{1-3} halogenalkilas, $-NR^{17}R^{17a}$, $-NHC(=O)R^{17b}$, $-C(=O)NR^{17a}R^{17b}$, $-NHS(=O)_2R^{17b}$ arba $-S(=O)_2NR^{17a}R^{17b}$, kur minėtas C_{1-3} alkilas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2 arba 3 pakaitais, pasirinktais iš F, Cl, -CN, - CF_3, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$, -NH(CH_3), -N(CH_3)$_2$, OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$ ir $-OCH_2F$;

R^8 yra H, F, Cl, C_{1-3} alkilas arba C_{1-3} halogenalkilas;

R^9 yra H, F, Cl, C_{1-3} alkilas, C_{1-3} halogenalkilas, ciklopropilas, -CN, $-NH_2$, -NH(C_{1-3} alkil) arba - N(C_{1-3} alkil)$_2$, kur minėtas C_{1-3} alkilas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2 arba 3 pakaitais, pasirinktais iš F, chloro, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$ ir OH;

R^{10} yra H, F, Cl, C_{1-3} alkilas, C_{1-3} halogenalkilas, ciklopropilas, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$ alkil) arba - $N(C_{1-3}$ alkil)$_2$, kur minėtas C_{1-3} alkilas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2 arba 3 pakaitais, pasirinktais iš F, chloro, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$ ir OH;
R^{17} yra C_{1-6} alkilas, fenilas arba 5-6 narių heteroarilas, iš kurių kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^{27} pakaitais;
R^{17a} yra H arba C_{1-3} alkilas;
R^{17b} yra C_{1-3} alkilas, pasirinktinai pakeistas 1, 2 arba 3 pakaitais, pasirinktais iš F, chloro, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, OH, $-OCH_3$ ir $-OCF_3$, $-OCHF_2$ ir $-OCH_2F$; ir
kiekvienas R^{27} yra nepriklausomai pasirinktais iš halogeno, -OH, NO_2, -CN, C_{1-3} alkilo, C_{2-3} alkenilo, C_{2-3} alkinilo, C_{1-3} halogenalkilo, cian-C_{1-3} alkilo, HO-C_{1-3} alkilo, CF_3-C_{1-3} hidroksialkilo, C_{1-3} alkoksi-C_{1-3} alkilo, C_{3-7} cikloalkilo, C_{1-3} alkoksilo, C_{1-3} halogenalkoksilo, H_2N-, (C_{1-3} alkil)NH-, (C_{1-3} alkil)$_2$N-, HS-, C_{1-3} alkil-S-, C_{1-3} alkil-S(=O)-, C_{1-3} alkil-S(=O)$_2$-, karbamilo, C_{1-3} alkilkarbamilo, di(C_{1-3} alkil)karbamilo, karboksilo, C_{1-3} alkil-C(=O)-, C_{1-4} alkoksi-C(=O)-, C_{1-3} alkil-C(=O)O-, C_{1-3} alkil-C(=O)NH-, C_{1-3} alkil-S(=O)$_2$NH-, H_2N-SO_2-, C_{1-3} alkil-NH-S(=O)$_2$-, (C_{1-3} alkil)$_2$NS(=O)$_2$-, H_2N-S(=O)$_2$NH-, C_{1-3} alkil-NHS(=O)$_2$NH-, (C_{1-3} alkil)$_2$N-S(=O)$_2$NH-, H_2N-C(=O)NH-, C_{1-3} alkil-NHC(=O)NH- ir (C_{1-3} alkil)$_2$N-C(=O)NH-.

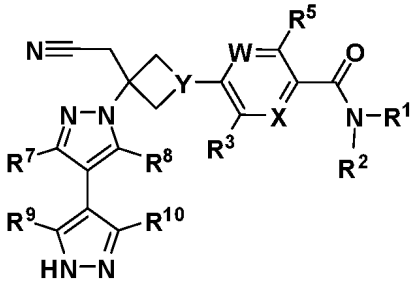
2. Junginys arba druska, skirti panaudoti pagal 1 punktą, kur junginys, kurio formulė I, yra junginys, kurio formulė Ia:



Ia

arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur
X yra N arba CR^4; ir
W yra N arba CR^6.

3. Junginys arba druska, skirti panaudoti pagal 1 punktą, kur junginys, kurio formulė I, yra junginys, kurio formulė Ia:



Ia

arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur:
X yra N arba CR^4;
W yra N arba CR^6;
Y yra N arba CH;
R^1 yra C_{1-6} alkilas, C_{1-6} halogenalkilas, C_{3-6} cikloalkilas, C_{3-6} cikloalkil-C_{1-3} alkilas, 4-6 narių heterocikloalkilas arba 4-6 narių heterocikloalkil-C_{1-3} alkilas, iš kurių kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2 arba 3 pakaitais, nepriklausomai pasirinktais iš fluoro, chloro, C_{1-3} alkilo, -OH, -O(C_{1-3} alkil), -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$ alkil), $-N(C_{1-3}$ alkil)$_2$, - C(=O)N(C_{1-3} alkil)$_2$, -C(=O)NH(C_{1-3} alkil), -C(=O)NH_2, -C(=O)O(C_{1-3} alkil), -S(=O)$_2$(C_{1-3} alkil), -S(=O)$_2$(C_{3-6} cikloalkil), -C(=O)(C_{3-6} cikloalkil) ir -C(=O)(C_{1-3} alkil);
R^2 yra H arba C_{1-3} alkilas; kur minėtas C_{1-3} alkilas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2 arba 3 pakaitais, nepriklausomai pasirinktais iš fluoro, chloro, -OH, -O(C_{1-3} alkil), -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, - CH_2F, NH_2, $-NH(C_{1-3}$ alkil) ir $-N(C_{1-3}$ alkil)$_2$; arba
R^1 ir R^2, kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja 4-, 5- arba 6 narių heterocikloalkilo žiedą, kuris yra pasirinktinai pakeistas 1, 2 arba 3 pakaitais, nepriklausomai pasirinktais iš fluoro, -OH, -O(C_{1-3} alkil), -CN, C_{1-3} alkilo, C_{1-3} halogenalkilo, - NH_2, $-NH(C_{1-3}$ alkil), $-N(C_{1-3}$ alkil)$_2$ ir $-CH_2CN$;

R^3 yra H, F, Cl, -CN, C_{1-3} alkilas, $-OCF_3$, $-CF_3$ arba $-O(C_{1-3}$ alkil);
R^4 yra H, F, Cl, -CN, C_{1-3} alkilas arba $-O(C_{1-3}$ alkil);
R^5 yra H, F, Cl, -CN, C_{1-3} alkilas arba $-O(C_{1-3}$ alkil);
R^6 yra H, F, Cl, -CN arba C_{1-3} alkilas;
R^7 yra H, F, Cl, C_{1-3} alkilas, C_{1-3} halogenalkilas, $-NR^{17}R^{17a}$, $-NHC(=O)R^{17b}$, $-C(=O)NR^{17a}R^{17b}$, $-NHS(=O)_2R^{17b}$ arba $-S(=O)_2NR^{17a}R^{17b}$, kur minėtas C_{1-3} alkilas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2 arba 3 pakaitais, pasirinktais iš F, Cl, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$ ir OH;
R^8 yra H, F, Cl, C_{1-3} alkilas arba C_{1-3} halogenalkilas;
R^9 yra H, F, Cl, C_{1-3} alkilas, C_{1-3} halogenalkilas, ciklopropilas, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$ alkil) arba $-N(C_{1-3}$ alkil)$_2$, kur minėtas C_{1-3} alkilas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2 arba 3 pakaitais, pasirinktais iš F, chloro, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$ ir OH;
R^{10} yra H, F, Cl, C_{1-3} alkilas, C_{1-3} halogenalkilas, ciklopropilas, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$ alkil) arba $-N(C_{1-3}$ alkil)$_2$, kur minėtas C_{1-3} alkilas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2 arba 3 pakaitais, pasirinktais iš F, chloro, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$ ir OH;
R^{17} yra C_{1-6} alkilas, fenilas arba 5-6 narių heteroarilas, iš kurių kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 pakaitais, nepriklausomai pasirinktais iš R^{27};
R^{17a} yra H arba C_{1-3} alkilas;
R^{17b} yra C_{1-3} alkilas, pasirinktinai pakeistas 1, 2 arba 3 pakaitais, pasirinktais iš F, chloro, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$ ir OH, ir
kiekvienas R^{27} yra nepriklausomai pasirinktais iš halogeno, -OH, NO_2, -CN, C_{1-3} alkilo, C_{2-3} alkenilo, C_{2-3} alkinilo, C_{1-3} halogenalkilo, cian-C_{1-3} alkilo, HO-C_{1-3} alkilo, CF_3-C_{1-3} hidroksialkilo, C_{1-3} alkoksi-C_{1-3} alkilo, C_{3-7} cikloalkilo, C_{1-3} alkoksilo, C_{1-3} halogenalkoksilo, H_2N-, (C_{1-3} alkil)NH-, (C_{1-3} alkil)$_2$N-, HS-, C_{1-3} alkil-S-, C_{1-3} alkil-S(=O)-, C_{1-3} alkil-S(=O)$_2$-, karbamilo, C_{1-3} alkilkarbamilo, di(C_{1-3} alkil)karbamilo, karboksilo, C_{1-3} alkil-C(=O)-, C_{1-4} alkoksi-C(=O)-, C_{1-3} alkil-C(=O)O-, C_{1-3} alkil-C(=O)NH-, C_{1-3} alkil-S(=O)$_2$NH-, H_2N-SO_2-, C_{1-3} alkil-NH-S(=O)$_2$-, (C_{1-3} alkil)$_2$NS(=O)$_2$-, H_2N-S(=O)$_2$NH-, C_{1-3} alkil-NHS(=O)$_2$NH-, (C_{1-3} alkil)$_2$N-S(=O)$_2$NH-, H_2N-C(=O)NH-, C_{1-3} alkil-NHC(=O)NH- ir (C_{1-3} alkil)$_2$N-C(=O)NH-.

4. Junginys arba druska, skirti panaudoti pagal 3 punktą, kur:
R^1 yra C_{1-6} alkilas, C_{1-6} halogenalkilas, C_{3-6} cikloalkilas arba C_{3-6} cikloalkil-C_{1-3} alkilas, kur minėtas C_{1-6} alkilas, C_{3-6} cikloalkilas ir C_{3-6} cikloalkil-C_{1-3} alkilas kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2 arba 3 pakaitais, nepriklausomai pasirinktais iš fluoro, $-CF_3$ ir metilo;
R^2 yra H arba metilas;
R^3 yra H, F arba Cl;
R^4 yra H arba F;
R^5 yra H arba F;
R^6 yra H arba F;
R^7 yra H, metilas, etilas arba HO-CH_2-;
R^8 yra H arba metilas;
R^9 yra H, metilas arba etilas; ir
R^{10} yra H, metilas, etilas arba HO-CH_2-.

5. Junginys arba druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 2 – 4 punktų, kur:
a) Y yra N; arba
b) Y yra CH.

6. Junginys arba druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 2 – 5 punktų, kur:
a) X yra N; arba
b) X yra CR^4; arba
c) X yra CR^4 ir R^4 yra H arba F.

7. Junginys arba druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 2 – 6 punktų, kur:
a) W yra N; arba
b) W yra CR^6; arba
c) W yra CR^6 ir R^6 yra H, F arba Cl; arba
d) W yra CR^6 ir R^6 yra H arba F; arba
e) W yra CR^6 ir R^6 yra H.

8. Junginys arba druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 2 – 7 punktų, kur R^3 yra H arba F.

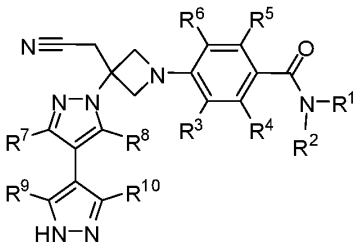
9. Junginys arba druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 2 – 8 punktų, kur R^5 yra H arba F.

10. Junginys arba druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1 – 9 punktų, kur:
a) R^2 yra H arba metilas; arba
b) R^2 yra H.

11. Junginys arba druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1 – 10 punktų, kur:
a) R^1 yra C_{1-6} alkilas, C_{1-6} halogenalkilas, C_{3-6} cikloalkilas arba C_{3-6} cikloalkil-C_{1-3} alkilas, kur minėtas C_{1-6} alkilas, C_{3-6} cikloalkilas ir C_{3-6} cikloalkil-C_{1-3} alkilas kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2 arba 3 pakaitais, nepriklausomai pasirinktais iš fluoro, $-CF_3$ ir metilo; arba
b) R^1 yra izopropilas, etilas, 1-metilpropilas, 2,2,2-trifluor-1-metiletilas, 1-ciklopropiletilas, ciklopropilas, 1-trifluormetilciklopropilas, 1-ciklopropil-2,2,2-trifluoroetilas, 2,2,2-trifluoretilas arba 2,2-difluoretilas; arba
c) R^1 yra izopropilas, etilas, 1-metilpropilas arba 2,2,2-trifluor-1-metiletilas.

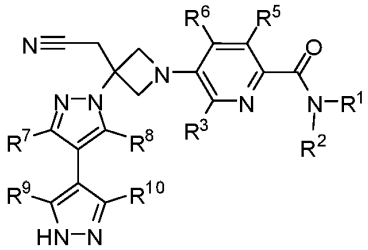
12. Junginys arba druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1 – 11 punktų, kur R^7 yra H, metilas, etilas arba $HO-CH_2-$.

13. Junginys arba druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1 - 4 ir 6 – 12 punktų, kur junginys, kurio formulė I, yra:
a) junginys, kurio formulė II:



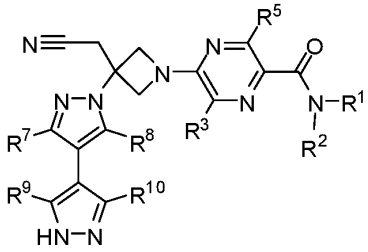
II

arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska; arba
b) junginys, kurio formulė III:



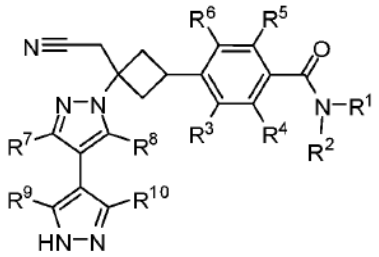
III

arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska; arba
c) junginys, kurio formulė IV:



IV

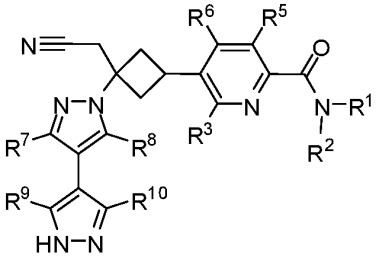
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska; arba
d) junginys, kurio formulė IIa:



IIa

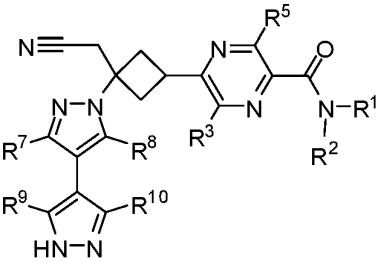
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska; arba

e) junginys, kurio formulė IIIa:



IIIa

arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska; arba
f) junginys, kurio formulė IVa:



IVa

arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

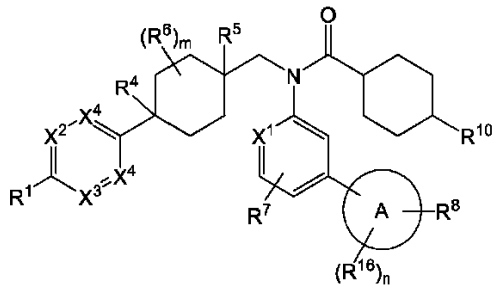
14. Junginys arba druska, skirti panaudoti pagal 1 punktą, kur junginys yra pasirinktas iš:
5-[3-(cianometil)-3-(3'-metil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metiletil]pirazin-2-karboksamido;
5-[3-(cianometil)-3-(3'-metil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-N-izopropilpirazin-2-karboksamido;
4-[3-(cianometil)-3-(3'-metil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-N-izopropilbenzamido;
4-[3-(cianometil)-3-(3'-metil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metiletil]benzamido;
4-[3-(1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidin-1-il]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metiletil]benzamido;
5-[3-(cianometil)-3-(3,3'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-N-izopropilpirazin-2-karboksamido;
4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metiletil]benzamido;
5-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-N-izopropilpirazin-2-karboksamido;
5-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metiletil]pirazin-2-karboksamido;
5-[3-(cianometil)-3-(3-metil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-N-izopropilpirazin-2-karboksamido;
5-[3-(cianometil)-3-(3'-etil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metiletil]pirazin-2-karboksamido;
4-{3-(cianometil)-3-[3'-(hidroksimetil)-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il]azetidin-1-il}-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metiletil]benzamido;
4-{3-(cianometil)-3-[3-(hidroksimetil)-3'-metil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il]azetidin-1-il}-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metiletil]benzamido;
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

15. Junginys arba druska, skirti panaudoti pagal 1 punktą, kur junginys yra 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H, 1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metiletil]benzamidas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

---

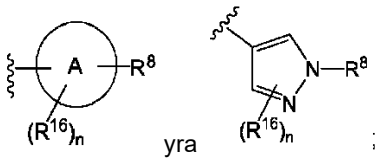
(51) Int. Cl. ***C07D 417/12*** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(11) **3609888**
(13) T
(96) 18768017.8
(96) 2018-03-14
(97) 2020-02-19
(97) 2025-08-27
(86) PCT/US2018/022513
(86) 2018-03-14
(87) WO 2018/170182
(87) 2018-09-20
(30) 201762471511 P, 2017-03-15, US
201762471525 P, 2017-03-15, US
201762471517 P, 2017-03-15, US
201762563488 P, 2017-09-26, US
201762563502 P, 2017-09-26, US
(72) SMITH, Nicholas D., US
GOVEK, Steven P., US
NAGASAWA, Johnny Y., US
DOUGLAS, Karensa L., US
LAI, Andiliy G., US
(73) Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46285, US
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
(54) Farnezoidinio X receptoriaus agonistai ir jų panaudojimas
Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, kurio struktūra atvaizduota formule (III),



Formulė (III)

arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska arba solvatas,
kuriame:



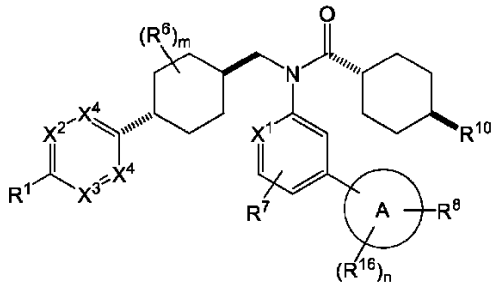
yra ;

X^1 yra CH arba N;
R^1 yra H, D, halogenas, -CN, -OH, -N(R^{15})$_2$, -NR^{15}S(=O)$_2$(C_1-C_4-alkil), -OC(=O)(C_1-C_4-alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4-alkil), -C(=O)N(R^{15})$_2$, -NR^{15}C(=O)(C_1-C_4-alkil), -NR^{15}C(=O)O(C_1-C_4-alkil), -OC(=O)N(R^{15})$_2$, -NR^{15}C(=O)N(R^{15})$_2$, C_1-C_4-alkilas, C_2-C_4-alkenilas, C_2-C_4-alkinilas, C_1-C_4-alkoksi, C_1-C_4-deuteralkilas, C_1-C_4-deuteralkoksi, C_1-C_4-fluoralkilas, C_1-C_4-fluoralkoksi, C_1-C_4-heteroalkilas arba turintis pakaitų arba neturintis pakaitų monociklinis C_2-C_5-heterocikloalkilas;
X^2 yra CR^2 arba N;
R^2 yra H, D, halogenas, -CN, -OH, -N(R^{15})$_2$, -NR^{15}S(=O)$_2$(C_1-C_4-alkil), -OC(=O)(C_1-C_4-alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4-alkil), -C(=O)N(R^{15})$_2$, -NR^{15}C(=O)(C_1-C_4-alkil), -NR^{15}C(=O)O(C_1-C_4-alkil), -OC(=O)N(R^{15})$_2$, -NR^{15}C(=O)N(R^{15})$_2$, C_1-C_4-alkilas, C_2-C_4-alkenilas, C_2-C_4-alkinilas, C_1-C_4-alkoksi, C_1-C_4-deuteralkilas, C_1-C_4-deuteralkoksi, C_1-C_4-fluoralkilas, C_1-C_4-fluoralkoksi arba C_1-C_4-heteroalkilas;
arba R^1 ir R^2 yra paimti kartu su įsiterpiančiais atomais, suformuodami turintį pakaitų arba neturintį pakaitų kondensuotą 5 narių žiedą su 0–3 N atomais ir 0–2 O arba S atomais žiede;
X^3 yra CR^3 arba N;
R^3 yra H, D, halogenas, -CN, -OH, -N(R^{15})$_2$, -NR^{15}S(=O)$_2$(C_1-C_4-alkil), -OC(=O)(C_1-C_4-alkil), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4-alkil), -C(=O)N(R^{15})$_2$, -NR^{15}C(=O)(C_1-C_4-alkil), C_1-C_4-alkilas, C_2-C_4-alkenilas, C_2-C_4-alkinilas, C_1-C_4-

alkoksi, C_1-C_4-deuteralkilas, C_1-C_4-deuteralkoksi, C_1-C_4-fluoralkilas, C_1-C_4-fluoralkoksi arba C_1-C_4-heteroalkilas;
kiekvienas X^4 yra nepriklausomai CH arba N;
R^4 yra H, D, F arba $-CH_3$;
R^5 yra H, D, F arba $-CH_3$;
arba R^4 ir R^5 yra paimti kartu, suformuodami tiltelį, kuris yra $-CH_2-$ arba $-CH_2CH_2-$;
kiekvienas R^6 yra nepriklausomai H, D, F, -OH arba $-CH_3$;
m yra 0, 1 arba 2;
R^7 yra H, D, halogenas, -CN, -OH, C_1-C_4-alkilas, C_1-C_4-alkoksi, C_1-C_4-deuteralkilas, C_1-C_4-deuteralkoksi, C_1-C_4-fluoralkilas, C_1-C_4-fluoralkoksi arba C_1-C_4-heteroalkilas;
R^8 yra H, D, C_1-C_6-alkilas, C_1-C_6-deuteralkilas, C_1-C_6-fluoralkilas, C_1-C_6-heteroalkilas, $-C(=O)(C_1$-C_4-alkil), $-CO_2(C_1$-C_4-alkil), $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-S(=O)_2(C_1$-C_4-alkil), $-S(=O)_2N(R^{15})_2$, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų C_3-C_6-cikloalkilas arba turintis pakaitų arba neturintis pakaitų monociklinis C_2-C_6-heterocikloalkilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų fenilas arba turintis pakaitų arba neturintis pakaitų monociklinis heteroarilas;
R^{10} yra $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, C_1-C_6-heteroalkilas, $-CO_2H$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-OC(=O)OR^{14}$, tetrazolilas, imidazolas, $-S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-NR^{15}S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)NR^{15}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2N(R^{12})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-C(=O)N(R^{12})_2$, $-NR^{15}C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)N(R^{12})_2$, $-NR^{15}C(=O)N(R^{12})_2$, $-C(=NH)NH_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-C(=O)NHC(=NH)NH_2$, $-S(=O)_2OH$ arba $-OP(=O)(OR^{15})_2$;
arba R^{10} yra $-L^2$-L^3-L^4-R^{13};
L^2 nėra, yra turintis pakaitų arba neturintis pakaitų C_1-C_6-alkilenas arba turintis pakaitų arba neturintis pakaitų C_1-C_6-heteroalkilenas;
L^3 nėra, yra -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, $-NR^{15}$-, -C(=O)-, $-C(=O)NR^{15}$-, $-NR^{15}C(=O)$-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, $-OC(=O)NR^{15}$-, $-NR^{15}C(=O)NR^{15}$-, $-NR^{15}C(=O)O$-, $-OP(=O)(OR^{15})O$- arba $-(OCH_2CH_2)_r$-, r yra 1 arba 2;
L^4 yra turintis pakaitų arba neturintis pakaitų C_1-C_6-alkilenas arba turintis pakaitų arba neturintis pakaitų C_1-C_6-heteroalkilenas;
R^{13} yra H, -CN, -OH, $-N(R^{12})_2$, $-NR^{15}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-SO_3H$, $-OP(=O)(OR^{15})_2$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{14}$, $-OC(=O)OR^{14}$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-C(=O)N(R^{12})_2$, $-NR^{15}C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)N(R^{12})_2$, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų C_1-C_6-alkilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų C_1-C_6-alkoksi, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų C_1-C_6-heteroalkilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų C_3-C_6-cikloalkilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų C_2-C_6-heterocikloalkilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų fenilas arba turintis pakaitų arba neturintis pakaitų monociklinis heteroarilas;
kiekvienas R^{12} yra nepriklausomai H, C_1-C_4-alkilas, C_1-C_4-deuteralkilas, C_1-C_4-fluoralkilas, C_1-C_4-heteroalkilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų C_3-C_6-cikloalkilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų C_2-C_6-heterocikloalkilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų fenilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų benzilas arba turintis pakaitų arba neturintis pakaitų monociklinis heteroarilas;
R^{14} yra C_1-C_4-alkilas, C_1-C_4-deuteralkilas, C_1-C_4-fluoralkilas, C_1-C_4-heteroalkilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų C_3-C_6-cikloalkilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų C_2-C_6-heterocikloalkilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų fenilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų benzilas arba turintis pakaitų arba neturintis pakaitų monociklinis heteroarilas;
R^{15} yra H arba turintis pakaitų arba neturintis pakaitų C_1-C_6-alkilas;
kiekvienas R^{16} yra nepriklausomai H, D, halogenas, -CN, -OH, $-N(R^{15})_2$, $-NR^{15}S(=O)_2(C_1$-C_4-alkil), $-S(C_1$-C_4-alkil), $-S(=O)_2(C_1$-C_4-alkil), $-C(=O)(C_1$-C_4-alkil), $-OC(=O)(C_1$-C_4-alkil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4-alkil), $-NR^{15}C(=O)(C_1$-C_4-alkil), $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)O(C_1$-C_4-alkil), $-OC(=O)N(R^{15})_2$, C_1-C_4-alkilas, C_2-C_4-alkenilas, C_2-C_4-alkinilas, C_1-C_4-alkoksi, C_1-C_4-deuteralkilas, C_1-C_4-deuteralkoksi, C_1-C_4-fluoralkilas, C_1-C_4-fluoralkoksi, C_1-C_4-hetero-alkilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų C_3-C_6-cikloalkilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų monociklinis C_2-C_6-heterocikloalkilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų fenilas arba turintis pakaitų arba neturintis pakaitų monociklinis heteroarilas; ir
n yra 0, 1 arba 2;
kur terminas „turintis pakaitų“ reiškia, kad nurodyta grupė yra turinti vieną ar kelis pakaitus, nepriklausomai pasirinktus iš D, halogeno, -CN, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, -OH, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4-alkil), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_4-alkil), $-C(=O)N(C_1$-C_4-alkil)$_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(C_1$-C_4-alkil), $-S(=O)_2N(C_1$-C_4-alkil)$_2$, C_1-C_4-alkilo, C_3-C_6-cikloalkilo, C_1-C_4-fluoralkilo, C_1-C_4-heteroalkilo, C_1-C_4-alkoksi, C_1-C_4-fluoralkoksi, $-SC_1$-C_4-alkilo, $-S(=O)C_1$-C_4-alkilo ir $-S(=O)_2C_1$-C_4-alkilo.

2. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska arba solvatas, kur:
R^4 yra H;
R^5 yra H;
arba R^4 ir R^5 yra paimti kartu, suformuodami tiltelį, kuris yra $-CH_2CH_2-$.

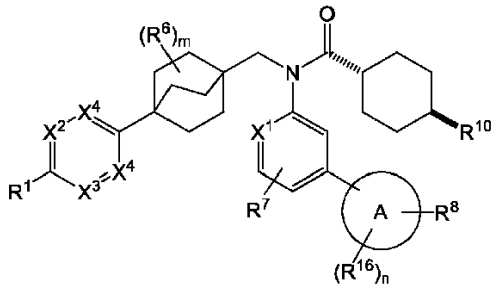
3. Junginys pagal 2 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska arba solvatas, kur:
junginio struktūra atvaizduota formule (IV)



Formulė (IV)

arba yra farmaciniu požiūriu priimtina jos druska arba solvatas.

4. Junginys pagal 2 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska arba solvatas, kur junginio struktūra atvaizduota formule (V)



Formulė (V)

arba yra farmaciniu požiūriu priimtina jos druska arba solvatas.

5. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1–4 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska arba solvatas, kur:
R^{10} yra $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, C_1-C_6-heteroalkilas, $-CO_2H$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-OC(=O)OR^{14}$ $-NR^{15}S(=O)_2R^{14}$, $-CH_2N(R^{12})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-C(=O)N(R^{12})_2$, $-NR^{15}C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)N(R^{12})_2$, $-NR^{15}C(=O)N(R^{12})_2$, $-S(=O)_2OH$ arba $-OP(=O)(OR^{15})_2$;
arba R^{10} yra $-L^2$-L^3-L^4-R^{13};
L^2 nėra, yra $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2SCH_2$ - arba $-CH_2NHCH_2-$;
L^3 nėra, yra -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -NHC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, $-OP(=O)(OR^{15})O-$ arba $-(OCH_2CH_2)_r-$, r yra 1 arba 2;
L^4 yra $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH(OH)-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH(CH_2OH)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(OH)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, $-CH_2SCH_2CH_2-$, $-CH_2NHCH_2-$ arba $-CH_2NHCH_2CH_2-$.

6. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1–5 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska arba solvatas, kur:
R^{10} yra $-CH_2OH$, C_1-C_6-heteroalkilas, $-CO_2H$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-C(=O)N(R^{12})_2$, $-NR^{15}C(=O)OR^{14}$ arba $-OC(=O)N(R^{12})_2$;
arba R^{10} yra $-L^2$-L^3-L^4-R^{13};
L^2 nėra arba yra $-CH_2-$;
L^3 nėra, yra -O-, -NH-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -OC(=O)NH- arba -NHC(=O)O-;
L^4 yra $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_2OH)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ arba $-CH_2CH(OH)CH_2-$; ir
R^{13} yra H, -CN, -OH, $-N(R^{12})_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CO_2H$, $-C(=O)NHCH_3$, $-OC(=O)NHCH_3$, $NHC(=O)CH_3$, $NHC(=O)OCH_3$, $NHS(=O)_2CH_3$, SO_2CH_3, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų ciklopropilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų ciklobutilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų ciklopentilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų cikloheksilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų fenilas arba turintis pakaitų arba neturintis pakaitų monociklinis heteroarilas.

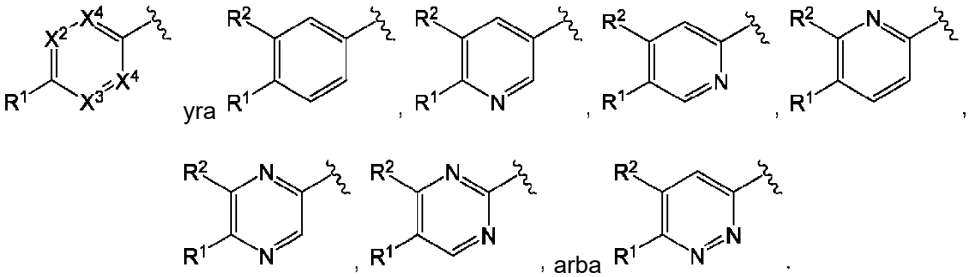
7. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1–6 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska arba solvatas, kur:
X^2 yra CR^2;
X^3 yra CR^3 arba N;
kiekvienas X^4 yra CH; arba kiekvienas X^4 yra N; arba vienas X^4 yra N, o kitas X^4 yra CH;
R^1 yra H, D, F, Cl, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-OC(=O)(CH_3)$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-NHC(=O)CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$,$-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2NH_2$,$-CH_2NHCH_3$ arba $-CH_2N(CH_3)_2$;

R^2 yra H, D, F, Cl, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-OC(=O)(CH_3)$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-NHC(=O)CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$,$-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2NH_2$,$-CH_2NHCH_3$ arba $-CH_2N(CH_3)_2$;
arba R^1 ir R^2 yra paimti kartu su įsiterpiančiais atomais, suformuodami turintį pakaitų arba neturintį pakaitų kondensuotą 5 narių žiedą su 0–3 N atomais ir 0–2 O arba S atomais žiede, kuris yra turintis pakaitų arba neturintis pakaitų dihidrofuranilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų dioksolilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų furanilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų tienilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų pirolilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų oksazolilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų tiazolilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų imidazolilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų pirazolilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų triazolilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų izoksazolilas arba turintis pakaitų arba neturintis pakaitų izotiazolilas;
R^3 yra H, D, F, Cl, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-OC(=O)(CH_3)$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-NHC(=O)CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$,$-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2NH_2$,$-CH_2NHCH_3$ arba $-CH_2N(CH_3)_2$.

8. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1–7 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska arba solvatas, kur:
R^1 yra H, D, F, Cl, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$ arba $-OCH_2CF_3$;
R^2 yra H, D, F, Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$ arba $-OCH_2CF_3$;
R^3 yra H, D, F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$ arba $-OCF_3$.

9. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1–7 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska arba solvatas, kur:
R^1 yra -OH, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$ arba $-OCH_2CF_3$
R^2 yra H, D, F, Cl, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ arba $-CF_3$;
R^3 yra H.

10. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1–9 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska arba solvatas, kur:



11. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1–10 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska arba solvatas, kur:
R^8 yra H, D, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$,
$-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$,
$-CHFCH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2NH_2$,$-CH_2CH_2NHCH_3$,
$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)CH_2CH_3$, $-C(=O)CH(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$,
$-CO_2CH(CH_3)_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NHCH_3$, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų ciklopropilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų ciklobutilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų ciklopentilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų cikloheksilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų oksetanilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų tetrahidrofuranilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų tetrahidropiranilas arba turintis pakaitų arba neturintis pakaitų tetrahidrotiopiranilas; ir
kiekvienas R^{16} nepriklausomai yra H, D, F, Cl, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$,
$-NHS(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-C(=O)CH_3$, $-OC(=O)CH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-NHC(=O)CH_3$,
$-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$,
$-CH=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv CCH_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$,
$-OCH(CH_3)_2$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$,
$-OCH_2CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$ arba $-CH_2N(CH_3)_2$, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų ciklopropilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų ciklobutilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų ciklopentilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų cikloheksilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų aziridinilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų azetidinilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų pirolidinilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų piperidinilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų tetrahidrofuranilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų tetrahidropiranilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų tetrahidrotiopiranilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų morfolinilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų tiomorfolinilas arba turintis pakaitų arba neturintis pakaitų piperazinilas.

12. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1–10 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska arba solvatas, kur:
R^3 yra $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CHFCH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2NH_2$,$-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų ciklopropilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų ciklobutilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų ciklopentilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų cikloheksilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų oksetanilas, turintis pakaitų arba neturintis pakaitų tetrahidrofuranilas arba turintis pakaitų arba neturintis pakaitų tetrahidropiranilas; ir
kiekvienas R^{16} nepriklausomai yra H, D, F, Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ arba $-CH_2CF_3$.

13. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra:
trans-4-((3-(1-ciklopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)((*trans*-4-(4-metoksi-3-metilfenil)cikloheksil)metil)karbamoil)cikloheksilo metilkarbamatas;
trans-4-((3-(1-ciklopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)((*trans*-4-(4-metoksi-3-metilfenil)cikloheksil)metil)karbamoil)cikloheksilo karbamatas;
trans-4-((3-(1-ciklopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)((*trans*-4-(4-metoksi-3-metilfenil)cikloheksil)metil)karbamoil)cikloheksilo metilkarbonatas;
trans-4-((3-(1-ciklopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)((*trans*-4-(4-metoksi-3-metilfenil)cikloheksil)metil)karbamoil)cikloheksilo (2-hidroksietil)karbamatas;
trans-4-((3-(1-ciklopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)((*trans*-4-(4-metoksi-3-metilfenil)cikloheksil)metil)karbamoil)cikloheksilo (2-metoksietil)karbamatas;
trans-N-(3-(1-ciklopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-(hidroksimetil)-*N*-((trans-4-(4-metoksi-3-metilfenil)cikloheksil)metil)cikloheksankarboksamidas;
trans-4-((3-(1-ciklopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)((trans-4-(4-metoksi-3-metilfenil)cikloheksil)metil)karbamoil)cikloheksano karboksirūgštis;
trans-4-((3-(1-ciklopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)((trans-4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)cikloheksil)metil)karbamoil)cikloheksano karboksirūgštis;
trans-4-(((*trans*-4-(3-chlor-4-metoksifenil)cikloheksil)metil)(3-(1-ciklopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)karbamoil)cikloheksano karboksirūgštis;
trans-4-((3-(1-ciklopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)((trans-4-(3-fluor-1-metil-1*H*-indazol-5-il)cikloheksil)metil)karbamoil)cikloheksano karboksirūgštis;
trans-4-((3-(1-ciklopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)((4-(4-metoksi-3-metilfenil)biciklo[2.2.2]oktan-1-il)metil)karbamoil)cikloheksano karboksirūgštis;
trans-metil-4-((3-(1-ciklopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)((*trans*-4-(4-metoksi-3-metilfenil)cikloheksil)metil)karbamoil)cikloheksankarboksilatas;
trans-metil-4-((3-(1-ciklopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)((*trans*-4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)cikloheksil)metil)karbamoil)cikloheksankarboksilatas;
metil-(*trans*-4-((3-(1-ciklopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)((*trans*-4-(4-metoksi-3-metilfenil)cikloheksil)metil)karbamoil)cikloheksil)karbamatas;
trans-4-acetamido-*N*-(3-(1-ciklopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-((*trans*-4-(4-metoksi-3-metilfenil)cikloheksil)metil)cikloheksankarboksamidas;
trans-N-(3-(1-ciklopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-((*trans*-4-(4-metoksi-3-metilfenil)cikloheksil)metil)-4-(metilsulfonamido)cikloheksankarboksamidas;
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska arba solvatas.

14. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį vieną iš 1–13 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską arba solvatą ir mažiausiai vieną farmaciniu požiūriu priimtiną ekscipientą.

15. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1–13 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska arba solvatas, skirti naudoti taikant:
žinduolio kepenų ligos arba būklės,
žinduolio kepenų fibrozės,
žinduolio kepenų uždegimo arba
žinduolio virškinimo trakto ligos arba būklės
gydymo arba profilaktikos būdą.

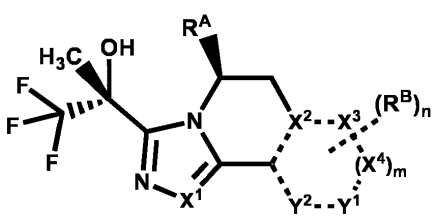
16. Junginys, farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas, skirti naudoti pagal 15 punktą, kur:
kepenų liga arba būklė yra pirminė biliarinė cirozė, pirminis sklerozuojantis cholangitas, cholestazė, nealkoholinis steatohepatitas (NASH), nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga (NASKL), kepenų suriebėjimas (steatozė), cirozė, alkoholinis hepatitas, intrahepatinė cholestazė arba ekstrahepatinė cholestazė;
kepenų fibrozė pasireiškia žinduoliui, kuriam diagnozuotas hepatito C virusas (HCV), nealkoholinis steatohepatitas (NASH), pirminis sklerozuojantis cholangitas (PSC), cirozė, Vilsono liga, hepatito B virusas (HBV), su ŽIV susijęs steatohepatitas ir cirozė, lėtinis virusinis hepatitas, nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga (NASKL), alkoholinis steatohepatitas (ASH), pirminė biliarinė cirozė (PBC) arba biliarinė cirozė;
kepenų uždegimas pasireiškia žinduoliui, kuriam diagnozuotas hepatito C virusas (HCV), nealkoholinis steatohepatitas (NASH), pirminis sklerozuojantis cholangitas (PSC), cirozė, Vilsono liga, hepatito B virusas

(HBV), su ŽIV susijęs steatohepatitas ir cirozė, lėtinis virusinis hepatitas, nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga (NASKL), alkoholinis steatohepatitas (ASH), pirminė biliarinė cirozė (PBC) arba biliarinė cirozė; arba
kepenų uždegimas pasireiškia žinduoliui, kuriam diagnozuota uždegiminė žarnų liga; arba
kepenų uždegimas yra susijęs su virškinimo trakto uždegimu; ir
virškinimo trakto liga ar būklė yra nekrotizuojantis enterokolitas, gastritas, opinis kolitas, Krono liga, uždegiminė žarnų liga, dirgliosios žarnos sindromas, gastroenteritas, radiacijos sukeltas enteritas, pseudomembraninis kolitas, chemoterapijos sukeltas enteritas, gastroezofaginio refliukso liga (GERL), pepsinė opa, neopinė dispepsija (NOD), celiakija, žarnyno celiakija, pooperacinis uždegimas, skrandžio karcinogenezė, transplantato prieš šeimininką liga arba bet koks jų derinys.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/424 (2006.01)

(11) **4116301**
(13) T
(96) 21764169.5
(96) 2021-03-03
(97) 2023-01-11
(97) 2025-10-08
(86) PCT/JP2021/008055
(86) 2021-03-03
(87) WO 2021/177330
(87) 2021-09-10
(30) 2020036931, 2020-03-04, JP
2021001452, 2021-01-07, JP
(72) SUZAWA, Koichi, JP
FUJISHIMA, Yuki, JP
YAMAKAWA, Maki, JP
UENO, Hiroshi, JP
MANABE, Tomoyuki, JP
(73) Japan Tobacco Inc., Tokyo 105-6927, JP
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Sulietas triciklinis junginys ir medicininis jo naudojimas
Apibrėžties punktai: 26, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, kurio formulė [I-a], arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska:

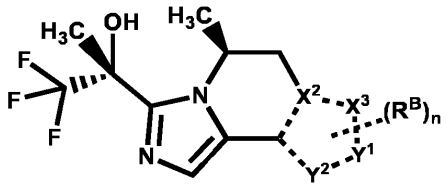


[I-a]

kur
punktyrine linija pažymėta jungtis yra vienguba arba dviguba jungtis,
X^1, X^2, X^3 ir X^4 kiekvienas nepriklausomai yra C arba N, Y^1 ir Y^2 kiekvienas nepriklausomai yra C, N arba O (kur bendras N ir O skaičius X^2, X^3, X^4, Y^1 arba Y^2 pakaituose yra nuo 0 iki 3),
R^A yra C_{1-4} alkilas,
R^B yra
(1) halogenas,
(2) ciano grupė,
(3) hidroksilas,
(4) okso,
(5) -COR^1 {kur R^1 yra
(A) vandenilis,
(B) -OH,
(C) -NR^2R^3 (kur R^2 ir R^3 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas) arba
(D) 4-6 narių sotusis heterociklilas, kurio sudėtyje yra vienas azoto atomas (kur sotusis heterociklilas yra pasirinktinai pakeistas 1 arba 2 halogenais)},
(6) C_{1-8} alkilas {kur C_{1-8} alkilas yra pasirinktinai pakeistas 1-8 pakaitais, nepriklausomai parinktais iš grupės, kurią sudaro
(A) halogenas,
(B) hidroksilas,
(C) fenilas, pasirinktinai pakeistas halogenu,
(D) piridilas, pasirinktinai pakeistas halogenC_{1-4} alkilu ir
(E) -OR^4 (kur R^4 yra
(a) C_{1-4} alkilas,
(b) fenilas, pasirinktinai pakeistas halogenu arba
(c) benzilas, pasirinktinai pakeistas C_{1-4} alkoksilu)},
(7) C_{1-8} alkoksilas {kur C_{1-8} alkoksilas yra pasirinktinai pakeistas 1-8 pakaitais, nepriklausomai parinktais iš grupės, kurią sudaro
(A) halogenas,
(B) ciano grupė,
(C) hidroksilas,
(D) C_{1-4} alkoksilas, pasirinktinai pakeistas 1-3 halogenais,
(E) C_{1-4} alkilsulfonilas,
(F) C_{3-6} cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas vienu pakaitu, parinktu iš grupės, kurią sudaro ciano grupė ir ciano C_{1-4} alkilas,
(G) fenilas, pasirinktinai pakeistas ciano grupe,
(H) -$COCy^1$ (kur Cy^1 yra a 4-6 narių sotusis heterociklilas, kurio sudėtyje yra vienas azoto atomas, ir sotusis heterociklilas yra pasirinktinai pakeistas 1 arba 2 halogenais) ir
(I) 4-6 narių sotusis heterociklilas, kurio sudėtyje yra 1 arba 2 heteroatomai, nepriklausomai parinkti iš azoto atomo, deguonies atomo arba sieros atomo (kur sotusis heterociklilas yra pasirinktinai pakeistas nuo 1 iki 4 pakaitų, nepriklausomai parinktų iš
(a) C_{1-4} alkilo,
(b) okso grupės,
(c) C_{1-4} alkilkarbonilo,
(d) benzoilo, pasirinktinai pakeisto halogenu ir
(e) C_{1-4} alkilsulfonilo,
kai sotusis heterociklilas yra pakeistas dviem C_{1-4} alkilais, du C_{1-4} alkilai pasirinktinai yra sujungti vienas su kitu tam, kad kartu su prie jo prijungtais atomais sudarytų tiltelinį žiedą)},
(8) -Cy^2 {kur Cy^2 yra
(A) C_{3-6} cikloalkilas (kur C_{3-6} cikloalkilas yra pasirinktinai pakeistas 1 arba 2 pakaitais, nepriklausomai parinktais iš
(a) halogeno,
(b) C_{1-4} alkilo,
(c) halogenC_{1-4} alkilo ir
(d) fenilo, pasirinktinai pakeisto halogenu),
(B) fenilas, pasirinktinai pakeistas 1 arba 2 pakaitais, nepriklausomai parinktais iš grupės, kurią sudaro halogenas, halogenC_{1-4} alkilas ir C_{1-4} alkoksilas arba
(C) 4-6 narių sotusis heterociklilas kurio sudėtyje yra vienas azoto atomas arba deguonies atomas (kur sotusis heterociklilas yra pasirinktinai pakeistas vienu pakaitu, parinktu iš grupės, kurią sudaro (a) fenilas, pasirinktinai pakeistas halogenu ir (b) C_{1-4} alkilkarbonilas)}, arba
(9) -OCy^3 {kur Cy^3 yra
(A) 4-6 narių sotusis heterociklilas, kurio sudėtyje yra vienas azoto atomas arba deguonies atomas (kur sotusis heterociklilas yra pasirinktinai pakeistas vienu pakaitu, parinktu iš grupės, kurią sudaro (a) benzoilas, pasirinktinai pakeistas halogenu ir (b) C_{1-4} alkilkarbonilas), arba

(B) 6 narių heteroarilas, kurio sudėtyje yra 1 arba 2 azoto atomai (kur heteroarilas yra pasirinktinai pakeistas 1 arba 2 pakaitais, nepriklausomai parinktais iš ciano grupės, halogenC_{1-4} alkilo ir C_{3-6} cikloalkilo) },
m yra 0 arba 1, ir
n yra 0, 1 arba 2, kai n yra 2, kiekvienas R^B gali būti toks pats arba skirtingas.

