ISSN 2029-2309
(online)

Lietuvos
Respublikos
valstybinis
patentų biuras

LIETUVOS RESPUBLIKOS VALSTYBINIO PATENTŲ BIURO OFICIALUS BIULETENIS

2021/23, 2021-12-10

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

IŠRADIMAI / INVENTIONS

Paraiškos / Applications – 2020 019 - 2021 526
Patentai / Patents – 6874 - 6876

23 2021 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 15
PD9A, TA9A, TC9A, TH9A Patento pakeitimai 16
MM9A Panaikinti patentai 17
MK9A Baigę galioti 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 363
PD9D, DC9D, TH9A Patento pakeitimai 365
MG9D Išplėtimo pripažinimas negaliojančiu 367
MK9D Baigę galioti patentai 368
MM4D Panaikinti patentai 369
MG4D Patentai pripažinti negaliojančiais 370
ND9D Papildomos apsaugos liudijimai 463
TK9D Atitaisymai 465
Kiti paskelbimo tipai 466
Sisteminė patentų rodyklė 467
Numerinė patentų rodyklė 481
Klasifikacijos skyriai 495

* 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

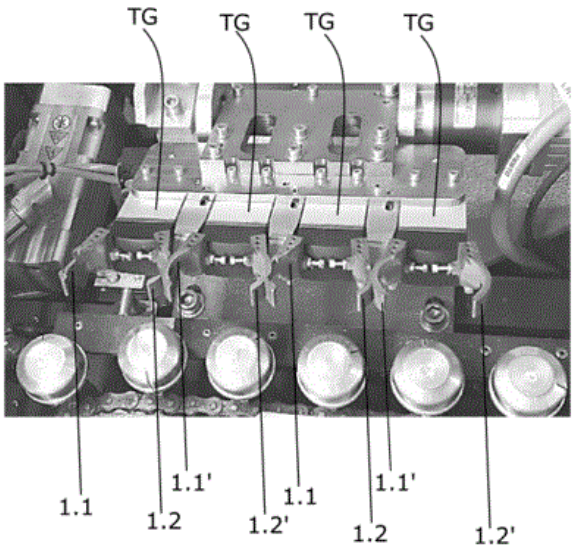
(96) Europos paraiškos padavimo duomenys (paraiškos numeris, paraiškos padavimo data)
Data relating to the filing European application (number of application, date of filing application)

(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. (2021.01): **B25J 15/00**
(21) **2021 526**
(13) A
(22) 2021-06-02
(71) UAB „Terekas“, Vytauto g. 114A, LT-97134, Kretinga, LT
(72) Andrius TARASOVAS, LT
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Griebtuvo žiaunų sąranka
(57) Griebtuvo žiaunų sąranka, apimanti bent dvi gretimas poras žiaunų, skirtų naudoti ruošinių transportavimo griebtuvuose. Kiekviena žiauna apima prie griebtuvo pritvirtinti skirtą galą, laisvą galą ir ruošinio sugriebimo sritį. Kiekvienos gretimos žiaunų poros kiekviena pirma žiauna apima bent vieną išėmą, suformuotą kiekvienos pirmos žiaunos sąveikos su ruošiniu žiaunos dalyje, ir kiekviena antra žiauna apima bent vieną išėmą, suformuotą kiekvienos antros žiaunos sąveikos su ruošiniu žiaunos dalyje. Vienos žiaunų poros pirmos žiaunos bent viena išėma sąveikauja su gretimos žiaunų poros antros žiaunos bent viena išėma, ir vienos žiaunų poros antros žiaunos bent viena išėma sąveikauja su gretimos žiaunų poros pirmos žiaunos bent viena išėma. Tokiu būdu dviem gretimoms poroms esant atvertoje būsenoje, vienos žiaunų poros pirma žiauna bent dalinai persidengia su kitos, gretima esančios žiaunų poros, antra žiauna, ir vienos žiaunų poros antra žiauna bent dalinai persidengia su kitos, gretima esančios žiaunų poros, pirma žiauna. Persidengiant, minėtos žiaunos prasilenkia viena su kita.



6 pav.

Apibrėžties punktai: 4, brėžiniai: 9.

---

(51) Int. Cl. (2021.01): **C02F 3/00**
(21) **2020 527**
(13) A
(22) 2020-06-03
(71) Klaipėdos universitetas, H. Manto g. 84, 92294 Klaipėda, LT
(72) Marija KATARŽYTĖ, LT
Tatjana PAULAUSKIENĖ, LT
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Naftos angliavandenilių skaidymas naudojant grybų kultūras

(57) Išradimas susijęs su naftos angliavandenilių skaidymu jūros vandenyje ir ypač su grybais, gautais iš pakrantės aplinkos, naftos angliavandenilių skaidymui jūrų aplinkoje. Atrinktos grybų padermės imobilizuojamos ant atraminės medžiagos ir jūrinėje aplinkoje kontaktuojamos su naftos angliavandeniliais.

Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 7.

---

(51) Int. Cl. (2021.01): **C04B 28/00**
C04B 14/00
C04B 35/00

(21) **2020 019**

(13) A

(22) 2020-05-26

(71) Vilniaus Gedimino technikos universitetas, Saulėtekio al. 11, 10223 Vilnius, LT

(72) Jurgita MALAIŠKIENĖ, LT
Valentin ANTONOVIČ, LT
Renata BORIS, LT
Rimvydas STONYS, LT
Viktor KIZINIEVIČ, LT
Povilas ZDANEVIČIUS, LT

(54) Pagerintų mechaninių savybių ir padidinto atsparumo šarminei korozijai ugniai atsparaus įprastinio šamotbetonio sudėtis

(57) Išradimas pritaikytas ugniai atsparaus šamotbetonio, skirto šiluminių įrenginių išklojoms įrengti ar renovuoti, gamybai. Išradimo tikslas parinkti ugniai atsparaus šamotbetonio sudėtį, kurią naudojant ženkliai pagerėtų įprastinio (aliuminatinio cemento kiekis >15 %) ugniai atsparaus šamotbetonio atsparumas šarminei korozijai ir mechaninės charakteristikos aukštoje temperatūroje. Parinkta ugniai atsparaus šamotbetonio sudėtis: aliuminatinis cementas (Al_2O_3≥40 %), silicio dioksido mikrodulkės, maltas šamotas (Al_2O_3~35 %), šamoto užpildas (Al_2O_3~35 %), maltas kvarcinis smėlis, deflokuliantai bei papildoma impregnavimo medžiaga silicio dioksido zolis. Naujo šamotbetonio, išdegto 1100 ^oC temperatūroje savybės: gniuždymo stipris ≥°80 MPa, Jungo modulis 29 GPa, atsparumas terminiams ciklams 19, o atsparumas šarminės korozijos ciklams ≥ 20 ciklų.

Apibrėžties punktai: 1, brėžiniai: 2.

Patentai 6874-6876 paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 28 straipsnį

(51) Int. Cl. (2021.01): **A61K 31/00**
(11) **6874**
(13) B
(21) 2020 521
(22) 2020-04-17
(41) 2021-10-25
(72) Donatas STAKIŠAITIS, LT
Angelija VALANČIŪTĖ, LT
Ingrida BALNYTĖ, LT
Vaiva LESAUSKAITĖ, LT
Milda JUKNEVIČIENĖ, LT
Jūratė STANEVIČIŪTĖ, LT
Darius Juozas JASAITIS, LT
(73) Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, A. Mickevičiaus g. 9, 44307 Kaunas, LT
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Valpro rūgšties ir dichloroacetato druskų derinio taikymas vėžio gydymui

(57) 1. Veikliųjų medžiagų derinys, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima (a) dichloroacetato DCA arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos ir (b) valpro rūgšties VPA arba jos farmaciniu požiūriu priimtinos druskos veiksmingą kiekį.

2. Veikliųjų medžiagų derinys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad (a) dichloroacetato farmaciniu požiūriu priimtina druska yra natrio dichloroacetatas arba magnio dichloroacetatas.

3. Veikliųjų medžiagų derinys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad (b) valpro rūgšties farmaciniu požiūriu priimtina druska yra natrio valproatas arba magnio valproatas.

4. Farmacinė kompozicija, apimanti veikliųjų medžiagų derinį pagal bet kurį iš 1–3 punktų kartu su farmaciniu požiūriu priimtinomis pagalbinėmis medžiagomis.

5. Veikliųjų medžiagų derinys pagal bet kurį iš 1–4 punktų, skirtas panaudoti medicinoje.

6. Veikliųjų medžiagų derinys, skirtas panaudoti pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad derinys mažina gliukozės koncentraciją serume, slopina aerobinę glikolizę, slopina naviko ląstelių proliferaciją *in vivo* ir *in vitro*.

7. Veikliųjų medžiagų derinys, skirtas panaudoti pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad derinys slopina T ląstelių proliferaciją *in vivo*.

8. Veikliųjų medžiagų derinys pagal bet kurį iš 1–4 punktų, skirtas panaudoti vėžio gydymui.

9. Veikliųjų medžiagų derinys, skirtas panaudoti pagal bet kurį iš 5–8 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad dichloroacetatas (DCA) arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska ir (b) valpro rūgštis (VPA) arba jos farmaciniu požiūriu priimtina druska yra skiriami kaip sudėtinis preparatas ar skiriami kartu arba paeiliui kaip atskiri vaistiniai preparatai.

10. Veikliųjų medžiagų derinys, skirtas panaudoti pagal bet kurį iš 5–9 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis skiriamas kartu su spinduline terapija ir/arba chemoterapija.

11. Veikliųjų medžiagų derinys, skirtas panaudoti pagal bet kurį iš 5–10 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis skiriamas kartu su T-ląstelių receptorių-inžinerinių T-ląstelių terapija arba chimerinių antigeno receptorių T-ląstelių terapija.

12. Veikliųjų medžiagų derinys, skirtas panaudoti pagal bet kurį iš 5–11 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad derinys yra skirtas solidiniams navikams, hematologiniam vėžiui ir/arba kamieninių ląstelių kilmės vėžiui gydyti.

13. Veikliųjų medžiagų derinys, skirtas panaudoti pagal bet kurį iš 5–12 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vėžys yra parinktas iš gliomos, neuroblastomos, melanomos, kepenų ląstelių karcinomos, daugybinės mielomos, retinoblastomos, plaučių adenokarcinomos, smulkialąstelinio plaučių, nesmulkialąstelinio plaučių, prostatos, kiaušidžių, skrandžio, storosios žarnos ir tiesiosios žarnos, kasos, šlapimo pūslės, inkstų, gimdos kaklelio, krūties, galvos ir kaklo, seilių liaukos vėžio.

14. Veikliųjų medžiagų derinys, skirtas panaudoti pagal 12 arba 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sergančiam vėžiu kartu yra hiperglikemija susijusi su metaboliniu sindromu.

15. Veikliųjų medžiagų derinys, skirtas panaudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur vėžio gydymas deriniu taikomas vykdant ikiklinikinius ir klinikinius tyrimus.

---

(51) Int. Cl. (2021.01): **E21D 11/00**
(11) **6876**
(13) B
(21) 2021 523
(22) 2021-05-19
(41) 2021-11-25
(30) 202011618835.5, 2020-12-31, CN
(72) Xiaoming YOU, CN
Zengqiang YANG, CN
(73) Chongqing Vocational Institute of Engineering, No.1, North-South Avenue, Bingjiang New Town, Jiangjin District, Chongqing City, CN
Jiangsu Vocational Institute of Architectural Technology, No. 26 , Xueyuan Road, Quanshan District, Xuzhou City, Jiangsu Province, CN
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Betonavimo sutvirtinimo įrenginys su plieniniu korpusu, skirtas skydinio tunelio nusėdimo kontrolei

(57) 1. Betonavimo sutvirtinimo įrenginys su plieniniu korpusu, skirtas skydinio tunelio nusėdimo kontrolei, kuris apima betonavimo mechanizmą ir daugybę plieninių korpusų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
betonavimo mechanizmas apima žiedinį vamzdį (10) ir daugybę betonavimo agregatų, sujungtų su išoriniu žiedinio vamzdžio (10) perimetru,
betonavimo mechanizmo žiedinis skydas yra padalintas į vidinę žiedinio vamzdžio dalį, vidinio žiedo ertmėje (12), o išorinė žiedo ertmė yra sumontuota žiediniame vamzdyje (10),
kur betonavimo agregatą sudaro pirmasis gofruotas vamzdis (61), betonavimo antgalis (63), jungiamasis vamzdis (64), esantis pirmajame gofruotame vamzdyje (61) ir kontrolės įtaisas, kontroliuojantis pirmojo gofruoto vamzdžio (61) išplėtimo laipsnį,
kur vienas pirmojo gofruoto vamzdžio (61) galas susisiekia su išorinio žiedo ertme (11), o kitas galas susisiekia su betonavimo antgaliu (63),
kur vienas jungiamojo vamzdžio (64) galas yra sujungtas su žiediniu skydu (13) ir susisiekia su vidinio žiedo ertme (12),
kur plieninį korpusą sudaro vidinis plieninis vamzdis (40) ir išorinis plieninis vamzdis (30), kuris slankiuoju būdu yra sujungtas su vidiniu plieniniu vamzdžiu (40),
kur vidiniame ir išoriniame plieniniuose vamzdžiuose (30, 40) yra daugybė betonavimo angų (31),
kur vidinė išorinio plieninio vamzdžio (30) sienelė turi ribojantį griovelį, o vidinis plieninis vamzdis (40) turi iškyšą, kuri slankiojančiu būdu yra sujungta ribojančiame griovelyje,
kur viršutinėje vidinėje vidinio plieninio vamzdžio (40) dalyje yra sumontuotas sandarinimo blokas (41) ,
betoninį agregatą papildomai sudaro slankiojantis vamzdis (70), pereinantis sandarinimo bloką (41) ir slankiojančiai sujungtas su pritvirtintu vamzdžiu (80), sumontuotu prie išorinio plieninio vamzdžio (30),
kur pritvirtintas vamzdis (80) turi pirmąją anga (81), esančią viršutinėje vidinio plieninio vamzdžio (40) dalyje, o apatinė slankiojančio vamzdžio (70) dalis yra su antrąja anga (71), kuri gali susisiekti su pirmąja anga (81),
kur viršutinė slankiojančio vamzdžio (70) dalis yra prijungta sūkuriniu būdu ir tvirtai prie antrojo gofruoto vamzdžio (72),
betoninį agregatą papildomai sudaro mova (73), kuri gali būti susriegta su jungiamuoju vamzdžiu (64) ir pritvirtinta prie antrojo gofruoto vamzdžio (72),
kur žiedinis vamzdis (10) yra sujungtas su pirmuoju betonavimo vamzdžiu, susisiekiančiu su išorinio žiedo ertme (11), ir antrasis betonavimo vamzdis susisiekia su vidinio žiedo ertme (12).

2. Betonavimo sutvirtinimo įrenginys pagal 1 punktą, kur kontrolės įtaisą sudaro pritvirtinta mova (60), pritvirtinta prie žiedinio vamzdžio (13), ir reguliuojanti mova (62) įsriegta į pritvirtintą movą (60), kur betonavimo antgalis (63) yra pateikiamas kaip jungiamasis elementas, o reguliuojanti mova (62) yra sujungta jungiamajame elemente ir gali jame suktis.

3. Betonavimo sutvirtinimo įrenginys pagal 2 punktą, kur pirmasis gofruotas vamzdis (61) yra pritvirtintoje movoje (60), kur jungiamasis elementas yra žiedo iškyša, pritvirtinta betonavimo antgalyje (63), o reguliuojanti mova (62) yra pateikiama su žiedo sujungimo grioveliu, suderintu su žiedo iškyša.

4. Betonavimo sutvirtinimo įrenginys pagal 3 punktą, kur pirmąjį betonavimo vamzdį sudaro pirmasis pagrindinis vamzdis ir pirmosios atšakos vamzdžių dauguma, kuriuos galima sujungti su betonavimo mašina, kai vienas pirmosios atšakos vamzdžio galas susisiekia su pirmuoju pagrindiniu vamzdžiu, o kitas galas susisiekia su išorinio žiedo ertme (11).

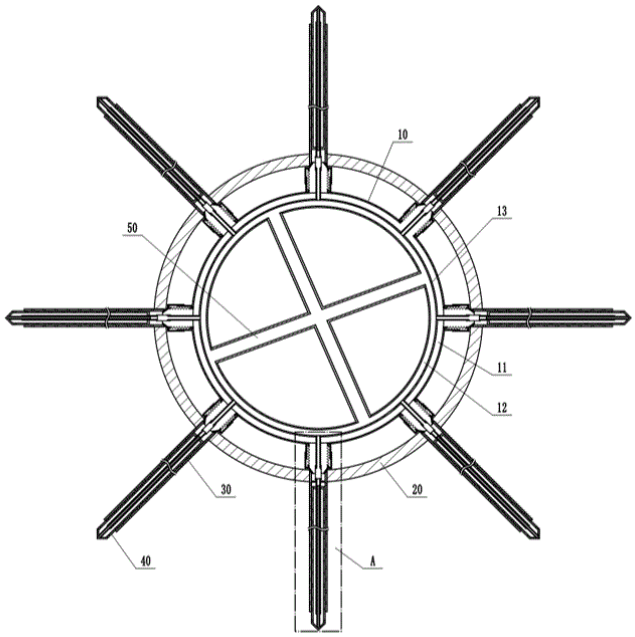
5. Betonavimo sutvirtinimo įrenginys pagal 4 punktą, kur antrąjį betonavimo vamzdį sudaro antrasis pagrindinis vamzdis ir antrosios atšakos vamzdžių dauguma, kuriuos galima sujungti su betonavimo mašina, kai vienas antrosios atšakos vamzdžio galas susisiekia su antruoju pagrindiniu vamzdžiu, o kitas galas susisiekia su išorinio žiedo ertme (11).

6. Betonavimo sutvirtinimo įrenginys pagal 5 punktą, kur pirmasis pagrindinis vamzdis yra pateikiamas su pirmąja sklende, o antrasis pagrindinis vamzdis pateikiamas su antrąja sklende.

7. Betonavimo sutvirtinimo įrenginys pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur yra numatyti du ribojantys grioveliai, kurie atitinkamai yra kairėje ir dešinėje išorinio plieninio vamzdžio pusėse.

8. Betonavimo sutvirtinimo įrenginys pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur betonavimo antgalyje (63) yra sumontuotas sandarinimo paklotas.

9. Betonavimo sutvirtinimo įrenginys pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur vidinio plieninio vamzdžio (40) galas, atokiau nuo išorinio plieninio vamzdžio (30), yra sumontuotas kaip antgalis.



1 pav.

(51) Int. Cl. (2021.01): **H01S 3/00**
(11) **6875**
(13) B
(21) 2020 526
(22) 2020-05-22
(41) 2021-11-25
(72) Andrejus MICHAILOVAS, LT
Karolis MADEIKIS, LT
Tadas BARTULEVIČIUS, LT
(73) UAB „EKSPLA“, Savanorių pr. 237, LT-02300 Vilnius, LT
(74) Virgina Adolfina DRAUGELIENĖ, 8, UAB TARPINĖ, A.P.Kavoliuko g. 24-152, LT-04328 Vilnius, LT
(54) Lazeris netiesinei mikroskopijai

(57) 1. Lazeris netiesinei mikroskopijai, apimantis:
- pirmojo bangos ilgio λ_1 ultratrumpųjų kaupinimo impulsų voros (10) šaltinį (1),
- optinį rezonatorių (2), sudarytą iš bent dviejų veidrodžių,
- minėtame optiniame rezonatoriuje (2) patalpintą kietakūnę netiesinę Ramano terpę (200), kur
- ultratrumpųjų kaupinimo impulsų vora (10) patenka į optinį rezonatorių (2), kurio optiniame kelyje yra patalpinta Ramano terpė (200), ir generuoja antrojo bangos ilgio λ_2 ultratrumpųjų impulsų vorą (20),
- optinio rezonatoriaus (2) ilgis yra parinktas taip, kad antrasis ir po jo einantys kaupinimo impulsai (12-18) bent dalinai persikloja laike su rezonatoriaus (2) viduje cirkuliuojančiu antrojo bangos ilgio λ_2 spinduliuotės impulsu, kai jis sklinda per Ramano terpę (200),
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
- pirmasis kaupinimo impulsų voros (10) impulsas (11) yra didesnės energijos nei kiti kaupinimo impulsų voros (10) impulsai (12-18);
- minėtas impulsas (11) Ramano terpėje (200) sugeneruoja plačiajuostę spinduliuotę, kurios spektrinė juosta perdengia antrąjį bangos ilgį λ_2;
- ultratrumpųjų kaupinimo impulsų vorą (10) sudaro nuo trijų iki keliasdešimties impulsų;
- kaupinimo impulsai (11-18) yra nuo 30 fs iki 1 ps trukmės.

2. Lazeris pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmojo ultratrumpųjų kaupinimo impulsų voros (10) impulso (11) energija viršija Ramano terpės (200) kontinuumo generacijos slenkstį, o antrojo ir po jo einančių minėtos voros (10) impulsų (12-18) energija yra mažesnė už Ramano terpės (200) kontinuumo generacijos slenkstį.

3. Lazeris pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Ramano terpė (200) yra deimantas, KGW, KYW, YVO_3, $GdVO_3$ arba kiti kristalai, pasižymintys dideliu Ramano stiprinimu ir dideliu netiesiniu lūžio rodikliu, leidžiančiu pirmuoju kaupinimo impulsu (11) gauti savifokusavimąsi ir kontinuumo generaciją.

4. Lazeris pagal bet kurį iš ankstesnių punktų b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ultratrumpųjų kaupinimo impulsų vora (10) pasikartoja ne mažesniu kaip 100 kHz dažniu.

5. Lazeris pagal bet kurį iš ankstesnių punktų b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad likutinė kaupinimo spinduliuotė po vieno praėjimo per Ramano terpę (200) yra išvedama iš minėto optinio rezonatoriaus (2).

6. Lazeris pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad optinis rezonatorius (2), kuriame pluošto kelyje yra patalpinta Ramano terpė (200), yra žiedinis rezonatorius (2'), sudarytas iš bent trijų veidrodžių (201, 202, 203), minėto rezonatoriaus (2') optinis ilgis yra nuo 10 cm iki 60 cm, o ultratrumpųjų kaupinimo impulsų (11-18) pasikartojimo dažnis voros (10) viduje yra intervale nuo 0,5 GHz iki 3 GHz.

7. Lazeris pagal bet kurį iš 1-5 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad optinis rezonatorius (2) apima du veidrodžius, kurie yra suformuoti ant Ramano terpės (200) galų užgarinant optines dangas, o ultratrumpųjų kaupinimo impulsų (11-18) pasikartojimo dažnis voros (10) viduje yra intervale nuo 10 GHz iki 50 GHz.

8. Lazeris pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad antrojo bangos ilgio λ_2 spinduliuotės impulsų trukmė yra intervale nuo 15 fs iki 1 ps, o smailinė galia yra ne mažesnė kaip 1 MW.

9. Lazeris pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaupinimo impulsų voros (10) suminė energija yra tokia, kad energijos konversijos iš kaupinimo spinduliuotės į paslinkto bangos ilgio spinduliuotę efektyvumas yra ne mažesnis kaip 30 %.

10. Lazeris pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vienas iš optinio rezonatoriaus (2) veidrodžių yra pritvirtintas ant pjezo-transliatoriaus, kurio padėtis grįžtamuoju ryšiu yra valdoma, siekiant stabilizuoti minėto rezonatoriaus (2) ilgį.

11. Lazeris pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaupinimo impulsų pasikartojimo dažnis voros (10) viduje yra valdomas realiu laiku.

12. Lazeris pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ultratrumpųjų kaupinimo impulsų voros (10) energija yra nuo 3 µJ iki 30 µJ.

13. Lazeris pagal bet kurį iš 1-11 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ultratrumpųjų kaupinimo impulsų voros (10) energija yra nuo 30 µJ iki 300 µJ.

14. Lazeris pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad optinio rezonatoriaus (2) veidrodžiai yra tokie, kad iš rezonatoriaus yra išvedama ne mažesnė kaip 10 % dalis antrojo bangos ilgio λ_2 spinduliuotės energijos, o kita antrojo bangos ilgio λ_2 spinduliuotės energijos dalis lieka cirkuliuoti minėtame rezonatoriuje (2).

15. Lazeris pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Ramano terpėje (200) yra sugeneruojami daugiau negu vienas paslinktas bangos ilgis: antrojo bangos ilgio λ_2 spinduliuotė sukelia trečiojo bangos ilgio λ_3 spinduliuotės generaciją.

16. Lazeris pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Ramano terpėje (200) yra sugeneruojami daugiau negu du paslinkti bangos ilgiai: antrojo bangos ilgio λ_2 spinduliuotė sukelia trečiojo bangos ilgio λ_3 spinduliuotės generaciją, o trečiojo bangos ilgio λ_3 spinduliuotė sukelia ketvirtojo bangos ilgio λ_4 spinduliuotės generaciją ir t. t.

17. Lazeris pagal 15-16 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad trečiojo ar daugiau bangos ilgių spinduliuotė iš optinio rezonatoriaus (2) yra išvedama per tą patį išėjimo veidrodį, kaip ir antrojo bangos ilgio λ_2 spinduliuotė, o už rezonatoriaus yra atskiriama spektriniais filtrais.

18. Lazeris pagal 15-16 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad visi optinio rezonatoriaus (2) veidrodžiai turi didesnį nei 99,9 % atspindžio koeficientą antrojo bangos ilgio λ_2 spinduliuotei.

19. Lazeris pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas ultratrumpųjų kaupinimo impulsų voros (10) šaltinis (1) yra lazerinė sistema (1'), sudaryta iš skaidulinio osciliatoriaus (100), skaidulinio impulsų plėstuvo (101), skaidulinio impulsų vorų formuotuvo (102), skaidulinio stiprintuvo (103) ir impulsų spaustuvo (104).

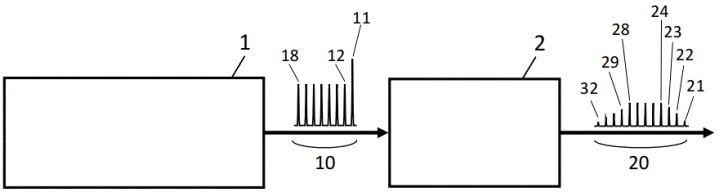


Fig.1

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

(11) **6758**
(51) Int. Cl. (2020.01): **E01H 1/00**
(13) B
(54) Naminių gyvūnų ekskrementų surinkimo maišelio gamybos būdas ir šiuo būdu pagamintas maišelis
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data
(73) Plasta Holdings UAB, Jogailos g. 9, 01116 Vilnius, LT
2021-11-17

---

(11) **6573**
(51) Int. Cl. (2018.01): **A61F 13/00**
A41C 3/00
(13) B
(54) Liemenėlės įklotas po estetinės krūtų operacijos
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data
(73) UAB „LNA“, Kedrų g. 3-101, Vilnius, LT
2021-11-19

Patento pakeitimai pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 30 ir 61 straipsnius

(11) **6441**
(51) Int. Cl. (2017.01): **G09B 7/00**
(13) **B**
(54) Elektroninė mokymo sistema ir jos veikimo būdas
(45) 2017-08-25
(73) UAB „Ateities pamoka“, Jogailos g. 4, 01116 Vilnius, LT
Ankstesnis savininko pavadinimas / vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
UAB „E.mokykla“, Jogailos g. 4, 01116 Vilnius, LT
2021-11-12

---

(11) **6441**
(51) Int. Cl. (2017.01): **G09B 7/00**
(13) **B**
(54) Elektroninė mokymo sistema ir jos veikimo būdas
(45) 2017-08-25
(74) Reda ŽABOLIENĖ, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
Buvusio patentinio patikėtinio / atstovo vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Gediminas PRANEVIČIUS, Advokatų profesinė bendrija IP FORMA, Užupio g.30, LT-01203 Vilnius, LT
2021-11-12

Patentai, panaikinti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 36 straipsnį

Patento numeris	Panaikinimo data
5706	2021-05-08
6578	2021-05-15
6603	2021-05-15

Patentai, kurių galiojimo terminas pasibaigęs pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 36 straipsnį

Patento numeris	Galiojimo baigties data
5039	2021-11-20

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
ANTONOVIČ Valentin, LT	I	C04B 28/00 C04B 14/00 C04B 35/00	2020 019	A
BALNYTĖ Ingrida, LT	I	A61K 31/00	6874	B
BARTULEVIČIUS Tadas, LT	I	H01S 3/00	6875	B
BORIS Renata, LT	I	C04B 28/00 C04B 14/00 C04B 35/00	2020 019	A
Chongqing Vocational Institute of Engineering, CN	S, P	E21D 11/00	6876	B
JASAITIS Darius Juozas, LT	I	A61K 31/00	6874	B
JUKNEVIČIENĖ Milda, LT	I	A61K 31/00	6874	B
Jiangsu Vocational Institute of Architectural Technology, CN	S, P	E21D 11/00	6876	B
KATARŽYTĖ Marija, LT	I	C02F 3/00	2020 527	A
KIZINIEVIČ Viktor, LT	I	C04B 28/00 C04B 14/00 C04B 35/00	2020 019	A
Klaipėdos universitetas, LT	P	C02F 3/00	2020 527	A
LESAUSKAITĖ Vaiva, LT	I	A61K 31/00	6874	B
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, LT	S, P	A61K 31/00	6874	B
MADEIKIS Karolis, LT	I	H01S 3/00	6875	B
MALAIŠKIENĖ Jurgita, LT	I	C04B 28/00 C04B 14/00 C04B 35/00	2020 019	A
MICHAILOVAS Andrejus, LT	I	H01S 3/00	6875	B
PAULAUSKIENĖ Tatjana, LT	I	C02F 3/00	2020 527	A
STAKIŠAITIS Donatas, LT	I	A61K 31/00	6874	B
STANEVIČIŪTĖ Jūratė, LT	I	A61K 31/00	6874	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
STONYS Rimvydas, LT	I	C04B 28/00 C04B 14/00 C04B 35/00	2020 019	A
TARASOVAS Andrius , LT	I	B25J 15/00	2021 526	A
UAB „EKSPLA“, LT	S, P	H01S 3/00	6875	B
UAB „Terekas“, LT	P	B25J 15/00	2021 526	A
VALANČIŪTĖ Angelija, LT	I	A61K 31/00	6874	B
Vilniaus Gedimino technikos universitetas, LT	P	C04B 28/00 C04B 14/00 C04B 35/00	2020 019	A
YANG Zengqiang, CN	I	E21D 11/00	6876	B
YOU Xiaoming, CN	I	E21D 11/00	6876	B
ZDANEVIČIUS Povilas, LT	I	C04B 28/00 C04B 14/00 C04B 35/00	2020 019	A

SISTEMINĖ IŠRADIMŲ RODYKLĖ

(51) Klasifikacijos indeksas	(21) Paraiškos numeris (11) Patento numeris	(13) Dokumento rūšies kodas
A61K 31/00	6874	B
B25J 15/00	2021 526	A
C02F 3/00	2020 527	A
C04B 14/00	2020 019	A
C04B 28/00	2020 019	A
C04B 35/00	2020 019	A
E21D 11/00	6876	B
H01S 3/00	6875	B

NUMERINĖ IŠRADIMŲ RODYKLĖ

(21) Paraiškos numeris	(11) Patento numeris
2020 521	6874
2020 526	6875
2021 523	6876

NUMERINĖ IŠRADIMŲ PARAIŠKŲ RODYKLĖ

(21) Paraiškos numeris	(51) Klasifikacijos indeksas
2020 019	C04B 28/00
2020 019	C04B 14/00
2020 019	C04B 35/00
2020 527	C02F 3/00
2021 526	B25J 15/00

Europos patentai, paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 79 straipsnį

(51) Int. Cl. ***A01K 31/18*** (2006.01)
A01K 43/00 (2006.01)
(11) **3648582**
(13) T
(96) 18732795.2
(96) 2018-06-25
(97) 2020-05-13
(97) 2021-09-08
(86) PCT/EP2018/066962
(86) 2018-06-25
(87) WO 2019/007741
(87) 2019-01-10
(30) 201705479, 2017-07-05, BE
(72) VERVAEKE, Steven, BE
(73) Vervaeke-Belavi, 8700 Tielt, BE
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Perkėlimo įrenginys kiaušiniams sudėti ant paukštidės grindų, kur minėti kiaušiniai yra inkubaciniuose padėkluose, į kuriuos jie buvo padėti
Apibrėžties punktai: 18, brėžiniai: 8.

(57) 1. Perkėlimo įrenginys (1) kiaušiniams (23) sudėti ant paukštidės grindų, kur minėti kiaušiniai yra inkubaciniuose padėkluose (2), į kuriuos jie buvo padėti, minėtas perkėlimo įrenginys (1) apima:
- rėmą, kuris gali būti vežamas per paukštidę (4);
- gabenimo mechanizmą (7), sumontuotą ant rėmo (4) bei pritaikytą bent vienam iš minėtų inkubacinių padėklų (2) su padėtais kiaušiniais (23) gabenti; ir
- perkėlimo mechanizmą (14), pritvirtintą prie rėmo (4), su eile kiaušinių paėmimo priemonių (19), kiekviena iš kurių pritaikyta vienam iš padėtų kiaušinių (23) suimti, kur perkėlimo mechanizmas (14) pritaikytas eilei kiaušinių (23) išimti iš minėtų inkubacinių padėklų (2) ir padėtiems kiaušiniams (23) dėti ant minėtų grindų,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
perkėlimo mechanizmas (14) laisvai juda ant rėmo (4) aukštyn bei žemyn nustatytu keliu tarp viršutinės padėties bei apatinės padėties ir tuo, kad gabenimo mechanizmas (7) laisvai juda ant rėmo (4) tarp išorinės bei vidinės padėties, kurioje gabenimo mechanizmas (7) yra už perkėlimo mechanizmo (14) kelio ribų, ir vidinės padėties, kurioje gabenimo mechanizmas (7) yra perkėlimo mechanizmo (14) kelyje, kur perkėlimo įrenginys (1) papildomai apima:
- pirmąją pavarą (20), pritaikytą perkėlimo mechanizmui (14) pakelti bei nuleisti;
- antrąją pavarą (9), pritaikytą gabenimo mechanizmui (7) stumdyti pirmyn bei atgal;
- trečiąją pavarą (25), pritaikytą kiaušinių paėmimo priemonėms (19) įjungti, ir
- valdymo mechanizmą, pritaikytą šiems veiksmams atlikti:
a) minėtai pirmajai pavarai (9) valdyti gabenimo mechanizmo (7) perjungimo iš išorinės padėties į vidinę padėtį tikslu;
b) minėtai pirmajai pavarai (20) valdyti perkėlimo mechanizmo (14) nuleidimo ant padėtų kiaušinių (23), esančių minėtuose inkubaciniuose padėkluose (2) ant gabenimo mechanizmo (7), tikslu;
c) minėtai trečiajai pavarai (25) valdyti padėtų kiaušinių (23) paėmimo priemonėmis (19) tikslu;
d) minėtai antrajai pavarai (9) valdyti gabenimo mechanizmo (7) perjungimo iš vidinės padėties į išorinę padėtį tikslu;
e) minėtai pirmajai pavarai (20) valdyti perkėlimo mechanizmo (14) nuleidimo ant grindų išilgai kelio tikslu;
f) minėtai trečiajai pavarai (25) valdyti padėtiems kiaušiniams (23) paleisti iš paėmimo priemonių (19) ant grindų; ir
g) minėtai pirmajai pavarai (20) valdyti perkėlimo mechanizmo (14) pakėlimo į viršutinę padėtį tikslu.

2. Perkėlimo įrenginys (1) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad perkėlimo mechanizmas (14) apima bent du gabenimo elementus (18a, 18b, 18c, 18d, 18e), kurie gali judėti artyn vienas prie kito bei tolyn vienas nuo kito, ir ketvirtąją pavarą (26), pritaikytą minėtiems bent dviem gabenimo elementams (18a, 18b, 18c, 18d, 18e) suartinti bei nutolinti, kur ant kiekvieno gabenimo elemento (18a, 18b, 18c, 18d, 18e) yra kiaušinių paėmimo priemonių (19) eilės, ir valdymo mechanizmas papildomai pritaikytas:

- po veiksmo d) ir prieš veiksmą f), minėtai ketvirtajai pavarai (26) valdyti minėtų gabenimo elementų (18a, 18b, 18c, 18d, 18e) nutolinimo vienas nuo kito tikslu; bei
- po veiksmo f), minėtai ketvirtajai pavarai (26) valdyti minėtų gabenimo elementų (18a, 18b, 18c, 18d, 18e) suartinimo tikslu.

3. Perkėlimo įrenginys (1) pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta ketvirtoji pavara (26) apima pneumatinio stūmoklio mechanizmą (30), kur tarp minėtų gabenimo elementų (18a, 18b, 18c, 18d, 18e) yra bent vienas reguliuojamas ribotuvas (33) didžiausiam atstumui tarp minėtų gabenimo elementų (18a, 18b, 18c, 18d, 18e) reguliuoti ir riboti.

4. Perkėlimo įrenginys (1) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad perkėlimo mechanizmo (14) nustatytasis kelias riboja kiekvienos kiaušinių paėmimo priemonių (19) eilės kiaušinių paėmimo priemonės (19) nustatytąjį kelią, kur gabenimo mechanizmas (7) apima padėties nustatymo priemones, pritaikytas inkubacinio padėklo (2) padėčiai nustatyti taip, jog kiekvienas iš padėtų kiaušinių (23) būtų kiaušinių paėmimo priemonių (19) nustatytajame kelyje, kur gabenimo mechanizmas (7) apima penktąją pavarą (11), pritaikytą padėties nustatymo priemonėms varyti, ir kur valdymo mechanizmas, pritaikytas minėtai penktajai pavarai (11) valdyti prieš veiksmą b) inkubacinio padėklo (2) nustatymo gabenimo mechanizmo (7) kelyje tikslu tam, jog kiekvienas iš padėtų kiaušinių (23) būtų vienos iš kiaušinių paėmimo priemonių (19) nustatytajame kelyje.

5. Perkėlimo įrenginys (1) pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad padėties nustatymo priemonės apima transportavimo mechanizmą (12), pritaikytą inkubaciniam padėklui (2) transportuoti iš esmės horizontalia kryptimi.

6. Perkėlimo įrenginys (1) pagal 4 arba 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad padėties nustatymo priemonių judėjimo kryptis yra iš esmės statmena gabenimo mechanizmo (7) judėjimo pirmyn atgal krypčiai.

7. Perkėlimo įrenginys (1) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gabenimo mechanizmas (7) ant rėmo (4) gali judėti pirmyn ir atgal iš esmės horizontalia kryptimi.

8. Perkėlimo įrenginys (1) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėti inkubaciniai padėklai (2) yra iš esmės stačiakampio formos, kur gabenimo mechanizmas (7) pritaikytas ne mažiau kaip dviem inkubaciniams padėklams (2), kurie trumpaisiais kraštais iš esmės priglunda vienas prie kito, gabenti.

9. Perkėlimo įrenginys (1) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kiekviena kiaušinių paėmimo priemonė (19) apima siurbtuką (22) kuris veiksmo b) metu pritaikytas susiliesti su vienu iš padėtų kiaušinių (23), kur minėta trečioji pavara (25), pageidautina – vakuuminis siurblys, pritaikyta orui išsiurbti iš siurbtukų (22), norint suimti padėtus kiaušinius (23) siurbimo būdu.

10. Perkėlimo įrenginys (1) pagal 9 punktą, bent jau priklausomai nuo 2 punkto, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kiekvienas iš minėtų gabenimo elementų (18a, 18b, 18c, 18d, 18e) apima vakuuminį bakelį, prie kurio prijungtos minėtų gabenimo elementų (18a, 18b, 18c, 18d, 18e) kiaušinių paėmimo priemonės (19), kur minėta trečioji pavara (25) pritaikyta orui siurbti iš vakuuminių bakelių.

11. Perkėlimo įrenginys (1) pagal 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėti siurbtukai (22) yra elastingi, pageidautina – dumplių pavidalo tam, jog veiksmo f) metu naudojant siurbtukų (22) sukuriamą jėgą, kiekvienas iš padėtų kiaušinių (23) įsiskverbtų iki nustatyto gylio į dengiamąją medžiagą (3), geriau – į izoliacinę dengiamąją medžiagą (3), kuri, dar geriau, apima kraiką, esantį ant paukštidės grindų.

12. Perkėlimo įrenginys (1) pagal bet kurį iš 9–11 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta trečioji pavara (25) papildomai pritaikyta veiksmo f) metu pumpuoti orą į kiekvieną siurbtuką (22) tam, jog kiekvienas padėtas kiaušinis (23) įsiskverbtų iki tam tikro gylio į dengiamąją medžiagą (3), geriau – į izoliacinę dengiamąją medžiagą (3), kuri, dar geriau, apima kraiką, esantį ant paukštidės grindų.

13. Perkėlimo įrenginys (1) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad viena ar daugiau, pageidautina – visos pavaros (9, 11, 20, 25, 26) yra varomos pneumatiškai.

14. Perkėlimo įrenginys (1) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kiaušinių paėmimo priemonių (19) skaičius minėtoje eilėje atitinka padėtų kiaušinių (23) skaičių viename ar keliuose inkubaciniuose padėkluose (2), tiksliau – viename ar dviejuose inkubaciniuose padėkluose (2), kur perkėlimo mechanizmas (14) pritaikytas vienu metu pakelti kiekvieną padėtą kiaušinį (23) iš kiekvieno inkubacinio padėklo (2).

15. Perkėlimo įrenginys (1) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kiaušinių paėmimo priemonių eilė (19) apima ne mažiau kaip 30, geriau – ne mažiau kaip 50, dar geriau – ne mažiau kaip 100, tiksliau – 300 kiaušinių paėmimo priemonių (19).

16. Perkėlimo įrenginys (1) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad rėmas (4) apima pirmas kreipiamąsias priemones (16), o perkėlimo mechanizmas (14) – antras kreipiamąsias priemones (17), kur pirmos ir antros kreipiamosios priemonės (16, 17) riboja perkėlimo mechanizmo (14) kelią.

17. Perkėlimo įrenginys (1) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad perkėlimo įrenginys (1) apima variklį, pritaikytą rėmui (4) vežioti po paukštidę.

18. Perkėlimo įrenginys (1) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad valdymo mechanizmas papildomai pritaikytas po veiksmo c) ir prieš veiksmą d) valdyti minėtą pirmąją pavarą (20) taip, kad kai perkėlimo mechanizmas (14) juda aukštyn, kiaušinių paėmimo priemonėmis (19) suimtus padėtus kiaušinius (23) iškeltų iš minėtų inkubacinių padėklų (2).

---

(51) Int. Cl. ***A23C 19/076*** (2006.01)
A23C 21/06 (2006.01)
A23C 21/10 (2006.01)
A23C 9/152 (2006.01)
A23C 9/154 (2006.01)

(11) **3349590**

(13) T

(96) 16759720.2

(96) 2016-08-24

(97) 2018-07-25

(97) 2021-09-29

(86) PCT/EP2016/070020

(86) 2016-08-24

(87) WO 2017/032817

(87) 2017-03-02

(30) 15182245, 2015-08-24, EP

(72) ANDERSEN, Claus, DK
PEDERSEN, Kenneth Twisttmann, DK

(73) Arla Foods Amba, 8260 Viby J, DK

(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Stabilizatorių neturinti varškė, sutirštintas pieno skystis, tinkamas jos gamybai, ir susiję būdai
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Termiškai apdoroto, sutirštinto pieno skysčio gamybos būdas, apimantis Na^+, K^+, ir (arba) Ca^{2+} chlorido druskos pridėjimą, ir turinčio pH intervale 6-8, esant 20 laipsnių C ir klampumui intervale $20*10^{-3}$ - $400*10^{-3}$ Pa*s (20-400 cP), esant 5 laipsniams C, išmatuotam pagal 1.9 pavyzdį, kur būdas apima tokias pakopas:
a) paruošimą skysto pieno bazės, apimančios pieno riebalus, pieno baltymus ir rūgštimi želatinizuojančių išrūgų baltymų agregatus, kur minėta pieno bazė turi pH intervale 6-8, ir minėta pieno bazė turi 0,2-3 masės % rūgštimi želatinizuojančių išrūgų baltymų agregatų,
b) pasirinktinai, pieno bazės homogenizavimą,
c) skysto pieno bazės terminį apdorojimą 70 laipsnių C temperatūroje, tokį laiko tarpą, kurio pakanka, kad skysto pieno bazės kolonijas sudarančių vienetų skaičius sumažėtų bent 10^5 kartus, ir
d) skysto pieno bazės atvėsinimą daugiausia iki 10 laipsnių C,
taip gaunant sutirštėjusį pieno skystį,
kur būdas papildomai apima Na^+, K^+ ir (arba) Ca^{2+} chlorido druskos pridėjimą į pieno bazę prieš ir (arba) po c) pakopos terminio apdorojimo tokį kiekį, kuris pakankamas, kad būtų gautas bendras pridėtos Na^+, K^+ ir Ca^{2+} chlorido druskos kiekis sutirštinto pieno skystyje intervale 0,1-3 masės %.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur pieno bazė turi mažiausiai 0,4 masės % rūgščiai želatinizuojančių išrūgų baltymų agregatų.

3. Būdas pagal 1 punktą, kur Na^+, K^+ ir (arba) Ca^{2+} chlorido druskos, pvz. NaCl, pridedamos prieš terminį apdorojimą, kiekis yra intervale 0,4-1,2 masės %.

4. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur pieno bazė iš esmės neturi angliavandenių pagrindo stabilizatorių ir kur angliavandenių pagrindo stabilizatorių bendras kiekis yra daugiausiai 0,2 masės %.

5. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur pieno bazė apima mažiausiai 5 masės % baltymo.

6. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur pieno bazės baltymas apima arba net iš esmės susideda iš pieno riebalų.

7. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur pieno bazės baltymas apima daugiausiai 10 masės % riebalų.

8. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur bent 10 masės % bendro kiekio pridedamos Na^+, K^+ and Ca^{2+} chlorido druskos yra pridedama prieš terminį apdorojimą ir likusi dalis pridedama po terminio apdorojimo.

9. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur pridėta Na^+, K^+ ir (arba) Ca^{2+} chlorido druska apima arba net iš esmės susideda iš vienos arba daugiau druskų, parinktų iš grupės, susidedančios iš NaCl, KCl ir $CaCl_2$.

10. Termiškai apdorotas, sutirštintas pieno skystis, kuris tinkamas naudoti kaip varškės užpilas (dressing), apimantis pridėtą Na^+, K^+, ir (arba) Ca^{2+} chlorido druską, ir iš esmės neapimantis angliavandenių pagrindo stabilizatorių ir kur bendras kiekis angliavandenių pagrindo stabilizatorių yra daugiausiai 0,2 masės %, kur minėtas sutirštinto pieno skystis:
- turi pH intervale 6-8, esant 20 laipsnių C,
- turi klampumą intervale $20*10^{-3}$ - $400*10^{-3}$ Pa*s (20-400 cP), esant 5 laipsniams C, išmatuotą pagal 1.9 pavyzdį,
- apima bendrą kiekį Na^+, K^+, Ca^{2+} ir Cl^- intervale 0,4-3,8 masės %, ir
- yra gaunamas būdu pagal 1 punktą.

11. Termiškai apdorotas, sutirštintas pieno skystis pagal 10 punktą, apimantis mažiausiai 5 masės % baltymo.

12. Termiškai apdorotas, sutirštintas pieno skystis pagal 10 arba 11 punktą, apimantis daugiausiai 10 masės % riebalų.

13. Varškė iš esmės neturinti angliavandenių pagrindo stabilizatorių ir kur bendras kiekis angliavandenių pagrindo stabilizatorių yra daugiausiai 0,2 masės %, kur varškė apima:
- bent 30 masės % nusausintų varškės dalelių, ir
- bent 30 masės % termiškai apdoroto, sutirštinto pieno skysčio pagal bet kurį iš 10-12 punktų.

14. Varškė pagal 13 punktą, turinti užpilo (dressing) užlaikymą bent 50 masės % palyginti su bendru varškės užpilo kiekiu po 180 sekundžių, kai išmatuota pagal 1.10 pavyzdį.

15. Varškės pagal 13 arba 14 punktą, iš esmės neturinčios angliavandenių pagrindo stabilizatorių, ir kur bendras kiekis angliavandenių pagrindo stabilizatorių yra daugiausiai 0,2 masės %, gamybos būdas, kur būdas apima pakopas:
i) pateikimą nusausintų varškės dalelių,
ii) paruošimą termiškai apdoroto, sutirštinto pieno skysčio, naudojant būdą pagal bet kurį iš 1-9 punktų, arba pateikimą termiškai apdoroto, sutirštinto pieno skysčio pagal bet kurį iš 10-12 punktų, ir
iii) sumaišymą nusausintų varškės dalelių su sutirštintu pieno skysčiu taip, kad galutinė varškė apimtų mažiausiai 30 masės % termiškai apdoroto, sutirštinto pieno skysčio.

---

(51) Int. Cl. ***A23L 3/10*** (2006.01)
A23L 13/60 (2016.01)
A23L 2/66 (2006.01)
A23L 23/00 (2016.01)
(11) **3442353**
(13) T
(96) 17727471.9
(96) 2017-04-16
(97) 2019-02-20
(97) 2021-08-11
(86) PCT/DE2017/000103
(86) 2017-04-16
(87) WO 2017/177998
(87) 2017-10-19
(30) 102016107075, 2016-04-16, DE
(72) KLASSEN, Philipp, DE
KIMMEL, Stefan, DE
KLASSEN, Peter, DE
(73) Klassen, Peter, 54441 Temmels, DE

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

(54) Baltyminis gėrimas ir jo gamybos būdas
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 0.