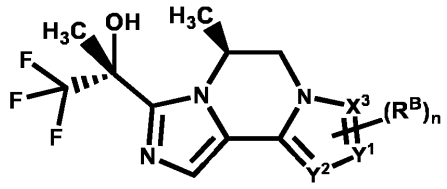
2. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kuris yra junginys, kurio formulė [I-b]:



[I-b]

kur kiekvienas simbolis yra toks, kaip apibrėžta 1 punkte, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

3. Junginys pagal 1 arba 2 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kuris yra junginys, kurio formulė [I-c]:

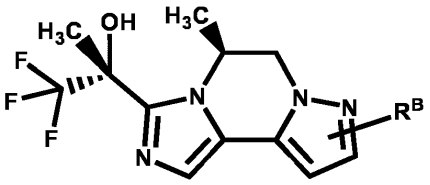


[I-c]

kur kiekvienas simbolis yra toks, kaip apibrėžta 1 punkte, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

4. Junginys pagal bet kurį iš 1–3 punktų, kur n yra 1, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

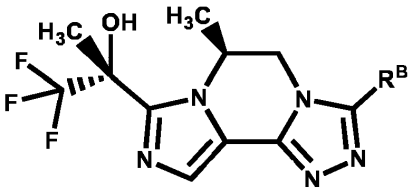
5. Junginys pagal bet kurį iš 1–4 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kuris yra junginys, kurio formulė [I-d]:



[I-d]

kur simbolis yra toks, kaip apibrėžta 1 punkte, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

6. Junginys pagal bet kurį iš 1–4 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kuris yra junginys, kurio formulė [I-e]:



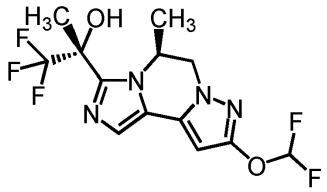
[I-e]

kur simbolis yra toks, kaip apibrėžta 1 punkte, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

7. Junginys pagal bet kurį iš 1–6 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^B yra
(1) C_{1-8} alkilas {kur C_{1-8} alkilas yra pasirinktinai pakeistas nuo 1 iki 8 pakaitų, nepriklausomai parinktų iš grupės, kurią sudaro
(A) halogenas,

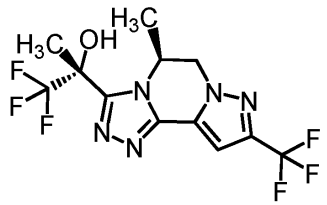
(B) hidroksilas,
(C) fenilas, pasirinktinai pakeistas halogenu,
(D) piridilas, pasirinktinai pakeistas halogenC_{1-4} alkilu ir
(E) -OR^4 (kur R^4 yra
(a) C_{1-4} alkilas,
(b) fenilas, pasirinktinai pakeistas halogenu, arba
(c) benzilas, pasirinktinai pakeistas C_{1-4} alkoksilu)} arba
(2) C_{1-8} alkoksilas {kur C_{1-8} alkoksilas yra pasirinktinai pakeistas nuo 1 iki 8 pakaitų, nepriklausomai parinktų iš grupės, kurią sudaro
(A) halogenas,
(B) ciano grupė,
(C) hidroksilas,
(D) C_{1-4} alkoksilas, pasirinktinai pakeistas 1-3 halogenais,
(E) C_{1-4} alkilsulfonilas,
(F) C_{3-6} cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas vienu pakaitu, parinktu iš grupės, kurią sudaro ciano grupė ir ciano C_{1-4} alkilas,
(G) fenilas, pasirinktinai pakeistas ciano grupe,
(H) -$COCy^1$ (kur Cy^1 yra 4-6 narių sotusis heterociklilas, kurio sudėtyje yra vienas azoto atomas, ir sotusis heterociklilas yra pasirinktinai pakeistas 1 arba 2 halogenais) ir
(I) 4-6 narių sotusis heterociklilas, kurio sudėtyje yra 1 arba 2 heteroatomai, nepriklausomai parinkti iš azoto atomo, deguonies atomo arba sieros atomo (kur sotusis heterociklilas yra pasirinktinai pakeistas nuo 1 iki 4 pakaitų, nepriklausomai parinktų iš
(a) C_{1-4} alkilo,
(b) okso grupės,
(c) C_{1-4} alkilkarbonilo,
(d) benzoilo, pasirinktinai pakeisto halogenu, ir
(e) C_{1-4} alkilsulfonilo,
kai sotusis heterociklilas yra pakeistas dviem C_{1-4} alkilais, du C_{1-4} alkilai pasirinktinai yra sujungti vienas su kitu tam, kad kartu su prie jo prijungtais atomais sudarytų tiltelinį žiedą)}.

8. Junginys pagal 1 punktą, kurio formulė:



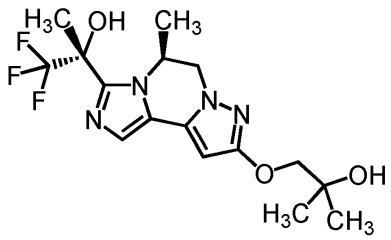
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

9. Junginys pagal 1 punktą, kurio formulė:



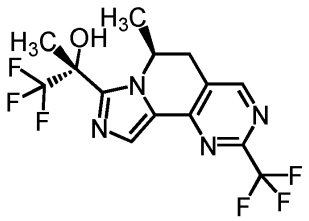
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

10. Junginys pagal 1 punktą, kurio formulė:



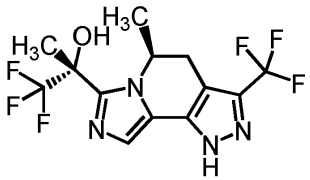
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

11. Junginys pagal 1 punktą, kurio formulė:



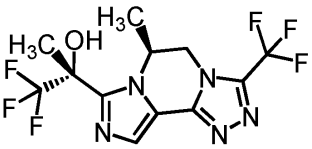
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

12. Junginys pagal 1 punktą, kurio formulė:



arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

13. Junginys pagal 1 punktą, kurio formulė:



arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

14. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį iš 1–13 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

15. Junginys pagal bet kurį iš 1–13 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti naudoti kaip PDHK inhibitorius.

16. Junginys pagal bet kurį iš 1–13 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti naudoti kaip PDHK2 inhibitorius.

17. Agentas, skirtas naudoti diabeto formų, atsparumo insulinui sindromo, metabolinio sindromo, hiperglikemijos, hiperlaktacidemijos, diabeto komplikacijų, širdies nepakankamumo, kardiomiopatijos, miokardo išemijos, miokardo infarkto, krūtinės anginos, dislipidemijos, aterosklerozės, periferinių arterijų ligos, protarpinio šlubavimo, lėtinės obstrukcinės plaučių ligos, smegenų išemijos, smegenų apopleksijos, mitochondrinės ligos, mitochondrinės encefalomiopatijos, vėžio, plaučių hipertenzijos, Alzheimerio ligos, kraujagyslinės demencijos, glaukomos, diabetinės retinopatijos, neišnešiotų naujagimių retinopatijos, tinklainės venų užsikimšimo, išeminės regos nervo neuropatijos arba lėtinės inkstų ligos gydymui arba profilaktikai, kur agentas apima junginį pagal bet kurį iš 1–13 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską.

18. Agentas, skirtas naudoti pagal 17 punktą, kur diabeto formos yra 1 tipo diabetas arba 2 tipo diabetas.

19. Agentas, skirtas naudoti pagal 17 punktą, kur kraujagyslinė demencija yra didžiųjų kraujagyslių tipo kraujagyslinė demencija arba mažųjų kraujagyslių tipo kraujagyslinė demencija.

20. Agentas, skirtas naudoti pagal 17 punktą, kur širdies nepakankamumas yra ūminis širdies nepakankamumas arba lėtinis širdies nepakankamumas.

21. Agentas, skirtas naudoti pagal 17 punktą, kur plaučių hipertenzija yra plaučių arterinė hipertenzija.

22. Junginys pagal bet kurį iš 1–13 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti naudoti ligos, pasirinktos iš grupės, susidedančios iš diabeto formų, atsparumo insulinui sindromo, metabolinio sindromo, hiperglikemijos, hiperlaktacidemijos, diabeto komplikacijų, širdies nepakankamumo, kardiomiopatijos,

miokardo išemijos, miokardo infarkto, krūtinės anginos, dislipidemijos, aterosklerozės, periferinių arterijų ligos, protarpinio šlubavimo, lėtinės obstrukcinės plaučių ligos, smegenų išemijos, smegenų apopleksijos, mitochondrinės ligos, mitochondrinės encefalomiopatijos, vėžio, plaučių hipertenzijos, Alzheimerio ligos, kraujagyslinės demencijos, glaukomos, diabetinės retinopatijos, neišnešiotų naujagimių retinopatijos, tinklainės venų užsikimšimo, išeminės regos nervo neuropatijos ir lėtinės inkstų ligos gydymui arba profilaktikai.

23. Junginys, skirtas naudoti pagal 22 punktą, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur diabeto formos yra 1 tipo diabetas arba 2 tipo diabetas.

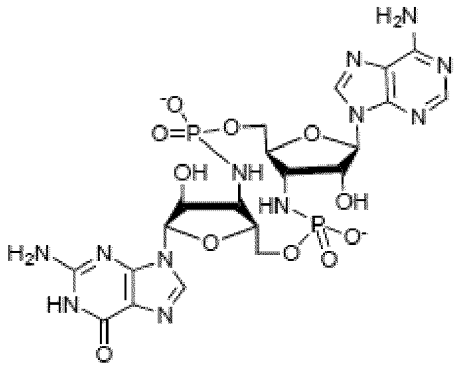
24. Junginys, skirtas naudoti pagal 22 punktą, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur kraujagyslinė demencija yra didžiųjų kraujagyslių tipo kraujagyslinė demencija arba mažųjų kraujagyslių tipo kraujagyslinė demencija.

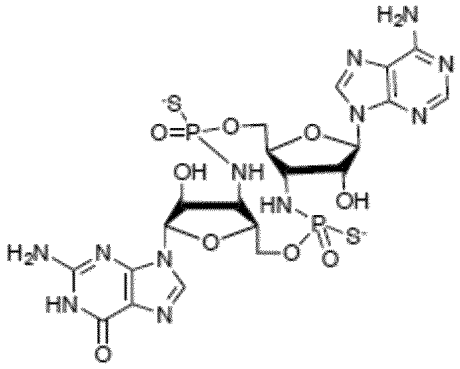
25. Junginys, skirtas naudoti pagal 22 punktą, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur širdies nepakankamumas yra ūminis širdies nepakankamumas arba lėtinis širdies nepakankamumas.

26. Junginys, skirtas naudoti pagal 22 punktą, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur plaučių hipertenzija yra plaučių arterinė hipertenzija.

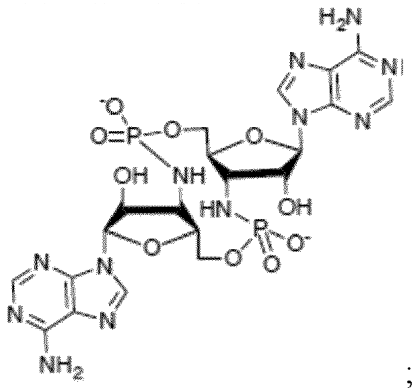
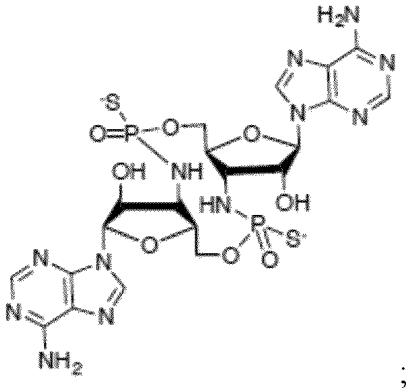
---

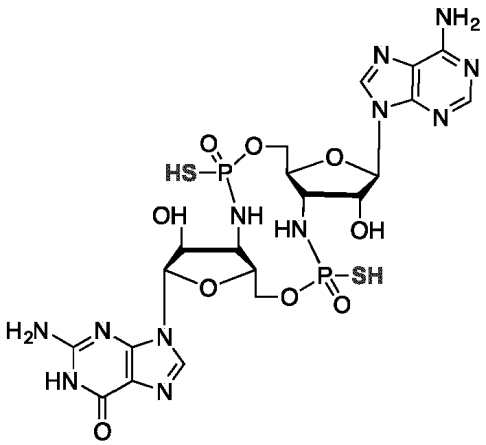
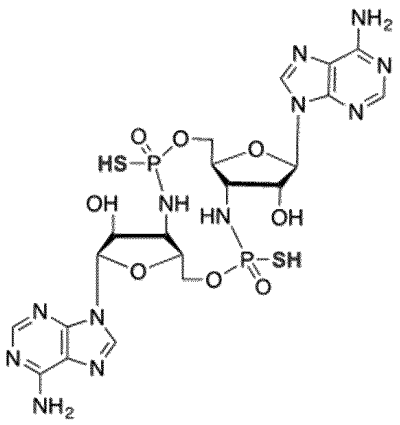
(51) Int. Cl. ***C07H 21/00*** (2006.01)
A61K 31/7084 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(11) **3402801**
(13) T
(96) 17704338.7
(96) 2017-01-11
(97) 2018-11-21
(97) 2025-08-06
(86) PCT/US2017/013066
(86) 2017-01-11
(87) WO 2017/123669
(87) 2017-07-20
(30) 201662277273 P, 2016-01-11, US
201662436759 P, 2016-12-20, US
(72) GLICK, Gary, US
GHOSH, Shomir, US
OLHAVA, Edward, James, US
ROUSH, William, R., US
JONES, Roger, US
(73) Innate Tumor Immunity, Inc., Princeton, New Jersey 08543, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Cikliniai dinukleotidai, skirti būklių, susijusių su STING aktyvumu, tokių kaip vėžys, gydymui
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, pasirinkti iš:

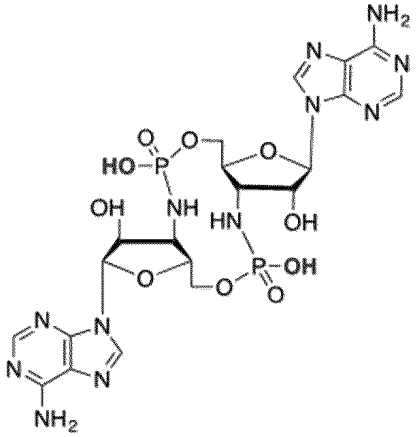
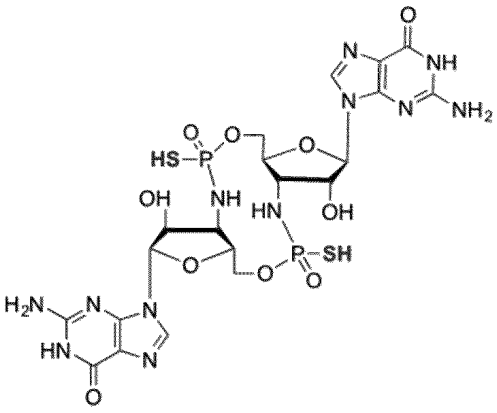


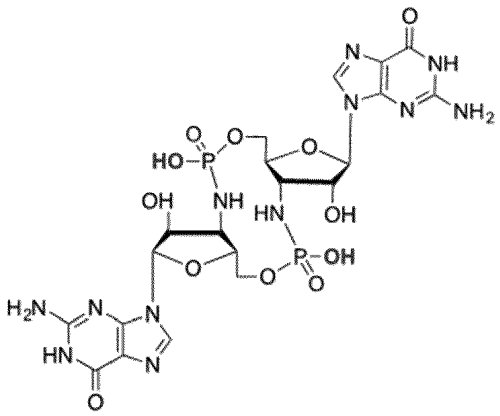
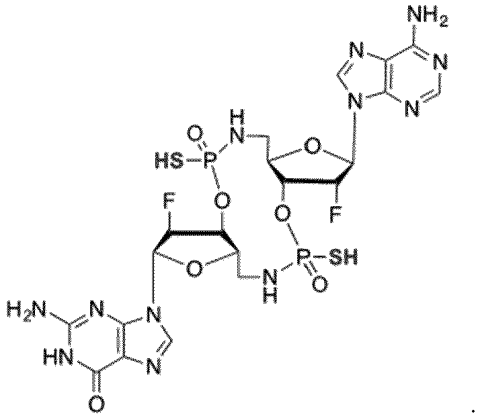
;


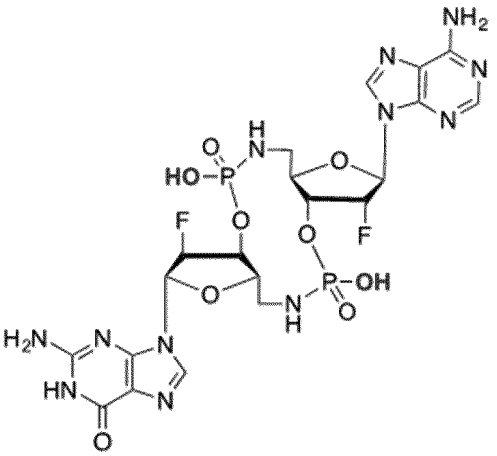
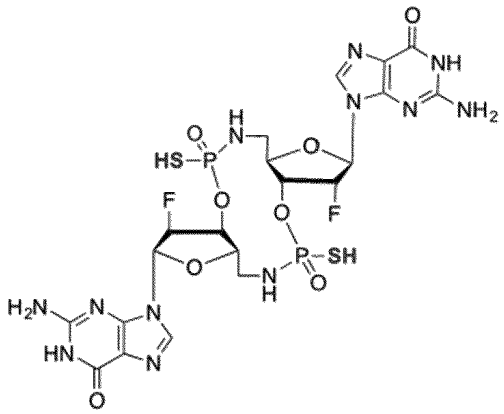
;

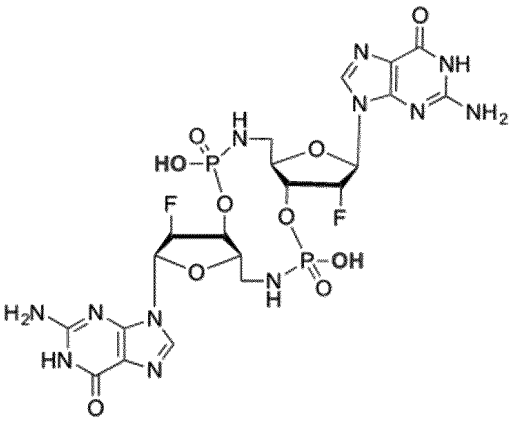
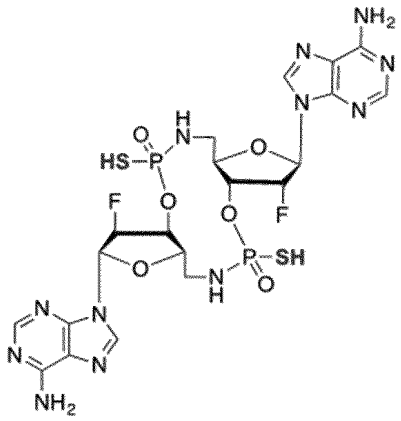

;

;

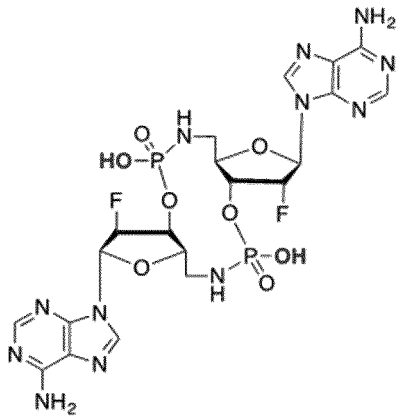
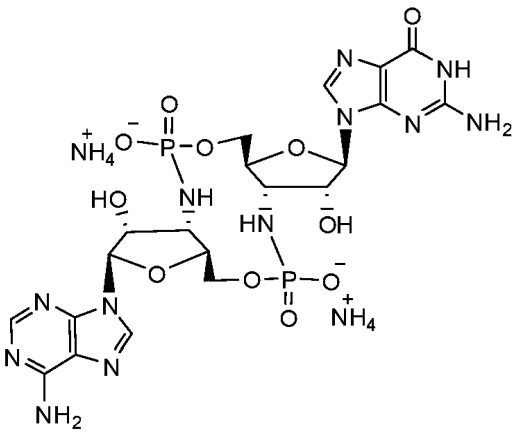

;

;

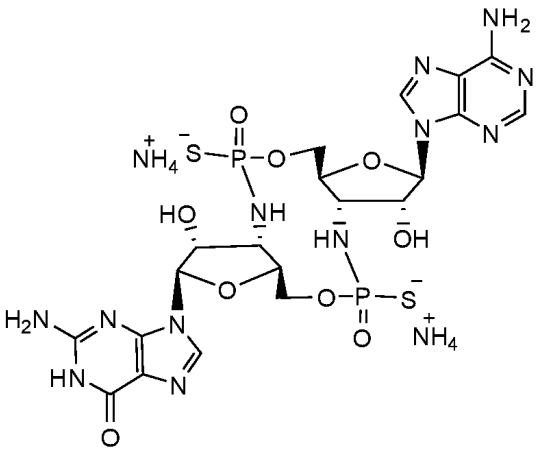
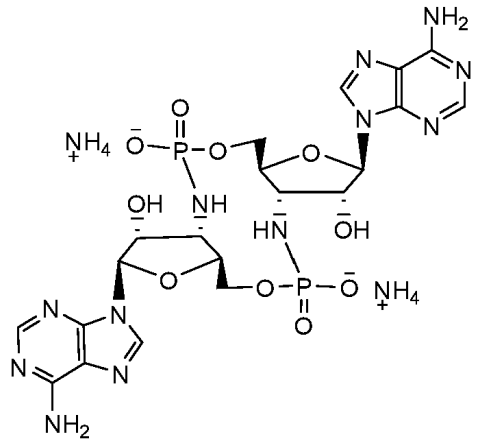

;

;

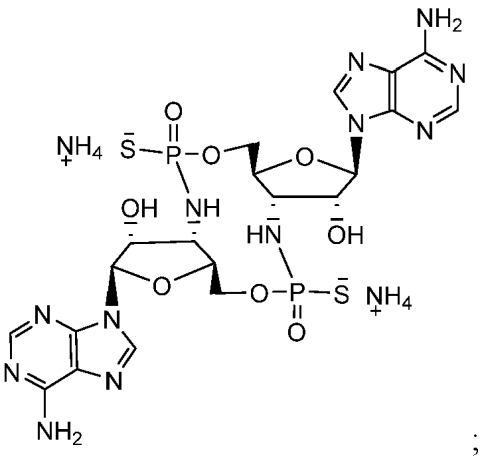
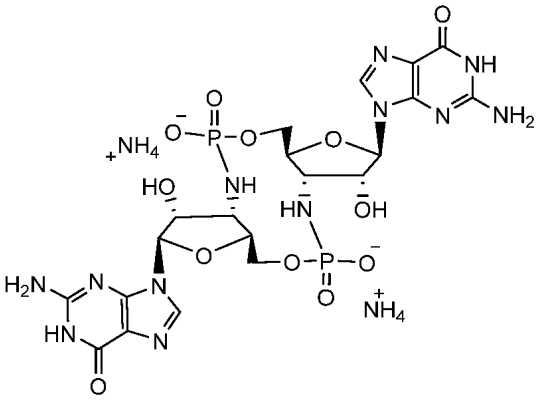
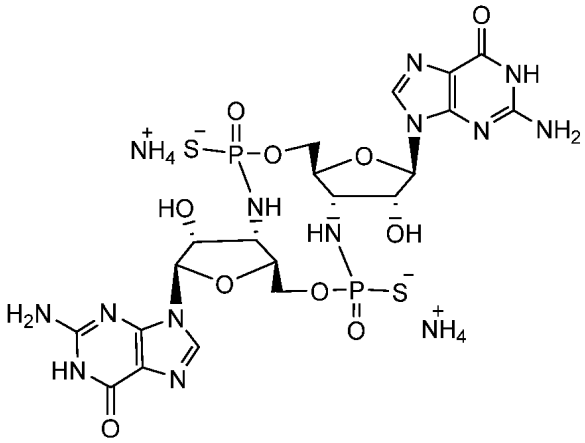
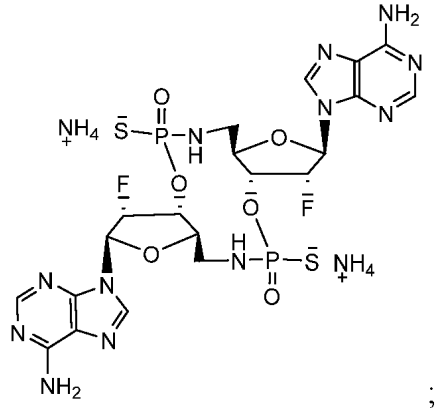
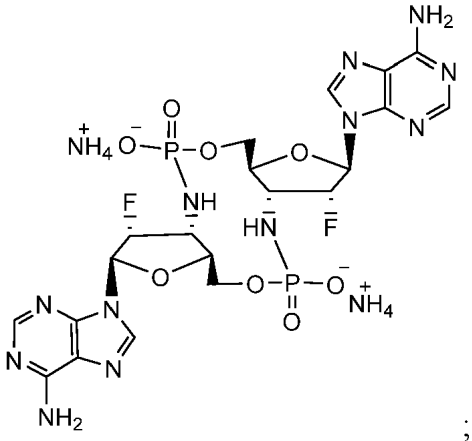
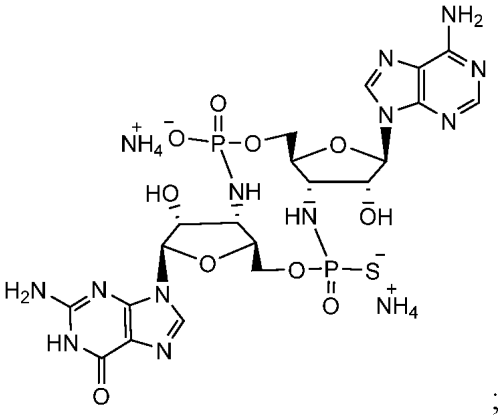
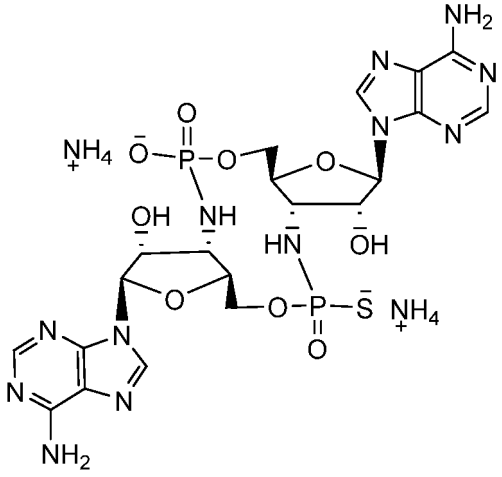
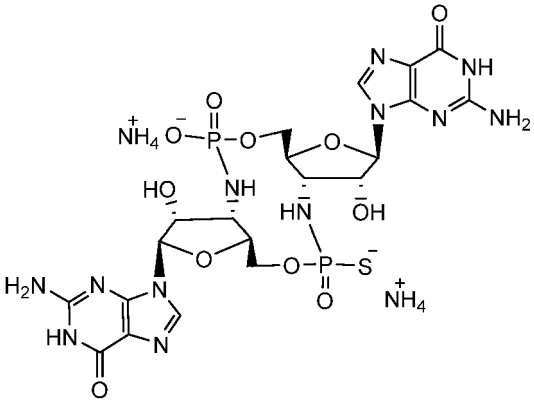

;

;


;

;

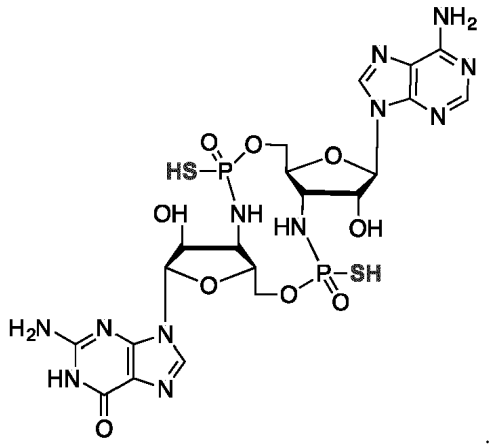

;

;


;

;

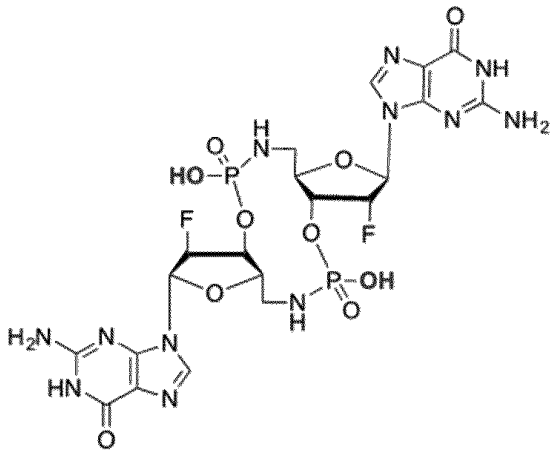

;

;


;

;

;

;

;

;

;

.

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



3. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kuris yra:



4. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį arba druską pagal bet kurį iš 1–3 punktų ir vieną arba daugiau farmaciniu požiūriu priimtinų pagalbinių medžiagų.

5. Kompleksinė farmacinė kompozicija, apimanti junginį arba druską pagal bet kurį iš 1–3 punktų ir vieną arba daugiau papildomų terapinių agentų.

6. Junginys arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska pagal 1–3 punktus, skirti panaudoti gydymui ligos, kur represuotas arba sutrikęs STING signalo perdavimas prisideda prie ligos patologijos ir (arba) simptomų, ir (arba) progresavimo.

7. Junginys arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal 6 punktą, kur liga yra vėžys.

8. Junginys arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal 7 punktą, kur vėžys yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš melanomos, karcinomos, limfomos, blastomos, sarkomos, leukemijos arba limfoidinių piktybinių navikų, krūties vėžio, storosios žarnos vėžio, tiesiosios žarnos vėžio, gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio, inkstų vėžio, skaidriųjų ląstelių plaučių vėžio, įskaitant smulkialąstelinį plaučių vėžį, nesmulkialąstelinį plaučių vėžį, plaučių adenokarcinomą ir plokščialąstelinę plaučių karcinomą, plokščialąstelinio vėžio, epitelinio plokščialąstelinio vėžio, gimdos kaklelio vėžio, kiaušidžių vėžio, prostatos vėžio, prostatos navikų, kepenų vėžio, šlapimo pūslės vėžio, pilvaplėvės vėžio, kepenų ląstelių vėžio, skrandžio vėžio, įskaitant virškinamojo trakto vėžį, virškinamojo trakto stromos naviko, kasos vėžio, galvos ir kaklo vėžio, glioblastomos, retinoblastomos, astrocitomos, tekomų, arenoblastomų, hepatomos, hematologinių piktybinių navikų, įskaitant ne Hodžkino limfomą (NHL), dauginės mielomos, mielodisplazijos sutrikimų, mieloproliferacinių sutrikimų, lėtinės mielogeninės leukemijos ir ūminių hematologinių piktybinių navikų, gimdos gleivinės arba gimdos karcinomos, gimdos gleivinės uždegimo, gimdos gleivinės stromos sarkomos, fibrosarkomų, chorionkarcinomos, seilių liaukų karcinomos, vulvos vėžio, skydliaukės vėžio, stemplės karcinomų, kepenų karcinomos, išangės karcinomos, varpos karcinomos, nosiaryklės karcinomos, gerklų karcinomų, Kaposi sarkomos, putliųjų ląstelių sarkomos, kiaušidžių sarkomos, gimdos sarkomos, melanomos, piktybinės mezoteliomos, odos karcinomų, švanomos, oligodendrogliomos, neuroblastomų, neuroektoderminiso naviko, rabdomiosarkomos, osteogeninės sarkomos, lejomiosarkomų, Evingo

sarkomos, periferinio primityvaus neuroektoderminio naviko, šlapimo takų karcinomų, skydliaukės karcinomų, Vilmso naviko, taip pat nenormalios kraujagyslių proliferacijos, susijusios su fakomatozėmis, edemos ir Meigso sindromo.

9. Junginys arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal 6 punktą, kur vėžys yra atsparus gydymui vėžys.

10. Junginys arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal 6 punktą, kur junginys yra įvedamas derinyje su vienu arba daugiau papildomų vėžio gydymo būdų, kur vienas arba daugiau papildomų vėžio gydymo būdų apima chirurgiją, spindulinę terapiją, chemoterapiją, toksinų terapiją, imunoterapiją, krioterapiją arba genų terapiją, arba jų derinį.

11. Junginys arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal 10 punktą, kur chemoterapija apima vieno arba daugiau papildomų chemoterapinių agentų įvedimą.

12. Junginys arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal 11 punktą, kur vienas arba daugiau papildomų chemoterapinių agentų yra pasirinkti iš abciksimabo, adalimumabo, alemtuzumabo, atlizumabo, baziliksimabo, belimumabo, bevacizumabo, bretuksimabo vedotino, kanakinumabo, cetuksimabo, certolizumabo pegolio, daklizumabo, denosumabo, ekulizumabo, efalizumabo, gemtuzumabo, golimumabo, golimumabo, ibritumomabo tiuksetano, infliksimabo, ipilimumabo, muromonabo-CD3, natalizumabo, ofatumumabo, omalizumabo, palivizumabo, panitumuabo, ranibizumabo, rituksimabo, tocilizumabo, tositumomabo ir (arba) trastuzumabo.

13. Junginys arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal 12 punktą, kur vienas arba daugiau papildomų chemoterapinių agentų yra pasirinkti iš imuninės kontrolės taško inhibitoriaus, kuris veikia imuninės kontrolės punkto receptorių, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš urelumabo, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, varlilumabo, CP-870893, pembrolizumabo (PD1), nivolumabo (PD1), atezolizumabo (anksčiau MPDL3280A) (PDL1), MEDI4736 (PD-L1), avelumabo (PD-L1), PDR001 (PD1), BMS-986016, MGA271, lirilumabo, IPH2201, emaktuzumabo, INCB024360, galunisertibo, ulokuplumabo, BKT140, bavituksimabo, CC-90002, bevacizumabo ir MNRP1685A ir MGA271.

---

(51) Int. Cl. ***C07K 1/113*** (2006.01)
C07K 1/18 (2006.01)
C07K 1/36 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)

(11) **3237433**

(13) T

(96) 15813438.7

(96) 2015-12-18

(97) 2017-11-01

(97) 2025-07-30

(86) PCT/EP2015/080526

(86) 2015-12-18

(87) WO 2016/102378

(87) 2016-06-30

(30) 14199722, 2014-12-22, EP

(72) ILLIDGE, Christopher Mark, GB
WATSON, Neil Alan, GB

(73) UCB Biopharma SRL, 1070 Brussels, BE

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

(54) Baltymo gamybos būdas
Apibrėžties punktai: 4, brėžiniai: 0.

(57) 1. Antikūno arba antigeną surišančio jo fragmento gamybos būdas, apimantis:
a) *E. coli* ląstelių šeimininkių kultivavimą tokiomis sąlygomis, kad jos periplazmoje ekspresuotų antikūną arba antigeną surišantį jo fragmentą,
b) antikūno arba antigeną surišančio jo fragmento atpalaidavimą iš periplazmos ir
c) antikūno arba antigeną surišančio jo fragmento išgryninimą iš mišinio, kuriame yra ląstelių šeimininkių ir kitokių priemaišų, kur minėtas išgryninimas apima mažiausiai vieną chromatografijos pakopą, ir kur į minėtą mišinį pridedama redukuojančio agento, ir antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas yra laikomas esant minėtam redukuojančiam agentui nuo pirmosios chromatografijos pakopos iki paskutiniosios chromatografijos pakopos,
d) redukuojančio agento pašalinimą,
e) PEG pridėjimą prie antikūno arba antigeną surišančio jo fragmento,

f) antikūno arba antigeną surišančio jo fragmento sujungimą su polietileno glikolio (PEG) molekule kovalentine jungtimi per antikūno arba antigeną surišančio jo fragmento cisteino liekaną, kur minėta cisteino liekana yra antikūno lankste ir
g) minėto antikūno arba antigeną surišančio jo fragmento, sujungto su PEG, išskyrimą, kur redukuojantis agentas yra nuo 0,5 mM iki 2 mM glutationo.

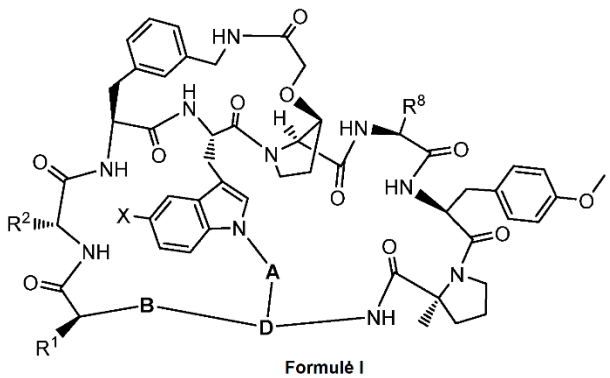
2. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur minėtas antigeną surišantis fragmentas yra Fab'.

3. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur minėta PEG molekulė yra 40 000 daltonų PEG-maleimidas.

4. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur pakopos c) antikūno arba antigeną surišančio jo fragmento gryninimas apima pirmąją chromatografijos pakopą, kuri yra katijonų mainų chromatografija, iš kurios eliuojamas pirmasis eliuatas, kuriame yra antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, ir antrąją chromatografijos pakopą, kuri yra anijonų mainų chromatografija, skirta gauti pratekantį skystį, kuriame yra antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas.

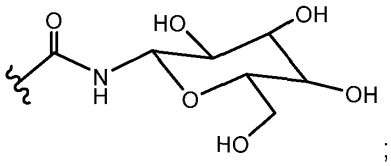
---

(51) Int. Cl. ***C07K 7/06*** (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
C12N 9/64 (2006.01)
(11) **3810626**
(13) T
(96) 19739801.9
(96) 2019-06-20
(97) 2021-04-28
(97) 2025-07-23
(86) PCT/US2019/038155
(86) 2019-06-20
(87) WO 2019/246349
(87) 2019-12-26
(30) 201862687913 P, 2018-06-21, US
(72) WOOD, Harold, B., US
JOSIEN, Hubert, B., US
TUCKER, Thomas, Joseph, US
KEREKES, Angela, Dawn, US
TONG, Ling, US
WALJI, Abbas, M., US
NAIR, Anilkumar, G., US
DING, Fa-Xiang, US
BIANCHI, Elisabetta, IT
BRANCA, Danila, IT
WU, Chengwei, US
XIONG, Yusheng, US
HA, Sookhee, Nicole, US
LIU, Jian, US
BOGA, Sobhana, Babu, US
(73) Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, New Jersey 07065, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) PCSK9 antagonistų junginiai
Apibrėžties punktai: 21, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, kurio formulė



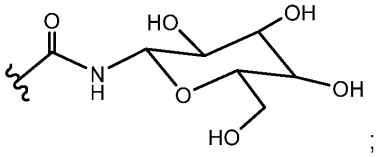
Formulė I

kur:
X yra H, F, Cl arba Br;
R^1 yra parinktas iš:
(a) -H; arba
(b) $-(CH_2)_z-R^{14A}$, kur: z yra 1-6, ir R^{14A} yra:
(i) -H;
(ii) $-NH_2$;
(iii) $-N^+H_3$;
(iv) $-N^+(H_3C)_3$;
(v) $-NH-C(O)-[(CH_2)_2-O-]_2-(CH_2)_2R^{14B}$, kur R^{14B} yra $-NH_2$; $-N^+H_3$; $-N(CH_3)_2$; arba $-N^+(CH_3)_3$;
(vi) $-NH-C(O)-[(CH_2)_{y12}-O-]_2-(CH_2)_{y13}R^{14B}$ kur:
y12 ir y13 abu nėra 2 ir nepriklausomai yra nuo 2 iki 4; ir
R^{14B} yra $-NH_2$; $-N^+H_3$; $-N(CH_3)_2$; arba $-N^+(CH_3)_3$;
(vii) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$, kur, y= nuo 1 iki 6, ir R^{14C} yra $-O-(CH_2)_{3-4}-N^+(CH_3)_3$; arba
(viii) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$, kur, y= nuo 1 iki 6, ir R^{14C} yra:
(ai) $-O-(CH_2)_2N^+(CH_3)_3$;
(aii) $-N^+(CH_3)_3$; arba
(aiii) fragmentas, kurio formulė:



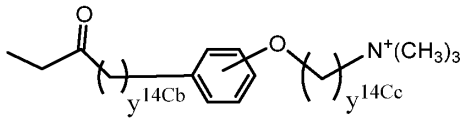
;

R^2 yra parinktas iš:
(a) -H; ir
(b) $-(CH_2)_z-R^{14A}$, kur z yra 1-6, ir R^{14A} yra parinktas iš:
(i) -H;
(ii) $-NH_2$;
(iii) $-N^+H_3$;
(iv) $-N^+(H_3C)_3$;
(v) $-NH-C(O)-[(CH_2)_2-O-]_2-(CH_2)_2R^{14B}$, kur R^{14B}
yra $-NH_2$; $-N^+H_3$; $-N(CH_3)_2$; arba $-N^+(CH_3)_3$;
(vi) $-NH-C(O)-[(CH_2)_{y12}-O-]_2-(CH_2)_{y13}R^{14B}$ kur:
y12 ir y13 abu nėra 2 ir nepriklausomai yra nuo 2 iki 4; ir
R^{14B} yra $-NH_2$; $-N^+H_3$; $-N(CH_3)_2$; arba $-N^+(CH_3)_3$;
(vii) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$, kur, y= nuo 1 iki 6 ir R^{14C}
yra $-O-(CH_2)_{3-4}-N^+(CH_3)_3$; ir
(viii) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$, kur, y= nuo 1 iki 6 ir R^{14C} yra:
(ai) $-O-(CH_2)_2-N^+(CH_3)_3$;
(aii) $-N^+(CH_3)_2R^{14ca}$, kur R^{14ca} yra $-CH_3$ arba $-(CH_2)_{1-4}-OCH_3$;
(aiii) fragmentas, kurio formulė:



;

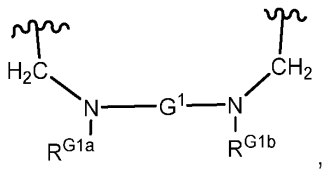
arba
(aiv) fragmentas, kurio formulė:



,

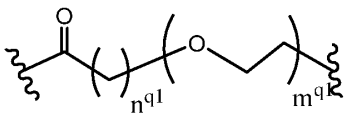
kur y^{14Cb} ir y^{14Cc} yra nuo 1 iki 4; arba

R^1 ir R^2 gali būti sujungti kartu tam, kad sudarytų fragmentą, kurio formulė:



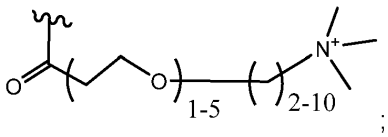
,

kur:
G^1, R^{G1a} ir R^{G1b} yra apibrėžti kaip nurodyta žemiau:
(a) G^1 yra jungtukas, kurio formulė:



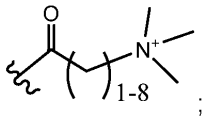
,

kur n^{q1} yra nuo 1 iki 6, m^{q1} yra 0, 1 arba 2, ir kartu n^{q1} ir m^{q1} vertės yra parinktos taip, kad jų apibrėžto jungtuko ilgis neviršija 8 anglies ir (arba) deguonies atomų, apima grandinę, įskaitant anglies atomą grandinėje, kuri sudaro karbonilo dalį;
R^{G1a} yra parinktas iš: (i) -H; ir (ii) iki 4 anglies atomų ilgio alkilo; ir
R^{G1b} yra parinktas iš:
(i) fragmento, kurio formulė:



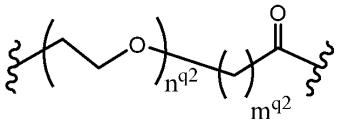
;

ir
(ii) fragmento, kurio formulė:



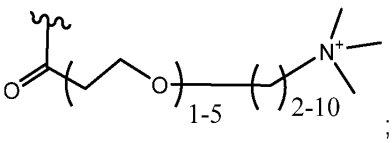
;

arba
(b) G^1 yra jungtukas, kurio formulė:



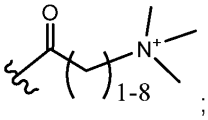
,

kur n^{q2} yra 0, 1 arba 2, m^{q2} yra nuo 1 iki 6, ir kartu n^{q2} ir m^{q2} vertės yra parinktos taip, kad jų apibrėžto jungtuko ilgis neviršija 8 anglies ir (arba) deguonies atomų, apima grandinę, įskaitant anglies atomą grandinėje, kuri sudaro karbonilo dalį;
R^{G1a} yra parinktas iš:
(i) fragmento, kurio formulė:



;

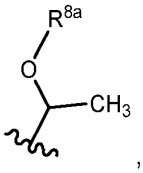
ir
(ii) fragmento, kurio formulė:



;

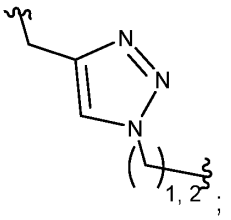
ir

R^{G1b} yra parinktas iš: (i) -H; ir (ii) iki 4 anglies atomų ilgio alkilo;
R^8 yra $-CH_3$ arba fragmentas, kurio formulė:



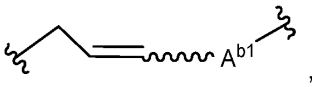
,

kur R^{8a} yra -H arba linijinis, šakotas arba ciklinis alkilas, turintis iki keturių anglies atomų;
A yra parinktas iš:
(a) fragmento, kurio formulė:



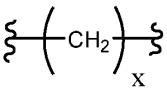
;

(b) $-CH_2-(CH_2)_y-CH_2-$, kur y yra nuo 1 iki 6;
(c) fragmento, kurio formulė:

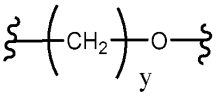


,

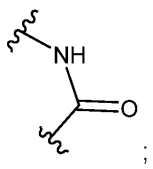
kur A^{b1} yra:
(i) fragmentas, kurio formulė:



kur x yra nuo 1 iki 6; arba
(ii) fragmentas, kurio formulė:

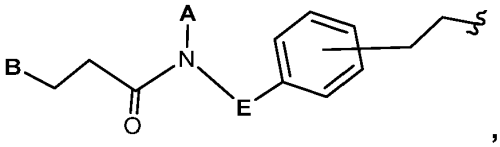


kur y yra nuo 1 iki 5;
(d) fragmentas, kurio formulė: $-CH_2-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, kur m = nuo 1 iki 5, ir n= 0 arba nuo 1 iki 4;
B yra:
(a) jungtis;
(b) $-(CH_2)_{1-2}-$; arba
(c) fragmentas, kurio formulė:



;

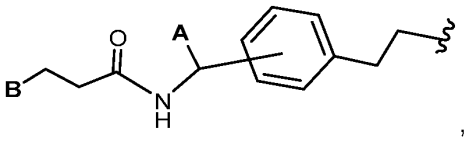
D yra:
(a) fragmentas, kurio formulė:



,

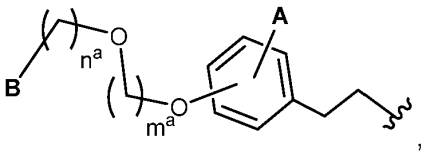
kur E yra $-CH_2-$ arba $-(CH_2)_{2-4}-O-$, ir A bei B yra tokie, kaip nurodyta aukščiau;

(b) fragmentas, kurio formulė:



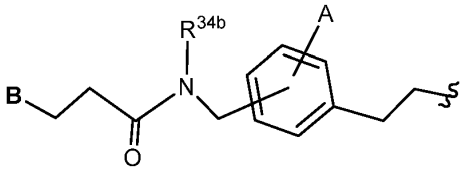
,

kur A ir B yra tokie, kaip nurodyta aukščiau;
(c) fragmentas, kurio formulė:



,

kur n^a yra 1, 2 arba 3, m^a yra 2, 3 arba 4, ir $n^a + m^a$ yra ≥ 3, ir kur A ir B yra tokie, kaip nurodyta aukščiau;
(d) fragmentas, kurio formulė:

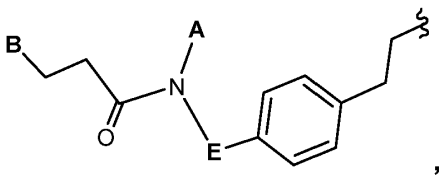


,

kur, R^{34b} yra -H arba linijinis, šakotas arba ciklinis alkilas, turintis iki keturių anglies atomų, ir A ir B yra tokie, kaip nurodyta aukščiau,
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

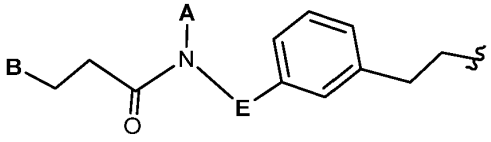
2. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur X yra F.

3. Junginys pagal 2 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur D yra:
i) fragmentas, kurio formulė:



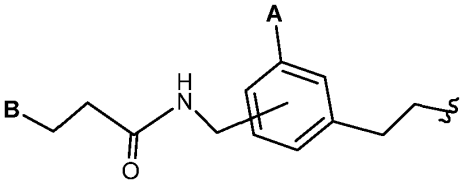
,

kur E yra $-CH_2-$ arba $-(CH_2)_2-O-$; arba
ii) fragmentas, kurio formulė:



,

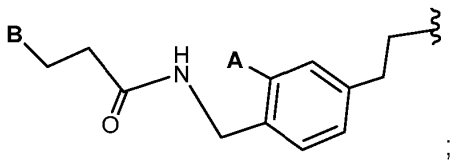
kur E yra $-CH_2-$ arba $-(CH_2)_2-O-$; arba
iii) fragmentas, kurio formulė:



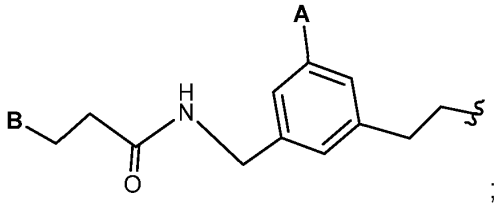
;

arba

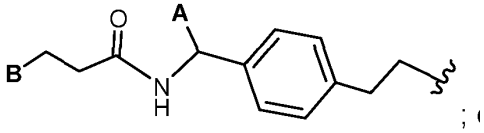
iv) fragmentas, kurio formulė:



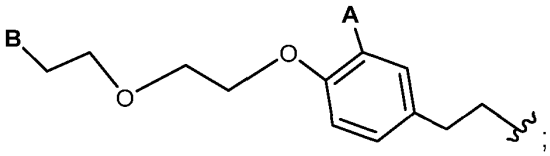
arba
v) fragmentas, kurio formulė:



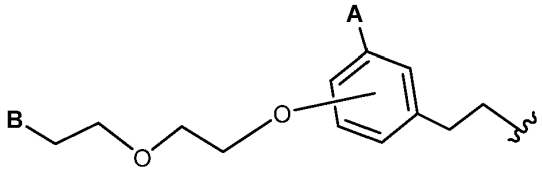
arba
vi) fragmentas, kurio formulė:



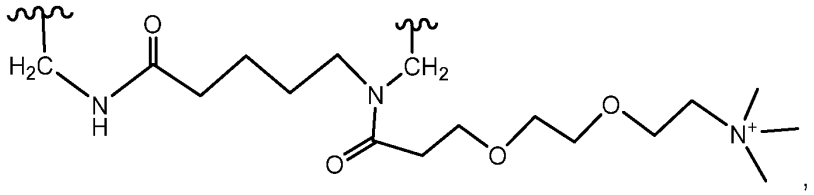
arba
vii) fragmentas, kurio formulė:



arba
viii) fragmentas, kurio formulė:



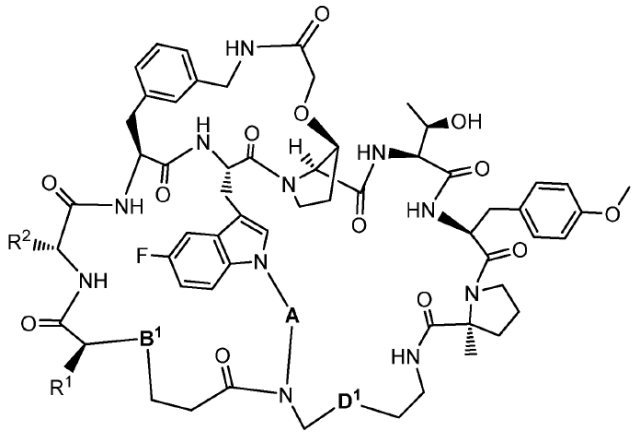
4. Junginys pagal 2 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^1 ir R^2 yra sujungti kartu tam, kad sudarytų formulės fragmentą:



taip, kad kartu su ciklopeptidu, prie kurio yra prijungti R^1 ir R^2, jie sudarytų ciklinę struktūrą.

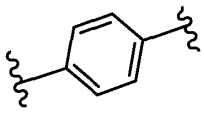
5. Junginys pagal 2 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kurio struktūrą sudaro:

i) formulė IIB:



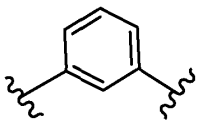
Formulė IIB

B^1 yra -$((CH_2)_{0-2})$-; ir
D^1 yra:
(a) fragmentas, kurio formulė:



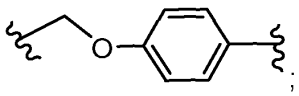
;

(b) fragmentas, kurio formulė:



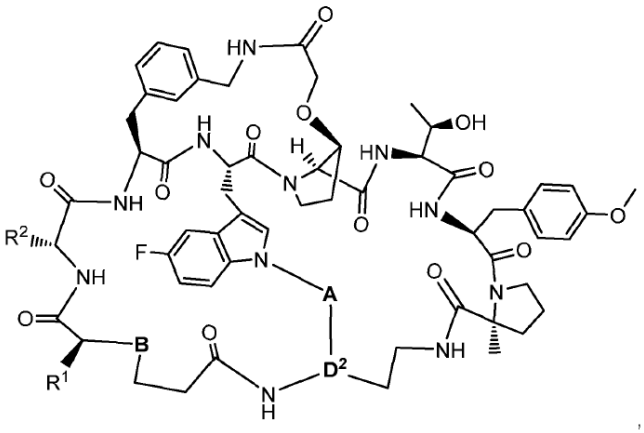
;

arba
(c) fragmentas, kurio formulė:



;

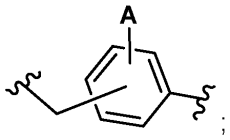
ii) formulė IIC:



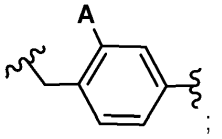
Formulė IIC

kur
D^2 yra:

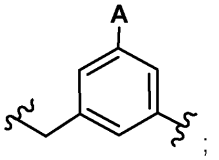
(a) fragmentas, kurio formulė:



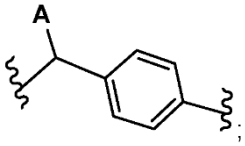
(b) fragmentas, kurio formulė:



(c) fragmentas, kurio formulė:

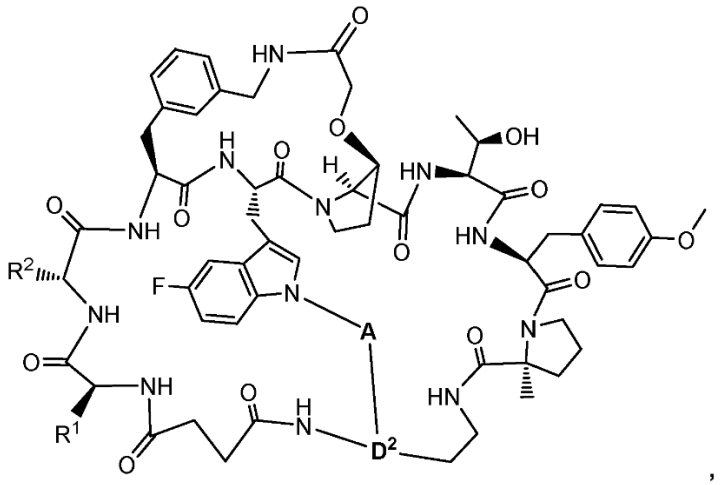


arba
(d) fragmentas, kurio formulė:



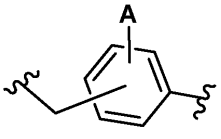
arba

iii) formulė IID:



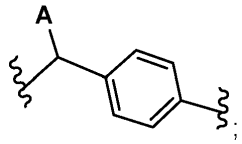
Formulė IID

kur
D^2 yra:
(a) fragmentas, kurio formulė:

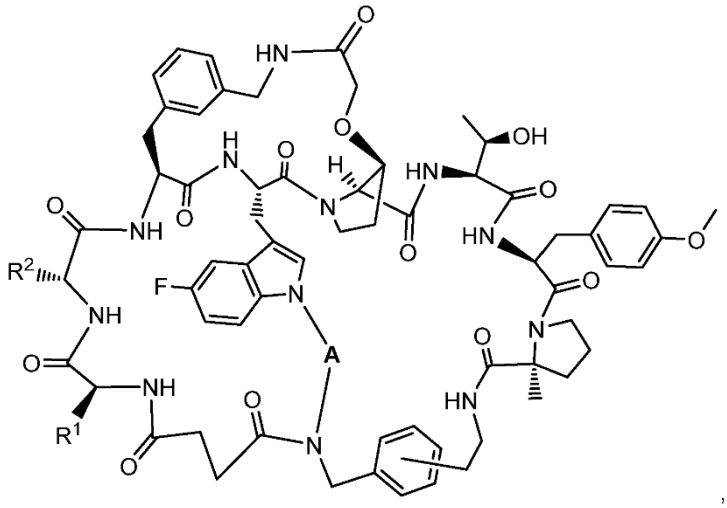


arba

(b) fragmentas, kurio formulė:

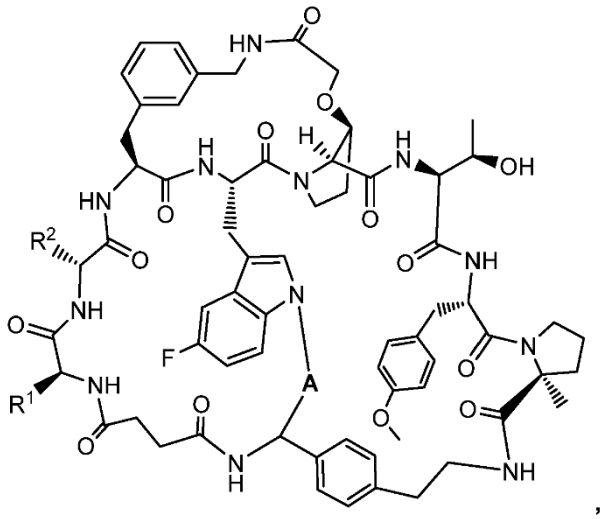


iv) formulė IIE:



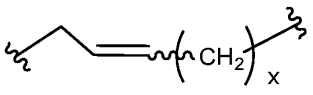
Formulė IIE; arba

v) formulė IIF:



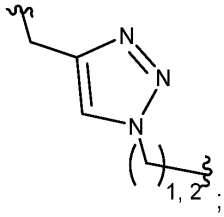
Formulė IIF.

6. Junginys pagal bet kurį iš 1 – 5 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur:
i) A yra:
(a) -$(CH_2)_6$;
(b) fragmentas, kurio formulė:



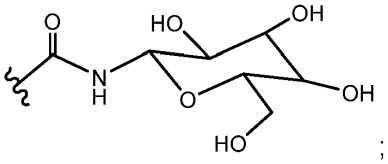
kur x yra nuo 1 iki 3; arba

(c) fragmentas, kurio formulė:



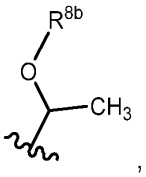
;

ir (arba)
ii) R^2 yra $-(CH_2)_z-R^{14A}$, kur z yra 1-6, ir R^{14A} yra:
(a) -H;
(b) $-NH_2$;
(c) $-N^+H_3$;
(d) $-N^+(H_3C)_3$;
(e) $-NH-C(O)-[(CH_2)_{2-4}-O-]_2-(CH_2)_2-4R^{14B}$, kur R^{14B} yra $-NH_2$; $-N^+H_3$; $-N(CH_3)_2$; arba $-N^+(CH_3)_3$; arba
(f) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$, kur, y= nuo 1 iki 6, ir R^{14C} yra:
(ai) $-O-(CH_2)_{2-4}-N^+(CH_3)_3$;
(aii) $-N^+(CH_3)_3$; arba
(aiii) fragmentas, kurio formulė:



;

ir (arba)
iii) R^1 yra parinktas iš:
(a) -H;
(b) $-(CH_2)_z-R^{14A}$, kur z yra 1-6, ir R^{14A} yra:
(i) -H;
(ii) $-N^+H_3$; arba
(iii) $-NH-C(O)-[(CH_2)_2-O-]_2-(CH_2)_2-N^+(CH_3)_3$; ir (arba)
iv) R^8 yra fragmentas, kurio formulė:

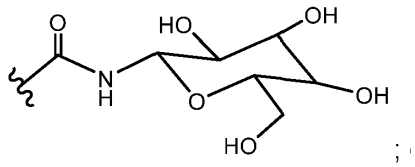


,

kur R^{8b} yra -H, $-CH_3$, arba $-C(CH_3)_3$.

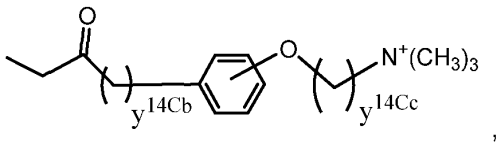
7. Junginys pagal 2 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur:
R^1 yra $-(CH_2)_z-R^{14A}$, kur z yra 1-6, ir R^{14A} yra:
(i) -H;
(ii) $-NH_2$;
(iii) $-N^+H_3$; arba
(iv) $-N^+(H_3C)_3$;
R^2 yra $-(CH_2)_z-R^{14A}$, kur z yra 1-6, ir R^{14A} yra parinktas iš:
(i) -H;
(ii) $-NH_2$;
(iii) $-NH-C(O)-[(CH_2)_2-O-]_2-(CH_2)_2R^{14B}$, kur R^{14B} yra $-NH_2$; $-N^+H_3$; $-N(CH_3)_2$; arba $-N^+(CH_3)_3$;
(iv) $-NH-C(O)-[(CH_2)_{y12}-O-]_2-(CH_2)_{y13}R^{14B}$ kur:
y12 ir y13 abu nėra 2 ir nepriklausomai yra nuo 2 iki 4; ir
R^{14B} yra $-NH_2$; $-N^+H_3$; $-N(CH_3)_2$; arba $-N^+(CH_3)_3$;
(v) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$, kur, y= nuo 1 iki 6, ir R^{14C} yra $-O-(CH_2)_{zb}-N^+(CH_3)_3$, kur zb yra 3 arba 4; ir
(vi) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$, kur, y= nuo 1 iki 6, ir R^{14C} yra:
(ai) $-O-(CH_2)_2-N^+(CH_3)_3$;
(aii) $-N^+(CH_3)_2R^{14ca}$, kur R^{14ca} yra $-CH_3$ arba $-(CH_2)_{1-4}-OCH_3$;

(aiii) fragmentas, kurio formulė:



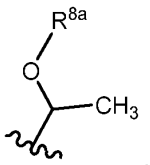
;

arba
(aiv) fragmentas, kurio formulė:



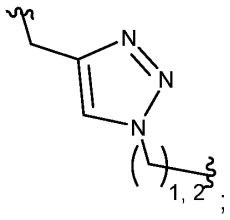
,

kur y^{14Cb} ir y^{14Cc} yra nuo 1 iki 4;
R^8 yra $-CH_3$ arba fragmentas, kurio formulė:



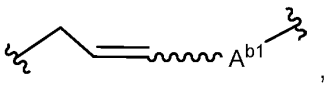
,

kur R^{8a} yra -H, arba linijinis, šakotas arba ciklinis alkilas, turintis iki keturių anglies atomų;
A yra parinktas iš:
(a) fragmento, kurio formulė:



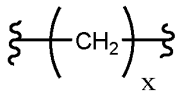
;

(b) $-CH_2-(CH_2)_y-CH_2-$, kur y yra nuo 1 iki 6;
(c) fragmento, kurio formulė:

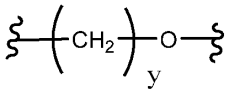


,

kur A^{b1} yra:
(i) fragmentas, kurio formulė:

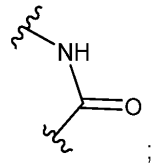


kur x yra nuo 1 iki 6; arba
(ii) fragmentas, kurio formulė:



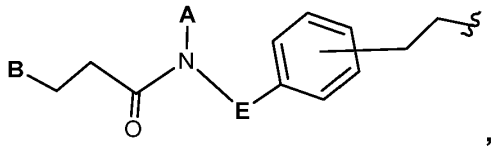
kur y yra nuo 1 iki 5; ir
(d) fragmento, kurio formulė: $-CH_2-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, kur m = nuo 1 iki 5, ir n= 0 arba nuo 1 iki 4;
B yra:
(a) $-(CH_2)_{1-2}-$; arba

(b) fragmentas, kurio formulė:



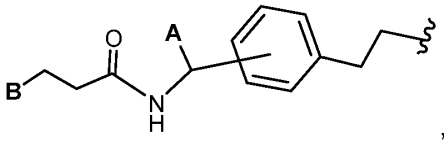
;

D yra:
(a) fragmentas, kurio formulė:



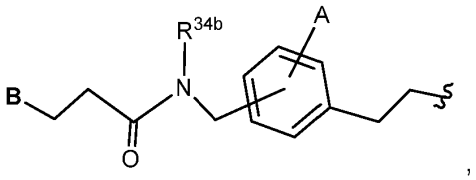
,

kur E yra $-CH_2-$ arba $-(CH_2)_{2-4}-O-$, ir A ir B yra tokie, kaip nurodyta aukščiau;
(b) fragmentas, kurio formulė:



,

kur A ir B yra tokie, kaip nurodyta aukščiau; arba
(c) fragmentas, kurio formulė:

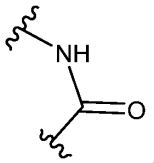


,

kur, R^{34b} yra -H arba linijinis, šakotas arba ciklinis alkilas, turintis iki keturių anglies atomų, ir A ir B yra tokie, kaip nurodyta aukščiau.

8. Junginys pagal 2 arba 7 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur A yra $-CH_2-(CH_2)_y-CH_2-$, kur y yra 3-5, pasirinktinai kur A yra - $(CH_2)_6-$.

9. Junginys pagal bet kurį iš 2, 7 arba 8 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur B yra fragmentas, kurio formulė:

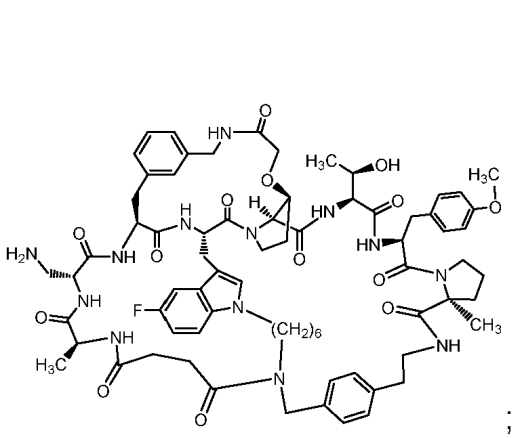
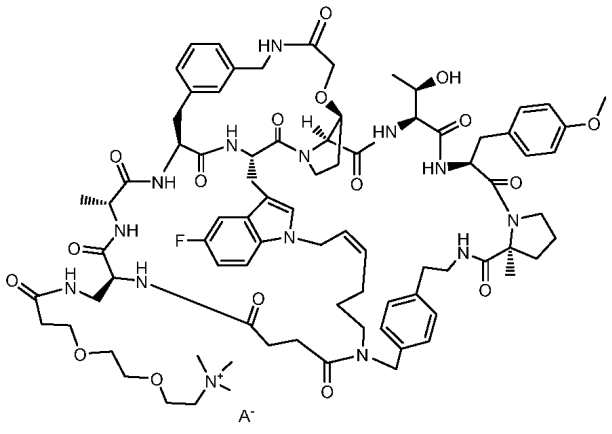
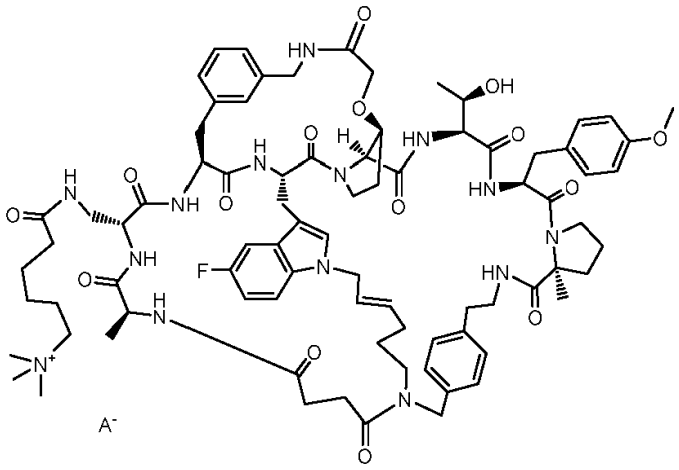
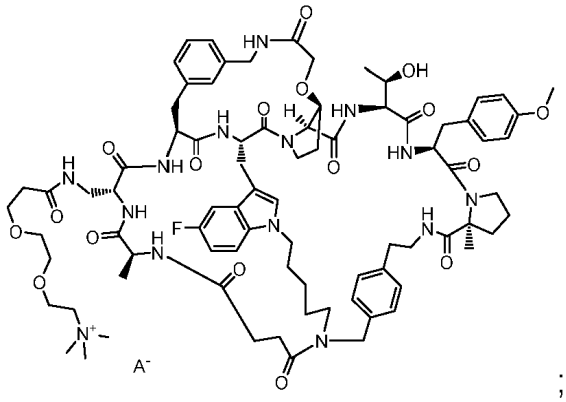
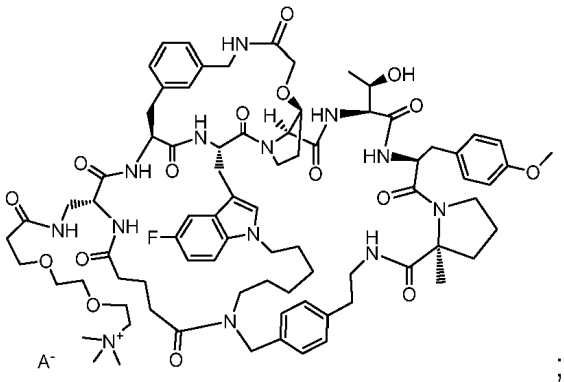
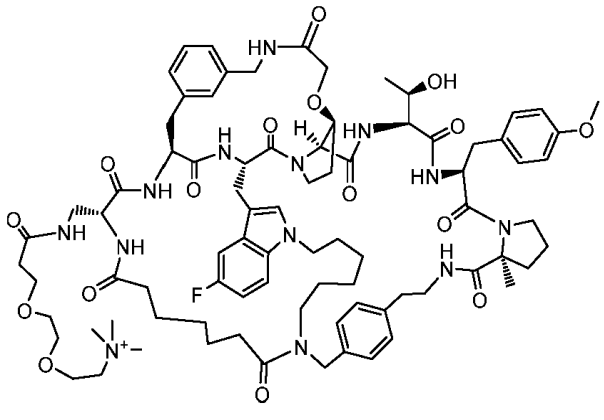
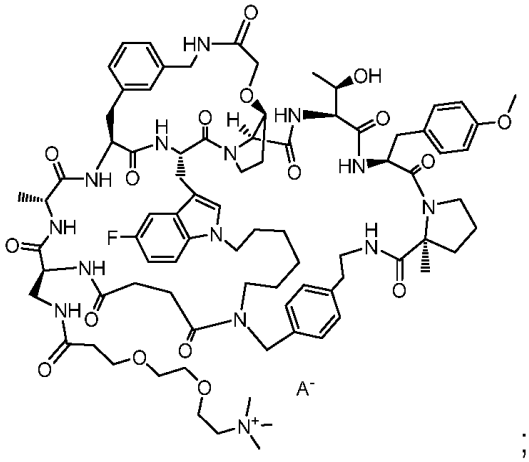


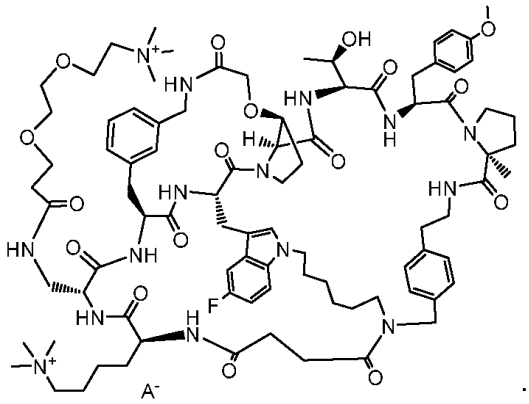
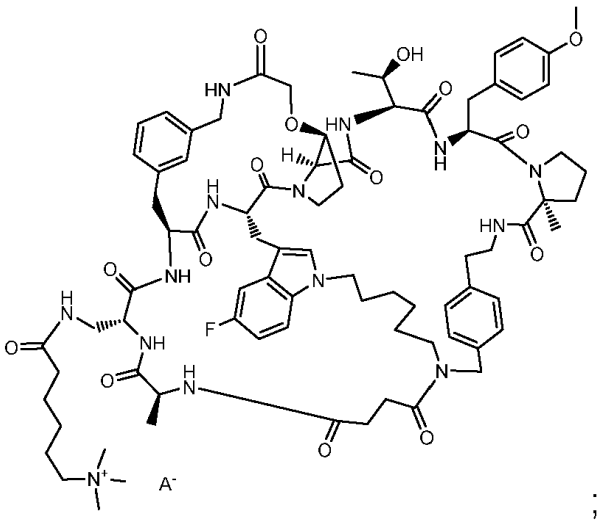
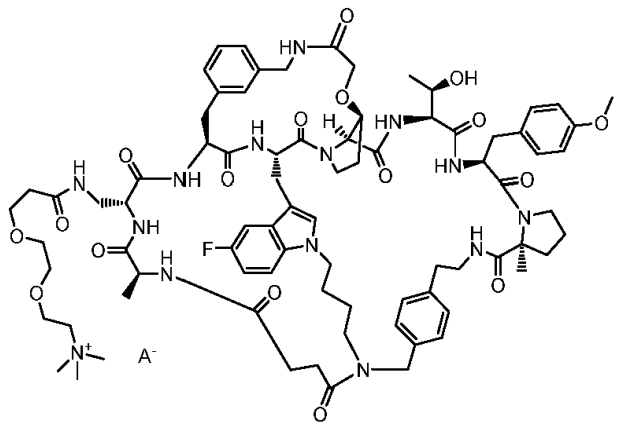
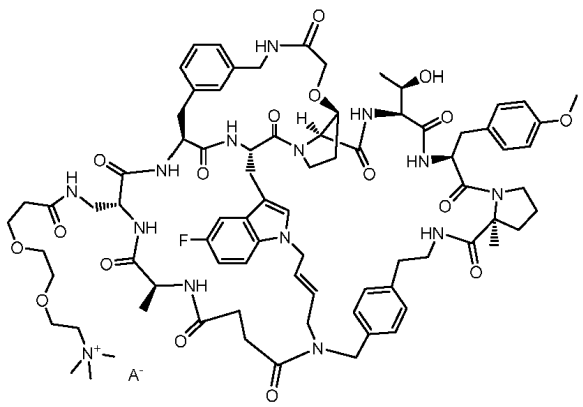
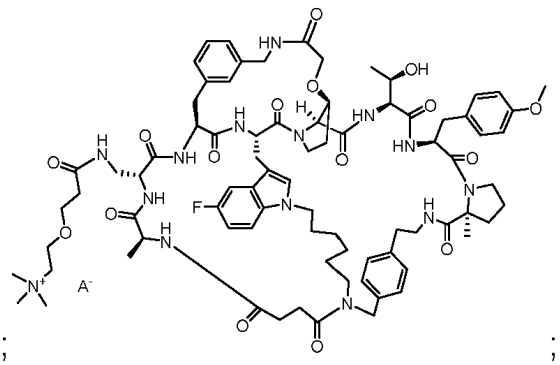
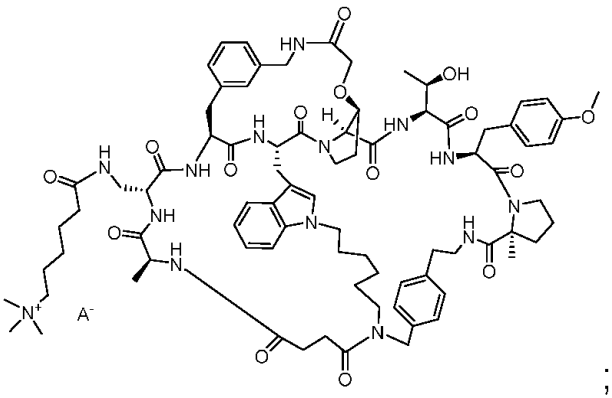
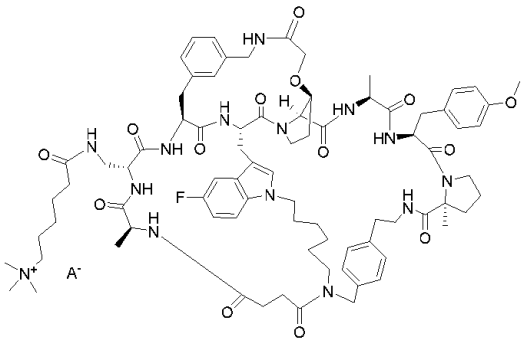
.

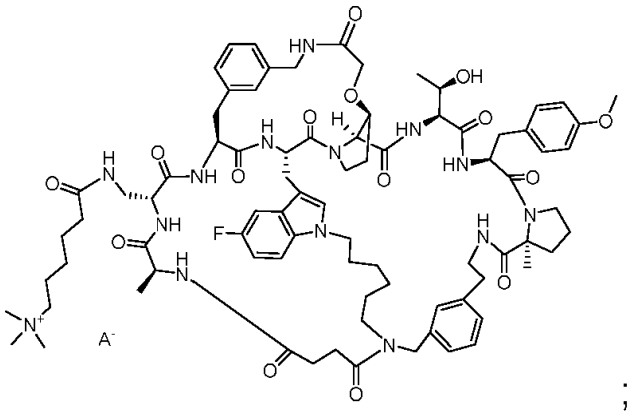
10. Junginys pagal bet kurį iš 2 arba 7 – 9 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^1 yra $-(CH_2)_z-R^{14A}$, kur z yra 1-6, ir R^{14A} yra -H, pasirinktinai kur z yra 1.

11. Junginys pagal bet kurį iš 2 arba 7 - 10 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^2 yra $-(CH_2)_z-R^{14A}$, kur z yra 1-6, ir R^{14A} yra $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$, kur y= nuo 1 iki 6, ir R^{14C} yra $-N^+(CH_3)_2R^{14ca}$, kur R^{14ca} yra $-CH_3$

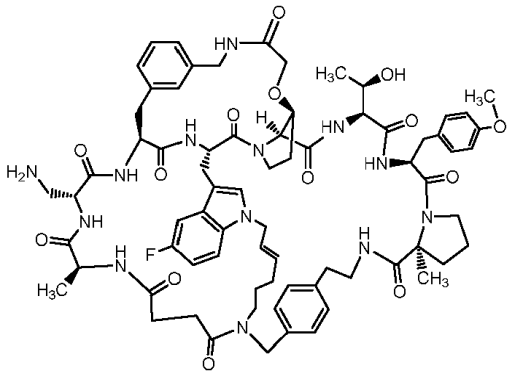
12. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra parinktas iš grupės, kurią sudaro:


;

;

;

;

;

;

;

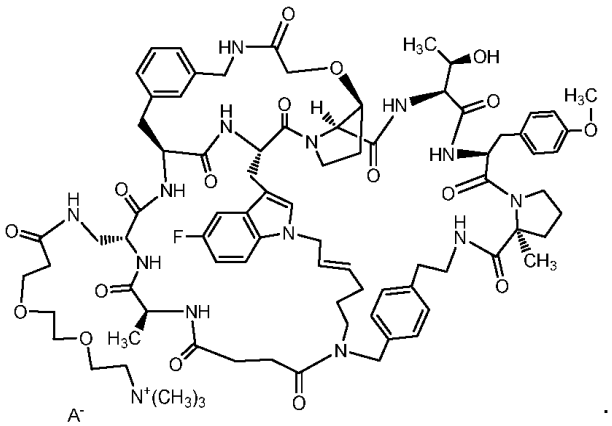










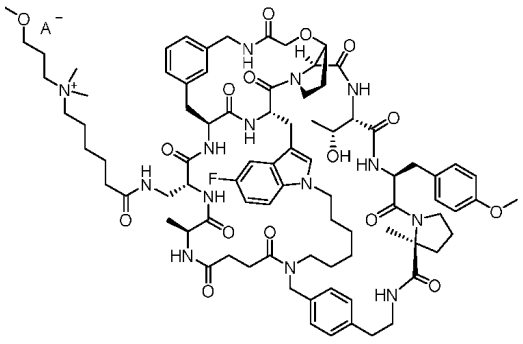
;

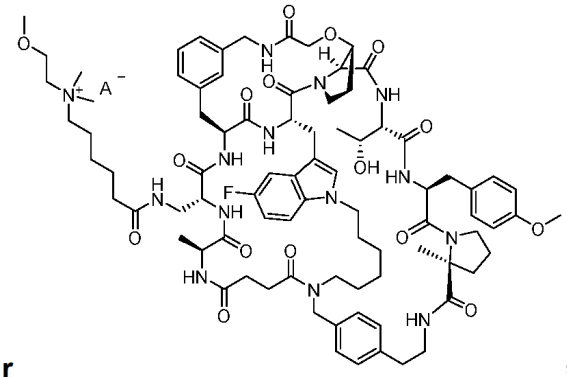


;



;



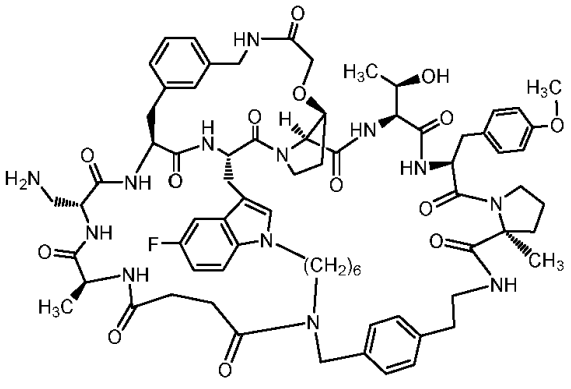


; ir

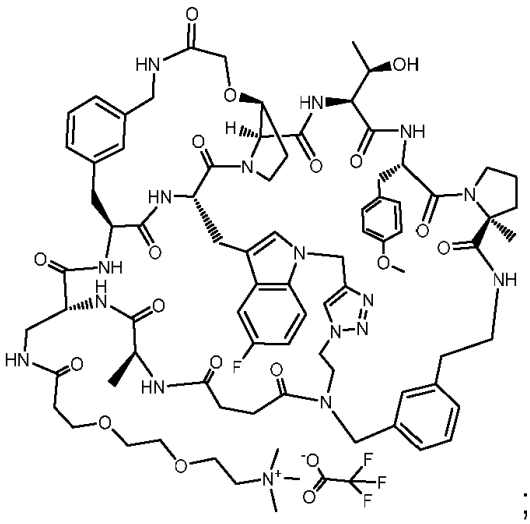
,

kur A- yra farmaciniu požiūriu priimtinas anijonas.