(57) 1. Baltyminio gėrimo gamybos būdas, kur būdas apima nuoseklias procedūrines pakopas, kurių seka gali sutapti:
- atvėsintos arba iš dalies atšildytos mėsos pjaustymas smulkintuvu arba kita tyrės gamybos priemone,
- mėsos sultinio gamyba iš supjaustytos mėsos, jei taikoma, pridedant skysčio, bet kuriuo atveju nepašalinant smulkiųjų medžiagų,
- mėsos sultinio virimas,
- smulkiai sutrinamas sultinys, kuriame yra pridėta smulkintos mėsos, su pramoniniu trintuvu,
- baltyminio gėrimo, kuriame yra smulkinta mėsa, išpilstymas į butelius arba skardines, ir
- baltyminio gėrimo sterilizavimas, kur
- baltyminiame gėrime, kur nurodomas bendras gėrimo svoris, yra nuo 3 iki 20 masės% baltymų, nuo 0,5 iki 5 masės% riebalų, nuo 70 iki 95 masės% vandens ir nuo 0,5 iki 15 masės% angliavandenių, iš kurių nuo 0,5 iki 10 masės% yra cukrus, ir baltyminis gėrimas apima 80-100 masės% mėsos sultinio, ir pridėta smulkinta mėsa baltyminiame gėrime išlieka visiškai užkonservuota.

2. Būdas pagal 1 punktą,
c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad verdant mėsos sultinį, virimo metu į sultinį įmaišomi baziniai milteliai, kuriuose yra angliavandenių, baltymų, lecitino ir askorbo rūgšties, pridedama medaus, kakavos miltelių ir kvapniųjų medžiagų.

3. Būdas pagal vieną iš 1 arba 2 punkto, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad
mėsos sultinio gamybai naudojama jautiena, ypač jaučio kaklas, kur jautiena iš pradžių susmulkinama smulkintuvu, pagardinama druska ir pipirais ir virinama vandenyje su prieskoninėmis žolėmis, ir virimo temperatūra palaikoma maždaug. 3 valandas tam, kad būtų pasiektas optimalus turinio ekstrahavimas ir būtų išvengta riebalų atsiskyrimo, po to viskas smulkiai sutrinama.

4. Būdas pagal vieną iš ankstesnių punktų, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad mėsos sultinys su smulkiai pjaustyta mėsa yra virinamas, kol mėsa suminkštėja, ir tada trinama, kol gautas produktas gali būti tiekiamas per skrandžio vamzdelį.

5. Baltyminis gėrimas, pagamintas būdu pagal vieną iš 1-4 punktų.

6. Baltyminis gėrimas pagal 5 punktą,
c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad
baltyminis gėrimas apima vitaminus ir mineralus, kurių sudėtyje esantys vitaminai yra pasirinkti iš grupės, apimančios vitaminą A (retinolis), vitaminą B1 (tiaminas), vitaminą B2 (riboflavinas), vitaminą B6 (piridoksinas), vitaminą C (askorbo rūgštis) ir vitaminą B3 (niacinas), ir kuriame mineralai yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš natrio, kalio, magnio, kalcio, geležies ir fosforo.

7. Baltyminis gėrimas pagal vieną iš 5 arba 6 punkto, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad
baltyminis gėrimas papildomai apima lecitiną ir mažiausiai vieną kvapniąją medžiagą.

8. Baltyminis gėrimas pagal vieną iš 5-7 punktų, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad
baltyminis gėrimas kaip angliavandenių šaltinius apima maltodekstriną, inuliną, nugriebto pieno miltelius ir guaro dervą.

9. Baltyminis gėrimas pagal vieną iš 5-8 punktų, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad
baltyminis gėrimas apima mėsos sultinį ir sojos baltymų izoliatą kaip baltymų šaltinius.

10. Baltyminis gėrimas pagal vieną iš 5-9 punktų, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad
baltyminis gėrimas apima medų kaip cukraus šaltinį.

11. Baltyminis gėrimas pagal vieną iš 5-10 punktų, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad
baltyminis gėrimas apima kakavos miltelius ir migdolų kvapniąją medžiagą kaip kvapniąją medžiagą.

---

(51) Int. Cl. ***A47C 7/50*** (2006.01)
(11) **3426095**
(13) T
(96) 16727961.1
(96) 2016-03-11
(97) 2019-01-16

(97) 2021-09-01
(86) PCT/EP2016/055330
(86) 2016-03-11
(87) WO 2017/152998
(87) 2017-09-14
(72) MACKERT, Michael, DE
(73) Innotec Motion GmbH, 59558 Lippstadt, DE
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Sistema, apimanti pakojos bloką ir sėdynės bloką
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 7.
(57) 1. Sistema, apimanti pakojos bloką (100) ir sėdynės bloką (103), kur pakojos blokas (100) apima pirmąją sritį (101), antrąją sritį (102), bent vieną tvirtinimo priemonę (104; 105) pirmajai sričiai (101) tvirtinti ant sėdynės bloko (103) ir jungiamąsias priemones (106; 107; 108), kur pirmoji sritis (101) bei antroji sritis (102), sumontuota ant sėdynės bloko (103), gali sukiotis aplink pirmąją ašį, kurią riboja tvirtinimo priemonės (104; 105), bei kur antroji sritis (102) prijungta prie pirmosios srities (101) jungiamosiomis priemonėmis (106; 107; 108), kur pirmajai sričiai (101) ir antrajai sričiai (102) sukantis aplink pirmąją sukimosi ašį antroji sritis (102) papildomai sukasi aplink antrąją sukimosi ašį, kurią riboja jungiamosios priemonės (106; 107; 108), kur jungiamosios priemonės (106; 107; 108) apima pirmą jungiamąjį elementą (106), antrą jungiamąjį elementą (107) ir trečią jungiamąjį elementą (108), kur tvirtinimo priemonės (104; 105) apima pirmą jungiamąjį elementą (104) ir antrą jungiamąjį elementą (105), b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pakojos blokas (100) turi atraminį paviršių (200), kuris pritaikytas remtis į sėdynės bloko (103) laikomąsias priemones (201), kur išskleidžiant pakojos bloką (100), laikomosios priemonės (201) pasislenka į priekį, tad atraminis paviršius (200) ir pirmoji sritis (101) pasisuka aukštyn aplink pirmąją sukimosi ašį, dėl šio pasisukimo vyksta santykinis antrojo tvirtinimo elemento (105) ir trečio jungiamojo elemento (108) judėjimas vienas kito atžvilgiu ir todėl pasisuka trečias jungiamasis elementas (108), kuris priešinasi pirmosios srities (101) pasukimui, tad pirmosios srities (101), antrosios srities (102) ir atraminio paviršiaus (200) pasukimas aplink pirmąją ašį gali būti atlaisvinamas atraminio paviršiaus poslinkiu (200) iš laikomųjų priemonių (201) pusės.

2. Sistema pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pirmas jungiamasis elementas (106) riboja antrąją sukimosi ašį, kur antras jungiamasis elementas (107) pritaikytas sukimuisi aplink antrąją sukimosi ašį sukelti.

3. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad antras jungiamasis elementas (107) suformuotas kaip svirtis.

4. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pirmasis tvirtinimo elementas (104) riboja pirmąją sukimosi ašį, kur antrasis tvirtinimo elementas (105) pritaikytas sukimuisi aplink antrąją sukimosi ašį sukelti.

5. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad antrasis tvirtinimo elementas (105) suformuotas kaip svirtis.

6. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad trečias jungiamasis elementas (108) jungia antrą jungiamąjį elementą (107) ir antrąjį tvirtinimo elementą (105).

7. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad trečio jungiamojo elemento (108) pasukimas aplink trečiąją sukimosi ašį gali būti paleidžiamas antruoju tvirtinimo elementu (105) pirmajai svirčiai (101) sukantis aplink pirmąją sukimosi ašį.

8. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad antrasis tvirtinimo elementas (105) pasukamai sujungtas su trečiu jungiamuoju elementu (108).

9. Sistema pagal bet kurį iš dviejų ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad trečias jungiamasis elementas (108) pasukamai sujungtas su antru jungiamuoju elementu (107).

10. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pakojos blokas (100) apima spyruoklines priemones, kurios pritaikytos atraminiam paviršiui veikti spyruokline jėga (201), tad atraminis paviršius (201) spaudžiamas prie laikomųjų priemonių (200).

---

(51) Int. Cl. ***A61B 5/11*** (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)
A61B 5/024 (2006.01)
(11) **3267886**
(13) T

(96) 16710482.7
(96) 2016-02-26
(97) 2018-01-17
(97) 2021-11-10
(86) PCT/FI2016/050121
(86) 2016-02-26
(87) WO 2016/142575
(87) 2016-09-15
(30) 20155160, 2015-03-11, FI
(72) KOIVISTO, Tero, FI
VALTONEN, Tuomas, FI
PÄNKÄÄLÄ, Mikko, FI
HURNANEN, Tero, FI
KUUSELA, Tom, FI
(73) Precordior Oy, 20100 Turku, FI
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Būdai ir aparatas, skirtas informacijai, rodančiai širdies veiklos sutrikimus, gauti
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 5.

(57) 1. Aparatas apimantis:
- jutiklių sistemą (503), reaguojančią į judesius, įskaitant širdies ir kraujagyslių judesius, jutiklių sistema, apimanti bent vieną iš šių elementų: akcelerometrą, giroskopą, inercinį matavimo įrenginį apimantį ir akcelerometrą, ir giroskopą,
- apdorojimo sistemą (502), skirtą jutiklių sistemos sukurtam analizės signalui apdoroti,
kur apdorojimo sistema sukonfigūruota atlikti šiuos veiksmus:
- suformuoti pirmojo indikatoriaus dydį, rodančio analizės signalo autokoreliacijos koncentracijos laipsnį iki taško, kuris atitinka nulinį laiko skirtumą tarp analizės signalo imčių, kurių tarpusavio koreliacija išreiškiama autokoreliacija,
- suformuoti antrojo indikatoriaus dydį, rodančią analizės signalo spektrinę entropiją,
- nustatyti širdies veiklos sutrikimo indikatorių pagal bent pirmojo indikatoriaus dydį ir antrojo indikatoriaus dydį.

2. Aparatas pagal 1 punktą, kur apdorojimo sistema yra sukonfigūruota taip, kad pagal jutiklių sistemos išvesties signalą aptiktų laikotarpį, kai jutiklių sistema matuojamas asmuo yra ramybės būsenoje, ir iš jutiklių sistemos išvesties signalo išgautų analizės signalą taip, kad analizės signalas atitiktų situaciją, kai asmuo yra ramybės būsenoje.

3. Aparatas pagal 1 arba 2 punktą, kur apdorojimo sistema sukonfigūruota atlikti toliau nurodytus veiksmus:
- nustatyti pirmojo ir antrojo indikatoriaus dydžius kiekvienam iš dviejų ar daugiau analizės signalų, kurie yra skirtingos jutiklių sistemos išėjimo signalo laiko dalys, ir
- nustatyti širdies veiklos sutrikimo indikatorių pagal pirmojo ir antrojo indikatoriaus dydžius, nustatytus dviem ar daugiau analizės signalų.

4. Aparatas pagal 3 punktą, kur apdorojimo sistema sukonfigūruota gauti bent vieną analizės signalą iš jutiklių sistemos akcelerometro ir bent vieną kitą analizės signalą iš jutiklių sistemos giroskopo.

5. Aparatas pagal bet kurį iš 1–4 punktų, kur apdorojimo sistema sukonfigūruota apskaičiuoti analizės signalo autokoreliacijos įvertį R_e pagal šią lygtį:

$$R_e(\tau) = \text{Average of } \{ (S(t) - \mu) \times (S(t - \tau) - \mu) \} / \sigma^2,$$

kur vidurkis apskaičiuojamas laikui t, S – analizės signalas, τ – laiko skirtumas tarp analizės signalo imčių, kurių tarpusavio koreliacija išreiškiama $R_e(\tau)$, μ – analizės signalo vidurkis, o σ^2 – analizės signalo dispersija.

6. Aparatas pagal 5 punktą, kur apdorojimo sistema sukonfigūruota taip, kad pirmojo indikatoriaus dydis būtų formuojamas pagal $R_e(\tau = 0)$ ir vertę, susijusią su $R_e(\tau)$ absoliučiosios vertės vidurkiu.

7. Aparatas pagal bet kurį iš 1–6 punktų, kur apdorojimo sistema yra sukonfigūruota taip, kad analizės signalo spektrinės entropijos įvertį SE_e formuotų pagal šią lygtį ir taip sudarytų antrojo indikatoriaus dydį:

$$SE_e = \text{Average of } \{ - PSD_n(f) \log_2[PSD_n(f)] \}$$

kur vidurkis apskaičiuojamas dažniui f nuo $-f_s/2$ iki $f_s/2$, f_s yra imties dažnis, o $PSD_n(f)$ yra normalizuotas galios spektrinis tankis, t. y. analizės signalo galios spektrinis tankis, padalytas iš analizės signalo galios.

8. Aparatas pagal bet kurį vieną iš 1–7 punktų, kur apdorojimo sistema yra sukonfigūruota taip, kad pirmojo indikatoriaus dydį palygintų su pirmąja ribine verte, o antrojo indikatoriaus dydį palygintų su antrąja ribine verte ir taip nustatytų širdies veiklos sutrikimo indikatorių.

9. Aparatas pagal bet kurį iš 1–8 punktų, kur apdorojimo sistema sukonfigūruota taip, kad pagal autokoreliacijos įverčių didžiausias vertes, apskaičiuotas analizės signalo paeiliui einantiems laiko periodams, nustatytų širdies plakimo dažnį iš eilės einantiems analizės signalo laiko periodams, nustatytų širdies plakimo dažnio kitimą pagal širdies plakimo dažnį, nustatytą iš eilės einantiems analizės signalo laiko periodams, ir pagal nustatytą širdies plakimo dažnio kitimą suformuotų pirmojo indikatoriaus dydį.

10. Aparatas pagal bet kurį iš 1–9 punktų, kur apdorojimo sistema sukonfigūruota taip, kad pagal analizės signalo bangos formą nustatytų iš eilės einančių širdies plakimo intervalų laikinius ilgius ir apskaičiuotų iš eilės einančių širdies plakimo intervalų laikinių ilgių kitimą, kad būtų suformuotas pirmojo indikatoriaus dydis.

11. Aparatas pagal 10 punktą, kur apdorojimo sistema yra sukonfigūruota taip, kad sudarytų kiekvieno širdies plakimo intervalo trukmės įvertinimą, iš dviejų ar daugiau analizės signalo sudedamųjų dalių pasirenkant konkrečią laiko trukmę, kuri yra arčiausiai ankstesnio širdies plakimo laikotarpio trukmės, kad absoliutinė skirtumo tarp pasirinktos laiko trukmės ir ankstesnio širdies plakimo intervalo trukmės vertė būtų kuo mažesnė, o analizės signalo sudedamosios dalys atitiktų skirtingas judesio, įskaitant širdies ir kraujagyslių judesį, matavimo kryptis.

12. Aparatas pagal 11 punktą, kur aparatas apima jutiklių sistemą ir jutiklių sistema tinka analizės signalo komponentams S1, S2, S3, S4, S5 ir S6 matuoti, kai:
- S1 yra linijinis pagreitis, matuojamas x kryptimi,
- S2 yra linijinis pagreitis, matuojamas y kryptimi,
- S3 yra linijinis pagreitis, matuojamas z kryptimi,
- S4 yra išmatuotas sukimosi pagreitis apie x ašį,
- S5 yra išmatuotas sukimosi pagreitis apie y ašį ir
- S6 yra išmatuotas sukimosi pagreitis apie z ašį,

čia x, y ir z ašys yra Dekarto koordinačių sistemos ašys, o x, y ir z kryptys - x, y ir z ašių kryptys.

13. Aparatas pagal bet kurį iš 1–12 punktų, kur apdorojimo sistema yra sukonfigūruota paleisti mašininio mokymosi algoritmą, kad apdorojimo sistema būtų apmokyta nustatyti širdies veiklos sutrikimo rodiklį remiantis bent jau analizės signale esančia informacija.

14. Aparatas pagal bet kurį iš 1–13 punktų, kur širdies veiklos sutrikimo rodiklis yra prieširdžių virpėjimo rodiklis.

15. Kompiuteriu realizuojamas būdas, kuris apima:
- automatinį (201) formavimą pirmojo indikatoriaus dydžio, rodančio analizės signalo autokoreliacijos koncentracijos laipsnį iki taško, kuris atitinka nulinį laiko skirtumą tarp analizės signalo imčių, kurių tarpusavio koreliacija išreiškiama autokoreliacija,
- automatinį (202) formavimą antrojo indikatoriaus dydžio, rodančio analizės signalo spektrinę entropiją ir
- automatinį (203) širdies veiklos sutrikimo indikatoriaus nustatymą remiantis bent

pirmojo indikatoriaus dydžiu ir antrojo indikatoriaus dydžiu, kai analizės signalas yra jutiklių sistemos, reaguojančios į judesį, įskaitant širdies ir kraujagyslių sistemos judesį, sukurtas signalas, kai jutiklių sistemą sudaro bent vienas iš šių elementų: akcelerometras, giroskopas, inercinis matavimo įrenginys, kuriame yra ir akcelerometras, ir giroskopas.

---

(51) Int. Cl. ***A61F 2/30*** (2006.01)
A61M 5/142 (2006.01)
A61F 2/32 (2006.01)
A61F 2/34 (2006.01)
A61F 2/36 (2006.01)
A61F 2/38 (2006.01)

(11) **3170476**

(13) T

(96) 16162583.5

(96) 2010-07-12

(97) 2017-05-24

(97) 2021-09-08

(30) 0900981, 2009-07-10, SE
0900957, 2009-07-10, SE
0900959, 2009-07-10, SE

0900960, 2009-07-10, SE
0900962, 2009-07-10, SE
0900963, 2009-07-10, SE
0900965, 2009-07-10, SE
0900966, 2009-07-10, SE
0900968, 2009-07-10, SE
0900969, 2009-07-10, SE
0900970, 2009-07-10, SE
0900972, 2009-07-10, SE
0900973, 2009-07-10, SE
0900974, 2009-07-10, SE
0900976, 2009-07-10, SE
0900978, 2009-07-10, SE
0900958, 2009-07-10, SE
0900961, 2009-07-10, SE
0900964, 2009-07-10, SE
0900967, 2009-07-10, SE
0900971, 2009-07-10, SE
0900975, 2009-07-10, SE
0900977, 2009-07-10, SE
0900979, 2009-07-10, SE
0900980, 2009-07-10, SE
229752 P, 2009-07-30, US
229755 P, 2009-07-30, US
229761 P, 2009-07-30, US
229767 P, 2009-07-30, US
229778 P, 2009-07-30, US
229786 P, 2009-07-30, US
229789 P, 2009-07-30, US
229796 P, 2009-07-30, US
229735 P, 2009-07-30, US
229738 P, 2009-07-30, US
229739 P, 2009-07-30, US
229743 P, 2009-07-30, US
229745 P, 2009-07-30, US
229746 P, 2009-07-30, US
229747 P, 2009-07-30, US
229748 P, 2009-07-30, US
229751 P, 2009-07-30, US
229730 P, 2009-07-30, US
229731 P, 2009-07-30, US
229733 P, 2009-07-30, US
229802 P, 2009-07-30, US
229805 P, 2009-07-30, US
229811 P, 2009-07-30, US
229815 P, 2009-07-30, US
229816 P, 2009-07-30, US
PCT/SE2009/000502, 2009-11-24, WO

(72) Forsell, Peter, CH

(73) MedicalTree Patent Ltd., 223 70 Lund, SE

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

(54) Implantuojamas tepimo įtaisas
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 60.

(57) 1. Implantuojamas tepimo įtaisas, skirtas žmogaus arba žinduolio paciento sąnariui sutepti pridedant biologiškai suderinamo tepimo skysčio, implantuojamas tepimo įtaisas apima: pridėtą biologiškai suderinamą tepimo skystį, imituojantį sąnario sinovinį skystį, implantuojamą pakartotinai užpildomą talpyklą (R), pritaikytą saugoti pridėtą biologiškai suderinamą tepimo skystį, ir implantuojamą papildymo įpurškimo angą (1406), sujungtą su minėta implantuojama pakartotinai užpildoma talpa (R), skirta pakartotinai užpildyti minėtą implantuojamą pakartotinai užpildomą talpą (R) su minėtu pridėtu biologiškai suderinamu tepimo skysčiu, b e s i s k i r i a n t i s implantuojama infuzijos adata (1403), skysčių jungtyje su minėta implantuojama pakartotinai užpildoma talpa (R), kur minėta implantuojama infuzijos adata (1403) yra pritaikyta išilginiam poslinkiui ir turi antgalio galiuką, turintį skysčio tiekimo išėjimo angą (1409), ir implantuojamas pavaros blokas (D), sujungtas su implantuojama infuzijos adata (1403) ir sukonfigūruotas taip, kad pastumtų ir įtrauktų implantuojamos infuzijos adatos antgalio galiuką, kad būtų įšvirkščiamas minėtas pridėtas biologiškai suderinamas tepimo skystis į minėtos jungties sritį.

2. Implantuojamas tepimo įtaisas pagal 1 punktą, kur minėta implantuojama infuzijos adata (1403) yra uždaryta distaliniame gale ir turi šoninę tepimo skysčio tiekimo išėjimo angą.

3. Implantuojamas tepimo įtaisas pagal 1 punktą, kur minėta implantuojama infuzinė adata (1403) yra sukonfigūruota taip, kad prasiskverbtų pro fibrozinį audinį.

4. Implantuojamas tepimo įtaisas pagal 1 punktą, kur minėta implantuojama pakartotinai užpildoma talpa (R) turi reguliuojamą tūrį.

5. Implantuojamas tepimo įtaisas pagal 1 punktą, kur minėta implantuojama papildymo įpurškimo anga (1406) apima savaime užsisandarinančią membraną.

6. Implantuojamas tepimo įtaisas pagal 1 punktą, papildomai apima implantuojamą pompą (P), skirtą siurbti minėtą pridėtą biologiškai suderinamą tepimo skystį iš minėtos implantuojamos talpos link minėtos implantuojamos infuzijos adatos.

7. Implantuojamas tepimo įtaisas pagal 6 punktą, kur minėta implantuojama pompa (P) yra varoma varikliu.

8. Implantuojamas tepimo įtaisas pagal 6 punktą, kur minėta implantuojama pompa (P) apima automatiškai valdomą variklį, sukonfigūruotą su pertraukomis pumpuoti minėto pridėto biologiškai suderinamo tepimo skysčio kiekį į minėtą implantuojamą infuzinę adatą.

9. Implantuojamas tepimo įtaisas pagal 6 punktą, kur minėta implantuojama pompa apima judrią sienelę (1410).

10. Implantuojamas tepimo įtaisas pagal 1 punktą, kur implantuojamo tepimo įtaiso komponentai yra patalpinti vientisame korpuse.

11. Implantuojamas tepimo įtaisas pagal 4 punktą, kur minėta implantuojama pakartotinai užpildoma talpa (R) apima lanksčią sienelės dalį.

12. Implantuojamas tepimo įtaisas pagal 1 punktą, apimantis sistemą, skirtą rankiniu būdu ir neinvaziniu būdu valdyti implantuojamą tepimo įtaisą, apimantį implantuojamą jungiklį.

13. Implantuojamas tepimo į įtaisas pagal 1 punktą, apimantis sistemą, skirtą rankiniu būdu ir neinvaziniu būdu valdyti implantuojamą tepimo įrenginį, apimantį belaidį nuotolinio valdymo pultą.

14. Implantuojamas tepimo įtaisas pagal 1 punktą, apimantis sistemą, skirtą rankiniu būdu ir neinvaziniu būdu valdyti implantuojamą tepimo įrenginį, apimantį hidraulinę talpą, sukonfigūruotą taip, kad ją būtų galima spausti rankiniu būdu.

15. Implantuojamas tepimo įtaisas pagal 1 punktą, apimantis vidinį energijos šaltinį (E), skirtą implantuojamo tepimo įtaiso implantuojamų energiją vartojančių komponentų maitinimui.

---

(51) Int. Cl. ***A61F 13/15*** (2006.01)
A61F 13/532 (2006.01)
A61F 13/533 (2006.01)
A61F 13/53 (2006.01)

(11) **3423012**

(13) T

(96) 17718407.4

(96) 2017-03-02

(97) 2019-01-09

(97) 2021-07-28

(86) PCT/IB2017/051216

(86) 2017-03-02

(87) WO 2017/149487

(87) 2017-09-08

(30) UB20161229, 2016-03-02, IT

(72) DI BERARDINO, Marino, IT
DI BERARDINO, Fabio, IT

(73) Texol S.R.L., 65020 Alanno (PE), IT

(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Higieninių produktų absorbuojančiosios medžiagos elemento gamybos aparatas ir būdas
Apibrėžties punktai: 18, brėžiniai: 6.

(57) 1. Biologinių skysčių absorbuojantysis elementas (1; 2; 3), tinkamas naudoti higieniniuose gaminiuose, kur absorbuojantysis elementas apima:
- pirmąjį sluoksniuotos medžiagos sluoksnį (11) su daugybe ertmių (111);
- daugybę superabsorbuojančiosios medžiagos sankaupų (10), kiekviena iš kurių yra atitinkamoje minėto pirmojo sluoksniuotos medžiagos sluoksnio (11) ertmėje (111);
- antrąjį sluoksniuotos medžiagos sluoksnį (12) su daugybe antrųjų ertmių (121), kiekviena iš kurių pritaikyta įstatyti į minėto pirmojo sluoksniuotos medžiagos sluoksnio (11) atitinkamą pirmąją ertmę (111), kur antrosios ertmės iškilumas (123) nukreiptas į pirmosios ertmės iškilumą (112) ir jame yra atitinkama superabsorbuojančiosios medžiagos sankaupa (10),
kur minėta pirmoji (111) ir antroji (121) ertmės sąveikauja lizdui, kuriame yra atitinkama superabsorbuojančiosios medžiagos sankaupa (10), riboti,
kur minėtas pirmasis (11) ir antrasis (12) sluoksniuotos medžiagos sluoksniai pritvirtinti vienas prie kito bent tarpinėse srityse (114, 124), kuriose nėra minėtų ertmių (111, 121) ir minėtų superabsorbuojančiosios medžiagos sankaupų (10),
bei kur bendroji konfigūracija yra tokia, kad minėtos superabsorbuojančiosios medžiagos sankaupos (10) geba sugerti biologinį skystį, plečiantis ir deformuojantis atitinkamoms antrosioms ertmėms (121) iki jų įgaubtumo / iškilumo (122, 123) panaikinimo.

2. Absorbuojantysis elementas (1; 2; 3) pagal 1 punktą, apimantis trečiąjį sluoksniuotos medžiagos sluoksnį (13), sujungtą su minėtu antruoju sluoksniu (12) priešingoje pusėje nuo jo sujungimo su minėtu pirmuoju sluoksniu (11).

3. Absorbuojantysis elementas (1; 2; 3) pagal bet kurį ankstesnį punktą, apimantis ketvirtąjį sluoksniuotos medžiagos sluoksnį (130), sujungtą su minėtu pirmuoju sluoksniu (11) priešingoje pusėje nuo jo sujungimo su minėtu antruoju sluoksniu (12).

4. Absorbuojantysis elementas (1; 2; 3) pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur minėtos pirmosios (111) ir antrosios (121) ertmės yra vienodo profilio.

5. Absorbuojantysis elementas (1; 2; 3) pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur minėtos pirmosios (111) ir (arba) antrosios (121) ertmės yra iš esmės cilindrinio profilio.

6. Absorbuojantysis elementas (1; 2; 3) pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur minėtos pirmosios (111) ir (arba) antrosios (121) ertmės iš esmės yra kūginio profilio.

7. Absorbuojantysis elementas (1; 2; 3) pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur kiekviena iš minėtų pirmųjų ertmių (111) yra dvigubo apvalkalo profilio ir riboja pagrindinį skyrių (115) bei pagalbinį skyrių (116) atitinkamai superabsorbuojančiosios masės sankaupai (10) apgaubti, kur minėtas pagalbinis skyrius (116) yra per vidurį ties minėto pagrindinio skyriaus (115) apačia.

8. Absorbuojantysis elementas (1; 2; 3) pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur kiekviena minėtos superabsorbuojančiosios medžiagos sankaupa (10) yra ties minėtu pagalbiniu skyriumi (116).

9. Absorbuojantysis elementas (1; 2; 3) pagal 7 arba 8 punktą, kur minėtas pagalbinis skyrius (116) yra cilindrinio arba nupjautinio kūgio pavidalo profilio.

10. Absorbuojantysis elementas (1; 2; 3) pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur minėtos pirmosios ertmės (111) ir (arba) antrosios ertmės (121) gaunamos įspaudimo būdu.

11. Higieninis gaminys, tiksliau – vystyklas, kuris apima vieną ar daugiau absorbuojančiųjų elementų (1; 2; 3) pagal bet kurį ankstesnį punktą.

12. Aparatas (500; 600) absorbuojančiajam elementui (1; 2; 3) pagal bet kurį iš 1–10 punktų gaminti, apimantis:
• pirmąjį įspaudimo volą (510) su daugybe pirmųjų kyšančių elementų (511), kuris naudojant pritaikytas liestis su pirmąja sluoksniuota medžiaga (11);
• antrąjį įspaudimo volą (520) su daugybe antrųjų kyšančių elementų (521), kuris naudojant pritaikytas liestis su antrąja sluoksniuota medžiaga (12);
• siurbimo volą (550), sukamai sujungtą su minėtu pirmuoju įspaudimo volu (510) ir, už jo, su minėtu antruoju įspaudimo volu (520), kur siurbimo volas (550) apima daugybę angų (551), kiekviena iš kurių pritaikyta minėto pirmojo įspaudimo volo (510) pirmajam kyšančiam elementui (511) arba minėto antrojo įspaudimo volo (520) antrajam kyšančiam elementui (521) įstatyti;
• pirmosios (11) ir antrosios (12) sluoksniuotos medžiagos sujungimo įrenginį (582);
kur konfigūracija yra tokia, kad suderintai sukantis minėtam pirmajam įspaudimo volui (510) ir minėtam siurbimo volui (550), pirmasis kyšantis elementas (511) sukimba su atitinkama anga (551), tarp jų esant pirmajai sluoksniuotai medžiagai (11), atitinkamai pirmajai ertmei (111) joje suformuoti,

kur minėtas siurbimo volas (550) apima siurbimo priemones (570) superabsorbuojančiajai medžiagai (C) siurbti iš bako (560), kur siurbimo priemonės (570) siurbia ją per dalį minėtų angų (551), kurios naudojimo metu nukreiptos į baką (560), tad superabsorbuojančiosios medžiagos sankaupa (10) įsiurbiama į pirmosios sluoksniuotos medžiagos (11) atitinkamą pirmąją ertmę (111);
ir kur konfigūracija yra tokia, kad suderintai sukantis minėtam antrajam įspaudimo volui (520) bei siurbimo volui (550), už minėtos įsiurbimo vietos antrasis kyšantis elementas (521) sukimba su atitinkama anga (551), tarp jų esant pirmajai (11) ir antrajai (12) sluoksniuotai medžiagai, atitinkamai antrajai ertmei (121) pastarojoje suformuoti, kur minėta pirmoji (111) bei antroji (121) ertmės sąveikauja lizdui, į kurį įsiurbiama atitinkama superabsorbuojančiosios medžiagos sankaupa (10), riboti,
ir kur minėtas sujungimo įrenginys (582) tvirtina minėtą pirmąją (11) bei antrąją (12) sluoksniuotą medžiagą vieną prie kitos bent tarpinėse srityse (114, 124), kuriose nėra minėtų ertmių (111, 121) ir minėtų superabsorbuojančiosios medžiagos sankaupų (10).

13. Aparatas (500) pagal ankstesnį punktą, apimantis pagalbinį volą (540), sukamai sujungtą su minėtu pirmuoju įspaudimo volu (510) prieš minėtą siurbimo volą (520) ir apimančiu daugybę pagalbinių angų (541), kiekviena iš kurių pritaikyta minėto pirmojo įspaudimo volo (510) atitinkamam kyšančiam elementui (511) įstatyti, kur konfigūracija yra tokia, kad suderintai sukantis minėtam pirmajam įspaudimo volui (510) bei pagalbiniam volui (540), pirmasis kyšantis elementas (511) sukimba su atitinkama pagalbine anga (541), tarp jų esant minėtai pirmajai sluoksniuotai medžiagai (11), atitinkamai papildomai ertmei (216) pastarojoje suformuoti.

14. Aparatas (500) pagal 12 arba 13 punktą, kur minėtas pirmasis (511) ir (arba) antrasis kyšantis elementai (521) bei (arba) minėtos angos (551) ir (arba) pagalbinės angos (541) yra iš esmės cilindrinio įspaudimo profilio.

15. Aparatas (500) pagal 12 arba 13 punktą, kur minėtas pirmasis (511) ir (arba) antrasis kyšantis elementai (521) bei (arba) minėtos angos (551) ir (arba) pagalbinės angos (541) yra iš esmės kūginio įspaudimo profilio.

16. Aparatas (500) pagal bet kurį iš ankstesnių 12–15 punktų, apimantis trečiosios sluoksniuotos medžiagos (13) padavimo volą (530) už minėto antrojo įspaudimo volo (520).

17. Aparatas (500) pagal bet kurį iš ankstesnių 12–16 punktų, apimantis vieno ar daugiau minėtų volų (510, 520, 550, 540, 530) temperatūros reguliavimo priemones.

18. Absorbuojančiojo elemento (1; 2; 3) pagal bet kurį iš ankstesnių 1–10 punktų gamybos būdas, apimantis šiuos etapus:
- pirmosios sluoksniuotos medžiagos (11) tiekimą iki pirmojo įspaudimo volo (510) ir daugybės ertmių (111) gavimą minėtoje pirmojoje medžiagoje (11);
- superabsorbuojančiosios medžiagos sankaupos (10) siurbimą iš bako (560) tiesiai per kiekvieną iš minėtų pirmųjų angų (111), naudojant siurbimo volą (550), sukamai sujungtą su minėtu pirmuoju įspaudimo volu (510) ir apimantį daugybę angų (521), per kurias vyksta minėtas siurbimas;
- antrosios sluoksniuotos medžiagos (12) padavimą iki antrojo įspaudimo volo (520) ir gavimą daugybės antrųjų angų (121), kiekviena iš kurių įstatoma į atitinkamą minėtos sluoksniuotos medžiagos (11) minėtą pirmąją ertmę (111) antrojoje laminuotoje medžiagoje (12), kur minėta pirmoji (111) ir antroji (121) ertmės sąveikauja apibrėžti lizdui, į kurį įsiurbiama atitinkama superabsorbuojančiosios medžiagos sankaupa (10);
- minėtų pirmojo (11) ir antrojo (12) sluoksniuotos medžiagos sluoksnių tvirtinimą vienas prie kito bent tarpinėse srityse (114, 124), kuriose nėra minėtų ertmių (111, 121) bei minėtų superabsorbuojančiosios medžiagos sankaupų (10).

---

(51) Int. Cl. ***A61J 1/20*** (2006.01)
A61J 1/10 (2006.01)
A61J 1/14 (2006.01)
(11) **3701928**
(13) T
(96) 20157221.1
(96) 2020-02-13
(97) 2020-09-02
(97) 2021-09-22
(30) 201900002745, 2019-02-26, IT
(72) GOBBI FRATTINI, Mr. Paolo Giuseppe, IT
(73) ADIENNE Pharma & Biotech SA, 6900 Lugano, CH
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Sterili arba sterilizuota pakuotė vaistinėms arba maistinėms medžiagoms vartoti
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 9.

(57) 1. Pakuotė vaistinėms arba maistinėms medžiagoms vartoti, apimanti išorinį maišą (1) su sterilia arba sterilizuota vidine kamera (2) ir, minėtos kameros (2) viduje, vaistinės arba maistinės medžiagos (6) buteliuką (5) su kakliuku (7) ir praduriamuoju dangteliu (8), nustatytais apverstoje padėtyje, ir įtaisą (9) buteliuke (5) esančiai medžiagai (6) imti arba atskiesti, kuris prikabintas prie buteliuko kakliuko bei apima adatą (13) buteliuko dangteliui pradurti ir išleidimo vamzdelį (15), besitęsiantį iš maišo (1) bei apimantį atidaromą uždarymo elementą (17), kur minėta pradūrimo adata (13) gali judėti ašine kryptimi buteliuko (5) atžvilgiu ir išilgai per ją eina pirmasis kanalas (18) buteliuko (5) vidui sujungti su minėtu išleidimo vamzdeliu (15) po ašinio adatos (13) poslinkio dangteliui (8) pradurti ir uždarymo elemento (17) atidarymo, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad adata papildomai apima antrąjį kanalą (19) su šonine anga (20), kurioje yra hidrofobinis filtras (21), pritaikytą po dangtelio (8) pradūrimo iš buteliuko (5) vidaus į maišo (1) vidinę kamerą (2) arba atvirkščiai praleisti tik orą arba kitas dujas.

2. Pakuotė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ėmimo ir (arba) atskiedimo įtaisas (9) sudarytas iš viršutinės dalies (10) su atvartais, kurie užkabinti ant butelio (5) kakliuko (7), ir apatinės dalies (12), kuri sujungta su viršutine dalimi (10) taip, kad būtų paslanki ašine kryptimi, bei apima minėtą pradūrimo adatą (13) ir apatinį jungiamąjį įtaisą (34), išilgai kurio eina pradūrimo adatos (13) minėtas pirmasis kanalas (18) iki minėto atidaromo uždarymo elemento (17), hermetiškai įstatytą į minėtą išleidimo vamzdelį (15).

3. Pakuotė pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas išleidimo vamzdelis (15) užsibaigia galine atidarymo / uždarymo jungtimi (16).

4. Pakuotė pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėta galinė jungtis (16) gali būti sujungiama su švirkštu (22, 24).

5. Pakuotė pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas maišas (1) pagamintas iš lanksčios medžiagos.

6. Pakuotė pagal bet kurį iš 1–5 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas maišas (1) apima vamzdelį (3) su sandaria atidarymo / uždarymo jungtimi (4) ozono mišiniui ar kitoms sterilizavimo dujoms įleisti į maišo (1) minėtą vidinę kamerą (2).

7. Pakuotės sąranka, apimanti pakuotę pagal bet kurį iš 1–6 punktų ir papildomą maišą (31), esantį po minėtu išoriniu maišu (1) ir pritaikytą skystajai medžiagai (35), kuri maišoma su minėta vaistine arba maistine medžiaga (6), laikyti, bei dvipusį čiaupą (29), įtaisytą tarp minėtų maišų (1 ir 31) bei apimantį šoninę atidarymo / uždarymo jungtį (32), prie kurios gali būti prijungiamas švirkštas (40) su slankiuoju stūmokliu (41), kur minėtas čiaupas (29) perjungiamas į pirmąją padėtį, kurioje nutraukiamas susisiekimas tarp minėtos šoninės jungties (32) ir minėto papildomo maišo (31), arba antrąją padėtį, kurioje nutraukiamas susisiekimas tarp minėtos šoninės jungties (32) ir minėto išorinio maišo (1) minėto išleidimo vamzdelio (15).

8. Pakuotės sąranka pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas čiaupas (29) pritaisytas prie minėtų maišų (1, 31), naudojant minėto čiaupo (29) jungtis (36, 38), kurios prijungtos prie atitinkamų maišų (1, 31) jungčių (16, 30).

9. Pakuotės sąranka pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas čiaupas (29) pritaisytas prie minėtų maišų (1, 31) neišardomomis jungtimis.

10. Pakuotės sąranka, apimanti pakuotę pagal bet kurį iš 1–3 ir 5–6 punktų bei surinkimo maišas (27), esantis po minėtu išoriniu maišu (1) ir susisiekiantis su juo.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 8/63*** (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61Q 7/00 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)

(11) **3638198**

(13) T

(96) 18734120.1

(96) 2018-06-12

(97) 2020-04-22

(97) 2021-08-18

(86) PCT/EP2018/065546
(86) 2018-06-12
(87) WO 2018/229072
(87) 2018-12-20
(30) 201708931, 2017-06-16, TR
(72) ÖGER, Vural, DE
ALI KAY, Mehmet, TR
(73) Capilli Med GmbH, 24568 Oesrdorf/Hamburg, DE
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Kompozicija, skirta plaukų slinkimo prevencijai ir plaukų augimo skatinimui
Apibrėžties punktai: 6, brėžiniai: 0.
(57) 1. Alkoholinis tirpalas, kuriame yra:
- Etanolis,
- Monopropilenglikolis,
- Minoksidilis ir
- Finasteridas,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirpale papildomai yra vitamino B2 ir papildomai yra kofeino.

2. Tirpalas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirpale yra:
- nuo 10 iki 30 masės % etanolio, geriau nuo 15 iki 30 masės % etanolio,
- 60-85 masės % monopropilenglikolio, geriau 65-80 masės % monopropilenglikolio,
- nuo 2 iki 7,5 masės % minoksidilio, geriau nuo 3 iki 6 masės % minoksidilio,
- nuo 0,1 iki 3 masės % finasterido, geriau nuo 0,1 iki 2,7 masės % finasterido, 0,001-2 masės % vitamino B2, geriau 0,001-0,5 % vitamino B2,
- 0,0005 - 2 masės % kofeino,
kiekvienas pagal bendrą tirpalo masę.

3. Tirpalas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirpalas apima:
nuo 10 iki 30 masės % etanolio, geriau nuo 15 iki 30 masės % etanolio, dar geriau nuo 17 iki 27 masės % etanolio,
- 60-85 masės % monopropilenglikolio, geriau 65-80 masės % monopropilenglikolio, dar geriau nuo 65 iki 75 masės % monopropilenglikolio,
- nuo 2 iki 7,5 masės % minoksidilio, geriau nuo 3 iki 6 masės % minoksidilio, ir
- nuo 0,1 iki 3 masės % finasterido, geriau nuo 0,1 iki 2,7 masės % finasterido, dar geriau nuo 0,1 iki 0,5 masės % finasterido,
- 0,001–2 masės % vitamino B2,
- 0,0005-2 masės % kofeino ir,
- 0-2 masės % Penisetum glaucum,
komponentai sudaro iki 100 masės %.

4. Būdas, skirtas paruošti alkoholinį tirpalą, kurio sudėtyje yra:
- Etanolis,
- Monopropilenglikolis,
- Finasteridas,
- Minoksidilis,
apima etapus
A. Pirmosios fazės gamyba naudojant būdo etapus:
A.1. Etanolio tiekimas,
A.2. Finasterido pridėjimas į tirpalą pagal A.1. ir maišymas, kol finasteridas ištirpsta ir susidaro skaidrus tirpalas (1 fazė),
A.3. Kofeino 0,0005–2% pridėjimas ir maišymas, kol jis visiškai ištirpsta,
A.4. Vitamino B2 0,001–2% pridėjimas ir maišymas, kol jis visiškai ištirpsta, ir
pasirinktinai A5 Leisti mišiniui iš A.2, A.3 arba A.4 etapų pastovėti,
B. Antrosios fazės gamyba naudojant būdo etapus:
B.1. Monopropilenglikolio įdėjimas į indą,
B.2. Mišinio kaitinimas nuo 25 iki 45 °C, geriau nuo 20 iki 40 °C temperatūros,
B.3. Minoksidilio pridėjimas į tirpalą ir maišymas, kol minoksidilis ištirpsta (2 fazė), pasirinktinai B.3. Leisti mišiniui iš B.3 etapo pastovėti,
C. Galutinio tirpalo gamyba naudojant būdo etapus:
C.1. 1 arba 2 fazės tiekimas, geriausia 1 fazės,
C.2. 2 fazės pridėjimas prie 1 fazės arba 1 fazės prie 2 fazės ir maišymas.
pasirinktinai C.3. Leisti mišiniui iš C.2 etapo pastovėti.

5. Alkoholinis tirpalas pagal vieną iš 1-3 punktų, skirtas naudoti kaip vietinė plaukų atkūrimo priemonė, skirta tepti ant odos.

6. Alkoholinio tirpalo pagal vieną iš 1-3 punktų neterapinis panaudojimas kaip vietinės plaukų atkūrimo priemonės, ypač siekiant užkirsti kelią plaukų slinkimui ir skatinti plaukų augimą.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 9/00*** (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 31/02 (2006.01)
A61P 41/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/65 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(11) **3200748**

(13) T

(96) 15846726.6

(96) 2015-09-27

(97) 2017-08-09

(97) 2021-10-27

(86) PCT/IB2015/057409

(86) 2015-09-27

(87) WO 2016/051321

(87) 2016-04-07

(30) 201462058809 P, 2014-10-02, US

(72) EMANUEL, Noam, IL

(73) Polypid Ltd., 49170 Petach Tikva, IL

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

(54) Kompozicijos ir būdai chirurginės operacijos vietos infekcijų gydymui ir profilaktikai
Apibrėžties punktai: 17, brėžiniai: 0.

(57) 1. Biologiški skaidus substratas, impregnuotas arba turintis paviršių, pilnai arba iš dalies padengtą matricos kompozicija, apimančia (a) biologiškai skaidų poliesterį, (b) pirmąjį lipido komponentą, apimantį bent vieną sterolį, kuris yra nekovalentiškai surištas su biologiškai skaidžiu poliesteriu, (c) antrąjį lipido komponentą, apimantį bent vieną fosfolipidą, turintį riebalų rūgšties fragmentą iš bent 12 anglies atomų, ir (d) antibiotiko agentą, parinktą iš doksiciklino ir doksiciklino hiklato, skirtas naudoti piūvio, susijusio su subjekto, kuriam to reikia, chirurgine operacija, vietos infekcijos gydymui arba profilaktikai, kur substratas yra mineralinis substratas, suformuotas dalelių pavidalu.

2. Biologiškai skaidus substratas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur infekcija apima paviršinę pjūvio infekciją, gilią pjūvio infekciją ir organo (erdvės) infekciją.

3. Biologiškai skaidus substratas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, tinkamas bent vienam iš: bendro infekcijos dažnio po operacijos sumažinimui, minkštųjų audinių infekcijos, kuri gali egzistuoti prieš operaciją, išnaikinimui, biologinės plėvelės pjūvio vietoje susidarymo inhibavimui ir egzistuojančios biologinės plėvelės pjūvio vietoje išnaikinimui.

4. Biologiškai skaidus substratas, skirtas naudoti pagal 1-3 punktus, kur infekcija apima ligoninėje įsigytą atsparią bakteriją.

5. Biologiškai skaidus substratas, skirtas naudoti pagal 1-4 punktus, kur chirurginė operacija yra parinkta iš ortopedinės chirurginės operacijos, nugaros chirurginės operacijos, virškinimo sistemos organų chirurginės operacijos, širdies procedūrų, išvaržų taisymo, kraujagyslių procedūrų, Cezario pjūvio, prostatektomijos, akušerijos ir ginekologijos chirurginių operacijų, galvos ir kaklo vėžio operacijos, transplantacijos operacijų, neurochirurgijos ir plastinių operacijų.

6. Biologiškai skaidus mineralinis substratas, skirtas naudoti pagal 5 punktą, kur virškinimo sistemos organų operacijos yra parinktos iš stemplės, skrandžio, plonųjų žarnų, storųjų žarnų, tiesiosios žarnos, gaubtinės žarnos, apendikso, kepenų, kasos, tulžies pūslės, skrandžio opos, skrandžio vėžio procedūrų, skrandžio apylankos atviros operacijos, apendektomijos, gaubtinės žarnos pašalinimo, tulžies pūslės pašalinimo, vagotomijos, tulžies latakų atviros procedūros, plonųjų žarnų procedūrų ir storosios žarnos procedūrų.

7. Biologiškai skaidus substratas, skirtas naudoti pagal 5 punktą, kur chirurginė operacija yra širdies chirurgijos procedūra, ir kur gydymas apima padengto substrato užnešimą ant krūtinkaulio pusių paviršiaus ir aplinkinių minkštųjų audinių.

8. Biologiškai skaidus substratas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1-7 punktą, skirtas naudoti piūvio, susijusio su subjekto, kuriam to reikia, chirurgine operacija, vietos infekcijos gydymui arba profilaktikai, papildomai prie standartinių priežiūros procedūrų, siekiant sumažinti bakterijų užkratą, parinktų iš grupės, susidedančios iš tinkamo operacijos vietos paruošimo, sisteminių prevencinių antibiotikų, terapijos ląstelių pagrindu, ir šeimininko sustiprinimo pooperaciniu papildomu deguonies tiekimu, normalios temperatūros palaikymu ir glikemijos kontrole.

9. Biologiškai skaidus substratas, skirtas naudoti pagal 1-8 punktus, kur biologiškai skaidus substratas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš hidroksiapatito, fluorapatito, oksiapatito, volastonito, apatito/volastonito stiklo keramikos, anortito, kalcio fluorido, kalcio sulfato, kalcio karbonato, tetrakalcio fosfato, α-trikalcio fosfato (α-TCP), β-trikalcio fosfato (β-TCP), amorfinio kalcio fosfato, dikalcio fosfato, agrelito, devitrito, kanazito, flogopito, monetito, brušito, okto-kalcio fosfato, vitlokito, kordierito, berlinito, kombeito, fosfato rūgšties kristalų, dinatrio vandenilio fosfato, ir kitos biokeramikos fosfatų druskų pagrindu.

10. Biologiškai skaidus mineralinis substratas, skirtas naudoti pagal 9 punktą, kur substratas yra trikalcio fosfatas, parinktas iš α-trikalcio fosfato (α-TCP) ir β-trikalcio fosfato (β-TCP).