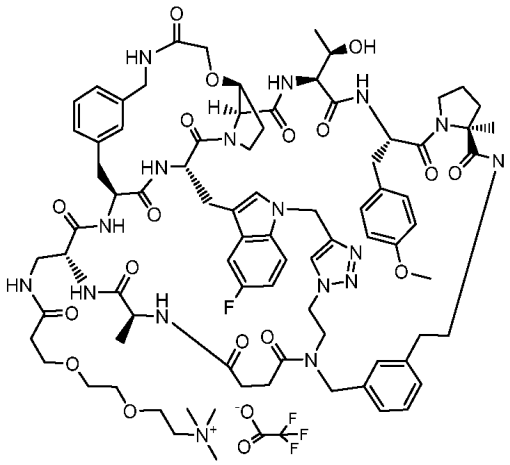
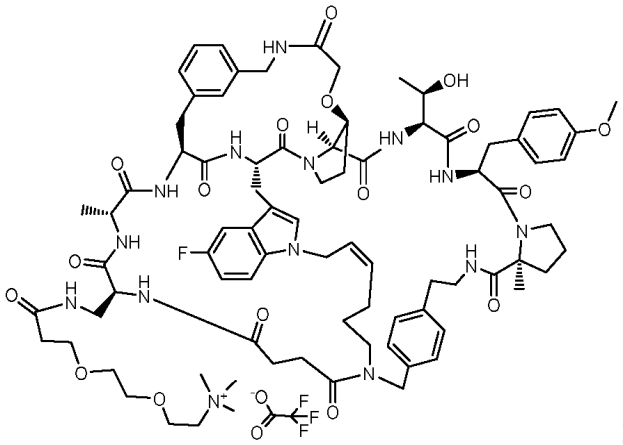
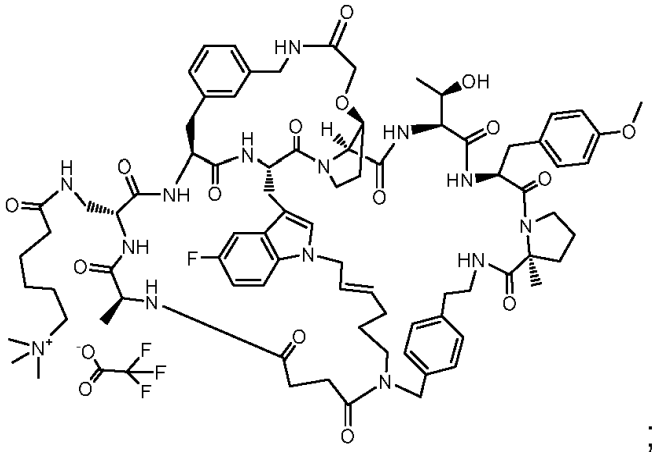
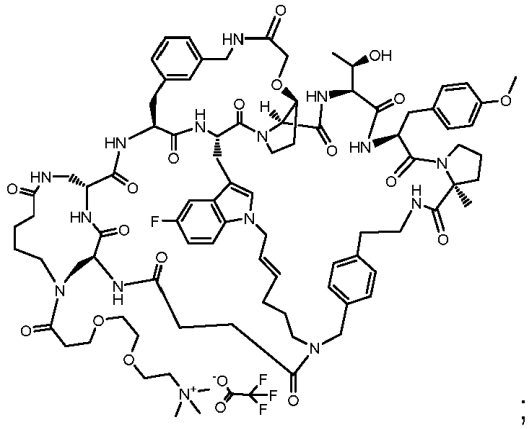
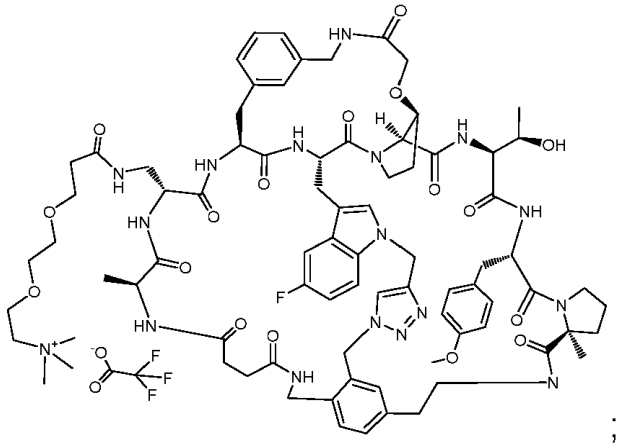
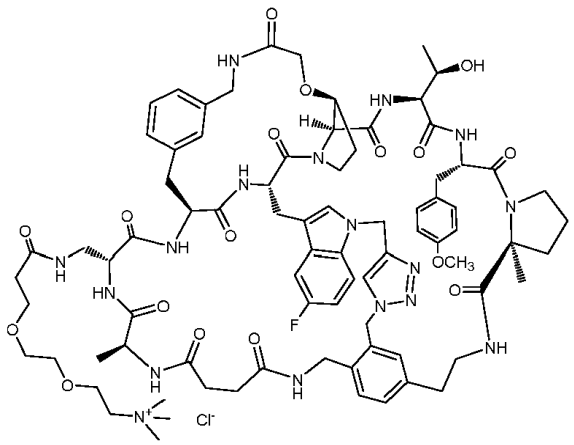
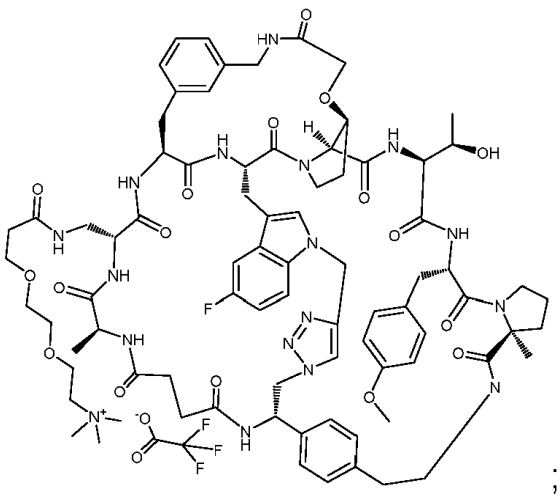
13. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra parinktas iš grupės, kurią sudaro:

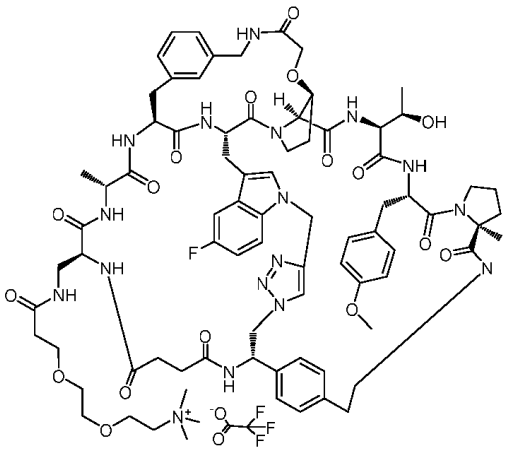
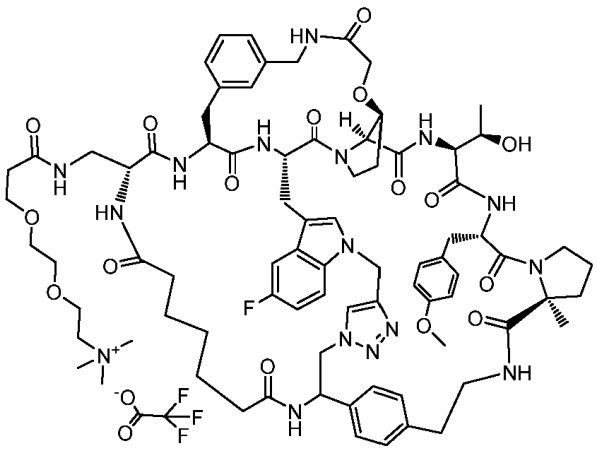
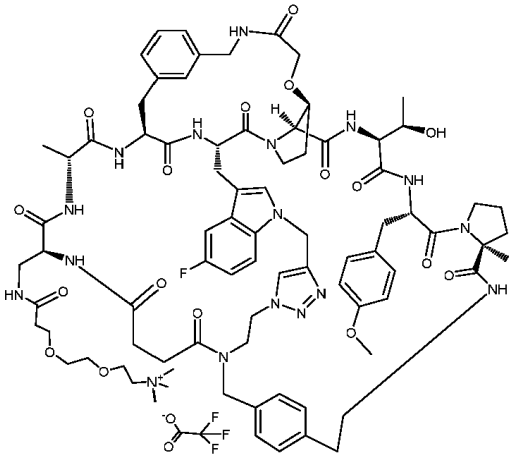
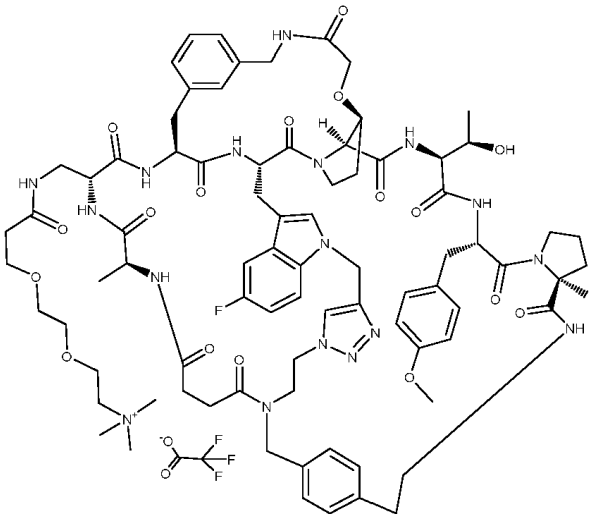
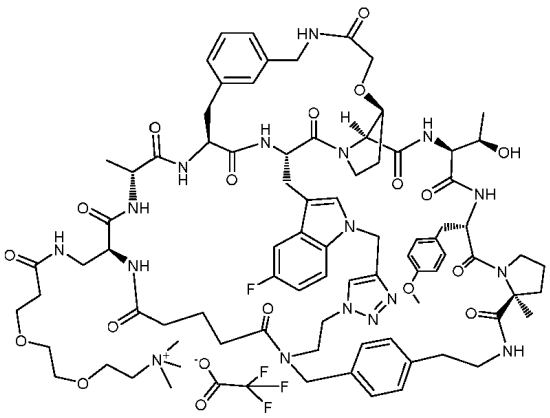
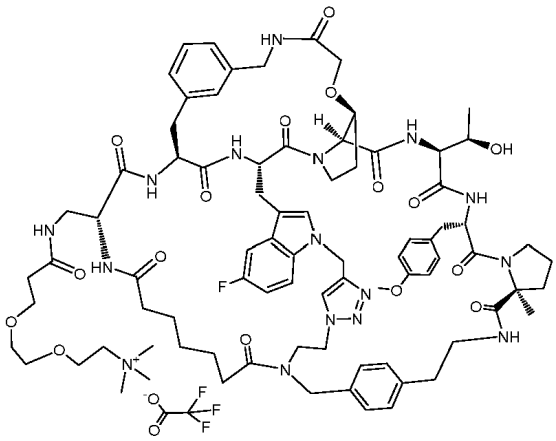
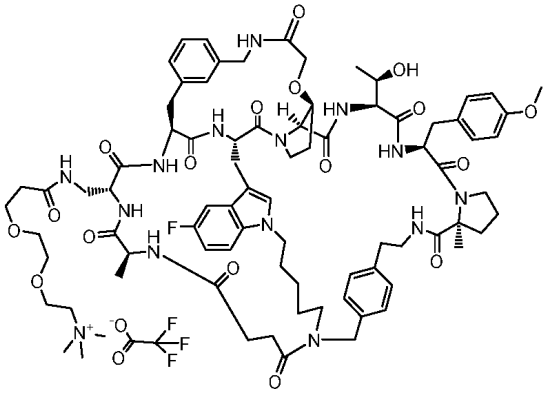
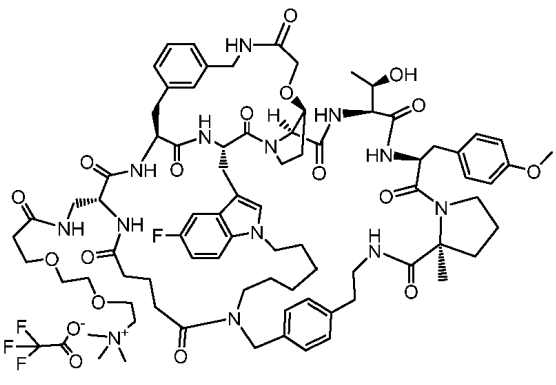


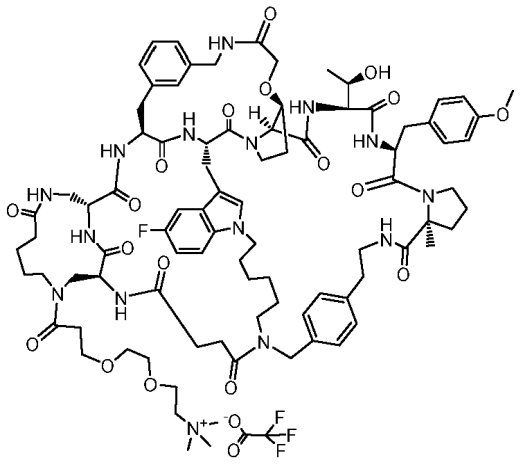
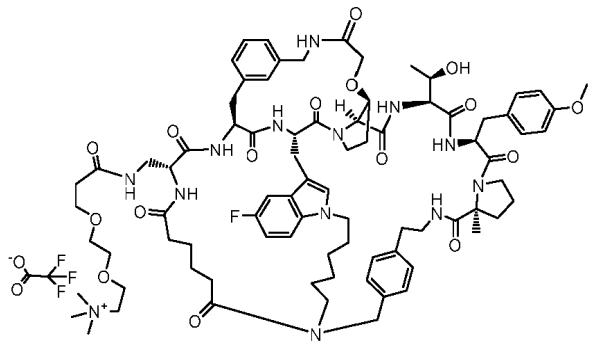
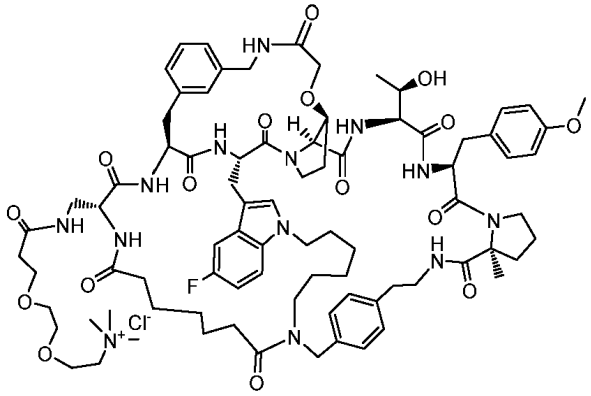
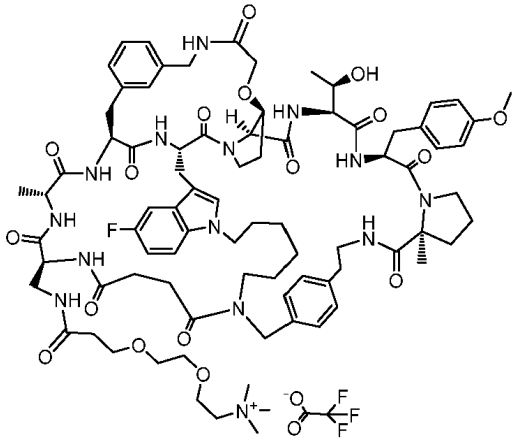
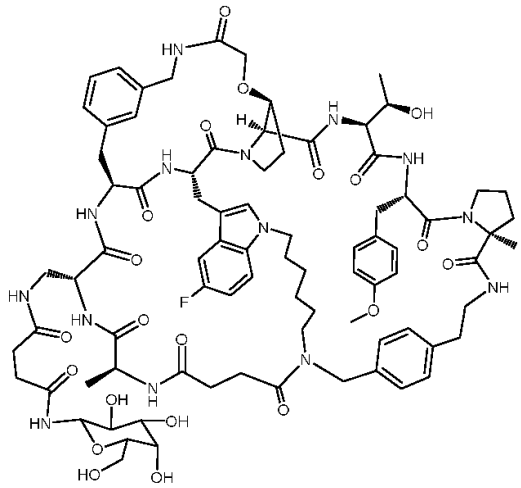
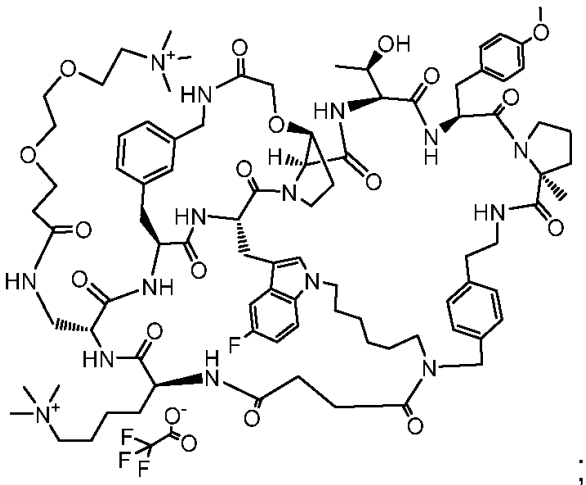
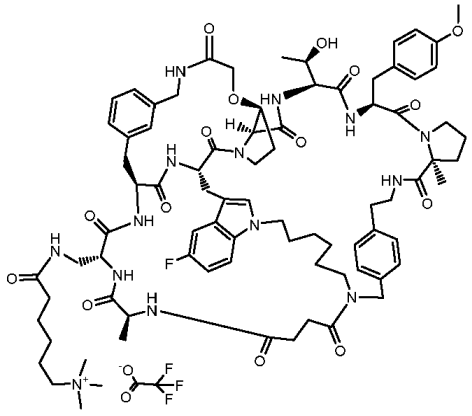
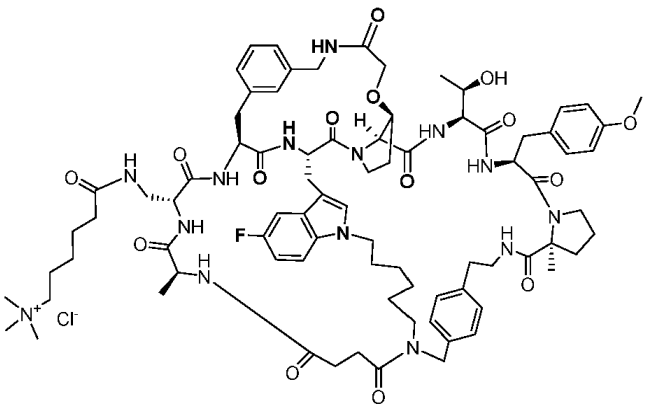
;

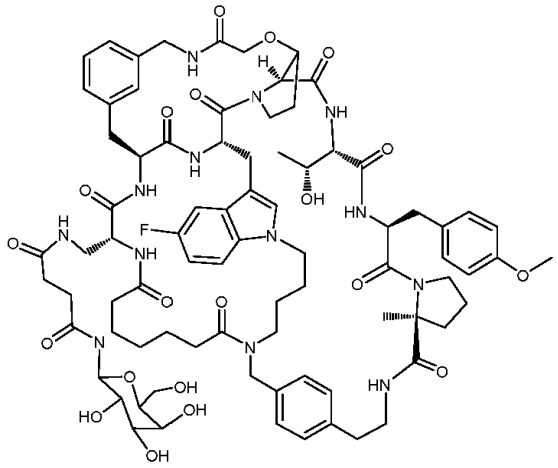
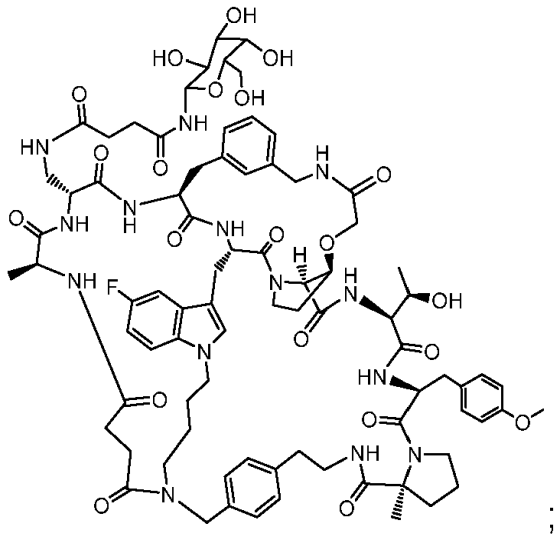
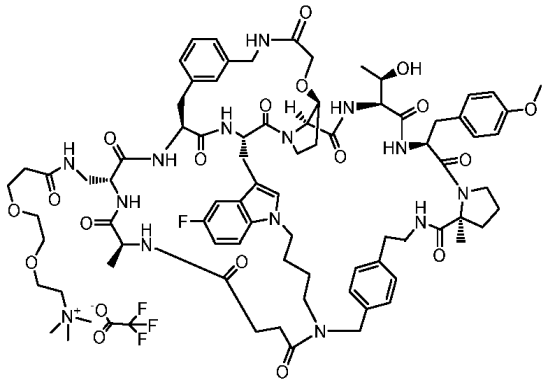
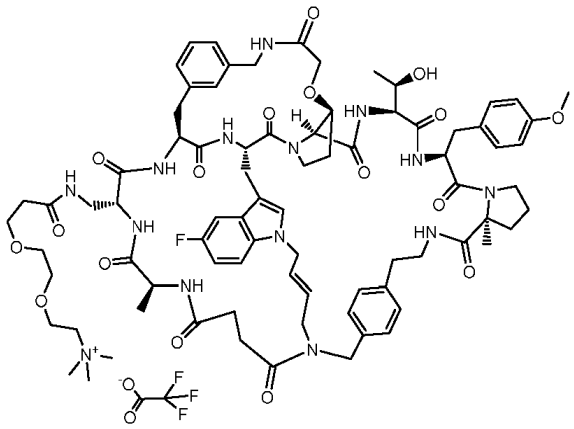
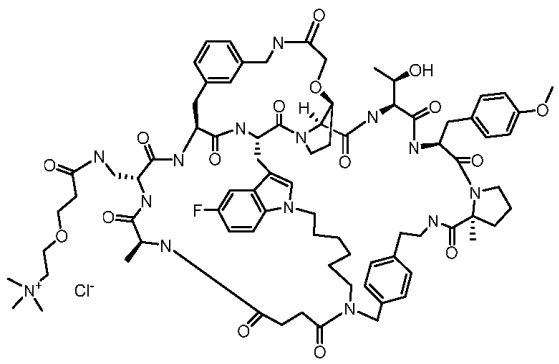
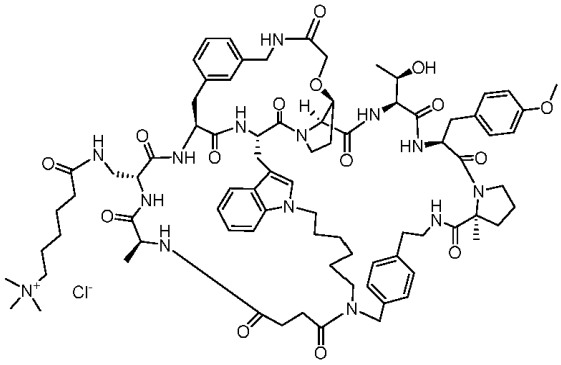
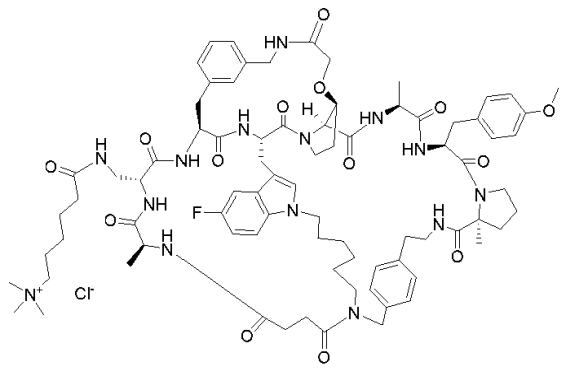
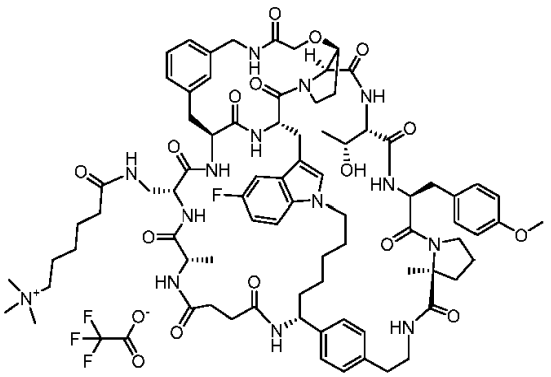


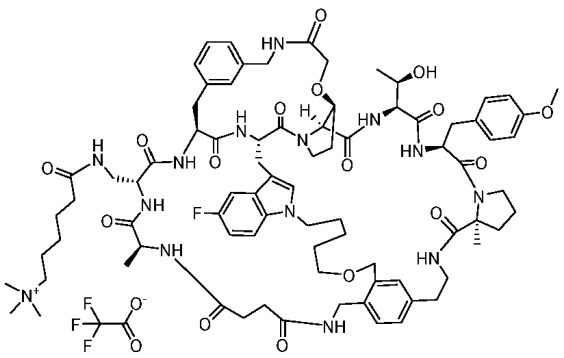
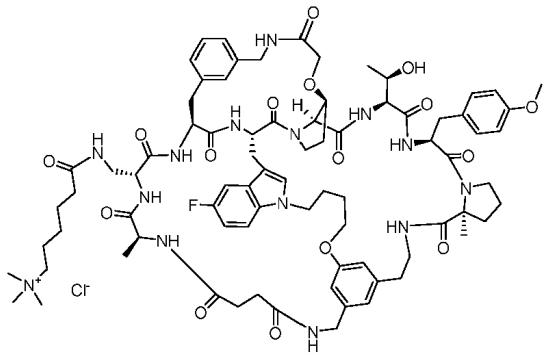
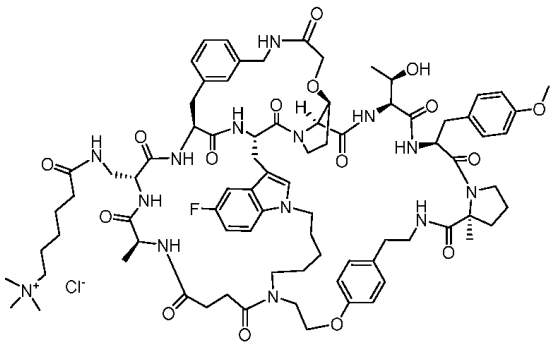
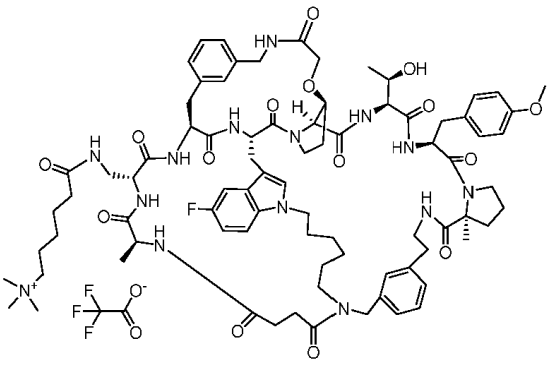
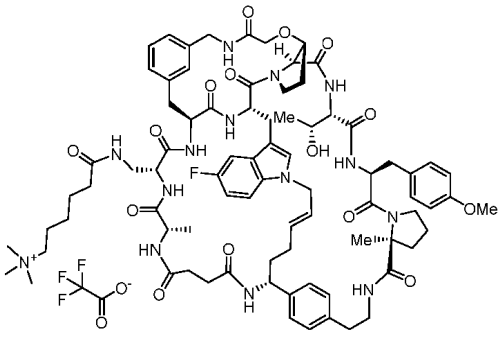
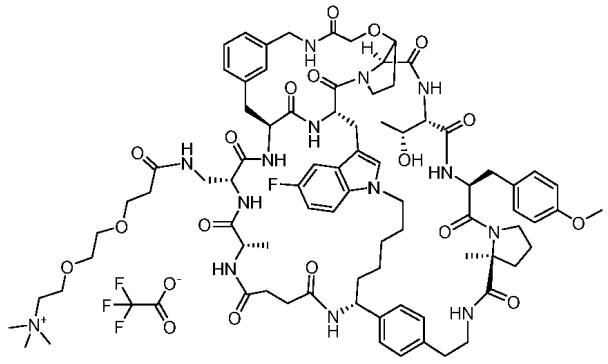
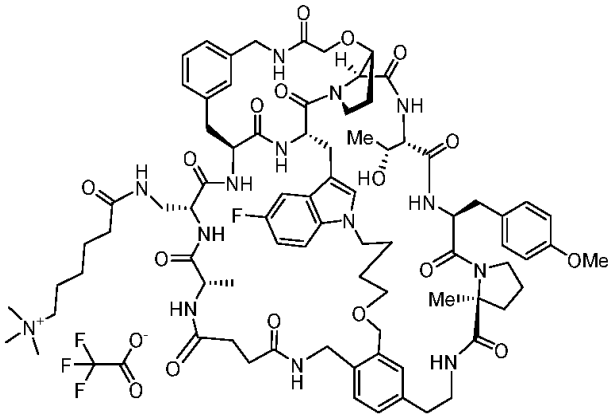
;

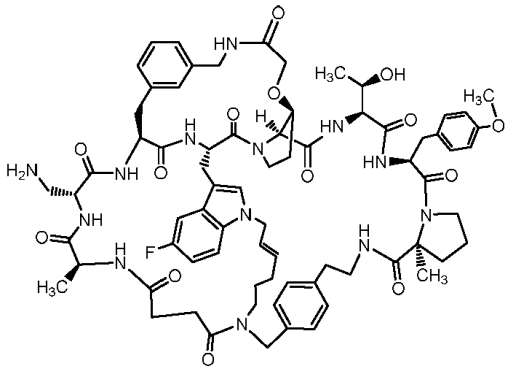
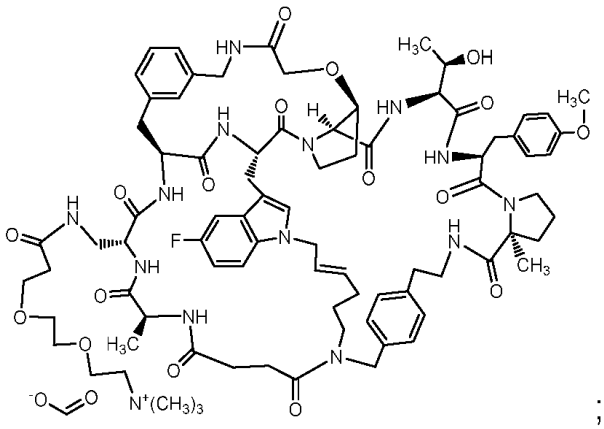

;

;

;

;

;

;

;

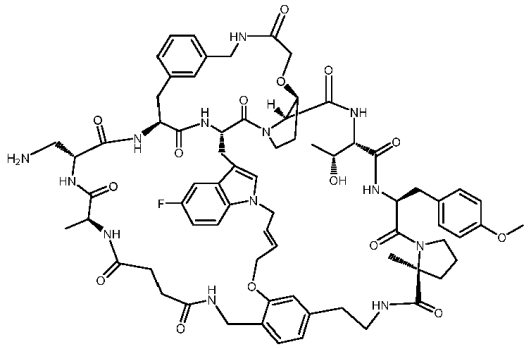
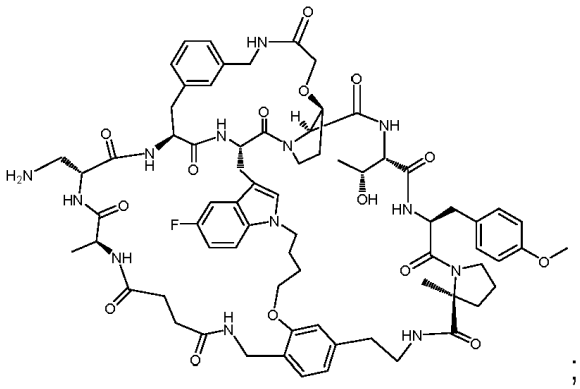

;

;

;

;

;

;

;

;

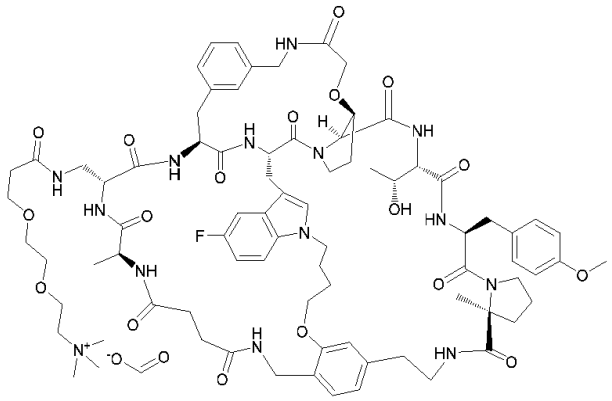

;

;

;

;

;

;

;

;

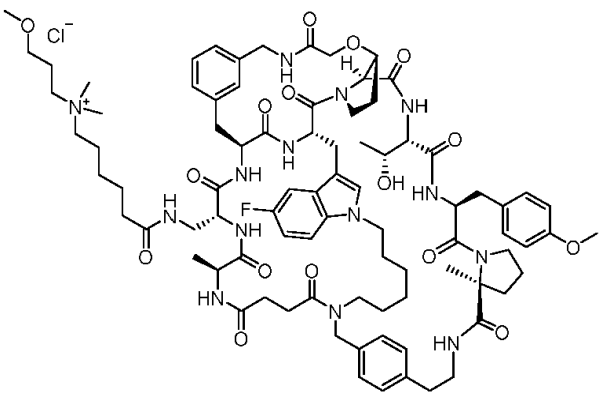

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

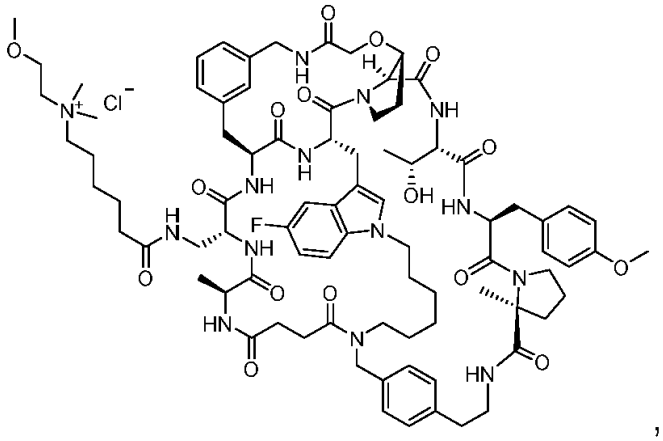

;

;


;

;


;

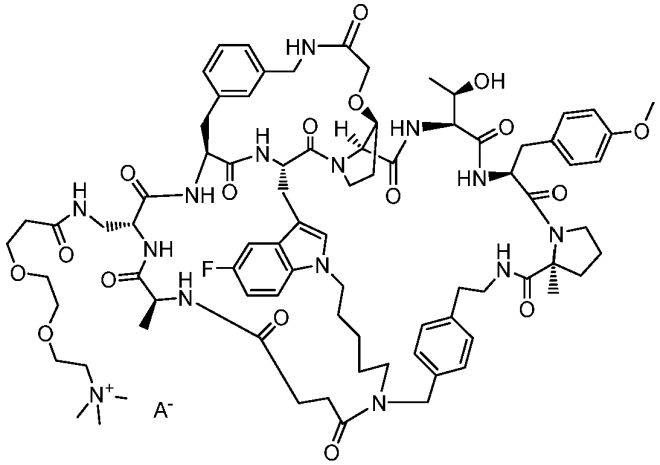

;

ir



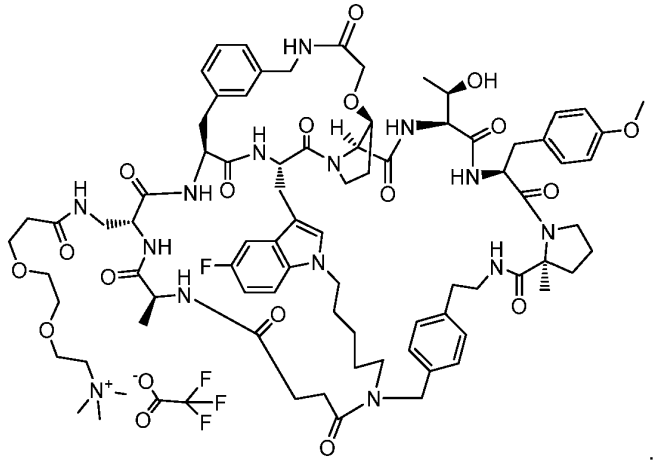
arba bet kokia farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

14. Junginys pagal 1 punktą, kurio struktūra yra:

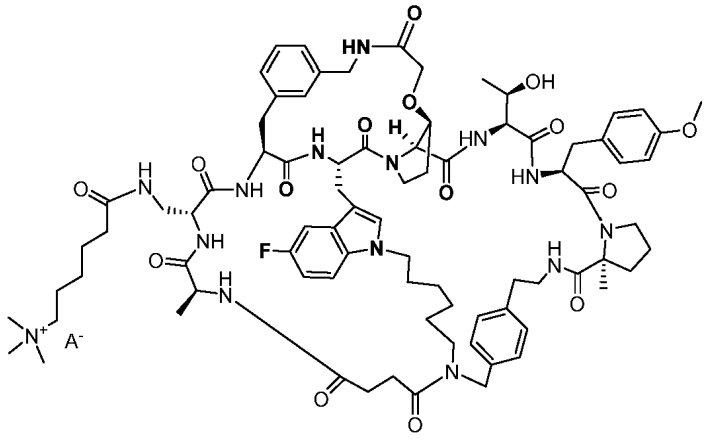


kur A- farmaciniu požiūriu priimtinas anijonas.

15. Junginys pagal 14 punktą, kur junginys yra:

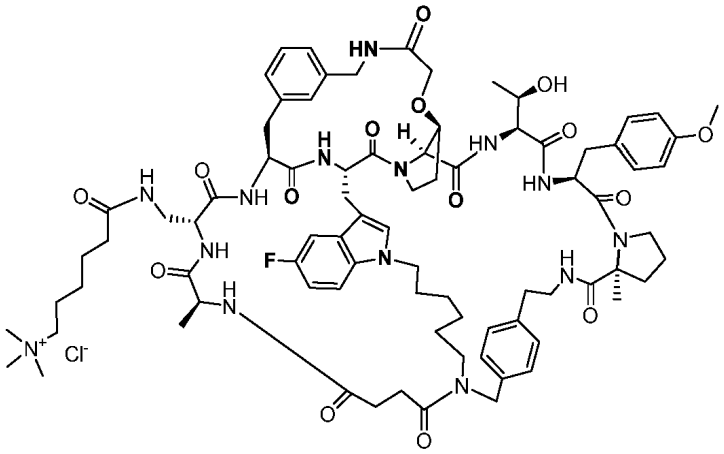


16. Junginys pagal 1 punktą, kurio struktūra yra:

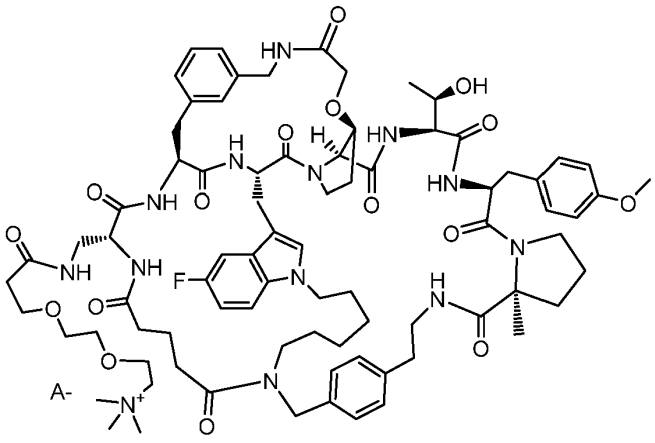


kur A- farmaciniu požiūriu priimtinas anijonas.

17. Junginys pagal 16 punktą, kur junginys yra:

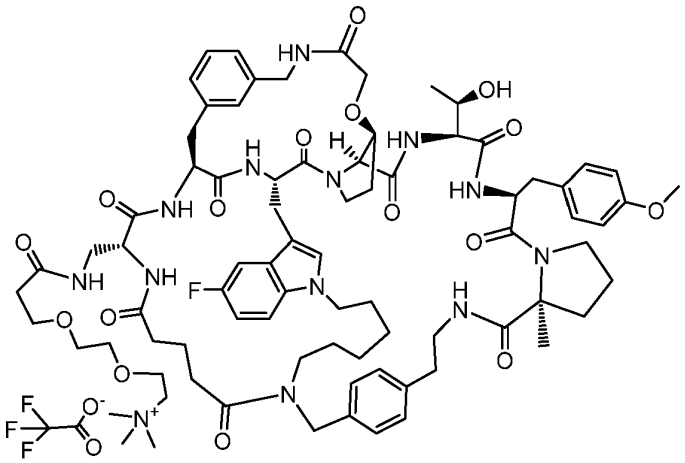


18. Junginys pagal 1 punktą, kurio struktūra yra:



kur A- farmaciniu požiūriu priimtinas anijonas.

19. Junginys pagal 18 punktą, kur junginys yra:



20. Kompozicija, apimanti bent vieną junginį pagal bet kurį iš 1–19 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską ir bent vieną farmaciniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą.

21. Junginys pagal bet kurį iš 1–19 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, arba kompozicija pagal 20 punktą, skirti naudoti gydant hipercholesterolemiją.

---

(51) Int. Cl. ***C07K 14/78*** (2006.01)
C12N 15/12 (2006.01)
C12N 15/70 (2006.01)
A61K 38/39 (2006.01)
A61K 8/65 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61L 27/24 (2006.01)
A61L 31/04 (2006.01)

(11) **4053160**
(13) T
(96) 20881368.3
(96) 2020-10-26
(97) 2022-09-07
(97) 2025-09-10
(86) PCT/CN2020/123600
(86) 2020-10-26
(87) WO 2021/083072
(87) 2021-05-06
(30) 201911051106, 2019-10-31, CN
(72) ZHU, Yun, CN
(73) Shanxi Jinbo Bio-Pharmaceutical Co., Ltd., Shanxi 030032, CN
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Žmogaus kolageno 17 tipo polipeptidas, jo gamybos būdas ir panaudojimas
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.
(57) 1. Polipeptidas, pasižymintis ląstelių adhezijos aktyvumu, kur
(i) polipeptidas susideda iš aminorūgščių sekos, pasirinktos iš grupės, kurią sudaro:
a. SEQ ID Nr. 3,
b. SEQ ID Nr. 3, kur 1, 2, 3, 4 arba 5 aminorūgščių liekanos yra pakeistos, pridėtos arba įterptos, pašalintos, ir
c. aminorūgščių seka, kuri yra mažiausiai 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 % arba 97 % tapati sekai SEQ ID Nr. 3;
(ii) polipeptidas apima arba susideda iš aminorūgščių sekos, pasirinktos iš grupės, kurią sudaro:
a. SEQ ID Nr. 4,
b. SEQ ID Nr. 4, kur 1, 2, 3, 4 arba 5 aminorūgščių liekanos yra pakeistos, pridėtos arba įterptos, pašalintos ir
c. aminorūgščių seka, kuri yra mažiausiai 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 % arba 97 % tapati sekai SEQ ID Nr. 4; arba

(iii) polipeptidas apima arba susideda iš aminorūgščių sekos, pasirinktos iš grupės, kurią sudaro:
a. SEQ ID Nr. 6,
b. SEQ ID Nr. 6, kur 1, 2, 3, 4 arba 5 aminorūgščių liekanos yra pakeistos, pridėtos, įterptos arba pašalintos, ir
c. aminorūgščių seka, kuri yra mažiausiai 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 % arba 97 % tapati sekai SEQ ID Nr. 6.

2. Polipeptidas pagal 1 punktą, kur
(i) polipeptidas susideda iš aminorūgščių sekos, pasirinktos iš grupės, kurią sudaro:
a. SEQ ID Nr. 3,
b. SEQ ID Nr. 3, kur 1, 2, 3, 4 arba 5 aminorūgščių liekanos yra pakeistos, pridėtos, įterptos arba pašalintos, ir
c. aminorūgščių seka, kuri yra mažiausiai 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 % arba 97 % tapati sekai SEQ ID Nr. 3;
(ii) polipeptidas susideda iš aminorūgščių sekos, pasirinktos iš grupės, kurią sudaro:
a. SEQ ID Nr. 4,
b. SEQ ID Nr. 4, kur 1, 2, 3, 4 arba 5 aminorūgščių liekanos yra pakeistos, pridėtos, įterptos arba pašalintos, ir
c. aminorūgščių seka, kuri yra mažiausiai 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 % arba 97 % tapati sekai SEQ ID Nr. 4; arba
(iii) polipeptidas susideda iš aminorūgščių sekos, pasirinktos iš grupės, kurią sudaro:
a. SEQ ID Nr. 6,
b. SEQ ID Nr. 6, kur 1, 2, 3, 4 arba 5 aminorūgščių liekanos yra pakeistos, pridėtos, įterptos arba pašalintos, ir
c. aminorūgščių seka, kuri yra mažiausiai 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 % arba 97 % tapati sekai SEQ ID Nr. 6.

3. Polipeptidas pagal 1 arba 2 punktą, kur polipeptidas susideda iš aminorūgščių sekos, pasirinktos iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 3, SEQ ID Nr. 4 ir SEQ ID Nr. 6.

4. Polinukleotidas, koduojantis polipeptidą pagal bet kurį vieną iš 1–3 punktų, pageidautina polinukleotidas apima arba susideda iš aminorūgščių sekos, pateiktos kaip SEQ ID Nr. 5, SEQ ID Nr. 7 arba SEQ ID Nr. 8.

5. Raiškos vektorius, apimantis polinukleotidą pagal 4 punktą.

6. Ląstelė šeimininkė, apimanti raiškos vektorių pagal 5 punktą arba ekspresuojanti polipeptidą pagal bet kurį vieną iš 1–3 punktų, kur ląstelė šeimininkė pageidautina yra *E. coli* ląstelė.

7. Polipeptido pagal bet kurį vieną iš 1–3 punktų gamybos būdas, kuris apima
(1) ląstelės šeimininkės pagal 6 punktą kultivavimą gamybinėje terpėje;
(2) polipeptido pagal bet kurį vieną iš 1–3 punktų išskyrimą iš ląstelės šeimininkės.

8. Kompozicija, apimanti polipeptidą pagal bet kurį vieną iš 1–3 punktų arba polipeptidą, pagamintą būdu pagal 7 punktą.

9. Gaminys, apimantis polipeptidą pagal bet kurį vieną iš 1–3 punktų arba polipeptidą, pagamintą būdu pagal 7 punktą, arba kompoziciją pagal 8 punktą, kur gaminys yra farmacinė kompozicija, medicinos priemonė, audinių rekombinantinis produktas, kosmetikos priemonė arba medicininis produktas, pageidautina, kad farmacinė kompozicija būtų vietinio poveikio preparatas, pageidautina vietinio poveikio tepinėlio preparatas, pavyzdžiui toks, kaip vietinio poveikio gelis arba vietinio poveikio infiltracinis preparatas; kur pageidautina, kad vietinio poveikio gelis papildomai apimtų farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį, ir vietinio poveikio infiltracinis preparatas papildomai apimtų sterilų medicininį vatos gumuliuką.

10. Polipeptido pagal bet kurį vieną iš 1–3 punktų arba polipeptido, pagaminto būdu pagal 7 punktą, polinukleotido pagal 4 punktą, raiškos vektoriaus pagal 5 punktą, ląstelės šeimininkės pagal 6 punktą arba kompozicijos pagal 8 punktą panaudojimas gaminių, pageidautina medicinos priemonių, audinių rekombinantinių produktų, kosmetikos priemonių ir medicininių produktų gamyboje.

11. Polipeptidas pagal bet kurį vieną iš 1–3 punktų arba polipeptidas, pagamintas būdu pagal 7 punktą, skirtas panaudoti kaip vaistas.

12. Polipeptido pagal bet kurį vieną iš 1–3 punktų arba polipeptido, pagaminto būdu pagal 7 punktą panaudojimas kosmetikoje.

(51) Int. Cl. ***C07K 14/605*** (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 38/22 (2006.01)

(11) **4301770**

(13) T

(96) 22714958.0

(96) 2022-03-02

(97) 2024-01-10

(97) 2025-08-27

(86) PCT/US2022/018434

(86) 2022-03-02

(87) WO 2022/187305

(87) 2022-09-09

(30) 202163155894 P, 2021-03-03, US

(72) ABRAHAM, Milata Mary, US
BRIERE, Daniel Anthony, US
GUO, Lili, US
KEYSER, Samantha Grace Lyons, US
LEE, John, US
QU, Hongchang, US

(73) Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46285, US

(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, Ij „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT

(54) Ilgai veikiantys amilino receptoriaus agonistai ir jų panaudojimas
Apibrėžties punktai: 20, brėžiniai: 18.