11. Biologiškai skaidus substratas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1-9 punktą, kur matricos kompozicija apima fosfolipidą, parinktą iš fosfatidilcholino arba fosfatidilcholinų, turinčių riebalų rūgščių fragmentus iš bent 12 anglies atimų, derinio; geriau, kur minėtas fosfolipidas yra fosfatidilcholinas arba fosfatidilcholinų, turinčių riebalų rūgščių fragmentus iš 14-18 anglies atomų, derinys.

12. Biologiškai skaidus substratas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1-11 punktą, kur biologiškai skaidus poliesteris yra parinktas iš grupės, susidedančios iš PLA (poli-pieno rūgšties), PGA (poli-glikolio rūgšties) ir PLGA (poli-(pieno-ko-glikolio rūgšties).

13. Biologiškai skaidus substratas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1-12 punktą, kur matricos kompozicija papildomai apima farmaciniu požiūriu aktyvų agentą, parinktą iš grupės, susidedančios iš antiseptinio agento, priešuždegiminio agento ir priešgrybelinio agento; arba kur matricos kompozicija apima daugybę antibiotikų agentų; arba kur matricos kompozicija papildomai apima bent vieną priešuždegiminį agentą.

14. Biologiškai skaidus substratas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1-13 punktą, kur sterolis matricos kompozicijoje yra cholesterolis; geriau, kur visų lipidų masių santykis su minėto biologiškai skaidaus poliesterio yra tarp 1:1 ir 9:1 imtinai.

15. Biologiškai skaidus substratas, skirtas naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur padengtas biologiškai skaidus substratas apima tarp 60-90 % (m/m) biologiškai skaidus substrato ir 10-40 % (m/m) matricos kompozicijos, geriau, kur padengtas biologiškai skaidus substratas apima tarp 70-90 (m/m) biologiškai skaidus substrato ir 10-30 % (m/m) matricos kompozicijos.

16. Biologiškai skaidus substratas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1-15 punktą, kur minėta matricos kompozicija iš esmės neturi vandens; geriau, kai padengtas biologiškai skaidus substratas laikomas vandeninėje aplinkoje, matricos kompozicija uždelstai atpalaiduoja minėtą antibiotiko agentą, kur bent 30 % minėto agento yra atpalaiduojama iš kompozicijos esant nulinės eilės kinetikai.

17. Biologiškai skaidus mineralinis substratas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur matricos kompozicija apima: (a) 15-25 % (m/m) (poli-(pieno-ko-glikolio rūgšties) (PLGA); (b) 5-15 % (m/m) cholesterolio; (c) 50-70 % (m/m) 1,2-dipalmitoil-s*n*-glicero-3-fosfocholino (DPPC) ir 1,2-distearoil-s*n*-glicero-3-fosfocholino (DSPC) mišinio, kur santykis tarp DPPC ir DSPC yra tarp 5:1 ir 2:1; ir (d) 7-12 % (m/m) doksiciklino arba doksiciklino hiklato, kur substratas sudaro tarp 80-90 % (m/m), ir matricos kompozicija sudaro 10-20 % (m/m) nuo visos padengto substrato masės.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 9/00*** (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(11) **3672571**

(13) T

(96) 18769793.3
(96) 2018-08-20
(97) 2020-07-01
(97) 2021-10-06
(86) PCT/IB2018/056281
(86) 2018-08-20
(87) WO 2019/038657
(87) 2019-02-28
(30) 201762550007 P, 2017-08-25, US
201862681720 P, 2018-06-07, US
201862703022 P, 2018-07-25, US
(72) HUSSEY, James Joseph, GB
BRIGHT, Andrew Gilbert, GB
(73) Pfizer Inc., New York, NY 10017, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Farmacinė vandeninė vaisto forma, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamidą
Apibrėžties punktai: 43, brėžiniai: 0.

(57) 1. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma, apimanti
(a) 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamidą arba jo metansulfonato druską, metansulfonrūgštį ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido kon-centracija tirpale yra mažesnė nei 35 mg/ml arba iki 30 mg/ml, ir yra pakankamai metansulfonrūgšties, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių; arba
(b) 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamidą arba jo etansulfonato druską, etansulfonrūgštį ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido kon- centracija tirpale yra mažesnė nei 35 mg/ml arba iki 30 mg/ml ir yra pakankamai etansulfonrūgšties, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

2. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma pagal 1 punktą, apimanti
(a) 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamidą arba jo metansulfonato druską, metansulfonrūgštį ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido kon-centracija tirpale yra nuo 6 iki 30 mg/ml ir yra pakankamai metansulfonrūgšties, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių; arba
(b) 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamidą arba jo etansulfonato druską, etansulfonrūgštį ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido kon-centracija tirpale yra nuo 6 iki 30 mg/ml, ir yra pakankamai etansulfonrūgšties, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

3. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma pagal 1 arba 2 punktą, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamidą, metansulfonrūgštį ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido koncentracija tirpale yra nuo 6 iki 22 mg/ml, ir yra pakankamai metansulfonrūgšties, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

4. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma pagal 1 arba 2 punktą, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido metansulfonatą, metansulfonrūgštį ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido koncentracija tirpale yra nuo 6 iki 22 mg/ml, ir yra pakankamai metansulfonrūgšties, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

5. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma pagal 1 arba 2 punktą, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamidą, etansulfonrūgštį ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido koncentracija tirpale yra nuo 6 iki 22 mg/ml, ir yra pakankamai etansulfonrūgšties, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

6. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma pagal 1 arba 2 punktą, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido etansulfonatą, etansulfonrūgštį ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido koncentracija tirpale yra nuo 6 iki 22 mg/ml, ir yra pakankamai etansulfonrūgšties, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

7. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma pagal bet kurį iš 1-6 punktą, kuri papildomai apima farmaciniu požiūriu priimtiną beta-ciklodekstriną arba gama-ciklodekstriną.

8. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma pagal 7 punktą, kur farmaciniu požiūriu priimtinas beta-ciklodekstrinas yra hidroksipropil-beta-ciklodekstrinas arba sulfobutileter-β-ciklodekstrinas (SBECD), arba yra jų mišinys, ir farmaciniu požiūriu priimtinas gama-ciklodekstrinas yra gama-ciklodekstrinas.

9. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamidą, metansulfonrūgštį, 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstriną ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido koncentracija tirpale yra mažesnė nei 55 mg/ml arba iki 50 mg/ml, ir yra pakankamai metansulfonrūgšties ir 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstrino, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

10. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido metansulfonatą, metansulfonrūgštį, 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstriną ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido koncentracija tirpale yra mažesnė nei 55 mg/ml arba iki 50 mg/ml, ir yra pakankamai metansulfonrūgšties ir 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstrino, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

11. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma pagal 9 punktą, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamidą, metansulfonrūgštį, 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstriną ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido koncentracija tirpale yra iki 45 mg/ml, iki 40 mg/ml, iki 35 mg/ml, iki 30 mg/ml, nuo 6 iki 50 mg/ml, nuo 6 iki 30 mg/ml, nuo 8 iki 30 mg/ml, nuo 10 iki 35 mg/ml, nuo 10 iki 30 mg/ml, nuo 8 iki 22 mg/ml, nuo 10 iki 22 mg/ml, nuo 15 iki 22 mg/ml, nuo 10 iki 20 mg/ml, nuo 6 iki 25 mg/ml arba nuo 10 iki 25 mg/ml, ir yra pakankamai metansulfonrūgšties ir 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstrino, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

12. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma pagal 10 punktą, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido metansulfonatą, metansulfonrūgštį, 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstriną ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido kon-centracija tirpale yra iki 45 mg/ml, iki 40 mg/ml, iki 35 mg/ml, iki 30 mg/ml, nuo 6 iki 50 mg/ml, nuo 6 iki 30 mg/ml, nuo 8 iki 30 mg/ml, nuo 10 iki 35 mg/ml, nuo 10 iki 30 mg/ml, nuo 8 iki 22 mg/ml, nuo 10 iki 22 mg/ml, nuo 15 iki 22 mg/ml, nuo 10 iki 20 mg/ml, nuo 6 iki 25 mg/ml arba nuo 10 iki 25 mg/ml, ir yra pakankamai metansulfonrūgšties ir 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstrino, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

13. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamidą, metansulfonrūgštį, sulfobutileter-β-ciklodekstriną ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido koncentracija tirpale yra mažesnė nei 35 mg/ml arba iki 30 mg/ml, ir yra pakankamai metansulfonrūgšties ir sulfobutileter-β-ciklodekstrino, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

14. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido metansulfonatą, metansulfonrūgštį, sulfobutileter-β-ciklodekstriną ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido koncentracija tirpale yra mažesnė nei 35 mg/l arba iki 30 mg/ml, ir yra pakankamai metansulfonrūgšties ir sulfobutileter-β-ciklodekstrino, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

15. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma pagal 13 punktą, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamidą, metansulfonrūgštį, sulfobutileter-β-ciklodekstriną ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido koncentracija tirpale yra nuo 6 iki 30 mg/ml, nuo 8 iki 30 mg/ml, nuo 10 iki 30 mg/ml, nuo 8 iki 22 mg/ml, nuo 10 iki 22 mg/ml, nuo 15 iki 22 mg/ml, nuo 10 iki 20 mg/ml, nuo 6 iki 25 mg/ml arba nuo 10 iki 25 mg/ml, ir yra pakankamai metansulfonrūgšties ir sulfobutileter-β-ciklodekstrino, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

16. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma pagal 14 punktą, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido metansulfonatą, metansulfonrūgštį, sulfobutileter-β-ciklodekstriną ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido koncentracija tirpale yra nuo 6 iki 30 mg/ml, nuo 8 iki 30 mg/ml, nuo 10 iki 30 mg/ml, nuo 8 iki 22 mg/ml, nuo 10 iki 22 mg/ml, nuo 15 iki 22 mg/ml, nuo 10 iki 20

mg/ml, nuo 6 iki 25 mg/ml arba nuo 10 iki 25 mg/ml, ir yra pakankamai metansulfonrūgšties ir sulfobutileter-β-ciklodekstrino, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

17. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamidą, metansulfonrūgštį, gama-ciklodekstriną ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido koncentracija tirpale yra mažesnė nei 35 mg/ml arba iki 30 mg/ml, ir yra pakankamai metansulfonrūgšties ir gama-ciklodekstrino, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

18. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido metansulfonatą, metansulfonrūgštį, gama-ciklodekstriną ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido koncentracija tirpale yra mažesnė nei 35 mg/ml arba iki 30 mg/ml, ir yra pakankamai metansulfonrūgšties ir gama-ciklodekstrino, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

19. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma pagal 17 punktą, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamidą, metansulfonrūgštį, gama-ciklodekstriną ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido koncentracija tirpale yra nuo 6 iki 30 mg/ml, nuo 8 iki 30 mg/ml, nuo 10 iki 30 mg/ml, nuo 8 iki 22 mg/ml, nuo 10 iki 22 mg/ml, nuo 15 iki 22 mg/ml, nuo 10 iki 20 mg/ml, nuo 6 iki 25 mg/ml arba nuo 10 iki 25 mg/ml, ir yra pakankamai metansulfonrūgšties ir gama-ciklodekstrino, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

20. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma pagal 18 punktą, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido metansulfonatą, metansulfonrūgštį, gama-ciklodekstriną ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido koncentracija tirpale yra nuo 6 iki 30 mg/ml, nuo 8 iki 30 mg/ml, nuo 10 iki 30 mg/ml, nuo 8 iki 22 mg/ml, nuo 10 iki 22 mg/ml, nuo 15 iki 22 mg/ml, nuo 10 iki 20 mg/ml, nuo 6 iki 25 mg/ml arba nuo 10 iki 25 mg/ml, ir yra pakankamai metansulfonrūgšties ir gama-ciklodekstrino, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

21. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamidą, etansulfonrūgštį, 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstriną ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido koncentracija tirpale yra mažesnė nei 40 mg/ml arba iki 35 mg/ml, ir yra pakankamai etansulfonrūgšties ir 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstrino, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

22. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido etansulfonatą, etansulfonrūgštį, 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstriną ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamidkoncentracija tirpale yra mažesnė nei 40 mg/ml arba iki 35 mg/ml, ir yra pakankamai etansulfonrūgšties ir 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstrino, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

23. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma pagal 21 punktą, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamidą, etansulfonrūgštį, 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstriną ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido koncentracija tirpale yra iki 30 mg/ml, nuo 6 iki 30 mg/ml, nuo 8 iki 30 mg/ml, nuo 10 iki 35 mg/ml, nuo 10 iki 30 mg/ml, nuo 8 iki 22 mg/ml, nuo 10 iki 22 mg/ml, nuo 15 iki 22 mg/ml, nuo 10 iki 20 mg/ml, nuo 6 iki 25 mg/ml arba nuo 10 iki 25 mg/ml, ir yra pakankamai etansulfonrūgšties ir 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstrino, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

24. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma pagal 22 punktą, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido etansulfonatą, etansulfonrūgštį, 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstriną ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido koncentracija tirpale yra iki 30 mg/ml, nuo 6 iki 30 mg/ml, nuo 8 iki 30 mg/ml, nuo 10 iki 35 mg/ml, nuo 10 iki 30 mg/ml, nuo 8 iki 22 mg/ml, nuo 10 iki 22 mg/ml, nuo 15 iki 22 mg/ml, nuo 10 iki 20 mg/ml, nuo 6 iki 25 mg/ml arba nuo 10 iki 25 mg/ml, ir yra pakankamai etansulfonrūgšties ir 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstrino, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

25. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamidą, etansulfonrūgštį, sulfobutileter-β-ciklodekstriną ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido

koncentracija tirpale yra mažesnė nei 40 mg/ml arba iki 35 mg/ml, ir yra pakankamai etansulfonrūgšties ir sulfobutileter-β-ciklodekstrino, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

26. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido etansulfonatą, etansulfonrūgštį, sulfobutileter-β-ciklodekstriną ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido koncentracija tirpale yra mažesnė nei 40 mg/ml arba iki 35 mg/ml, ir yra pakankamai etansulfonrūgšties ir sulfobutileter-β-ciklodekstrino, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

27. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma pagal 25 punktą, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamidą, etansulfonrūgštį, sulfobutileter-β-ciklodekstriną ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido koncentracija tirpale yra iki 30 mg/ml, nuo 6 iki 30 mg/ml, nuo 8 iki 30 mg/ml, nuo 10 iki 30 mg/ml, nuo 8 iki 22 mg/ml, nuo 10 iki 22 mg/ml, nuo 15 iki 22 mg/ml, nuo 10 iki 20 mg/ml, nuo 6 iki 25 mg/ml arba nuo 10 iki 25 mg/ml, ir yra pakankamai etansulfonrūgšties ir sulfobutileter-β-ciklodekstrino, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

28. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma pagl 26 punktą, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido etansulfonatą, etansulfonrūgštį, sulfobutileter-β-ciklodekstriną ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido koncentracija tirpale yra iki 30 mg/ml, nuo 6 iki 30 mg/ml, nuo 8 iki 30 mg/ml, nuo 10 iki 30 mg/ml, nuo 8 iki 22 mg/ml, nuo 10 iki 22 mg/ml, nuo 15 iki 22 mg/ml, nuo 10 iki 20 mg/ml, nuo 6 iki 25 mg/ml arba nuo 10 iki 25 mg/ml, ir yra pakankamai etansulfonrūgšties ir sulfobutileter-β-ciklodekstrino, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

29. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamidą, etansulfonrūgštį, gama-ciklodekstriną ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido koncentracija tirpale yra mažesnė nei 25 mg/ml arba iki 20 mg/ml, ir yra pakankamai etansulfonrūgšties ir gama-ciklodekstrino, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

30. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido etansulfonatą, etansulfonrūgštį, gama-ciklodekstriną ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido koncentracija tirpale yra mažesnė nei 25 mg/ml arba iki 20 mg/ml, ir yra pakankamai etansulfonrūgšties ir gama-ciklodekstrino, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

31. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma pagal 29 punktą, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamidą, etansulfonrūgštį, gama-ciklodekstriną ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido koncentracija tirpale yra nuo 6 iki 20 mg/ml, nuo 8 iki 20 mg/ml, nuo 10 iki 20 mg/ml, nuo 8 iki 15 mg/ml arba nuo 15 iki 20 mg/ml, ir yra pakankamai etansulfonrūgšties ir gama-ciklodekstrino, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

32. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma pagal 30 punktą, apimanti 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido etansulfonatą, etansulfonrūgštį, gama-ciklodekstriną ir vandenį, kur 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamido koncentracija tirpale yra nuo 6 iki 20 mg/ml, nuo 8 iki 20 mg/ml, nuo 10 iki 20 mg/ml, nuo 8 iki 15 mg/ml arba nuo 15 iki 20 mg/ml, ir yra pakankamai etansulfonrūgšties ir gama-ciklodekstrino, kad susidarytų tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių.

33. Vaisto forma pagal bet kurį iš 1-32 punktą, kurioje, kaip pridera, naudojama nuo 10 iki 200 mM, nuo 20 iki 200 mM, nuo 30 iki 200 mM arba nuo 50 iki 200 mM metansulfonrūgšties arba etansulfonrūgšties.

34. Vaisto forma pagal bet kurį iš 7-32 punktą, arba pagal 33 punktą, kaip priklausomą nuo bet kurio iš 7-32 punkto, kurioje naudojama nuo 2 iki 30 % m/t, 3 iki 20 % m/t, nuo 5 iki 20 % m/t arba nuo 15 iki 30 % m/t ciklodekstrino.

35. Liofilizuota vaisto forma, gaunama džiovinant šaltyje vaisto formą pagal bet kurį iš 1-34 punktą.

36. Liofilizuota vaisto forma pagal 35, gaunama džiovinant šaltyje vaisto formą pagal bet kurį iš 1-34 punktą, pasirinktinai turinčią užpildo agentą.

37. Liofilizuota vaisto forma pagal 36, kur užpildo agentas yra manitolis.

38. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma, gaunama kaip tirpalas, kuriame iš esmės nėra jokių matomų kietųjų dalelių, ištirpinant arba paruošiant liofilizuotą vaisto formą pagal bet kurį iš 35-37 punktą, naudojant vandenį arba vandeninį tirpalą, apimantį toniškumą modifikuojantį agentą.

39. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma pagal 38 punktą, kur toniškumą modifikuojantis agentas yra dekstrozė, sacharozė arba manitolis, arba yra bet kurių 2 iš jų arba daugiau mišinys.

40. Farmacinė vandeninio tirpalo vaisto forma pagal bet kurį iš 1-34, arba pagal 38 arba 39 punktą, kuri yra sureguliuota, jei reikia, kad jos pH būtų tinkamas intraveniniam arba parenteraliniam įvedimui.

41. Vaisto forma pagal bet kurį iš 1-40 punktą, skirta naudoti kaip vaistas.

42. Vaisto forma pagal bet kurį iš 1-40 punktą, skirta naudoti vėžio gydymui.

43. Vaisto forma, skirta naudoti pagal 42 punktą, kur vėžys, kuris bus gydomas, yra parinktas iš grupės, susidedančios iš leukemijos, odos vėžio, šlapimo pūslės vėžio, krūties vėžio, gimdos vėžio, kiaušidžių vėžio, prostatos vėžio, plaučių vėžio, storosios žarnos vėžio, kasos vėžio, inkstų vėžio, skrandžio vėžio ir smegenų vėžio.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 9/00*** (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)

(11) **3820446**

(13) T

(96) 19790718.1

(96) 2019-10-09

(97) 2021-05-19

(97) 2021-11-03

(86) PCT/GB2019/052863

(86) 2019-10-09

(87) WO 2020/074894

(87) 2020-04-16

(30) 201816447, 2018-10-09, GB

(72) SPARGO, Peter Lionel, GB
HAYWOOD, Phillip A, GB

(73) Verona Pharma PLC, Cardiff CF10 1FS, GB

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

(54) Farmacinės kompozicijos, apimančios RPL554 HFA-134a terpėje, skirtos įvesti inhaliuojant
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.

(57) 1. Skysta farmacinė kompozicija, skirta naudoti lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (COPD) gydymui arba prevencijai, kur skysta farmacinė kompozicija yra tinkama įvesti inhaliuojant ir apima:
(i) dalelių, apimančių 9,10-dimetoksi-2-(2,4,6-trimetilfenilimino)-3-(N-karbamoil-2-aminoetil)-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirimido[6,1-a]izochinolin-4-ono (RPL554), suspensiją; ir
(ii) skiediklį, kuris yra 1,1,1,2-tetrafluoretanas (HFA-134a),
kur skysta farmacinė kompozicija turi mažiau nei 0,05 masės % paviršinio aktyvumo medžiagos, skaičiuojant nuo visos kompozicijos masės.

2. Skysta farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur skysta farmacinė kompozicija turi mažiau nei 0,05 masės % bet kokio papildomo užpildo, parinkto iš ko-tirpiklio ir paviršinio aktyvumo medžiagos, skaičiuojant nuo visos kompozicijos masės.

3. Skysta farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 1 arba 2 punktą, kur skysta farmacinė kompozicija turi mažiau nei 0,05 masės % bet kokio papildomo užpildo, skaičiuojant nuo visos kompozicijos masės.

4. Skysta farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur skysta farmacinė kompozicija turi mažiau nei 0,01 masės % minėtos paviršinio aktyvumo medžiagos arba minėto papildomo užpildo, skaičiuojant nuo visos kompozicijos masės.

5. Skysta farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur skysta farmacinė kompozicija turi mažiau nei 0,001 masės % minėtos paviršinio aktyvumo medžiagos arba minėto papildomo užpildo, skaičiuojant nuo visos kompozicijos masės.

6. Skysta farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kurioje dalelės apima bent 50 masės % RPL554, skaičiuojant nuo visos dalelių masės.

7. Skysta farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kurioje dalelės apima bent 99 masės % RPL554, skaičiuojant nuo visos dalelių masės.

8. Skysta farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kurioje RPL554 yra vienintelis aktyvus agentas.

9. Skysta farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kuri apima bent 99,5 masės % (i) RPL554 ir (ii) 1,1,1,2-tetrafluoretano, skaičiuojant nuo visos kompozicijos masės.

10. Skysta farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kurioje dalelės, apimančios RPL554, pasižymi dalelių dydžio pasiskirstymu su Dv50 (vidutinis dalelių dydis pagal tūrį) reikšme nuo 0,2 μm iki 5 μm.

11. Skysta farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kurioje dalelių, apimančių RPL554, koncentracija skystoje farmacinėje kompozicijoje yra nuo 0,1 mg/ml iki 200 mg/ml.

12. Skysta farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kuri yra tinkama įvesti slėginio dozuojamo inhaliatoriaus pagalba.

13. Skysta farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur skysta farmacinė kompozicija yra slėginiame dozuojamame inhaliatoriuje.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 9/16*** (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)

(11) **3150198**

(13) T

(96) 16185289.2

(96) 2011-04-07

(97) 2017-04-05

(97) 2021-09-22

(30) 321729 P, 2010-04-07, US
321748 P, 2010-04-07, US
366562 P, 2010-07-22, US

(72) VERWIJS, Marinus, Jacobus, US
ALARGOVA, Rossitza, Gueorguieva, US
KAUSHIK, Ritu, Rohit, US
KADIYALA, Irina, Nikolaevna, US
YOUNG, Christopher, Ryan, US

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

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

(54) 3-(6-(1-(2,2-Difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-il) ciklopropankarboksamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoinės rūgšties farmacinė kompozicija ir jos įvedimas
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.

(57) 1. Farmacinė kompozicija, apimanti:
3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-il)ciklopropankarboksamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoinę rūgštį (1 junginys) I formą tiek 100 mg arba 200 mg; ir
vieną arba daugiau pagalbinių medžiagų, parinktų iš užpildo, dezintegranto, surfaktanto, skiediklio, rišiklio, glidanto, lubrikanto, dažiklio ir kvapiosios medžiagos arba bet kurio jų derinio,
kur farmacinė kompozicija yra tabletės formos.

2. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, kur farmacinė kompozicija apima mažiausiai 30 masės% 1 junginio I formos pagal kompozicijos masę.

3. Farmacinė kompozicija pagal 1 arba 2 punktą, kur farmacinė kompozicija apima užpildą, kuris yra mikrokristalinė celiuliozė ir kurio kiekis yra nuo 10 masės% iki 60 masės% kompozicijos masės.

4. Farmacinė kompozicija pagal 3 punktą, kur mikrokristalinės celiuliozės kiekis yra nuo 20 masės% iki 45 masės% kompozicijos masės.

5. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur farmacinė kompozicija apima dezintegrantą, kuris yra kroskarmeliozės natrio druska ir kurio kiekis svyruoja nuo 1 masės% iki 10 masės% kompozicijos masės.

6. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-5 punktų, kur farmacinė kompozicija apima surfaktantą, kuris yra natrio laurilsulfatas ir kurio kiekis yra 5 masės% arba mažiau kompozicijos masės.

7. Farmacinės kompozicijos pagal 6 punktą, kur natrio laurilsulfato kiekis yra nuo 0,3 masės% iki 2,0 masės% tabletės masės.

8. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-7 punktų, kur farmacinė kompozicija apima rišiklį, pasirinktą iš polivinilpirolidono, dvibazio kalcio fosfato, sacharozės, kukurūzų krakmolo, modifikuotos celiuliozės arba bet kurio jų derinio.

9. Farmacinė kompozicija pagal 8 punktą, kur rišiklis yra polivinilpirolidonas.

10. Farmacinė kompozicija pagal 9 punktą, kur polivinilpirolidono kiekis yra nuo 2 masės% iki 3 masės% kompozicijos masės.

11. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-10 punktų, kur farmacinė kompozicija apima lubrikantą, kuris yra magnio stearatas, ir jo kiekis svyruoja nuo 0,50 masės% iki 3,0 masės% kompozicijos masės.

12. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-11 punktų, skirta panaudoti cistinės fibrozės gydymui.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 9/20*** (2006.01)
C07D 207/16 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(11) **3366283**

(13) T

(96) 18165545.7

(96) 2005-01-17

(97) 2018-08-29

(97) 2021-09-01

(30) 537706 P, 2004-01-20, US
604274 P, 2004-08-25, US

(72) KOWALSKI, James, US
LAKSHMAN, Jay Parthiban, US
PATEL, Arun P., US

(73) Novartis AG, 4056 Basel, CH

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

(54) Tiesioginio presavimo formulė ir procesas
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 0.

(57) 1. Tiesiogiai supresuota farmacinė tabletė, kur dispersijos sudėtyje yra dalelių, į kurių sudėtį įeina DPP-IV inhibitorius − laisvos formos arba rūgšties adityvinės druskos formos (S)-1-[(3-hidroksi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirolidinas, ir kur
i) mažiausiai 80 % dalelių, kurių sudėtyje yra laisvos formos arba rūgšties adityvinės druskos formos (S)-1-[(3-hidroksi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirolidino, dydžio pasiskirstymas tabletėje yra tarp 10 µm ir 250 µm, o mažiausiai 35 % dalelių, kurių sudėtyje yra laisvos formos arba rūgšties adityvinės druskos formos (S)-

1-[(3-hidroksi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirolidino, dydžio pasiskirstymas tabletėje yra tarp 50 μm and 150 μm, kaip nustatyta pagal lazerio difrakciją;
ii) vandens kiekis tabletėje yra mažesnis negu 5 % po 1 savaitės 25 °C temperatūroje ir 60 % kambario drėgmėje;
iii) tabletės storio ir svorio santykis yra nuo 0,002 iki 0,06 mm/mg.

2. Tiesiogiai supresuota farmacinė tabletė pagal 1 punktą, kur tabletės sudėtyje yra nuo 20 iki 120 mg (S)-1-[(3-hidroksi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirolidino arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos rūgšties adityvinės druskos.

3. Tiesiogiai supresuota farmacinė tabletė pagal 1 punktą, kur tabletės sudėtyje yra nuo 25 iki 100 mg (S)-1-[(3-hidroksi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirolidino arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos rūgšties adityvinės druskos.

4. Tiesiogiai supresuota farmacinė tabletė pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur tabletės sudėtyje yra (S)-1-[(3-hidroksi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirolidino ir farmaciniu požiūriu priimtino skiediklio, kur (S)-1-[(3-hidroksi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirolidino masės pagal sausą svorį ir skiediklio masės tabletėje santykis yra nuo 0,5 iki 0,25.

5. Tiesiogiai supresuota farmacinė tabletė pagal 4 punktą, kur (S)-1-[(3-hidroksi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirolidino masės pagal sausą svorį ir skiediklio masės tabletėje santykis yra nuo 0,4 iki 0,28.

6. Tiesiogiai supresuota farmacinė tabletė pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur tabletės storio ir svorio santykis yra nuo 0,01 iki 0,03 mm/mg.

7. Tiesiogiai supresuota farmacinė tabletė pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur tabletės sudėtyje yra laisvos formos arba rūgšties adityvinės druskos formos (S)-1-[(3-hidroksi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirolidino, mikrokristalinės celiuliozės, laktozės, natrio krakmolo glikolato ir magnio stearato.

8. Tiesiogiai supresuota farmacinė tabletė pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur tabletės sudėtyje yra mikrokristalinės celiuliozės.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 9/127*** (2006.01)
A61K 31/7028 (2006.01)
(11) **3046537**
(13) T
(96) 14851464.9
(96) 2014-09-16
(97) 2016-07-27
(97) 2021-07-14
(86) PCT/US2014/055921
(86) 2014-09-16
(87) WO 2015/053910
(87) 2015-04-16
(30) 201361878591 P, 2013-09-16, US
(72) RAFALKO, Agnes, US
CHERNENKO, Tatyana, US
(73) Glycomine, Inc., San Carlos, CA 94070, US
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Farmacinis angliavandenių preparatas, skirtas terapiniam panaudojimui
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.
(57) 1. Kompozicija, apimanti:
a) lipido dalelę, kur lipido dalelė apima fosfatidiletanolaminą (PE),
fosfatidilcholiną (PC) ir
molekulę, galinčią sumažinti lipido dalelės irimą, sustiprinti lipido dalelės retenciją ir (arba) padaryti lipido dalelę imuntolerantiška, kai ji įvedama subjektui, kuriam to reikia,
kur minėta molekulė yra polietilenglikolis (PEG) ir
kur PEG yra konjuguotas su fosfolipidu; ir
b) endogeninį angliavandenį, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš manozės, fosforilintos manozės, manofuranozės, fosforilintos manofuranozės, manopiranozės, fosforilintos manopiranozės ir manozės-1-fosfato, kur endogeninis angliavandenis yra lipido dalelėje.

2. Kompozicija pagal 1 punktą, kur PE koncentracija yra iki 50 molinių procentų.

3. Kompozicija pagal 1 arba 2 punktą, kur PC koncentracija yra iki 50 molinių procentų.

4. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur lipido dalelė yra liposoma, ir fosfolipidas yra 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolaminas (DSPE).

5. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-4 punktų, kur fosfolipido koncentracija yra lygi maždaug 3 moliniams procentams.

6. Kompozicija pagal bet kurį iš 1-5 punktų, kur endogeninis angliavandenis yra manozės-1-fosfatas.

7. Kompozicija pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur kompozicija, kai ji įvedama subjektui, kuriam to reikia, sukelia mažiausiai 0,05 arba mažiausiai 3 kartus didesnę ląstelinę aukštesnės eilės su lipidais sujungtų oligosacharidų gamybą subjekto organizme, lyginant su ląsteline aukštesnės eilės su lipidais sujungtų oligosacharidų gamyba subjekto organizme, kuriam nebuvo įvesta kompozicija.

8. Farmacinė kompozicija, apimanti kompoziciją pagal bet kurį vieną iš 1-7 punktų ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

9. Kompozicija pagal bet kurį iš 1-7 punktų, skirta panaudoti taikant angliavandenių tiekimo į ląstelės vidų būdą *in vivo* sąlygomis, apimantį kompozicijos įvedimą į ląstelę, kur įvedama kompozicija pereina pro ląstelės plazminę membraną tam, kad angliavandeniai būtų patiekti į ląstelės vidų.

10. Angliavandenių tiekimo į ląstelės vidų *in vivo* sąlygomis būdas, apimantis kompozicijos pagal bet kurį vieną iš 1-7 punktų įvedimą į ląstelę, kur įvedama kompozicija pereina pro ląstelės plazminę membraną tam, kad angliavandeniai būtų patiekti į ląstelės vidų.

11. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-7 punktų, skirta panaudoti taikant angliavandenių tiekimo subjektui, kuriam to reikia, būdą, apimantį kompozicijos įvedimą subjektui.

12. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-7 punktų, skirta panaudoti taikant įgimto glikozilinimo sutrikimo (CDG) gydymo būdą subjektui, kuriam to reikia, apimantį kompozicijos įvedimą subjektui.

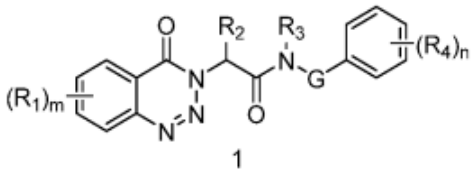
13. Kompozicija, skirta panaudoti pagal 12 punktą, kur įgimtas glikozilinimo sutrikimas (CDG) yra CDG-Ia sutrikimas.

14. Būdas pagal 10 punktą arba kompozicija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš 9 ir 11-13 punktų, kur kompozicijos įvedimas sukelia mažiausiai 0,05 arba mažiausiai 3 kartus didesnę ląstelinę aukštesnės eilės su lipidais sujungtų oligosacharidų gamybą ląstelės viduje, lyginant su ląsteline aukštesnės eilės su lipidais sujungtų oligosacharidų gamyba ląstelės viduje, kai į ląstelės vidų nebuvo įvesta kompozicija.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 31/53*** (2006.01)
(11) **3536324**
(13) T
(96) 19152036.0
(96) 2015-11-19
(97) 2019-09-11
(97) 2021-10-06
(30) 201462082539 P, 2014-11-20, US
201562184729 P, 2015-06-25, US
(72) HITCHCOCK, Stephan, US
LAM, Betty, US
MONENSCHEIN, Holger, US
REICHARD, Holly, US
(73) Takeda Pharmaceutical Company Limited, Osaka-shi, Osaka 541-0045,, JP
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) 4-Okso-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazinai, kaip gpr139 moduliatoriai
Apibrėžties punktai: 23, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, kurio formulė 1



1

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska,
skirti panaudoti kaip vaistas gydymui ligos, sutrikimo arba būklės, parinktos iš grupės, susidedančios iš šizofrenijos, autizmo spektro sutrikimo, miego sutrikimų, depresijos, bipolinio sutrikimo, kognityvinio pakenkimo, dėmesio deficito hiperaktyvumo sutrikimo, potrauminio streso sutrikimo, piktnaudžiavimo narkotinėmis medžiagomis, priklausomybės nuo narkotikų, valgymo sutrikimų, obsesinio kompulsinio sutrikimo, nerimo sutrikimų, skausmo ir fibromialgijos, kur:
m yra parinktas iš 0, 1 ir 2;
n yra parinktas iš 0, 1 ir 2;
kiekvienas R_1 yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš ciano, halogeno, hidroksi, amino, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, trifluormetilo ir trifluormetoksi;
R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio ir C_{1-4} alkilo;
R_3 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio ir metilo;
each R_4 yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš ciano, halogeno, hidroksi, amino, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, trifluormetilo, fluormetoksi, difluormetoksi, ir trifluormetoksi;
G yra parinktas iš grupės, susidedančios iš -CHR_5-, -CHR_5-CH_2-, ir -CH_2-CHR_5-; ir
R_5 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, trifluormetilo ir C_{1-4} alkilo.

2. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti kaip vaistas pagal 1 punktą, kur R_5 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš metilo, etilo ir izopropilo.

3. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti kaip vaistas pagal 1 punktą, kur R_5 yra metilas.

4. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti kaip vaistas pagal bet kurį iš 1 – 3 punktų, kur R_2 yra vandenilis.

5. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti kaip vaistas pagal bet kurį iš 1 – 4 punktų, kur R_3 yra vandenilis.

6. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti kaip vaistas pagal bet kurį iš 1 – 5 punktų, kur m yra 0.

7. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti kaip vaistas pagal bet kurį iš 1 – 5 punktų, kur m yra 1.

8. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti kaip vaistas pagal 7 punktą, kur R^1 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš halogeno, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, trifluormetilo ir trifluormetoksi.

9. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti kaip vaistas pagal 7 punktą, kur R_1 yra C_{1-4} alkoksi.

10. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti kaip vaistas pagal bet kurį iš 1 – 5 punktų, kur m yra 2.

11. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti kaip vaistas pagal bet kurį iš 1 – 10 punktų, kur n yra 1 ir R_4 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš halogeno, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, trifluormetilo, fluormetoksi, difluormetoksi ir trifluormetoksi.

12. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti kaip vaistas pagal bet kurį iš 1 – 10 punktų, kur n yra 1 ir R_4 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-4} alkilo ir trifluormetoksi.

13. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti kaip vaistas pagal 1 punktą, kur junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska yra parinkti iš grupės, susidedančios iš:
2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
N-(1-(4-bromfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;

N-(1-(4-metoksifenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(2,4-dimetilfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(4-etoksifenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(2,4-dimetoksifenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)acetamido;
2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
2-(8-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
2-(8-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
2-(6-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
2-(6-chlor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
2-(6-chlor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
2-(7-chlor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
2-(8-chlor-4-oksobenzo[d] [1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
2-(8-chlor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
2-(8-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
N-(1-(4-metoksifenil)etil)-2-(8-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
2-(6,8-dichlor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
2-(6,8-dichlor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
2-(6-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
N-(1-(4-metoksifenil)etil)-2-(6-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
2-(8-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
2-(8-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
2-(5-fluor-4-oksobenzo[d] [1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
2-(5-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
2-(7-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
N-(1-(4-metoksifenil)etil)-2-(7-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
2-(7-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
2-(7-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
N-(1-(4-metoksifenil)etil)-2-(5-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
2-(6,8-dimetil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
2-(4-okso-6-(trifluormetil)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
N-(1-(4-metoksifenil)etil)-2-(4-okso-6-(trifluormetil)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
2-(8-fluor-6-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamido;
N-(1-(2-metoksi-4-metilfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(2-bromo-4-fluorfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(2-metoksi-4-metilfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3 (4H)-il)propanamido;
N-(1-(2,4-dimetilfenil)etil)-2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(2-fluor-4-metilfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(2-fluor-4-metilfenil)etil)-2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil)acetamido;
2-(7-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil)acetamido;
2-(6-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil)acetamido;
2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil)acetamido;
2-(7-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)acetamido;
2-(6-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)acetamido;
2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)acetamido;
2-(8-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil)acetamido;
2-(8-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)acetamido;
2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)acetamido;
N-(1-(2-fluor-4-(trifluormetil)fenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d] [1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(4-(difluormetoksi)fenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(2-fluor-4-(trifluormetil)fenil)etil)-2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(4-(difluormetoksi)fenil)etil)-2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(4-(difluormetoksi)fenil)etil)-2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(2-fluor-4-(trifluormetoksi)fenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(2-fluor-4-(trifluormetoksi)fenil)etil)-2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(2-fluor-4-(trifluormetoksi)fenil)etil)-2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido; ir farmaciniu požiūriu priimtinų druskų bet kurio iš aukščiau minėtų junginių.

14. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti kaip vaistas pagal 1 punktą, kur junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska yra parinkti iš grupės, susidedančios iš:
(S)-2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;

(S)-N-(1-(4-bromfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(R)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(2,4-dimetilfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(4-etoksifenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(2,4-dimetoksifenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
(S)-2-(8-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-2-(8-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
(S)-2-(6-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-2-(6-chlor-4-oksobenzo[d] [1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-2-(6-chlor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
(S)-2-(7-chlor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-2-(8-chlor-4-oksobenzo[d] [1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-2-(8-chlor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
(S)-2-(8-metil-4-oksobenzo[d] [1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)-2-(8-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-2-(6,8-dichlor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-2-(6,8-dichlor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
(S)-2-(6-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)-2-(6-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-2-(8-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-2-(8-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
(S)-2-(5-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
(S)-2-(7-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)-2-(7-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-2-(7-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-2-(7-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
(S)-2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
(S)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)-2-(5-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-2-(6,8-dimetil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
(S)-2-(4-okso-6-(trifluormetil)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)-2-(4-okso-6-(trifluormetil)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-2-(8-fluor-6-metil-4-oksobenzo[d] [1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamido;
(S)-N-(1-(2-metoksi-4-metilfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(2-chlor-4-fluorfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(2-bromo-4-fluorfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-((S)-1-(2-metoksi-4-metilfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)propanamido;
(R)-N-((S)-1-(2-metoksi-4-metilfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)propanamido;
(S)-N-(1-(2,4-dimetilfenil)etil)-2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(2-fluor-4-metilfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(2-fluor-4-metilfenil)etil)-2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil)acetamido;
(S)-2-(7-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil)acetamido;
(S)-2-(6-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil)acetamido;
(S)-2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil)acetamido;
(S)-2-(7-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)acetamido;
(S)-2-(6-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)acetamido;
(S)-2-(8-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil)acetamido;
(S)-2-(8-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)acetamido;
(S)-2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)acetamido;
(S)-N-(1-(2-fluor-4-(trifluormetil)fenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(4-(difluormetoksi)fenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(2-fluor-4-(trifluormetil)fenil)etil)-2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(4-(difluormetoksi)fenil)etil)-2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(4-(difluormetoksi)fenil)etil)-2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(2-fluor-4-(trifluormetoksi)fenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(2-fluor-4-(trifluormetoksi)fenil)etil)-2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(2-fluor-4-(trifluormetoksi)fenil)etil)-2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido; ir farmaciniu požiūriu priimtinų druskų bet kurio iš aukščiau minėtų junginių.

15. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti kaip vaistas pagal 1 punktą, kur junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska yra parinkti iš grupės, susidedančios iš:
(S)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)propil)acetamido;
(S)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetil)fenil)propil)acetamido; ir
farmaciniu požiūriu priimtinų druskų bet kurio iš aukščiau minėtų junginių.

16. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti kaip vaistas pagal 1 punktą, kur junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska yra parinkti iš grupės, susidedančios iš (S)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil)acetamido ir jo farmaciniu požiūriu priimtinų druskų.

17. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti kaip vaistas pagal 1 punktą, kur junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska yra parinkti iš grupės, susidedančios iš (S)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)acetamido ir jo farmaciniu požiūriu priimtinų druskų.

18. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti kaip vaistas pagal 1 punktą, kur junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska yra parinkti iš grupės, susidedančios iš (S)-2-(5-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido ir jo farmaciniu požiūriu priimtinų druskų.

19. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti kaip vaistas pagal 1 punktą, kur junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska yra parinkti iš grupės, susidedančios iš (S)-2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)acetamido ir jo farmaciniu požiūriu priimtinų druskų.

20. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti kaip vaistas pagal 1 punktą, kur junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska yra parinkti iš grupės, susidedančios iš:
2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-feniletil)acetamido;
2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
N-(1-(4-bromfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
N-(1-(4-metoksifenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(4-chlorofenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(2,4-dimetilfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-o-toliletil)acetamido;
N-(1-(4-etoksifenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(2,4-dimetoksifenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)acetamido;
2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
2-(8-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
2-(8-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
2-(6-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
2-(6-chlor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
2-(6-chlor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
2-(7-chlor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
2-(8-chlor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
2-(8-chlor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
2-(8-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
N-(1-(4-metoksifenil)etil)-2-(8-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
2-(6,8-dichlor-4-oksobenzo[d] [1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
2-(6,8-dichlor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
2-(6-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
N-(1-(4-metoksifenil)etil)-2-(6-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
2-(8-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
2-(8-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
2-(5-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
2-(5-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
2-(7-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
N-(1-(4-metoksifenil)etil)-2-(7-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
2-(7-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
2-(7-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
N-(1-(4-metoksifenil)etil)-2-(5-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;

2-(6,8-dimetil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
2-(4-okso-6-(trifluormetil)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
N-(1-(4-metoksifenil)etil)-2-(4-okso-6-(trifluormetil)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
2-(8-fluor-6-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamido;
N-(1-(2-metoksi-4-metilfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(2-chlor-4-fluorfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(2-bromo-4-fluorfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(4-fluorfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(2-metoksi-4-metilfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3 (4H)-il)propanamido;
N-(1-(2,4-dimetilfenil)etil)-2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(2-fluor-4-metilfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(2-fluor-4-metilfenil)etil)-2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil)acetamido;
2-(7-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil)acetamido;
2-(6-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil)acetamido;
2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil)acetamido;
2-(7-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)acetamido;
2-(6-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)acetamido;
2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)acetamido;
2-(8-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil)acetamido;
2-(8-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)acetamido;
2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)acetamido;
N-(1-(2-fluor-4-(trifluormetil)fenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(4-(difluormetoksi)fenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(2-fluor-4-(trifluormetil)fenil)etil)-2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(4-(difluormetoksi)fenil)etil)-2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(4-(difluormetoksi)fenil)etil)-2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(2-fluor-4-(trifluormetoksi)fenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(2-fluor-4-(trifluormetoksi)fenil)etil)-2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(1-(2-fluor-4-(trifluormetoksi)fenil)etil)-2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido; ir farmaciniu požiūriu priimtinų druskų bet kurio iš aukščiau minėtų junginių.

21. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti kaip vaistas pagal 1 punktą, kur junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska yra parinkti iš grupės, susidedančios iš:
(S)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-feniletil)acetamido;
(S)-2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-N-(1-(4-bromfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(R)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(4-chlorofenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(2,4-dimetilfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-o-toliletil)acetamido;
(S)-N-(1-(4-etoksifenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(2,4-dimetoksifenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
(S)-2-(8-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-2-(8-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
(S)-2-(6-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-2-(6-chlor-4-oksobenzo[d] [1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-2-(6-chlor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
(S)-2-(7-chlor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-2-(8-chlor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-2-(8-chlor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
(S)-2-(8-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)-2-(8-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-2-(6,8-dichlor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-2-(6,8-dichlor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
(S)-2-(6-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)-2-(6-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-2-(8-metoksi-4-oksobenzo[d] [1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-2-(8-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
(S)-2-(5-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;

(S)-2-(7-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)-2-(7-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-2-(7-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-2-(7-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
(S)-2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
(S)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)-2-(5-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-2-(6,8-dimetil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)acetamido;
(S)-2-(4-okso-6-(trifluormetil)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamido;
(S)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)-2-(4-okso-6-(trifluormetil)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-2-(8-fluor-6-metil-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamido;
(S)-N-(1-(2-metoksi-4-metilfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(2-chlor-4-fluorfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(2-bromo-4-fluorfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(4-fluorfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-((S)-1-(2-metoksi-4-metilfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)propanamido;
(R)-N-((S)-1-(2-metoksi-4-metilfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)propanamido;
(S)-N-(1-(2,4-dimetilfenil)etil)-2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(2-fluor-4-metilfenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(2-fluor-4-metilfenil)etil)-2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil)acetamido;
(S)-2-(7-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil)acetamido;
(S)-2-(6-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil)acetamido;
(S)-2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil)acetamido;
(S)-2-(7-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)acetamido;
(S)-2-(6-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)acetamido;
(S)-2-(8-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetoksi)fenil)etil)acetamido;
(S)-2-(8-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)acetamido;
(S)-2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluormetil)fenil)etil)acetamido;
(S)-N-(1-(2-fluor-4-(trifluormetil)fenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(4-(difluormetoksi)fenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(2-fluor-4-(trifluormetil)fenil)etil)-2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(4-(difluormetoksi)fenil)etil)-2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(4-(difluormetoksi)fenil)etil)-2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(2-fluor-4-(trifluormetoksi)fenil)etil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(2-fluor-4-(trifluormetoksi)fenil)etil)-2-(6-fluor-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(2-fluor-4-(trifluormetoksi)fenil)etil)-2-(5-metoksi-4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(2-fenilpropil)acetamido;
(R)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(2-fenilpropil)acetamido;
(R)-N-(1-(4-metoksifenil)propan-2-il)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(4-metoksifenil)propan-2-il)-2-(4-oksobenzo[d] [1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(4-chlor-2-metoksifenil)propan-2-il)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
(S)-N-(1-(2-chlor-4-metoksifenil)propan-2-il)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-fenetilacetamido;
N-(4-chlorofenetil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(3-chlorofenetil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(4-metilfenetil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(4-hidroksifenetil)-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(4-metoksifenetil)-N-metil-2-(4-oksobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido;
N-(2-chlor-4-metoksifenetil)-2-(4-oksobenzo[d] [1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamido; ir
farmaciniu požiūriu priimtinų druskų bet kurio iš aukščiau minėtų junginių.

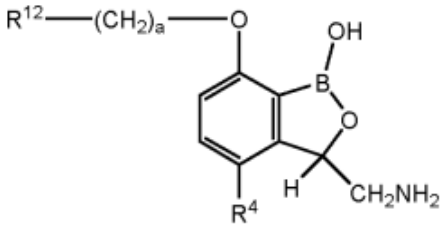
22. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti kaip vaistas pagal bet kurį iš 1 – 21 punktų, kur liga, sutrikimas arba būklė yra parinkti iš grupės, susidedančios iš šizofrenijos, autizmo spektro sutrikimo, depresijos, bipolinio sutrikimo, dėmesio deficito hiperaktyvumo sutrikimo ir priklausomybės nuo narkotikų.

23. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti kaip vaistas pagal bet kurį iš 1 – 22 punktų derinyje su bent vienu papildomu farmakologiniu požiūriu aktyviu agentu.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 31/69*** (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

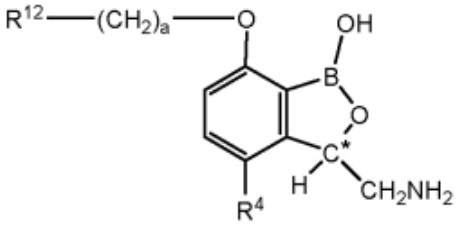
(11) **3251678**
(13) T
(96) 17176654.6
(96) 2011-09-07
(97) 2017-12-06
(97) 2021-10-20
(30) 380596 P, 2010-09-07, US
(72) HERNANDEZ, Vincent, S., US
DING, Charles, US
PLATTNER, Jacob, J., US
ALLEY, Michael, Richard, Kevin, US
ROCK, Fernando, US
ZHANG, Suoming, CN
EASOM, Eric, US
LI, Xianfeng, US
ZHOU, Ding, CN
(73) Anacor Pharmaceuticals, Inc., New York, NY 10017, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Benzoksaborolo dariniai, skirti bakterinių infekcijų gydymui
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, kurio struktūra yra:



(I)

kur
R^4 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš halogeno, metilo, etilo, propilo, izopropilo, butilo, izobutilo, *antr*-butilo, metoksi, etoksi, propoksi, izopropoksi, butoksi, izobutoksi ir *antr*-butoksi; ir
kur a yra 2, 3 arba 4; ir
R^{12} yra parinktas iš grupės, susidedančios iš H, OH, NH_2, metilo, etilo, - $NHS(O)_2CH_3$, ciano, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, -C(O)OH, 4- (metoksi)fenilo, benzilo, benzoksi, $-NHC(O)OCH_2Ph$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ ir - $C(NH_2)(NH)$;
arba jo druska, hidratas arba solvatas.

2. Junginys pagal 1 punktą arba jo druska, hidratas arba solvatas, turintis tokią struktūrą:



kur C^* yra stereocentro anglies atomas, kurio konfigūracija yra (R) arba (S).

3. Junginys pagal 2 punktą arba jo druska, hidratas arba solvatas, kur C^* stereocentras yra (S) konfigūracijos.

4. Junginys pagal 1 punktą arba jo druska, hidratas arba solvatas, kur R^4 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš fluoro, chloro, bromo ir jodo.

5. Junginys pagal 4 punktą arba jo druska, hidratas arba solvatas, kur R^4 yra chloras.

6. Junginys pagal 1 - 3 punktus arba jo druska, hidratas arba solvatas, kur R^4 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš metilo, etilo, propilo, izopropilo, butilo, izobutilo, *antr*-butilo.

7. Junginys pagal 6 punktą arba jo druska, hidratas arba solvatas, kur R^4 yra metilas.

8. Junginys pagal bet kurį iš 1 - 6 punktų arba jo druska, hidratas arba solvatas, kur a yra 2.

9. Junginys pagal bet kurį iš1 - 6 punktų arba jo druska, hidratas arba solvatas, kur R^{12} yra OH.

10. Kompozicija, apimanti:
a) junginio pagal bet kurį iš 2 - 9 punktų pirmąjį stereoizomerą arba jo druską, hidratą arba solvatą;
b) bent vieną pirmojo stereoizomero papildomą stereoizomerą;
kur pirmojo stereoizomero yra enantiomerinis perteklius lygus mažiausiai 80%, lyginant su minėtu bent vienu papildomu stereoizomeru.

11. Derinys, apimantis junginį pagal bet kurį iš 1 - 9 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską kartu su mažiausiai vienu kitu terapiškai aktyviu agentu.

12. Farmacinė kompozicija, apimanti:
a) junginį pagal bet kurį iš 1 - 9 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską; ir
b) farmaciniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą.

13. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, hidratas arba solvatas, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1 - 9 punktų, skirti naudoti terapijoje.

14. Junginys arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, hidratas arba solvatas, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1 - 9 punktų, skirti naudoti gydant ligą, kurią sukelia mikobakterijų infekcija.

15. Junginys arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, hidratas arba solvatas, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1 - 9 punktų, skirti naudoti tuberkuliozės gydymui.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 31/135*** (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
(11) **3043785**
(13) T
(96) 14793319.6
(96) 2014-09-12
(97) 2016-07-20
(97) 2021-08-25
(86) PCT/JP2014/004730
(86) 2014-09-12
(87) WO 2015/037248
(87) 2015-03-19
(30) 2013190066, 2013-09-13, JP
(72) HASHIMOTO, Kenji, JP
(73) National University Corporation Chiba University, Chiba-shi, Chiba 267-8522, JP
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) R-ketamino ir jo druskų vartojimas kaip vaistų
Apibrėžties punktai: 4, brėžiniai: 0.
(57) 1. R(-)-ketaminas arba farmakologiniu požiūriu priimtina jo druska, skirtas naudoti depresijos simptomui gydyti, gydymas, apima R(-)-ketamino arba farmakologiniu požiūriu priimtinos jo druskos įvedimą subjektui, kur buvo diagnozuota, kad subjektas turi depresijos simptomą, tokiu kiekiu, kuris yra veiksmingas gydant depresijos simptomą,
kur R(-)-ketamino arba farmakologiniu požiūriu priimtinos jo druskos sudėtyje nėra S(+)-ketamino arba farmakologiniu požiūriu priimtinos jo druskos, ir
kur depresijos simptomas lydi vaikų arba suaugusiųjų depresiją, obsesinį-kompulsinį sutrikimą arba potrauminio streso sutrikimą.

2. R(-)-ketaminas arba farmakologiniu požiūriu priimtina jo druska, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur depresijos simptomas yra nuotaikų depresija, motyvacijos sumažėjimas, nerimas, nemiga, anoreksija arba mintys apie savižudybę.

3. R(-)-ketaminas arba farmakologiniu požiūriu priimtina jo druska, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur subjektui buvo diagnozuota vaikų arba suaugusiųjų depresija.

4. R(-)-ketaminas arba farmakologiniu požiūriu priimtina jo druska, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur subjektui buvo diagnozuotas obsesinis-kompulsinis sutrikimas.

5. R(-)-ketaminas arba farmakologiniu požiūriu priimtina jo druska, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur subjektui buvo diagnozuotas potrauminio streso sutrikimas.

6. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti gydant depresijos simptomą, gydymas apima farmacinės kompozicijos įvedimą subjektui,
kur farmacinė kompozicija apima R(-)-ketaminą arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską tokiu kiekiu, kuris yra veiksmingas gydant depresijos simptomą, ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį, ir kurios sudėtyje nėra S(+)-ketamino arba farmakologiniu požiūriu priimtinos jo druskos,
ir kur subjektui buvo diagnozuotas depresijos simptomas, kur depresijos simptomas lydi vaikų arba suaugusiųjų depresiją, obsesinį-kompulsinį sutrikimą arba potrauminio streso sutrikimą.

7. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 6 punktą, kur subjektui buvo diagnozuota vaikų arba suaugusiųjų depresija.

8. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 6 punktą, kur subjektui buvo diagnozuotas obsesinis-kompulsinis sutrikimas.

9. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 6 punktą, kur subjektui buvo diagnozuotas potrauminio streso sutrikimas.

10. R(-)-ketaminas arba farmakologiniu požiūriu priimtina jo druska, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1 - 5 punktų, arba farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 6 - 9 punktų, kur kompozicija arba R(-) -ketaminas, arba farmakologiniu požiūriu priimtina jo druska yra įvedami per burną.

11. R(-)-ketaminas arba farmakologiniu požiūriu priimtina jo druska, arba farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 10 punktą, kur kompozicija arba R(-) -ketaminas, arba farmakologiniu požiūriu priimtina jo druska yra įvedami kaip tabletė, kapsulė, dengta tabletė, pastilė arba skystis.

12. R(-)-ketaminas arba farmakologiniu požiūriu priimtina jo druska, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1 - 5 punktų, arba farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 6 - 9 punktų, kur kompozicija arba R(-) -ketaminas, arba farmakologiniu požiūriu priimtina jo druska yra įvedami parenteriniu būdu.

13. R(-)-ketaminas arba farmakologiniu požiūriu priimtina jo druska, arba farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 12 punktą, kur kompozicija arba R(-)-ketaminas, arba farmakologiniu požiūriu priimtina jo druska yra įvedami į veną, į raumenis, po oda, per gleivinę, į tiesiąją žarną arba per odą.

14. R(-)-ketaminas arba farmakologiniu požiūriu priimtina jo druska, arba farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 13 punktą, kur kompozicija arba R(-)-ketaminas, arba farmakologiniu požiūriu priimtina jo druska yra įvedami per odą, naudojant pleistrą, linimentą arba gelį.

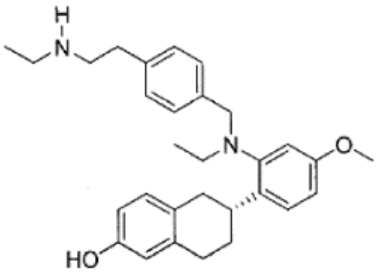
---

(51) Int. Cl. ***A61K 31/137*** (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
C07C 217/84 (2006.01)

(11) **3518911**
(13) T
(96) 17857371.3
(96) 2017-09-27
(97) 2019-08-07
(97) 2021-08-25

(86) PCT/US2017/053834
(86) 2017-09-27
(87) WO 2018/064231
(87) 2018-04-05
(30) 201662400495 P, 2016-09-27, US
(72) HATTERSLEY, Gary, US
(73) Radius Pharmaceuticals, Inc., Boston, MA 02210, US
(74) Stanislava TELEIŠIENĖ, 31, UAB „Brainera“, Taikos 235-17, LT-05213 Vilnius, LT
(54) RAD1901, skirtas naudoti kiaušidžių vėžio gydymui
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 2.

(57) 1. Junginys, skirtas naudoti naviko augimui slopinti arba auglio regresijai sukelti pacientui, kuris turi kiaušidžių vėžį arba naviką, parinktą iš grupės, susidedančios iš epitelio kiaušidžių vėžio, stromos kiaušidžių vėžio ir kiaušidžių sarkomos vėžio, kur minėtas junginys yra RAD1901, turintis struktūrą:



arba jo druska arba solvatas.

2. Junginys, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur minėtas kiaušidžių vėžys arba navikas ekspresuoja ERα.

3. Junginys, skirtas naudoti pagal 1 arba 2 punktą, kur vėžys arba navikas yra metastazinis vėžys.

4. Junginys, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur RAD1901 yra skiriamas geriama dienos doze tarp 100 ir 1000 mg, pasirinktinai kur dienos dozė yra 400 mg.

5. Junginys, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur minėto junginio kiekis, kuris skiriamas, yra nuo 150 mg iki 2000 mg, pasirinktinai kur minėto junginio kiekis, kuris yra skiriamas, yra 200 mg, 400 mg arba 500 mg.

6. Junginys, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1-5 punktų, kur minėtas naudojimas papildomai apima taksano skyrimą.

7. Junginys, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur kiaušidžių vėžys arba navikas yra atsparus vaistui, parinktam iš grupės, susidedančios iš antiestrogenų, aromatazės inhibitorių ir jų derinių.

8. Junginys, skirtas naudoti pagal 7 punktą, kur antiestrogenas yra tamoksifenas arba fulvestrantas.

9. Junginys, skirtas naudoti pagal 7 punktą, kur aromatazės inhibitorius yra aromasinas.

10. Junginys, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1-9 punktų, papildomai apimantis skyrimą subjektui terapiškai veiksmingo kiekio vieno arba daugiau antrojo terapinio agento, parinkto iš grupės, susidedančios iš CDK4 ir (arba) CDK6 inhibitorių, pasirinktinai kur CDK4 ir (arba) CDK6 inhibitoriai yra parinkti iš grupės, susidedančios iš ribociklibo, abemaciklibo ir palbociklibo.

11. Junginys, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1-10 punktų, kur vienas arba daugiau subjekto kiaušidžių vėžys arba navikas buvo chirurgiškai pašalintas prieš pradedant RAD1901 skyrimą.

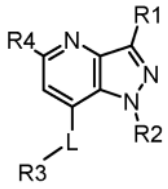
12. Junginys, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1-11 punktų, kur subjektas turi padidėjusią riziką susirgti kiaušidžių vėžiu arba naviku ir RAD1901 skyrimas sumažina tikimybę, kad subjektas susirgs kiaušidžių vėžiu arba naviku.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 31/506*** (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(11) **3723807**
(13) T
(96) 18830163.4
(96) 2018-12-12
(97) 2020-10-21
(97) 2021-10-20
(86) PCT/EP2018/084432
(86) 2018-12-12
(87) WO 2019/115566
(87) 2019-06-20
(30) PA201700708, 2017-12-14, DK
(72) KEHLER, Jan, DK
JUHL, Karsten, DK
MARIGO, Mauro, DK
VITAL, Paulo, Jorge, Vieira, DK
JESSING, Mikkel, DK
LANGGÅRD, Morten, DK
RASMUSSEN, Lars, Kyhn, DK
CLEMENTSON, Carl, Martin, Sebastian, DK
(73) H. Lundbeck A/S, 2500 Valby, DK
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Kombinuoti gydymai, apimantys 1H-pirazolo[4,3-b]piridinų vartojimą
Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 0.
(57) 1. 1) Pirmasis junginys, kurio formulė (I)



(I)

kur

L yra parinktas iš grupės, susidedančios iš NH, CH_2, S ir O;

R1 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, linijinio arba šakoto C_1-C_5 alkilo, C_1-C_5 fluoralkilo ir sočiojo monociklinio C_3-C_5 cikloalkilo;

R2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš linijinio arba šakoto C_1-C_8 alkilo, sočiojo monociklinio C_3-C_8 cikloalkilo, oksetanilo, tetrahidrofuranilo ir tetrahidropiranilo; visi jie gali būti pasirinktinai pakeisti vieną ar kelis kartus vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš metilo, fluoro, hidroksi, ciano ir metoksi;

R3 yra metilas, pakeistas fenilu, piridonilu, piridinilu, pirimidinilu arba pirazinilu, visi jie gali būti pasirinktinai pakeisti vieną ar kelis kartus vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, ciano, C_1-C_3 alkilo, C_1-C_3 fluoralkilo, C_1-C_3 fluoralkoksi ir C_1-C_3 alkoksi; arba

R3 yra metilas, pakeistas 5-nariu heteroarilu, kuris yra pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, ciano, C_1-C_3 alkilo, C_1-C_3 fluoralkilo, C_1-C_3 fluoralkoksi ir C_1-C_3 alkoksi; arba

R3 yra etilas, pakeistas fenilu, piridonilu, piridinilu, pirimidinilu arba pirazinilu, visi jie gali būti pasirinktinai pakeisti vieną ar kelis kartus vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, ciano, C_1-C_3 alkilo, C_1-C_3 fluoralkilo, C_1-C_3 fluoralkoksi ir C_1-C_3 alkoksi; arba

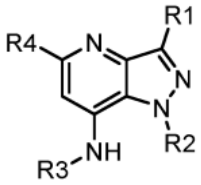
R3 yra etilas, pakeistas 5-nariu heteroarilu, kuris yra pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš halogeno, ciano, C_1-C_3 alkilo, C_1-C_3 fluoralkilo, C_1-C_3 fluoralkoksi ir C_1-C_3 alkoksi; arba

L yra CH_2 ir R3 yra NH, kuris yra pakeistas fenilu, piridonilu, piridinilu, pirimidinilu arba pirazinilu, visi jie gali būti pasirinktinai pakeisti vieną ar kelis kartus vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, ciano, C_1-C_3 alkilo, C_1-C_3 fluoralkilo, C_1-C_3 fluoralkoksi ir C_1-C3 alkoksi; arba

L yra CH_2 ir R3 yra NH, kuris yra pakeistas 5-nariu heteroarilu, kuris yra pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš halogeno, ciano, C_1-C_3 alkilo, C_1-C_3 fluoralkilo, C_1-C_3 fluoralkoksi ir C_1-C_3 alkoksi;

R4 yra fenilas, piridinilas arba piridonilas, visi jie gali būti pasirinktinai pakeisti vieną ar kelis kartus vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, ciano, C_1-C_4 alkilo, C_1-C_4 fluoralkilo , C_1-C_4 deutereoalkilo, C_1-C_3 fluoralkoksi, ciklopropiloksi, C_1-C_3 alkoksi, C_1-C_3 deutereoalkoksi ir -N-R5R6, kur R5 ir R6 yra kiekvienas nepriklausomai parinktas iš H, C_1-C_3 alkilo ir C_1-C_3 deutereoalkilo; arba
R4 yra 5-naris heteroarilas, kuris yra pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš halogeno, ciano, C_1-C_4 alkilo, C_1-C_4 fluoralkilo, C_1-C_4 deutereoalkilo, C_1-C_3 fluoralkoksi, ciklopropiloksi, C_1-C_3 alkoksi, C_1-C_3 deutereoalkoksi ir -N-R5R6, kur R5 ir R6 yra kiekvienas nepriklausomai parinktas iš H, C_1-C_3 alkilo ir C_1-C_3 deutereoalkilo; arba
R4 yra 4, 5 arba 6-naris prisotintas heterociklas, visi jie gali būti pasirinktinai pakeisti vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš okso, C_1-C_4 alkilo ir C_1-C_4 fluoralkilo;
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, ir
2) antrasis junginys, kur junginys yra naudingas psichikos sutrikimo gydymui, kur 1) ir 2) yra kartu naudingi psichikos ir (arba) pažinimo sutrikimų gydymui.

2. Junginiai, skirti panaudoti pagal 1 punktą, kur minėtas pirmasis junginys yra junginys, kurio formulė (Ib)



(Ib)

kur
R1 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, linijinio arba šakoto C_1-C_5 alkilo ir sočiojo monociklinio C_3-C_5 cikloalkilo;
R2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš linijinio arba šakoto C_1-C_8 alkilo, sočiojo monociklinio C_3-C_8 cikloalkilo, oksetanilo, tetrahidrofuranilo ir tetrahidropiranilo; visi jie gali būti pasirinktinai pakeisti vieną ar kelis kartus vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš metilo, fluoro, hidroksi, ciano arba metoksi;
R3 yra metilas, pakeistas fenilu, piridonilu arba piridinilu, visi jie gali būti pasirinktinai pakeisti vieną ar kelis kartus vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, C_1-C_3 alkilo ir metoksi; arba
R3 yra metilas, pakeistas 5-nariu heteroarilu, kuris yra pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš C_1-C_3 alkilo ir C_1-C_3 fluoralkilo; arba
R3 yra etilas, pakeistas fenilu, piridonilu arba piridinilu, visi jie gali būti pasirinktinai pakeisti vieną ar kelis kartus vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, C_1-C_3 alkilo ir metoksi; arba
R3 yra etilas, pakeistas 5-nariu heteroarilu, kuris yra pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš C_1-C_3 alkilo ir C_1-C_3 fluoralkilo;
R4 yra fenilas, piridinilas arba piridonilas, visi jie gali būti pasirinktinai pakeisti vieną ar kelis kartus vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, C_1-C_3 alkilo ir C_1-C_3 alkoksi; arba
R4 yra 5-naris heteroarilas, kuris yra pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš C_1-C_3 alkilo ir C_1-C_3 fluoralkilo;
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

3. Junginiai, skirti panaudoti pagal 1 punktą, kur L yra NH.

4. Junginiai, skirti panaudoti pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur R2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš linijinio arba šakoto C_1-C_8 alkilo ir sočiojo monociklinio C_3-C_8 cikloalkilo, oksetanilo, tetrahidrofuranilo ir tetrahidropiranilo, visi jie yra nepakeisti.

5. Junginiai, skirti panaudoti pagal bet kurį iš 1 ir 3-4 punktų, kur R3 yra metilas arba etilas, pakeistas fenilu, piridonilu, piridinilu, pirimidinilu arba pirazinilu, visi jie gali būti pasirinktinai pakeisti viena arba keletu metilo grupių.

6. Junginiai, skirti panaudoti pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur R3 yra metilas arba etilas, pakeistas 5-nariu heteroarilu, kuris yra pasirinktinai pakeistas viena arba keletu metilo grupių.

7. Junginiai, skirti panaudoti pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur R4 yra fenilas, piridinilas arba piridonilas, visi jie gali būti pasirinktinai pakeisti vieną kartą pakaitu, parinktu iš grupės, susidedančios iš halogeno, C_1-C_3 alkilo ir C_1-C_3 alkoksi.

8. Junginiai, skirti panaudoti pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur R4 yra 5-naris heteroarilas, kuris yra pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš C_1-C_3 alkilo ir C_1-C_3 fluoralkilo.

9. Junginiai, skirti panaudoti pagal bet kurį iš 6 arba 8 punktų, kur minėtas 5-naris heteroarilas yra parinktas iš tiazolilo, oksazolilo, izoksazolilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, oksadiazolilo ir tiadiazolilo ir tiofenilo.

10. Junginiai, skirti panaudoti pagal bet kurį iš 1 ir 3-7 punktų, kur R4 yra 4, 5 arba 6-naris sotusis heterociklas, visi jie gali būti pasirinktinai pakeisti vieną kartą pakaitu, parinktu iš okso, C_1-C_4 alkilo ir C_1-C_4 fluoralkilo.

11. Junginiai, skirti panaudoti pagal 1 punktą, kur minėtas pirmasis junginys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš
1: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(5-metil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
2: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(5-metiltiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
3: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(5-metilizoksazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
4: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(2-metiloksazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
5: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(2-metiltriazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
6: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(1-metiltriazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
7: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-(1H-pirazol-4-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
8: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
9: 5-(2-etoksipiridin-3-il)-1-izopropil-3-metil-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
10: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(3-metilizoksazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
11: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(2-metiltiazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
12: 1-ciklopropil-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
13: 5-(2-etoksi-3-piridil)-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-propil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
14: 5-(2-etoksipiridin-3-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1-(oksetan-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
15: 5-(2-etoksipiridin-3-il)-1-metil-N-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino (raceminis);
15a: (R)-5-(2-etoksipiridin-3-il)-1-metil-N-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
15b: (S)-5-(2-etoksipiridin-3-il)-1-metil-N-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
16: 5-(2-etoksipiridin-3-il)-1-metil-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
17: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(1-metilimidazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
18: 5-(2-etoksipiridin-3-il)-1-izopropil-N-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
19: 5-(2-etoksipiridin-3-il)-1-izopropil-N-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
20: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-(tiazol-2-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
21: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(1-metilimidazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
22: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-(4-piridilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
23: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-(m-tolilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
24: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-(p-tolilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
25: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
26: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-etil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
27: 5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-(oksetan-3-il)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
28: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1,3-dimetil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
29: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(4-metiltiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
30: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
31: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
32: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(2-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
33: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
34: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(5-metil-3-tienil)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
35: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(4-metil-2-tienil)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
36: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(5-metil-2-tienil)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
37: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(2-metiloksazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
38: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(5-metiloksazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
39: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
40: 5-(2-etoksi-3-piridil)-N-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1-izopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
41: N-benzil-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
42: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(3-metilizoksazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
43: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
44: N-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
45: 3-(1-izopropil-3-metil-7-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ono;
46: 5-(2-etoksipiridin-3-il)-1-izopropil-3-metil-N-((2-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
47: 5-(2-etoksipiridin-3-il)-1-izopropil-3-metil-N-((5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
48: 5-(2-etoksipiridin-3-il)-1-etil-3-metil-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin7-amino;
49: 3-(1-izopropil-3-metil-7-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ono;
50: 5-(2-etoksipiridin-3-il)-1-izopropil-3-metil-N-((4-metiloksazol-2-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;

51: N-((1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)metil)-5-(2-etoksipiridin-3-il)-1-izopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
52: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
53: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-(1,2,4-oksadiazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
54: N-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
55: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
56: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
57: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
58: 5-(2-etoksipiridin-3-il)-1-izopropil-3-metil-N-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino 2,2,2-trifluoracetato;
59: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-(1,3,4-oksadiazol-2-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
60: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
61: 5-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-1-izopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin7-amino;
62: 1-izopropil-5-(2-metoksi-3-piridil)-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
63: 1-izopropil-5-(2-metoksifenil)-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
64: 1-izopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-fenil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
65: 1-izopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(2-metil-3-tienil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
66: 5-(1,5-dimetilpirazol-4-il)-1-izopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin7-amino;
67a: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
67b: (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
68a: (R)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]-5-(2-propoksi-3-piridil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
68b: (S)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]-5-(2-propoksi-3-piridil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
69: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino arba (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
70: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino arba (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
71: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(4-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
72: 5-[[5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]oksimetil]-2-metil-oksazolo;
73: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-(pirimidin-4-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
74: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
75: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(4-metilpirimidin-2-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
76: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-(pirazin-2-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
77: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[[2-(trifluormetil)-3-piridil]metil]pirazolo[4,3-b]piridin7-amino;
78: 4-[[[5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]amino]metil]-1-metil-piridin-2-ono;
79: 5-(2-(etilamino)piridin-3-il)-1-izopropil-3-metil-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
81: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(4-metoksi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
82: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(6-metoksipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
83: 5-(2-etoksi-3-piridil)-N-[(5-fluorpirimidin-2-il)metil]-1-izopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
84: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(2-metil-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
85: 5-(2-etoksi-3-piridil)-N-[(2-fluor-3-piridil)metil]-1-izopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
86: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(2-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
87: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(6-metil-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
88: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(2-metoksifenil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
89: 5-(2-etoksi-3-piridil)-N-[(2-fluorofenil)metil]-1-izopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
90: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
91: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(3-metoksipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
92: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(4-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
93: 1-izopropil-3-metil-N-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]-5-(2-propoksi-3-piridil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
94: 1-izopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(2-propoksi-3-piridil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
95: 1-izopropil-5-(2-metoksi-3-piridil)-N-[(2-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
96: 1-izopropil-5-(2-metoksi-3-piridil)-N-[(6-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
97: 5-(2-izopropoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
98: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-(1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
99: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-(2H-tetrazol-5-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
100: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-(2-piridilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
101: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(6-metil-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
102: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(6-metoksi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
103: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(2-metil-4-piridil)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
104: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(2-metoksi-4-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
105: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
106: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(5-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
107: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[[6-(trifluormetil)-2-piridil]metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
108: 3-[[[5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]amino]metil]-1-metil-piridin-2-ono;

109: 5-(2-etoksi-3-piridil)-N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-1-izopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
110: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(1-propilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
111: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(6-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
112: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(5-metoksi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
113: 5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-N-[(2-metiltiazol-4-il)metil]-1-(oksetan-3-il)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
114: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(5-metoksipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
115: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-(3-piridilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
116: 5-(2-etoksi-3-piridil)-N-[(6-fluor-3-piridil)metil]-1-izopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
117: N-[[6-(difluormetil)-3-piridil]metil]-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
118: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(3-metoksi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
119: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin7-amino arba (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
120: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin7-amino arba (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
121: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino arba (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
122: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino arba (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
123: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-N-[(5-metil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino arba (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-N-[(5-metil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
124: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-N-[(5-metil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino arba (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-N-[(5-metil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
125a: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-N-[(5-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
125b: (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-N-[(5-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
126a: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-N-[(2-metoksi-4-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
126b: (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-N-[(2-metoksi-4-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
127a: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
127b: (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
128a: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-N-[(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
128b: (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-N-[(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
129a: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-N-[(2-metiloksazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
129b: (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-N-[(2-metiloksazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
130a: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-N-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
130b: (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-N-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
131a: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
131b: (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
132a: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-N-[(1-metilimidazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
132b: (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-N-[(1-metilimidazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
133a: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-N-[(2-metiloksazol-5-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
133b: (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-N-[(2-metiloksazol-5-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
134a: (R)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoksi-3-piridil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
134b: (S)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoksi-3-piridil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
135a: (R)-3-metil-1-[1-metilpropil]-5-(2-propoksi-3-piridil)-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
135b: (S)-3-metil-1-[1-metilpropil]-5-(2-propoksi-3-piridil)-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
136: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino arba (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
137: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino arba (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
138: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-N-[(5-metil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino arba (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-N-[(5-metil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
139: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-N-[(5-metil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino arba (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-N-[(5-metil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;

140: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino arba (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
141: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino arba (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
142: 1-izopropil-3-metil-N-[(1-metilimidazol-4-il)metil]-5-(2-propoksi-3-piridil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
143: 1-izopropil-3-metil-5-(2-propoksi-3-piridil)-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
144a: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-(1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
144b: (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-(1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
145: 1-izopropil-3-metil-N-[(I-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoksi-3-piridil)pirazolo[4,3-b]piridin7-amino;
146: 1-izopropil-3-metil-5-(2-propoksi-3-piridil)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
147: 1-izopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-tiazol-2-il-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
148: 1-izopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(5-metiltiazol-2-il)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
149: 1-izopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(4-metiltiazol-2-il)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
150: 3-[1-izopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-5-metil-oksazolidin-2-ono;
151: 3-[1-izopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]oksazolidin-2-ono;
152: 1-[1-izopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]azetidin-2-ono;
153: 1-tret-butil-3-[1-izopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]imidazolidin-2-ono;
154: 1-[1-izopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]pirolidin-2-ono;
155: 3-[1-izopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-4-metil-oksazolidin-2-ono;
156: 4-etil-3-[1-izopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]oksazolidin-2-ono;
157: N-[[5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]metil]-5-metoksi-piridin-3-amino;
158: N-[[5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]metil]-1-metil-1,2,4-triazol3-amino;
159: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-7-[2-(5-metoksi-3-piridil)etil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridino;
160: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-7-[2-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)etil]pirazolo[4,3-b]piridino;
161: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
162: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin7-amino;
163: 5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1-(oksetan-3-il)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
164: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilsulfanil]pirazolo[4,3-b]piridino;
165: N-[[1-(difluormetil)pirazol-4-il]metil]-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
166: 5-(2-etoksi-3-piridil)-N-[[5-(fluormetil)izoksazol-3-il]metil]-1-izopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
167: 5-(2-etoksi-3-piridil)-N-[[3-(fluormetil)izoksazol-5-il]metil]-1-izopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
168: 1-izopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-oksazol-2-il-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
169: 1-izopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(3-metiltriazol-4-il)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
170: 1-izopropil-5-(2-metoksi-3-piridil)-3-metil-N-[[2-(trifluormetil)-3-piridil]metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
171: 3-[1-izopropil-7-[(2-metoksi-3-piridil)metilamino]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-1H-piridin-2-ono;
172: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(3-metoksi-4-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
173: 1-izopropil-5-(2-metoksi-3-piridil)-3-metil-N-[(2-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
174: 5-(2-ciklopropoksipiridin-3-il)-1-izopropil-N-((2-metoksipiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
175: 1-izopropil-N-((2-metoksipiridin-3-il)metil)-3-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
176: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(5-metoksipirimidin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin7-amino;
177: 3-[1-izopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-1H-piridin-2-ono;
178: N-[[2-(difluormetil)-3-piridil]metil]-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
179: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(6-metoksipirimidin-4-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin7-amino;
180: 5-(2-(etoksi-1,1-d_2)piridin-3-il)-I-izopropil-N-((2-metoksipiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
181: 5-(2-(etoksi-d_5)piridin-3-il)-1-izopropil-N-((2-metoksipiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
182: 5-(2-(etoksi-2,2,2-d_3)piridin-3-il)-1-izopropil-N-((2-metoksipiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
183: 1-izopropil-N-((2-metoksipiridin-3-il)metil)-3-metil-5-(2-(trifluormetil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
184: 3-(difluormetil)-5-(2-etoksipiridin-3-il)-1-izopropil-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
185: 1-izopropil-3-metil-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
186: 3-[1-izopropil-3-metil-7-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metilamino]pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-1H-piridin-2-ono;
187: 3-[1-izopropil-3-metil-7-(1H-pirazol-3-ilmetilamino)pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-1H-piridin-2-ono;
188: 5-[2-(difluormetoksi)-3-piridil]-1-izopropil-N-[(2-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
189: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(4-metoksipirimidin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
190: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(4-metoksipirimidin-5-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
191: 5-(2-etoksi-3-piridil)-N-[(2-etoksi-3-piridil)metil]-1-izopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
192: 5-[2-(dimetilamino)-3-piridil]-1-izopropil-N-[(4-metoksifenil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;

193: 3-[1-izopropil-3-metil-7-[[2-(trifluormetil)-3-piridil]metilamino]pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-1H-piridin-2-ono;
194: 1-izopropil-3-metil-5-(3-metilizoksazol-4-il)-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
195: 1-izopropil-3-metil-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
196: 1-izopropil-3-metil-5-(2-propoksi-3-piridil)-N-(1H-pirazol-4-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
197: 5-(2-etoksi-3-piridil)-N-[(2-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-1-(oksetan-3-il)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
198: 5-(2-(etil(metil)amino)piridin-3-il)-1-izopropil-N-(4-metoksibenzil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
199: 5-(2-etoksipiridin-3-il)-3-(fluormetil)-1-izopropil-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
200: 1-izopropil-3-metil-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(4-metiloksazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
201: 5-[2-(dimetilamino)-3-piridil]-1-izopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
202: 1-izopropil-3-metil-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(4-metiloksazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
203: 1-izopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

12. Junginiai, skirti panaudoti pagal 1 punktą, kur minėtas pirmasis junginys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:
6: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(1-metiltriazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
7: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-(1H-pirazol-4-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
21: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(1-metilimidazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
29: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(4-metiltiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
32: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(2-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
39: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
47: 5-(2-etoksipiridin-3-il)-1-izopropil-3-metil-N-((5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
50: 5-(2-etoksipiridin-3-il)-1-izopropil-3-metil-N-((4-metiloksazol-2-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
56: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
57: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
67a: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
67b: (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
77: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[[2-(trifluormetil)-3-piridil]metil]pirazolo[4,3-b]piridin7-amino;
82: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(6-metoksipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
85: 5-(2-etoksi-3-piridil)-N-[(2-fluor-3-piridil)metil]-1-izopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
86: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(2-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
88: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(2-metoksifenil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
89: 5-(2-etoksi-3-piridil)-N-[(2-fluorofenil)metil]-1-izopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
90: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
92: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(4-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
94: 1-izopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(2-propoksi-3-piridil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
100: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-(2-piridilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
101: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[(6-metil-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
107: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-3-metil-N-[[6-(trifluormetil)-2-piridil]metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
111: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(6-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
113: 5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-N-[(2-metiltiazol-4-il)metil]-1-(oksetan-3-il)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
118: 5-(2-etoksi-3-piridil)-1-izopropil-N-[(3-metoksi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
119: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin7-amino arba (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
120: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin7-amino arba (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
135a: (R)-3-metil-1-[1-metilpropil]-5-(2-propoksi-3-piridil)-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
135b: (S)-3-metil-1-[1-metilpropil]-5-(2-propoksi-3-piridil)-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
136: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino arba (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
137: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino arba (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
140: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino arba (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
141: (R)-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino arba (S)-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
180: 5-(2-(etoksi-1,1-d2)piridin-3-il)-1-izopropil-N-((2-metoksipiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
181: 5-(2-(etoksi-d5)piridin-3-il)-1-izopropil-N-((2-metoksipiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;
182: 5-(2-(etoksi-2,2,2-d3)piridin-3-il)-1-izopropil-N-((2-metoksipiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino;

191: 5-(2-etoksi-3-piridil)-N-[(2-etoksi-3-piridil)metil]-1-izopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amino; arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

13. Junginiai, skirti panaudoti pagal bet kurį iš 1-12 punktų, kur minėtas antrasis junginys naudingas psichiatrimio sutrikimo gydymui yra parinktas iš sąrašo, susidedančio iš klozapino, risperidono, paliperidono, olanzapino, kvetiapino, amisulprido, ziprazidono, aripiprazolo, brekspiprazolo, asenapino, haloperidolo, iloperidono, lurazidono, chlorpromazino, blonanserino, perfenazino, levomepromazino, sulpirido, flufenazino, zuklopentiksolio, flupentiksolio ir kariprazino.

14. Junginiai, skirti panaudoti pagal bet kurį iš 1-12 punktų, kur minėtas psichikos ir (arba) pažinimo sutrikimas yra pasirinktas iš sąrašo, kurį sudaro dėmesio deficito hiperaktyvumo sutrikimas (ADHD), depresija, baimė, narkolepsija, pažinimo sutrikimas, šizofrenija, pažinimo sutrikimas, susijęs su šizofrenija (CIAS), ir neramių kojų sindromas.

15. Farmacinė kompozicija, apimanti 1) terapiniu požiūriu veiksmingą kiekį pirmojo junginio, kaip aprašyta bet kuriame iš 1-12 punktų, ir 2) junginio, kur junginys yra naudingas gydant psichikos sutrikimą, ir vieną arba daugiau farmaciniu požiūriu priimtinų nešiklių, skiediklių ir pagalbinių medžiagų.

16. Farmacinė kompozicija pagal 15 punktą, kur minėtas antras junginys, naudingas gydant psichikos sutrikimą, yra pasirinktas iš sąrašo, kurį sudaro klozapinas, risperidonas, paliperidonas, olanzapinas, kvetiapinas, amisulpridas, ziprazidonas, aripiprazolas, brekspiprazolas, asenapinas, haloperidolas, iloperidonas, lurazidonas, chlorpromazinas, blonanserinas, perfenazinas, levomepromazinas, sulpiridas, flufenazinas, zuklopentiksolis, flupentiksolis ir kariprazinas.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 31/519*** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(11) **2892535**
(13) T
(96) 13835019.4
(96) 2013-08-30
(97) 2015-07-15
(97) 2021-09-22
(86) PCT/US2013/057432
(86) 2013-08-30
(87) WO 2014/039375
(87) 2014-03-13
(30) 201261696375 P, 2012-09-04, US
(72) LAQUERRE, Sylvie, US
LEBOWITZ, Peter F., US
(73) Novartis AG, 4056 Basel, CH
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Adjuvantinis vėžio gydymo būdas
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.
(57) 1. Derinys, sudarytas iš terapiškai veiksmingų dabrafenibo ir trametinibo dozių, skirtų taikyti adjuvantinį gydymą pacientui, kuriam diagnozuota ir pašalinta melanoma, kur dabrafenibo ir trametinibo vartojimas tam tikrą laiką yra pakankamas išgyvenamumui be recidyvų (IBR) padidinti.

2. Derinys, skirtas vartoti pagal 1 punktą, kur dabrafenibas vartojamas po 150 mg du kartus per dieną.

3. Derinys, skirtas vartoti pagal 1 arba 2 punktą, kur trametinibas vartojamas po 2 mg vieną kartą per dieną.

4. Derinys, skirtas vartoti pagal bet kurį 1–3 punktą, kur pacientui diagnozuota, ir jau nepašalinta III stadijos melanoma.

5. Derinys, skirtas vartoti pagal bet kurį 1–4 punktą, kur pacientui diagnozuota ir jau pašalinta BRAF V600 mutacijos teigiama melanoma.

6. Derinys, kurį sudaro a) dabrafenibas ir b) trametinibas, skirtas vartoti išgyvenamumui be recidyvų (IBR) didinti pacientams, kuriems pašalinta melanoma.

7. Derinys, skirtas vartoti pagal 6 punktą, kur yra teigiama melanomos BRAF V600 mutacija.

8. Derinys, skirtas vartoti pagal 6 arba 7 punktą, kur pacientui visiškai pašalinta, histologiškai patvirtinta BRAF V600E/K didelės rizikos, III stadijos odos melanoma.

9. Derinys, skirtas vartoti pagal 8 punktą, kur dabrafenibas vartojamas po 150 mg du kartus per dieną, o trametinibas vartojamas po 2 mg vieną kartą per dieną.

10. Junginys, kurį sudaro dabrafenibo ir trametinibo derinys, skirtas vartoti išgyvenamumui be recidyvų (IBR) didinti pacientams, kuriems pašalinta melanoma.

11. Junginys, skirtas vartoti pagal 10 punktą, kur pacientui visiškai pašalinta, histologiškai patvirtinta BRAF V600E/K didelės rizikos, III stadijos odos melanoma.

12. Junginys, skirtas vartoti pagal 11 punktą, kur dabrafenibas vartojamas po 150 mg du kartus per dieną, o trametinibas vartojamas po 2 mg vieną kartą per dieną.

13. Derinys, skirtas vartoti pagal bet kurį 1–9 punktą arba junginys, skirtas vartoti pagal 10, 11 arba 12 punktą, kur dabrafenibas vartojamas kaip jo mezilato druska.

14. Derinys, skirtas vartoti pagal bet kurį 1–9 punktą arba 13 punktą, kur trametinibas vartojamas kaip dimetilsulfoksido solvatas.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 35/16*** (2015.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(11) **3484502**

(13) T

(96) 17841780.4

(96) 2017-04-27

(97) 2019-05-22

(97) 2021-08-25

(86) PCT/US2017/029953

(86) 2017-04-27

(87) WO 2018/034712

(87) 2018-02-22

(30) 201662376529 P, 2016-08-18, US
201662412258 P, 2016-10-24, US

(72) BELL, David, ES
GALLAGER, Ian, US
BRAITHWAITE, Steven P., US
MINAMI, S. Sakura, US
DANG, Vu, US
MCCRACKEN, Joe, US
NIKOLICH, Karoly, US

(73) Alkahest, Inc., San Carlos, CA 94070, US

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

(54) Kraujo plazmos frakcijos, kaip su senėjimu susijusio pažinimo sutrikimo gydymo priemonė
Apibrėžties punktai: 6, brėžiniai: 0.

(57) 1. Plazmos baltymų frakcija, skirta naudoti su senėjimu susijusio pažinimo sutrikimo gydymui, kur efektyvus PPF kiekis įvedamas subjektui, kuriam diagnozuotas su senėjimu susijęs pažinimo sutrikimas, kur PPF turi bendrą baltymų kiekį, kuris susideda bent iš 83 %, bet mažiau nei 95 % albumino, ne daugiau nei 17 % globulinų ir kitų plazmos baltymų, ir ne daugiau nei 1 % gama-globulino, kur minėta PPF yra gauta iš žmogaus plazmos.

2. PPF, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur PPF yra komerciškai prieinama PPF.

3. PPF, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, papildomai apimanti subjekto stebėjimą dėl pagerėjusios pažinimo funkcijos.

4. PPF, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur PPF yra gauta iš žmonių, jaunesnių nei 40 metų, grupės plazmos.

5. PPF, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur subjektas yra žinduolis.

6. PPF, skirta naudoti pagal 7 punktą, kur žinduolis yra žmogus.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 35/28*** (2015.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
C12N 9/22 (2006.01)
C12N 15/90 (2006.01)

(11) **3504229**

(13) T

(96) 17844404.8

(96) 2017-08-24

(97) 2019-07-03

(97) 2021-10-13

(86) PCT/US2017/048397

(86) 2017-08-24

(87) WO 2018/039440

(87) 2018-03-01

(30) 201662378978 P, 2016-08-24, US
201762443981 P, 2017-01-09, US
201762545778 P, 2017-08-15, US

(72) MILLER, Jeffrey C., US
REBAR, Edward J., US

(73) Sangamo Therapeutics, Inc., Brisbane, CA 94005, US

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

(54) Genų raiškos reguliavimas, panaudojant rekombinantines nukleazes
Apibrėžties punktai: 17, brėžiniai: 0.

(57) 1. Cinko pirštų nukleazė (ZFN), apimanti aminorūgščių seką, kaip nurodytą SEQ ID Nr. 29, ir aminorūgščių seką, kaip nurodytą SEQ ID Nr. 31.

2. Vienas arba daugiau polinukleotidų, koduojančių vieną arba daugiau cinko pirštų nukleazių pagal 1 punktą, pasirinktinai, kur vienas arba daugiau polinukleotidų yra mRNR.

3. Vienas arba daugiau polinukleotidų pagal 2 punktą, apimančių SEQ ID Nr. 28 ir SEQ ID Nr. 30.

4. Vienas arba daugiau vektorių, apimančių sekas, koduojančias vieną arba daugiau cinko pirštų nukleazių pagal 1 punktą.

5. Ląstelė, apimanti cinko pirštų nukleazę pagal 1 punktą, vieną arba daugiau polinukleotidų pagal 2 arba 3 punktą, arba vieną arba daugiau vektorių pagal 4 punktą.

6. Ląstelė pagal 5 punktą, kur:
(i) ląstelė yra kamieninė ląstelė arba ląstelė pirmtakas, pasirinktinai, kur ląstelė yra žmogaus ląstelė; ir (arba)
(ii) ląstelės genomas yra modifikuotas cinko pirštų nukleazės, pasirinktinai, kur genomo modifikacija yra parinkta iš grupės, susidedančios iš intarpų, delecijų ir jų derinių, tokių kaip genomo modifikacija BCL11A stipriklio sekos +58 srityje.

7. Ląstelė arba ląstelių linija, pagaminta iš ląstelės pagal 5 arba 6 punktą, apimanti cinko pirštų nukleazę pagal 1 punktą, vieną arba daugiau polinukleotidų pagal 2 arba 3 punktą arba vieną arba daugiau vektorių pagal 4 punktą.

8. Iš dalies arba visiškai diferencijuota ląstelė, kilusi iš ląstelės arba ląstelių linijos pagal bet kurį iš 5 - 7 punktų, apimanti cinko pirštų nukleazę pagal 1 punktą, vieną arba daugiau polinukleotidų pagal 2 arba 3 punktą, arba vieną arba daugiau vektorių pagal 4 punktą.

9. Ląstelė arba ląstelių linija pagal bet kurį iš 5 - 8 punktų, kur ląstelės genomas yra modifikuotas cinko pirštų nukleazės, ir ląstelė arba ląstelių linija pasižymi padidinta gama ir (arba) beta globino raiška, lyginant su ląstele arba ląstelių linija be genomo modifikacijos.

10. Farmacinė kompozicija, apimanti cinko pirštų nukleazę pagal 1 punktą, vieną arba daugiau polinukleotidų pagal 2 arba 3 punktą, vieną arba daugiau vektorių pagal 4 punktą ir (arba) ląstelę arba ląstelių liniją pagal bet kurį iš 5 - 9 punktų.

11. Farmacinė kompozicija pagal 10 punktą, apimanti ląstelę arba ląstelių liniją pagal bet kurį iš 5 - 9 punktų ir papildomai apimanti padaugintas ir diferencijuotas ląsteles, kilusias iš ląstelės arba ląstelių linijos.

12. Endogeninio BCL11A stipriklio sekos modifikavimo ląstelėje *in vitro* sąlygomis būdas, apimantis cinko pirštų nukleazės pagal 1 punktą arba vieno arba daugiau polinukleotidų pagal 2 arba 3 punktą įvedimą į ląstelę taip, kad endogeninė BCL11A stipriklio seka būtų modifikuota, pasirinktinai kur:
(i) būdas papildomai apima egzogeninės sekos įvedimą į ląstelę taip, kad egzogeninė seka būtų įterpta į endogeninę BCL11A stipriklio seką; arba
ii) modifikacija apima deleciją.

13. Farmacinė kompozicija pagal 10 arba 11 punktą, skirta naudoti taikant pacientui hemoglobinopatijos, tokios kaip talasemija (pvz., beta talasemija) arba pjautuvinių ląstelių liga, gydymo būdą, būdas apima farmacinės kompozicijos įvedimą pacientui, pasirinktinai, kur pacientas yra žmogus.

14. Genetiškai modifikuotos ląstelės, apimančios genomo modifikaciją endogeninėje BCL11A stipriklio sekoje, gamybos būdas *in vitro* sąlygomis, būdas apimantis šiuos etapus:
a) ląstelės kontaktavimą su vienu arba daugiau polinukleotidų pagal 2 arba 3 punktą;
b) sąlygų sudarymą ląstelei, kurios būtų palankios sulieto baltymo raiškai nuo polinukleotido; ir
c) endogeninės BCL11A stipriklio sekos modifikavimą ekspresuotu sulietu baltymu, kurio būtų pakankamai genetiškai modifikuotai ląstelei gaminti,
pasirinktinai, kur būdas dar apima ląstelės stimuliavimą bent vienu citokinu.

15. Rinkinys, apimantis cinko pirštų nukleazę pagal 1 punktą, vieną arba daugiau polinukleotidų pagal 2 arba 3 punktą, vieną arba daugiau vektorių pagal 4 punktą ir (arba) ląstelę arba ląstelių liniją pagal bet kurį iš 5 - 9 punktų.

16. Ląstelė arba ląstelių linija pagal bet kurį iš 5 - 9 punktų, skirta naudoti taikant hemoglobinopatijos, tokios kaip talasemija (pvz., beta talasemija) arba pjautuvinių ląstelių ligos gydymo arba prevencijos būdą.

17. Ląstelė arba ląstelių linija, skirta naudoti pagal 16 punktą, kur ląstelė yra žmogaus kamieninė ląstelė arba ląstelė pirmtakas, ir ląstelės genomas yra modifikuotas BCL11A stipriklio sekoje cinko pirštų nukleaze, pasirinktinai, kur:
(i) ląstelės yra padauginamos prieš įvedant subjektui;
(ii) ląstelės yra įvedamos subjektui į kaulų čiulpų transplantatą, kur ląstelės prigyja, diferencijuojasi ir bręsta *in vivo* sąlygomis; ir (arba)
(iii) prieš įvedant transplantatą, apimantį ląsteles, subjektas yra gydomas, taikant švelnią mieloabliacinę procedūrą arba intensyvų mieloabliacinio kondicionavimo režimą.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 38/17*** (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
C07K 7/06 (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)

(11) **3456339**

(13) T

(96) 18201334.2

(96) 2014-08-04

(97) 2019-03-20

(97) 2021-10-20

(30) 201313987, 2013-08-05, GB
201361862213 P, 2013-08-05, US
201403297, 2014-02-25, GB

(72) FRITSCHE, Jens, DE
SINGH, Harpreet, DE
SONG, Colette, DE
WALTER, Steffen, US
WEINSCHENK, Toni, DE

(73) immatics biotechnologies GmbH, 72076 Tübingen, DE

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

(54) Nauja imunoterapija nuo kelių navikų, tokių kaip plaučių vėžys, įskaitant NLPV
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.