(57) 1. Junginys, apimantis:
Xaa_1-C-Xaa_3-TATCAT- Xaa_{10}- Xaa_{11}-Xaa_{12}-AE-Xaa_{15}-LVRSS-Xaa_{21}-Xaa_{22}-FGP-Xaa_{26}-LPPTEVGSNTY (SEQ ID Nr. 14),
kur
Xaa_1 yra K arba γE;
Xaa_3 yra E, N arba G;
Xaa_{10} yra G arba Q;
Xaa_{11} yra Orn arba K;
Xaa_{12} yra L arba αMeL;
Xaa_{15} yra αMeF arba F;
Xaa_{21} yra N arba H;
Xaa_{22} yra NMeD, NMeN arba N; ir Xaa_{26} yra I arba K,
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

2. Junginys pagal 1 punktą, kur
Xaa_1 yra γE;
Xaa_3 yra N;
Xaa_{10} yra G;
Xaa_{11} yra Orn;
Xaa_{12} yra L;
Xaa_{15} yra αMeF;
Xaa_{21} yra N;
Xaa_{22} yra NMeN; ir
Xaa_{26} yra K (SEQ ID Nr. 22),
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

3. Junginys pagal 1 punktą, kur
Xaa_1 yra γE;
Xaa_3 yra N;
Xaa_{10} yra G;
Xaa_{11} yra Orn;
Xaa_{12} yra L;
Xaa_{15} yra αMeF;
Xaa_{21} yra N;
Xaa_{22} yra NMeD; ir

Xaa_{26} yra K (SEQ ID Nr. 23),
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

4. Junginys pagal 2 arba 3 punktą, kur lizinas Xaa_{26} padėtyje yra prisijungęs prie riebalų rūgšties linkerio fragmento, atitikdamas formulę: $(\gamma E)_2$-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H.

5. Junginys pagal 1 punktą, kur
Xaa_1 yra K;
Xaa_3 yra E;
Xaa_{10} yra G;
Xaa_{11} yra Orn;
Xaa_{12} yra L;
Xaa_{15} yra αMeF;
Xaa_{21} yra N;
Xaa_{22} yra NMeD; ir
Xaa_{26} yra I (SEQ ID Nr. 24),
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

6. Junginys pagal 1 punktą, kur
Xaa_1 yra K;
Xaa_3 yra E;
Xaa_{10} yra G;
Xaa_{11} yra Orn;
Xaa_{12} yra αMeL;
Xaa_{15} yra F;
Xaa_{21} yra H;
Xaa_{22} yra N; ir
Xaa_{26} yra I (SEQ ID Nr. 25),
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

7. Junginys pagal 5 arba 6 punktą, kur lizinas Xaa_1 padėtyje yra prisijungęs prie riebalų rūgšties linkerio fragmento, atitikdamas formulę $(\gamma E)_2$-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H.

8. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur tarp cisteinų 2 ir 7 padėtyse yra tioacetalio tiltelis.

9. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 1, SEQ ID Nr. 2, SEQ ID Nr. 3, SEQ ID Nr. 4, SEQ ID Nr. 5, SEQ ID Nr. 6, SEQ ID Nr. 7, SEQ ID Nr. 8, SEQ ID Nr. 9, SEQ ID Nr. 10, SEQ ID Nr. 11, SEQ ID Nr. 12 ir SEQ ID Nr. 13, arba jo farmacinė druska.

10. Junginys, sudarytas iš SEQ ID Nr. 2, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

11. Junginys, sudarytas iš SEQ ID Nr. 4, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

12. Junginys, sudarytas iš SEQ ID Nr. 6, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

13. Junginys, sudarytas iš SEQ ID Nr. 8, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

14. Junginys, apimantis SEQ ID Nr. 2, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

15. Junginys, apimantis SEQ ID Nr. 4, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

16. Junginys, apimantis SEQ ID Nr. 6, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

17. Junginys, apimantis SEQ ID Nr. 8, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

18. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį iš 1–17 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską ir vieną arba daugiau farmaciniu požiūriu priimtinų nešiklių, skiediklių arba ekscipientų.

19. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1–17 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti naudoti terapijoje.

20. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1–17 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti naudoti būsenos, pasirinktos iš grupės, kurią sudaro 2 tipo cukrinis diabetas, nutukimas, dislipidemija ir NASH, gydymui.

(51) Int. Cl. ***C07K 16/18*** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61B 5/055 (2006.01)

(11) **3525583**

(13) T

(96) 17859451.1

(96) 2017-10-12

(97) 2019-08-21

(97) 2025-07-23

(86) PCT/US2017/056349

(86) 2017-10-12

(87) WO 2018/071676

(87) 2018-04-19

(30) 201662407390 P, 2016-10-12, US

(72) PANICKER, Sandip, US
PARRY, Graham, US
STAGLIANO, Nancy, E., US

(73) Bioverativ USA Inc., Waltham, MA 02451, US

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

(54) Anti-C1S antikūnai ir jų naudojimo būdai
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Antikūnas, apimantis sunkiąją grandinę ir lengvąją grandinę, kur sunkioji grandinė apima sunkiosios grandinės kintamą (VH) sritį ir sunkiosios grandinės pastoviąją sritį, ir lengvoji grandinė apima lengvosios grandinės kintamą (VL) sritį;
kur VL sritis apima VL komplementarumą lemiančią sritį (CDR) 1, VL CDR2 ir VL CDR3, ir kur VH sritis apima VH CDR1, VH CDR2 ir VH CDR3;
kur VL CDR1 apima SEQ ID Nr. 1;
kur VL CDR2 apima SEQ ID Nr. 2;
kur VL CDR3 apima SEQ ID Nr. 3;
kur VH CDR1 apima SEQ ID Nr. 4;
kur VH CDR2 apima SEQ ID Nr. 5;
kur VH CDR3 apima SEQ ID Nr. 6;
kur sunkiosios grandinės pastovioji sritis apima seką, kuri yra bent 95 % identiška sekai SEQ ID Nr. 28, kur sunkiosios grandinės pastoviosios srities, atitinkančios SEQ ID Nr. 28, 308 aminorūgšties liekana yra Leu, ir sunkiosios grandinės pastoviosios srities, atitinkančios SEQ ID Nr. 28, 314 aminorūgšties liekana yra Ser;
kur antikūnas specifiškai suriša aktyvuotą C1s ir pasižymi ilgesniu gyvavimo pusperiodžiu, palyginti su panašiais anti-C1s antikūnais, turinčiais laukinio tipo Fc sritį pagal SEQ ID Nr. 52 arba Fc sritį pagal SEQ ID Nr. 53.

2. Antikūnas pagal 1 punktą, kur 108 aminorūgšties liekana sunkiosios grandinės pastoviosios srities, atitinkančios SEQ ID Nr. 28, yra Pro ir (arba) kur sunkiosios grandinės pastoviosios srities, atitinkančios SEQ ID Nr. 28, 115 aminorūgšties liekana yra Glu.

3. Antikūnas pagal 1 arba 2 punktą, kur sunkiosios grandinės pastovioji sritis apima SEQ ID Nr. 28.

4. Antikūnas pagal bet kurį iš 1–3 punktų, kur VL sritis apima aminorūgščių seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 20, 22 ir 24, ir (arba) kur VH sritis apima aminorūgščių seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 10, 12, 14, 16 ir 18.

5. Antikūnas pagal bet kurį iš 1–4 punktų, kur:
(a) VH sritis apima SEQ ID Nr. 10, ir VL sritis apima SEQ ID Nr. 20;
(b) VH sritis apima SEQ ID Nr. 10, ir VL sritis apima SEQ ID Nr. 22;
(c) VH sritis apima SEQ ID Nr. 10, ir VL sritis apima SEQ ID Nr. 24;
(d) VH sritis apima SEQ ID Nr. 12, ir VL sritis apima SEQ ID Nr. 20;
(e) VH sritis apima SEQ ID Nr. 12, ir VL sritis apima SEQ ID Nr. 22;
(f) VH sritis apima SEQ ID Nr. 12, ir VL sritis apima SEQ ID Nr. 24;
(g) VH sritis apima SEQ ID Nr. 14, ir VL sritis apima SEQ ID Nr. 20;
(h) VH sritis apima SEQ ID Nr. 14, ir VL sritis apima SEQ ID Nr. 22;
(i) VH sritis apima SEQ ID Nr. 14, ir VL sritis apima SEQ ID Nr. 24;
(j) VH sritis apima SEQ ID Nr. 16, ir VL sritis apima SEQ ID Nr. 20;
(j) VH sritis apima SEQ ID Nr. 16, ir VL sritis apima SEQ ID Nr. 22;
(k) VH sritis apima SEQ ID Nr. 16, ir VL sritis apima SEQ ID Nr. 24;

(l) VH sritis apima SEQ ID Nr. 18, ir VL sritis apima SEQ ID Nr. 20;
(m) VH sritis apima SEQ ID Nr. 18, ir VL sritis apima SEQ ID Nr. 22; arba
(n) VH sritis apima SEQ ID Nr. 18, ir VL sritis apima SEQ ID Nr. 24.

6. Antikūnas pagal bet kurį iš 1–5 punktų, kur VH sritis apima SEQ ID Nr. 14, ir VL sritis apima SEQ ID Nr. 22.

7. Antikūnas pagal bet kurį iš 1–6 punktų, kur lengvoji grandinė papildomai apima lengvosios grandinės pastoviąją sritį, kur, pageidautina, lengvosios grandinės pastovioji sritis apima SEQ ID Nr. 45.

8. Antikūnas pagal bet kurį iš 1–7 punktų, kur sunkioji grandinė apima SEQ ID Nr. 29, ir (arba) kur lengvoji grandinė apima SEQ ID Nr. 30.

9. Antikūnas pagal bet kurį iš 1–8 punktų, kuris yra bispecifinis antikūnas arba daugiaspecifinis antikūnas.

10. Imunokonjugatas, apimantis antikūną pagal bet kurį iš 1–9 punktų.

11. Nukleorūgštis arba nukleorūgščių rinkinys, koduojantis antikūną pagal bet kurį iš 1–9 punktų.

12. Vektorius arba vektorių rinkinys, apimantis nukleorūgštį arba nukleorūgščių rinkinį pagal 11 punktą.

13. Ląstelė šeimininkė, apimanti nukleorūgštį arba nukleorūgščių rinkinį pagal 11 punktą, arba vektorių arba vektorių rinkinį pagal 12 punktą.

14. Farmacinė kompozicija, apimanti antikūną pagal bet kurį iš 1–9 punktų, imunokonjugatą pagal 10 punktą, nukleorūgštį arba nukleorūgščių rinkinį pagal 11 punktą, vektorių arba vektorių rinkinį pagal 12 punktą, arba ląstelę šeimininkę pagal 13 punktą, ir farmaciniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą.

15. Antikūnas pagal bet kurį iš 1–9 punktų, imunokonjugatas pagal 10 punktą, nukleorūgštis arba nukleorūgščių rinkinys pagal 11 punktą, vektorius arba vektorių rinkinys pagal 12 punktą, arba ląstelė šeimininkė pagal 13 punktą, arba farmacinė kompozicija pagal 14 punktą, skirti naudoti gydant subjekto, kuriam to reikia, komplemento nulemtą ligą arba sutrikimą, arba slopinant komplemento aktyvinimo kelią.

---

(51) Int. Cl. ***C07K 16/18*** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(11) **3841120**

(13) T

(96) 19756180.6

(96) 2019-08-20

(97) 2021-06-30

(97) 2025-09-24

(86) PCT/EP2019/072302

(86) 2019-08-20

(87) WO 2020/038963

(87) 2020-02-27

(30) 201813597, 2018-08-21, GB
201900983, 2019-01-24, GB

(72) RAATS, Jozef Maria Hendrik, NL
CHIRIVI, Renato Gerardus Silvano, NL
VAN ROSMALEN, Johannes Wilhelmus Gerardus, NL

(73) Citryll B.V., 5349 AB Oss, NL

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

(54) Antikūnai, surišantys citrulinuotą histoną 2A ir (arba) 4
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Antikūnas arba jo surišantis fragmentas, kuris specifiškai rišasi prie citrulininto epitopo ant deiminuoto žmogaus histono 2A ir (arba) histono 4, kur antikūnas arba jo surišantis fragmentas apima:
a) VL CDR 1 iš SEQ ID Nr. 9 (QSLLDADGKTY); ir
b) VH CDR 1 iš SEQ ID Nr. 1 (GYTFTNYG), VH CDR 2 iš SEQ ID Nr. 2 (INTYSGEA), VH CDR 3 iš SEQ ID Nr. 3 (LRGYTYQS FDEGGDY), VL CDR 2 iš SEQ ID Nr. 4 (LVS) ir VL CDR 3 iš SEQ ID Nr. 5 (WQGTHFPYT).

2. Antikūnas arba jo surišantis fragmentas pagal 1 punktą, kur antikūnas arba jo surišantis fragmentas apima:
a) VL CDR1 pagal SEQ ID Nr. 9;

b) VL CDR2 pagal SEQ ID Nr. 4 ir VL CDR3 pagal SEQ ID Nr. 5; ir
c) sunkiosios grandinės kintamo domeno aminorūgščių seką pagal SEQ ID Nr. 11 arba SEQ ID Nr. 12.

3. Antikūnas arba jo surišantis fragmentas pagal 1 arba 2 punktą, kur antikūnas arba jo surišantis fragmentas apima:
a) sunkiosios grandinės kintamo domeno aminorūgščių seką, nurodytą kaip SEQ ID Nr. 11, ir lengvosios grandinės kintamo domeno aminorūgščių seką, nurodytą kaip SEQ ID Nr. 16; arba
b) sunkiosios grandinės kintamo domeno aminorūgščių seką, nurodytą kaip SEQ ID Nr. 12, ir lengvosios grandinės kintamo domeno aminorūgščių seką, nurodytą kaip SEQ ID Nr. 16.

4. Antikūnas arba jo surišantis fragmentas pagal bet kurį iš 1–3 punktų, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro rekombinantiniai antikūnai, vienos grandinės antikūnai, vienos grandinės kintami fragmentai (scFv), kintami fragmentai (Fv), antigenus surišančių sričių fragmentas (Fab), diakūnai ir triakūnai.

5. Antikūnas arba jo surišantis fragmentas pagal bet kurį iš 1–4 punktų, kuris yra viso ilgio antikūnas, neprivalomai apimantis Fc sritį, pasirinktą iš IgG1, IgG2, IgG3 arba IgG4 srities.

6. Antikūnas arba jo surišantis fragmentas pagal bet kurį iš 1–5 punktų, apimantis sunkiosios grandinės pastoviąją sritį, apimančią SEQ ID Nr. 23 arba SEQ ID Nr. 56, ir (arba) lengvosios grandinės pastoviąją sritį, apimančią SEQ ID Nr. 24.

7. Antikūnas arba jo surišantis fragmentas pagal 6 punktą, kur antikūnas apima sunkiosios grandinės kintamo domeno aminorūgščių seką pagal SEQ ID Nr. 11, lengvosios grandinės kintamo domeno aminorūgščių seką pagal SEQ ID Nr. 16, sunkiosios grandinės pastoviosios srities aminorūgščių seką pagal SEQ ID Nr. 23 arba SEQ ID Nr. 56 ir lengvosios grandinės pastoviosios srities aminorūgščių seką pagal SEQ ID Nr. 24.

8. Antikūnas arba jo surišantis fragmentas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, konjuguotas su papildoma dalimi.

9. Polinukleotidas, koduojantis antikūną arba jo surišantį fragmentą pagal bet kurį iš 1–7 punktų, klonavimo arba ekspresijos vektorius, apimantis minėtą polinukleotidą, arba ląstelė šeimininkė, apimanti minėtą klonavimo arba ekspresijos vektorių.

10. Gamybos būdas antikūno arba jo surišančio fragmento, kuris specifiškai rišasi prie citrulininto epitopo ant deiminuoto žmogaus histono 2A ir (arba) histono 4, apimantis ląstelės šeimininkės pagal 9 punktą kultivavimą ir antikūno arba jo surišančio fragmento išskyrimą iš minėtos ląstelės.

11. Farmacinė kompozicija, apimanti antikūną arba jo surišantį fragmentą pagal bet kurį iš 1–8 punktų ir bent vieną farmaciškai priimtiną skiediklį arba nešiklį, ir, pasirinktinai, papildomai apimanti kitą veikliąją sudedamąją dalį.

12. Antikūnas arba jo surišantis fragmentas pagal bet kurį iš 1–8 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 11 punktą, skirti naudoti terapijoje.

13. Antikūnas arba jo surišantis fragmentas pagal bet kurį iš 1–8 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 11 punktą, skirti naudoti taikant su NET susijusios patologijos gydymo arba užkardymoprofilaktikos būdą.

14. Antikūnas, surišantis fragmentas arba farmacinė kompozicija, skirti naudoti pagal 13 punktą, kur su NET susijusi patologija yra sisteminė raudonoji vilkligė (SLE), vilkligė, sepsis, vaskulitas, uždegiminis artritas, reumatoidinis artritas ir osteoartritas, psoriazė, Alzheimerio liga, autoimuninis hepatitas, jaunatvinis idiopatinis artritas, Sjogreno liga, antifosfolipidinis sindromas, Bechčeto liga, spondilitas, spondiloartropatija, dauginė sisteminė atrofija, Parkinsono liga, Levi kūnelių demencija, astma, alerginė dėl rinovirusų paūmėjusi astma, alerginė astma, cistinė fibrozė, fibrozė ir idiopatinė plaučių fibrozė, sausų akių liga, uveitas, negranuliomatozinis uveitas, granuliomatozinis uveitas, dermatitas, atopinis dermatitas, LOPL, bronchitas arba kita su NET susijusi patologija, tokia kaip žaizdų gijimas sergant cukriniu diabetu, vėžys, vėžio metastazės ir transplantuoto organo sveikata *in vivo* arba *ex vivo* sąlygomis.

15. Antikūnas, surišantis fragmentas arba farmacinė kompozicija, skirti naudoti pagal bet kurį iš 12 – 14 punktų, kur antikūnas, jo surišantis fragmentas arba farmacinė kompozicija yra sukomponuoti vartojimui parenterinio įvedimo būdu, tokiu kaip į veną, po oda, į akį, į raumenis, į odą, į pilvaplėvės ertmę, į stuburą arba kaip injekcija ar infuzija; arba kitu įvedimo būdu, tokiu kaip į tiesiąją žarną, per burną, į akį, vietiškai, į epidermį, per gleivinę, lokaliai, aplink naviką, šalia naviko, į naviką, į navikų rezekcijos pakraštį, į pažeistą audinį, aplink pažeistą audinį, infuzija į ertmę, intravezikulinis įvedimas arba inhaliacija.

(51) Int. Cl. ***C08G 18/76*** (2006.01)
C08G 18/18 (2006.01)
C08G 18/65 (2006.01)

(11) **3303440**

(13) T

(96) 16729162.4

(96) 2016-06-01

(97) 2018-04-11

(97) 2025-08-06

(86) PCT/US2016/035286

(86) 2016-06-01

(87) WO 2016/196643

(87) 2016-12-08

(30) 201562169046 P, 2015-06-01, US

(72) BURDENIUC, Juan Jesus, US
PANITZSCH, Torsten, DE
XI, Kai, US
KELLER, Renee Jo, US

(73) Evonik Operations GmbH, 45128 Essen, DE

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

(54) Reaktyvūs amino katalizatoriai poliuretano pritaikymams
Apibrėžties punktai: 5, brėžiniai: 0.

(57) 1. Katalizatoriaus kompozicija, apimanti bent vieną stingimo katalizatorių, pasirinktą iš grupės, kurią sudaro N,N'-bis[bis-N",N"-(3-dimetilaminopropil)-N"- (3-aminopropil)]karbamidas; N,N-bis(3-dimetilaminopropil)-N-(3-aminopropil)]karbamidas; N,N-bis(3-dimetilaminopropil)-N-[3-aminopropil-N',N'-bis(2-hidroksipropil)]aminas; N,N-bis(3-dimetilaminopropil)-N-[3-aminopropil-N'N'-bis[2-hidroksietil)aminas; N,N-bis(3-dimetilaminopropil)-N-[3-aminopropil-N'-(2-hidroksietil)]aminas; ir papildomai apimanti bent vieną porodario katalizatorių, kuris apima bent vieną narį, pasirinktą iš grupės, kurią sudaro N,N,N'-trimetil-N'-3-aminopropil- bis(aminoetil) eteris arba 2-[N-(dimetilaminoetoksietil)-N-metilamino]etanolis ir N,N,N'-trimetil-N'-3-aminopropil-bis(aminoetil) eteris.

2. Kompozicija, apimanti bent vieną poliolį ir bent vieną stingimo katalizatorių, parinktą iš grupės, kurią sudaro N,N'-bis[bis-N",N"-(3-dimetilaminopropil)-N"- (3-aminopropil)] karbamidas; N,N-bis(3-dimetilaminopropil)-N-(3-aminopropil)]karbamidas; N,N-bis(3-dimetilaminopropil)-N-[3-aminopropil-N',N'-bis(2-hidroksipropil)]aminas; N,N-bis(3-dimetilaminopropil)-N-[3-aminopropil-N',N'-bis(2-hidroksietil)]aminas; N,N-bis(3-dimetilaminopropil)-N-[3-aminopropil-N'-(2-hidroksietil)]aminas; ir papildomai apimanti bent vieną porodario katalizatorių, kuris apima bent vieną narį, parinktą iš grupės, kurią sudaro N,N,N'-trimetil-N'-3-aminopropil-bis(aminoetil)eteris arba 2-[N-(dimetilaminoetoksietil)-N-metilamino]etanolis ir N,N,N'-trimetil-N'-3-aminopropil-bis(aminoetil)eteris.

3. Poliuretano putplasčio gamybos būdas, apimantis bent vieno poliolio ir bent vieno izocianato kontaktavimą, dalyvaujant bent vienam stingimo katalizatoriui pagal 1 punktą ir bent vienam porodario katalizatoriui pagal 1 punktą.

4. Poliuretano putplasčio gamybos būdas, apimantis bent vieno poliolio, bent vieno stingimo katalizatoriaus pagal 1 punktą ir bent vieno pučiančiojo katalizatoriaus pagal 1 punktą sumaišymą ir gauto mišinio reakciją su bent vienu izocianatu.

5. Putplastis, pagamintas pagal 3 arba 4 punktą.

---

(51) Int. Cl. ***C09K 5/04*** (2006.01)
C07C 17/25 (2006.01)
C07C 21/18 (2006.01)

(11) **4400489**

(13) T

(96) 24177026.2

(96) 2021-02-05

(97) 2024-07-17

(97) 2025-09-24

(30) 202062971347 P, 2020-02-07, US

(72) Sun, Xuehui, US
Krause, Karl Robert, US

(73) The Chemours Company FC, LLC, Wilmington, Delaware 19801, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Kompozicijos, apimančios 2,3,3,3 tetrafluorpropeną, ir kompozicijų gamybos bei panaudojimo būdai
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.
(57) 1. Kompozicija, apimanti 1234yf, 134a, 1140 ir bent vieną iš 1234ze-E and 1234ze-Z.

2. Kompozicija pagal 1 punktą, apimanti iki 1 masės proc. ir pageidautina mažiau nei apie 0,5 masės proc. 134a; iki 100 ppmw ir pageidautina mažiau nei apie 60 ppmw 1140; ir iki 500 ppmw ir pageidautina mažiau nei apie 250 ppmw 1234ze.

3. Kompozicija pagal 1 arba 2 punktą, papildomai apimanti 1243zf, pageidautina iki 500 ppmw 1243zf, o labiau pageidautina mažiau nei apie 250 ppmw 1243zf.

4. Kompozicija pagal 1,2 arba 3 punktą, papildomai apimanti bent vieną papildomą junginį.

5. Kompozicija pagal 4 punktą, kur papildomas junginys apima bent vieną elementą, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš: (i) daugiau nei 0 ir iki 500 ppmw, pageidautina iki 250 ppmw, labiau pageidautina iki 25 ppmw vieno ar daugiau iš 1131a, 1233xf, 1224yd, 1225zc, HFP, 1122, 1122a, E-1131, Z-1131 ir 3,3,3-trifluorpropino, ir (ii) iki 1 % vieno ar daugiau iš 244bb, 244cc, 12, 245cb, 124, 142b, 254eb, 347 izomerų, įskaitant 347mpy, 347mef, ir jų derinių.

6. Kompozicija pagal 4 arba 5 punktą, kur papildomo junginio kiekis yra didesnis nei nulis ir mažesnis nei maždaug 250 ppmw vieno arba daugiau iš 1131a, 1233xf, 1224yd, HFP, 1122, 1122a, E-1131, Z-1131 ir 3,3,3-trifluorpropino, arba kur papildomo junginio kiekis yra didesnis nei nulis ir mažesnis nei maždaug 0,5 % vieno ar daugiau iš 244bb, 244cc, 12, 245cb, 124, 142b, 254eb, 347 izomerų, įskaitant 347mpy ir 347mef.

7. Kompozicija pagal 4 punktą, kur papildomas junginys apima bent vienas narį, pasirinktą iš grupės, kurią sudaro HFC-245cb, CFC-12, HFC-254eb, HCFC-1122, HCFC-124, HCFC-142b, HCFC-151a, HFC-152a, 3,3,3-trifluorpropinas, 1122a-Z ir jų deriniai.

8. Kompozicija pagal 4 punktą, kur papildomas junginys apima bent vieną elementą, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš HCFC-243db, HCFC-244db, HFC-245cb, HFC-245fa, HCFO-1233xf, HCFO-1233zd, HCFC-253fb, HCFC-234ab, HCFC-243fa, etileno, HFC-23, CFC-13, HFC-143a, HFC-152a, HFC-236fa, HCO-1130, HCO-1130a, HFO-1336, HCFC-133a, HCFC-254fb, HCFC-1131, HFC-1141, HCFO-1242zf, HCFO-1223xd, HCFC-233ab, HCFC-226ba ir HFC-227ca.

9. Kompozicija pagal bet kurį iš 4-8 punktų, kur kompozicija turi daugiau nei 0 ir mažiau nei maždaug 1 visos masės procentų bent vieno papildomo(ų) junginio(ų), pageidautina, daugiau nei 0 ir mažiau nei 0,5 labiau pageidautina, daugiau nei 0 ir mažiau nei 0,2 ir, labiausiai pageidautina, daugiau nei 0 ir mažiau nei 0,1 visos masės procentų bent vieno papildomo(ų) junginio(ų).

10. Kompozicija, pagal bet kurį iš 1–9 punktų, taip pat apimanti 0,001 masės % ir iki 1 masės % inhibitoriaus, kur inhibitorius yra pageidautina vienas ar daugiau terpenų, o dar labiau pageidautina d-limonenas.

11. Šaltnešio kompozicija, apimanti kompoziciją pagal bet kurį iš 1-10 punktų ir bent vieną lubrikantą.

12. Šilumos pernešimo būdas, apimantis kompozicijos pagal bet kurį iš 1- 11 punktų panaudojimą, kaip darbinio skysčio šilumos perdavimo sistemoje.

13. Būdas pagal 12 punktą, kur šilumos perdavimo sistema apima bent vieną narį, parinktą iš grupės, susidedančios iš oro kondicionierių, šaldiklių, šaldytuvų, šilumos siurblių, vandens aušintuvų, aušintuvų su panardintu garintuvu, tiesioginio išsiplėtimo aušintuvų, aušintuvų su kameromis, šilumos siurblių, mobilių šaldytuvų, mobilių oro kondicionavimo įrenginių ir jų derinių.

14. Talpa, apimanti dujinę ir skystą fazes kompozicijos pagal bet kurį iš 1-11 punktų, kur deguonies kiekis ir vandens koncentracija dujinėje ir skystoje fazėse svyruoja nuo maždaug 3 tūrio ppm iki mažiau nei maždaug 3000 tūrio ppm maždaug 25 °C temperatūroje.

---

(51) Int. Cl. ***C12N 15/82*** (2006.01)
C07K 14/415 (2006.01)
C12Q 1/68 (2018.01)
(11) **3282016**
(13) T
(96) 16183533.5

(96) 2016-08-10
(97) 2018-02-14
(97) 2025-08-20
(72) Törjék, Ottó, DE
Borchardt, Dietrich, DE
Mechelke, Wolfgang, DE
Lein, Jens Christoph, DE
Habekost, Sandra, DE
(73) KWS SAAT SE & Co. KGaA, 37574 Einbeck, DE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Rizomanijai atsparus genas
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 4.
(57) 1. Nukleino rūgšties molekulė, koduojanti polipeptidą, galintį sukelti atsparumą patogenui augale, kuriame polipeptidas yra ekspresuojamas, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad nukleino rūgšties molekulė apima nukleotidų seką, parinktą iš
(a) nukleotidų sekos, koduojančios polipeptidą su aminorūgščių seka, kuri yra bent 80 % identiška SEQ ID Nr. 2, kur nukleorūgšties molekulė apima vieną ar daugiau mutacijų, dėl kurių polipeptidas, kurį koduoja nukleorūgšties molekulė, turi aminorūgštį, kuri skiriasi nuo lizino (K) pozicijoje, atitinkančioje 307 poziciją etaloninėje aminorūgščių sekoje SEQ ID Nr. 2, ir (arba) pozicijoje, atitinkančioje 437 poziciją etaloninėje amino rūgščių sekoje SEQ ID Nr. 2, apima aminorūgštį, kuri skiriasi nuo glutamino (Q); ir
(b) nukleotidų sekos, kuri griežtomis sąlygomis hibridizuojasi su SEQ ID Nr. 1 komplementaria seka, kur nukleotidų seka turi vieną ar daugiau iš šių nukleotidų pakeitimų tose vietose, kurios atitinka etaloninės nukleotidų sekos SEQ ID Nr. 1 vietas: C vietoj A 919 pozicijoje; G vietoj A 1310 pozicijoje; A vietoj G 1697 pozicijoje; A vietoj C 2191 pozicijoje; ir (arba) T vietoj C 2491 pozicijoje; pageidautina, kur patogenas yra burokėlių nekrotinės geltongyslės virusas (BNYVV), o augalas yra Beta genties augalas, pageidautina cukriniai runkeliai (*Beta vulgaris L*.)

2. Nukleino rūgšties molekulė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad koduojamame polipeptide taip pat yra (i) aminorūgštis, kuri skiriasi nuo arginino (R), pozicijoje, atitinkančioje 566 poziciją etaloninėje aminorūgščių sekoje SEQ ID Nr. 2, ir (arba) (ii) aminorūgštis pozicijoje, atitinkančioje 731 poziciją etaloninėje aminorūgščių sekoje SEQ ID Nr. 2, kuri skiriasi nuo glutamino (Q), ir (arba) (iii) turi aminorūgštį, kuri skiriasi nuo prolino (P) pozicijoje, atitinkančioje 831 poziciją etaloninėje aminorūgščių sekoje SEQ ID Nr. 2.

3. Nukleino rūgšties molekulė pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad koduojamas polipeptidas (i) turi glutaminą (Q) pozicijoje, atitinkančioje 307 poziciją etaloninėje amino rūgščių sekoje SEQ ID Nr. 2,
ir (arba) (ii) turi argininą (R) pozicijoje, atitinkančioje 437 poziciją etaloninėje amino rūgščių sekoje SEQ ID Nr. 2,
ir (arba) (iii) toje padėtyje, kuri atitinka 566 poziciją etaloninėje amino rūgščių sekoje SEQ ID Nr. 2, turi histidiną (H),
ir (arba) (iv) turi liziną (K) pozicijoje, atitinkančioje 731 poziciją etaloninėje amino rūgščių sekoje SEQ ID Nr. 2,
ir (arba) (v) turi seriną (S) pozicijoje, atitinkančioje 831 poziciją etaloninėje amino rūgščių sekoje SEQ ID Nr. 2.

4. Nukleino rūgšties molekulė pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad nukleino rūgšties molekulė turi vieną ar daugiau iš šių nukleotidų pakeitimų tose vietose, kurios atitinka vietas etaloninėje nukleotidų sekoje SEQ ID Nr. 1:
a) C vietoj A 919 pozicijoje;
b) G vietoj A 1310 pozicijoje;
c) A vietoj G 1697 pozicijoje;
d) A vietoj C 2191 pozicijoje; ir (arba)
e) T vietoj C 2491 pozicijoje.

5. Nukleino rūgšties molekulė pagal bet kurį vieną iš 1 – 4 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad nukleino rūgšties molekulė koduoja polipeptidą, kurio amino rūgščių seka yra pagal SEQ ID Nr. 4, ir (arba) apima koduojančią DNR seką pagal SEQ ID Nr. 3.

6. Vektorius, apimantis nukleorūgšties molekulę pagal bet kurį iš 1 – 5 punktų.

7. Transgeninė augalo ląstelė, pageidautina iš Beta genties augalo, apimanti pagal bet kurį vieną 1 – 5 punktą apibrėžtą nukleorūgšties molekulę kaip transgeną, pasirinktinai kontroliuojamą heterologinio promotoriaus, arba vektorių pagal 6 punktą.

8. Transgeninis augalas, pageidautina Beta genties, arba jo dalis, apimantis augalo ląstelę pagal 7 punktą.

9. BNYVV atsparus *Beta vulgaris* rūšies augalas arba jo dalis, kuriame endogeniškai yra nukleorūgšties molekulė pagal bet kurį vieną iš 1 – 5 punktų arba kuriame yra viena ar daugiau mutacijų, apibrėžtų bet kuriame bent viename iš 1 – 4 punktų, įvedamos į endogeninę nukleorūgšties molekulę, turinčią nukleotidų

seką, apimančią seką pagal SEQ ID Nr. 1 arba kuri yra susijusi su SEQ ID Nr. 1 komplementaria seka, kuri buvo hibridizuota griežtomis sąlygomis, kai augalas arba jo dalis nepriklauso *Beta vulgaris subsp. maritima* porūšiui.

10. Augalas pagal 8 arba 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad augalas yra hibridinis augalas arba dvigubai haploidinis augalas ir (arba) kad nukleorūgšties molekulė arba viena ar kelios mutacijos yra heterozigotinės arba homozigotinės.

11. Augalo sėkla pagal bet kurį vieną iš 8 – 10 punktų, kur sėkla transgeniškai arba endogeniškai apima vieną ar daugiau minėtų nukleorūgščių molekulių arba vektorių.

12. BNYVV atsparaus augalo išvedimo būdas, apimantis šiuos žingsnius:
a) augalų ląstelių mutagenizavimą ir vėlesnę augalų regeneraciją iš mutagenizuotų augalų ląstelių arba augalų mutagenizavimą ir
(b) augalo identifikavimą pagal (a) vieną ar daugiau mutacijų endogeninėje nukleorūgšties molekulėje pagal bet kurį vieną iš 1 – 5 punktų.

13. Beta genties augalo, atsparaus patogenui BNYVV, identifikavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad būdas apima šį žingsnį: (i) 3 punkte nurodytos nukleorūgšties molekulės buvimo įrodymą, kur jį koduojančiame polipeptide (i) glutaminas (Q) yra pozicijoje, atitinkančioje 307 poziciją etaloninėje aminorūgščių sekoje SEQ ID Nr. 2, arba (ii) argininas (R) yra pozicijoje, atitinkančioje 437 poziciją etaloninėje aminorūgščių sekoje SEQ ID Nr. 2, ir (arba) nukleorūgšties molekulės ekspresija pagal 4 punktą, kur nukleorūgšties molekulė turi šiuos nukleotidų pakeitimus tose vietose, kurios atitinka vietas etaloninėje nukleotidų sekoje SEQ ID Nr.1: (a) C vietoj A 919 pozicijoje arba (b) G vietoj A 1310 pozicijoje; augale arba jo mėginyje; ir (arba) (ii) 3 punkte nurodytos nukleorūgšties molekulės buvimo įrodymas, kur jame (i) užkoduotas polipeptidas turi glutaminą (Q) pozicijoje, atitinkančioje 307 poziciją etaloninėje aminorūgščių sekoje SEQ ID Nr. 2, ir (ii) turi argininą (R) pozicijoje, atitinkančioje 437 poziciją etaloninėje aminorūgščių sekoje SEQ ID Nr. 2, ir (arba) nukleorūgšties molekulės ekspresiją pagal 4 punktą,
kur nukleorūgšties molekulė turi šiuos nukleotidų pakeitimus tose vietose, kurios atitinka vietas etaloninėje nukleotidų sekoje SEQ ID Nr.1: (a) C vietoj A 919 pozicijoje ir (b) G vietoj A 1310 pozicijoje; augale arba jo mėginyje ir, jei reikia, (iii) BNYVV atsparaus augalo atranka.

14. Augalų populiacija, apimanti augalus pagal bet kurį vieną iš 9 arba 10 punktų arba augalus, identifikuotus ir, jei reikia, atrinktus būdu pagal 13 punktą.

15. Burokėlių nekrotinės geltongyslės viruso (BNYVV) infekcijos kontrolės būdai auginant žemės ūkio arba sodininkystės Beta genties augalus, apimantys
(I) Beta genties augalų identifikavimą ir atranką 13 punkte aprašytu būdu ir II) augalų iš I) arba jų palikuonių auginimą.

---

(51) Int. Cl. ***C12N 15/82*** (2006.01)
(11) **3567111**
(13) T
(96) 18171637.4
(96) 2018-05-09
(97) 2019-11-13
(97) 2025-07-09
(72) TÖRJÉK, Ottó, DE
BORCHARDT, Dietrich, DE
MECHELKE, Wolfgang, DE
BEYER, Werner, DE
SCHULZ, Britta, DE
LEIN, Jens Christoph, DE
(73) KWS SAAT SE & Co. KGaA, 37574 Einbeck, DE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Genas, skirtas atsparumui prieš *Heterodera* genties patogeną
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.
(57) 1. Nukleorūgšties molekulė, skirta padidinti atsparumą prieš *Heterodera* genties nematodą *Beta vulgaris* augale, kuriame nukleorūgšties molekulė yra ekspresuojama, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad nukleorūgšties molekulė yra pasirinkta iš grupės, kurią sudaro:
(a) nukleotidų seka, kuri apima seką, parinktą iš grupės, sudarančios iš SEQ ID Nr. 1, 4 ir 7;
(b) nukleotidų seka, kuri apima koduojančią seką, pasirinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 2, 5 ir 8;

(c) nukleotidų seka, kuri hibridizuojasi su nukleotidų sekos pagal (a), (b), (f) arba (g) punktą komplementaria seka, esant griežtoms sąlygoms;
(d) nukleotidų seka, kuri apima seką, kuri yra bent 90 % identiška bet kuriai iš (a) arba (b) punktų nukleotidų sekai;
(e) nukleotidų seka, koduojanti polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra pasirinkta iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 3, 6 ir 9;
(f) nukleotidų seka, koduojanti polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra bent 94 % identiška aminorūgščių sekai, pasirinktai iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 3, 6 ir 9;
(g) nukleotidų seka, kuri yra bet kurio iš (a) - (f) punktų DNR sekos variantas dėl genetinio kodo degeneracijos, kur griežtos sąlygos yra apibrėžiamos kaip hibridizacija 4 x SSC tirpale, esant 65 °C temperatūrai, ir po to einantis kartotinis plovimas 0,1 x SSC tirpale, esant 65 °C temperatūrai, iš viso trunkantis apie 1 valandą.

2. Polipeptidas, kuris yra koduojamas nukleorūgšties molekulės pagal 1 punktą.

3. Vektorius arba ekspresijos kasetė, apimanti nukleorūgšties molekulę pagal 1 punktą.

4. Ląstelė, kuri apima nukleorūgšties molekulę pagal 1 punktą kaip transgeną, arba vektorių arba ekspresijos kasetę pagal 3 punktą.

5. *Beta vulgaris* augalo sėkla, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad augalas nėra *B. vulgaris subsp. maritima*, kur sėkla apima nukleorūgšties molekulę pagal 1 punktą, kur sėkla nėra išimtinai gaunama iš esmės biologiniu metodu.

6. *Beta vulgaris* augalo sėkla pagal 5 punktą, kur sėkla buvo techniškai apdorota, kur techninis apdorojimas yra parinktas iš grupės, kurią sudaro:
(a) poliravimas,
(b) beicavimas, pageidautina granuliavimas,
(c) padengimas,
(d) dažymas.

7. Būdas, skirtas padidinti atsparumą prieš *Heterodera* genties nematodą *Beta vulgaris* augale, apimantis šiuos etapus:
(i) nukleorūgšties molekulės pagal 1 punktą integraciją reparacijos, nukreipiamos pagal homologiją, būdu į bent vienos augalo ląstelės genomą, ir augalo regeneraciją iš augalo ląstelės; arba
(ii) ekspresijos padidinimą nukleorūgšties molekulės pagal 1 punktą augale, modifikuojant natyvų promotorių arba suliejant nukleorūgšties molekulę su heterologiniu promotoriumi, kuris pasižymi didesniu aktyvumu, palyginti su natyviu promotoriumi; arba
(iii) augalo ląstelės transformavimą nukleorūgšties molekule pagal 1 punktą, arba vektoriumi, arba ekspresijos kasete pagal 3 punktą, ir transgeninio augalo regeneravimą iš transformuotos augalo ląstelės.

8. Būdas, skirtas padidinti atsparumą prieš *Heterodera* genties nematodą *Beta vulgaris* augale pagal 7 punktą, kur reparacija, nukreipiama pagal homologiją, yra skatinama vietai specifine nukleaze.

9. Gamybos būdas *Beta vulgaris* augalo, turinčio atsparumą *Heterodera* genties nematodui, apimantis šiuos etapus:
(a) augalo ląstelės transformavimą nukleorūgšties molekule pagal 1 punktą, arba vektoriumi, arba ekspresijos kasete pagal 3 punktą; ir
(b) transgeninio augalo regeneraciją iš transformuotos augalo ląstelės; arba
(i) vietai specifinės nukleazės ir reparacijos matricos įvedimą į augalo ląstelę, kur vietai specifinė nukleazė gali generuoti bent vieną viengrandį lūžį arba bent vieną dvigrandį DNR lūžį ląstelės genome prieš srovę ir (arba) pasroviui nuo tikslinės srities, ir reparacijos matrica apima nukleorūgšties molekulę pagal 1 punktą;
(ii) ląstelės iš (i) auginimą sąlygomis, kurios leidžia reparaciją, nukreipiamą pagal homologiją, arba homologinę rekombinaciją, kur nukleorūgšties molekulė yra integruota iš reparacijos matricos į augalo genomą; ir
(iii) augalo regeneraciją iš ląstelės, modifikuotos pagal (ii).

10. Būdas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tikslinė sritis
a) yra išsidėsčiusi tarp žymens pagal SEQ ID Nr. 10 ir žymens pagal SEQ ID Nr. 11, arba
b) yra apsupta žymens pagal SEQ ID Nr. 10 ir žymens pagal SEQ ID Nr. 11, arba
c) apima chromosominį intervalą tarp žymens pagal SEQ ID Nr. 10 ir žymens pagal SEQ ID Nr. 11.

11. Būdas pagal 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent vienas vienos grandinės trūkis arba bent vienas dviejų grandinių trūkis įvyksta padėtyje, kuri yra daugiausia 10 000 bazių porų prieš srovę ir (arba) pasroviui nuo tikslinės srities.

12. Būdas, skirtas identifikuoti ir atrinkti *Beta vulgaris* augalą, pasižymintį atsparumu prieš *Heterodera* genties nematodą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad būdas apima bent (i) arba (ii) etapą:
(i) nukleorūgšties molekulės pagal 1 punktą buvimo ir (arba) ekspresijos, arba polipeptido pagal 2 punktą buvimo, aptikimą *Beta vulgaris* augale arba *Beta vulgaris* augalo dalyje; ir (arba)
(ii) aptikimą bent vienos srities, esančios tarp žymens pagal SEQ ID Nr. 10 ir žymens pagal SEQ ID Nr. 11, apsuptos žymeniu pagal SEQ ID Nr. 10 ir žymens pagal SEQ ID Nr. 11, arba apimančios chromosominį intervalą tarp žymens pagal SEQ ID Nr. 10 ir žymens pagal SEQ ID Nr. 11, kosegreguojančios su nukleotidų seka nukleorūgšties molekulėje pagal 1 punktą; ir
(iii) *Beta vulgaris* augalo, pasižyminčio atsparumu prieš *Heterodera* genties nematodą, atranką,
kur žymuo pagal SEQ ID Nr. 10 yra vieno nukleotido polimorfizmas (SNP) 5 chromosomos 56940072 bp pozicijoje pagal *Beta vulgaris* EL10 genotipą, kur minėtas nukleotidas yra T, ir žymuo pagal SEQ ID Nr. 11 yra vieno nukleotido polimorfizmas (SNP) 5 chromosomos 57809807 bp pozicijoje pagal *Beta vulgaris* EL10 genotipą, kur minėtas nukleotidas yra T.

13. Naudojimas oligonukleotido pradmens, bent 20 nukleotidų ilgio, kurio oligonukleotidas specifiškai hibridizuojasi kaip zondas su bet kuria iš nukleotidų sekų, parinktų iš grupės, kurią sudaro:
(i) nukleotidų seka, kuri apima seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 1, 4 ir 7;
(ii) nukleotidų seka, kuri apima koduojančiąją seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 2, 5 ir 8;
(iii) nukleotidų seka, koduojanti polipeptidą, turintį aminorūgščių seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 3, 6 ir 9,
srities specifinės nukleorūgšties molekulei pagal 1 punktą amplifikavimui polimerazės grandininėje reakcijoje.

---

(51) Int. Cl. ***C12N 15/86*** (2006.01)
(11) **3722436**
(13) T
(96) 20176020.4
(96) 2017-04-03
(97) 2020-10-14
(97) 2025-09-24
(30) 201662322651 P, 2016-04-14, US
(72) RÄSÄNEN, Eva, Kristiina, FI
LESCH, Hanna, P., FI
VALONEN, Piia, Kristiina, FI
TUUNANEN, Tarja, Hannele, FI
KARNAATTU, Milla Jonna, Karoliina, FI
KARHINEN, Minna, Kristiina, FI
MÜLLER, Achim, FI
YLA-HERTTUALA, Seppo, FI
(73) Ferring Ventures Ltd, West Drayton UB7 7PS, GB
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Fiksuoto lovio bioreaktorius su nuolatinio srauto siurbliu / vamzdžių sistema
Apibrėžties punktai: 9, brėžiniai: 3.
(57) 1. Prikibusių ląstelių kultūros bioreaktorius, apimantis:
substratą, skirtą prikibusių ląstelių kultūrai; ir
siurblį, galintį tiekti nuolatinio srauto ląstelių kultūros terpės ištekėjimą, pakankamą pakeisti ląstelių kultūros terpę bioreaktoriuje rečiau nei kartą kas 3,5 dienos, ir kur bioreaktorius yra sukonfigūruotas, kad jame būtų ne mažiau kaip 20 litrų ląstelių kultūros terpės.