(57) 1. Peptidas, a) kurį sudaro aminorūgščių seka, pasirinkta iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 2; arba b) kurį sudaro aminorūgščių seka, apimanti aminorūgščių seką pagal SEQ ID Nr. 2 ir kurio bendrasis ilgis siekia iki 14 aminorūgščių; arba farmaciškai priimtina a) arba b) druska.

2. Peptidas pagal 1 punktą, kai į minėtąjį peptidą įeina nepeptidinės jungtys.

3. Peptidas pagal 1 arba 2 punktą, kai minėtasis peptidas sudaro sulietojo baltymo, sulieto su HLA-DR antigenu susijusios nekintamosios grandinės (Ii) N galo aminorūgštys, dalį arba yra sulietas su antikūnu.

4. Nukleorūgštis, koduojanti peptidą pagal bet kurį iš punktų nuo 1 iki 3, kuri yra DNR, kDNR, PNR, RNR arba jų derinys arba raiškos vektorius, išreiškiantis minėtąją nukleorūgštį.

5. Peptidas pagal bet kurį iš punktų nuo 1 iki 3, nukleorūgštis arba raiškos vektorius pagal 4 punktą, skirti naudoti medicinoje.

6. Ląstelė šeimininkė, apimanti nukleorūgštį arba raiškos vektorių pagal 4 punktą.

7. Antikūnas arba jo fragmentas, arba T ląstelių receptorius (TLR) arba tirpus T ląstelių receptorius (tTLR) arba jo fragmentas, kai minėtasis antikūnas arba jo fragmentas ar TLR, tTLR arba jo fragmentas savituoju būdu rišasi su peptidu pagal 1 punktą, sudarančiu kompleksą su pagrindinio audinių dermės komplekso molekule.

8. Farmacinė kompozicija, apimanti peptidą pagal bet kurį iš punktų nuo 1 iki 3 arba jo farmaciškai priimtiną druską, nukleorūgštį arba raiškos vektorių pagal 4 punktą arba išgrynintą rišamąjį agentą pagal 7 punktą ir bent vieną kitą komponentą, pasirinktą iš grupės, kurią sudaro farmaciškai priimtini, pageidautina, vandeniniai, nešikliai ir (arba) pagalbinės medžiagos.

9. *In vitro* būdas gaminti suaktyvintą citotoksinį T limfocitą (CTL) arba T ląstelę pagalbininkę (Tp ląstelę); būdas, į kurį įeina CTL arba Tp ląstelės *in vitro* sąlytis su antigenu įkrautomis žmogaus I klasės MHC molekulėmis, išreikštomis ant tinkamos antigeną pateikiančios ląstelės paviršiaus laikotarpiu, kurio pakanka minėtuosius CTL suaktyvinti antigenui savitu būdu, kai minėtasis antigenas yra peptidas pagal bet kurį iš punktų nuo 1 iki 3.

10. Metodas pagal 9 punktą, kai minėtasis antigenas įkraunamas į I klasės MHC molekules, išreikštas ant tinkamos antigeną pateikiančios ląstelės paviršiaus, kai pakankamas kiekis minėtojo antigeno kontaktuoja su minėtąja antigeną pateikiančia ląstele.

11. Suaktyvintas citotoksinis T limfocitas (CTL) arba T ląstelė pagalbininkė (Tp ląstelė), pagaminti 9 arba 10 punkte nurodytu būdu, kai minėtasis CTL arba Tp ląstelė atrankiai atpažįsta ląstelę, išreiškiančią polipeptidą, apimantį 1 arba 2 punkte nurodytą aminorūgščių seką.

12. Autologinė arba alogeninė žmogaus citotoksinė T ląstelė (CTL) arba T ląstelė pagalbininkė (Tp ląstelė), rekombinaciniu būdu transfekuota T ląstelių receptoriumi pagal 7 punktą.

13. Peptidas pagal bet kurį iš punktų nuo 1 iki 3, nukleorūgštis arba raiškos vektorius pagal 4 punktą, ląstelė pagal 6 punktą, suaktyvintas citotoksinis T limfocitas pagal 11 punktą arba antikūnas ar TLR arba tTLR pagal 7 punktą, skirti naudoti gaminant vaistą, veikiantį prieš vėžį.

14. Peptidas pagal bet kurį iš punktų nuo 1 iki 3, nukleorūgštis arba raiškos vektorius pagal 4 punktą, ląstelė pagal 6 punktą, suaktyvintas citotoksinis T limfocitas pagal 11 punktą arba antikūnas ar TLR arba tTLR pagal 7 punktą, skirti naudoti pagal 13 punktą, kai minėtasis vaistas yra vakcina.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 38/24*** (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01)

(11) **3675894**

(13) T

(96) 18768795.9

(96) 2018-08-31

(97) 2020-07-08

(97) 2021-11-03

(86) PCT/EP2018/073442
(86) 2018-08-31
(87) WO 2019/043143
(87) 2019-03-07
(30) 17189119, 2017-09-01, EP
(72) ARCE SAEZ, Joan-Carles, DK
HELMGAARD, Lisbeth, DK
KLEIN, Bjarke Mirner, DK
(73) Ferring B.V., 2132 JX Hoofddorp, NL
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Kompozicija, skirta kontroliuojamam kiaušidžių stimuliavimui
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.
(57) 1. Kompozicija, skirta naudoti nevaisingumo gydymui Azijos pacientės, kurios AMH ≥ 26 pmol/l ir kūno svoris < 52 kg, kompozicija apima 6-8 µg rekombinantinio FSH paros dozę.

2. Kompozicija, skirta naudoti nevaisingumo gydymui Azijos pacientės, kurios AMH ≥ 15 pmol/l ir kūno svoris < 60 kg, kompozicija apima 6-8 µg rekombinantinio FSH paros dozę.

3. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 arba 2 punktą, kur nevaisingumo gydymas apima AMH lygio serume ir pacientės kūno svorio nustatymą.

4. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 2 arba 3 punktų, gydant Azijos pacientę, kurios kūno svoris < 59 kg, pavyzdžiui, < 56 kg, pavyzdžiui, < 55 kg, pavyzdžiui, < 52 kg, pavyzdžiui, < 50 kg, pavyzdžiui, < 45 kg, pavyzdžiui, < 42 kg, pavyzdžiui, < 31,5 kg.

5. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 2 - 4 punktų Azijos pacientės, kurios AMH ≥ 16 pmol/l, pavyzdžiui, AMH ≥ 19 pmol/l, pavyzdžiui, AMH ≥ 26 pmol/l, pavyzdžiui, AMH ≥ 28 pmol /l, pavyzdžiui, AMH ≥ 30 pmol/l, pavyzdžiui, AMH ≥ 40 pmol/l, gydymui.

6. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 2 - 5 punktų Azijos pacientės, kurios kūno svoris < 52 kg ir AMH ≥ 26 pmol/l, gydymui.

7. Kompozicija, skirta naudoti pagal 6 punktą, kur nevaisingumo gydymas apima pacientės identifikavimo etapą pagal AMH lygį serume ir pacientės kūno svorį bei dozės skyrimo etapą pacientei, kurios AMH yra ≥ 26 pmol/l ir kūno svoris < 52 kg.

8. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, apimanti 6 µg rekombinantinio FSH paros dozę.

9. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur FSH yra rekombinantinis FSH.

10. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur rekombinantinis FSH apima α2,3- ir α2,6-sialilinimą.

11. Vaistas, skirtas naudoti Azijos (pvz., Japonijos) pacientės nevaisingumo gydymui, apimantis rekombinantinį folikulus stimuliuojantį hormoną (FSH); kur vaistas yra skiriamas Azijos (pvz., Japonijos) pacientei, kuriai nustatyta, kad AMH lygis serume yra ≥15 pmol/l ir kūno svoris mažesnis nei 60 kg; ir kur vaistas yra skiriamas paros doze lygia 6-8 µg rekombinantinio FSH.

12. Vaistas, skirtas naudoti pagal 11 punktą, kur nevaisingumo gydymas apima AMH lygio serume ir pacientės kūno svorio nustatymo etapą ir dozės skyrimo pacientei, turinčiai apibrėžtą serumo AMH lygį ir kūno svorį, etapą.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 38/47*** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 38/46 (2006.01)
(11) **3626257**
(13) T
(96) 19192508.0
(96) 2011-06-25

(97) 2020-03-25
(97) 2021-08-04
(30) 35885710 P, 2010-06-25, US
36078610 P, 2010-07-01, US
38786210 P, 2010-09-29, US
201161435710 P, 2011-01-24, US
201161442115 P, 2011-02-11, US
201161476210 P, 2011-04-15, US
201161495268 P, 2011-06-09, US
(72) SALAMAT-MILLER, Nazila, US
TAYLOR, Katherine, US
CAMPOLIETO, Paul, US
SHAHROKH, Zahra, US
PAN, Jing, US
CHARNAS, Lawrence, US
WRIGHT, Teresa Leah, US
CALIAS, Pericles, US
(73) Shire Human Genetic Therapies, Inc., Lexington MA 02421, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Būdai ir kompozicijos, skirti arilsulfatazės A įvedimui į CNS
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.
(57) 1. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, apimanti 10 mg/ml arba daugiau arilsulfatazės A (ASA), skirta panaudoti metachromatinės leukodistrofijos ligos gydymo būde pacientui, kur minėtas būdas apima minėtos kompozicijos tiesioginį įvedimą į minėto paciento smegenų skystį intraparenchiminiu, intracerebriniu, intraventrikuliniu cerebriniu (ICV) arba intratekaliniu (IT) įvedimo būdu.

2. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija pagal 1 punktą, kur fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija papildomai apima buferinę medžiagą, parinktą iš grupės, susidedančios iš fosfato, acetato, histidino, sukcinato, TRIS ir jų derinių.

3. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija pagal 2 punktą, kur buferinė medžiaga yra fosfatas, pasirinktinai kur fosfato koncentracija yra:
(i) ne didesnė kaip 50 mM, ir (arba)
(ii) ne didesnė kaip 20 mM.

4. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur ASA baltymo koncentracija yra parinkta iš 10 mg/ml, 30 mg/ml, 50 mg/ml arba 100 mg/ml.

5. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur ASA baltymas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 1.

6. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur ASA baltymas yra pagamintas iš:
(i) žmogaus ląstelių linijos, arba
(ii) CHO ląstelių.

7. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, apimanti NaCl koncentraciją, svyruojančią nuo 0-300 mM, pvz. 137-154 mM, pasirinktinai kur NaCl koncentracija yra maždaug 154 mM.

8. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, skirta naudoti pagal 7 punktą, dar apimanti polisorbato paviršiaus aktyviąją medžiagą.

9. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, skirta naudoti pagal 8 punktą, kur polisorbato paviršiaus aktyvioji medžiaga yra parinkta iš grupės, susidedančios iš polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80 ir jų derinių, pasirinktinai kur polisorbato paviršiaus aktyvioji medžiaga yra polisorbatas 20, pasirinktinai kur polisorbato 20 koncentracija svyruoja 0-0,02 %, pasirinktinai maždaug 0,005 %.

10. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur kompozicijos pH yra 5,5-6,5, pasirinktinai kur kompozicijos pH yra maždaug 6,0.

11. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-10 punktų, kur kompozicija yra resuspenduota skiediklyje iš liofilizuotos kompozicijos.

12. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur kompozicija dar apima stabilizuojančią medžiagą, parinktą iš grupės, susidedančios iš cukraus, neredukuojančio cukraus ir (arba) aminorūgšties.

13. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-12 punktų, kur intratekalinis įvedimas atliekamas:
(i) kartą per dvi savaites,
(ii) kartą per mėnesį, arba
(iii) kartą per du mėnesius.

14. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-13 punktų, kur intratekalinis įvedimas atliekamas:
(a) kartu su intraveniniu įvedimu, pasirinktinai kur intraveninis įvedimas nėra dažnesnis nei
(i) kartą per dvi savaites,
(ii) kartą per mėnesį, arba
(iii) kartą per du mėnesius; arba
(b) nesant intraveninio įvedimo; ir (arba)
(c) nesant kartu vartojamo imunosupresinio gydymo.

15. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija yra talpykloje, kurioje yra viena dozavimo forma, pasirinktinai kur
(a) talpykla yra pasirinkta iš ampulės, buteliuko, kasetės, rezervuaro, lyo-ject sistemos arba užpildyto švirkšto, pasirinktinai kur užpildytas švirkštas yra pasirinktas iš borosilikatinio stiklo švirkšto su priklijuota silikono danga, borosilikatinio stiklo švirkšto su užpurkštu silikonu arba plastikinių švirkštų be silikono; ir (arba)
(b) fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindo kompozicijos tūris yra mažesnis negu:
(i) apie 50,0 ml, arba
(ii) apie 3,0 ml.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 38/47*** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 38/46 (2006.01)

(11) **3626258**

(13) T

(96) 19192679.9

(96) 2011-06-25

(97) 2020-03-25

(97) 2021-08-04

(30) 35885710 P, 2010-06-25, US
36078610 P, 2010-07-01, US
38786210 P, 2010-09-29, US
201161435710 P, 2011-01-24, US
201161442115 P, 2011-02-11, US
201161476210 P, 2011-04-15, US
201161495268 P, 2011-06-09, US

(72) ZHU, Gaozhong, US
LOWE, Kris, US
SHAHROKH, Zahra, US
CHRISTIAN, James, US
FAHRNER, Rick, US
PAN, Jing, US
WRIGHT, Teresa, Leah, US
CALIAS, Pericles, US

(73) Shire Human Genetic Therapies, Inc., Lexington MA 02421, US

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

(54) Būdai ir kompozicijos, skirti iduronato-2-sulfatazės įvedimui į CNS
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, apimanti 10 mg/ml arba daugiau iduronato-2-sulfatazės(I2S), skirta panaudoti paciento Hunterio sindromo gydymo būde, kur minėtas būdas apima minėtos kompozicijos tiesioginį įvedimą į minėto subjekto smegenų skystį intraparenchiminiu, intracerebriniu, intraventrikuliniu cerebriniu (ICV) arba intratekaliniu (IT) įvedimo būdu.

2. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija pagal 1 punktą, kur fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija papildomai apima buferinę medžiagą, parinktą iš grupės, susidedančios iš fosfato, acetato, histidino, sukcinato, TRIS ir jų derinių.

3. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija pagal 2 punktą, kur buferinė medžiaga yra fosfatas, pasirinktinai kur fosfato koncentracija yra:
(i) ne didesnė kaip 50 mM, ir (arba)
(ii) ne didesnė kaip 20 mM.

4. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur I2S baltymo koncentracija yra parinkta iš 10 mg/ml, 30 mg/ml, 50 mg/ml arba 100 mg/ml.

5. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur I2S baltymas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 1.

6. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur I2S baltymo yra pagamintas iš:
(i) žmogaus ląstelių linijos, arba
(ii) CHO ląstelių.

7. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, apimanti NaCl koncentraciją, svyruojančią nuo 0-300 mM, pvz. 137-154 mM, pasirinktinai kur NaCl koncentracija yra maždaug 154 mM.

8. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, skirta naudoti pagal 7 punktą, dar apimanti polisorbato paviršiaus aktyviąją medžiagą.

9. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, skirta naudoti pagal 8 punktą, kur polisorbato paviršiaus aktyvioji medžiaga yra parinkta iš grupės, susidedančios iš polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80 ir jų derinių, pasirinktinai kur polisorbato paviršiaus aktyvioji medžiaga yra polisorbatas 20, pasirinktinai kur polisorbato 20 koncentracija svyruoja 0-0,02 %, pasirinktinai kur polisorbato 20 yra maždaug 0,005 %.

10. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur kompozicijos pH yra 5,5-6,5, pasirinktinai kur kompozicijos pH yra maždaug 6,0.

11. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-10 punktų, kur kompozicija yra resuspenduota skiediklyje iš liofilizuotos kompozicijos.

12. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur kompozicija dar apima stabilizuojančią medžiagą, parinktą iš grupės, susidedančios iš cukraus, neredukuojančio cukraus ir (arba) aminorūgšties.

13. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-12 punktų, kur intratekalinis įvedimas atliekamas:
(i) kartą per dvi savaites,
(ii) kartą per mėnesį, arba
(iii) kartą per du mėnesius.

14. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-13 punktų, kur intratekalinis įvedimas naudojamas:
(a) kartu su intraveniniu įvedimu, pasirinktinai kur intraveninis įvedimas nėra dažnesnis nei:
(i) kartą per mėnesį, arba
(ii) kartą per du mėnesius;
(b) nesant intraveninio įvedimo; ir (arba)
(c) nesant kartu vartojamo imunosupresinio gydymo.

15. Fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindu pagaminta kompozicija yra talpykloje, kurioje yra viena dozavimo forma, pasirinktinai kur
(a) talpykla yra pasirinkta iš ampulės, buteliuko, kasetės, rezervuaro, lyo-ject sistemos arba užpildyto švirkšto, pasirinktinai kur užpildytas švirkštas yra pasirinktas iš borosilikatinio stiklo švirkšto su priklijuota silikono danga, borosilikatinio stiklo švirkšto su užpurkštu silikonu arba plastikinių švirkštų be silikono; ir (arba)

(b) fiziologinio tirpalo arba buferio pagrindo kompozicijos tūris yra mažesnis negu:
(i) apie 50,0 ml, arba
(ii) apie 3,0 ml.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 39/395*** (2006.01)
C07K 16/36 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
(11) **3570882**
(13) T
(96) 18702623.2
(96) 2018-01-16
(97) 2019-11-27
(97) 2021-11-17
(86) PCT/EP2018/050951
(86) 2018-01-16
(87) WO 2018/134184
(87) 2018-07-26
(30) 17152108, 2017-01-19, EP
(72) OLBRICH, Carsten, DE
TRILL, Thomas, DE
VEURINK, Marieke, DE
(73) Bayer Pharma Aktiengesellschaft, 13353 Berlin, DE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Nauja stabili kompozicija, skirta antikūnams FXIa
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.
(57) 1. Skysta farmacinė kompozicija, apimanti antikūną, nukreiptą prieš FXIa, BAY1213790, kuris susideda iš sunkiosios grandinės aminorūgščių sekos SEQ ID Nr. 1 ir lengvosios grandinės aminorūgščių sekos SEQ ID Nr. 2, kurio koncentracija yra 10-40 mg/ml, 10 mM histidino ir 130 mM glicino, kur kompozicijos pH yra 6.

2. Skysta farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, apimanti papildomas sudedamąsias dalis, parinktas iš grupės, susidedančios iš konservantų, nešiklių, drėkinančių medžiagų ir stabilizatorių.

3. Skysta farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, apimanti 1-10% (m/t) stabilizatoriaus.

4. Skysta farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, apimanti 3-7% (m/t) trehalozės dihidrato.

5. Skysta farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, apimanti drėkinančius agentus, kurių koncentracija yra nuo 0,001% iki 0,5% (m/t).

6. Skysta farmacinė kompozicija pagal 5 punktą, kur drėkinantis agentas yra polisorbatas 80.

7. Skysta farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, apimanti antikūną, nukreiptą prieš FXIa, BAY1213790, kurio koncentracija yra 25 mg/ml, ir papildomai apimanti 5% (m/t) trehalozės dihidrato ir 0,05% (m/t) polisorbato 80.

8. Liofilizatas, gaunamas džiovinant šaltyje skystą farmacinę kompoziciją pagal bet kurį iš ankstesnių punktų.

9. Liofilizatas pagal 8 punktą, apimantis daugiausia 2% likutinio vandens.

10. Dozuotės forma, apimanti skystą farmacinę kompoziciją arba liofilizatą pagal bet kurį iš ankstesnių punktų.

11. Dozuotės forma pagal 10 punktą, kur dozuotės forma yra švirkštas arba autoinjektorius.

12. Skysta farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-7 punktų, skirta naudoti trombozinių arba tromboembolinių sutrikimų gydymui arba profilaktikai.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 47/61*** (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/145 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/635 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)

(11) **3038656**

(13) T

(96) 14746964.7

(96) 2014-06-27

(97) 2016-07-06

(97) 2021-08-18

(86) PCT/EP2014/063720

(86) 2014-06-27

(87) WO 2015/028172

(87) 2015-03-05

(30) 201361871352 P, 2013-08-29, US
201414308972, 2014-06-19, US

(72) LIN, Hua-Yang, TW

(73) Holy Stone Biotech Co., Ltd., Norwich, Norfolk NR5 8BF, GB

(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Glikozaminoglikano junginys, jo gamybos būdas ir panaudojimas
Apibrėžties punktai: 9, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, susidedantis iš konjugato, sudaryto iš glikozaminoglikano ir aktyvaus junginio, kur aktyvus junginys funkcinės grupės pagalba yra konjuguotas su glikozaminoglikano karboksirūgšties grupe arba jo druska tam, kad susiformuotų kovalentinė konjugacija, kur kovalentinė konjugacija yra tiesioginė konjugaciją panaudojant amidinę arba esterinę jungtį, ir kur aktyvus junginys yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš lenalidomido, gemcitabino ir COX-2 antagonisto, kur COX-2 antagonistas yra nimesulido arba celekoksibo hidrinimo produktas.

2. Junginys, susidedantis iš konjugato, sudaryto iš glikozaminoglikano ir aktyvaus junginio pagal 1 punktą, kur glikozaminoglikanas yra hialurono rūgštis.

3. Junginys, susidedantis iš konjugato, sudaryto iš glikozaminoglikano ir aktyvaus junginio pagal 2 punktą, kur hialurono rūgšties vidutinė molekulinė masė apima nuo 10 kDa iki 2000 kDa.

4. Junginys, susidedantis iš konjugato, sudaryto iš glikozaminoglikano ir aktyvaus junginio pagal vieną iš 1-3 punktų, skirtas panaudoti vėžio gydymui.

5. Junginys, susidedantis iš konjugato, sudaryto iš glikozaminoglikano ir aktyvaus junginio, skirtas panaudoti pagal 4 punktą, kur vėžys yra kepenų vėžys, kepenų ląstelių karcinoma, cholangiokarcinoma, cholangioląstelinė cistadenokarcinoma, gaubtinės žarnos vėžys, adenokarcinoma, limfoma ir plokščiųjų ląstelių karcinoma, krūties vėžys, latakų karcinomos, skilčių karcinomos, plaučių vėžys, nesmulkialąstelinė plaučių karcinoma, smulkialąstelinė plaučių karcinoma, kiaušidžių vėžys, prostatos vėžys, inkstų vėžys, inkstų ląstelių karcinoma, urotelio ląstelių karcinoma, daugybinė mieloma, mielodisplaziniai sindromai (MDS), Hodžkino limfoma, ne Hodžkino limfoma, lėtinė limfocitinė leukemija arba kasos karcinoma.

6. Farmacinė kompozicija, apimanti mažiausiai vieną konjugatą, sudarytą iš glikozaminoglikano ir aktyvaus junginio pagal vieną iš 1-3 punktų derinyje su mažiausiai viena pagalbine medžiaga ir (arba) skiedikliu.

7. Farmacinė kompozicija, apimanti mažiausiai vieną konjugatą, sudarytą iš glikozaminoglikano ir aktyvaus junginio pagal 6 punktą, kur kompozicija yra skirta panaudoti vėžio gydymui.

8. Farmacinė kompozicija, apimanti mažiausiai vieną konjugatą, sudarytą iš glikozaminoglikano ir aktyvaus junginio, skirtą panaudoti pagal 7 punktą, kur vėžys yra kepenų vėžys, kepenų ląstelių karcinoma, cholangiokarcinoma, cholangioląstelinė cistadenokarcinoma, gaubtinės žarnos vėžys, adenokarcinoma, limfoma ir plokščiųjų ląstelių karcinoma, krūties vėžys, latakų karcinomos, skilčių karcinomos, plaučių vėžys, nesmulkialąstelinė plaučių karcinoma, smulkialąstelinė plaučių karcinoma, kiaušidžių vėžys, prostatos vėžys,

inkstų vėžys, inkstų ląstelių karcinoma, urotelio ląstelių karcinoma, daugybinė mieloma, mielodisplaziniai sindromai (MDS), Hodžkino limfoma, ne Hodžkino limfoma, lėtinė limfocitinė leukemija arba kasos karcinoma.

9. Junginio, susidedančio iš konjugato, sudaryto iš glikozaminoglikano ir aktyvaus junginio, pagal 1 punktą, gamybos būdas, apimantis šias pakopas:
- glikozaminoglikano, pageidautina, hialurono rūgšties, vandeninio tirpalo su N-(3-dimetilamino propil)-N-etilkarbodiimido hidrochloridu ir N-hidroksisukcinimidu paruošimas;
- lenalidomido, gemcitabino arba COX-2 antagonisto organinio tirpalo paruošimas;
- abiejų tirpalų maišymas ir plakimas kambario temperatūroje trumpiausiai 10 valandų tam, kad būtų gautas sumaišytas tirpalas; ir
- sumaišyto tirpalo dializavimas kelias dienas.

---

(51) Int. Cl. ***A61L 29/08*** (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01)

(11) **3740256**

(13) T

(96) 18814486.9

(96) 2018-11-12

(97) 2020-11-25

(97) 2021-08-25

(86) PCT/EP2018/080963

(86) 2018-11-12

(87) WO 2019/137662

(87) 2019-07-18

(30) 102018100748, 2018-01-15, DE

(72) Rübben, Alexander, MC

(73) Rübben, Alexander, 98000 Monaco, MC

(74) Nelia JANIUŠINA, 40, UAB „Intels“, Naugarduko g. 32/2, LT-03225 Vilnius, LT

(54) Polisacharidinė danga
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Balioninio kateterio baliono padengimo būdas, kai baliono paviršius yra bent iš dalies sudrėkinamas pirmuoju tirpalu, kurio sudėtyje yra polisacharido, kur pirmuoju tirpalu sudrėkinta baliono paviršiaus dalis yra sudrėkinama bent vienu antruoju tirpalu, kurio sudėtyje yra aktyvusis agentas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad prieš bent dalinį baliono paviršiaus sudrėkinimą pirmuoju tirpalu, kurio sudėtyje yra polisacharido, baliono paviršius yra bent iš dalies sudrėkinamas pirminiu tirpalu, kurio sudėtyje yra aktyvusis agentas.

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad antruoju tirpalu, kurios sudėtyje yra aktyvusis agentas, sudrėkinta baliono paviršiaus dalis vėl sudrėkinama kitu skysčiu, kurio sudėtyje yra vandens ir (arba) bent vieno alkoholio.

3. Būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad skystyje, kurio sudėtyje yra vanduo ir (arba) bent vienas alkoholis, yra alkoholio ir/arba ketono.

4. Būdas pagal 2 arba 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad alkoholio ir (arba) ketono koncentracija skystyje svyruoja nuo 10 iki 70% (t/t), geriau nuo 30 iki 65% (t/t), dar geriau nuo 50 iki 60 % (t/t).

5. Būdas pagal 3 arba 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad skysčio sudėtyje yra etanolio, metanolio, acetono ir (arba) izopropanolio.

6. Būdas pagal bet kurį iš 1-5 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmojo ir (arba) antrojo tirpalo sudėtyje yra vienas arba daugiau alkoholių.

7. Būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmojo ir (arba) antrojo tirpalo sudėtyje yra etanolio, metanolio ir (arba) izopropanolio.

8. Būdas pagal bet kurį iš 1-7 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vidutinė polisacharido molinė masė yra nuo 10 000 iki 100 000 000 Da.

9. Būdas pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vidutinė polisacharido molinė masė yra nuo 20 000 iki 80 000 Da.

10. Būdas pagal bet kurį iš 1-9 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad polisacharidas yra tirpus vandenyje.

11. Būdas pagal bet kurį iš 1-10 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad polisacharidas yra dekstranas.

12. Būdas pagal bet kurį iš 1-11 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad naudojamas aktyvusis agentas yra hidrofobinis aktyvusis agentas, parinktas iš šios grupės: tretinoino, retųjų receptorių agonistų, elafino darinių, kortikosteroidų, steroidinių hormonų, paklitakselio, rapamicino, takrolimuzo, hidrofobinių baltymų ir (arba) ląstelių proliferaciją modifikuojančių medžiagų.

13. Balioninio kateterio balionas, kurio paviršius yra bent iš dalies padengtas danga, apimančia aktyvų agentą, gaunamą būdu pagal bet kurį iš 1-12 punktų.

14. Balioninis kateteris, turintis balioną pagal 13 punktą.

15. Balioninis kateteris pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad baliono paviršius yra padengtas polisacharidu, o aktyvusis agentas bent iš dalies apima polisacharidą.

---

(51) Int. Cl. ***A61N 1/08*** (2006.01)
A61N 1/36 (2006.01)
A61N 1/04 (2006.01)

(11) **3081256**

(13) T

(96) 14869518.2

(96) 2014-11-28

(97) 2016-10-19

(97) 2021-10-27

(86) PCT/ES2014/070878

(86) 2014-11-28

(87) WO 2015/086873

(87) 2015-06-18

(30) 201331817, 2013-12-12, ES

(72) RAMI MURILLO, Xavier, ES

(73) Indiba, S.A., 08192 Sant Quirze del Valles (Barcelona), ES

(74) Stanislava TELEIŠIENĖ, 31, UAB „Brainera“, Taikos 235-17, LT-05213 Vilnius, LT

(54) Elektroterapinis prietaisas
Apibrėžties punktai: 18, brėžiniai: 5.

(57) 1. Elektroterapijos prietaisas, kurį sudaro:
- daug aktyvių elektrodų;
- grįžtamasis elektrodas;
- daug įtampos generatorių, kurių kiekvienas prijungtas prie aktyvaus elektrodo;
minėtas prietaisas, kurį sudaro įtampos generatoriaus valdiklis, kuris turi priemonių stebėti ir (arba) keisti įtampą, tiekiamą kiekvienam iš aktyvių elektrodų nepriklausomai;
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įtampa bendruoju režimu esant bendrajai varžai sumažėja keičiant elektrodų srovės fazę arba keičiant bent vieno generatoriaus įtampą pakartotinai, kol kiekviename iš elektrodų gaunama reikiama srovė.

2. Prietaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įtampos generatoriaus valdiklis yra priemonė stebėti ir (arba) keisti įtampos, tiekiamos kiekvienam iš aktyvių elektrodų, fazę.

3. Prietaisas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įtampos generatoriaus valdiklis yra priemonė stebėti ir (arba) keisti įtampos, tiekiamos kiekvienam iš aktyvių elektrodų, dažnį.

4. Prietaisas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kiekvienu iš esančių aktyvių elektrodų teka iki 300 mA RMS srovė.

5. Prietaisas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kiekvieno iš įtampos generatorių išėjimo įtampa yra iki 70 V RMS.

6. Prietaisas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kiekvieno iš įtampos generatorių lizdų didžiausia elektros galia yra 50 W.

7. Prietaisas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įtampos generatorių skleidžiami signalai yra sinusoidiniai signalai, kurių harmoninė distorsija yra mažesnė nei 50 %.

8. Prietaisas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įtampos generatorių skleidžiamų signalų dažnis yra tarp 100 kHz ir 2 MHz.

9. Prietaisas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įtampos generatoriaus valdiklis turi mikrovaldiklį.

10. Prietaisas pagal bet kurį iš 1–8 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įtampos generatoriaus valdiklis turi mikroprocesorių.

11. Prietaisas pagal bet kurį iš 1–8 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įtampos generatoriaus valdiklis turi programuojamą loginę grandinę.

12. Prietaisas pagal bet kurį iš 1–8 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įtampos generatoriaus valdiklis yra analoginė grandinė.

13. Prietaisas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent vienas iš elektrodų įturi srovės keitiklį, kuris perjungia aktyvųjį elektrodą iš pirmosios padėties, prijungtos prie įtampos generatoriaus lizdo, į antrą padėtį, prijungtą prie grįžtamojo elektrodo.

14. Prietaisas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent vienas iš aktyviųjų elektrodų turi temperatūros daviklį.

15. Prietaisas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aktyvieji elektrodai turi prijungimo prie paciento priemones.

16. Prietaisas pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta prijungimo prie paciento priemonė yra klijai.

17. Prietaisas pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta prijungimo prie paciento priemonė yra prisiurbimas.

18. Prietaisas pagal bet kurį iš 1–17 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas prietaisas turi tik vieną grįžtamąjį elektrodą.

---

(51) Int. Cl. ***A61P 3/00*** (2006.01)
A61P 3/12 (2006.01)
C07K 14/575 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)

(11) **2968443**

(13) T

(96) 14763104.8

(96) 2014-03-17

(97) 2016-01-20

(97) 2021-09-29

(86) PCT/US2014/030352

(86) 2014-03-17

(87) WO 2014/145561

(87) 2014-09-18

(30) 201361800048 P, 2013-03-15, US
201361800284 P, 2013-03-15, US

(72) SMYTHE, Mark Leslie, AU
BOURNE, Gregory Thomas, AU
VINK, Simone, AU
FREDERICK, Brian T., US
MADALA, Praveen, AU
TOFTENG SHELTON, Anne Pernille, DK
FOG, Jacob Ulrik, DK

(73) Protagonist Therapeutics, Inc., Newark, CA 94560-1160, US

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

(54) Hepcidino analogai ir jų naudojimas
Apibrėžties punktai: 20, brėžiniai: 0.

(57) 1. Peptidas, turintis tokią struktūrinę formulę I
R^1-X-Y-R^2(I) (SEQ ID Nr. 12),
arba jo farmaciškai priimtina druska arba solvatas, kur:
R^1 yra vandenilis, C1-C6-alkilas, C6-C12-arilas, C6-C12-arilo C1-C6-alkilas, C1-C20-alkanoilas arba pGlu;
R^2 yra -NH_2 arba -OH;
X yra peptidų seka, turinti formulę (Ic)
X1-Thr-His-X4-X5-Cys-Ile-X8-Phe-X10 (Ic) (SEQ ID Nr. 3),
kur:
X1 yra Asp, Ida arba nėra;
X4 yra Phe arba Dpa;
X5 yra Pro;
X8 yra Ile, Lys, Glu, Phe, Gln arba Arg;
X10 yra Lys arba nėra
ir
Y nėra arba Y yra peptidų seka, kurios formulė (IIa)
Y1-Y2-Y3-Y4-Y5-Y6-Y7-Y8-Y9-Y10-Y11-Y12-Y13-Y14-Y15 (IIa) (SEQ ID Nr. 5),
kur:
Y1 yra Gly, Glu, Lys, Ser arba nėra
Y2 yra Pro, Ala, Cys, Gly arba nėra;
Y3 yra Arg, Lys, Ala arba nėra;
Y4 yra Ser, Ala arba nėra;
Y5 yra Lys, Arg arba nėra;
Y6 yra Gly, Ser, Lys, Ile, Arg, Ala, Pro, Val arba nėra;
Y7 yra Trp, Val arba nėra;
Y8 yra Val, Thr, Tyr, Ala, Glu, Lys, Asp arba nėra;
Y9 yra Cys, Tyr arba nėra;
Y10 yra Met, Lys, Arg, Tyr arba nėra;
Y11 yra Arg, Met, Cys, Lys arba nėra;
Y12 yra Arg, Lys, Ala arba nėra;
Y13 yra Arg, Cys, Lys, Val arba nėra;
Y14 yra Arg, Lys, Pro, Cys, Thr arba nėra ir
Y15 yra Thr, Arg arba nėra,
- kur (I) formulės peptidas apima dvi ar daugiau cisteino liekanų; pasirinktinai, kur peptidas yra konjuguotas su viena ar daugiau papildomų cheminių liekanų ir kur peptidas arba jo farmaciškai priimtina druska arba solvatas turi hepcidino aktyvumą.

2. Peptidas arba jo farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 1 punktą, kur peptidas apima dvi cisteino liekanas, sujungtas per disulfidinę jungtį.

3. Peptidas arba jo farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 1 punktą arba 2 punktą, kur R^1 yra vandenilis, izovalerijono rūgštis, izobutano rūgštis arba acetilas.

4. Peptidas arba jo farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal bet kurį iš 1–3 punktų, kur peptidas yra konjuguotas su viena ar daugiau papildomų cheminių liekanų, pasirinktinai, kur viena ar kelios papildomos cheminės liekanos yra lipofiliniai pakaitai ir (arba) polimerinės liekanos.

5. Peptidas arba jo farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal bet kurį iš 1–4 punktų, kur:
X yra peptidų seka, turinti formulę (Id)
X1-Thr-His-Phe-X5-Cys-Ile-X8-Phe-X10 (Id) (SEQ ID Nr. 4),
kur:
X1 yra Asp arba Ida;
X5 yra Pro;
X8 yra Ile, Lys arba Phe ir
X10 nėra.

6. Peptidas arba jo farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal bet kurį iš 1–5 punktų, kur:
Y yra peptidų seka, turinti formulę (IIg) Y1-Pro-Y3-Ser-Y5-Y6-Y7-Y8-Cys-Y10 (IIg) (SEQ ID Nr. 11),
kur:
Y1 yra Glu arba Lys;
Y3 yra Arg arba Lys;
Y5 yra Arg arba Lys;
Y6 yra Gly, Ser, Lys, Ile arba Arg;

Y7 yra Trp arba nėra;
Y8 yra Val arba nėra ir
Y10 yra Lys arba nėra.

7. Peptidas arba jo farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 1 punktą, kur:
X1 yra Asp arba IDA, X4 yra Phe arba X8 yra Lys.

8. Peptidas arba jo farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 1 punktą, kur:
X1 yra Asp arba IDA, X4 yra Phe arba X8 yra Lys.

9. Peptidas arba jo farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 1 punktą, kur peptidas apima seką, nurodytą bet kurioje iš SEQ ID Nr. 204–207, 210–226, 237, 241–255, 261–265, 270–276, 286, 288, 289, 369, 370 arba 372–375.

10. Peptidas arba jo farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 1 punktą, kur peptidas apima vieną iš šių sekų arba struktūrų:
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIIFGPRSKGWVCK-NH_2 (SEQ ID Nr. 38);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIIFGPRSKGWVCK-NH_2 (SEQ ID Nr. 128);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIIFGPRSKGWVCK-NH_2 (SEQ ID Nr. 164);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIIFGPRSKGWVCK-NH_2 (SEQ ID Nr. 165);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIIFGPRSKGWVCK-NH_2 (SEQ ID Nr. 168);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCI-K(PEG8)-FGPRSKGWVCK-NH_2 (SEQ ID Nr. 172);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIKF-K(PEG8)-PRSKGWVCK-NH_2 (SEQ ID Nr. 173);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIIFGPRSRGWVC-K(PEG8)-NH_2(SEQ ID Nr. 201);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIIFGPRSKGWVC-K(PEG4)-NH_2 (SEQ ID Nr. 202);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIIFGPRSKGWVC-K(PEG2)-NH_2 (SEQ ID Nr. 203);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCI-K(palmių)-FGPRSKGWVCK-NH_2 (SEQ ID Nr. 183);
izobutano rūgštis-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH_2 (SEQ ID Nr. 185);
cikloheksano rūgštis-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH_2 (SEQ ID Nr. 191);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIKF-K(palmių)-PRSKGWVCK-NH_2 (SEQ ID Nr. 217);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIKFGP-K(palmių)-SKGWVCK-NH_2 (SEQ ID Nr. 219);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIKFGPRS-K(palmių)-GWVCK-NH_2 (SEQ ID Nr. 220);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIKFGPRSKGWVC-K(palmių)-NH_2 (SEQ ID Nr. 221);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCI-K(PEG3-palmių)-FGPRSKGWVCK-NH_2 (SEQ ID Nr. 222);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIKF-K(PEG3-palmių)-PRSKGWVCK-NH_2 (SEQ ID Nr. 223);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIKFGP-K(PEG3-palmių)-SKGWVCK-NH_2 (SEQ ID Nr. 224);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIKFGPRS-K(PEG3-palmių)-GWVCK-NH_2 (SEQ ID Nr. 225);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIKFGPRSKGWVC-K(PEG3-palmių)-NH_2 (SEQ ID Nr. 226);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIKFGPRSKGWVC-K(PEG8)-NH_2 (SEQ ID Nr. 176);
izovalerijonų rūgšties-DTHFPCI-K(izoGlu-palmių)-FEPRSKGCK-NH_2 (SEQ ID Nr. 241);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIKF-K(izoGlu-palmių)-PRSKGCK-NH_2 (SEQ ID Nr. 242);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIKFEP-K(izoGlu-palmių)-SKGCK-NH_2 (SEQ ID Nr. 243);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIKFEPK(izoGlu-palmių)-SKGWECK-NH_2 (SEQ ID Nr. 265);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIKFEPRS-K(izoGlu-palmių)-GCK-NH_2 (SEQ ID Nr. 244);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIKFEPRSK-K(izoGlu-palmių)-CK-NH_2 (SEQ ID Nr. 245);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIKFEPRSKGCK-K(izoGlu-palmių)-NH_2 (SEQ ID Nr. 246);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCI-K(Dapa-palmių)-FEPRSKGCK-NH_2 (SEQ ID Nr. 248);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIKF-K(Dapa-palmių)-PRSKGCK-NH_2 (SEQ ID Nr. 249);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIKFEP-K(Dapa-palmių)-SKGCK-NH_2 (SEQ ID Nr. 250);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIKFEPRS-K(Dapa-palmių)-GCK-NH_2 (SEQ ID Nr. 251);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIKFEPRSK-K(Dapa-palmių)-CK-NH_2 (SEQ ID Nr. 252);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIKFEPRSKGC-K(Dapa-palmių)-K-NH_2 (SEQ ID Nr. 253);
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIKFEPRSKGCK-K(Dapa-palmių)-NH_2 (SEQ ID Nr. 254);
DTHFPCIIFGPRSKGWVCK;
DTHFPCIIFEPRSKGWVCK;
DTHFPCIIFGPRSKGW ACK;
DTHFPCIIFGPRSKGWVCKK;
DTHFPCIKFGPRSKGWVCK;
DTHFPCIKFGPRSKGWVCK;
DTHFPCIKFKPRSKGWVCK;
DTHFPCIIFGPRSRGWVCK;
DTHFPCIKFGPKSKGWVCK;
DTHFPCIKFEPRSKGCK;
DTHFPCIKFEPKSKGWECK;

DTHFPCIKFEPRSKKCK;
DTHFPCIKFEPRSKGCKK;
DTHFPCIKFKPRSKGCK arba
DTHFPCIKFEPKSKGCK.

11. Peptidas arba jo farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 1 punktą, kur peptidas apima vieną iš šių sekų:
DTHFPCIKFEPRSKGCK;
DTHFPCIKFKPRSKGCK arba
DTHFPCIKFGPRSKGWVCK.

12. Peptidas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas pagal 1 punktą, kur peptidas apima tokią struktūrą:
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCI-K(izoGlu-palmių)-FEPRSKGCK-NH_2(SEQ ID Nr. 241) ir kur tarp dviejų Cys liekanų yra disulfidinis ryšys.

13. Peptidas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas pagal 1 punktą, kur peptidas apima tokią struktūrą:
izovalerijonų rūgštis-DTHFPCIKF-K(izoGlu-palmių)-PRSKGCK-NH_2(SEQ ID Nr. 242) ir kur tarp dviejų Cys liekanų yra disulfidinis ryšys.

14. Peptidas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas pagal 1 punktą, kur peptidas apima tokią struktūrą:
cikloheksano rūgštis-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH_2(SEQ ID Nr. 191) ir kur tarp dviejų Cys liekanų yra disulfidinis ryšys.

15. Peptidas arba jo farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal 1 punktą, kur:
Y1 yra Gly, Glu, Ser arba nėra;
Y2 yra Pro, Cys arba nėra;
Y3 yra Arg, Lys, Ala arba nėra;
Y4 yra Ser, Ala arba nėra;
Y5 yra Lys, Arg arba nėra;
Y6 yra Gly arba nėra;
Y7 yra Trp, Val arba nėra;
Y8 yra Val, Thr, Ala, Glu, Lys, Asp arba nėra;
Y9 yra Cys arba nėra;
Y10 yra Lys arba nėra;
Y11 nėra;
Y12 nėra;
Y13 nėra;
Y14 nėra ir
Y15 nėra.

16. Farmacinė kompozicija, apimanti peptidą arba jo farmaciškai priimtiną druską arba solvatą pagal bet kurį iš 1–5 punktų ir farmaciškai priimtiną nešiklį arba pagalbinę medžiagą.

17. Feroportino surišimo arba feroportino internalizacijos ir skilimo skatinimo in vitro būdas, apimantis feroportino kontaktą su peptidu arba jo farmaciškai priimtina druska arba solvatu pagal bet kurį iš 1–15 punktų, arba kompozicija pagal 16 punktą.

18. Peptidas arba jo farmaciškai priimtina druska arba solvatas pagal bet kurį iš 1–15 punktų, arba kompozicija pagal 16 punktą, naudojami gydant geležies apykaitos ligą pacientui, kuriam to reikia, kur geležies apykaitos liga pasirinktinai parinkta iš hemochromatozės, paveldimos hemochromatozės, HFE mutacijos hemochromatozės, feroportino mutacijos hemochromatozės, transferino 2 receptoriaus mutacijos hemochromatozės, hemojuvelino mutacijos hemochromatozės, hepcidino mutacijos hemochromatozės, nepilnamečių hemochromatozės, naujagimių hemochromatozės, hepcidino trūkumo, geležies pertekliaus ligos, transfuzinės gležies pertekliaus, talasemijos, tarpinės talasemijos, alfa talasemijos, β-talasemijos, sideroblastinės anemijos, porfirijos, porphyria cutanea tarda, afrikietiško geležies pertekliaus, hiperferitinemijos, ceruloplazmino trūkumo, atransferinemijos, įgimtos diseritropoetinės anemijos, lėtinės ligos anemijos, uždegimo anemijos, infekcijos anemijos, hipochrominės mikrocitinės anemijos, geležies trūkumo anemijos, geležies refrakcinės geležies trūkumo anemijos, lėtinės inkstų ligos anemijos, atsparumo eritropoetinui, geležies trūkumo dėl nutukimo, kitų anemijų, gerybinių ar piktybinių navikų, gaminančių per daug hepcidino arba skatinančių jo perprodukciją, būklių, kai yra hepcidino perteklius, Friedreicho ataksijos, gracilo sindromo, Hallervorden-Spatz ligos, Wilsono ligos, plaučių hemosiderozės, kepenų karcinomos, vėžio, hepatito, kepenų cirozės, pikos, lėtinio inkstų nepakankamumo, atsparumo insulinui, diabeto,

aterosklerozės, neurodegeneracinių sutrikimų, išsėtinės sklerozės, Parkinsono ligos, Huntingtono ligos ir Alzheimerio ligos.

19. Peptidas arba jo farmaciškai priimtina druska arba solvatas, arba kompozicija, skirta naudoti pagal 18 punktą, kur geležies apykaitos liga yra geležies pertekliaus liga, pasirinktinai parinkta iš paveldimos hemochromatozės, geležies hemochromatozės, HFE mutacijos hemochromatozės, feroportino mutacijos hemochromatozės, transferino 2 receptoriaus mutacijos hemochromatozės, hemojuvelino mutacijos hemochromatozės, hepcidino mutacijos hemochromatozės, jaunatvinės hemochromatozės, naujagimių hemochromatozės, hepcidino trūkumo, geležies pertekliaus dėl perpylimo, talasemijos, talasemijos intermedijos, alfa talasemijos ir β-talasemijos.

20. Peptidas arba jo farmaciškai priimtina druska arba solvatas, arba kompozicija, skirta naudoti pagal 19 punktą, kur geležies apykaitos liga yra talasemija, pasirinktinai alfa talasemija arba β-talasemija.