2. Prikibusių ląstelių kultūros bioreaktorius pagal 1 punktą, kur siurblys gali užtikrinti pastovią ląstelių kultūros terpės ištekėjimą, pakankamą ląstelių kultūros terpę bioreaktoriuje pakeisti ne dažniau kaip vieną kartą kas 4,5 dienos.

3. Prikibusių ląstelių kultūros bioreaktorius pagal 1 punktą, kur substratas apima ne mažiau kaip 60 m^2 paviršiaus ploto.

4. Prikibusių ląstelių kultūros bioreaktorius pagal 3 punktą, kur substratas apima ne mažiau kaip 400 m^2 paviršiaus ploto.

5. Prikibusių ląstelių kultivavimo ant substrato būdas, apimantis:
a. bioreaktoriaus pagal 1 punktą gavimą, ir tada
b. ląstelių kultūros terpės ir ląstelių įdėjimą į bioreaktorių, ir tada

c. ląstelių kultivavimą prikibusiu būdu ant substrato, tuo pačiu cirkuliuojant ląstelių kultūros terpę aplink ląsteles tokiu greičiu, kurio pakanka pakeisti ląstelių kultūros terpę bioreaktoriuje rečiau nei kartą per 3 ½ dienas.

6. Būdas pagal 5 punktą, kur ląstelės prikibusiu būdu gamina rekombinantinį polipeptidą.

7. Būdas pagal 6 punktą, kur ląstelės prikibusiu būdu gamina virusą.

8. Būdas pagal 7 punktą, kur virusas apima virusinę kapsidę, turinčią ne virusinį transgeną.

9. Būdas pagal 5 punktą, kur substratas apima ne mažiau kaip 400 m^2 paviršiaus ploto.

---

(51) Int. Cl. ***E05C 9/00*** (2006.01)
E05C 17/28 (2006.01)

(11) **4174264**

(13) T

(96) 21204867.2

(96) 2021-10-26

(97) 2023-05-03

(97) 2025-08-06

(72) Schwarz, Gunther, DE

(73) Gretsch-Unitas GmbH Baubeschläge, 71254 Ditzingen, DE

(74) Jelena GERASIMOVIČ, 52, Į „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT

(54) Varčios mazgas
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 9.

(57) 1. Varčios mazgas (10), apimantis rėmą (12) ir durų arba lango varčią (14), montuojamą pasukamai ant rėmo (12), kur numatytas atidarymo ribojimo įtaisas (40), leidžiantis varčiai (14) pasisukti rėmo (12) atžvilgiu tik iki dalinai atidarytos padėties, kur atidarymo ribojimo įtaisas (40) turi perjungimo strypą (46), kreipimo įtaisą (48) ir sukimosi svirtį (44), kur perjungimo strypas (46) juda varčios (14) išilgine kryptimi (72), ir yra sujungtas pavaros strypu su rankena (38), įrengta iš varčios pusės tokiu būdu, kad pasukant rankeną (38), perjungimo strypas (46) juda išilgine kryptimi (72), kur kreipimo įtaisas (48) yra pritvirtintas prie varčios (14), ir perjungimo strypas (46) ir kreipimo įtaisas (48) persidengia vienas su kitu bent iš dalies išilgine kryptimi (72), kur kreipimo įtaisas (48) turi kreipiantįjį griovelį (52), uždarytą viename gale, kur sukimosi svirtis (44) vienu galu (54) yra pasukamai sumontuota ant rėmo (12) ir turi pirštą (50) kitame gale (56), kuris varčios (14) dalinai atidarytoje padėtyje įeina į kreipiantį griovelį (52) ir įsiremia į jo uždarą galą (76), dėl ko varčios (14) pasisukimas atidarymo kryptimi yra ribotas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad turi savaiminio fiksavimo įtaisą (42), kuris yra sukonstruotas taip, kad automatiškai fiksuotų pirštą (50) tokiu būdu, kad pirštas (50) blokuojamas kreipiančiajame griovelyje (52), kai jis įsiremia į kreipiančiojo griovelio (52) uždarą galą (76), kur savaiminio fiksavimo įtaisas (42) apima fiksavimo elementą (100), kuris gali užimti fiksuotą padėtį, bluokuodamas pirštą (50) kreipiančiajame griovelyje (52), ir atlaisvinimo padėtį, atlaisvinantį pirštą (50), kur fiksavimo elementas (100) preliminariai yra užspaustas blokavimo padėtyje, kur fiksavimo elementas (100) yra perjungimo strypo (46) pusėje, nukreiptoje nuo varčios (14) tarp perjungimo strypo (46) ir kreipimo įtaiso (48).

2. Varčios mazgas (10) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad savaiminio fiksavimo įtaisas (42) yra sukonstruotas taip, kad piršto (50) fiksavimą būtų galima pašalinti pasukant rankeną (38).

3. Varčios mazgas (10) pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad fiksavimo elementas (100) įspaustas blokavimo padėtyje dėl spyruoklės veikimo.

4. Varčios mazgas (10) pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad fiksavimo elementas (100) yra sąveikoje su perjungimo strypu (46) tokiu būdu, kad judant perjungimo strypui (46) išilgine kryptimi (72), fiksavimo elementas gali persikelti iš blokavimo padėties į atlaisvinimo padėtį.

5. Varčios mazgas (10) pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad perjungimo strypas (46) turi pirmąjį perjungimo segmentą (140) ir antrąjį perjungimo segmentą (142), tokiu būdu, kad fiksavimo elementas yra atlaisvinimo padėtyje, kai jis sąveikauja su pirmuoju perjungimo segmentu (140) ir blokavimo padėtyje, kai jis sąveikauja su antruoju perjungimo segmentu (142).

6. Varčios mazgas (10) pagal vieną iš 3–5 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kai rankena (38) yra pirmojoje valdymo padėtyje, perjungimo strypas (46) yra pirmojoje perjungimo padėtyje, kurioje fiksavimo elementas (100) sąveikauja su perjungimo strypo (46) pirmuoju perjungimo segmentu (140) ir/arba tuo, kad kai rankena (38) yra antrojoje valdymo padėtyje, perjungimo strypas (46) yra antrojoje perjungimo

padėtyje, kurioje fiksavimo elementas (100) sąveikauja su perjungimo strypo (46) antruoju perjungimo segmentu (142).

7. Varčios mazgas (10) pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ant perjungimo strypo (46) yra numatyta piršto kreipiančioji (90), kuri turi šoninės sieneles (92, 94), kišančias už perjungimo strypo (42), kurios yra išdėstytos viena nuo kitos taip, kad pirštas (50) gali įsiterpti tarp jų, ypač kai kreipiantysis griovelis (52) yra sienelių (78, 80) ribojamas iš šonų, o piršto kreipiančioji (90) yra suprojektuota taip, kad gali būti įterpta tarp sienelių (78, 80) į kreipimo įtaisą (48).

8. Varčios mazgas (10) pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kai rankena (38) yra trečioje valdymo padėtyje, perjungimo strypas (46) yra trečioje perjungimo padėtyje, kurioje pirštas (50) yra išdėstytas už kreipimo įtaiso (48) ir už piršto kreipiančiosios (90) ribų taip, kad varčia (14) gali būti pasukta rėmo (12) atžvilgiu tarp blokavimo padėties ir atlaisvinimo padėties.

9. Varčios mazgas (10) pagal vieną iš 3–8 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad fiksavimo elementas (100) yra suprojektuotas kaip pasvirusi sklendė (102), kuri yra pasukamai įtaisyta ant kreipimo įtaiso (48) apie pageidautiną horizontalią sukimosį ašį (104), orientuotą lygiagrečiai perjungimo strypo (46) pločio krypčiai (103), ir gali užimti blokavimo padėtį arba atlaisvinimo padėtį priklausomai nuo jos pasukimo padėties.

10. Varčios mazgas (10) pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pasvirusi sklendė (102) yra iš anksto įspausta blokavimo padėties kryptimi dėl spyruoklinio įtaiso, ypač torsioninės spyruoklės (124), ypač kai torsioninė spyruoklė (124) yra sumontuota ant kreipimo įtaiso (48).

11. Varčios mazgas (10) pagal vieną iš 9 arba 10 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pasvirusi sklendė (102) turi fiksavimo dalį (114) ir pavaros dalį (120), sąveikaujančią su perjungimo strypu (46), ypač kur pavaros dalis (120) yra iš anksto įspausta prie perjungimo strypo (46).

12. Varčios mazgas (10) pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad perjungimo strypo (46) antrasis perjungimo segmentas (142) yra sukonstruotas kaip įterpimo dalis (138), kurios medžiagos storis sumažintas, palyginus su pirmuoju perjungimo segmentu (140) arba kaip lokalinė įpjova (134) dėl ko pasvirusi sklendė (102) su savo pavaros dalimi (120) gali įsiterpti į antrą perjungimo segmentą (142).

13. Varčios mazgas (10) pagal vieną iš 9–12 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pasvirusi sklendė (102) yra taip sukonstruota, ir blokavimo padėtyje yra išdėstyta piršto (50) judėjimo kelyje nuo kreipiančiojo griovelio (52) atviro galo (74) iki kreipiančiojo griovelio (52) uždaro galo (76) taip, kad jos perstūmimo kryptimi nuo atviro galo iki uždaro galo (76), pirštas (50) pereina pasvirusią sklendę (102), kur pirštas (50) slysta pasvirusios sklendės (102) slydimo paviršiumi (154) ir tokiu būdu pasuka pasvirusią sklendę (102) apie sukimosi ašį (104) atlaisvinimo padėties kryptimi.

14. Varčios mazgas (10) pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kreipimo įtaisas (48) gali būti sumontuotas ant varčios (14) dviem skirtingomis kryptimis, kurios yra 180° priešingos viena kitai, ir/arba kad piršto kreipiančioji (90) gali būti sumontuota ant perjungimo strypo (46) dviem skirtingomis kryptimis, kurios yra 180° priešingos viena kitai.

15. Varčios mazgas (10) pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atidarymo ribojimo įtaisas (40) ir savaiminio fiksavimo įtaisas (42) yra išdėstyti, gravitacijos (g) krypties atžvilgiu, tarp rėmo (12) viršutinio skersinio (22) ir varčios (14) viršutinio skersinio (30), tarp varčios (14) apatinio skersinio (28) ir rėmo (12) apatinio skersinio (20), arba tarp varčios vertikalios dalies (32), ant kurios yra įtaisyta rankena (38), ir rėmo vertikalios dalies (24).

---

(51) Int. Cl. ***F16B 12/24*** (2006.01)
F16B 12/14 (2006.01)
A47B 47/04 (2006.01)
F16B 5/02 (2006.01)
(11) **4093980**
(13) T
(96) 21744068.4
(96) 2021-01-21
(97) 2022-11-30
(97) 2025-08-20
(86) PCT/SE2021/050034
(86) 2021-01-21
(87) WO 2021/150162
(87) 2021-07-29

(30) 2050057, 2020-01-22, SE

(72) DERELÖV, Peter, SE
SVENSSON, Johan, SE

(73) Välinge Innovation AB, 263 64 Viken, SE

(74) Stanislava TELEIŠIENĖ, 31, UAB „Brainera“, Taikos 235-17, LT-05213 Vilnius, LT

(54) Plokščių su mechaniniu fiksavimo įrenginiu rinkinys
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 7.

(57) 1. Rinkinys, kurį sudaro pirmoji plokštė (10), antroji plokštė (20) ir mechaninis fiksavimo įrenginys pirmajai plokštei (10) prie antrosios plokštės (20) užfiksuoti, kai:
- pirmoji plokštė (10) apima pirmąjį kraštinį paviršių (11),
- antroji plokštė (20) apima antrosios plokštės paviršių (22),
- pirmasis kraštinis paviršius (11) yra nukreiptas į antrosios plokštės paviršių (22), kai pirmoji ir antroji plokštės (10, 20) yra užfiksuotos,
- mechaninis fiksavimo įrenginys apima mažiausiai vieną strypo formos elementą (31) pirmajame kraštiniame paviršiuje (11) ir mažiausiai vieną įkišimo griovelį (32) antrosios plokštės paviršiuje (22),
- strypo formos elementas (31) yra sukonfigūruotas taip, kad jį galima būtų įstatyti į įkišimo griovelį (32),
- mechaninis fiksavimo įrenginys papildomai apima mažiausiai vieną pirmąjį fiksavimo griovelį (12) pirmajame kraštiniame paviršiuje (11) ir mažiausiai vieną antrąjį fiksavimo griovelį (13) antrosios plokštės paviršiuje (22), ir mažiausiai vieną fiksavimo dalį (34),
fiksavimo dalis (34) yra sukonfigūruota taip, kad ją būtų galima įstatyti į pirmąjį fiksavimo griovelį (12) ir antrąjį fiksavimo griovelį (13),
b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
- fiksavimo dalis (34) yra sukonfigūruota taip, kad fiksavimo jėga tarp pirmosios ir antrosios plokštės (10, 20) veiktų įstrižine kryptimi (D3) antrosios plokštės paviršiaus (22) atžvilgiu,
įstrižinė kryptis (D3) sudaro smailų kampą su antrosios plokštės paviršiumi (22),
kur fiksavimo dalis (34) yra sukonfigūruota taip, kad trauktų pirmąją ir antrąją plokštes (10, 20) kartu surinkimo kryptimi (AD),
kur strypo formos elementas (31) išsikiša pirmuoju kampu (α1) iš pirmojo kraštinio paviršiaus (11), kur pirmasis kampas (α1) yra maždaug nuo 10° iki 80° diapazone, ir
kur strypo formos elementas (31) pagamintas iš medienos pagrindo medžiagos.

2. Rinkinys pagal 1 punktą, kur fiksavimo dalis (34) yra sukonfigūruota taip, kad trauktų pirmąją plokštę (10) ir antrąją plokštę (20) kartu surinkimo kryptimi (AD).

3. Rinkinys pagal 1 punktą arba 2 punktą, kur įstrižinė kryptis (D3) iš esmės yra lygiagreti strypo formos elemento (31) ilgio krypčiai (L) ir (arba) ašinei krypčiai (CA).

4. Rinkinys pagal bet kuriuos ankstesnius punktus, kur strypo formos elementas (31) yra sukonfigūruotas taip, kad sąveikautų su įkišimo grioveliu (32), kad surinkimo metu nukreiptų kartu pirmąją ir antrąją plokštę (10, 20).

5. Rinkinys pagal bet kuriuos ankstesnius punktus, kur strypo formos elementas (31) yra sukonfigūruotas taip, kad sąveikautų su įkišimo grioveliu (32), nukreipdamas pirmąją ir antrąją plokštę (10, 20) į fiksavimo padėtį, antrosios plokštės paviršiui (22) pasislinkus pirmojo kraštinio paviršiaus (11) atžvilgiu pirmąja kryptimi (D1) ir (arba) antrąja kryptimi (D2).

6. Rinkinys pagal bet kuriuos ankstesnius punktus, kur strypo formos elementas (31) išsikiša pirmuoju kampu (α1) iš pirmojo kraštinio paviršiaus (11), kur pirmasis kampas (α1) yra maždaug nuo 40° iki 50° diapazone arba pageidautina apie 45°.

7. Rinkinys pagal bet kuriuos ankstesnius punktus, kur įkišimo griovelis (32) išsikiša į antrosios plokštės paviršių (22) antruoju kampu (α2) iš antrosios plokštės paviršiaus (22), kur antrasis kampas (α2) yra maždaug nuo 10° iki 80° diapazone, pageidautina maždaug nuo 40° iki 50° diapazone arba pageidautina apie 45°.

8. Rinkinys pagal bet kuriuos ankstesnius punktus, kur minėtas pirmasis fiksavimo griovelis (12) išsikiša trečiuoju kampu (β) iš pirmojo kraštinio paviršiaus (11), kur trečiasis kampas (β) yra maždaug nuo 10° iki 80° diapazone, pageidautina maždaug nuo 40° iki 50° diapazone arba pageidautina apie 45°.

9. Rinkinys pagal bet kuriuos ankstesnius punktus, kur minėtas antrasis fiksavimo griovelis (13) išsikiša ketvirtuoju kampu (γ) iš antrosios plokštės paviršiaus (22), kur ketvirtasis kampas (γ) yra maždaug nuo 10° iki 80° diapazone, pageidautina maždaug nuo 40° iki 50° diapazone arba pageidautina apie 45°.

10. Rinkinys pagal bet kuriuos ankstesnius punktus, kur strypo formos elementas (31) išsikiša pirmuoju kampu (α1) iš pirmojo kraštinio paviršiaus (11), kur įkišimo griovelis (32) išsikiša į antrosios plokštės paviršių (22) antruoju kampu (α2) iš antrosios plokštės paviršiaus (22), kur minėtas pirmasis fiksavimo griovelis (12) išsikiša trečiuoju kampu (β) iš pirmojo kraštinio paviršiaus (11), kur minėtas antrasis fiksavimo griovelis (13)

išsikiša ketvirtuoju kampu (γ) iš antrosios plokštės paviršiaus (22) ir kur pirmasis kampas (α1), antrasis kampas (α2), trečiasis kampas (β) ir ketvirtasis kampas (γ) visi yra ≠ 90°.

11. Rinkinys pagal bet kuriuos ankstesnius punktus, kur strypo formos elementas (31) išsikiša pirmuoju kampu (α1) iš pirmojo kraštinio paviršiaus (11), kur įkišimo griovelis (32) išsikiša į antrosios plokštės paviršių (22) antruoju kampu (α2) iš antrosios plokštės paviršiaus (22), kur minėtas pirmasis fiksavimo griovelis (12) išsikiša trečiuoju kampu (β) iš pirmojo kraštinio paviršiaus (11), kur minėtas antrasis fiksavimo griovelis (13) išsikiša ketvirtuoju kampu (γ) iš antrosios plokštės paviršiaus (22) ir kur pirmasis kampas (α1), antrasis kampas (α2), trečiasis kampas (β) ir ketvirtasis kampas (γ) iš esmės yra lygūs arba pageidautina apie 45°.

12. Rinkinys pagal bet kuriuos ankstesnius punktus, kur fiksavimo dalis (34) yra varžtas.

13. Rinkinys pagal bet kuriuos ankstesnius punktus, kur fiksavimo dalis (34) yra kumštelio ir spraustelio tipo jungtis.

14. Rinkinys pagal bet kuriuos ankstesnius punktus, kur rinkinys apima pirmosios plokštės griovelį (15) pirmosios plokštės (10) paviršiuje (16) ir antrosios plokštės griovelį (23) antrosios plokštės (20) paviršiuje (22).

15. Rinkinys pagal 14 punktą, kur rinkinys papildomai apima galinę plokštę (30), sukonfigūruotą taip, kad ją būtų galima įstatyti į pirmosios ir antrosios plokštės griovelius (15, 23) ir, pasirinktinai, kad ji galėtų su jais sąveikauti.

---

(51) Int. Cl. ***F16D 69/02*** (2006.01)
(11) **4341573**
(13) T
(96) 22729308.1
(96) 2022-05-13
(97) 2024-03-27
(97) 2025-06-25
(86) PCT/IT2022/050126
(86) 2022-05-13
(87) WO 2022/244024
(87) 2022-11-24
(30) 202100012974, 2021-05-19, IT
(72) BELLICOSO, Antonio, IT
(73) Sannio Brake S.r.l., 81010 Gioia Sannitica (CE), IT
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Būdai, skirti gaminti trinties elementą, turintį mišinį be žalingų komponentų
Apibrėžties punktai: 1, brėžiniai: 1.
(57) 1. Būdas, skirtas pagaminti bent vieną atraminį elementą bent vienam trinties elementui, ypač bent vienam diskinio stabdžio elementui, minėtas trinties elementas turi trinties medžiagos mišinį be kenksmingų komponentų, minėtas mišinys yra sudarytas iš šių komponentų, kurių kiekvienas svorio procentas, palyginus su bendru junginio svoriu, yra:
- nuo 5 % iki 10 % bent vienos diamagnetinės medžiagos;
- nuo 4 % iki 12 % akmens vatos;
- nuo 17 % iki 25 % fenolio dervų;
- nuo 17 % iki 25 % bent vieno geležies pluošto;
- daug metalinių medžiagų, ypač nuo 6 % iki 16 % žalvario drožlių; nuo 10 % iki 18 % bronzos drožlių; nuo 7 % iki 15 % vario drožlių; ir nuo 13 % iki 22 % dehidratuotų geležies drožlių; ir
- nuo 2 % iki 8 % skystos gumos;
minėtas būdas apima šiuos etapus:
- mechaninio įrankio, skirto minėtam trinties medžiagos mišiniui maišyti, pateikimas, minėtas mechaninis įrankis yra įrengtas bent su vienu skyriumi, kuriame yra daugybė nuožulnių sraigtų, tinkamų minėtam mišiniui maišyti ir sumaišyti, ir bent su vienu mechaniniu elementu su vandens srove, tinkamu nuolatiniam minėto skyriaus aušinimui, padedančiu nuolat išlaikyti bent vieną minėto mišinio temperatūros vertę;
- sumaišymas 40 % masės bent vienos gumos granulių su 60 % masės bent vieno tirpiklio;
- gavimas minėtos skystos gumos;
- sijojimas minėtos diamagnetinės medžiagos, minėtos akmens vatos, minėtų fenolio dervų, minėtų geležies pluoštų, minėtų metalinių medžiagų;
- įdėjimas ir sumaišymas minėtame mechaniniame įrenginyje minėtos diamagnetinės medžiagos, minėtos akmens vatos, minėto fenolio dervų rinkinio, minėto geležies pluošto, minėto metalinių medžiagų rinkinio;

- įterpimas minėtos skystos gumos į minėtą mechaninį įrankį;
- gavimas pradinio mišinio;
- minėto pradinio mišinio sumaišymas su minėta skysta guma minėtame mechaniniame įrankyje;
- minėto mišinio gavimas;
- įterpimas minėtą mišinio, naudojant bent vieną tūrinį dozavimo įrenginį, į bent vieną mašiną, kuri yra tinkama minėto mišinio formavimui;
- (2) minėto mišinio daugybės iš anksto suformuotų elementų gaminimas;
- išdėstymas minėtų daugybės iš anksto suformuotų elementų ant bent vieno elemento;
- tikrinimas (10a), ar minėti daugybė iš anksto suformuoti elementai yra išdžiūvę;
- daugelio atraminių elementų pateikimas;
- bent vienos klijavimo priemonės išdėstymas ant kiekvieno iš minėtų daugybės atraminių elementų viršutinio paviršiaus;
- bent vieno presavimo mašinos viršutinio aukšto ir bent vieno apatinio aukšto kaitinimas iki bent 150 °C pastovios temperatūros ir bent 150 kg/cm² slėgio;
- įterpimas minėtų iš anksto suformuotų elementų tarp minėtos presavimo mašinos viršutinės ir apatinės plokštumos, ir uždarymas minėtos presavimo mašinos bent jau tam tikram laikui,
- sujungimas kiekvieno iš minėtų iš anksto suformuotų elementų apatinio paviršiaus su kiekvieno iš minėtų atraminių elementų viršutiniu paviršiumi;
- sukūrimas (3) bent vieno terminio kietėjimo būdo minėtoje pastovioje 150 °C temperatūroje, ir santykinis kiekvieno iš minėtų daugybės iš anksto suformuotų elementų apatinio paviršiaus sujungimas su kiekvienu iš minėtų daugybės atraminių elementų viršutiniu paviršiumi;
- minėto terminio kietėjimo būdo patikrinimas (10b);
- minėto trinties elemento gavimas (4);
- stabilizavimas (5) minėto trinties elemento bent viename įrenginyje, galinčiame generuoti šilumą, ne trumpiau kaip 5–6 valandas, esant minėtai temperatūrai ne mažesnei kaip 150 °C;
- minėto trinties elemento išlyginimas, suploninimas ir šlifavimas (6) naudojant bent vieną trinties įrenginį;
- minėto trinties elemento trūkumų patikrinimas (10c);
- minėto trinties elemento dažymas (7);
- nusidėvėjimo indikatoriaus įdėjimas;
- minėto trinties elemento dažymo (7) patikrinimas (10b); ir
- minėto trinties elemento pakavimas (8).

---

(51) Int. Cl. ***G01F 1/66*** (2022.01)
G01F 15/14 (2006.01)

(11) **4204770**

(13) T

(96) 21794782.9

(96) 2021-10-14

(97) 2023-07-05

(97) 2025-09-24

(86) PCT/EP2021/078548

(86) 2021-10-14

(87) WO 2022/079214

(87) 2022-04-21

(30) 102020127027, 2020-10-14, DE
102020130357, 2020-11-17, DE
102020130517, 2020-11-18, DE

(72) HELFENSTEIN, Markus, CH
STRASSER, Florian, CH

(73) GWF AG, 6005 Luzern, CH

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

(54) Srauto matuoklis
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 49.

(57) 1. Srauto matuoklis su srauto kanalu (10), kurį galima prijungti prie vamzdžio, kuriuo teka skystis, ant kurio laikosi matavimo blokas, kuris apima bent du jutiklius (22, 24), atskirtus tarpu vienas nuo kito ir suprojektuotus kaip ultragarsiniai keitikliai, kurie sujungia savo matavimo signalus, perduodamus į vidų ir į išorę per išpjovą (16) srauto kanale (10), ir valdymo bloką (30), esantį valdymo korpuse (8) jutikliams (22, 24) valdyti bei matavimo signalams apdoroti, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kiekvienas jutiklis (22, 24) liečiasi su atitinkama kontaktine plokšte (124, 126), kuri savo ruožtu prijungta prie valdymo bloko (30) pagrindinės spausdintinės plokštės (72), kur jutikliai (22, 24) pritvirtinti prie matavimo kanalo viršutinės dalies (44) pasvirų atraminių paviršių.

2. Srauto matuoklis pagal 1 punktą, kur jutikliai (22, 24) arba kontaktinės plokštės (124, 126) prijungtos per linijas (54) arba per lietus korpusus, tiksliau – plastikinius lietus korpusus (68, 70) su laidininkų takeliais (90, 92).

3. Srauto matuoklis pagal 1 arba 2 punktą, kur kontaktinės plokštės (124, 126) prilituotos arba priklijuotos prie atitinkamo jutiklio (22, 24), kur jutiklių elektrodai (172, 174) suformuoti didelio paviršiaus srityje, nutolusioje nuo valdymo korpuso (8) dugno (120) arba matavimo kanalo viršutinės dalies (44) ir (arba) palei jutiklių (22, 24) kraštinę sienelę.

4. Srauto matuoklis pagal bet kurį iš 1–3 punktų, kur kiekvienos kontaktinės plokštės (124, 126) padėtis yra nejudama valdymo korpuso (8) arba viršutinės matavimo kanalo (44) dalies atžvilgiu apspaudimo būdu, tiksliau – naudojant tvirtinimo išpjovas ir su jomis sukimbančius tvirtinimo kaiščius (154).

5. Srauto matuoklis pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur valdymo korpusas (8) apima korpuso dangtį (34), per kurį matomas ekranas (40) (EDU 74).

6. Srauto matuoklis pagal 5 punktą, kur dangtis (34) prijungtas prie valdymo punkto (8) iš dalių sudarytu slankiuoju rėmu (114).

7. Srauto matuoklis pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur valdymo korpusas (8) yra kūgio forma siaurėja link jungiamųjų detalių (12, 14).

8. Srauto matuoklis pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur akumuliatorius (78) liečiasi su pagrindinės spausdintinės plokštės (72) dideliu paviršiumi, nukreiptu į matavimo kanalo įdėklą (20), arba yra pritvirtintas prie jo.

9. Srauto matuoklis pagal 8 punktą, kur akumuliatorius (78) įrengtas taip, kad jo išilginė ašis yra statmena arba lygiagreti valdymo korpuso (8) srauto krypčiai.

10. Srauto matuoklis pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur valdymo korpuse (8) taip pat yra ekrano blokas (EDU 74) ir ryšio modulis (108), kurie išdėstyti iš esmės lygiagrečiais atstumais, paslinktais link korpuso dangčio (34) pagrindinės spausdintinės plokštės (72) atžvilgiu.

11. Srauto matuoklis pagal 10 punktą, kur ryšio modulis (108) sukonstruotas su antena (191), integruota į valdymo korpusą (8), kuris uždengtas korpuso dangčiu (34).

12. Srauto matuoklis pagal 1 punktą, kur tvirtinimas atliekamas, naudojant medžiaginį ryšį, pageidautina – klijais arba gnybtais.

13. Srauto matuoklis pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur su įleidimo įdėklu ir (arba) išleidimo įdėklu (4, 6), kurie yra pritvirtinti prie matavimo kanalo sekcijos (42) ir taip pat įstatyti per išpjovą (16), kur matavimo kanalo sekcija (42), pageidautina, yra iš esmės apribota matavimo kanalo apatine dalimi (46) ir matavimo kanalo viršutine dalimi (44) arba valdymo korpusu (8).

14. Srauto matuoklis pagal 13 punktą, kur abu įdėklai (4, 6) yra identiškos konstrukcijos.

15. Srauto matuoklis pagal 13 arba 14 punktą, kur matavimo kanalo apatinė dalis (46) ir (arba) matavimo kanalo viršutinė dalis (44) yra tokia pat nepriklausomai nuo srauto kanalo (10) vardinio pločio (DN) ir tik įdėklai (4, 6) naudojami matavimo kanalo vardiniam pločiui (DN) priderinti.

---

(51) Int. Cl. ***G01N 33/50*** (2006.01)
G05B 13/04 (2006.01)
G05B 17/02 (2006.01)
G06N 3/00 (2023.01)
G06N 7/04 (2006.01)
G06N 20/00 (2019.01)
(11) **3948276**
(13) T
(96) 20782758.5
(96) 2020-03-27
(97) 2022-02-09
(97) 2025-08-13
(86) PCT/US2020/025444
(86) 2020-03-27

(87) WO 2020/205611
(87) 2020-10-08
(30) 201962826910 P, 2019-03-29, US
(72) JOHNSON, William Leigh, US
CÁRCAMO BEHRENS, Martin Rodrigo, US
(73) Amgen Inc., Thousand Oaks, California 91320-1799, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Ląstelių kultūros našumo prognozavimas bioreaktoriuose
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 11.
(57) 1. Bioreaktoriaus modeliavimo būdas kompiuteriniu būdu, atsižvelgiant į erdvinį nevienalytiškumą, kur būdas apima:
daugelio proceso kintamųjų dabartinių verčių gavimą, kur proceso kintamieji apibūdina sumodeliuoto bioreaktoriaus pirmosios dalies pirmąjį virtualų turinį ir atitinkamų vienos ar daugiau papildomų sumodeliuoto bioreaktoriaus dalių vieną ar daugiau papildomų virtualių turinių, ir kur virtualus turinys apima virtualią ląstelių biomasę virtualiame ekstraląsteliniame tirpale;
naujų proceso kintamųjų verčių skaičiavimą kompiuterinės sistemos apdorojimo aparatine įranga imituojamuoju laiko periodu, bent iš dalies sugeneruojant daugybę apribojimų metabolinių srautų, apibūdinančių virtualią ląstelių biomasę, greičius, modeliuojant vieną ar daugiau bent kai kurių esamų proceso kintamųjų verčių poveikių metabolinių reakcijų kinetikai,
metabolinių srautų greičių apskaičiavimą, atliekant srautų balanso analizę, atsižvelgiant į metabolinį tikslą ir sugeneruotą daugybę apribojimų srautų greičių,
bent kai kurių proceso kintamųjų kitimo greičių apskaičiavimą, bent iš dalies remiantis apskaičiuotais srautų greičiais, ir
vienos ar daugiau esamų proceso kintamųjų verčių atnaujinimą, bent iš dalies integruojant vieną ar daugiau apskaičiuotų kitimo greičių virtualiam laiko žingsniui imituojamajame laiko periode;
kompiuteriniu būdu sumodeliuoto bioreaktoriaus metrikos apskaičiavimą apdorojimo aparatine įranga, bent iš dalies jį pagrindžiant proceso kintamųjų apskaičiuotomis naujomis vertėmis; ir
generavimą vieno ar daugiau iš: i) informacijos, rodomos vartotojui per vartotojo sąsają, ii) valdymo nustatymo realiam bioreaktoriui, arba iii) mokymo rinkinio bioreaktoriaus dirbtinio intelekto modeliui, naudojant apdorojimo aparatinę įrangą ir remiantis sumodeliuoto bioreaktoriaus metrika.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur proceso kintamieji apima
1) bent vieną iš: temperatūros, rūgštingumo arba vieno ar daugiau kintamųjų, rodančių bendrą virtualaus turinio osmosiškumą, arba
2) vieną ar daugiau kintamųjų, rodančių virtualios ląstelių biomasės koncentraciją, ir vieną ar daugiau kintamųjų, rodančių neląstelinių metabolitų koncentracijas virtualiame neląsteliniame tirpale, pasirinktinai, kur vienas ar daugiau kintamųjų, rodančių neląstelinių metabolitų koncentracijas virtualiame neląsteliniame tirpale, apima vieną ar daugiau kintamųjų, rodančių bent vieno iš: deguonies, anglies dioksido, amoniako, gliukozės, asparagino, glutamino, glicino arba bent vieno tikslinio metabolinio produkto koncentracijas, pasirinktinai, kur proceso kintamieji papildomai apima vieną ar daugiau kintamųjų, rodančių vieną ar daugiau viduląstelinių metabolitų koncentracijų virtualioje ląstelių biomasėje.

3. Būdas pagal 1 punktą, kur srautų greičių apribojimai apima viršutinę ribą bent vienam iš i) gliukozės pasisavinimo, ii) glutamino pasisavinimo, iii) asparagino pasisavinimo arba iv) deguonies pasisavinimo, arba pokyčių greičių apribojimai apima apatinę ribą ląstelių palaikymo energijos suvartojimo greičiui.

4. Būdas pagal 1 punktą, kur bent kai kurių esamų proceso kintamųjų verčių vienas arba keli poveikiai metabolinės reakcijos kinetikai apima:
1) bent vieno iš i) temperatūros, ii) rūgštingumo arba iii) osmosiškumo vertės poveikį metabolito įsisavinimo greičio viršutinei ribai, pasirinktinai, kur vieno arba kelių bent kai kurių esamų proceso kintamųjų verčių poveikių metabolinei reakcijos kinetikai modeliavimas apima bent vieno iš: i) temperatūros, ii) rūgštingumo arba iii) osmosiškumo vertės poveikio metabolito įsisavinimo greičio viršutinei ribai apskaičiavimą, padauginant viršutinę ribą iš korekcijos koeficiento, rodančio įsisavinimo greičio sumažėjimą dėl neidealių sąlygų;
2) streso poveikį ląstelių palaikymo energijos suvartojimo greičio apatinei ribai, pasirinktinai, kur streso poveikio modeliavimas apima poveikio apskaičiavimą, paremtą bent iš dalies suminiu temperatūros poslinkio poveikiu virtualiai ląstelių biomasei; arba
3) bent vieno iš metabolinių šalutinių produktų koncentracijos poveikį.

5. Būdas pagal 1 punktą, kur vieno ar kelių poveikių modeliavimas apima sumodeliuotų poveikių kalibravimą eksperimentiniais duomenimis iš tikros ląstelių kultūros.

6. Būdas pagal 1 punktą, kur metabolinis tikslas apima:
1) bent kai kurių srautų greičių ir srautų greičių kvadratų linijinių kombinacijų santykio minimizavimą srautų balanso analizėje; arba

2) srautų balanso analizėje bent kai kurių srauto greičių linijinės kombinacijos minimizavimą, pasirinktinai kur linijinė kombinacija yra srautų suma srautų balanso analizėje.

7. Būdas pagal 1 punktą, kur metabolizmo tikslas apima energijos suvartojimo greičio maksimizavimą ląstelių palaikymui arba virtualiosios ląstelių biomasės augimo greičio maksimizavimą.

8. Būdas pagal 1 punktą, papildomai apimantis:
1) vieno ar daugiau kintamųjų, nurodančių vieno ar daugiau virtualių įvesties srautų srauto greičius ir sudėtis į modeliuojamą bioreaktorių, gavimą, ir kur atnaujinant bent kai kurias esamas proceso kintamųjų vertes atsižvelgiama į vieno ar daugiau virtualių įvesties srautų, tiekiamų į bent vieną iš pirmosios dalies arba vienos ar daugiau papildomų modeliuojamo bioreaktoriaus dalių, srauto greičius ir sudėtis, pasirinktinai, kur atnaujinant bent kai kurias esamas proceso kintamųjų vertes sprendžiamos masės balanso lygtys, pasirinktinai papildomai apimantis:
vieno ar daugiau kintamųjų, nurodančių virtualaus išvesties filtro savybes, gavimą; vieno ar daugiau virtualių išvesties srautų iš modeliuojamo bioreaktoriaus sudėčių apskaičiavimą, naudojant virtualaus išvesties filtro savybes, ir kur atnaujinant bent kai kurias esamas proceso kintamųjų vertes atsižvelgiama į vieno ar daugiau virtualių išvesties srautų sudėtis iš bent vienos iš pirmosios dalies arba vienos ar daugiau papildomų modeliuojamo bioreaktoriaus dalių; arba
2) vieno ar daugiau kontrolės kintamųjų gavimą, ir paveikto esamų proceso kintamųjų verčių rinkinio atnaujinimą, bent iš dalies remiantis gautais kontrolės kintamaisiais.

9. Būdas pagal 1 punktą, kur
1) sumodeliuoto bioreaktoriaus metrika apima bent vieno iš proceso kintamųjų reikšmes skirtingais virtualiais laikais per sumodeliuotą laiko periodą; arba
2) kompiuteriniu būdu sumodeliuoto bioreaktoriaus rodiklis rodo jo efektyvumą arba našumą gaminant tikslinį produktą.

10. Būdas pagal 1 punktą, kur
1) būdas apima valdymo nustatymo generavimą, ir kur būdas papildomai apima realaus pasaulio bioreaktoriaus įvesties valdymą, remiantis sugeneruotu valdymo nustatymu, arba
2) būdas apima bioreaktoriaus dirbtinio intelekto modelio mokymo rinkinio generavimą.

11. Būdas pagal 1 punktą, kur daugybės srovės verčių gavimas apima bent vieną iš
i) verčių gavimą iš naudotojo per grafinę naudotojo sąsają;
ii) verčių gavimą, remiantis realaus bioreaktoriaus matavimais;
iii) verčių įkėlimą iš kompiuterio atminties ir pagrindimą anksčiau apskaičiuotomis vertėmis; arba
iv) iš anksto nustatytų numatytųjų verčių įkėlimą iš kompiuterio saugyklos.

12. Būdas pagal 1 punktą, kur:
proceso kintamieji apima pirmus proceso kintamuosius, apibūdinančius pirmuosius virtualius turinius, ir vieną ar daugiau papildomų proceso kintamųjų, apibūdinančių atitinkamus virtualius turinius iš vieno ar daugiau papildomų virtualių turinių;
būdas papildomai apima vieno ar daugiau papildomų proceso kintamųjų dabartinės vertės gavimą; ir
pirmųjų proceso kintamųjų naujų reikšmių apskaičiavimas imituoto laikotarpio metu yra iš dalies pagrįstas gautomis dabartinėmis vieno arba daugiau papildomų proceso kintamųjų reikšmėmis.

13. Būdas pagal 12 punktą, kur naujų pirmųjų proceso kintamųjų verčių skaičiavimas imituojamu laikotarpiu apima bent vieno iš pirmųjų proceso kintamųjų gradiento skaičiavimą, remiantis atitinkamo vieno arba daugiau papildomų proceso kintamųjų verte.

14. Būdas pagal 12 punktą, papildomai apimantis: vieno ar daugiau greičių, susijusių su pirmuoju virtualiu turiniu, nustatymą, pasirinktinai, kur vieno ar daugiau greičių nustatymas yra pagrįstas bent iš dalies skaičiuojamąja skysčių dinamika.

15. Nelaikina kompiuterio skaitomoji laikmena, sauganti instrukcijas, kurios, kai jas vykdo vienas ar daugiau procesorių, priverčia vieną ar daugiau procesorių atlikti būdą pagal bet kurį iš 1–14 punktų.

---

(51) Int. Cl. ***H04B 1/00*** (2006.01)
H04B 1/16 (2006.01)
(11) **3759822**
(13) T
(96) 19706540.2
(96) 2019-02-18

(97) 2021-01-06
(97) 2025-09-10
(86) PCT/EP2019/053975
(86) 2019-02-18
(87) WO 2019/166260
(87) 2019-09-06
(30) 102018001556, 2018-02-28, DE
102018003106, 2018-04-17, DE
(72) PETKOV, Hristo, DE
MZYK, Raphael, DE
KAUPPERT, Thomas, DE
GOTTSCHALK, Klaus, DE
KILIAN, Gerd, DE
BERNHARD, Josef, DE
KNEISSL, Jakob, DE
WECHSLER, Johannes, DE
BIEG, Karol, DE
(73) Diehl Metering Systems GmbH, 90451 Nürnberg, DE
Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e. V., 80686 München, DE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Radijo imtuvas
Apibrėžties punktai: 18, brėžiniai: 11.

(57) 1. Radijo imtuvas (10), skirtas naudoti ilgalaikėje perspektyvoje energijos požiūriu savarankiškoje aplinkoje, kur radijo imtuvas (10) apima priėmimo įrenginį (1), kuris tam tikru duomenų perdavimo greičiu priima duomenis (2) bent vieno duomenų paketo ar jo dalies arba duomenų srauto pavidalu ir pateikia minėtus duomenis tolesniam duomenų apdorojimui, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad radijo imtuvas (10) apima mikro valdiklį (3), kur veikimo režimu A, kurį galima pasirinkti perjungimo įrenginiu (9), priimti arba priimti ir filtruoti duomenys (2) yra nukreipiami priėmimo įrenginyje (1), o duomenys (2) yra tiekiami į mikro valdiklį (3) I/Q duomenų pavidalu apibrėžtu diskretizavimo dažniu, mikro valdiklis (3) arba priėmimo įrenginys (1) darbo režimu A retina duomenis, pasirinkdamas dalį iš ėminių rinkinio, o mikro valdiklis (3) buferizuoja retintus duomenis atmintyje (4, 18) darbo režimu A ir pateikia minėtus duomenis tolesniam apdorojimui, kur be darbo režimo A, papildomai numatytas darbo režimas C, kurį galima pasirinkti perjungimo įrenginiu (9), kur darbo režime C duomenys yra apdorojami mikroprocesoriumi (15) arba loginiu bloku arba skaitmenine priėmimo schema, kuri yra prijungta už priėmimo įrenginio (1) ir (arba) yra priėmimo įrenginio (1) dalis.

2. Radijo imtuvas (10) pagal 1 punktą, kur veikimo režime B, kurį galima pasirinkti perjungimo įrenginiu (9), priimti arba priimti ir filtruoti duomenys (2) yra tiekiami į mikroprocesorių (15) arba į skaitmeninę priėmimo schemą, o duomenys (2) yra filtruojami mikroprocesoriaus (15) arba skaitmeninės priėmimo grandinės veikimo režime B ir tada analizuojami pasirinkus dalį iš imties rinkinio.

3. Radijo imtuvas (10) pagal 1 arba 2 punktą, kuris yra SDR (Programinės įrangos valdomo radijo) tipo ir (arba) kuris yra b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra numatytas taktų generatorius, konkrečiai kristalinis osciliatorius (5), ir tuo, kad diskretizavimo dažnis pageidautina yra nustatomas taktų generatoriaus taktų dažniu.

4. Radijo imtuvas (210) pagal 1 arba 2 punktą, kuris yra tokio tipo, kuriame signalo apdorojimas bent iš esmės, pageidautina, visiškai, yra įgyvendinamas technine įranga, kur yra numatytas taktų generatorius, konkrečiai kristalinis osciliatorius (5), o diskretizavimo paklaida yra modifikuojama, konkrečiai sumažinama, parenkant taktų generatorių pagal jo taktų dažnį.

5. Radijo imtuvas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad priėmimo įrenginys (1) apima filtrą (6), kuris filtruoja duomenis (2) prieš pateikiant juos į mikro valdiklį (3), kur ypač yra numatyta, kad dažnių juostos plotis, kuriuo duomenys (2) yra tiekiami į mikro valdiklį (3) po filtro (6), pageidautina, kad būtų mažesnis nei 200 kHz, pageidautina mažesnis nei 100 kHz ir ypač pageidautina mažesnis nei 50 kHz.

6. Radijo imtuvas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad mikro valdiklis (3) apima filtrą (8), kuris filtruoja duomenis (2) prieš juos retinant.

7. Radijo imtuvas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad duomenys (2) yra retinami mikro valdikliu (3), mikro valdikliu (3) nepaisoma atskirų imčių iš rinkinio imčių, kurias pateikia priimantis įrenginys (1), ir imčių atranka yra atliekama remiantis sveikojo skaičiaus decimacijos koeficientu.

8. Radijo imtuvas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad mikro valdiklyje (3) gali būti nustatyti skirtingi diskretizavimo dažniai skirtingam dažnių juostos pločiui.