---

(51) Int. Cl. ***A61P 31/18*** (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

(11) **3372281**

(13) T

(96) 18166621.5

(96) 2006-04-28

(97) 2018-09-12

(97) 2021-07-07

(30) 2005131161, 2005-04-28, JP
2005312076, 2005-10-27, JP

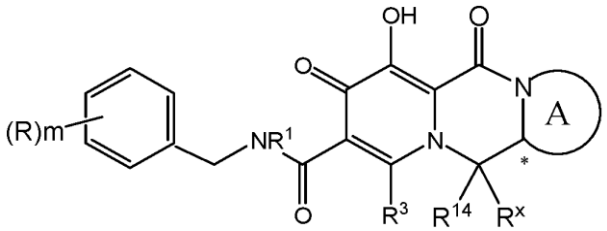
(72) Johns, Brian Alvin, US
Kawasuji, Takashi, JP
Taishi, Teruhiko, JP
Taoda, Yoshiyuki, JP

(73) VIIV Healthcare Company, Wilmington, DE 19808, US
Shionogi & Co., Ltd, Osaka 541-0045, JP

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

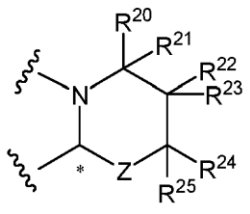
(54) Policiklinis karbamoilpiridono darinys, turintis ŽIV integrazės inhibitorinį aktyvumą
Apibrėžties punktai: 18, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, kurio formulė:



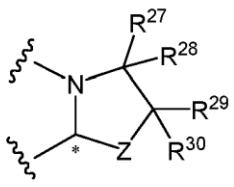
(I-1-1)

(kur,
A žiedas yra bet kuris iš šių:



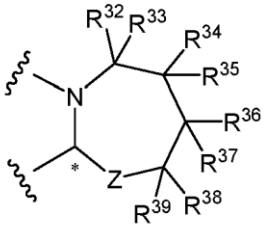
$Z = O$ arba NR^{26}

(A-1)



$Z = O$ arba NR^{31}

(A-2)



$Z = O$ arba NR^{40}

(A-3)

kur nuo R^{20} iki R^{40} kiekvienas nepriklausomai yra grupė, pasirinkta iš S2 pakaitinės grupės, arba bet kurios dvi grupės nuo R^{20} iki R^{40}, kurios jungiasi prie to paties anglies atomo, paėmus kartu su anglies atomu, gali

suformuoti pasirinktinai pakeistą karbociklą arba pasirinktinai pakeistą heterociklą, arba bet kokį derinį iš (R^{20} ir R^{22}), (R^{23} ir R^{24}), (R^{25} ir R^{26}), (R^{27} ir R^{29}), (R^{30} ir R^{31}), (R^{32} ir R^{34}), (R^{35} ir R^{36}), (R^{37} ir R^{38}) ir (R^{39} ir R^{40}), paėmus kartu su gretimu atomu, gali suformuoti pasirinktinai pakeistą karbociklą arba pasirinktinai pakeistą heterociklą;

pakaitinė grupė S2 yra vandenilis, pasirinktinai pakeistas C_1-C_{10} alkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkil C_1-C_{10} alkilas, pasirinktinai pakeistas C_2-C_8 alkenilas, pasirinktinai pakeistas C_1-C_{10} alkoksi, pasirinktinai pakeistas C_2-C_8alkeniloksi, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas aril C_1-C_{10} alkilas, pasirinktinai pakeistas ariloksi, pasirinktinai pakeistas heterociklas, pasirinktinai pakeistas heterociklo C_1-C_{10}alkilas, pasirinktinai pakeistas heterociklooksi, hidroksilas, pasirinktinai pakeistas aminas, pasirinktinai pakeistas C_1-C_{10} alkilkarbonilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilkarbonilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkil C_1-C_{10} alkilkarbonilas, pasirinktinai pakeistas C_1-C_{10} alkoksikarbonilas, pasirinktinai pakeistas arilkarbonilas, pasirinktinai pakeistas aril C_1-C_{10} alkilkarbonilas, pasirinktinai pakeistas ariloksikarbonilas, pasirinktinai pakeistas heterociklokarbonilas, pasirinktinai pakeistas heterociklo C_1-C_{10} alkilkarbonilas, pasirinktinai pakeistas heterociklooksikarbonilas, pasirinktinai pakeistas aminokarbonilas, pasirinktinai pakeista fosforo rūgšties liekana, arilas, pakeistas pasirinktinai pakeista fosforo rūgšties liekana, aralkilas, pakeistas pasirinktinai pakeista fosforo rūgšties liekana, hidroksilas, pakeistas pasirinktinai pakeista fosforo rūgšties liekana, aminas, pakeistas pasirinktinai pakeista fosforo rūgšties liekana, arba C_1-C_{10} alkilas, pakeistas pasirinktinai pakeista fosforo rūgšties liekana (C_1-C_{10} alkilas gali būti su įterpta heteroatomo(-ų) grupe(-ėmis), pasirinkta(-omis) iš CO, O, S, SO, SO_2, -N=, =N- ir NR^5 (R^5 yra nepriklausomai pasirinktas iš tos pačios pakaitų grupės kaip R^4, kur R^4 yra vandenilis, pasirinktinai pakeistas C_1-C_{10} alkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkil C_1-C_{10} alkilas, pasirinktinai pakeistas C_2 - C_8 alkenilas, pasirinktinai pakeistas C_1-C_{10} alkoksi, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas aril C_1-C_{10} alkilas, pasirinktinai pakeistas ariloksi, pasirinktinai pakeista heterociklinė grupė, pasirinktinai pakeistas heterociklo C_1-C_{10} alkilas, pasirinktinai pakeistas heterociklooksi, hidroksilas, pasirinktinai pakeistas aminas, pasirinktinai pakeista fosforo rūgšties liekana, arilas, pakeistas pasirinktinai pakeista fosforo rūgšties liekana, aralkilas, pakeistas pasirinktinai pakeista fosforo rūgšties liekana, hidroksilas, pakeistas pasirinktinai pakeista fosforo rūgšties liekana, aminas, pakeistas pasirinktinai pakeista fosforo rūgšties liekana, arba C_1-C_{10} alkilas, pakeistas pasirinktinai pakeista fosforo rūgšties liekana (C_1-C_{10} alkilas gali būti su įterpta heteroatomo grupe, pasirinkta iš CO, O, S, SO, SO_2, NR^a (R^a yra vandenilis arba C_1-C_{10} alkilas), -N= ir =N-), O arba CH_2;

asimetrinės anglies, pažymėtos *, stereochemija rodo R- arba S-konfigūraciją arba jų mišinį;

R^{14} ir R^X nepriklausomai yra vandenilis, pasirinktinai pakeistas C_1-C_{10} alkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkil C_1-C_{10} alkilas, pasirinktinai pakeistas C_2-C_8 alkenilas, pasirinktinai pakeistas C_1-C_{10} alkoksi, pasirinktinai pakeistas C_2-C_8 alkeniloksi, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas aril C_1-C_{10} alkilas, pasirinktinai pakeistas ariloksi, pasirinktinai pakeista heterociklinė grupė, pasirinktinai pakeistas heterociklo C_1-C_{10} alkilas, pasirinktinai pakeistas heterociklooksi, pasirinktinai pakeista fosforo rūgšties liekana, arilas, pakeistas pasirinktinai pakeista fosforo rūgšties liekana, aralkilas, pakeistas pasirinktinai pakeista fosforo rūgšties liekana, hidroksilas, pakeistas pasirinktinai pakeista fosforo rūgšties liekana, aminas, pakeistas pasirinktinai pakeista fosforo rūgšties liekana, arba C_1-C_{10} alkilas, pakeistas pasirinktinai pakeista fosforo rūgšties liekana (C_1-C_{10} alkilas gali būti su įterpta heteroatomo grupe, pasirinkta iš O, S, SO, SO_2, NR^5 (R^5 yra pasirinktas nepriklausomai iš tos pačios pakaitų grupės kaip R^4), -N= ir =N-), hidroksilas, pasirinktinai pakeistas aminas, pasirinktinai pakeistas C_1-C_{10}alkilkarbonilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilkarbonilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkil C_1-C_{10} alkilkarbonilas, pasirinktinai pakeistas C_1-C_{10} alkoksikarbonilas, pasirinktinai pakeistas arilkarbonilas, pasirinktinai pakeistas aril C_1-C_{10} alkilkarbonilas, pasirinktinai pakeistas ariloksikarbonilas, pasirinktinai pakeistas heterociklokarbonilas, pasirinktinai pakeistas heterociklo C_1-C_{10} alkilkarbonilas, pasirinktinai pakeistas heterociklooksikarbonilas arba pasirinktinai pakeistas aminokarbonilas;

R^3 yra vandenilis, halogenas, hidroksilas, pasirinktinai pakeistas C_1-C_{10} alkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas C_2-C_8 alkenilas, pasirinktinai pakeistas C_1-C_{10} alkoksi, pasirinktinai pakeistas C_2-C_8 alkeniloksi, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas ariloksi, pasirinktinai pakeista heterociklinė grupė, pasirinktinai pakeistas heterociklooksi arba pasirinktinai pakeistas aminas);

R^1 yra vandenilis arba C_1-C_{10} alkilas;

R yra nepriklausomai pasirinktas iš halogeno ir pakaitinės grupės S1;

pakaitinė grupė S1 yra pasirinktinai pakeista fosforo rūgšties liekana, arilas, pakeistas pasirinktinai pakeista fosforo rūgšties liekana, aralkilas, pakeistas pasirinktinai pakeista fosforo rūgšties liekana, hidroksilas, pakeistas pasirinktinai pakeista fosforo rūgšties liekana, aminas, pakeistas pasirinktinai pakeista fosforo rūgšties liekana, arba C_1-C_{10} alkilas, pakeistas pasirinktinai pakeista fosforo rūgšties liekana (kur C_1-C_{10} alkilas gali būti su įterpta heteroatomo(-ų) grupe(-ėmis), pasirinkta(-omis) iš CO, O, O, S, SO, SO_2, NR^a (R^a yra vandenilis arba C_1-$C1_0$ alkilas), -N= ir =N-), C_1-C_{10} alkoksi C_1-C_{10} alkilas, amino C_1-C_{10} alkilas, pasirinktinai pakeistas mono- arba di- C_1-C_{10} alkilas, halogenintas C_1-C_{10} alkilas, C_1-C_{10} alkoksi, karbamoilas, pasirinktinai pakeistas mono- arba di- C_1-C_{10} alkilas, pasirinktinai pakeistas C_1-C_{10} alkilsulfonilaminas, halogenintas C_1-C_{10} alkoksi, hidroksi C_1-C_{10} alkilas; ir

m yra sveikas skaičius nuo 0 iki 3;

arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, arba solvatas;

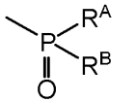
ir kur:

(a) grupė, kuri yra pasirinktinai pakeista (išskyrus pasirinktinai pakeistą amino grupę, pasirinktinai pakeistą karbamoilą arba pasirinktinai pakeistą fosforo rūgštį), yra grupė, kuri yra nepakeista arba pakeista bet kurioje padėtyje nuo 1 iki 4 pakaitų B, kurie yra tokie patys arba skirtingi, B yra pasirinktas iš hidroksilo, karboksilo, halogeno, halogen C_1-C_{10} alkilo, halogen C_1-C_{10} alkoksi, C_1-C_{10} alkilo, C_2-C_8 alkenilo, etinilo, C_3-C_8 cikloalkilo,

cikloalkenilo, C_1-C_{10} alkoksi C_2-C_8 alkeniloksi, C_1-C_{10} alkoksikarbonilo, nitro, nitrozo, pasirinktinai pakeisto amino, acilamino, aralkilamino, hidroksiamino, azido, arilo, aralkilo, ciano, izociano, izocianato, tiocianato, izotiocianato, merkapto, alkiltio, alkilsulfonilo, pasirinktinai pakeisto alkilsulfonilamino, pasirinktinai pakeisto karbamoilo, sulfamoilo, acilo, formiloksi, halogenformilo, oksalo, tioformilo, tiokarboksilo, ditiokarboksilo, tiokarbamoilo, sulfino, sulfo, sulfoamino, hidrazino, azido, ureido, amizino, guanidino, ftalimido, okso, fosforo rūgšties liekanos, C_1-C_{10} alkilo, kuris pakeistas fosforo rūgšties liekana, ir gali būti su įterpta heteroatomo(-ų) grupe(-ėmis), arilo, pakeisto fosforo rūgšties liekana, aralkilo, pakeisto fosforo rūgšties liekana, hidroksil C_1-C_{10} alkilo, karboksilo, halogeno, halogen C_1-C_{10} alkilo, halogen C_1-C_{10} alkoksi, C_1-C_{10} alkilo, C_1-C_{10} alkoksi, pasirinktinai pakeisto amino, okso ir fosforo rūgšties liekanos;

(b) "pasirinktinai pakeistas aminas" arba "pasirinktinai pakeistas karbamoilas" reiškia amino arba karbamoilo grupę, kuri yra nepakeista arba pakeista grupe, pasirinkta iš mono- arba di- C_1-C_{10} alkilo, C_1-C_{10} alkilkarbonilo, C_1-C_{10} alkilsulfonilo, pasirinktinai pakeisto C_1-C_{10} alkilo, karbamoilalkilo, mono- arba di- C_1-C_{10} alkilkarbamoilo, C_1-C_{10} alkilo, hidroksil C_1-C_{10} alkilo, heterociklo C_1-C_{10} alkilo, C_1-C_{10} alkoksikarbonil C_1-C_{10} alkilo, mono- arba di-C_1-C_{10} alkilamino C_1-C_{10} alkilo, C_1-C_{10} alkoksi C_1-C_{10} alkilo, acilo, C_1-C_{10} alkoksi C_1-C_{10} alkilkarbonilo, C_1-C_{10} alkilkarbamoil C_1-C_{10} alkilkarbonilo, C_1-C_{10} alkoksikarbonilacetilo, pasirinktinai pakeisto arilkarbonilo, pasirinktinai pakeisto aralkilo, hidroksilo, pasirinktinai pakeisto C_1-C_{10} alkilsulfonilo, C_1-C_{10} alkilo arba arilsulfonilo, pasirinktinai pakeisto halogenu, C_3-C_8 cikloalkilo, arilo, pasirinktinai pakeisto C_1-C_{10} alkilo, C_1-C_{10} alkilaminosulfonilo, C_1-C_{10} alkilaminokarbonilo, C_1-C_{10} alkoksikarbonilo, C_3-C_8 cikloalkilkarbonilo, pasirinktinai pakeisto sulfamoilo, C_1-C_{10} alkilkarbonilamino, heterociklo ir pasirinktinai pakeisto amino, ir kur, kalbant apie amino grupę „pasirinktinai pakeisto amino“, "pasirinktinai pakeisto karbamoilo" arba "pasirinktinai pakeisto karbamoilkarbonilo", du amino pakaitai kartu su gretimu N atomu gali suformuoti heterociklo žiedą, kurio sudėtyje yra N, kurio sudėtyje pasirinktinai yra S ir (arba) O, ir yra pasirinktinai pakaitas su okso arba hidroksilu; ir

(c) pasirinktinai pakeista fosforo rūgšties liekana yra grupė, kurios formulė: -$PO(OH)_2$, kur OH dalis ir (arba) OH grupės vandenilis yra pasirinktinai pakeistas fosforo rūgšties liekana, kurios formulė:



(P-1)

kur, R^A ir R^B kiekvienas nepriklausomai yra OR^C arba NR^DR^E (kur R^C, R^D ir R^E kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, pasirinktinai pakeistas C_1-C_{10} alkilas, pasirinktinai pakeistas C_3-C_8 cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeista heterociklinė grupė, arba R^D ir R^E, paėmus kartu su gretimu N atomu, gali suformuoti pasirinktinai pakeistą heterociklą, arba R^A ir R^B, paėmus kartu su gretimu P atomu, gali suformuoti pasirinktinai pakeistą heterociklą).

2. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, arba solvatas, kur R^{20}-R^{40} kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis arba pakeistas C_1-C_{10} alkilas, arba bet kurios dvi grupės iš R^{20}-R^{40}, kurios jungiasi prie to paties anglies atomo, paėmus kartu su anglies atomu, gali suformuoti pasirinktinai pakeistą 3-7-narį karbociklą arba pasirinktinai pakeistą 3-7-narį heterociklą, arba bet kokį derinį iš (R^{20} ir R^{22}), (R^{23} ir R^{24}), (R^{25} ir R^{26}), (R^{27} ir R^{29}), (R^{30} ir R^{31}), (R^{32} ir R^{34}), (R^{35} ir R^{36}), (R^{37} ir R^{38}) ir (R^{39} ir R^{40}), paėmus kartu su gretimu atomu, gali suformuoti pasirinktinai pakeistą 5-7-narį karbociklą arba pasirinktinai pakeistą 5-7-narį heterociklą.

3. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, arba solvatas, kur A žiedas yra žiedas, pavaizduotas (A-1); vienas iš R^{20}-R^{25} yra pasirinktinai pakeistas C_1-C_{10} alkilas, ir kiti yra vandeniliai.

4. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, arba solvatas, kur A žiedas yra žiedas, pavaizduotas (A-1); vienas iš (R^{20} ir R^{22}), (R^{23} ir R^{24}) ir (R^{25} ir R^{26}), paėmus kartu su gretimu atomu, gali suformuoti pasirinktinai pakeistą 5-7-narį karbociklą arba pasirinktinai pakeistą 5-7-narį heterociklą.

5. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, arba solvatas, kur A žiedas yra žiedas, pavaizduotas (A-1); Z=NR^{26}, ir R^{25} ir R^{26}, paėmus kartu su gretimu atomu gali suformuoti pasirinktinai pakeistą 5-7-narį karbociklą.

6. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, arba solvatas, kur A žiedas yra žiedas, pavaizduotas (A-2); vienas iš R^{27}-R^{30} yra pasirinktinai pakeistas C_1-C_{10}alkilas, ir kiti yra vandeniliai.

7. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, arba solvatas, kur A žiedas yra žiedas, pavaizduotas (A-2); vienas iš (R^{27} ir R^{29}) ir (R^{30} ir R^{31}), paėmus kartu su gretimu atomu, gali suformuoti pasirinktinai pakeistą 5-7-narį karbociklą arba pasirinktinai pakeistą 5-7-narį heterociklą.

8. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, arba solvatas, kur A žiedas yra žiedas, pavaizduotas (A-2); Z=NR^{31}, ir R^{30} ir R^{31}, paėmus kartu su gretimu atomu gali suformuoti pasirinktinai pakeistą 5-7-narį karbociklą.

9. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, arba solvatas, kur A žiedas yra žiedas, pavaizduotas (A-3); vienas iš R^{32}-R^{39} yra pasirinktinai pakeistas C_1-C_{10} alkilas, ir kiti yra vandeniliai.

10. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, arba solvatas, kur A žiedas yra žiedas, pavaizduotas (A-3); vienas iš (R^{32} ir R^{34}), (R^{35} ir R^{36}), (R^{37} ir R^{38}) ir (R^{39} ir R^{40}), paėmus kartu su gretimu atomu, gali suformuoti pasirinktinai pakeistą 5-7-narį karbociklą arba pasirinktinai pakeistą 5-7-narį heterociklą.

11. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, arba solvatas, kur A žiedas yra žiedas, pavaizduotas (A-3); Z=NR^{40}, ir R^{39} ir R^{40}, paėmus kartu su gretimu atomu, gali suformuoti pasirinktinai pakeistą 5-7-narį karbociklą.

12. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, arba solvatas, kur R^X yra vandenilis; R^{14} yra vandenilis arba pasirinktinai pakeistas C_1-C_{10} alkilas; R^3 yra vandenilis; m yra nuo 1 iki 3, ir mažiausiai vienas iš Rs yra halogenas.

13. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, arba solvatas, kur R^X yra vandenilis; R^{14} yra vandenilis; R^3 yra vandenilis; m yra 0, arba nuo 1 iki 3, ir mažiausiai vienas iš Rs yra halogenas; R^{20}-R^{40} kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, arba bet kurios dvi grupės iš R^{20}-R^{40}, kurios jungiasi prie to paties anglies atomo, paėmus kartu su anglies atomu, gali suformuoti 3-7-narį karbociklą.

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

15. Junginys, druska arba solvatas, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1-13 punktų, skirtas panaudoti žmogaus arba gyvūno kūno gydymo metode.

16. Junginys, druska arba solvatas, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1-13 punktų, skirtas panaudoti kaip priešvirusinis agentas.

17. Junginys, druska arba solvatas, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1-13 punktų, skirtas panaudoti kaip agentas prieš ŽIV.

18. Junginys, druska arba solvatas, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1-13 punktų, skirtas panaudoti bendrai gydyti nuo ŽIV kartu su papildomu terapiniu agentu, pasirinktu iš atvirkštinės transkriptazės inhibitorių ir proteazės inhibitorių.

---

(51) Int. Cl. ***A61P 35/00*** (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)
A61P 9/14 (2006.01)
C07K 16/22 (2006.01)

(11) **2714735**
(13) T
(96) 12792320.9
(96) 2012-06-01
(97) 2014-04-09
(97) 2021-07-21
(86) PCT/US2012/040545
(86) 2012-06-01
(87) WO 2012/167143
(87) 2012-12-06
(30) 201161493230 P, 2011-06-03, US
(72) BEDINGER, Daniel, US
KHAN, Shireen, S., US
MIRZA, Amer, US
NARASIMHA, Ajay, J., US
TAKEUCHI, Toshihiko, US

(73) XOMA Technology Ltd., Berkeley, CA 94710, US

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

(54) TGF beta specifiniai antikūnai
Apibrėžties punktai: 21, brėžiniai: 0.

(57) 1. Antikūnas, kuris suriša transformuojantį augimo faktorių beta (TGFβ)1, TGFβ2 ir TGFβ3, apimantis:
(a) sunkiosios grandinės CDR1 aminorūgščių seką, išdėstytą SEQ ID Nr. 19;
(b) sunkiosios grandinės CDR2 aminorūgščių seką, išdėstytą SEQ ID Nr. 20; ir
(c) sunkiosios grandinės CDR3 aminorūgščių seką, išdėstytą SEQ ID Nr. 21;
(d) lengvosios grandinės CDR1 aminorūgščių seką, išdėstytą SEQ ID Nr. 22;
(e) lengvosios grandinės CDR2 aminorūgščių seką, išdėstytą SEQ ID Nr. 23; ir
(f) lengvosios grandinės CDR3 aminorūgščių seką, išdėstytą SEQ ID Nr. 24;
kur antikūnas rišasi prie TGFβ1 ir TGFβ2 su didesniu gimiringumu, negu TGFβ3 ir suriša TGFβ1 ir TGFβ2 su Kd 10^{-9} M arba mažesniu, gimiringumu, kaip išmatuota paviršiaus plazmono rezonanso arba kinetinio išskyrimo metodu.

2. Antikūnas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, dar apimantis sunkios grandinės pastoviąją sritį, kur sunkios grandinės pastovioji sritis yra modifikuotas arba nemodifikuotas IgG, IgM, IgA, IgD, IgE arba jo fragmentas, arba jų deriniai.

3. Antikūnas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kuriame viena arba daugiau lengvosios grandinės karkaso aminorūgščių buvo pakeista atitinkama aminorūgštimi(s) iš kito žmogaus antikūno aminorūgščių sekos.

4. Antikūnas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur antikūnas turi sunkiosios grandinės kintamos srities aminorūgščių seką, išdėstytą SEQ ID Nr. 6 ir lengvosios grandinės kintamos srities aminorūgščių seką, išdėstytą SEQ ID Nr. 8.

5. Antikūnas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, papildomai apimantis žmogaus lengvosios grandinės pastoviąją sritį, prijungtą prie minėtos lengvosios grandinės kintamos srities.

6. Antikūnas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur antikūnas neutralizuoja TGFβ1 ir TGFβ2 aktyvumą didesniu mastu nei TGFβ3.

7. Izoliuota nukleorūgšties molekulė, apimanti nukleotidų seką, kuri koduoja antikūno sunkiąją grandinę ir nukleotidų seką, kuri koduoja antikūno lengvąją grandinę, kur ta pati nukleorūgšties molekulė koduoja sunkiąją grandinę ir lengvąją grandinę; arba
izoliuotos nukleorūgšties molekulės, apimančios nukleotidų seką, kuri koduoja antikūno sunkiąją grandinę ir nukleotidų seką, kuri koduoja antikūno lengvąją grandinę, kur skirtingos nukleorūgšties molekulės koduoja sunkiąją grandinę ir lengvąją grandinę;
kur antikūnas yra pagal bet kurį iš ankstesnių punktų.

8. Ekspresijos vektorius arba ekspresijos vektoriai, apimantys nukleorūgšties molekulę arba nukleorūgšties molekules pagal 7 punktą, kur nukleotidų seka, kuri koduoja sunkiąją grandinę ir nukleotidų seka, kuri koduoja lengvąją grandinę, yra kiekviena funkciškai sujungta su ekspresijos kontrolės seka.

9. Ląstelė šeimininkė, apimanti vektorių arba vektorius pagal 8 punktą arba nukleorūgšties molekulė arba nukleorūgšties molekulės pagal 7 punktą.

10. Ląstelė šeimininkė pagal 9 punktą, apimanti nukleorūgšties molekulę arba nukleorūgšties molekules, koduojančias sunkiosios grandinės ir lengvosios grandinės kintamą sritį, sunkiosios grandinės ir lengvosios grandinės nukleorūgštys yra ekspresuotos skirtingų nukleorūgščių arba tos pačios nukleorūgšties.

11. Ląstelės šeimininkės pagal 9 arba 10 punktą naudojimo būdas gaminti antikūnui, apimantis kultivavimą ląstelės šeimininkės pagal 9 arba 10 punktą, esant tinkamoms sąlygoms ir minėto antikūno išgavimą.

12. Sterili farmacinė kompozicija, apimanti antikūną pagal bet kurį iš 1-6 punktų ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

13. Antikūnas pagal bet kurį iš 1-6 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 12 punktą, skirti panaudoti vėžio arba fibrozės gydymo būde, kur būdas apima skyrimo pacientui, kuriam to reikia, terapiškai efektyvaus antikūno arba farmacinės kompozicijos kiekio pakopą.

14. Antikūnas pagal bet kurį iš 1-6 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 12 punktą, skirti panaudoti vėžio gydymo būde pacientui, kuriam to reikia.

15. Antikūnas arba farmacinė kompozicija, skirti panaudoti pagal 14 punktą, kur antikūnas arba kompozicija padidina natūralių žudikių (NK) ląstelių skaičių navike ir (arba) pagerina NK ląstelių citolitinį aktyvumą.

16. Antikūnas arba farmacinė kompozicija, skirti panaudoti pagal 14 punktą, kur antikūnas arba kompozicija sumažina reguliatorinių T ląstelių skaičių navike ir (arba) slopina reguliatorinę T ląstelių funkciją.

17. Antikūnas arba farmacinė kompozicija, skirti panaudoti pagal 14 punktą, kur antikūnas arba kompozicija padidina citotoksinių T ląstelių (CTLs) skaičių navike ir (arba) sustiprina CTL funkciją.

18. Antikūnas arba farmacinė kompozicija, skirti panaudoti pagal 14 punktą, kur antikūnas padidina mieloidinių supresorinių ląstelių skaičių (MDSC) navike ir (arba) slopina MDSC funkciją.

19. Antikūnas arba farmacinė kompozicija, skirti panaudoti pagal 14 punktą, kur antikūnas sumažina dendritinių ląstelių (DC) skaičių navike ir (arba) slopina dendritinių ląstelių tolerogeninę funkciją.

20. Antikūnas arba farmacinė kompozicija, skirti panaudoti pagal bet kurį iš 14 – 19 punktų, kur vėžys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš plaučių vėžio, prostatos vėžio, krūties vėžio, hepatoceliulinio vėžio, stemplės vėžio, storosios žarnos vėžio, kasos vėžio, šlapimo pūslės vėžio, inkstų vėžio, kiaušidžių vėžio, skrandžio vėžio, fibrozinio vėžio, gliomos ir melanomos.

21. Antikūnas pagal bet kurį iš 1-6 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 12 punktą, skirti panaudoti fibrozės gydymo būde pacientui, kuriam to reikia.

---

(51) Int. Cl. ***B01F 7/00*** (2006.01)
B01F 3/00 (2006.01)
B01F 7/02 (2006.01)
B01F 7/04 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)

(11) **3131667**

(13) T

(96) 14889332.4

(96) 2014-04-18

(97) 2017-02-22

(97) 2021-09-01

(86) PCT/US2014/034601

(86) 2014-04-18

(87) WO 2015/160358

(87) 2015-10-22

(72) BROUGH, Chris, US

(73) Dispersol Technologies, LLC, Georgetown, TX 78626, US

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

(54) Kelių sukimosi greičių būdas ir maišytuvas termokinetiškai išlydytos mišriosios partijos šilumai jautrioms dalims išlaikyti
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 22.

(57) 1. Mišinio iš vieno ar dviejų ingredientų maišymo būdas, kur ingredientai apima termolabilius komponentus, kur gautas mišinys yra amorfinis arba heterogeniškai homogeninis, apimantis ingredientų maišymą termokinetinio maišymo kameroje (MC), kur pirmąjį laiko tarpą, kol bus pasiektas nustatytas parametras, termokinetinio maišymo velenas (2, 23) naudojamas pirmuoju sukimosi greičiu, po to antrąjį laiko tarpą velenas naudojamas antruoju sukimosi greičiu, kur tarp pirmojo ir antrojo laiko tarpo maišymo procesas yra nenutrūkstamas,
kur termolabilūs komponentai apima vieną ar daugiau veikliųjų farmacinių ingredientų ir (arba) vieną ar daugiau polimerinių farmaciniu požiūriu priimtinų pagalbinių medžiagų, bei
kur pirmojo laiko tarpo pabaiga yra momentas prieš tai, kai maišymo kameroje (MC) pasiekiama bet kurio ingredientų komponento šlyjamojo virsmo ar lydymosi temperatūra, arba
kur pirmojo laiko tarpo pabaiga yra nustatytas laiko tarpas ir termokinetinis maišytuvas automatiškai perjungia antrąjį sukimosi greitį pirmojo laiko tarpo pabaigoje, arba
kur pirmojo laiko tarpo pabaiga yra momentas prieš tai, kai maišymo kameroje (MC) pasiekiama bet kurio veikliojo farmacinio ingrediento šlyjamojo virsmo ar lydymosi temperatūra, arba
kur pirmojo laiko tarpo pabaiga yra momentas prieš tai, kai maišymo kameroje (MC) pasiekiama bet kurios farmaciniu požiūriu priimtinos pagalbinės medžiagos šlyjamojo virsmo ar lydymosi temperatūra,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad antrasis sukimosi greitis yra didesnis už pirmąjį.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur ingredientai apima bent vieną šilumai jautrų polimerą.

3. Būdas pagal 1 punktą, kur antrasis laiko tarpas yra penkiais ar daugiau procentų ilgesnis arba 10 ar daugiau procentų ilgesnis už pirmąjį laiko tarpą.

4. Būdas pagal 1 punktą, kur antrojo laiko tarpo pabaigoje pasiekus nustatytą parametrą, veleno sukimosi greitis perjungiamas iš antrojo į trečiąjį iki trečiojo laiko tarpo pabaigos, kur maišymo procesas tarp antrojo ir trečiojo laiko tarpo yra nenutrūkstamas.

5. Būdas pagal 1 punktą, kur antrasis laiko tarpas baigiasi prieš prasidedant veikliojo farmacinio ingrediento šiluminiam irimui, tiksliau – kur antrojo laiko tarpo pabaigoje veiklusis farmacinis ingredientas ir farmaciniu požiūriu priimtina pagalbinė medžiaga yra amorfinė.

6. Būdas pagal 1 punktą, kur pirmasis sukimosi greitis didesnis nei 1000 sūkių per minutę. o antrasis sukimosi greitis yra 200–400, 200–1000 arba 200–2500 sūkių per minutę didesnis už pirmąją sukimosi greitį.

7. Būdas pagal 1 punktą, kur termolabilūs komponentai apima bent vieną veikliąjį farmacinį ingredientą ir bent vieną polimerinę farmaciniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą bei kur pirmasis laiko tarpas yra monetas prieš tai, kai maišymo kameroje (MC) pasiekiama bet kurio veikliojo farmacinio ingrediento arba polimerinės farmaciniu požiūriu priimtinos pagalbinės medžiagos šlyjamojo virsmo ar lydymosi temperatūra.

8. Būdas pagal 7 punktą, kur veiklusis farmacinis ingredientas parinktas iš grupės, apimančios antibiotikus, analgetikus, vakcinas, antikonvulsantus, antidiabetines medžiagas, priešgrybelines medžiagas, antineoplastines medžiagas, Parkinsono ligos gydymo medžiagas, antireumatines medžiagas, apetito supresantus, biologinio atsako modifikatorius, širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančias medžiagas, centrinės nervų sistemos stimuliatorius, kontraceptines medžiagas, mitybos priedus, vitaminus, mineralus, lipidus, sacharidus, metalus, aminorūgštis (ir jų pirmtakus), nukleorūgštis ir jų pirmtakus, kontrastines medžiagas, diagnostines medžiagas, dopamino receptorių agonistus, erekcijos disfunkcijos gydymo medžiagas, vaisingumą veikiančias medžiagas, skrandį ir žarnas veikiančias medžiagas, hormonus, imunomoduliatorius, antihiperkalcemines medžiagas, putliųjų ląstelių stabilizatorius, raumenų relaksantus, maistines medžiagas, akių gydymo medžiagas, osteoporozės gydymo medžiagas, psichoterapines medžiagas, parasimpatomimetikus, parasimpatolitikus, kvėpavimo sistemą veikiančias medžiagas, sedatyvines–hipnotines medžiagas, odą ir gleivinę veikiančias medžiagas, mesti rūkyti padedančias medžiagas, steroidus, simpatolitikus, šlapimtakius veikiančias medžiagas, gimdos relaksantus, makšties gydymo medžiagas, kraujagysles plečiančias medžiagas, kraujospūdį mažinančias medžiagas, skydliaukės sekrecijos didinimo medžiagas, skydliaukės sekrecijos mažinimo medžiagas, antiastmatikus bei galvos svaigimą mažinančias medžiagas.

9. Termokinetinis maišytuvas farmaciniam mišiniui su šilumai jautriu ingredientu gaminti, apimantis:
(a) iš esmės cilindrinę kamerą (MC);
(b) veleną (23, 24), besitęsiantį per maišymo kameros (MC) centrinę ašį;
(c) elektrinį variklį (15), prijungtą prie veleno ir naudojamą velenui (23, 24) sukti;
(d) vieną ar daugiau iškyšų (25), besitęsiančių nuo veleno ir statmenų veleno (23, 24) išilginei ašiai;
(e) vieną ar daugiau šilumos jutiklių (20), pritaisytų prie maišymo kameros (MC) sienelės ir naudojamų bent dalies maišymo kameros (MC) vidaus šilumai arba temperatūrai matuoti;
(f) kintamojo dažnio įtaisą, prijungtą prie variklio (15);
(g) dureles (6), įtaisytas maišymo kameros (MC) sienelėje, kurios atidaromos maišymo kameros (MC) turiniui išleisti iš maišymo kameros (MC) proceso metu; ir
(h) elektroninį valdiklį, palaikantį ryšį su temperatūros jutikliais, durelėmis (6) bei kintamojo dažnio įtaisu;
kur elektroninis valdiklis apima vartotojo įvesties įtaisą, laikmatį, elektroninį atminties įrenginį vartotojo įvedamiems dviejų ar daugiau etapų kinetinio maišymo proceso parametrams priimti, ir ekraną;
kur nustatyti dviejų ar daugiau etapų proceso parametrai išsaugomi atminties įrenginyje ir rodomi ekrane bei kur vykdomo proceso etapo metu pasiekus vieną iš nustatytų parametrų, elektroninis valdiklis automatiškai pereina prie kito vykdomo proceso etapo ir kur nustatyti parametrai parinkti iš grupės, apimančios temperatūrą, veleno sukimosi greitį, elektrinio variklio vardinę srovę esant visai apkrovai, etapo trukmę ir bet kokį jų derinį,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėto vėlesnio etapo metu naudojamas didesnis maišymo greitis, nei ankstesniame etape.

10. Termokinetinis maišytuvas pagal 9 punktą, kur bent vienas iš temperatūros jutiklių (20) aptinka infraraudonąją spinduliuotę ir kur išmatuotoji spinduliuotė pateikiama ekrane kaip temperatūra.

11. Termokinetinis maišytuvas pagal 9 punktą, kur maišymo kameros (MC) vidus išklotas vidinio pamušalo elementais.

12. Termokinetinis maišytuvas pagal 9 punktą, kur išvesties ekrane rodoma kameros temperatūra, variklio sūkių per minutę skaičius, variklio vardinė srovė esant visai apkrovai, praėjęs ciklo laikas ar bet koks minėtų parametrų derinys.

13. Termokinetinis maišytuvas pagal 9 punktą, kur viena ar daugiau iškyšų (25), besitęsiančių nuo veleno (23, 24), apima pagrindinę ir galinę dalį, kur galinė dalis nuimama nuo pagrindinės dalies bei pagrindinė dalis nuimama nuo veleno (23, 24), arba kur viena ar daugiau iškyšų (25), besitęsiančių nuo veleno (23, 24), apima vieną ar daugiau paviršinių dalių, kurių plotis ne mažesnis kaip 1,91 cm (0,75 colio), o kampas nuo veleno ašies plokštumos – 15–80 laipsnių, arba kur viena ar daugiau iškyšų (25), besitęsiančių nuo veleno (23, 24), paverčia iškyšoms (25) perduodamą veleno sukimosi energiją šilumine energija dalelėse (26), susiduriančiose su iškyšomis (25).

---

(51) Int. Cl. ***B06B 1/06*** (2006.01)
G10K 11/02 (2006.01)

(11) **3544745**

(13) T

(96) 17840488.5

(96) 2017-11-22

(97) 2019-10-02

(97) 2021-11-03

(86) PCT/IB2017/001548

(86) 2017-11-22

(87) WO 2018/096397

(87) 2018-05-31

(30) 201662425544 P, 2016-11-22, US

(72) ANGELSEN, Bjorn A. J., NO
MYHRE, Ola Finneng, NO

(73) Surf Technology AS, 7491 Trondheim, NO

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

(54) Daugiajuostis ultragarso keitiklis
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 6.

(57) 1. Akustinio keitiklio matricos zondas, skirtas akustinėms bangoms perduoti iš zondo priekinio spinduliuotės paviršiaus (302) į krūvio medžiagą (301), kai minėtos bangos gali būti perduodamos atskiru aukštu dažniu (HF) ir viena ar daugiau žemo dažnio (LF1, ..., LF*n*, ..., LF*N*) juosta, kurių centrinis dažnis mažėja, kai $N \geq 1$, ir kur
kiekviena iš minėtų aukštų ir žemų dažnių juostų sukuriama atskiromis aukštų ir žemų dažnių matricomis (303, 309, 315), sudėtomis kartu su akustiniais derinamaisiais sluoksniais pagal storį į daugiasluoksnę struktūrą, kurios priekyje yra aukštų dažnių matrica, o paskui ją atgal eina žemų dažnių matricos žemėjančio dažnio LF1, ...,LF*n*,..., LF*N* eilės tvarka ir kur
- minėtų aukštų ir žemų dažnių juostų spinduliuotės paviršiai turi bendrą zondo spinduliuotės paviršiaus plotą, kuriame vienos ar daugiau dažnių juostų spinduliuotės paviršiai gali išeiti už bent vienos kitos dažnių juostos spinduliuotės paviršių ir kur
- bent jau minėtoje bendroje zonoje elektroakustinė struktūra bent vienai žemesnio dažnio juostai LF*n*, $n = 1,...,N$ apima pjezoelektrinę matricą (311), skirtą elektroakustiniam perdavimui LF*n* juostoje, ir akustinės izoliacijos sekciją (310) prie jos priekinės dalies, kurioje
- minėta akustinės izoliacijos sekcija užtikrina keitiklių masyvo skleidžiamų bangų izoliavimą atgal į priekį artimiausioje aukštesniųjų dažnių juostoje ir kartu su prieš izoliacijos sekciją esančiais zondo struktūros sluoksniais atlieka LF*n* pjezoelektrinio sluoksnio akustinio suderinimo su krūvio medžiaga funkciją ir kur
- ši akustinės izoliacijos sekcija apima priekinę dalį, sudarytą iš sekos $L \geq 3$ suderinamųjų sluoksnių, su besikeičiančiomis mažesnėmis ir didesnėmis būdingosiomis varžomis palyginti su artimiausio gale esančio pjezosluoksnio būdingąja varža, kur minėtos priekinės dalies priekinis sluoksnis yra vienas iš i) mažos būdingosios varžos sluoksnio ir ii) didelės būdingosios varžos sluoksnio, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
- bent vienas iš minėtų priekinės dalies mažesnės būdingosios varžos sluoksnių yra pagamintas iš homogeninės medžiagos, kurios būdingoji varža $< 4 \times 10^6$ Ns/m^3 (reiliai), pavyzdžiui, polimero arba homogeninio polimerų mišinio,
- akustinio keitiklio matricos zondas taip pat apima išorinį aušintuvą (604) ir
- bent vienas iš minėtų aukštesnės būdingosios varžos sluoksnių (602) yra pagamintas iš medžiagos, pasižyminčios dideliu šilumos laidumu, ir termiškai sujungtas su išoriniu aušintuvu, kad būtų galima aušinti keitiklio matricos struktūrą.

2. Akustinio keitiklio matricos zondas pagal 1 punktą, kur
- kiekvieną žemesnio dažnio matricą sudaro elektroakustinė struktūra, sudaryta iš pjezoelektrinio sluoksnio (311, 317), skirto elektroakustiniam perdavimui, ir akustinės izoliacijos sekcija (310, 316) prie jos priekinės dalies, kur

- ši akustinės izoliacijos sekcija užtikrina keitiklio matricos skleidžiamų bangų izoliavimą atgal į priekį artimiausioje aukštesniųjų dažnių juostoje ir kartu su prieš izoliacijos sekciją esančiais zondo struktūros sluoksniais atlieka pjezoelektrinio sluoksnio akustinio suderinimo su krūvio medžiaga funkciją, ir kur
- bent vieną akustinės izoliacijos sekciją sudaro vienas iš $L = 1$ ir $L = 2$ suderinamųjų sluoksnių su besikeičiančiomis mažesnėmis ir didesnėmis būdingosiomis varžomis, palyginti su arčiausiai galinės dalies esančio pjezosluoksnio būdingąja varža, o minėtos priekinės dalies priekinis sluoksnis yra vienas iš i) mažesnės būdingosios varžos sluoksnio ir ii) didesnės būdingosios varžos sluoksnio.

3. Akustinio keitiklio matricos zondas pagal vieną iš 1 ir 2 punktų, kur abiejų priekinės dalies priekinių suderinamųjų sluoksnių storiai yra artimi $\lambda_x/4$, kur λ_x yra bangos ilgis minėtame suderinamajame sluoksnyje, kai matricos dažnis yra kitame aukštesniame dažnių ruože, esančiame priekyje nuo minėtos izoliacijos sekcijos (310).

4. Akustinio keitiklio matricos zondas pagal vieną iš 1 ir 2 punktų, kur dviejų priekinės dalies priekinių suderinamųjų sluoksnių storiai ir būdingosios varžos reguliuojami taip, kad pageidaujamas atgalinio atspindžio koeficiento į minėtą izoliacijos sekciją (310) dažnių juostos dažnio pokytis būtų toks, kokio pageidaujama, kai matricos dažnių juosta yra kitame aukštesniame dažnių ruože, esančiame priešais minėtą izoliacijos sekciją.

5. Akustinio keitiklio matricos zondas pagal vieną iš 1 ir 2 punktų, kur izoliacijos sekcijos (310) priekinės dalies dviejų priekinių derančių sluoksnių storiai ir būdingos varžos parenkami taip, kad šie sluoksniai kartu su kitais sluoksniais priekyje apimtų elastingos masės rezonansą artimiausioje pjezosluoksnio dažnių juostoje į minėtos izoliacijos sekcijos galą.

6. Akustinio keitiklio matricos zondas pagal 1 punktą, kur trečiojo ir aukštesnių sluoksnių nuo izoliacijos sekcijos (310) priekio, storiai ir būdingosios varžos parenkami taip, kad šie sluoksniai kartu su kitais priekyje esančiais sluoksniais sudarytų elastingos masės rezonansą artimiausio pjezosluoksnio, esančio minėtos izoliacijos sekcijos gale, dažnių juostoje.

7. Akustinio keitiklio matricos zondas pagal 1 ir 2 punktus, kur bent vienas iš minėtų izoliavimo sekcijos (310) aukštesnės būdingosios varžos sluoksnių yra pagamintas kaip kompozitas iš medžiagos, turinčios aukštą ir žemą būdingąją varžą, kad būtų sumažintos šoninės modos konstrukcijoje, o žema arba aukšta būdingoji varža apibrėžiama atsižvelgiant į artimiausios pjezosluoksnių matricos, esančios minėtos izoliavimo sekcijos gale, būdingąją varžą.

8. Akustinio keitiklio matricos zondas pagal 1 punktą, kur aukštų dažnių juostos matrica apima pjezoelektrinę matricą.

9. Akustinio keitiklio matricos zondas pagal 1 punktą, kur aukštų dažnių juostos matrica apima viena iš cmut ir pmut matricų.

10. Akustinio keitiklio matricos zondas pagal 1 ir 2 punktus, kur bent vienas iš minėtų aukštesnės būdingosios varžos sluoksnių yra pagamintas iš substrato su integruotomis elektroninėmis grandinėmis, kurios jungiasi su bent vienos iš aukšto ir žemesnio dažnio matricos elementais.

---

(51) Int. Cl. ***B21D 51/44*** (2006.01)
(11) **2825334**
(13) T
(96) 12713762.8
(96) 2012-04-16
(97) 2015-01-21
(97) 2021-09-08
(86) PCT/EP2012/056891
(86) 2012-04-16
(87) WO 2012/143322
(87) 2012-10-26
(30) 11163300, 2011-04-20, EP
201106678, 2011-04-20, GB
11163301, 2011-04-20, EP
201116784, 2011-09-29, GB
(72) DUNWOODY, Paul, Robert, GB
(73) Crown Packaging Technology, Inc., Alsip, IL 60803-2599, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Profilio metaliniame žiede formavimo būdas
Apibrėžties punktai: 5, brėžiniai: 8.

(57) 1. Metalinio žiedo (1) profilio formavimo būdas, skirtas naudoti dviejų dalių metaliniame uždarymo mechanizme, apimančiame žiedą (1) ir nepriklausomai suformuotą metalinę plokštę (40), kur būdas apima:
žiedo (1) slinkimą per cilindrinį stūmimo įrankį (10), cilindrinis stūmimo įrankis (10) apimantis atbrailą (12), prie kurios priglunda vienas žiedo galas, ir daugybę iškyšų (14), atitinkančių formuojamų ąselių pozicijas, kur kiekviena iš daugybės iškyšų yra suformuota taip, kad atitinkamos ąselės šonas sudarytų kampą, atitinkantį stiklainio, ant kurio turi būti uždėtas metalinis uždarymo įtaisas, sriegį;
žiedo (1) antrojo galo įstūmimas į formavimo įrankį (30), kad būtų suformuotas profilis, antrajame žiedo gale apimantis ąselių dalis ir išlenktas dalis, kur kiekviena iš ąselių dalių yra bent iš dalies suformuota vienu iš daugybės iškyšų (14),
kur formavimo įrankis (30) apima vieną dalį, kurios profilis atitinkantis išlenkimo ir ąselių dalių formą, ir atskira cilindro formos vidinė dalis, ribojanti ąselių judėjimą į vidų ir kontroliuojanti atstumą tarp priešingų ąselių, kur profilis, atitinkantis išlenkimo ir ąselių dalių formą, apima:
išlenkimo profilį, atitinkantį išlenkimo formą, suformuotą taip, kad antrasis žiedo galas būtų išlenktas į vidų ir suformuotų susisukimo dalis,
daugybę ąseles formuojančių profilių, kur kiekvienas ąseles formuojantis profilis yra pritaikytas lenkti antrąjį žiedo galą į vidų, kad bent iš dalies suformuotų atitinkamą vieną iš daugybės ąselių dalių.

2. Būdas pagal 1 punktą ir apimantis pirminio išlenkimo ant antrojo žiedo galo formavimą prieš profilio formavimo etapą apimantį išlenkimo ir ąselių dalis.

3. Cilindrinis stūmimo įrankis (10), naudojamas taikant šį būdą pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t į tuo, kad stūmimo įrankis apima:
iškyšą (12), į kurią remiasi vienas žiedo galas; ir
daugybė išsikišimų (14), atitinkančių antrajame žiedo gale formuojamų ąselių pozicijas, kur kiekvienas iš daugybės išsikišimų yra suformuotas taip, kad atitinkamos ąselės dalies šonas sudarytų kampą, atitinkantį stiklainio, ant kurio turi būti uždėtas metalinis uždarymo įtaisas, sriegį.

4. Stūmimo įrankis pagal 3 punktą, stūmimo įrankio galas suskirstytas į segmentus ir kuris taip pat apima plokštelę (18) su išpjovomis, atitinkančiomis kiekvieną segmentą, per kurią stūmimo įrankis judinamas, kai žiedas gali būti įstumiamas į vietą ant plokštelės, o stūmimo įrankis judinamas taip, kad pakeltų žiedą, įstumtų žiedą į vietą prie iškyšos ir stumtų žiedą į ^{4} formavimo įrankį, kad būtų suformuotas profilis, prieš stūmimo įrankiui judant atgal per plokštelę, kad žiedas būtų nuimtas nuo stūmimo įrankio.

5. Stūmimo įrankis pagal 3 punktą, kuri stūmimo įrankio vidinė cilindrinė dalis atskirta nuo išorinės dalies, ant kurios yra minėtoji ąselė, kad ąselė galėtų slinkti išilgai cilindrinės dalies ir nuimti žiedą nuo stūmimo įrankio.

---

(51) Int. Cl. ***B23K 26/06*** (2014.01)
B23K 26/067 (2006.01)
B23K 26/352 (2014.01)

(11) **3466598**

(13) T

(96) 18193961.2

(96) 2018-09-12

(97) 2019-04-10

(97) 2021-07-28

(30) 102017216406, 2017-09-15, DE

(72) Alamri, Sabri, DE
El-Khoury, Mikhael, DE
Kunze, Tim, DE
Lasagni, Andrés Fabiàn, DE

(73) FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT zur Förderung der angewandten Forschung e.V., 80686 München, DE
Technische Universität Dresden, 01069 Dresden, DE

(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Lazerinis optinis įtaisas, skirtas apdorojimui, paremtam lazerio interferencija, ypač skirtas paviršiaus struktūros formavimui lazeriu
Apibrėžties punktai: 5, brėžiniai: 4.