9. Radijo imtuvas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad taktų generatoriaus takto dažnis yra nuo 20 MHz iki 50 MHz, pageidautina nuo 23 MHz iki 25 MHz, 38 MHz iki 40 MHz arba nuo 47 MHz iki 49 MHz, ypač pageidautina 24 MHz, 39 MHz arba 48 MHz.

10. Radijo imtuvas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad takto generatoriaus takto dažnio paklaida yra mažesnė nei 10 ppm, pageidautina mažesnė nei 5 ppm, ypač pageidautina mažesnė nei 3 ppm.

11. Radijo imtuvas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad veikimo režimą A ir (arba) veikimo režimą B galima įjungti ir išjungti.

12. Radijo imtuvas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad prie darbo režimo A arba darbo režimo B yra numatytas darbo režimas C, kuriame duomenys (2) yra apdorojami priėmimo įrenginio (1) mikroprocesoriumi (15) arba skaitmenine priėmimo schema, prieš perduodant juos į mikro valdiklį (3), ir yra galimybė perjungti tarp darbo režimo A arba darbo režimo B ir darbo režimo C.

13. Radijo imtuvas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad duomenys (2) tarp priėmimo įrenginio (1) ir mikro valdiklio (3) yra perduodami etapais, o tarp duomenų perdavimo yra numatyti laiko intervalai, per kuriuos nevyksta joks perdavimas, kur ypač numatyta, kad mikro valdiklis (3) persijungia į miego režimą laiko intervalais, per kuriuos neperduodami jokie duomenys (2).

14. Radijo imtuvas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad mikro valdiklis (3) yra sukonfigūruotas, kad iššifruotų duomenis (2).

15. Radijo imtuvas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad mikro valdiklis (3) yra sukonfigūruotas, kad apdorotų ir aukštesnius sluoksnius, be duomenų (2) apdorojimo ir saugojimo.

16. Radijo imtuvas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad priėmimo įrenginys (1) ir mikro valdiklis (3) yra sukonstruoti kaip bendras struktūrinis vienetas, konkrečiai kaip integruota schema.

17. Radijo imtuvas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad radijo imtuvas (10, 210) apima energijos šaltinį energijai tiekti, konkrečiai, bateriją, kurios talpa mažesnė nei 20 Ah.

18. Ryšių sistema duomenims (2) perduoti tarp bent vieno koncentratoriaus (12) ir kelių, pageidautina, daugelio energijos požiūriu savarankiškų terminalų (11), kur kiekvienas terminalas (12) apima radijo imtuvą (10, 210), turintį priėmimo įrenginį (1), priėmimo įrenginys (1) gauna duomenis (2) iš koncentratoriaus (12) bent vieno duomenų paketo arba jo dalies arba duomenų srauto pavidalu tam tikru duomenų perdavimo greičiu ir pateikia minėtus duomenis, pageidautina, tolesniam duomenų apdorojimui, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad radijo imtuvas (10, 210) pagal bent vieną iš ankstesnių punktų yra numatytas kaip radijo imtuvas.

---

(51) Int. Cl. ***H04N 19/117*** (2014.01)
H04N 19/132 (2014.01)
H04N 19/176 (2014.01)
H04N 19/186 (2014.01)
H04N 19/82 (2014.01)
H04N 19/96 (2014.01)
H04N 19/70 (2014.01)

(11) **4024858**

(13) T

(96) 20857126.5

(96) 2020-08-31

(97) 2022-07-06

(97) 2025-07-30

(86) PCT/KR2020/011601

(86) 2020-08-31

(87) WO 2021/040484

(87) 2021-03-04

(30) 201962893760 P, 2019-08-29, US

(72) CHOI, Jangwon, KR
NAM, Junghak, 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) Skersinių komponenčių adaptyviojo ciklo filtravimu pagrįsto vaizdo kodavimo aparatas ir būdas
Apibrėžties punktai: 4, brėžiniai: 15.

(57) 1. Vaizdo dekodavimo, atliekamo dekodavimo aparatu (300), būdas, apimantis:
vaizdo informacijos priėmimą (S1300) bitų srautu;
einamojo bloko, esančio einamajame kadre, atkurtųjų ryškio ėminių ir atkurtųjų spalvio ėminių generavimą (S1310) priklausomai nuo vaizdo informacijos;
atkurtųjų spalvio ėminių adaptyviojo ciklo filtravimo (ALF) proceso vykdymą (S1320) filtruotiems atkurtiesiems spalvio ėminiams generuoti; ir
filtruotų atkurtųjų spalvio ėminių skersinių komponenčių filtravimo proceso vykdymą (S1330) modifikuotiesiems filtruotiems atkurtiesiems spalvio ėminiams generuoti,
kur vaizdo informacija apima informaciją apie skersinių komponenčių filtravimą, kur informacija apie skersinių komponenčių filtravimą apima informaciją apie skersinių komponenčių filtrų skaičių,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad skersinių komponenčių filtravimo procesas apima:
skersinių komponenčių filtravimo skersinių komponenčių filtrų skaičiaus išvedimą priklausomai nuo informacijos apie skersinių komponenčių filtrų skaičių;
kiekvieno iš skersinių komponenčių filtrų skersinių komponenčių filtro koeficiento išvedimą priklausomai nuo skersinių komponenčių filtrų skaičiaus; ir
modifikuotųjų filtruotų atkurtųjų spalvio ėminių generavimą priklausomai nuo filtruotų atkurtųjų spalvio ėminių ir skersinių komponenčių filtrų koeficientų,
kur vaizdo informacija apima sekos parametrų rinkinį (SPS) ir pjūvio antraštės informaciją,
kur SPS apima SPS ALF įgalinimo žymę, susijusią su tuo, ar ALF procesas yra įgalintas,
kur, jei SPS ALF įgalinimo žymės vertė yra 1, SPS apima SPS skersinių komponenčių adaptyvųjį filtrą (SPS CCALF) įgalinimo žymę, susijusią su tuo, ar skersinių komponenčių filtravimas yra įgalintas,
jei SPS ALF įgalinimo žymės vertė nėra 1, SPS neapima SPS CCALF įgalinimo žymės,
kur, jei SPS ALF įgalinimo žymės vertė yra 1, pjūvio antraštės informacija apima pjūvio antraštės ALF įgalinimo žymę, susijusią su tuo, ar ALF yra įgalintas,
jei SPS ALF įgalinimo žymės vertė nėra 1, pjūvio antraštės informacija neapima pjūvio antraštės ALF įgalinimo žymės,
kur, jei pjūvio antraštės ALF įgalinimo žymės vertė yra 1 ir SPS CCALF įgalinimo žymė yra 1, pjūvio antraštės informacija apima specifinę informaciją apie tai, ar filtruotų atkurtųjų spalvio ėminių CCALF yra įgalintas,
jei pjūvio antraštės ALF įgalinimo žymės vertė nėra 1 arba SPS CCALF įgalinimo žymės vertė nėra 1, pjūvio antraštės informacija neapima specifinės informacijos,
kur, jei specifinės informacijos vertė yra 1, pjūvio antraštės informacija apima adaptavimo parametrų rinkinių (APS) identifikavimo (ID) informaciją, įskaitant ALF duomenis, naudojamus skersinių komponenčių filtro koeficientams išvesti,
jei specifinės informacijos vertė nėra 1, pjūvio antraštės informacija neapima ID informacijos,
kur vaizdo informacija apima kodavimo medžio bloko informaciją, ir
kodavimo medžio bloko informacija apima:
informaciją apie tai, ar skersinių komponenčių filtras taikomas einamojo bloko Cb spalvinei komponentei, bei informaciją apie tai, ar skersinių komponenčių filtras taikomas einamojo bloko Cr spalvinei komponentei, ir
informaciją apie skersinių komponenčių filtro, taikomo einamojo bloko Cb spalvinei komponentei, filtrų rinkinio indeksą bei informaciją apie skersinių komponenčių filtro, taikomo einamojo bloko Cr spalvinei komponentei, filtrų rinkinio indeksą.

2. Vaizdo kodavimo, atliekamo kodavimo aparatu (200), būdas, apimantis:
einamojo bloko, esančio einamajame kadre, atkurtųjų ryškio ėminių ir atkurtųjų spalvio ėminių generavimą (S1100);
adaptyviojo ciklo filtravimo (ALF) filtro ALF proceso koeficientų išvedimą (S1110);
informacijos, susijusios su ALF, generavimą (S1120) priklausomai nuo ALF filtro koeficientų;
skersinių komponenčių filtrų ir kiekvieno iš skersinių komponenčių filtrų skersinių komponenčių filtrų koeficientų išvedimą (S1130);
informacijos apie skersinių komponenčių filtravimą generavimą (S1140) priklausomai nuo skersinių komponenčių filtrų bei skersinių komponenčių filtrų koeficientų; ir
kodavimą (S1150) vaizdo informacijos, apimančios informaciją atkurtiesiems ėminiams generuoti, informaciją, susijusią su ALF, bei informaciją apie skersinių komponenčių filtravimą,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad informacija apie skersinių komponenčių filtravimą apima informaciją apie skersinių komponenčių filtrų skaičių ir informaciją apie skersinių komponenčių filtrų koeficientus,
kur vaizdo informacija apima sekos parametrų rinkinį (SPS) ir pjūvio antraštės informaciją,
kur SPS apima SPS ALF įgalinimo žymę, susijusią su tuo, ar ALF procesas yra įgalintas,
kur, jei SPS ALF įgalinimo žymės vertė yra 1, SPS apima SPS skersinių komponenčių adaptyvųjį filtrą, (SPS CCALF) įgalinimo žymę, susijusią su tuo, ar skersinių komponenčių filtravimas yra įgalintas,
jei SPS ALF įgalinimo žymės vertė nėra 1, SPS neapima SPS CCALF įgalinimo žymės,
kur, jei SPS ALF įgalinimo žymės vertė yra 1, pjūvio antraštės informacija apima pjūvio antraštės ALF įgalinimo žymę, susijusią su tuo, ar ALF yra įgalintas,
jei SPS ALF įgalinimo žymės vertė nėra 1, pjūvio antraštės informacija neapima pjūvio antraštės ALF įgalinimo žymės,

kur, jei pjūvio antraštės ALF įgalinimo žymės vertė yra 1 ir SPS CCALF įgalinimo žymė yra 1, pjūvio antraštės informacija apima specifinę informaciją apie tai, ar filtruotų atkurtųjų spalvio ėminių CCALF yra įgalintas,
jei pjūvio antraštės ALF įgalinimo žymės vertė nėra 1 arba SPS CCALF įgalinimo žymės vertė nėra 1, pjūvio antraštės informacija neapima specifinės informacijos,
kur, jei specifinės informacijos vertė yra 1, pjūvio antraštės informacija apima adaptavimo parametrų rinkinių (APS) identifikavimo (ID) informaciją, įskaitant ALF duomenis, naudojamus skersinių komponenčių filtro koeficientams išvesti,
jei specifinės informacijos vertė nėra 1, pjūvio antraštės informacija neapima ID informacijos,
kur vaizdo informacija apima kodavimo medžio bloko informaciją, ir
kodavimo medžio bloko informacija apima:
informaciją apie tai, ar skersinių komponenčių filtras taikomas einamojo bloko Cb spalvinei komponentei, bei informaciją apie tai, ar skersinių komponenčių filtras taikomas einamojo bloko Cr spalvinei komponentei, ir
informaciją apie skersinių komponenčių filtro, taikomo einamojo bloko Cb spalvinei komponentei, filtrų rinkinio indeksą bei informaciją apie skersinių komponenčių filtro, taikomo einamojo bloko Cr spalvinei komponentei, filtrų rinkinio indeksą.

3. Kompiuterio nuskaitoma duomenų laikmena, kurioje įrašytas būdo bitų srautas, kuris generuojamas vaizdo kodavimo būdu, apimančiu:
einamojo bloko, esančio einamajame kadre, atkurtųjų ryškio ėminių ir atkurtųjų spalvio ėminių generavimą (S1100);
adaptyviojo ciklo filtravimo (ALF) filtro ALF proceso koeficientų išvedimą (S1110);
informacijos, susijusios su ALF, generavimą (S1120) priklausomai nuo ALF filtro koeficientų;
skersinių komponenčių filtrų ir kiekvieno iš skersinių komponenčių filtrų skersinių komponenčių filtrų koeficientų išvedimą (S1130);
informacijos apie skersinių komponenčių filtravimą generavimą (S1140) priklausomai nuo skersinių komponenčių filtrų bei skersinių komponenčių filtrų koeficientų; ir
vaizdo informacijos bitų srautui generuoti kodavimą (S1150), kur vaizdo informacija apima informaciją atkurtiesiems ėminiams generuoti, informaciją, susijusią su ALF, bei informaciją apie skersinių komponenčių filtravimą,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad informacija apie skersinių komponenčių filtravimą apima informaciją apie skersinių komponenčių filtrų skaičių ir informaciją apie skersinių komponenčių filtrų koeficientus,
kur vaizdo informacija apima sekos parametrų rinkinį (SPS) ir pjūvio antraštės informaciją,
kur SPS apima SPS ALF įgalinimo žymę, susijusią su tuo, ar ALF procesas yra įgalintas,
kur, jei SPS ALF įgalinimo žymės vertė yra 1, SPS apima SPS skersinių komponenčių adaptyvųjį filtrą, (SPS CCALF), įgalinimo žymę, susijusią su tuo, ar skersinių komponenčių filtravimas yra įgalintas,
jei SPS ALF įgalinimo žymės vertė nėra 1, SPS neapima SPS CCALF įgalinimo žymės,
kur, jei SPS ALF įgalinimo žymės vertė yra 1, pjūvio antraštės informacija apima pjūvio antraštės ALF įgalinimo žymę, susijusią su tuo, ar ALF yra įgalintas,
jei SPS ALF įgalinimo žymės vertė nėra 1, pjūvio antraštės informacija neapima pjūvio antraštės ALF įgalinimo žymės,
kur, jei pjūvio antraštės ALF įgalinimo žymės vertė yra 1 ir SPS CCALF įgalinimo žymė yra 1, pjūvio antraštės informacija apima specifinę informaciją apie tai, ar filtruotų atkurtųjų spalvio ėminių CCALF yra įgalintas,
jei pjūvio antraštės ALF įgalinimo žymės vertė nėra 1 arba SPS CCALF įgalinimo žymės vertė nėra 1, pjūvio antraštės informacija neapima specifinės informacijos,
kur, jei specifinės informacijos vertė yra 1, pjūvio antraštės informacija apima adaptavimo parametrų rinkinių (APS) identifikavimo (ID) informaciją, įskaitant ALF duomenis, naudojamus skersinių komponenčių filtro koeficientams išvesti,
jei specifinės informacijos vertė nėra 1, pjūvio antraštės informacija neapima ID informacijos,
kur vaizdo informacija apima kodavimo medžio bloko informaciją, ir
kodavimo medžio bloko informacija apima:
informaciją apie tai, ar skersinių komponenčių filtras taikomas einamojo bloko Cb spalvinei komponentei, bei informaciją apie tai, ar skersinių komponenčių filtras taikomas einamojo bloko Cr spalvinei komponentei, ir
informaciją apie skersinių komponenčių filtro, taikomo einamojo bloko Cb spalvinei komponentei, filtrų rinkinio indeksą bei informaciją apie skersinių komponenčių filtro, taikomo einamojo bloko Cr spalvinei komponentei, filtrų rinkinio indeksą.

4. Vaizdo duomenų perdavimo būdas, apimantis:
vaizdo bitų srauto gavimą, kur bitų srautas generuojamas priklausomai nuo einamojo bloko, esančio einamajame kadre, atkurtųjų šviesio ėminių ir atkurtųjų spalvio ėminių generavimo, ALF proceso adaptyviojo ciklo filtravimo (ALF) filtro koeficientų išvedimą, informacijos, susijusios su ALF generavimą priklausomai nuo ALF filtrų koeficientų, skersinių komponenčių filtrų ir kiekvieno iš skersinių komponenčių filtrų skersinių komponenčių filtrų koeficientų išvedimą, informacijos apie skersinių komponenčių filtravimą generavimą priklausomai nuo skersinių komponenčių filtrų bei skersinių komponenčių filtrų koeficientų ir vaizdo informacijos, apimančios informaciją atkurtiesiems ėminiams generuoti, informaciją, susijusią su ALF, bei informaciją apie skersinių komponenčių filtravimą, kodavimą ir
duomenų, apimančių bitų srautą, perdavimą,

b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad informacija apie skersinių komponenčių filtravimą apima informaciją apie skersinių komponenčių filtrų skaičių ir informaciją apie skersinių komponenčių filtrų koeficientus,
kur vaizdo informacija apima sekos parametrų rinkinį (SPS) ir pjūvio antraštės informaciją,
kur SPS apima SPS ALF įgalinimo žymę, susijusią su tuo, ar ALF procesas yra įgalintas,
kur, jei SPS ALF įgalinimo žymės vertė yra 1, SPS apima SPS skersinių komponenčių adaptyvųjį filtrą, (SPS CCALF) įgalinimo žymę, susijusią su tuo, ar skersinių komponenčių filtravimas yra įgalintas,
jei SPS ALF įgalinimo žymės vertė nėra 1, SPS neapima SPS CCALF įgalinimo žymės,
kur, jei SPS ALF įgalinimo žymės vertė yra 1, pjūvio antraštės informacija apima pjūvio antraštės ALF įgalinimo žymę, susijusią su tuo, ar ALF yra įgalintas,
jei SPS ALF įgalinimo žymės vertė nėra 1, pjūvio antraštės informacija neapima pjūvio antraštės ALF įgalinimo žymės,
kur, jei pjūvio antraštės ALF įgalinimo žymės vertė yra 1 ir SPS CCALF įgalinimo žymė yra 1, pjūvio antraštės informacija apima specifinę informaciją apie tai, ar filtruotų atkurtųjų spalvio ėminių CCALF yra įgalintas,
jei pjūvio antraštės ALF įgalinimo žymės vertė nėra 1 arba SPS CCALF įgalinimo žymės vertė nėra 1, pjūvio antraštės informacija neapima specifinės informacijos,
kur, jei specifinės informacijos vertė yra 1, pjūvio antraštės informacija apima adaptavimo parametrų rinkinių (APS) identifikavimo (ID) informaciją, įskaitant ALF duomenis, naudojamus skersinių komponenčių filtro koeficientams išvesti,
jei specifinės informacijos vertė nėra 1, pjūvio antraštės informacija neapima ID informacijos,
kur vaizdo informacija apima kodavimo medžio bloko informaciją, ir
kodavimo medžio bloko informacija apima:
informaciją apie tai, ar skersinių komponenčių filtras taikomas einamojo bloko Cb spalvinei komponentei, bei informaciją apie tai, ar skersinių komponenčių filtras taikomas einamojo bloko Cr spalvinei komponentei, ir
informaciją apie skersinių komponenčių filtro, taikomo einamojo bloko Cb spalvinei komponentei, filtrų rinkinio indeksą bei informaciją apie skersinių komponenčių filtro, taikomo einamojo bloko Cr spalvinei komponentei, filtrų rinkinio indeksą.

---

(51) Int. Cl. ***H04N 19/119*** (2014.01)
H04N 19/157 (2014.01)
H04N 19/174 (2014.01)
H04N 19/70 (2014.01)
(11) **4068784**
(13) T
(96) 20892799.6
(96) 2020-11-26
(97) 2022-10-05
(97) 2025-09-03
(86) PCT/KR2020/016944
(86) 2020-11-26
(87) WO 2021/107634
(87) 2021-06-03
(30) 201962941662 P, 2019-11-27, US
(72) HENDRY, Hendry, KR
PALURI, Seethal, 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 skaidymo informacijos signalizavimo būdas
Apibrėžties punktai: 4, brėžiniai: 12.

(57) 1. Universalaus vaizdo kodavimo (VVC) kadro dekodavimo būdas, įgyvendinamas dekodavimo aparatu, apimantis:
einamojo vaizdo kadro informacijos išgavimą (S1010) iš bitų srauto; ir
einamojo vaizdo dekodavimą (S1020) priklausomai nuo kadro informacijos,
kur kadro informacija apima pirmąją žymę, susijusią su vaizdo fragmento informacijos buvimu, bei antrąją žymę, susijusią su tuo, ar kiekvienas vaizdo fragmentas apima tik vieną sekciją, ir
kur jei antroji žymė lygi 1, vadinasi, kiekvienas vaizdo fragmentas sudarytas iš vienos ir tiktai vienos sekcijos,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į einamąjį vaizdą įtrauktų sekcijų skaičius išvedamas kaip lygus 1, jei pirmosios žymės vertė lygi 0, o antrosios žymės vertė lygi 1.

2. Universalaus vaizdo kodavimo (VVC) kadro kodavimo būdas, įgyvendinamas kodavimo aparatu, apimantis:
bent vienos sekcijos išvedimą (S810), skaidant einamąjį vaizdo kadrą; ir

einamojo vaizdo kadro kodavimą (S820) priklausomai nuo bent vienos sekcijos,
kur kadro informacija apima pirmąją žymę, susijusią su vaizdo fragmento informacijos buvimu, bei antrąją žymę, susijusią su tuo, ar kiekvienas einamojo vaizdo fragmentas apima tik vieną sekciją,
kur jei antroji vertė lygi 1, vadinasi, kiekvienas vaizdo fragmentas sudarytas iš vienos ir tiktai vienos sekcijos,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į einamąjį vaizdą įtrauktų sekcijų skaičius išvedamas kaip lygus 1, jei pirmosios žymės vertė lygi 0, o antrosios žymės vertė lygi 1.

3. Išliekamoji kompiuterio nuskaitoma duomenų įrašymo laikmena, kurioje įrašytas bitų srautas, sugeneruotas universalaus vaizdo kodavimo (VCC) būdu, apimančiu:
bent vienos sekcijos išvedimą (S810); skaidant einamąjį vaizdo kadrą; ir
bitų srauto generavimą (S820), koduojant einamojo vaizdo kadro informaciją priklausomai nuo bent vienos sekcijos,
kur kadro informacija apima pirmąją žymę, susijusią su vaizdo fragmento informacijos buvimu, bei antrąją žymę, susijusią su tuo, ar kiekvienas einamojo vaizdo fragmentas apima tik vieną sekciją,
kur jei antroji žymė lygi 1, vadinasi, kiekvienas vaizdo fragmentas sudarytas iš vienos ir tiktai vienos sekcijos,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į einamąją vaizdo kadrą įtrauktų sekcijų skaičius išvedamas kaip lygus 1, jei pirmosios žymės vertė lygi 0, o antrosios žymės vertė lygi 1.

4. Kadro duomenų perdavimo būdas, apimantis:
kadro kodavimą būdu pagal 2 punktą;
bitų srauto, sugeneruoto minėtu būdu, gavimą; ir
duomenų, apimančių bitų srautą, perdavimą.

Patento perdavimas pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 42 straipsnį

(11) **2614090**

(51) Int. Cl. ***C08B 37/08*** (2006.01)
C08L 5/08 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
C08B 31/00 (2006.01)
C08B 37/00 (2006.01)
C08J 3/28 (2006.01)

(13) T

(54) Hibridiniai tarpusavyje susieti hialurono rūgšties kompleksai

Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data

(73) IBSA INSTITUT BIOCHIMIQUE SA, Via Pian Scairolo 49, 6912 Lugano, CH
2025-10-10

Europos patento pakeitimai, paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 71 ir 79 straipsnius

(11) **2673237**

(51) Int. Cl.

A61P 3/12	(2006.01)
A61P 3/14	(2006.01)
A61P 7/08	(2006.01)
A61P 7/10	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01)
A61P 9/04	(2006.01)
A61P 9/06	(2006.01)
A61K 33/244	(2019.01)
A61K 45/06	(2006.01)
A61K 9/14	(2006.01)
B01J 39/02	(2006.01)
B01J 39/14	(2006.01)
B01J 19/00	(2006.01)
B01J 19/18	(2006.01)
A61K 33/00	(2006.01)
A61K 33/24	(2006.01)
C01B 33/20	(2006.01)
A61P 7/00	(2006.01)
C01B 39/02	(2006.01)
C01B 39/46	(2006.01)

(13) **T**

(54) Cirkonio silikato panaudojimas hiperkalemijos gydymui

(46) 2019-05-10

Pakeista išradimo apibrėžtis, pakeitimo data

(57) 1. Kompozicija, skirta naudoti hiperkalemijos gydymui, kur kompozicija yra katijonų mainų kompozicija, apimanti cirkonio silikatą, kurio formulė (I):

$$A_pM_xZr_{1-x}Si_nGe_yO_m \qquad (I)$$

kur:
A yra natrio jonas, rubidžio jonas, cezio jonas, kalcio jonas, magnio jonas, hidronio jonas arba jų mišiniai;
M yra bent vienas karkasinės struktūros metalas, kur karkasinės struktūros metalas yra hafnis (4+), alavas (4+), niobis (5+), titanas (4+), ceris (4+), germanis (4+), prazeodimis (4+), terbis (4+) arba jų mišiniai;
"p" vertė yra nuo 1 iki 20;
"x" vertė yra nuo 0 iki mažiau nei 1;
"n" vertė yra $0 < n \leq 12$;
"y" vertė yra nuo 0 iki 12;
"m" vertė yra nuo 3 iki 36 ir $1 \leq n + y \leq 12$;
kur cirkonio silikatas, kurio formulė (I), pasižymi vidutiniu dalelių dydžiu, didesniu už 3 mikronus, ir mažiau nei 7% dalelių kompozicijoje turi skersmenį, mažesnį už 3 mikronus, ir cirkonio silikatas, kurio formulė (I), pasižymi natrio kiekiu, mažesniu nei 12 masės %.

2. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur natrio kiekis yra mažesnis už 6 masės %.

3. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur natrio kiekis yra ribose nuo 0,05 iki 3 masės %.

4. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur natrio kiekis yra mažesnis nei 0,01 masės %.

5. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur vidutinis dalelių dydis yra ribose nuo 5 iki 1000 mikronų.

6. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur vidutinis dalelių dydis yra ribose nuo 20 iki 100 mikronų.

7. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur kompozicija pasižymi miltelių rentgeno spindulių difrakcijos spektru, generuotu naudojant vario K-alfa spinduliavimo šaltinį, parodančiu bent tokius d atstumo reikšmes:
pirmą d atstumą ribose nuo 2,7 iki 3,5 angstremų, turintį pirmą intensyvumo vertę;
antrą d atstumą ribose nuo 5,3 iki 6,1 angstremų, turintį antrą intensyvumo vertę, kur antra intensyvumo vertė yra mažesnė už pirmą intensyvumo vertę;
trečią d atstumą ribose nuo 1,6 iki 2,4 angstremų, turintį trečią intensyvumo vertę;

ketvirtą d atstumą ribose nuo 2,0 iki 2,8 angstremų, turintį ketvirtą intensyvumo vertę; ir
penktą d atstumą ribose nuo 5,9 iki 6,7 angstremų, turintį penktą intensyvumo vertę, kur trečia, ketvirta ir penkta intensyvumo vertės, kiekviena yra mažesnė nei pirma ir antra intensyvumo vertės.

8. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur kompozicija yra kapsulės arba tabletės formoje.

9. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur pacientas kenčia nuo ūmios hiperkalemijos.

10. Kompozicija, skirta naudoti pagal 9 punktą, kur pacientui yra skirtina dozė nuo 0,7 iki 1 500 mg/kg/dienai.

11. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur pacientas kenčia nuo lėtinės hiperkalemijos.

12. Kompozicija, skirta naudoti pagal 11 punktą, kur pacientui yra skirtina dozė nuo 0,25 iki 100 mg/kg/dienai.

13. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur pacientas turi stazinio širdies nepakankamumo riziką.
2025-10-23

---

(11) **2970101**

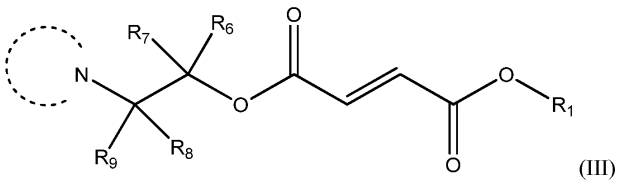
(51) Int. Cl. ***C07C 219/08*** (2006.01)
C07C 229/16 (2006.01)
C07C 309/18 (2006.01)
C07C 229/12 (2006.01)
A61K 31/221 (2006.01)

(13) **T**

(54) Fumaratų provaistai ir jų panaudojimas įvairių ligų gydymui

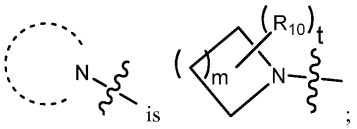
(46) 2018-10-25
Pakeista išradimo apibrėžtis, pakeitimo data

(57) 1. Junginys, kurio formulė (III), arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska



(III)

kur:



R_1 yra nepakeistas C_1-C_6 alkilas;
R_6, R_7, R_8 ir R_9 yra kiekvienas nepriklausomai H, pakeistas arba nepakeistas C_1-C_6 alkilas, pakeistas arba nepakeistas C_2-C_6 alkenilas, pakeistas arba nepakeistas C_2-C_6 alkinilas arba $C(O)OR_a$;
R_a yra H arba pakeistas arba nepakeistas C_1-C_6 alkilas;
m yra 0, 1, 2 arba 3;
t yra 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10; ir
kiekvienas R_{10} yra nepriklausomai H, halogenas, pakeistas arba nepakeistas C_1-C_6 alkilas, pakeistas arba nepakeistas C_2-C_6 alkenilas, pakeistas arba nepakeistas C_2-C_6 alkinilas, pakeistas arba nepakeistas C_3-C_{10} karbociklas, pakeistas arba nepakeistas heterociklas, apimantis vieną arba du 5- arba 6-narius žiedus ir 1-4 heteroatomus, parinktus iš N, O ir S, arba pakeistas arba nepakeistas heteroarilas, apimantis vieną arba du 5- arba 6-narius žiedus ir 1-4 heteroatomus, parinktus iš N, O ir S;
arba, alternatyviai, du R_{10}, prijungti prie to paties anglies atomo, kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro karbonilą, pakeistą arba nepakeistą C_3-C_{10} karbociklą, pakeistą arba nepakeistą heterociklą, apimantį vieną arba du 5- arba 6-narius žiedus ir 1-4 heteroatomus, parinktus iš N, O ir S, arba pakeistą arba nepakeistą heteroarilą, apimantį vieną arba du 5- arba 6-narius žiedus ir 1-4 heteroatomus, parinktus iš N, O ir S;
arba, alternatyviai, du R_{10}, prijungti prie skirtingų atomų, kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro pakeistą arba nepakeistą C_3-C_{10} karbociklą, pakeistą arba nepakeistą heterociklą, apimantį vieną arba du 5- arba 6-narius žiedus ir 1-4 heteroatomus, parinktus iš N, O ir S, arba pakeistą arba nepakeistą heteroarilą, apimantį vieną arba du 5- arba 6-narius žiedus ir 1-4 heteroatomus, parinktus iš N, O ir S.

2. Junginys pagal 1 punktą, kur R_1 yra metilas.

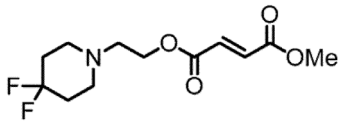
3. Junginys pagal 1 punktą, kur R_6, R_7, R_8 ir R_9 yra kiekvienas H.

4. Junginys pagal 1 punktą, kur m yra 2 arba 3.

5. Junginys pagal 1 punktą, kur t yra 0, 1, 2, 3 arba 4.

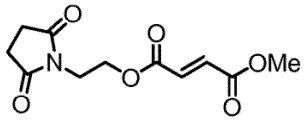
6. Junginys pagal 1 punktą, kur du R_{10} prijungti prie to paties anglies atomo, kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro karbonilą.

7. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys yra:



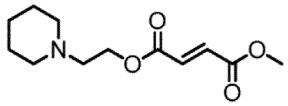
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

8. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys yra:



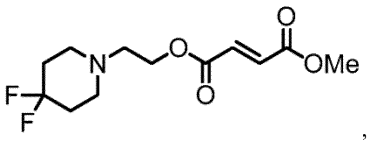
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

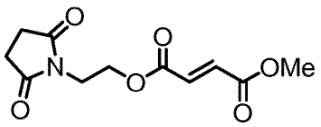
9. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys yra:

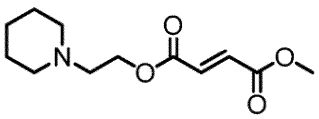


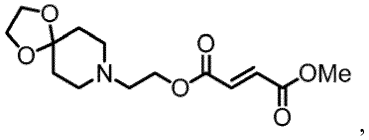
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

10. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

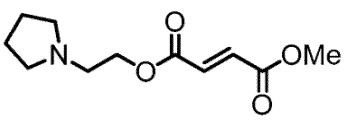

,


,


,


,

ir


;

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

11. Farmacinė kompozicija, apimanti:
(i) formulės (III) junginį arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską pagal bet kurį iš 1-10 punktų; ir
(ii) farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

12. Formulės (III) junginys, jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal bet kurį iš 1-10 punktų arba kompozicija pagal 11 punktą, skirti panaudoti neurologinių ligų gydyme.

13. Junginys arba kompozicija, skirti panaudoti pagal 12 punktą, kur neurologinė liga yra dauginė sklerozė.

14. Junginys arba kompozicija, skirti panaudoti pagal 12 punktą, kur neurologinė liga yra parinkta iš recidyvuojančios-remituojančios dauginės sklerozės, antrinės progresuojančios dauginės sklerozės, pirminės progresuojančios dauginės sklerozės arba progresuojančios recidyvuojančios dauginės sklerozės.
2025-10-27

---

(11) **3014531**
(51) Int. Cl. ***G06K 19/077*** (2006.01)
H01Q 1/22 (2006.01)
(13) **T**
(54) Kortelės korpusas ir jį apimanti išmanioji kortelė
(46) 2022-11-25
Pakeista išradimo apibrėžtis, pakeitimo data
(57) 1. Kortelės korpusas (CB, 120), skirtas išmaniajai kortelei, apimantis: paviršių, turintį paviršiaus sritį, viršutinę paviršiaus dalį, sudarančią maždaug pusę kortelės korpuso paviršiaus srities, ir apatinę paviršiaus dalį, sudarančią likusią maždaug pusę kortelės korpuso paviršiaus srities;
pirmąją sritį, besitęsiančią aplink periferinę kortelės korpuso dalį bent jau viršutinėje kortelės korpuso dalyje;
kortelės anteną (CA, 132), bent iš dalies išdėstytą pirmoje srityje ir turinčią vieną laisvą galą;
antrą sritį, esančią viršutinėje kortelės korpuso dalyje ir savo dydžiu atitinkančią išmaniosios kortelės antenos modulį (AM);
trečią sritį, esančią viršutinėje kortelės korpuso dalyje, kuri yra atskirta nuo pirmosios srities ir antrosios srities; ir
trečiojoje srityje įrengtą išorinę anteną (EA)
b e s i s k i r i a n t i s:
jungiamąja rite (CC, 134), išdėstyta antroje srityje,
kur prailginimo antena (EA) apima pirmąją ir antrąją ritę (EA-1, EA-2), sujungtas nuosekliai viena su kita,
kur pirmosios ritės (EA-1) pirmasis galas yra sujungtas su jungties ritės (CC, 134) galu,
kur pirmojo ritės (EA-1) antrasis galas yra sujungtas su antrosios ritės (EA-2) pirmuoju galu,
kur antrosios ritės (EA-1) antrasis galas yra sujungtas su kortelės antenos (CA, 132) galu, ir
kur kitas jungties ritės galas yra laisvas galas.

2. Kortelės korpusas pagal 1 punktą, kur:
dalis išorinės antenos (EA) yra išdėstyta greta jungties ritės (CC, 134) vienos pusės.

3. Išmanioji kortelė, apimanti:
kortelės korpusą (CB, 120) pagal 1 punktą; ir
antenos modulį (AM) su radijo dažnio identifikavimo lustu ir modulio anteną (MA).
2025-10-28

---

(11) **3071046**
(51) Int. Cl. ***A23J 1/14*** (2006.01)
A23J 3/14 (2006.01)
(13) **T**
(54) Žirnių baltymų ekstrahavimo būdas
(46) 2022-05-25
Pakeista išradimo apibrėžtis, pakeitimo data
(57) 1. Žirnių baltymų ekstrahavimo būdas, kuris apima šias stadijas:
(a) apimančią žirnius vandeninę kompoziciją prieš malant fermentuoja, esant pieno rūgšties bakterijoms;
(b) minėtus žirnius mala;
(c) minėtus sumaltus žirnius frakcionuoja, siekiant gauti mažiausiai vieną baltymus apimančią frakciją; ir
(d) išskirią žirnių baltymus iš minėtos mažiausiai vienos baltymus apimančios frakcijos, kur minėti žirniai
(a) stadijoje yra fermentuojami, kol minėtų žirnių pH pasieks daugiausia 5,5, geriau - ne daugiau kaip 5,0, dar

geriau - intervale nuo 3,5 iki 5, optimaliai matuojant kambario temperatūroje 1 g minėtų žirnių, kurie buvo sumalti ir suspenduoti 9 g vandens.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur minėti žirniai (a) stadijoje yra fermentuojami, kol minėtuose žirniuose pH sumažinamas bent 1 pH vienetu, geriau mažiausiai 1,5 pH vienetu, optimaliai matuojant kambario temperatūroje 1 g minėtų žirnių, kurie buvo sumalti ir po to suspenduoti 9 g vandens.

3. Būdas pagal bet kurį vieną iš 1-2 punktų, kur (a) stadija apima sausų ir (arba) lukštentų žirnių pridėjimą į vandeninį tirpalą, optimaliai dedant sausus žirnius, kurių sausos medžiagos kiekis yra intervale nuo 80 % iki 95 %, skaičiuojant pagal sausų žirnių bendrą masę.

4. Būdas pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kuriame (a) stadija apima minėtų žirnių fermentavimą, kol juose sausos medžiagos kiekis pasiekia intervalą nuo 35 % iki 60 %, skaičiuojant pagal žirnių bendrą masę.

5. Būdas pagal bet kurį vieną iš 1-4 punktų, kuriame minėtų žirnių po (a) stadijos ir prieš
(b) stadiją sausos medžiagos kiekis yra intervale nuo 35% iki 60%, skaičiuojant pagal žirnių bendrą masę.

6. Būdas pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kuriame minėtus žirnius (a) stadijoje fermentuoja mažiausiai 3 valandas, geriau ne mažiau 3 valandų ir ne daugiau 24 valandų.

7. Būdas pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų, kuriame minėtus žirnius (a) stadijoje fermentuoja temperatūros intervale nuo 30°C iki 50°C, geriau intervale nuo 35°C iki 45°C.

8. Būdas pagal bet kurį vieną iš 1-7 punktų, kuriame (a) stadija apima minėtų žirnių fermentavimą su viena arba daugiau *Lactobacillus sp.*

9. Būdas pagal bet kurį vieną iš 1-8 punktų, kuriame minėtus žirnius (a) stadijoje fermentuoja, esant mažiausiai nuo 10^2 cfu iki 10^{10} cfu pieno rūgšties bakterijų minėtos apimančios žirnius vandeninės kompozicijos viename ml.

10. Būdas pagal bet kurį vieną iš 1-9 punktų, kuriame minėtų maltų žirnių frakcionavimas
(c) stadijoje apima bent dalies žirniuose esančių baltymų atskyrimą nuo likusios žirnių dalies, optimaliai frakcijoje, kuri apima mažiausiai 50 masės % baltymų, skaičiuojant pagal minėtos frakcijos sausos medžiagos bendrą masę.

11. Būdas pagal bet kurį vieną iš 1-10 punktų, kuriame minėtų maltų žirnių frakcionavimas
(c) stadijoje apima maltų žirnių pH reguliavimą iki pH mažiausiai 6, geriau mažiausiai 7, geriausiai iki pH ne mažiau 8 ir ne daugiau 9.

12. Būdas pagal bet kurį vieną iš 1-11 punktų, kuriame minėtų maltų žirnių frakcionavimas
(c) stadijoje apima minėtų maltų žirnių vieną arba daugiau dekantavimo stadijų, optimaliai vieną arba daugiau dekantavimo stadijų centrifuguojant.

13. Būdas pagal bet kurį vieną iš 1-12 punktų, kuriame žirnių baltymų išskyrimas iš minėtus baltymus apimančios (d) stadijos frakcijos, apima minėtų žirnių baltymų koncentravimą.

14. Būdas pagal bet kurį vieną iš 1-13 punktų, kuriame žirnių baltymų išskyrimas iš minėtus baltymus apimančios (d) stadijos frakcijos, apima bent vieną iš nusodinimo, flokuliacijos, filtravimo ir (arba) chromatografijos stadijų.

15. Būdas pagal bet kurį vieną iš 1-13 punktų, kuriame:
- minėtų maltų žirnių frakcionavimas (c) stadijoje apima bent dalies žirniuose esančių baltymų atskyrimą nuo likusios žirnių dalies, optimaliai frakcijoje, apimančioje ne mažiau
50 masės % baltymų, skaičiuojant nuo minėtos frakcijos sausos medžiagos bendros masės, ir (arba) minėtų maltų žirnių frakcionavimas (c) stadijoje apima maltų žirnių pH reguliavimą iki pH mažiausiai 6, geriau mažiausiai 7, geriausiai iki pH ne mažiau 8 ir ne daugiau 9; ir
- žirnių baltymų išskyrimas iš minėtų baltymų, apimančių (d) stadijos frakciją, apima bent vieną iš nusodinimo, flokuliacijos, filtravimo ir (arba) chromatografijos stadijų.

2025-10-06

---

(11) **3139764**

(51) Int. Cl. ***A23K 10/00*** (2016.01)
A23K 10/16 (2016.01)
A23K 40/00 (2016.01)

A23K 20/158 (2016.01)
A23K 20/10 (2006.01)

(13) **T**
(54) Gyvūnų pašarų gamybos būdas ir jų panaudojimas
(46) 2020-10-12
(73) BARENTZ ITALIA S.p.A., Via Privata Goito 8, 20037 Paderno Dugnano MI, IT
Ankstesnis savininko pavadinimas / vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Sevecom S.p.A., Via Privata Goito 8, 20037 Paderno Dugnano MI, IT
2025-10-15

---

(11) **3490560**
(51) Int. Cl. ***A61K 31/454*** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(13) **T**
(54) Būdas prostatos vėžiui gydyti naudojant niraparibą
(46) 2025-02-25
(73) Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE
Ankstesnis savininko pavadinimas / vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Janssen Pharmaceutica, N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE
2025-10-17

---

(11) **3824046**
(51) Int. Cl. ***C10G 3/00*** (2006.01)
C10G 7/00 (2006.01)
C10G 65/12 (2006.01)
C11B 3/00 (2006.01)
C11B 3/02 (2006.01)
C11B 3/04 (2006.01)
C11B 3/06 (2006.01)
C11B 3/10 (2006.01)
C11C 3/12 (2006.01)
C10G 9/36 (2006.01)
C10G 11/00 (2006.01)
C10G 11/18 (2006.01)
C10G 45/02 (2006.01)
C10G 45/58 (2006.01)
C10G 47/00 (2006.01)
C11B 3/12 (2006.01)
C11C 3/14 (2006.01)

(13) **T**
(54) Perdirbtų ir atsinaujinančių organinių medžiagų gryninimas
(46) 2022-12-12
Pakeista išradimo apibrėžtis, pakeitimo data
(57) 1. Atsinaujinančios organinės medžiagos (10) gryninimo būdas, kur atsinaujinanti organinė medžiaga (10) apima daugiau negu 1 ppm silicio kaip silicio junginių,

apimantis pakopas

(a) pateikimą atsinaujinančios organinės medžiagos (10), kur atsinaujinanti organinė medžiaga yra parinkta iš grupės, susidedančios iš augalinių riebalų ir aliejų, gyvulinių riebalų ir aliejų, dumblių aliejų ir mikrobinių aliejų;
(b) pasirinktinai išankstinį terminį apdorojimą (20) atsinaujinančios organinės medžiagos (10) nuo 180 iki 325 °C temperatūroje ir pasirinktinai pridėjimą rūgšties prieš arba po terminio apdorojimo (20) proceso ir pasirinktinai iš anksto termiškai apdorotos atsinaujinančios organinės medžiagos filtravimą;
(c) terminį apdorojimą (40) atsinaujinančios organinės medžiagos, dalyvaujant adsorbentui, parinktam iš silicio dioksido pagrindo adsorbentų, nuo 180 iki 325 °C temperatūroje, ir termiškai apdorotos atsinaujinančios organinės medžiagos filtravimą (50), ir pasirinktinai pridėjimą rūgšties prieš arba po terminio apdorojimo proceso;
(d) pasirinktinai termiškai apdorotos atsinaujinančios organinės medžiagos sumaišymą su angliavandenilių arba lipidų pagrindo srautu;
(e) pasirinktinai lakiųjų silicio junginių išgarinimą (30) iš termiškai apdorotos atsinaujinančios organinės medžiagos; ir

(f) termiškai apdorotos atsinaujinančios organinės medžiagos apdorojimą vandeniliu (60), naudojant hidrinimo katalizatorių;
siekiant gauti išgrynintą hidrintą atsinaujinančią organinę medžiagą (61), apimančią mažiau negu 20 %, geriau mažiau negu 10 %, labiau pageidautina mažiau negu 5 %, pradinio silicio kiekio atsinaujinančioje organinėje medžiagoje, nurodytoje (a) pakopoje.

2. Būdas pagal 1 punktą, kuriame terminis apdorojimas (20) (b) pakopoje yra atliekamas nuo 200 iki 300 °C temperatūroje, geriau nuo 240 iki 280 °C temperatūroje.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, kur buvimo laikas (b) pakopos terminiame apdorojime (20) yra nuo 1 iki 300 min., geriau nuo 5 iki 90 min., labiau pageidautina nuo 20 iki 40 min.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1 – 3 punktų, kur išgarinimas (30) (e) pakopoje yra atliekamas nuo 150 iki 225 °C, geriau nuo 160 iki 200 °C, labiau pageidautina nuo 160 iki 180 °C temperatūroje.

5. Būdas pagal bet kurį iš 1 – 4 punktų, kur (e) pakopos garinimo (30) slėgis yra nuo 0,1 iki 5 kPa, geriau nuo 0,1 iki 3 kPa.

6. Būdas pagal bet kurį iš 1 – 6 punktų, kur į termiškai apdorotą atsinaujinančią organinę medžiagą įpilama vandens taip, kad termiškai apdorotos atsinaujinančios organinės medžiagos vandens kiekis prieš išgarinimo etapą (e) būtų nuo 1 iki 5 masės %, geriau nuo 1,5 iki 4 masės %, labiau pageidautina nuo 2 iki 3 masės %.

7. Būdas pagal bet kurį iš 1 – 6 punktų, kur (c) pakopoje temperatūra yra nuo 200 iki 300 °C, geriau nuo 240 iki 280 °C.

8. Būdas pagal bet kurį iš 1 – 7 punktų, kur (c) pakopoje buvimo laikas yra nuo 1 iki 300 min., geriau nuo 5 iki 240 min., labiau pageidautina nuo 30 iki 90 min.

9. Būdas pagal bet kurį iš 1 – 8 punktų, kur (c) pakopoje slėgis yra nuo 500 iki 5000 kPa, geriau nuo 800 iki 2000 kPa.

10. Būdas pagal bet kurį iš 1 – 9 punktų, kur silicio dioksido pagrindo adsorbentas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš aliuminio silikato, silikagelio ir jų mišinių.

11. Būdas pagal bet kurį iš 1 – 10 punktų, kur adsorbento kiekis yra nuo 0,1 iki 10,0 masės %, geriau nuo 0,5 iki 2,0 masės % visos atsinaujinančios organinės medžiagos masės.

12. Būdas pagal bet kurį iš 1 – 11 punktų, kur apdorojimo vandeniliu pakopa (f) vyksta esant nuolatiniam vandenilio srautui, kai H2 ir žaliavos santykis yra nuo 500 iki 2000 n-L/L, geriau nuo 800 iki 1400 n-L/L.

13. Būdas pagal bet kurį iš 1 – 12 punktų, kur hidrinimo katalizatorius (f) pakopoje yra palaikomas Pd, Pt, Ni, NiW, NiMo arba CoMo katalizatorius ir nešiklis yra ceolitas, ceolitas-aliuminis, aliuminio oksidas ir (arba) silicio dioksidas, geriau NiW/Al_2O_3, $NiMo/Al_2O_3$ arba $CoMo/Al_2O_3$.

14. Būdas pagal bet kurį iš 1 – 13 punktų, kur (f) pakopa atliekama hidrodeoksigenuojant (HDO) (f1) termiškai apdorotą atsinaujinančios organinės medžiagos frakciją, dalyvaujant HDO katalizatoriui, esant temperatūrai nuo 290 iki 350 °C, esant slėgiui nuo 4 iki 20 MPa ir esant nuolatiniam vandenilio srautui, siekiant gauti išgrynintą atsinaujinančią organinę medžiagą, apimančią mažiau negu 20 %, geriau mažiau negu 10 %, labiau pageidautina mažiau negu 5 %, pradinio silicio kiekio atsinaujinančioje organinėje medžiagoje, nurodytoje (a) pakopoje.

15. Atsinaujinančių angliavandenilių gamybos būdas, apimantis pakopas
(x) atsinaujinančios organinės medžiagos pagal bet kurį iš 1 – 14 punktų gryninimą, ir
(y) nukreipimą išgrynintos atsinaujinančios organinės medžiagos naftos perdirbimo gamyklos konversijos procesui, kur naftos perdirbimo gamyklos konversijos procesas apima žaliavos molekulinės masės pakeitimą, heteroatomų pašalinimą iš žaliavos, žaliavos prisotinimo laipsnio pakeitimą, žaliavos molekulinės struktūros pertvarkymą arba bet kokį jų derinį, norint gauti bent vieną atsinaujinantį angliavandenilį.
2025-10-10

Europos patentai,
pripažinti negaliojančiais
pagal Lietuvos Respublikos
patentų įstatymo 71 ir 79 straipsnius

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3219729	2025-06-17
3227454	2025-10-16
3319948	2025-07-17
3752013	2025-07-15
3767952	2025-10-10

Europos patentai,
kurių galiojimas pasibaigęs
pagal Lietuvos Respublikos
patentų įstatymo 36 straipsnį

(11) EPT paskelbimo numeris	Galiojimo baigties data
1692281	2025-10-26
1802193	2025-10-19
1802344	2025-10-19
1802827	2025-10-21
1807504	2025-10-28
1809691	2025-10-27
1811990	2025-10-27
1848761	2025-10-27
2256156	2025-10-27
2272517	2025-10-25
2388392	2025-10-21
2388395	2025-10-21
2388399	2025-10-21
2586456	2025-10-31

Europos patentų galiojimo Lietuvos Respublikoje panaikinimas pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 81 straipsnį

(11) EPT paskelbimo numeris	Panaikinimo data
1845649	2025-04-16
1868822	2025-04-11
1869011	2025-04-11
1871620	2025-04-11
1876962	2025-04-18
2010528	2025-04-18
2076446	2025-04-10
2139490	2025-04-14
2154967	2025-04-15
2282772	2025-04-23
2380770	2025-04-20
2419352	2025-04-13
2420234	2025-04-11
2424569	2025-04-16
2510947	2025-04-14
2558375	2025-04-12
2560653	2025-04-22
2687446	2025-04-13
2687460	2025-04-13
2687461	2025-04-13
2696848	2025-04-13
2699307	2025-04-23
2704989	2025-04-23
2792647	2025-04-14
2838343	2025-04-15
2841601	2025-04-24
2933419	2025-04-14
2983889	2025-04-10
2986592	2025-04-16
2986624	2025-04-17
2988780	2025-04-24

(11) EPT paskelbimo numeris	Panaikinimo data
3108886	2025-04-21
3127540	2025-04-22
3129394	2025-04-10
3283302	2025-04-13
3283527	2025-04-12
3283603	2025-04-13
3285772	2025-04-20
3292874	2025-04-16
3442535	2025-04-18
3442947	2025-04-17
3442972	2025-04-14
3442980	2025-04-18
3443039	2025-04-15
3609714	2025-04-09
3609898	2025-04-13
3612531	2025-04-17
3616530	2025-04-20
3619363	2025-04-22
3681500	2025-04-24
3730334	2025-04-23
3773450	2025-04-09

Paraiškos papildomos apsaugos liudijimui gauti, paskelbtos pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 37 straipsnį

(68) **3284480**
(21) PA 2025 537
(22) 2025-10-23
(71) Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, 5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku Tokyo 115-8543, JP
(54) Farmacinė kompozicija, skirta atopinio dermatito profilaktikai ir (arba) gydymui, savo sudėtyje turinti IL-31 antagonistą kaip veikliąją medžiagą
(93) EU/1/24/1901, 2025-02-12
(95) Nemolizumabas

Papildomos apsaugos liudijimai, paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 37 straipsnį

(11) **C 2207786-2**
(94) 2033-10-16
(21) PA 2023 539
(22) 2023-12-29
(68) 2207786
(93) EU/1/23/1756, 2023-09-15
(95) Kompozicija, apimanti: cedazuridiną arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską; ir decitabinas
(24) 2028-10-17
(73) Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chrome, Chiyoda-Ku, Tokyo 101-8535, JP
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) 2`-fluor-2`-deoksitetrahidrouridinai kaip citidino deaminazės inhibitoriai
Paraiškos liudijimui gauti paskelbimo data
2024-02-26

---

(11) **C 2805720**
(94) 2034-05-28
(21) PA 2024 518
(22) 2024-06-13
(68) 2805720
(93) EU/1/23/1776, 2023-12-14
(95) Vamorolonas
(24) 2029-05-29
(73) ReveraGen BioPharma, Inc., 155 Gibbs Street, Suite 433, Rockville, MD 20850, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Nehormoniniai steroidiniai NF-KB moduliatoriai, skirti ligoms gydyti
Paraiškos liudijimui gauti paskelbimo data
2024-07-10

---

(11) **C 2850101**
(94) 2038-05-13
(21) PA 2024 515
(22) 2024-05-21
(68) 2850101
(93) EU/1/23/1780, 2024-01-05
(95) Rozanoliksizumabas
(24) 2033-05-14
(73) UCB Biopharma SRL, Allée de la Recherche 60, 1070 Brussels, BE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Anti-FcRn antikūnai
Paraiškos liudijimui gauti paskelbimo data
2024-06-10

---

(11) **C 2948455**
(94) 2038-12-12
(21) PA 2024 513
(22) 2024-05-10
(68) 2948455
(93) C(2023)8783, 2023-12-07
(95) Fezolinetantas
(24) 2034-03-29

(73) Ogeda NV, Medialaan 50, Vilvoorde 1800, BE
(74) Stanislava TELEIŠIENĖ, UAB „Brainera“, Taikos 235-17, LT-05213 Vilnius, LT
(54) N-acil-(3-pakeisto)-(8-pakeisto)-5,6-dihidro- [1,2,4]triazol[4,3-A]pirazinai, kaip selektyvūs NK-3 receptorių antagonistai, farmacinė kompozicija, būdai, skirti naudoti NK-3 receptoriaus sąlygotų sutrikimų gydymui
Paraiškos liudijimui gauti paskelbimo data
2024-06-10

---

(11) **C 3154561**
(94) 2038-12-04
(21) PA 2024 514
(22) 2024-05-21
(68) 3154561
(93) EU/1/23/1764, 2023-12-01
(95) Zilukoplanas
(24) 2035-06-13
(73) UCB Holdings, Inc., 1950 Lake Park Drive, Smyrna, GA 30080, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Komplemento veiklos moduliavimas
Paraiškos liudijimui gauti paskelbimo data
2024-06-10

---

(11) **C 3494972**
(94) 2034-07-03
(21) PA 2024 516
(22) 2024-05-31
(68) 3494972
(93) EU/1/19/1370, 2019-07-01
(95) Dolutegraviras arba farmaciniu požiūriu priimtina druska, įskaitant dolutegraviro natrio druską ir lamivudiną
(24) 2031-01-25
(73) VIIV Healthcare Company, 251 Little Falls Drive, Wilmington, DE 19808, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Dolutegraviro ir lamivudino kompozicija ŽIV infekcijai gydyti
Paraiškos liudijimui gauti paskelbimo data
2024-06-25

Papildomos apsaugos liudijimai, kurių galiojimas pasibaigęs pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 37 straipsnį

(11) Papildomos apsaugos liudijimo numeris	Galiojimo baigties data
C 1244647	2025-11-02

SISTEMINĖ EUROPOS PATENTŲ RODYKLĖ

(51)	(11)
A01B 39/08	3840559
A01B 39/085	3840559
A01B 79/00	3840559
A01B 79/005	3840559
A01G 31/06	3964051
A01G 31/06	3964051
A01G 9/02	3964051
A01G 9/04	3964051
A01G 9/18	3964051
A01G 9/18	3964051
A01G 9/023	3964051
A01G 9/24	3964051
A01G 9/047	3964051
A01G 9/247	3964051
A01M 21/02	3840559
A01M 21/02	3840559
A23L 29/284	4053160
A47B 47/04	4093980
A47B 47/042	4093980
A47B2230/06	4093980
A47B2230/0037	4093980
A61B 5/055	3525583
A61F 2/24	4306158
A61F 2/24	4306158
A61F 2/246	4306158
A61F 2/958	4034053
A61F 2/958	4034053
A61F 2/2418	4306158
A61F2210/0014	4306158
A61F2220/0008	4306158
A61F2220/0016	4306158
A61F2230/0069	4306158
A61F2250/006	4306158
A61F2250/0063	4306158

(51)	(11)
A61F2250/0067	4034053
A61K 31/47	3743070
A61K 31/47	3743070
A61K 31/70	4188389
A61K 31/70	4188389
A61K 31/415	3609888
A61K 31/416	3609888
A61K 31/421	3609888
A61K 31/422	3609888
A61K 31/424	4116301
A61K 31/426	3609888
A61K 31/426	3609888
A61K 31/427	3609888
A61K 31/428	3838271
A61K 31/428	3838271
A61K 31/437	4116301
A61K 31/444	3609888
A61K 31/496	3609888
A61K 31/506	4116301
A61K 31/513	3661514
A61K 31/513	3661514
A61K 31/519	4034122
A61K 31/519	4034122
A61K 31/519	4116301
A61K 31/519	3405178
A61K 31/519	3405178
A61K 31/519	4021901
A61K 31/4035	3756650
A61K 31/4035	3756650
A61K 31/4155	3609888
A61K 31/4155	4275756
A61K 31/4245	3609888
A61K 31/4439	3609888
A61K 31/4439	3609888

(51)	(11)
A61K 31/4545	3609888
A61K 31/4704	4165024
A61K 31/4709	3743070
A61K 31/4709	3743070
A61K 31/4985	4116301
A61K 31/5025	4243782
A61K 31/5377	3609888
A61K 31/7068	4124339
A61K 31/7068	4124339
A61K 31/7084	3402801
A61K 31/7084	3402801
A61K 33/00	2882444
A61K 33/00	2882444
A61K 33/24	2882444
A61K 33/24	2882444
A61K 38/00	4053160
A61K 38/00	4301770
A61K 38/00	4301770
A61K 38/00	3810626
A61K 38/00	3810626
A61K 38/17	4185318
A61K 38/17	4301770
A61K 38/22	4301770
A61K 38/36	3552619
A61K 38/38	3552619
A61K 38/38	3552619
A61K 38/39	4053160
A61K 38/48	3552619
A61K 38/179	4185318
A61K 38/4846	3552619
A61K 39/395	3552619
A61K 39/395	3525583
A61K 45/06	4124339
A61K 45/06	4124339
A61K 45/06	3609888
A61K 45/06	2882444

(51)	(11)
A61K 45/06	2882444
A61K 47/06	3886793
A61K 47/06	3886793
A61K 47/22	3886793
A61K 47/22	3886793
A61K 47/32	3886793
A61K 47/32	3886793
A61K 47/64	3552619
A61K 47/643	3552619
A61K 8/31	3886793
A61K 8/31	3886793
A61K 8/36	3886793
A61K 8/63	3886793
A61K 8/63	3886793
A61K 8/65	4053160
A61K 8/65	4053160
A61K 8/67	3886793
A61K 8/68	3886793
A61K 8/68	3886793
A61K 8/81	3886793
A61K 8/361	3886793
A61K 8/678	3886793
A61K 8/8182	3886793
A61K 9/00	3886793
A61K 9/00	4124339
A61K 9/00	4034122
A61K 9/00	3756650
A61K 9/0004	4124339
A61K 9/08	3886793
A61K 9/08	3886793
A61K 9/0014	3886793
A61K 9/14	2882444
A61K 9/20	4243782
A61K 9/20	3405178
A61K 9/0024	4124339
A61K 9/28	3756650

(51)	(11)
A61K 9/0034	4124339
A61K 9/0095	4034122
A61K 9/143	2882444
A61K 9/284	3756650
A61K 9/2013	3756650
A61K 9/2013	3405178
A61K 9/2018	3405178
A61K 9/2027	4243782
A61K 9/2027	3405178
A61K 9/2054	4243782
A61K 9/2054	3756650
A61K 9/2813	3756650
A61K 9/2826	3756650
A61K 9/2853	3756650
A61K 9/2866	3756650
A61K2039/505	3525583
A61K2039/505	3841120
A61L 27/24	4053160
A61L 31/04	4053160
A61M 25/00	4034053
A61M 25/01	4306158
A61M 25/02	4306158
A61M 25/10	4034053
A61M 25/0054	4034053
A61M 25/104	4034053
A61M 25/1006	4034053
A61M2025/105	4034053
A61M2025/1031	4034053
A61M2025/1056	4034053
A61P 1/00	3838271
A61P 1/00	3838271
A61P 1/00	4032586
A61P 1/00	4032586
A61P 1/02	3838271
A61P 1/02	3838271
A61P 1/04	3838271

(51)	(11)
A61P 1/04	3838271
A61P 1/04	3756650
A61P 1/12	4032586
A61P 1/12	4032586
A61P 1/16	3838271
A61P 1/16	3838271
A61P 1/16	3609888
A61P 1/16	3609888
A61P 11/00	3838271
A61P 11/00	3838271
A61P 11/00	4116301
A61P 11/00	4116301
A61P 11/02	3838271
A61P 11/02	3838271
A61P 11/06	3838271
A61P 11/06	3838271
A61P 13/08	3838271
A61P 13/08	3838271
A61P 13/10	4124339
A61P 13/10	4124339
A61P 13/12	4116301
A61P 13/12	4116301
A61P 17/00	3838271
A61P 17/00	3838271
A61P 17/00	3756650
A61P 17/00	3405178
A61P 17/00	3405178
A61P 17/04	3405178
A61P 17/04	3405178
A61P 17/06	3756650
A61P 17/16	3886793
A61P 17/16	3886793
A61P 19/02	3756650
A61P 19/02	3405178
A61P 19/02	3405178
A61P 19/02	3841120

(51)	(11)
A61P 19/02	3841120
A61P 19/06	3756650
A61P 19/08	3405178
A61P 19/08	3405178
A61P 19/10	3405178
A61P 19/10	3405178
A61P 21/02	3838271
A61P 21/02	3838271
A61P 25/14	4243782
A61P 25/28	4116301
A61P 27/00	4116301
A61P 27/02	4185318
A61P 27/02	4185318
A61P 27/02	3756650
A61P 27/02	4116301
A61P 27/06	4116301
A61P 29/00	4165024
A61P 29/00	4165024
A61P 29/00	3756650
A61P 29/00	3756650
A61P 29/00	3405178
A61P 29/00	3405178
A61P 29/00	3841120
A61P 29/00	3841120
A61P 29/00	4275756
A61P 3/00	4034122
A61P 3/00	4034122
A61P 3/00	4116301
A61P 3/00	4116301
A61P 3/04	4301770
A61P 3/04	4116301
A61P 3/04	4116301
A61P 3/04	3405178
A61P 3/04	3405178
A61P 3/06	4301770
A61P 3/06	4116301

(51)	(11)
A61P 3/06	4116301
A61P 3/10	4301770
A61P 3/10	4301770
A61P 3/10	4116301
A61P 3/10	4116301
A61P 3/14	2882444
A61P 3/14	2882444
A61P 31/04	4032586
A61P 31/04	4032586
A61P 31/10	3838271
A61P 31/10	3838271
A61P 31/12	4188389
A61P 31/12	4021901
A61P 31/12	4021901
A61P 33/06	3838271
A61P 33/06	3838271
A61P 33/10	3838271
A61P 33/10	3838271
A61P 35/00	3743070
A61P 35/00	3743070
A61P 35/00	4124339
A61P 35/00	4124339
A61P 35/00	3402801
A61P 35/00	3402801
A61P 35/00	4116301
A61P 35/00	3405178
A61P 35/00	3405178
A61P 35/00	4021901
A61P 35/00	4021901
A61P 35/00	4275756
A61P 35/02	3838271
A61P 35/02	3838271
A61P 35/02	3402801
A61P 35/02	3405178
A61P 35/02	3405178
A61P 37/00	4275756

(51)	(11)
A61P 37/02	3405178
A61P 37/02	3405178
A61P 37/04	3402801
A61P 37/06	3405178
A61P 37/06	3405178
A61P 37/06	4275756
A61P 37/08	3838271
A61P 37/08	3838271
A61P 39/00	2882444
A61P 39/00	2882444
A61P 43/00	3838271
A61P 43/00	3838271
A61P 43/00	4124339
A61P 43/00	4124339
A61P 43/00	3402801
A61P 43/00	3525583
A61P 43/00	3525583
A61P 43/00	4116301
A61P 43/00	3405178
A61P 43/00	3405178
A61P 7/00	3838271
A61P 7/00	3838271
A61P 7/04	3552619
A61P 7/04	3552619
A61P 9/00	3838271
A61P 9/00	3838271
A61P 9/00	4116301
A61P 9/00	4116301
A61P 9/04	3661514
A61P 9/04	4116301
A61P 9/04	4116301
A61P 9/10	3661514
A61P 9/10	4116301
A61P 9/10	4116301
A61P 9/12	4116301
A61P 9/12	4116301

(51)	(11)
A61Q 17/00	3886793
A61Q 17/00	3886793
A61Q 19/00	4053160
A61Q 19/08	4053160
A61Q 19/08	4053160
B01J 19/00	2882444
B01J 19/006	2882444
B01J 19/0013	2882444
B01J 19/18	2882444
B01J 19/18	2882444
B01J 39/02	2882444
B01J 39/02	2882444
B01J 39/14	2882444
B01J 39/14	2882444
B01J2219/00063	2882444
B01J2219/00094	2882444
B01J2219/00768	2882444
B21D 13/00	4186608
B21D 13/00	4186608
B21D 37/02	4186608
B21D 37/02	4186608
B44B 5/00	4186608
B44B 5/02	4186608
B44B 5/026	4186608
B44B 5/0047	4186608
B62D 33/06	4071033
B62D 33/0617	4071033
B64U 10/14	3840559
B64U 10/14	3840559
B64U 50/19	3840559
B64U 50/19	3840559
B64U2101/30	3840559
B65B 1/08	3875377
B65B 1/32	3875377
B65B 1/32	3875377
B65B 31/02	3875377

(51)	(11)
B65B 61/00	3875377
B65B 7/2821	3875377
B65D 39/00	4410700
B65D 39/0064	4410700
C01B 33/20	2882444
C01B 33/20	2882444
C07C 17/25	4400489
C07C 17/25	4400489
C07C 21/18	4400489
C07D 215/22	3743070
C07D 215/22	3743070
C07D 215/36	4165024
C07D 215/36	4165024
C07D 231/12	3609888
C07D 263/32	3609888
C07D 275/02	3609888
C07D 277/28	3609888
C07D 311/22	4090654
C07D 311/22	4090654
C07D 311/24	4090654
C07D 311/24	4090654
C07D 311/58	4090654
C07D 311/58	4090654
C07D 401/04	3743070
C07D 401/04	3743070
C07D 401/04	3609888
C07D 401/04	4021901
C07D 401/04	4021901
C07D 401/06	3743070
C07D 401/06	3743070
C07D 401/12	3743070
C07D 401/12	3743070
C07D 401/12	4165024
C07D 401/12	4165024
C07D 401/12	3609888
C07D 401/12	3609888

(51)	(11)
C07D 401/14	3609888
C07D 403/12	3609888
C07D 403/12	3609888
C07D 403/14	4275756
C07D 403/14	4275756
C07D 405/04	3743070
C07D 405/04	3743070
C07D 405/12	3743070
C07D 405/12	3743070
C07D 405/12	3609888
C07D 413/04	3743070
C07D 413/04	3743070
C07D 413/04	3609888
C07D 413/12	3743070
C07D 413/12	3743070
C07D 413/12	4165024
C07D 413/12	4165024
C07D 413/12	3609888
C07D 413/14	3609888
C07D 417/04	3609888
C07D 417/12	3609888
C07D 417/12	3609888
C07D 417/14	3609888
C07D 471/04	4116301
C07D 471/04	4116301
C07D 471/14	4116301
C07D 471/14	4116301
C07D 487/14	4116301
C07D 487/14	4116301
C07D 493/10	4090654
C07D 493/10	4090654
C07D 498/14	4116301
C07D 498/14	4116301
C07D 519/00	4116301
C07D 519/00	4116301
C07H 21/00	3402801

(51)	(11)
C07H 21/00	3402801
C07H 21/02	3402801
C07K 1/18	3237433
C07K 1/36	3237433
C07K 1/36	3237433
C07K 1/113	3237433
C07K 1/1133	3237433
C07K 14/78	4053160
C07K 14/78	4053160
C07K 14/415	3282016
C07K 14/415	3282016
C07K 14/605	4301770
C07K 14/605	4301770
C07K 16/18	3525583
C07K 16/18	3525583
C07K 16/18	3841120
C07K 16/18	3841120
C07K 16/24	3237433
C07K 16/241	3237433
C07K 7/06	3810626
C07K 7/06	3810626
C07K2317/14	3237433
C07K2317/24	3525583
C07K2317/24	3841120
C07K2317/52	3525583
C07K2317/55	3237433
C07K2317/76	3525583
C07K2317/76	3841120
C07K2317/92	3525583
C07K2317/92	3841120
C07K2317/94	3525583
C07K2317/94	3841120
C08G 18/18	3303440
C08G 18/65	3303440
C08G 18/76	3303440
C08G 18/657	3303440

(51)	(11)
C08G 18/1825	3303440
C08G 18/1841	3303440
C08G 18/7621	3303440
C08G2110/0008	3303440
C08G2110/0083	3303440
C09K 5/04	4400489
C09K 5/045	4400489
C09K2205/122	4400489
C09K2205/126	4400489
C12M 1/02	3722436
C12M 25/18	3722436
C12M 29/10	3722436
C12M 29/18	3722436
C12N 1/04	4032586
C12N 1/04	4032586
C12N 1/20	4032586
C12N 1/20	4032586
C12N 15/12	4053160
C12N 15/70	4053160
C12N 15/70	4053160
C12N 15/82	3567111
C12N 15/82	3282016
C12N 15/86	3722436
C12N 15/86	3722436
C12N 15/8283	3282016
C12N 15/8285	3567111
C12N 9/12	4116301
C12N 9/64	3552619
C12N 9/64	3810626
C12N 9/96	3552619
C12N 9/96	3552619
C12N 9/644	3552619
C12N 9/6454	3810626
C12N2740/15051	3722436
C12P 21/02	3722436
C12Q 1/68	3282016

(51)	(11)
C12Q 1/6895	3282016
C12Q2600/13	3282016
C12Q2600/156	3282016
C12Y 207/11002	4116301
C12Y 304/21022	3552619
C12Y 304/21061	3810626
E05C 17/28	4174264
E05C 17/28	4174264
E05C 9/00	4174264
E05C 9/00	4174264
F16B 12/14	4093980
F16B 12/14	4093980
F16B 12/24	4093980
F16B 12/24	4093980
F16B 5/02	4093980
F16B2012/145	4093980
F16B2012/2018	4093980
F16D 69/02	4341573
F16D 69/026	4341573
F16D2200/0086	4341573
G01F 1/66	4204770
G01F 1/662	4204770
G01F 15/14	4204770
G01F 15/14	4204770
G01N 33/50	3948276
G01N2333/33	4032586
G05B 13/04	3948276
G05B 17/02	3948276
G05B 17/02	3948276
G06N 20/00	3948276
G06N 20/00	3948276
G06N 3/00	3948276
G06N 3/08	3948276
G06N 3/045	3948276
G06N 3/126	3948276
G06N 5/01	3948276
G06N 7/04	3948276
H04B 1/00	3759822
H04B 1/0003	3759822
H04B 1/16	3759822
H04B 1/16	3759822
H04N 19/70	4068784
H04N 19/70	4068784
H04N 19/70	4024858
H04N 19/70	4024858
H04N 19/82	4024858
H04N 19/82	4024858
H04N 19/96	4024858
H04N 19/117	4024858
H04N 19/117	4024858
H04N 19/119	4068784
H04N 19/119	4068784
H04N 19/132	4024858
H04N 19/157	4068784
H04N 19/157	4068784
H04N 19/174	4068784
H04N 19/174	4068784
H04N 19/176	4024858
H04N 19/176	4024858
H04N 19/186	4024858
H04N 19/186	4024858
Y02A 40/25	3964051
Y02A 40/146	3567111
Y02A 40/146	3282016
Y02A 50/30	3838271
Y02A 50/30	4053160
Y02A 50/30	4188389
Y02A 50/30	4301770
Y02A 50/30	2882444
Y02P 20/55	3743070
Y02P 60/21	3964051

NUMERINĖ EUROPOS PATENTŲ RODYKLĖ

(11)	(51)
2882444	A61K 45/06
2882444	A61K 9/14
2882444	B01J 39/02
2882444	B01J 39/14
2882444	B01J 19/00
2882444	B01J 19/18
2882444	A61K 33/00
2882444	A61K 33/24
2882444	C01B 33/20
2882444	A61P 3/14
2882444	A61P 39/00
2882444	C01B 33/20
2882444	A61K 33/24
2882444	A61K 9/143
2882444	A61K 45/06
2882444	A61K 33/00
2882444	B01J 39/02
2882444	B01J 39/14
2882444	B01J 19/0013
2882444	B01J 19/006
2882444	B01J 19/18
2882444	B01J2219/00768
2882444	B01J2219/00063
2882444	B01J2219/00094
2882444	A61P 3/14
2882444	A61P 39/00
2882444	Y02A 50/30
3237433	C07K 1/113
3237433	C07K 1/18
3237433	C07K 1/36
3237433	C07K 16/24
3237433	C07K 1/1133
3237433	C07K 1/36
3237433	C07K 16/241

(11)	(51)
3237433	C07K2317/55
3237433	C07K2317/14
3282016	C12N 15/82
3282016	C07K 14/415
3282016	C12Q 1/68
3282016	C07K 14/415
3282016	C12Q 1/6895
3282016	C12N 15/8283
3282016	C12Q2600/13
3282016	C12Q2600/156
3282016	Y02A 40/146
3303440	C08G 18/76
3303440	C08G 18/18
3303440	C08G 18/65
3303440	C08G 18/657
3303440	C08G 18/1825
3303440	C08G 18/1841
3303440	C08G 18/7621
3303440	C08G2110/0008
3303440	C08G2110/0083
3402801	C07H 21/00
3402801	A61K 31/7084
3402801	A61P 35/00
3402801	C07H 21/02
3402801	C07H 21/00
3402801	A61K 31/7084
3402801	A61P 35/00
3402801	A61P 35/02
3402801	A61P 37/04
3402801	A61P 43/00
3405178	A61K 31/519
3405178	A61P 3/04
3405178	A61P 17/00
3405178	A61P 17/04

(11)	(51)
3405178	A61P 19/02
3405178	A61P 19/08
3405178	A61P 19/10
3405178	A61P 29/00
3405178	A61P 35/00
3405178	A61P 35/02
3405178	A61P 37/06
3405178	A61P 43/00
3405178	A61K 9/20
3405178	A61P 37/02
3405178	A61K 9/2013
3405178	A61K 9/2018
3405178	A61K 9/2027
3405178	A61K 31/519
3405178	A61P 17/00
3405178	A61P 17/04
3405178	A61P 19/02
3405178	A61P 19/08
3405178	A61P 19/10
3405178	A61P 29/00
3405178	A61P 3/04
3405178	A61P 35/00
3405178	A61P 35/02
3405178	A61P 37/02
3405178	A61P 37/06
3405178	A61P 43/00
3525583	C07K 16/18
3525583	A61K 39/395
3525583	A61P 43/00
3525583	A61B 5/055
3525583	C07K 16/18
3525583	A61K2039/505
3525583	C07K2317/24
3525583	C07K2317/52
3525583	C07K2317/92
3525583	C07K2317/76

(11)	(51)
3525583	C07K2317/94
3525583	A61P 43/00
3552619	A61K 38/38
3552619	A61K 38/36
3552619	A61K 39/395
3552619	A61P 7/04
3552619	C12N 9/64
3552619	A61K 47/64
3552619	A61K 38/48
3552619	C12N 9/96
3552619	A61K 47/643
3552619	A61K 38/4846
3552619	C12N 9/96
3552619	A61K 38/38
3552619	C12N 9/644
3552619	C12Y 304/21022
3552619	A61P 7/04
3567111	C12N 15/82
3567111	C12N 15/8285
3567111	Y02A 40/146
3609888	C07D 417/12
3609888	C07D 403/12
3609888	C07D 401/12
3609888	A61K 31/4439
3609888	A61K 31/426
3609888	A61K 31/416
3609888	A61P 1/16
3609888	C07D 403/12
3609888	C07D 401/14
3609888	C07D 413/14
3609888	A61K 31/426
3609888	A61K 31/4439
3609888	C07D 231/12
3609888	C07D 401/04
3609888	C07D 401/12
3609888	C07D 405/12

(11)	(51)
3609888	C07D 413/04
3609888	C07D 413/12
3609888	C07D 417/04
3609888	C07D 417/12
3609888	C07D 417/14
3609888	C07D 263/32
3609888	C07D 275/02
3609888	C07D 277/28
3609888	A61P 1/16
3609888	A61K 45/06
3609888	A61K 31/415
3609888	A61K 31/4155
3609888	A61K 31/421
3609888	A61K 31/422
3609888	A61K 31/4245
3609888	A61K 31/427
3609888	A61K 31/444
3609888	A61K 31/4545
3609888	A61K 31/496
3609888	A61K 31/5377
3661514	A61K 31/513
3661514	A61P 9/04
3661514	A61P 9/10
3661514	A61K 31/513
3722436	C12N 15/86
3722436	C12M 1/02
3722436	C12P 21/02
3722436	C12M 25/18
3722436	C12M 29/10
3722436	C12N 15/86
3722436	C12N2740/15051
3722436	C12M 29/18
3743070	A61K 31/47
3743070	A61K 31/4709
3743070	C07D 215/22
3743070	C07D 401/04
3743070	C07D 401/06
3743070	C07D 401/12
3743070	C07D 405/04
3743070	C07D 405/12
3743070	C07D 413/04
3743070	C07D 413/12
3743070	A61P 35/00
3743070	A61K 31/47
3743070	A61K 31/4709
3743070	C07D 215/22
3743070	C07D 401/04
3743070	C07D 401/06
3743070	C07D 401/12
3743070	C07D 405/04
3743070	C07D 405/12
3743070	C07D 413/04
3743070	C07D 413/12
3743070	A61P 35/00
3743070	Y02P 20/55
3756650	A61K 9/00
3756650	A61K 9/28
3756650	A61K 31/4035
3756650	A61P 29/00
3756650	A61K 9/2813
3756650	A61K 9/2826
3756650	A61K 9/284
3756650	A61K 9/2853
3756650	A61K 9/2866
3756650	A61K 31/4035
3756650	A61K 9/2013
3756650	A61K 9/2054
3756650	A61P 1/04
3756650	A61P 17/00
3756650	A61P 17/06
3756650	A61P 19/02
3756650	A61P 19/06

(11)	(51)
3756650	A61P 27/02
3756650	A61P 29/00
3759822	H04B 1/00
3759822	H04B 1/16
3759822	H04B 1/0003
3759822	H04B 1/16
3810626	C07K 7/06
3810626	A61K 38/00
3810626	C12N 9/64
3810626	C07K 7/06
3810626	A61K 38/00
3810626	C12N 9/6454
3810626	C12Y 304/21061
3838271	A61K 31/428
3838271	A61P 43/00
3838271	A61P 1/00
3838271	A61P 11/00
3838271	A61P 11/02
3838271	A61P 11/06
3838271	A61P 17/00
3838271	A61P 1/02
3838271	A61P 1/04
3838271	A61P 1/16
3838271	A61P 7/00
3838271	A61P 9/00
3838271	A61P 13/08
3838271	A61P 21/02
3838271	A61P 31/10
3838271	A61P 33/06
3838271	A61P 33/10
3838271	A61P 35/02
3838271	A61P 37/08
3838271	A61K 31/428
3838271	A61P 1/00
3838271	A61P 1/02
3838271	A61P 1/04

(11)	(51)
3838271	A61P 1/16
3838271	A61P 11/00
3838271	A61P 11/02
3838271	A61P 11/06
3838271	A61P 13/08
3838271	A61P 17/00
3838271	A61P 21/02
3838271	A61P 31/10
3838271	A61P 33/06
3838271	A61P 33/10
3838271	A61P 35/02
3838271	A61P 37/08
3838271	A61P 43/00
3838271	A61P 7/00
3838271	A61P 9/00
3838271	Y02A 50/30
3840559	A01B 39/08
3840559	A01M 21/02
3840559	A01B 79/00
3840559	B64U 10/14
3840559	B64U 50/19
3840559	A01B 79/005
3840559	A01M 21/02
3840559	A01B 39/085
3840559	B64U 10/14
3840559	B64U 50/19
3840559	B64U2101/30
3841120	C07K 16/18
3841120	A61P 29/00
3841120	A61P 19/02
3841120	C07K 16/18
3841120	C07K2317/24
3841120	C07K2317/94
3841120	C07K2317/92
3841120	C07K2317/76
3841120	A61K2039/505

(11)	(51)
3841120	A61P 29/00
3841120	A61P 19/02
3875377	B65B 1/08
3875377	B65B 1/32
3875377	B65B 31/02
3875377	B65B 61/00
3875377	B65B 1/32
3875377	B65B 7/2821
3886793	A61K 9/08
3886793	A61K 47/22
3886793	A61Q 17/00
3886793	A61K 8/31
3886793	A61K 8/36
3886793	A61K 8/63
3886793	A61K 8/67
3886793	A61K 8/68
3886793	A61K 8/81
3886793	A61K 47/06
3886793	A61K 47/32
3886793	A61P 17/16
3886793	A61K 9/00
3886793	A61Q 17/00
3886793	A61P 17/16
3886793	A61K 8/8182
3886793	A61K 8/31
3886793	A61K 8/68
3886793	A61K 8/63
3886793	A61K 8/361
3886793	A61K 8/678
3886793	A61K 47/32
3886793	A61K 47/06
3886793	A61K 9/0014
3886793	A61K 9/08
3886793	A61K 47/22
3948276	G01N 33/50
3948276	G05B 13/04
3948276	G05B 17/02
3948276	G06N 3/00
3948276	G06N 7/04
3948276	G06N 20/00
3948276	G06N 20/00
3948276	G06N 3/126
3948276	G06N 3/08
3948276	G05B 17/02
3948276	G06N 5/01
3948276	G06N 3/045
3964051	A01G 9/02
3964051	A01G 9/04
3964051	A01G 9/18
3964051	A01G 9/24
3964051	A01G 31/06
3964051	A01G 9/023
3964051	A01G 9/047
3964051	A01G 9/18
3964051	A01G 9/247
3964051	A01G 31/06
3964051	Y02A 40/25
3964051	Y02P 60/21
4021901	C07D 401/04
4021901	A61P 31/12
4021901	A61P 35/00
4021901	A61K 31/519
4021901	C07D 401/04
4021901	A61P 31/12
4021901	A61P 35/00
4024858	H04N 19/117
4024858	H04N 19/132
4024858	H04N 19/176
4024858	H04N 19/186
4024858	H04N 19/82
4024858	H04N 19/96
4024858	H04N 19/70

(11)	(51)
4024858	H04N 19/117
4024858	H04N 19/82
4024858	H04N 19/186
4024858	H04N 19/176
4024858	H04N 19/70
4032586	A61P 1/00
4032586	C12N 1/04
4032586	A61P 31/04
4032586	A61P 1/12
4032586	C12N 1/20
4032586	C12N 1/04
4032586	C12N 1/20
4032586	G01N2333/33
4032586	A61P 1/00
4032586	A61P 1/12
4032586	A61P 31/04
4034053	A61F 2/958
4034053	A61M 25/10
4034053	A61M 25/00
4034053	A61F 2/958
4034053	A61M2025/1056
4034053	A61M 25/0054
4034053	A61M 25/1006
4034053	A61F2250/0067
4034053	A61M 25/104
4034053	A61M2025/105
4034053	A61M2025/1031
4034122	A61K 31/519
4034122	A61K 9/00
4034122	A61P 3/00
4034122	A61P 3/00
4034122	A61K 31/519
4034122	A61K 9/0095
4053160	C07K 14/78
4053160	C12N 15/12
4053160	C12N 15/70

(11)	(51)
4053160	A61K 38/39
4053160	A61K 8/65
4053160	A61Q 19/08
4053160	A61L 27/24
4053160	A61L 31/04
4053160	C07K 14/78
4053160	A23L 29/284
4053160	C12N 15/70
4053160	A61Q 19/00
4053160	A61Q 19/08
4053160	A61K 8/65
4053160	A61K 38/00
4053160	Y02A 50/30
4068784	H04N 19/119
4068784	H04N 19/157
4068784	H04N 19/174
4068784	H04N 19/70
4068784	H04N 19/119
4068784	H04N 19/70
4068784	H04N 19/174
4068784	H04N 19/157
4071033	B62D 33/06
4071033	B62D 33/0617
4090654	C07D 311/22
4090654	C07D 311/24
4090654	C07D 311/58
4090654	C07D 493/10
4090654	C07D 311/22
4090654	C07D 311/24
4090654	C07D 311/58
4090654	C07D 493/10
4093980	F16B 12/24
4093980	F16B 12/14
4093980	A47B 47/04
4093980	F16B 5/02
4093980	A47B 47/042

(11)	(51)
4093980	A47B2230/0037
4093980	A47B2230/06
4093980	F16B 12/24
4093980	F16B2012/145
4093980	F16B 12/14
4093980	F16B2012/2018
4116301	C07D 471/04
4116301	C07D 498/14
4116301	C07D 519/00
4116301	A61P 27/00
4116301	C07D 487/14
4116301	C07D 471/14
4116301	A61P 13/12
4116301	A61P 11/00
4116301	A61P 9/12
4116301	A61P 9/10
4116301	A61P 9/04
4116301	A61P 9/00
4116301	A61P 3/10
4116301	A61P 3/06
4116301	A61P 3/04
4116301	A61P 3/00
4116301	A61K 31/519
4116301	A61K 31/506
4116301	A61K 31/4985
4116301	A61K 31/437
4116301	A61K 31/424
4116301	A61P 3/00
4116301	A61P 3/04
4116301	A61P 3/06
4116301	A61P 3/10
4116301	A61P 9/00
4116301	A61P 9/04
4116301	A61P 9/10
4116301	A61P 9/12
4116301	A61P 11/00

(11)	(51)
4116301	A61P 13/12
4116301	A61P 27/02
4116301	A61P 27/06
4116301	A61P 25/28
4116301	A61P 35/00
4116301	A61P 43/00
4116301	C07D 471/04
4116301	C07D 471/14
4116301	C07D 487/14
4116301	C07D 498/14
4116301	C07D 519/00
4116301	C12N 9/12
4116301	C12Y 207/11002
4124339	A61K 9/00
4124339	A61K 31/7068
4124339	A61K 45/06
4124339	A61P 13/10
4124339	A61P 43/00
4124339	A61P 35/00
4124339	A61K 9/0004
4124339	A61K 9/0024
4124339	A61K 45/06
4124339	A61K 9/0034
4124339	A61K 31/7068
4124339	A61P 13/10
4124339	A61P 35/00
4124339	A61P 43/00
4165024	C07D 215/36
4165024	C07D 401/12
4165024	C07D 413/12
4165024	A61K 31/4704
4165024	A61P 29/00
4165024	C07D 215/36
4165024	C07D 413/12
4165024	C07D 401/12
4165024	A61P 29/00

(11)	(51)
4174264	E05C 9/00
4174264	E05C 17/28
4174264	E05C 17/28
4174264	E05C 9/00
4185318	A61K 38/17
4185318	A61P 27/02
4185318	A61K 38/179
4185318	A61P 27/02
4186608	B21D 13/00
4186608	B21D 37/02
4186608	B44B 5/00
4186608	B44B 5/02
4186608	B21D 13/00
4186608	B21D 37/02
4186608	B44B 5/0047
4186608	B44B 5/026
4188389	A61K 31/70
4188389	A61P 31/12
4188389	Y02A 50/30
4188389	A61K 31/70
4204770	G01F 1/66
4204770	G01F 15/14
4204770	G01F 1/662
4204770	G01F 15/14
4243782	A61K 9/20
4243782	A61K 9/2054
4243782	A61K 9/2027
4243782	A61P 25/14
4243782	A61K 31/5025
4275756	C07D 403/14
4275756	A61K 31/4155
4275756	A61P 37/00
4275756	A61P 35/00
4275756	A61P 29/00
4275756	A61P 37/06
4275756	C07D 403/14

(11)	(51)
4301770	C07K 14/605
4301770	A61K 38/00
4301770	A61K 38/17
4301770	A61P 3/10
4301770	A61K 38/22
4301770	A61K 38/00
4301770	A61P 3/10
4301770	A61P 3/04
4301770	A61P 3/06
4301770	C07K 14/605
4301770	Y02A 50/30
4306158	A61M 25/01
4306158	A61F 2/24
4306158	A61M 25/02
4306158	A61F2220/0008
4306158	A61F 2/246
4306158	A61F2250/006
4306158	A61F2250/0063
4306158	A61F 2/2418
4306158	A61F2210/0014
4306158	A61F2220/0016
4306158	A61F2230/0069
4306158	A61F 2/24
4341573	F16D 69/02
4341573	F16D 69/026
4341573	F16D2200/0086
4400489	C09K 5/04
4400489	C07C 17/25
4400489	C07C 21/18
4400489	C09K 5/045
4400489	C09K2205/126
4400489	C07C 17/25
4400489	C09K2205/122
4410700	B65D 39/00
4410700	B65D 39/0064

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
2025 m. Nr. 21, 1 dalis „Išradimai“
Lietuvos Respublikos valstybinis patentų biuras,
Kalvarijų g. 3, LT-09310 Vilnius