(57) 1. Lazerinė optinė sistema, skirta paviršiaus struktūros formavimui lazeriu arba lazeriniam apdorojimui, paremtam lazerio interferencija, kuriuo atliekama lokaliai apibrėžta pagrindo (S) paviršiaus modifikacija, apimanti lazerio spindulio šaltinį (1), kuriame lazerio spindulys (A), skleidžiamas lazerio šaltinio (1), dalijamas bent vienu spindulio skirstytuvu (BS1) bent į du dalinius spindulius (B1, B2), ir daliniai spinduliai (B1, B2) nukreipiami į šviesą atspindinčius elementus (M1, M2) ir bent į vieną papildomą šviesos skirstytuvą (BS2)

taip, kad bent du daliniai spinduliai (C ir D), interferuojantys tarpusavyje, kristų ant apdorojamo pagrindo (S) paviršiaus ir (arba) antrojo spindulio (7) kelio,
b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
bent vienas spindulio skirstytuvas (BS1, BS2) arba bent vienas atspindintis elementas (M1, M2) gali būti pasukamas arba yra pasukamas apie ašį, orientuotą statmenai dalinio spindulio (B1, B2) ašiai, kampu θ, lygiu 45°, kuriuo spindulių skirstytuvai (BS1, BS2) ir atspindintys elementai (M1, M2) yra orientuoti į konkrečią lazerio spindulio (A) arba konkretaus dalinio spindulio (B1, B2) optinę ašį, kad tarp interferuojančių dalinių spindulių (C, D) būtų pasiekiamas fazių skirtumas, ir daliniai spinduliai (B1, B2) interferuoja, pradedant nuo spindulio skirstytuvo (BS2), kuris yra paskutinis kelyje dalinių spindulių (B1, B2), išeinančių iš pirmojo spindulio skirstytuvo (BS1).

2. Sistema pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad tarpusavyje interferuojantys daliniai spinduliai (C, D) kelyje tarp spindulio skirstytuvo (BS2), kuris yra paskutinis kelyje dalinių spindulių (B1, B2), pradedant nuo pirmojo spindulio skirstytuvo (BS1) ir struktūriškai formuojamo paviršiaus (S, 7), dalinis spindulys (C, D), interferuojantis statmenai optinei ašiai, krenta ant elemento, kuris gali būti pasukamas bent pagal vieną ašį, ir atspindi arba, jei naudojama Risley prizmė, perduoda tarpusavyje interferuojančius spindulius (C, D), arba ant daugiabriaunio daugiakampio veidrodžio (P, 6), kuris gali būti pasukamas apie savo ašį, elementas ir veidrodis suderinti taip, kad tarpusavyje interferuojantys daliniai spinduliai (C, D) krenta ant apdorojamo pagrindo (S, 7) paviršiaus.

3. Sistema pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad tarpusavyje interferuojančių dalinių spindulių (C, D) kelyje iki susidūrimo su apdorojamu pagrindo (S, 7) paviršiumi yra bent vienas fokusuojantis optinis elementas (L).

4. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad bent vieno dalinio spindulio (B1, B2) spindulio kelyje yra įrengtas fazės poslinkio įtaisas (5).

5. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad bent vienas spindulių skirstytuvas (BS1, BS2) arba bent vienas atspindintis elementas (M1, M2) gali būti pasuktas arba yra pasuktas apie ašį, orientuotą statmenai dalinio spindulio (B1, B2) optinei ašiai, kampu θ nuo 0° iki ne daugiau kaip 10°, pageidautina ne daugiau kaip 5°, ypač pageidautina ne daugiau kaip 2°.

---

(51) Int. Cl. ***B41J 2/04*** (2006.01)
(11) **3511165**
(13) T
(96) 19159735.0
(96) 2015-02-13
(97) 2019-07-17
(97) 2021-09-08
(72) BAKKER, Chris, US
MARTIN, Eric T, US
GHOZEIL, Adam L, US
(73) Hewlett-Packard Development Company, L.P., Spring TX 77389, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Skysčio išstūmimo mazgas, spausdinimo sistema ir spausdinimo galvutės naudojimo būdas
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 13.
(57) 1. Skysčio išstūmimo mazgas (114), apimantis:
adresinę eilutę (202) ryšiui palaikyti su adresų rinkiniu;
adresinių eilučių rinkinį (208);
primityvus (180), kur kiekvienas primityvas apima daugybę įjungimo įtaisų, kiekvienas įjungimo įtaisas sujungtas su adresine eilute, kiekvienas įjungimo įtaisas atitinka bent vieną adresų rinkinio adresą, kiekvienas adresas atitinka primityvo funkciją, kur kiekvienas primityvo įjungimo įtaisas sujungtas su ta pačia duomenų eilute ir kiekvienas primityvas sujungtas su skirtinga duomenų eilute, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:
buferį (294):
duomenų paketų sekai (124) priimti, kur kiekvienas duomenų paketas apima dvejetaines adreso skiltis, kuriomis pateikiamas vienas adresas iš adresų rinkinio, ir spausdintinų duomenų bitų rinkinį, duomenų paketo dvejetainėms skiltims nukreipti į adresavimo schemą, bei
duomenų bitams iš duomenų paketų spausdintinų duomenų dalies perkelti į atitinkamas duomenų eilutes; ir
adresavimo loginę schemą (300) dvejetainėms adreso skiltims priimti iš buferio, kur adresavimo loginė schema koduoja kiekvieno duomenų paketo adresą, pateiktą dvejetainėmis adreso skiltimis, į adresines eilutes ir kur bent vienas įjungimo įtaisas, atitinkantis koduotą adresą, įjungia primityvo funkciją, atitinkančią

adresą pagal koduotą adresą adresinėje eilutėje, duomenims, esantiems atitinkamoje duomenų eilutėje spausdinti, veikiant paleidimo impulsui.

2. Skysčio išstūmimo mazgas pagal 1 punktą, papildomai apimantis skirtingo dydžio lašų generatorius, kur pirmųjų adresų pirmieji lašų generatoriai generuoja didelius lašus, lyginant su antrųjų adresų antraisiais lašų generatoriais.

3. Skysčio išstūmimo mazgas pagal 1 punktą, kur adresavimo schema apima adresų dekoderius, pritaikytus indikatyvui, kad adresas adresinėje eilutėje atitinka to adreso dekoderio adresą, išvesti.

4. Skysčio išstūmimo mazgas pagal 1 punktą, kur kiekvieno duomenų paketo dvejetainių adreso skilčių rinkinys atitinka kiekvieną duomenų eilutę ir kur buferis perkelia kiekvieno duomenų paketo kiekvieną spausdintinų duomenų bitą į atitinkamą duomenų eilutę.

5. Skysčio išstūmimo mazgas pagal 1 punktą, kur kai kurie adresų rinkinio adresai pateikiami didesnio skaičiaus duomenų paketų dvejetainėmis adreso skiltimis, nei kiti adresų rinkinio adresai.

6. Skysčio išstūmimo mazgas pagal 1 punktą, kur įjungimo įtaisas apima jungiklį.

7. Skysčio išstūmimo mazgas pagal 1 punktą, kur primityvo funkcija apima rašalo lašo išstūmimą iš lašų generatoriaus.

8. Skysčio išstūmimo mazgas pagal 1 punktą, kur primityvo funkcija apima rašalo lašo iš rašalo plyšio recirkuliaciją, naudojant recirkuliacijos siurblį.

9. Spausdinimo sistema (100), apimanti:
valdiklį (110), pateikiantį duomenų paketų sekas (124), kur kiekvienas duomenų paketas apima dvejetaines adreso skiltis, kuriose pateiktas adresų rinkinio adresas, ir spausdintinų duomenų bitų rinkinį, kur kiekvienas adresų rinkinio adresas atitinką primityvo funkciją; ir
skysčio išstūmimo mazgą pagal 1 punktą.

10. Spausdinimo sistema pagal 9 punktą, kur valdiklis pateikia duomenų paketų seką, tad kai kurie adresų rinkinio adresai pateikiami didesni skaičiaus duomenų paketų dvejetainėmis adreso skiltimis, nei kiti adresų rinkinio adresai.

11. Spausdinimo sistema pagal 9 punktą, kur valdiklis pateikia duomenų paketų seką, tad duomenų paketų dvejetainėmis adreso skiltimis pateiktų adresų eilės tvarka yra kintama.

12. Spausdinimo sistema pagal 9 punktą, papildomai apimantis skirtingo dydžio lašų generatorius, kur pirmųjų adresų pirmieji lašų generatoriai generuoja didelius lašus, lyginant su antrųjų adresų antraisiais lašų generatoriais.

13. Spausdinimo sistema pagal 9 punktą, kur adresavimo schema apima adresų dekoderius, pritaikytus išvesti indikatyvui, kad adresas adresinėje eilutėje atitinka to adreso dekoderio adresą.

14. Spausdinimo galvutės naudojimo būdas (500) apimantis:
daugybės jungiklių, esančių ant spausdinimo galvutės, susisteminimą (502) į primityvus, kur kiekvienas primityvas apima tą patį adresų rinkinį, kiekvienas adresas atitinka primityvo funkciją ir kiekvienas primityvo valdomas jungiklis atitinka bent vieną adresų rinkinio adresą;
tos pačios adresinės eilutės, esančios spausdinimo galvutėje, sujungimą (504) su kiekvieno primityvo valdomu jungikliu ir duomenų eilučių rinkinio duomenų eilutės sujungimą su primityvo valdomais jungikliais, kur kiekvienas primityvas sujungtas su skirtinga duomenų eilute, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:
priimama (506) duomenų paketų seka, kur kiekvienas duomenų paketas apima dvejetaines adreso skiltis, kuriomis pateikiamas vienas adresų rinkinio adresas, ir spausdintinų duomenų bitų rinkinį,
į adresinę eilutę koduojamas (508) kiekvieno duomenų paketo adresas, pateiktas dvejetainėmis adreso skiltimis;
į atitinkamas duomenų eilutes perkeliami duomenų bitai iš duomenų paketų spausdintinų duomenų dalies;
pagal adresą, užkoduotą adresinėje eilutėje, bent vienu jungikliu, atitinkančiu adresą, įjungiama primityvo funkcija, susieta su adresu, spausdinami duomenys, esantys atitinkamoje duomenų eilutėje veikiant paleidimo impulsui.

15. Būdas pagal 14 punktą, kur duomenų paketų dvejetainėmis adreso skiltimis pateiktų adresų eilės tvarka yra kintama.

(51) Int. Cl. ***B42D 25/41*** (2014.01)
B42D 25/43 (2014.01)
B42D 25/373 (2014.01)
B42D 25/378 (2014.01)
C09C 1/62 (2006.01)

(11) **3077216**

(13) T

(96) 14828056.3

(96) 2014-12-03

(97) 2016-10-12

(97) 2021-10-13

(86) PCT/IB2014/066554

(86) 2014-12-03

(87) WO 2015/083099

(87) 2015-06-11

(30) 1362046, 2013-12-03, FR

(72) SARRAZIN, Pierre, FR
GENET, Alice, FR
LE LOARER, Thibaut, FR

(73) HID Global CID SAS, 92150 Suresnes, FR

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

(54) Saugumo struktūra
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 23.

(57) 1. Saugumo struktūra (1), apimanti pusiau skaidrų sluoksnį (20), sudarytą iš rišiklio (40) ir bent vieno goniochromatinio metalo dalelių, kurių koncentracija rišiklyje tokia, kad sluoksnis būtų pusiau skaidrus, ir kurios atspindi krintančiąją šviesą, nepraleisdamos tos spalvos krintančiosios šviesos, kurią jos atspindi, tad gaunamas goniochromatinis atspindžio efektas ir iš esmės bespalvis skaidrumas perdavimo metu.

2. Struktūra pagal 1 punktą, kur minėtos dalelės (30) yra plokštelių formos ir (arba) minėtos dalelės apima metalinę šerdį (31), pageidautina – iš aliuminio, ir (arba) minėtos dalelės rišiklyje yra iš esmės plokščios orientacijos bei (arba) minėtos dalelės rišiklyje išdėstytos monosluoksniu.

3. Struktūra pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur pusiau skaidrus sluoksnis (20) laikosi ant atramos (10), apimančios plėvelę iš termoplastinės medžiagos ir (arba) pluoštinį sluoksnį, sudarytą būtent iš popieriaus, kur pusiau skaidraus sluoksnio (20) storis, pageidautina, yra nuo 2 iki 50 mikronų, geriau – nuo 5 iki 15 mikronų.

4. Struktūra pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur vidutinis minėtų dalelių (30) dydis yra nuo 10 iki 50 mikronų, minėtų dalelių sausosios masės koncentracijos ir rišiklio bei dalelių (30) bendros masės santykis minėtame sluoksnyje (20), pageidautina, yra nuo 5 iki 50 %, geriau – nuo 15 iki 45 %, ir minėtų dalelių užimamo tūrio pusiau skaidriame sluoksnyje bei sluoksnio bendro tūrio santykis, pageidautina, yra nuo 5 iki 80 %, geriau – nuo 20 iki 50 %.

5. Struktūra pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur ant minėto pusiau skaidraus sluoksnio (20) bent iš dalies uždėtas bent vienas kitas saugumo elementas (50), kuris yra metalizuotas, demetalizuotas, spausdintinis, dengtas, ženklintas lazeriu arba vandens ženklas.

6. Struktūra pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur minėtas pusiau skaidrus sluoksnis (20) pritaikytas vartotojui taip, kad atsiskleistų atspindėtos šviesos raštas (25), kur pusiau skaidrus sluoksnis, pageidautina, nėra visiškai skaidrus rašto srityje ir minėtas raštas (25), pageidautina, suformuotas lazeriu.

7. Struktūra pagal bet kurį ankstesnį punktą, apimanti sluoksnį (208) iš medžiagos, ženklinamos lazeriu vietinės karbonizacijos būdu, tiksliau polikarbonato, uždėtą ant pusiau skaidraus sluoksnio (20), kur lazeriu ženklinamas sluoksnis, pageidautina, apima lazeriu suformuotą žymą (210), kur ant lazerinės žymos yra skylutės, suformuotos demetalizuojant metalo sluoksnį.

8. Struktūra pagal bet kurį ankstesnį punktą, apimanti du pusiau skaidrius sluoksnius (20; 20’) pagal 1 punktą, atitinkamai uždėtus ant atramos priekinės ir nugarinės pusės, kur minėtos dalelės (30) abiejuose sluoksniuose yra tos pačios arba skirtingos bent viename iš minėtų sluoksnių, pageidautina – abiejuose minėtuose sluoksniuose, pageidautina – apimančiuose lazeriu suformuotą žymą (25; 25’), kur žymos, pageidautina, yra skirtingos, tiksliau – apima du to paties objekto arba asmens vaizdus, kur abi žymos, pageidautina, yra bent iš dalies uždėtos viena ant kitos, lazerinė žyma ar žymos, pageidautina, yra uždėtos viena ant kitos, tiksliau – bent vienos iš jų atveju, ir su metalo sluoksnio demetalizacijos būdu suformuotomis skylutėmis.

9. Struktūra pagal bet kurį ankstesnį punktą, apimanti rentgeno spindulius praleidžiantį spalvotą sluoksnį (60), tiksliau – skaidrų arba beveik skaidrų, apimantį bent vieną dažiklį ir visiškai arba iš dalies dengiantį pusiau skaidrų sluoksnį (20).

10. Apsaugotas gaminys (100), apimantis struktūrą (1) pagal bet kurį ankstesnį punktą, tiksliau – saugumo elementas arba apsaugotas dokumentas, pavyzdžiui, pasas, tapatybės kortelė, vairuotojo pažymėjimas, lošimo korta arba interaktyvioji atsiskaitymo kortelė, mokėjimo priemonė, tiksliau – mokėjimo kortelė, banknotas, kuponas, apsaugota žyma, transporto kortelė, lojalumo kortelė, aptarnavimo kortelė, abonento kortelė arba specifinė mokėjimo priemonė, tokia kaip žetonas arba moneta, paprastai naudojama kazino, kur saugumo struktūra (1), pageidautina, yra lopo, apsauginės juostos arba dangos ant popierinio pagrindo, sintetinio arba plastikinio popieriaus pavidalo.

11. Gaminys pagal 10 punktą, apimantis centrinę struktūrą (105) ir bent vieną papildomą sluoksnį (110), bent iš dalies dengiantį centrinę struktūrą, su bent viena skylute (111), kur minėtoje skylutėje (111) yra saugumo struktūra (1) ir papildomas sluoksnis (110), pageidautina, sudarytas iš plastiko.

12. Gaminys pagal 10 punktą, apimantis du papildomus sluoksnius (110; 160) abiejose centrinės struktūros pusėse, kur papildomas sluoksnis (160), esantis priešais tą, kuriame yra skylutė (111), į kurį įstatoma saugumo struktūra (1), taip pat apima skylutę (161), į kurią įstatomas lopas (200) su raštu, suformuotu spausdinimo būdu, kuris matomas tada, kai šviesa perduodama per saugumo struktūrą (1), kur skylutės (111; 161), pageidautina, yra tiksliai uždėtos viena ant kitos.

13. Gaminys pagal bet kurį iš 10–12 punktų, apimantis centrinę struktūrą (105), kur ant centrinės struktūros kiekvienos pusės, pageidautina, bent iš dalies uždėti du pusiau skaidrūs sluoksniai (20; 20') pagal 1 punktą, kur abiejų sluoksnių minėtos dalelės yra tos pačios arba skirtingos, kiekvienas iš pusiau skaidrių sluoksnių, pageidautina, apima lazerinę žymą (25; 25'), lazeriu suformuotos žymos yra tos pačios arba skirtingos, tiksliau – atitinka du to paties objekto arba asmens vaizdus, kur centrinė struktūra (105), pageidautina, apima nuotrauką (230), bent iš dalies dengiančią kiekvieną iš pusiau skaidrių sluoksnių (20; 20').

14. Gaminys pagal bet kurį iš 10–12 punktų, apimantis skylėtą centrinę struktūrą (105), kur vienoje centrinės struktūros (105) skylutėje (260) yra įdėklas (261) su pusiau skaidriu sluoksniu (20) pagal 1 punktą, kur įdėklo (261) vienoje pusėje yra pusiau skaidrus sluoksnis (20), o priešingoje pusėje – nuotrauka (265), bent iš dalies dengianti pusiau skaidrų sluoksnį (20).

15. Gaminys pagal bet kurį iš 10–12 punktų, apimantis skylėtą centrinę struktūrą, kur centrinės struktūros vienoje skylutėje yra įdėklas su dviem pusiau skaidriais sluoksniais pagal 1 punktą, pageidautina, bent iš dalies uždėtais vienas ant kito kur abiejų sluoksnių minėtos dalelės yra tos pačios arba skirtingos, kiekvienas iš pusiau skaidrių sluoksnių, pageidautina, apima lazerinę žymą, lazeriu suformuotos žymos yra tos pačios arba skirtingos, tiksliau – atitinka du to paties objekto arba asmens vaizdus, kur vidurinioji struktūra, pageidautina, apima nuotrauką, bent iš dalies dengiančią kiekvieną iš pusiau skaidrių sluoksnių.

---

(51) Int. Cl. ***B65G 1/04*** (2006.01)
B65G 1/06 (2006.01)

(11) **3473562**

(13) T

(96) 18202091.7

(96) 2018-10-23

(97) 2019-04-24

(97) 2021-09-01

(30) 102017124681, 2017-10-23, DE

(72) Föller, Jörg, DE

(73) Föller, Jörg, 75334 Straubenhardt, DE

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

(54) Būdas ir aukšta stelažinio saugojimo technologija prekėms saugoti, naudojant ortogonalinį transversinį sandėliavimą
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 13.

(57) 1. Būdas, skirtas įdiegti daugiapakopio sandėliavimo darbo ciklui su daugybe lentynų eilių (14, 16, 18) ir daugybe saugojimo vietų (10), kurios pasirinktinai gali būti užpildytos daugybe saugojimo objektų (12), su:
- bent vieno išjudėjimo kelio (x) sukūrimu tarp daugiapakopio sandėliavimo saugojimo vietos (10) ir bent vieno išėjimo (y), išdėstyto skersai išjudėjimo kelio (x), kur išjudėjimo kelias (x) yra sukonstruotas tarp dviejų lentynų eilių (14, 16, 18),
- mažiausiai vieno saugojimo objekto (12), kuris yra saugomas daugiapakopio sandėliavimo saugojimo vietoje (10), perkėlimu naudojant slankiojo įtaiso priemonę (20) išilgai išjudėjimo kelio (x) iki išėjimo (y),

- bent vieno saugojimo objekto (12) talpinimu tarp perkėlimo skersai išjudėjimo keliui (x), greta išėjimo (y) saugojimo vietose prie talpinimo vietų (11) daugiapakopiame sandėliavime pradedant nuo slankaus įtaiso išilgai įvedimo krypties į talpinimo vietą,
- daugelio saugojimo objektų (12) pašalinimu iš talpinimo vietos (11), naudojant perkėlimo priemonę (28), kuri yra judri išilgai išėjimo (y) ir kuri yra aktyvinama nepriklausomai nuo slankiojo įtaiso (20) ir
kuris turi bent vieną pagalbinį perkėlimo įtaisą (30), skirtą pasirinktinai pasirinkti bent vieną iš saugojimo objektų (12), esančių individualiai prieinamose saugojimo vietose talpinimo vietoje (11) skersai išėjimui ir taip pat skersai įvedimo kryptimi į talpinimo vietą ir pageidaujama tvarka saugojimo objektams (12) sekos nustatymą jau prie perkėlimo priemonės (28) daugiapakopiame sandėliavime, nepertvarkant saugojimo objektų (12),
- saugojimo objektų (12) perkėlimu ant perkėlimo priemonės (28) eilės tvarka nuo daugiapakopio sandėliavimo.

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo:
- kad bent vieną daugiapakopio sandėliavimo likusį praėjimą (22) sujungia tilteliu arba bent laikinai sujungia tilteliu tarp dviejų daugiapakopio sandėliavimo lentynų eilių (14, 16, 18) tam, kad būtų suformuotas daugiapakopio sandėliavimo išėjimas (y), besiribojantis su išjudėjimo keliu (x).

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo:
- kad išėjimo (y) statinių dalis (24) sujungia lentynų eilių (14, 16, 18) srityje su tilteliu (26), kad susidarytų išėjimas (y) su laikinu dviejų daugiapakopio sandėliavimo lentynų eilių (14, 16, 18) sujungimu, suformuojant praėjimą (22).

4. Būdas pagal 2 arba 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo:
- kad praėjimą (22) išlaisvina pašalinant tiltelį tam, kad suformuotų išjudėjimo kelią (x), skirtą slankiajam įtaisui (20), kertančiam išėjimą (y).

5. Būdas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo:
- kad saugojimo objekto (12) varymas žemiau ir pakėlimas tam, kad saugojimo objektą (12) perkeltų statmenai išjudėjimo keliui (x), kad saugojimo objektas (12) būtų patalpintas į arba iš saugyklos.

6. Būdas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo:
- kad saugojimo objektus (12) pašalina perkėlimo priemonėmis (28) su daugybe individualiai aktyvintinų saugojimo vietų (32), numatytų su pagalbiniais perkėlimo įtaisais (30),
- nustato saugojimo objektų (12) seką su pagalbiniais perkėlimo įtaisais (30) perkėlimo priemonių (28) laikymo vietose (32).

7. Būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad didesnis saugojimo objektas (12) gali būti įdėtas į saugyklą arba iš jos išimtas daugybės pagalbinių perkėlimo įtaisų (30) priemonėmis, kurios vienu metu yra aktyvintinos lygiagrečiai.

8. Daugiapakopis sandėliavimas, skirtas saugojimo objektams (12) saugoti su:
- daugybe saugojimo vietų (10), kurios yra pasirinktinai užpildytinos daugybe saugojimo objektų (12),
- daugybe lentynų eilių (14, 16, 18),
- bent vienu išjudėjimo keliu (x), išdėstytu tarp dviejų lentynų eilių (14, 16, 18),
- bent vienu išėjimu (y), išdėstytu skersai išjudėjimo keliui (x),
- bent vienu slankiuoju įtaisu (20), skirtu perkėlimui išilgai išjudėjimo kelio (x) iki išėjimo (y), bent vienu saugojimo objektu (12), saugomu sandėliavimo vietoje (10), esančioje daugiapakopiame sandėliavime,
- kur greta išėjimo (y) daugiapakopio sandėliavimo saugojimo vietose (10) yra sukonstruotos kaip talpinimo vietos (11) saugojimo objektams (12), pasiekiamiems iš išėjimo (y), kur saugojimo objektai (12) saugojimo vietose gali būti talpinami į talpyklą ir iš jos išimami bent per vieną slankiojo judėjimo įtaisą skersai išjudėjimo keliui (x) ir pradedant nuo slankiojo įtaiso išilgai įvedimo krypties iki laikymo vietos,
- kur bent vienas pagalbinis perkėlimo įtaisas (30), sumontuotas ant perkėlimo priemonės (28), kuri yra aktyvuotina nepriklausomai nuo slankiojo įtaiso (20), yra skirtas pasirinktinai paimti bent vieną iš saugojimo objektų (12), esančių individualiai prieinamose saugojimo vietose talpinimo vietoje (11) skersai išėjimo ir taip pat skersai įvedimo į talpinimo vietą (11) krypčiai ir jau prie perkėlimo priemonių (28) eilės tvarka,
- kur perkėlimo priemonė (28) priima daugybę saugojimo objektų (12) iš talpinimo vietos (11) be perskirstymo ir perkelia daugybę saugojimo objektų (12) išilgai išėjimo (y) eilės tvarka.

9. Daugiapakopis sandėliavimas pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent vienas daugiapakopio sandėliavimo praėjimas (22), likęs tarp daugiapakopio sandėliavimo saugyklos lentynų eilių (14, 16, 18), formuoja daugiapakopio sandėliavimo saugyklos išjudėjimo kelią (x), besiribojantį su išėjimu (y).

10. Daugiapakopis sandėliavimas pagal 8 arba 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tiltelis (26) lentynų eilių (14, 16, 18) srityje ir bent laikinai tilteliu dengiantis išjudėjimo kelią (x) jungia statines išėjimo (y) dalis

(24) vieną su kita ir išjudėjimo kelias (x), kuriuo juda slankusis įtaisas (20), ir išėjimas (y), išilgai kurio juda perkėlimo priemonė (28), susikerta.

11. Daugiapakopis sandėliavimas pagal vieną iš 8-10 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad perkėlimo priemonė (28), judri išilgai išėjimo (y), apima daugybę saugojimo erdvių (32), numatytų su pagalbinėmis perkėlimo priemonėmis (30) ir aktyvinamomis individualiai arba vienu metu.

---

(51) Int. Cl. ***B67D 1/14*** (2006.01)
B67D 1/12 (2006.01)
G05D 16/10 (2006.01)
(11) **3650405**
(13) T
(96) 19208212.1
(96) 2018-04-11
(97) 2020-05-13
(97) 2021-08-25
(30) 201715488319, 2017-04-14, US
(72) DALTON, Jeffrey Travis, US
MCCARTHY, Joseph K., US
COSTLE, Carey, US
(73) Legacy US, LLC, Menlo Park, California 94025, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Nuotolinio reguliatoriaus slėgio reguliavimo įrankis ir jo naudojimo būdas
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 14.
(57) 1. Agregatas (600), apimantis:
slėgio reguliatorių (200), apimantį pirmąjį korpusą (410),
reguliavimo spyruoklę (414), judamai įtaisytą pirmajame korpuse ir turinčią pirmąjį ir antrąjį galą; ir
reguliavimo dangtelį (500), skirtą slėgio reguliatoriaus išėjimo slėgiui reguliuoti; minėtas reguliavimo dangtelis yra minėtame pirmajame korpuse ir fiziškai kontaktuoja su minėtos reguliavimo spyruoklės pirmuoju galu;
kur minėtas reguliavimo dangtelis suformuotas taip, kad jame būtų daugybė raktų lizdų (510, 512);
slėgio reguliatoriaus reguliavimo įrankį (100), apimantį antrąjį korpusą (110), suformuotą taip, kad jame tęstųsi pirmoji kiaurymė (112), pasukamą reguliatoriaus stūmoklį (114), judamai išdėstytą minėtoje pirmojoje kiaurymėje, kur minėtame reguliatoriaus stūmoklyje yra daugybė derinimo raktų (160, 162), išdėstytų jo distaliniame gale, kur kiekvienas iš minėtų daugybės derinimo raktų yra nuimamai išdėstytas kitame iš minėtų raktų lizdų, kur:
minėtas reguliatoriaus stūmoklis pritvirtintas prie pasukamos reguliavimo rankenėlės (120);
sukant minėtą reguliavimo rankenėlę pirmąja kryptimi, minėtas reguliatoriaus stūmoklis sukasi ir juda žemyn minėtoje kiaurymėje, todėl minėta reguliavimo spyruoklė susispaudžia ir padidina slėgio reguliatoriaus išėjimo slėgį;
sukant minėtą reguliavimo rankenėlę antrąja ir priešinga kryptimi, minėtas reguliatoriaus stūmoklis sukasi ir juda aukštyn minėtoje kiaurymėje, todėl minėta reguliavimo spyruoklė pailgėja ir sumažina slėgio reguliatoriaus išėjimo slėgį.

2. Agregatas pagal 1 punktą, kur:
minėtas pirmasis korpusas (410) apima integruotą galinę dalį (432), esančią įėjimo gale (1107);
minėtas pirmasis korpusas turi pirmąją žiedinę briauną (420), išdėstytą išėjimo gale;
minėta reguliavimo rankenėlė (120) pritvirtinta prie srieginio veleno (122), kuris išsikiša į išorę iš minėto antrojo korpuso (110) pirmojo galo;
minėtas antrasis korpusas apima srieginį antrąjį galą (190);
šešiabriaunė veržlė (310) apima vidinį sriegį (316) ir antrąją žiedinę briauną (312), kur minėtas pirmasis korpusas tęsiasi per minėtą šešiabriaunę veržlę taip, kad minėta pirmoji žiedinė briauna susiliečia su minėta antrąja žiedine briauna;
kur minėtas srieginis antrasis galas susijungia su minėtos šešiabriaunės veržlės minėtu vidiniu sriegiu.

3. Agregatas pagal 1 punktą, minėtas slėgio reguliatoriaus reguliavimo įrankis (100) dar apimantis manometrą (130), kuriame minėtas manometras per skystį palaiko ryšį su minėta pirmąja kiauryme (112).

4. Agregatas pagal 3 punktą, minėtas slėgio reguliatoriaus reguliavimo įrankis (100) taip pat apimantis slėgio mažinimo agregatą (140), turintį pirmąją orientaciją, kai slėgis palaikomas minėtame slėgio reguliatoriaus reguliavimo įrankyje, ir antrąją orientaciją, kai slėgis mažinamas minėtame slėgio reguliatoriaus reguliavimo įrankyje.

5. Agregatas pagal 4 punktą, kur minėtas slėgio mažinimo agregatas dar apima:
trečiąjį korpusą (141a), suformuotas taip, kad jo galas būtų su sriegiu, o per jį tęstųsi antroji kiaurymė (142a);
antrąją spyruoklę (144a) išdėstytą minėtoje antrojoje kiaurymėje,
tarpinę (146a), išdėstytą virš minėtos antrosios kiaurymės distalinio galo;
stūmimo strypą (148a), einantį per minėtą tarpinę ir fiziškai besiliečiantį su minėta antrąja spyruokle, ir mygtuką (149a), pritvirtintą prie stūmimo strypo distalinio galo, kurį galima pastumti į vidų, kad būtų sumažintas slėgis slėgio reguliatoriaus reguliavimo įrankyje (100).

6. Nuotolinio slėgio reguliatoriaus (200) išėjimo slėgio reguliavimo būdas, apimantis:
teikiamą nuotolinį slėgio reguliatorių (200), apimantį reguliavimo spyruoklę (414) išėjimo slėgiui nustatyti, srieginį reguliavimo dangtelį (500), fiziškai besiliečiantis su distaliniu minėtos reguliavimo spyruoklės galu, kur minėtas reguliavimo dangtelis suformuotas taip, kad jame būtų daugybė rakto angų (510, 512);
atlaisvinamai pritvirtinamą prie minėto nuotolinio slėgio reguliatoriaus slėgio reguliatoriaus reguliavimo įrankį (100), apimantį manometrą (130), pasukamą reguliavimo rankenėlę (120) ir judantį bei pasukamą reguliatoriaus stūmoklis (114), kurio distaliniame gale yra daugybė reguliavimo raktų (160,162), kur minėta pasukama reguliavimo rankenėlė sujungta su judančiu ir pasukamu reguliatoriaus stūmokliu ir kur kiekvienas iš minėtų derinimo raktų yra nuimamai išdėstytas skirtingame iš minėtų daugybės raktų lizdų;
suslėgtų dujų įvesties šaltinio prijungimą prie nuotolinio slėgio reguliatoriaus galinės dalies (432);
nuotolinio slėgio reguliatoriaus išėjimo slėgio stebėjimą naudojant minėtą manometrą;
minėtos reguliavimo rankenėlės sukimą pirmąja kryptimi, dėl kurio minėta reguliavimo spyruoklė susispaudžia ir padidina nurodytą išėjimo slėgį;
reguliavimo rankenėlės sukimą antrąja ir priešinga kryptimi, kad reguliavimo spyruoklė pailgėtų ir sumažėtų nurodytas išėjimo slėgis.

7. Būdas pagal 6 punktą, kur minėtas slėgio reguliatoriaus reguliavimo įrankis (100) apima antrąjį korpusą (110), suformuotą taip, kad apimtų pirmąją kiaurymę (112), o minėtas manometras (130) turi skysčio ryšį su minėta pirmąja kiauryme.

8. Būdas pagal 7 punktą, kur minėtas slėgio reguliatoriaus reguliavimo įrankis (100) dar apima slėgio mažinimo agregatą (140).

9. Būdas pagal 8 punktą, kur minėtas slėgio mažinimo agregatas (140) papildomai apima
trečiąjį korpusą (141a) suformuotą taip, kad turi srieginį galą ir antrąją angą (142a); antrąją spyruoklę (144a), išdėstytą minėtoje antrojoje kiaurymėje,
tarpinę (146a), išdėstytą minėtos antrosios kiaurymės distaliniame gale;
stūmimo strypą (148a), einantį per tarpiklį ir fiziškai besiliečiantį su antrąja spyruokle ir
mygtuką (149a), pritvirtintą prie minėtojo stūmimo strypo distalinio galo, kai minėtą mygtuką galima pastumti į vidų, kad būtų sumažintas slėgis minėtame slėgio reguliatoriaus reguliavimo įrankyje (100).

10. Būdas pagal 7 punktą, kur:
minėtas reguliatoriaus stūmoklis (114) yra suformuotas taip, kad iš jo proksimalinio galo į vidų išeina srieginė anga (115);
minėta reguliavimo rankenėlė (120) taip pat apima srieginį velenį, išsikišusį į išorę;
minėtas srieginis velenas (122) jungiasi su minėta sriegine anga;
sukant reguliavimo rankenėlę pirmąja kryptimi, reguliatoriaus stūmoklis sukasi ir juda žemyn minėtoje pirmoje angoje (112) ir suspaudžia reguliavimo spyruoklę minėtame nuotoliniame slėgio reguliatoriuje (200);
sukant minėtą reguliavimo rankenėlę antrąja ir priešinga kryptimi, minėtas reguliatoriaus stūmoklis juda į viršų minėtoje pirmoje kiaurymėje ir pailgina minėtą reguliavimo spyruoklę minėtame nuotoliniame slėgio reguliatoriuje.

11. Būdas pagal 6 punktą, apimantis laipsnišką reguliavimo rankenėlės (120) sukimą pirmąja kryptimi, kad palaipsniui būtų didinamas nurodytas išėjimo slėgis.

12. Būdas pagal 6 punktą, apimantis laipsnišką reguliavimo rankenėlės (120) sukimą antrąja ir priešinga kryptimi, kad palaipsniui būtų mažinamas nurodytas išėjimo slėgis.

---

(51) Int. Cl. ***C01B 33/44*** (2006.01)
C09D 5/14 (2006.01)
C11D 3/12 (2006.01)
A01N 33/12 (2006.01)
A01N 25/34 (2006.01)

(11) **3562304**

(13) T

(96) 17891490.9
(96) 2017-01-12
(97) 2019-11-06
(97) 2021-10-06
(86) PCT/IB2017/050159
(86) 2017-01-12
(87) WO 2018/130880
(87) 2018-07-19
(30) 170002, 2017-01-10, LV
(72) KOSTJUKOVS, Juris, LV
KARASA, Julija, LV
KOSTJUKOVA, Solvita, LV
(73) Alina, SIA, 1010 Riga, LV
(74) Gediminas PRANEVIČIUS, 54, Advokatų profesinė bendrija IP FORMA, Užupio g. 30, LT-01203 Vilnius, LT
(54) Antimikrobinis ir UV apsaugos priedas be metalų
Apibrėžties punktai: 6, brėžiniai: 0.
(57) 1. Antimikrobinis ir UV apsaugos priedas, susidedantis iš mišraus ilito-smektito sluoksnio, chlorito, ilito, karbonatų, kvarco ir hematito, kur priedas turi tokį komponentų santykį, masės %:
- mišraus ilito-smektito sluoksnio nuo 40 iki 70%,
- chlorito nuo 5 iki 10%,
- ilito nuo 5 iki 10%,
- karbonatų nuo 0 iki 20%,
- kvarco nuo 5 iki 20%,
- hematito nuo 0 iki 3%,

kur mišrus ilito-smektito sluoksnis yra iš anksto organofilizuojamas ketvirtiniais amonio junginiais, kurių kiekis yra nuo 10 iki 30 masės %, skaičiuojant nuo reikiamo mišraus ilito-smektito sluoksnio masės.

2. Antimikrobinis priedas pagal 1 punktą, kur karbonatai yra parinkti iš grupės, susidedančios iš kalcito ir dolomito.

3. Antimikrobinis priedas pagal 1 arba 2 punktą, kuriame ketvirtinis amonio junginys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš monometilo, dimetilo, trimetilo arba jų pakaitalų su alifatine arba aralkilo grupe.

4. Antimikrobinis priedas pagal 1 arba 2 punktą, kuriame ketvirtinis amonio junginys yra su mažiausiai viena ilga alifatine grandine, turinčia nuo 8 iki 18 anglies atomų.

5. Antimikrobinis priedas pagal 1 arba 2 punktą, kuriame ketvirtinis amonio junginys yra parinktas iš halogenidų grupės, susidedančios iš chlorido ir bromido.

6. Statybinė arba apdailos medžiaga, tokia kaip tinkas, skiedinys, gruntas, dažai, apsauginė arba dekoratyvinė danga, apimanti antimikrobinį ir UV apsaugos priedą pagal bet kurį ankstesnį punktą santykiu (masės maišymo santykiu): statybinė arba apdailos medžiaga : priedas – nuo 1:500 iki 1:5.

---

(51) Int. Cl. ***C05F 17/00*** (2020.01)
C05F 17/10 (2020.01)
C05F 17/20 (2020.01)
C05F 17/05 (2020.01)
(11) **2718248**
(13) T
(96) 12796182.9
(96) 2012-06-01
(97) 2014-04-16
(97) 2021-07-28
(86) PCT/FI2012/050545
(86) 2012-06-01
(87) WO 2012/168550
(87) 2012-12-13
(30) 20115548, 2011-06-07, FI
(72) TURUNEN, Aimo, FI
HOPPU, Pekka, FI

(73) Kiteen Mato Ja Multa Oy, 82500 Kitee, FI
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Komposto mišinys ir tręšimo kompostu būdas
Apibrėžties punktai: 6, brėžiniai: 1.
(57) 1. Komposto mišinys, apimantis
- nuo 1 iki 30% tūrio organinės azotinės medžiagos, sudarytos iš visiškai arba iš dalies organinių atliekų, kur organinė azotinė medžiaga apima augalinę masę, pavyzdžiui, durpes arba kitą augalinę medžiagą, nuosėdas, biologines atliekas ar mėšlą,
- smulkintą sausąją masę,
- skaidžiąją medžiagą, kuri skaido organinę medžiagą, kur skaidžioji medžiaga apima grybienos siūlus ir (arba) fermentus, bei
- nuo 1 iki 30% tūrio kirminų ir (arba) kirminų fekalijų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
- smulkintos sausosios masės tūrio dalis yra 60–90%, smulkinta sausoji masė apima pluoštines medžiagas, pluoštinės medžiagos apima paprastąsias nendres, nendrinį dryžutį, paprastąjį liekninį vilksvameldį, jūrinį liekninį vilksvameldį arba šiaudus,
- skaidžiosios medžiagos tūrio dalis yra 5–15%, ir tuo, kad komposto mišinys papildomai apima
- 1–5% tūrio smulkios akmeninės medžiagos, kurios vyraujantis grūdelių dydis yra 0,002–2 mm.

2. Komposto mišinys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad grybienos siūlai apima šitakio siūlus.

3. Komposto mišinys pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima ne daugiau kaip 10% tūrio reguliuojamosios medžiagos, kuri reguliuoja pH.

4. Komposto mišinys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reguliuojamoji medžiaga apima kalkes ir (arba) pelenus.

5. Tręšimo kompostu būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad naudojamas komposto mišinys pagal 1 punktą.

6. Būdas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad palaikoma komposto temperatūra yra 0-25 °C.

---

(51) Int. Cl. ***C07C 67/08*** (2006.01)
C11C 3/08 (2006.01)
A61K 31/23 (2006.01)
C07C 69/533 (2006.01)
C07C 69/24 (2006.01)
C11C 3/00 (2006.01)
(11) **3334705**
(13) T
(96) 16767360.7
(96) 2016-08-09
(97) 2018-06-20
(97) 2021-09-15
(86) PCT/IB2016/054788
(86) 2016-08-09
(87) WO 2017/029580
(87) 2017-02-23
(30) UB20153130, 2015-08-14, IT
(72) LACORTE, Andrea, IT
TARANTINO, Germano, IT
BONDIOLI, Paolo, IT
(73) Pharmanutra S.p.A., 56122 Pisa, IT
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Cetilintos riebiosios rūgštys, jų paruošimo sistema ir jos naudojimas
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 5.
(57) 1. Cetilintų riebiųjų rūgščių (MI) paruošimo būdas, apimantis šiuos etapus:
- bent vienos riebiosios rūgšties, parinktos iš grupės, apimančios miristo rūgštį, oleino rūgštį ar jų mišinius arba sudarytos iš jų, įvedimą į reaktoriaus (2) talpyklą (3) kontaktui su cetilo alkoholiu ir metaliniu katalizatoriumi be tirpiklio reakcijos mišiniui (15) gauti; - minėto reakcijos mišinio (15) kaitinimą iki reakcijos temperatūros (150–200°C) ir reakcijos slėgio, siekiančio 101 325 Pa (1 atmosferą) sukelti esterinimo reakcijai, kuriai vykstant, pirmiausia susidaro cetilintų riebiųjų rūgščių esteriai ir esterinimo vanduo; - minėto reakcijos mišinio (15) reakcijos palaikymą nuo 1 iki 8 valandų, kol baigsis minėta esterinimo reakcija ir

galutinai susiformuos cetilintų riebiųjų rūgščių (MI) mišinys ir bus pašalintas visas esterinimo vanduo; pastarasis pašalinamas visą reakcijos laiką leidžiant į minėto reaktoriaus (2) talpyklą (3) inertinių dujų srautą.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur minėtas metalinis katalizatorius yra metalo miltelių katalizatorius, pageidautina – cinko miltelių katalizatorius.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, kur visas minėtas esterinimo vanduo pašalinamas, palaikant pastovų 101 325 Pa (1 atm) reakcijos slėgį ir leidžiant minėtą inertinių dujų srautą per pūtimo priemones (7) į tūrio sritį virš reakcijos mišinio (15) – taip esterinimo vanduo išsiurbiamas iš talpyklės (3).

4. Būdas pagal 3 punktą, kur esterinimo reakcijos metu esant pastoviam slėgiui iš talpyklos (3) išsiurbiamas esterinimo vanduo kondensuojasi horizontaliajame kondensatoriuje (11) ir surenkamas į talpyklą (13); pageidautina, palaikoma 10–40°C minėto kondensatoriaus (11) temperatūra ir jis yra prijungtas prie minėtos talpyklos (3) jos viršutinėje srityje (3a) per vamzdį (12).

5. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, kur visas minėtas esterinimo vanduo pašalinamas, naudojant vakuumo programą reakcijos slėgiui netiesiškai mažinti ir leidžiant minėtą inertinių dujų srautą per pūtimo priemones (7) į reakcijos mišinį (15) – taip esterinimo vanduo išsiurbiamas iš talpyklos (3).

6. Būdas pagal 5 punktą, kur, pageidautina, taikant vakuumo programą, reakcijos slėgis po reakcijos pirmosios valandos netiesiškai sumažinamas iki 60 000 Pa (600 mbar) ir, pageidautina, po septynių valandų trukmės reakcijos, sumažinamas iki 500 Pa (5 mbar).

7. Būdas pagal 6 punktą, kur esterinimo vanduo, išsiurbtas iš talpyklos (3) esterinimo reakcijos metu naudojant vakuumo programą, kondensuojamas horizontaliajame kondensatoriuje (11) ir surenkamas į talpyklą (13) praėjęs per vertikalųjį kondensatorių (16).

8. Būdas pagal 7 punktą, kur, pageidautina, palaikoma 10–40 °C minėto kondensatoriaus temperatūra (11) ir jis yra prijungtas prie minėtos talpyklos (3) per vertikalų kondensatorių (16), kurio palaikomoji temperatūra, pageidautina, yra 70–90 °C.

9. Būdas pagal bet kurį iš 1–8 punktų, kur minėtas cetilintų riebiųjų rūgščių mišinys (MI) pereina vėlesnį valymo etapą, kuris apima filtravimą per diatomitą filtravimo prese (23) gauti filtruotam mišiniui Mf, iš kurio visiškai arba didele dalimi pašalintas metalinis katalizatorius.

10. Būdas pagal 9 punktą, kur filtruotas mišinys Mf apdorojamas reaktoriuje (27) esant 150–200 °C temperatūrai ir 500–1500 Pa (5–15 mbar) slėgiui vandens garuose nuo 1 iki 5 valandų galutiniam valytam cetilintų riebiųjų rūgščių mišiniui (MF) gauti.

---

(51) Int. Cl. ***C07C 273/04*** (2006.01)
(11) **3661913**
(13) T
(96) 18762150.3
(96) 2018-08-03
(97) 2020-06-10
(97) 2021-10-06
(86) PCT/IB2018/055861
(86) 2018-08-03
(87) WO 2019/026044
(87) 2019-02-07
(30) 201700090748, 2017-08-04, IT
(72) ZAMBIANCO, Andrea, IT
MONTRONE, Donato, IT
POLIZZI, Rossella, IT
SALA, Massimiliano, IT
USAI, Gioia, IT
(73) SAIPEM S.p.A., 20097 San Donato Milanese (MI), IT
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Karbamido gamybos būdas ir gamybos įranga, naudojanti CO2, pagamintą degant deguoniui
Apibrėžties punktai: 23, brėžiniai: 2.
(57) 1. Karbamido gamybos būdas, apimantis karbamido sintezės žingsnį, reaguojant amoniakui ir anglies dioksidui, kai bent anglies dioksido dalis karbamido reakcijos sintezei gaunama deguonies degimo

procese; b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad deguonies degimo procesas yra be liepsnos deguonies degimo procesas.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur deguonies degimo procesas yra be liepsnos ir suslėgtas deguonies degimo procesas.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, kur deguonies degimo procesas yra vykdomas, esant degimo temperatūrai kintančiai nuo maždaug 800 iki maždaug 1800 °C, geriau nuo maždaug 1000 iki maždaug 1500 °C.

4. Būdas pagal vieną iš ankstesnių punktų, kur deguonies degimo procesas yra atliekamas esant slėgiui nuo 0 iki 40 bar g.

5. Būdas pagal vieną iš ankstesnių punktų, kur deguonies degimo procesas yra maitinamas deguonimi, pagamintu deguonies generavimo žingsnyje, ypač oro atskyrimo žingsnyje.

6. Būdas pagal vieną iš ankstesnių punktų, kur bent dalis amoniako, skirto karbamido sintezės reakcijai, yra pagaminama amoniako sintezės žingsnyje, tiesiogiai reaguojant vandeniliui ir azotui, o azotas yra gaminamas oro atskyrimo žingsnyje kartu su deguonimi; ir kur dalis deguonies, pagamintos oro atskyrimo žingsnyje, maitina deguonies degimo procesą.

7. Būdas pagal vieną iš ankstesnių punktų, kur deguonies degimo procesas yra maitinamas deguonies srautu, kuriame yra mažiausiai apie 80 tūrio %, geriau ne mažiau kaip 90 tūrio % deguonies.

8. Būdas pagal vieną iš ankstesnių punktų, apimantis energijos regeneravimo žingsnį, kuriame šiluminė energija yra išgaunama iš išmetamųjų dujų, gautų deguonies degimo procese, skirtame garui ir (arba) elektros energijai gaminti.

9. Būdas pagal 8 punktą, apimantis dalies išmetamųjų dujų recirkuliavimo į deguonies degimo proceso žingsnį ir (arba) į energijos regeneravimo žingsnį.

10. Būdas pagal vieną iš ankstesnių punktų, apimantis regeneravimo žingsnį, t. y. atskiria srautą bent iš dalies išmetamųjų dujų, talpinamų ir gaminamų deguonies degimo procese.

11. Būdas pagal 10 punktą, kur regeneravimo žingsnis apima šiuos žingsnius: išmetamųjų dujų apdorojimą teršalų pašalinimui iš išmetamųjų dujų, išmetamųjų dujų kondensaciją pašalinant kondensato vandenį ir gaunant srautą, taip pat srauto valymą ir suspaudimą.

12. Būdas pagal vieną iš ankstesnių punktų, kur išmetamosiose dujose, susidarančiose oksido degimo proceso metu, yra deguonies perteklius, kuris yra palaikomas sraute, paduodamame į karbamido sintezės reakciją, kad veiktų kaip pasyvinimo agentas.

13. Karbamido gamybos įranga (1), apimanti karbamido mazgą (2), skirtą karbamidui gaminti reaguojant amoniakui ir anglies dioksidui, ir deguonies degimo mazgą (3), kuriame gaminamas anglies dioksidas, kuris siunčiamas į karbamido mazgą (2) karbamido sintezės reakcijai iš amoniako ir anglies dioksido maitinti; b e s i s k i r i a n t i tuo, kad deguonies degimo mazgas (3) yra be liepsnos deguonies degimo mazgas, apimantis be liepsnos degimo kamerą, sukonfigūruotą taip, kad atliktų anglies tiekimo be liepsnos degimo procesą.

14. Įranga pagal 13 punktą, kur deguonies degimo mazgas (3) yra be liepsnos ir suslėgtas deguonies degimo mazgas, o minėta degimo kamera yra suslėgta.

15. Įranga pagal 13 arba 14 punktą, kur degimo kamera veikia prie degimo temperatūros, kuri svyruoja tarp maždaug 800 ir maždaug 1800 °C, geriau tarp maždaug 1000 iki maždaug 1500 °C.

16. Įranga pagal vieną iš 13 - 15 punktų, kur degimo kamera veikia esant slėgiui kintančiam nuo 0 iki 40 bar g.

17. Įranga pagal vieną iš 13 - 16 punktų, kur deguonies degimo mazgas (3) yra prijungtas prie deguonies generavimo mazgo (7), ypač oro atskyrimo mazgo, prijungtas prie deguonies degimo mazgo (3) per deguonies tiekimo liniją (5), skirtą deguoniui tiekti į deguonies degimo mazgą (3).

18. Įranga pagal 17 punktą, apimanti amoniako mazgą (8), kuriame amoniakas yra gaunamas tiesioginės vandenilio ir azoto reakcijos būdu; ir kur deguonies generavimo mazgas (7) yra nustatytas per amoniako mazgo (8) oro atskyrimo mazgą, ypač per kriogeninį oro atskyrimo mazgą.

19. Įranga pagal vieną iš 13 - 18 punktų, kur deguonies degimo mazgas (3) yra maitinamas deguonies srautu, kuriame yra mažiausiai apie 80 tūrio %, geriau ne mažiau kaip 90 tūrio %.

20. Įranga pagal vieną iš 13 - 19 punktų, apimanti energijos regeneravimo mazgą (13), prijungtą prie deguonies degimo mazgo (3) per išmetimo liniją (11), kuri perduoda į energijos regeneravimo mazgą (13) išmetimus, gaminamus deguonies degimo mazge (3) ir yra sukonstruotas taip, kad iš minėtų išmetamųjų dujų išgautų šiluminę energiją ir gamintų garą ir (arba) elektros energiją.

21. Įranga pagal 20 punktą, apimanti išmetamųjų dujų recirkuliavimo liniją (16), kuri jungia energijos regeneravimo mazgą (13) su deguonies degimo mazgu (3) ir (arba) su pačiu energijos regeneravimo mazgu (13), skirtu recirkuliavimui daliai išmetamųjų dujų patenkančių į deguonies degimo mazgą (3) ir (arba) į energijos regeneravimo mazgą (13).

22. Įranga pagal vieną iš 13 - 21 punktų, apimanti regeneravimo sekciją (20), sukonstruotą taip, kaip padangos dangtelis, t. y. atskirtai nuo bent dalies išmetamųjų dujų, esančių ir pagamintų deguonies degimo mazge (3).

23. Įranga pagal 22 punktą, kur regeneravimo sekcija (20) apima išmetamųjų dujų apdorojimo mazgą (21), kondensacijos mazgą (22) ir valymo ir suspaudimo mazgą (15), prijungtą prie energijos regeneravimo mazgo (13) ir tarpusavyje, nuosekliai, atitinkamomis išmetimo linijos (11) dalimis (11a, 11b, 11c).

---

(51) Int. Cl. ***C07D 207/48*** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/14 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)

(11) **3515887**

(13) T

(96) 17784400.8

(96) 2017-09-20

(97) 2019-07-31

(97) 2021-07-07

(86) PCT/IB2017/055700

(86) 2017-09-20

(87) WO 2018/055524

(87) 2018-03-29

(30) 201662396991 P, 2016-09-20, US
201762482296 P, 2017-04-06, US

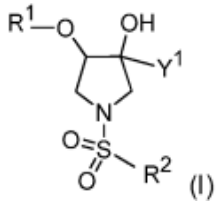
(72) BRNARDIC, Edward J., US
BROOKS, Carl A., US
LAWHORN, Brian Griffin, US
YE, Guosen, US
BARTON, Linda S., US
BUDZIK, Brian W., US
MATTHEWS, Jay M., US
MCATEE, John Jeffrey, US
PATTERSON, Jaclyn R., US
PERO, Joseph E., US
SANCHEZ, Robert, US
SENDER, Matthew Robert, US
TERRELL, Lamont Roscoe, US
BEHM, David J., US
THOMAS, James V., US

(73) GlaxoSmithKline Intellectual Property (No. 2) Limited, Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

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

(54) TRPV4 antagonistai
Apibrėžties punktai: 20, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, kurio formulė I:

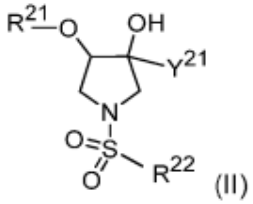


(I)

kur:
R^1 yra parinktas iš:
arilo,
arilo, nuo 1 iki 4 kartų pakeisto R^a,
heteroarilo,
heteroarilo, nuo 1 iki 4 kartų pakeisto R^a,
bicikloheteroarilo, ir
bicikloheteroarilo, nuo 1 iki 4 kartų pakeisto R^a;
R^2 yra parinktas iš:
arilo,
arilo, nuo 1 iki 4 kartų pakeisto R^b,
heteroarilo,
heteroarilo, nuo 1 iki 4 kartų pakeisto R^b,
bicikloheteroarilo, ir
bicikloheteroarilo, nuo 1 iki 4 kartų pakeisto R^b, ir
Y^1 yra parinktas iš:
$C_{1\text{-}6}$alkilo, ir
$C_{1\text{-}6}$alkilo, pakeisto 1 - 9 pakaitais, nepriklausomai parinktais iš:
fluoro,
chloro,
bromo,
jodo,
-$OC_{1\text{-}6}$alkilo,
-$OC_{1\text{-}6}$alkilo, pakeisto 1 - 6 pakaitais, nepriklausomai parinktais iš: fluoro, okso, -OH, -NH_2 ir -CN,
merkapto,
-S(O)H,
-$S(O)_2H$,
okso,
hidroksi,
amino,
-NHR^{x11},
kur R^{x11} yra parinktas iš $C_{1\text{-}6}$alkilo ir $C_{1\text{-}6}$alkilo, pakeisto 1 - 6 pakaitais, nepriklausomai parinktais iš: fluoro, okso, -OH, -NH_2, -CN, -$OC_{1\text{-}5}$alkilo, -$OC_{1\text{-}5}$alkilo, pakeisto 1 - 6 kartus fluoru ir -NH_2,
-$NR^{x12}R^{x13}$,
kur R^{x12} ir R^{x13} yra kiekvienas nepriklausomai parinktas iš $C_{1\text{-}6}$alkilo ir $C_{1\text{-}6}$alkilo, pakeisto 1 - 6 pakaitais, nepriklausomai parinktais iš: fluoro, okso, -OH, -NH_2 ir -CN,
-$C(O)NH_2$,
arilo,
-Oarilo,
heteroarilo,
-Oheteroarilo,
-$S(O)_2NH_2$,
-$NHS(O)_2H$,
nitro, ir
ciano, arba
Y^1 kartu su gretimu -OH sudaro heterociklinį žiedą, parinktą iš:
morfolinilo,
morfolinilo, pakeisto -CH_3, ir
oksazolidin-2-ono;
kiekvienas R^a yra nepriklausomai parinktas iš:
fluoro,
chloro,
bromo,
jodo,

-OH,
C^{1-6}alkilo,
C_{1-6}alkilo, pakeisto 1 - 5 pakaitais, nepriklausomai parinktais iš: fluoro, chloro, bromo, jodo, C_{1-4}alkoksi, -OH, C_{1-4}alkilo, fenilo, okso,-NO_2, -NH_2 ir -CN,
ciano,
-OC_{1-6}alkilo,
-OC_{1-6}alkilo, pakeisto 1 - 5 pakaitais, nepriklausomai parinktais iš: fluoro, chloro, bromo, jodo, C_{1-4}alkoksi, -OH, C_{1-4}alkilo, fenilo, okso, -NO_2, -NH_2 ir -CN,
-Ofenilo,
-C(O)OC_{1-6}alkilo,
-C(O)OC_{1-6}alkilo, pakeisto nuo 1 - 5 kartų fluoru, ir
-Ocikloalkilo; ir
kiekvienas R^b yra nepriklausomai parinktas iš:
fluoro,
chloro,
bromo,
jodo,
-OH,
C_{1-6}alkilo,
C_{1-6}alkilo, pakeisto 1 - 5 pakaitais, nepriklausomai parinktais iš: fluoro, chloro, bromo, jodo, C_{1-4}alkoksi, -OH, C_{1-4}alkilo, fenilo, okso, -NO_2, -NH_2 ir -CN,
ciano,
-OC_{1-6}alkilo,
-OC_{1-6}alkilo, pakeisto 1 - 5 pakaitais, nepriklausomai parinktais iš: fluoro, chloro, bromo, jodo, C_{1-4}alkoksi, -OH, C_{1-4}alkilo, fenilo, okso, -NO_2, -NH_2 ir -CN,
fenilo,
C_{1-4}alkilfenilo,
-C≡C-$Si(CH_3)_3$, ir
-C≡C-cikloalkilo;
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

2. Junginys, kurio formulė (I) pagal 1 punktą, kur junginys yra pavaizduotas tokia formule (II):

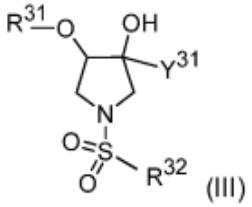


(II)

kur:
R^{21} yra parinktas iš:
arilo,
arilo, pakeisto nuo 1 iki 3 kartų R^{a2},
heteroarilo,
heteroarilo, pakeisto nuo 1 iki 3 kartų R^{a2},
bicikloheteroarilo, ir
bicikloheteroarilo, pakeisto nuo 1 iki 3 kartų R^{a2};
R^{22} yra parinktas iš:
arilo,
arilo, pakeisto nuo 1 iki 3 kartų R^{b2},
bicikloheteroarilo,
bicikloheteroarilo, pakeisto nuo 1 iki 3 kartų R^{b2};
heteroarilo, ir
heteroarilo, pakeisto nuo 1 iki 3 kartų R^{b2}, ir
Y^{21} yra parinktas iš:
C_{1-6}alkilo, ir
C_{1-6}alkilo, pakeisto 1 - 9 pakaitais, nepriklausomai parinktais iš:
fluoro,
chloro,
bromo,
jodo,

-OC_{1-6}alkilo,
-OC_{1-6}alkilo, pakeisto 1 - 6 pakaitais, nepriklausomai parinktais iš: fluoro, okso, -OH, -NH_2 ir -CN,
merkapto,
-S(O)H,
-$S(O)_2H$,
okso,
hidroksi,
amino,
-NHR^{x21},
kur R^{x21} yra parinktas iš C1-6alkilo ir C1-6alkilo, pakeisto 1-6 pakaitais, nepriklausomai parinktais iš: fluoro, okso, -OH, -NH_2 ir -CN,
-$NR^{x22}R^{x23}$,
kur R^{x22} ir R^{x23} yra kiekvienas nepriklausomai parinktas iš C1-6alkilo ir C1-6alkilo, pakeisto 1-6 pakaitais, nepriklausomai parinktais iš: fluoro, okso, -OH, -NH_2 ir -CN,
-$C(O)NH_2$,
arilo,
-Oarilo,
heteroarilo,
-Oheteroarilo,
-$S(O)_2NH_2$,
-$NHS(O)_2H$,
nitro, ir
ciano, arba
Y^{21} kartu su gretimu -OH sudaro heterociklinį žiedą, parinktą iš:
morfolinilo,
morfolinilo, pakeisto -CH_3, ir
oksazolidin-2-ono;
kiekvienas R^{a2} yra nepriklausomai parinktas iš:
fluoro,
chloro,
bromo,
jodo,
-OH,
C_{1-6}alkilo,
C_{1-6}alkilo, pakeisto 1 - 5 pakaitais, nepriklausomai parinktais iš: fluoro, chloro, bromo, jodo, C_{1-4}alkoksi, -OH, C_{1-4}alkilo, fenilo, okso, -NO_2, -NH_2 ir -CN,
ciano,
-OC_{1-6}alkilo,
-OC_{1-6}alkilo, pakeisto 1 - 5 pakaitais, nepriklausomai parinktais iš: fluoro, chloro, bromo, jodo, C_{1-4}alkoksi, -OH, C_{1-4}alkilo, fenilo, okso, -NO_2, -NH_2 ir -CN,
-Ofenilo,
-$C(O)OC_{1-5}$alkilo,
-$C(O)OC_{1-5}$alkilo, pakeisto 1 - 5 kartus fluoru, ir
-Ocikloalkilo; ir
kiekvienas R^{b2} yra nepriklausomai parinktas iš:
fluoro,
chloro,
bromo,
jodo,
-OH,
C_{1-6}alkilo,
C_{1-6}alkilo, pakeisto 1 - 5 pakaitais, nepriklausomai parinktais iš: fluoro, chloro, bromo, jodo, C_{1-4}alkoksi, -OH, C_{1-4}alkilo, fenilo, okso, -NO_2, -NH_2 ir -CN,
ciano,
-OC_{1-6}alkilo,
-OC_{1-6}alkilo, pakeisto 1 - 5 pakaitais, nepriklausomai parinktais iš: fluoro, chloro, bromo, jodo, C_{1-4}alkoksi, -OH, C_{1-4}alkilo, fenilo, okso, -NO_2, -NH_2 ir -CN,
fenilo,
C_{1-4}alkilfenilo,
-$C{\equiv}C$-$Si(CH_3)_3$, ir
-$C{\equiv}C$-cikloalkilo;
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

3. Junginys, kurio formulė (I) pagal 1 punktą, kur junginys yra pavaizduotas tokia formule (III):

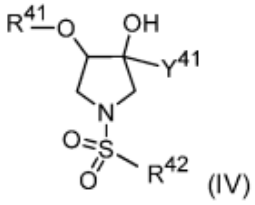


(III)

kur:
R^{31} yra parinktas iš:
fenilo,
fenilo, pakeisto 1 - 3 kartus R^{a3},
benzo[c][1,2,5]oksadiazolo,
benzo[c][1,2,5]oksadiazolo, pakeisto 1 - 3 kartus R^{a3},
pirimidino,
pirimidino, pakeisto 1 - 3 kartus R^{a3},
naftaleno,
naftaleno, pakeisto 1 - 3 kartus R^{a3},
piridino, ir
piridino, pakeisto 1 - 3 kartus R^{a3};
R^{32} yra parinktas iš:
fenilo,
fenilo, pakeisto 1 - 3 kartus R^{b3},
piridino,
piridino, pakeisto 1 - 3 kartus R^{b3},
benzo[c][1,2,5]oksadiazolo,
benzo[c][1,2,5]oksadiazolo, pakeisto 1 - 3 kartus R^{b3},
tiofeno,
tiofeno, pakeisto 1 - 3 kartus R^{b3},
tiazolo,
tiazolo, pakeisto 1 - 3 kartus R^{b3},
pirazolo,
pirazolo, pakeisto 1 - 3 kartus R^{b3},
imidazo[2,1-b]tiazolo,
imidazo[2,1-b]tiazolo, pakeisto 1 - 3 kartus R^{b3},
pirimidino,
pirimidino, pakeisto 1 - 3 kartus R^{b3},
piridazino, ir
piridazino, pakeisto 1 - 3 kartus R^{b3}; ir
Y^{31} yra parinktas iš:
$-CH_2OH$,
$-CH(OH)CH_3$,
$-CH(OH)CH_2CH_3$,
$-CH(OH)CH_2CH_2CH_3$,
$-CH(OH)CH_2CH(CH_3)_2$,
$-C(OH)(CH_3)_2$,
$-CH_2NH_2$,
$-CH_2NHR^{x30}$,
$-CH_2NR^{x30}R^{x30}$,
$-CH(NH_2)CH_3$, or
Y^{31} kartu su gretimu -OH sudaro heterociklinį žiedą, parinktą iš:
morfolinilo,
morfolinilo, pakeisto $-CH_3$, ir
oksazolidin-2-ono,
kur kiekvienas R^{x30} yra nepriklausomai parinktas iš: $C_{1\text{-}6}$alkilo ir $C_{1\text{-}6}$alkilo, pakeisto 1 - 6 pakaitais, nepriklausomai parinktais iš: fluoro, okso, -OH, $-NH_2$ ir -CN;
kiekvienas R^{a3} yra nepriklausomai parinktas iš:
fluoro,
chloro,
bromo,
jodo,

-OH,
C_{1-6}alkilo,
ciano,
$-CF_3$,
$-C_{1-5}$alkilCF_3,
$-CHF_2$,
$-CH_2F$,
$-OC_{1-5}$alkilo,
$-OCF_3$,
$-OC_{1-5}$alkilCF_3,
-Ofenilo,
-Obenzilo,
C_{1-5}alkilCN,
$-C(O)OC_{1-5}$alkilo,
-C(O)OH, ir
-Ocikloalkilo; ir
kiekvienas R^{b3} yra nepriklausomai parinktas iš:
fluoro,
chloro,
bromo,
jodo,
-OH,
C_{1-6}alkilo,
ciano,
$-CF_3$,
$-C_{1-5}$alkilCF_3,
$-CHF_2$,
$-CH_2F$,
$-OC_{1-5}$alkilo,
$-OCF_3$,
$-OC_{1-5}$alkilCF_3,
$-C(O)CH_3$,
$-OCHF_2$,
fenilo,
$-C\equiv C-Si(CH_3)_3$,
$-C\equiv C$-cikloalkilo, ir
$-C\equiv C$-fenilo;
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

4. Junginys, kurio formulė (I) pagal 1 punktą, kur junginys yra pavaizduotas tokia formule (IV):



(IV)

kur:
R^{41} yra parinktas iš:
fenilo, ir
fenilo, pakeisto 1 - 3 kartus R^{a4};
R^{42} yra parinktas iš:
fenilo,
fenilo, pakeisto 1 - 3 klartus R^{b4},
piridino, ir
piridino, pakeisto 1 - 3 klartus R^{b4}; ir
Y^{41} yra parinktas iš:
- CH_2OH,
- CH_2NH_2,
- CH_2NHR^{x40},
- $CH_2NR^{x40}R^{x40}$, ir
- $CH(NH_2)CH_3$, arba

Y^{41} kartu su gretimu -OH sudaro heterociklinį žiedą, parinktą iš:
morfolinilo,
morfolinilo, pakeisto $-CH_3$, ir
oksazolidin-2-ono,
kur kiekvienas R^{x40} yra nepriklausomai parinktas iš: C_{1-6}alkilo ir C_{1-6}alkilo, pakeisto 1 - 6 pakaitais, nepriklausomai parinktais iš: fluoro, okso, -OH, $-NH_2$ ir -CN;
kiekvienas R^{a4} yra nepriklausomai parinktas iš:
fluoro,
chloro,
bromo,
jodo,
-OH,
C_{1-6}alkilo,
ciano,
$-CF_3$,
$-C_{1-5}$alkilCF_3,
$-CHF_2$,
$-CH_2F$,
$-OC_{1-5}$alkilo,
$-OCF_3$,
$-OC_{1-5}$alkilCF_3,
-Ofenilo,
-Obenzilo,
C_{1-5}alkilCN,
$-C(O)OC_{1-5}$alkilo,
-C(O)OH, ir
-Ocikloalkilo; ir
kiekvienas R^{b4} yra nepriklausomai parinktas iš:
fluoro,
chloro,
bromo,
jodo,
-OH,
C_{1-6}alkilo,
ciano,
$-CF_3$,
$-C_{1-5}$alkilCF_3,
$-CHF_2$,
$-CH_2F$,
$-OC_{1-5}$alkilo,
$-OCF_3$,
$-OC_{1-5}$alkilCF_3,
$-C(O)CH_3$,
$-OCHF_2$,
fenilo,
$-C\equiv C-Si(CH_3)_3$,
-C≡C-cikloalkilo, ir
-C≡C-fenilo;
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

5. Junginys pagal bet kurį iš 1 – 4 punktų, parinktas iš:
4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2,4-dichlorfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((4-chlor-2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
(3R,4S)-1-((2,4-dichlorfenil)sulfonil)-4-(3,4-difluorfenoksi)-3-(hidroksimetil)pirolidin-3-olio;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(4-chlorfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-iloksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
5-chlor-2-(((3R,4S)-4-(3,4-difluorfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(4-ciano-2-fluorfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;

2-(((3R,4S)-4-(4-ciano-2-metoksifenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(4-ciano-2-etoksifenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
5-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)pirimidin-2-karbonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(2-chlor-4-cianofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2,3-difluorbenzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(4-ciano-2-metilfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(4-ciano-2-(trifluormetil)fenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
6-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-naftonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2,5-difluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2,6-difluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-(trifluormetoksi)benzonitrilo;
5-chlor-2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(3,4,5-trifluorfenoksi)pirolidin-1-il)sulfonil)benzonitrilo;
5-chlor-2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(2,3,4-trifluorfenoksi)pirolidin-1-il)sulfonil)benzonitrilo;
5-chlor-2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(2,4,5-trifluorfenoksi)pirolidin-1-il)sulfonil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(3,4-difluorfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(3,4,5-trifluorfenoksi)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(2,4,5-trifluorfenoksi)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(2,3,4-trifluorfenoksi)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(4-cianofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(4-chlor-3-fluorfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(3-fluor-4-(trifluormetil)fenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(4-(cianometil)fenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(3-(cianometil)fenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
metil-5-ciano-2-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)benzoato;
(3R,4S)-1-((2,4-dichlorfenil)sulfonil)-3-(hidroksimetil)-4-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)oksi)pirolidin-3-olio;
5-(((3S,4R)-1-((2,4-dichlorfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-3-fluorpikolinonitrilo;
2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(4-(trifluormetil)fenoksi)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(4-fluor-3-(trifluormetil)fenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(3,4-dichlorfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(3-fluor-4-(trifluormetoksi)fenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(3-chlor-4-fluorfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)oksi)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(3-fluor-4-metoksifenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(4-ciano-2-izopropoksifenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(4-ciano-2-ciklopropoksifenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;

2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-fenoksipirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(4-fluorfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(4-chlor-2-metoksifenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-chlor-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(4-(trifluormetoksi)fenoksi)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(p-toliloksi)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(4-metoksifenoksi)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(3-cianofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(5-ciano-2-metoksifenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-((2-(trifluormetil)pirimidin-5-il)oksi)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(4-(trifluormetil)fenoksi)pirolidin-1-il)sulfonil)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((5-chlorpiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-1-naftonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((5-chlorpiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((7-chlorbenzo[c][1,2,5]oksadiazol-4-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-(benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-ilsulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
3-(((3R,4S)-4-(4-ciano-3-fluorfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)pikolinonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-chlor-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-brom-4-metoksifenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-brom-4-(trifluormetoksi)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-chlor-4-(trifluormetoksi)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((4-brom-2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((4-ciano-2-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
5-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)pikolinonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((4-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((4-acetil-2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
5-(((3S,4R)-1-((2,4-dichlorfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)pikolinonitrilo;
5-(((3S,4R)-1-((2-chlor-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)pikolinonitrilo;
5-(((3S,4R)-1-((2-chlor-4-metilfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)pikolinonitrilo;
5-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((2,4,6-trichlorfenil)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)pikolinonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((2,4,6-trichlorfenil)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-chlor-4-metilfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
5-(((3R,4S)-4-(4-ciano-3-fluorfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)pikolinonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((4-ciano-2-metilfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((2-metil-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
5-(((3R,4S)-4-(4-ciano-2,5-difluorfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)pikolinonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((2-metil-6-(trifluormetil)piridin-3-il)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-chlorfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((5-chlorotiofen-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((2-metil-4-(trifluormetil)tiazol-5-il)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2,4-dichlorotiazol-5-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((4-chlor-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((6-chloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;

4-(((3S,4R)-1-((6-chlorpiridin-3-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2,6-dichlorpiridin-3-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-etinilfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2,3-dichlorfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((3-chlor-2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2,6-dichlor-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-chlor-4-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((4-(difluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((6-brompiridin-3-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-chlor-6-(trifluormetil)piridin-3-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((4-chlorfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((4-bromfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((4-jodfenil)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((4-ciano-2-metoksifenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((5-brompiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
3-chlor-4-(((3R,4S)-4-(4-chlorfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(4-chlorfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)benzonitrilo;
3-brom-4-(((3R,4S)-4-(4-chlorfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)benzonitrilo;
5-(((3R,4S)-4-(4-chlorfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)pikolinonitrilo;
3-(((3R,4S)-4-(4-chlorfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)pikolinonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((4-(2,2,2-trifluoretil)fenil)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((5-(trifluormetil)tiofen-2-il)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((4-ciano-2-fluorfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-jodfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-chlor-4-jodfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-1-((3-fluor-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-bromfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-1-((3-fluor-4-metilfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((2-jodfenil)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-brom-4-chlorfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((4-brom-2-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-(difluormetoksi)piridin-3-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((4-brom-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((4-chlor-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
(3R,4S)-4-(benzo[c][1,2,5]oksadiazol-5-iloksi)-1-((2-fluor-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-3-(hidroksimetil)pirolidin-3-olio;
4-(((3S,4R)-1-((6-(difluormetoksi)piridin-3-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((5-(trifluormetoksi)piridin-2-il)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((2-(trifluormetil)pirimidin-5-il)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((4-chlor-3-(trifluormetoksi)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((5-jodpiridin-2-il)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
5-(((3R,4S)-4-(4-ciano-3-fluorfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-6-metilpikolinonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((6-(trifluormetoksi)piridin-2-il)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((6-(2,2,2-trifluoretoksi)piridazin-3-il)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((6-(difluormetoksi)piridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4S)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;

4-(((3S,4S)-1-((5-chlorpiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4S)-1-((2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4S)-1-((2-ciano-4-fluorfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4S)-1-((4-chlor-2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
3-(((3S,4S)-4-(4-ciano-3-fluorfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)pikolinonitrilo;
4-(((3S,4S)-1-((2-chlor-4-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4S)-1-((2,4-dichlorfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4S)-1-((4-brom-2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4S)-1-((2-brom-4-fluorfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4S)-1-((2-ciano-4-metoksifenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
2-(((3S,4S)-4-(4-chlorfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3S,4S)-4-(4-chlorfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-fluorbenzonitrilo;
2-(((3S,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(4-(trifluormetil)fenoksi)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
5-fluor-2-(((3S,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(4-(trifluormetil)fenoksi)pirolidin-1-il)sulfonil)benzonitrilo;
3-chlor-4-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(4-(trifluormetil)fenoksi)pirolidin-1-il)sulfonil)benzonitrilo;
5-chlor-2-(((3S,4S)-4-(4-chlorfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)benzonitrilo;
5-chlor-2-(((3S,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(4-(trifluormetil)fenoksi)pirolidin-1-il)sulfonil)benzonitrilo;
5-fluor-2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(4-(trifluormetil)fenoksi)pirolidin-1-il)sulfonil)benzonitrilo;
5-chlor-2-(((3R,4S)-4-(4-chlorfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(4-chlorfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-fluorbenzonitrilo;
5-chlor-2-(((3R,4S)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)-4-(4-(trifluormetil)fenoksi)pirolidin-1-il)sulfonil)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluor-5-(2,2,2-trifluoretoksi)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluor-5-metoksibenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-5-etoksi-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluor-5-propoksibenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluor-5-izopropoksibenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluor-5-hidroksibenzonitrilo;
5-(benziloksi)-4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
5-butoksi-4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluor-5-izobutoksibenzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(4-ciano-2-propoksifenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(4-ciano-2-(2,2,2-trifluoretoksi)fenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(4-ciano-2-hidroksifenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(2-butoksi-4-cianofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(4-ciano-2-izobutoksifenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
2-(((3R,4S)-4-(2-(benziloksi)-4-cianofenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-5-(trifluormetil)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((4-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-3-(2,2,2-trifluoretoksi)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluor-5-(2,2,2-trifluoretoksi)benzonitrilo;
5-(((3R,4S)-4-(4-ciano-5-fluor-2-(2,2,2-trifluoretoksi)fenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)pikolinonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)-5-(2,2,2-trifluoretoksi)benzonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-(fenilsulfonil)pirolidin-3-il)oksi)-5-(2,2,2-trifluoretoksi)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2,4-dichlorfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluor-5-(2,2,2-trifluoretoksi)benzonitrilo;

4-(((3S,4R)-1-((4-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluor-5-(2,2,2-trifluoretoksi)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluor-5-izobutoksibenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((4-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluor-5-izobutoksibenzonitrilo;
5-(((3R,4S)-4-(4-ciano-5-fluor-2-izobutoksifenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)pikolinonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)-5-izobutoksibenzonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)-5-izobutoksibenzonitrilo;
5-(((3R,4S)-4-(4-ciano-2-(2,2,2-trifluoretoksi)fenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)pikolinonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-3-(2,2,2-trifluoretoksi)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((5-chlorpiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-3-(2,2,2-trifluoretoksi)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((5-chlorpiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluoro5-(2,2,2-trifluoretoksi)benzonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((6-metilpiridazin-3-il)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)-5-izobutoksibenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((5-chlorpiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-((S)-1-hidroksibutil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-((R)-1-hidroksietil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((5-chlorpiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(1-hidroksietil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((5-chlorpiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-((S)-1-hidroksi-3-metilbutil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(1-hidroksietil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4S)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-((S)-1-hidroksietil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((5-chlorpiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-((R)-1-metoksietil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((5-chlorpiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-((R)-1-hidroksipropil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((5-chlorpiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-((R)-1-hidroksi-3-metilbutil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((5-chlorpiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-((R)-1-hidroksibutil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-metoksifenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-((S)-1-hidroksietil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-((S)-1-hidroksietil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-fluorfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-((S)-1-hidroksietil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((4-chlor-2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-((S)-1-hidroksietil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
3-(((3R,4S)-4-(4-ciano-3-fluorfenoksi)-3-hidroksi-3-((S)-1-hidroksietil)pirolidin-1-il)sulfonil)pikolinonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2,4-dichlorfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-((S)-1-hidroksietil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-chlor-4-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-((S)-1-hidroksietil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-((R)-1-hidroksietil)-1-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-1-((5-fluoropiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-((R)-1-hidroksietil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-((R)-1-hidroksietil)-1-((6-(trifluormetoksi)piridin-3-il)sulfonil)pirolidin3-il)oksi)benzonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-((R)-1-hidroksietil)-1-((4-jodfenil)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-((R)-1-hidroksietil)-1-((5-(trifluormetoksi)piridin-2-il)sulfonil)pirolidin3-il)oksi)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((5-(difluormetil)piridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-((R)-1-hidroksietil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((6-(difluormetil)piridin-3-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-((R)-1-hidroksietil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;

4-(((3S,4R)-1-((6-(difluormetoksi)piridin-3-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-((R)-1-hidroksietil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4S)-1-((5-chlorpiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(2-hidroksipropan-2-il)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4S)-1-((5-chlorpiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluoro5-(2,2,2-trifluoretoksi)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-metilfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-etilfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3R,4S)-4-(4-ciano-3-fluorfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-karbonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(prop-1-in-1-il)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-etinilfenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-((trimetilsilyl)etinil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((4-(prop-1-in-1-il)fenil)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((6-(prop-1-yn-1-il)piridin-3-il)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((4-ciano-2-(prop-1-in-1-il)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-etinil-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((6-(ciklopropiletinil)piridin-3-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((5-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((5-etinilpiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((5-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)piridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
2-fluor-4-(((3S,4R)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)-1-((5-(feniletinil)piridin-2-il)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
6-(((3R,4S)-4-(4-ciano-3-fluorfenoksi)-3-hidroksi-3-(hidroksimetil)pirolidin-1-il)sulfonil)nikotinnitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((2-ciano-4-(trifluormetoksi)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(hidroksimetil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-1-((5-chlorpiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksipirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-4-(aminometil)-1-((5-chlorpiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksipirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-4-(aminometil)-1-((4-chlor-2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksipirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-1-((4-chlor-2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-(((2-hidroksietil)amino)metil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4S)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-((metilamino)metil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4S)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-((etilamino)metil)-4-hidroksipirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4S)-1-((2-ciano-4-(trifluormetil)fenil)sulfonil)-4-hidroksi-4-((izopropilamino)metil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-1-((4-chlor-2-cianofenil)sulfonil)-4-hidroksipirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-1-((4-chlor-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-4-hidroksipirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo, 2,2,2-trifluoracetato;
4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-1-((5-fluoropiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksipirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrile, 2,2,2-trifluoracetato;
5-(((3S,4S)-3-(aminometil)-4-(4-ciano-3-fluorfenoksi)-3-hidroksipirolidin-1-il)sulfonil)pikolinonitrilo, 2,2,2-trifluoracetato;
4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-1-((5-(difluormetil)piridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksipirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-4-hidroksi-1-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-1-((5-chlorpiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksipirolidin-3-il)oksi)benzonitrilo;
4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-1-((5-(difluormetoksi)piridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksipirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-4-hidroksi-1-((5-(trifluormetoksi)piridin-2-il)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-4-hidroksi-1-((6-(trifluormetoksi)piridin-3-il)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-4-hidroksi-1-((5-jodpiridin-2-il)sulfonil)pirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-1-((5-brompiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksipirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;

4-(((4S,5R)-2-((4-chlor-2-cianofenil)sulfonil)-9-metil-6-oksa-2,9-diazaspiro[4.5]dekan-4-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((4S,5S)-2-((4-chlor-2-cianofenil)sulfonil)-6-oksa-2,9-diazaspiro[4.5]dekan-4-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((5S,9S)-7-((4-chlor-2-cianofenil)sulfonil)-2-okso-1-oksa-3,7-diazaspiro[4.4]nonan-9-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((5R,9S)-7-((4-chlor-2-cianofenil)sulfonil)-2-okso-1-oksa-3,7-diazaspiro[4.4]nonan-9-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-4-((R)-1-aminoetil)-1-((5-chlorpiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksipirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
4-(((3S,4R)-4-((S)-1-aminoetil)-1-((5-chlorpiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksipirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilo;
ir
((3R,4S)-1-((5-chlorpiridin-2-il)sulfonil)-4-(4-ciano-3-fluorfenoksi)-3-hidroksipirolidin-3-il)metil-2-aminoacetato;
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

6. Junginys pagal bet kurį iš 1 – 5 punktų, kuris yra 4-(((3S,4S)-4-(aminometil)-1-((5-chlorpiridin-2-il)sulfonil)-4-hidroksipirolidin-3-il)oksi)-2-fluorbenzonitrilas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

7. Farmacinė kopozicija, apimanti formulės (I) junginį pagal bet kurį iš 1 – 6 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską ir farmaciniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą.

8. Junginys, kurio formulė (I), pagal bet kurį iš 1 – 6 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirtas panaudoti terapijoje.

9. Junginys, kurio formulė (I), pagal bet kurį iš 1 – 6 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirtas panaudoti gydymui aterosklerozės, vazogeninės edemos, pooperacinės pilvo edemos, akių edemos, smegenų edemos, vietinės ir sisteminės edemos, skysčių susilaikymo, sepsio, hipertenzijos, uždegimo, su kaulais susijusių disfunkcijų ir stazinio širdies nepakankamumo, plaučių sutrikimo, lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL), ventiliatoriaus sukelto plaučių pažeidimo, didelio aukščio sukeltos plaučių edemos, ūmaus respiratorinio distreso sindromo, ūminis plaučių pažeidimo, plaučių fibrozės, sinusito/rinito, astmos, kosulio, ūmaus kosulio, poūmio kosulio, lėtinio kosulio, plaučių hipertenzijos, hiperaktyvios šlapimo pūslės, cistito, skausmo, motorinių neuronų sutrikimų, funkcinių sutrikimų genetinio padidėjimo, amiotrofinės šoninės sklerozės, išsėtinės sklerozės, širdies ir kraujagyslių ligų, ūminės, lėtinės ir policistinės inkstų ligos, insulto, hidrocefalijos, glaukomos, retinopatijos, endometriozės, priešlaikinio gimdymo, dermatito, niežulio, niežulio sergant kepenų ligomis, ascito ir portalinės hipertenzijos bei kepenų cirozės komplikacijų, diabeto, metabolinio sutrikimo, nutukimo, migrenos, Alzheimerio ligos, pankreatito, naviko slopinimo, imunosupresijos, osteoartrito, Krono ligos, kolito, viduriavimo, žarnyno sutrikimų (hiperreaktyvumas/hiporeaktyvumas), išmatų nelaikymo, dirgliosios žarnos sindromo (IBS), vidurių užkietėjimo, žarnyno skausmo ir mėšlungio, celiakijos, laktozės netoleravimo arba vidurių pūtimo.

10. Junginys, skirtas panaudoti pagal 9 punktą, kur junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska yra skiriamas gerti.

11. Junginys, skirtas panaudoti pagal 9 punktą, kur junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska yra skiriamas į veną.

12. Junginys, skirtas panaudoti pagal 9 punktą, kur junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska yra skiriamas inhaliacija.

13. Junginys, skirtas panaudoti pagal 9 punktą, kur liga yra stazinis širdies nepakankamumas.

14. Junginys, skirtas panaudoti pagal 9 punktą, kur liga yra ūminis plaučių pažeidimas.

15. Junginys, skirtas panaudoti pagal 9 punktą, kur liga yra smegenų edema.

16. Junginys, skirtas panaudoti pagal 9 punktą, kur liga yra ūminis respiracinio distreso sindromas.

17. Junginys, skirtas panaudoti pagal 9 punktą, kur liga yra kosulys.

18. Junginys, skirtas panaudoti pagal 9 punktą, kur liga yra ūminis kosulys.

19. Junginys, skirtas panaudoti pagal 9 punktą, kur liga yra poūmis kosulys.

20. Junginys, skirtas panaudoti pagal 9 punktą, kur liga yra lėtinis kosulys.

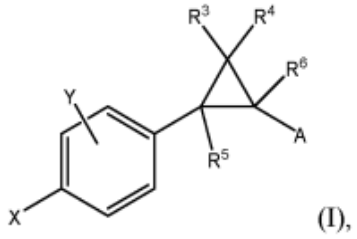
(51) Int. Cl. ***C07D 231/12*** (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 249/06 (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01)
C07D 261/08 (2006.01)
C07D 263/32 (2006.01)
C07D 271/06 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 277/26 (2006.01)
C07D 285/08 (2006.01)
C07D 285/12 (2006.01)

(11) **3433234**
(13) T
(96) 17714623.0
(96) 2017-03-20
(97) 2019-01-30
(97) 2021-10-27
(86) PCT/US2017/023127
(86) 2017-03-20
(87) WO 2017/165256
(87) 2017-09-28
(30) 201662311888 P, 2016-03-22, US
201662369778 P, 2016-08-02, US

(72) CROWLEY, Brendan, M., US
CAMPBELL, Brian, T., US
DUFFY, Joseph, L., US
GRESHOCK, Thomas, J., US
GUIADEEN, Deodial, G., US
HARVEY, Andrew John, AU
HUFF, Belinda, C., AU
LEAVITT, Kenneth, J., US
RADA, Vanessa, L., US
SANDERS, John, M., US
SHIPE, William, D., US
SUEN, Linda, M., US
BELL, Ian, M., US
(73) Merck Sharp & Dohme Corp., Rahway, NJ 07065-0907, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

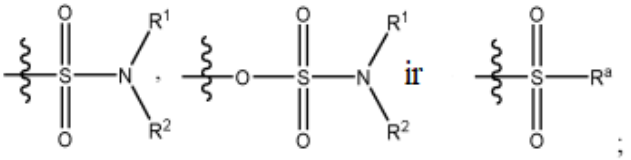
(54) Nikotino acetilcholino receptorių alosteriniai moduliatoriai
Apibrėžties punktai: 53, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, turintis formulę I:



(I),

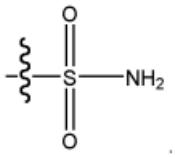
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:
X yra parinktas iš



;

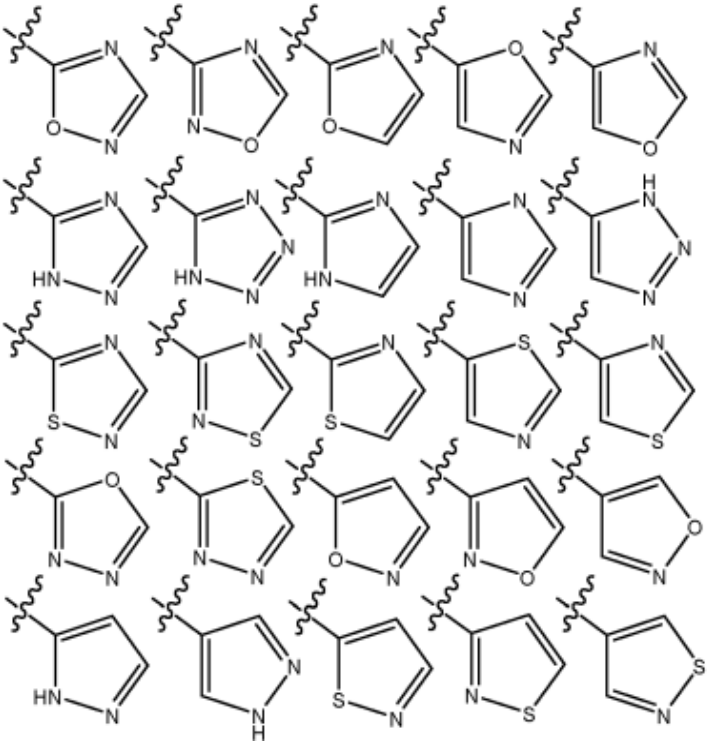
Y yra 4 pakaitai, kiekvienas nepriklausomai parinktas iš H, (C_1-C_4)alkilo, halogeno ir OH, kur minėta alkilas yra pasirinktinai pakeistas vienu arba keletu halogenų arba OH;
A yra 5-naris heteroarilo žiedas, kuris yra pakeistas 1 - 3 R grupėmis, kiekviena nepriklausomai parinkta iš OH, okso, NR^7R^8, CN, (C_1-C_{12})alkoksi, halogeno, amino(C_1-C_{12})alkilo, hidroksi(C_1-C_{12})alkilo, (C_1-C_{12})alkilo, (C_3-C_{10})cikloalkilo, arilo, heteroarilo, turinčio 5-14 narių žiedo atomus ir turinti nuo 1 iki 4 heteroatomų, parinktų iš O, N ir S, ir heterociklilo, turinčio 3-10 narių žiedo atomus, turinčius nuo 1 iki 4 heteroatomų, parinktų iš O, N ir S, kur minėtas (C_1-C_{12})alkoksi, amino(C_1-C_{12})alkilas, hidroksi(C_1-C_{12})alkilas, (C_1-C_{12})alkilas, (C_3-C_{10})cikloalkilas, arilas, heteroarilas, turintis 5-14 narių žiedo atomus ir turintis nuo 1 iki 4 heteroatomus, pariktus iš O, N ir S, ir heterociklilas, turintis 3-10 narių žiedo atomus, turinčius nuo 1 iki 4 heteroatomus, parinktus iš O, N ir S, yra pasirinktinai pakeisti vienu arba keletu pakaitų, nepriklausomai parinktų iš F, Cl, Br, OH, okso, CF_3, OCF_3, CN, (C_1-C_6)alkilo, O(C_1-C_4)alkilo, S(C_1-C_4)alkilo, C=O(C_1-C_4)alkilo, (C=O)NR^7R^8, (C=O)OR^7, (C_2-C_4)alkinilo, (C_3-C_6)cikloalkilo, O(C_3-C_6)cikloalkilo, C=O(C_3-C_6)cikloalkilo, arilo, heteroarilo ir heterociklilo, kur minėtas alkilas, arilas, heteroarilas ir heterociklilas yra pasirinktinai nepriklausomai pakeisti vienu arba keletu halogenų, CF_3, OH ir okso;
R^1 yra H arba (C_1-C_4)alkilas;
R^2 yra H arba (C_1-C_4)alkilas;
R^3 yra H, halogenas arba (C_1-C_4)alkilas, kur minėtas alkilas yra pasirinktinai pakeistas vienu arba keletu halogenų;
R^4 yra H, halogenas arba (C_1-C_4)alkilas, kur minėtas alkilas yra pasirinktinai pakeistas vienu arba keletu halogenų;
arba R^3 ir R^4 pasirinktinai gali susijungti ir sudaryti ciklopropilo, ciklobutilo, ciklopentilo arba cikloheksilo žiedą, kur minėtas žiedas gali būti pasirinktinai pakeistas vienu arba keletu pakaitų, nepriklausomai parinktų iš OH, halogeno arba (C_1-C_4)alkilo;
R^5 yra H arba (C_1-C_4)alkilas;
R^6 yra H arba (C_1-C_4)alkilas;
R^7 yra H arba (C_1-C_4)alkilas;
R^8 yra H arba (C_1-C_4)alkilas; ir
R^a yra H arba (C_1-C_4)alkilas.

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



3. Junginys pagal bet kurį iš 1- 2 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur Y yra H.

4. Junginys pagal bet kurį iš 1- 3 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur A yra parinktas iš

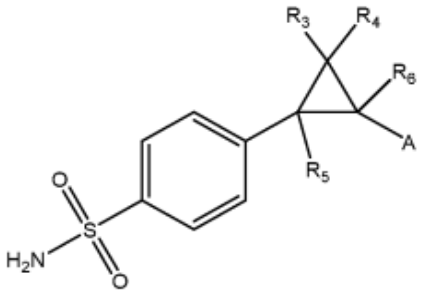


kiekvienas pakeistas 1 - 3 R grupėmis, nepriklausomai parinktomis iš (C_1-C_4)alkilo, (C_3-C_6)cikloalkilo, arilo, heteroarilo ir heterociklilo, kur kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, nepriklausomai parinktų iš F, Cl, Br, OH, okso, CF_3, OCF_3, CN, (C_1-C_4)alkilo, O(C_1-C_4)alkilo, S(C_1-C_4)alkilo, C=O(C_1-C_4)alkilo, (C_2-C_4)alkinilo, (C_3-C_6)cikloalkilo, O(C_3-C_6)cikloalkilo, C=O(C_3-C_6)cikloalkilo, arilo, heteroarilo ir heterociklilo, kur minėtas alkilas, arilas, heteroarilas ir heterociklilas yra pasirinktinai nepriklausomai pakeisti vienu arba keletu F, Cl, CF_3, OH ir okso.

5. Junginys pagal bet kurį iš 1- 4 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur R^5 ir R^6 yra nepriklausomai H arba metilas.

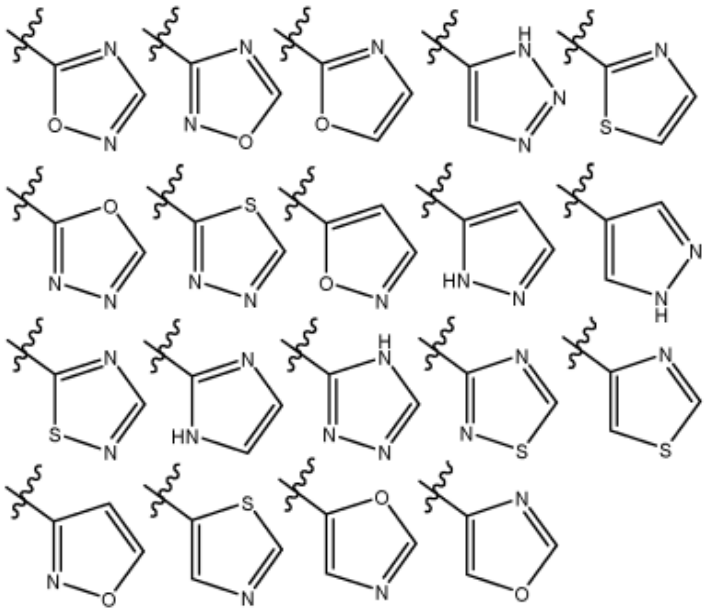
6. Junginys pagal bet kurį iš 1- 5 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur R^3 ir R^4 yra nepriklausomai H, F arba metilas.

7. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, turintis formulę:



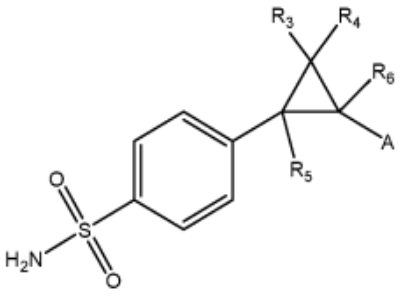
(Ia),

kur;
A yra parinktas iš



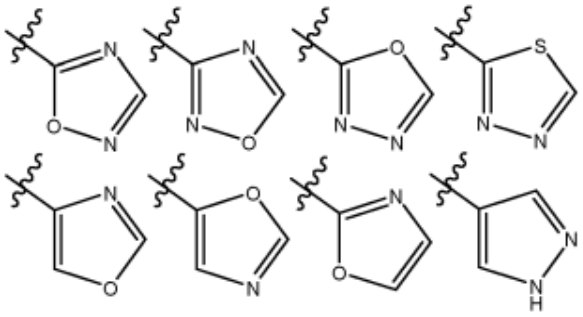
kiekvienas pakeistas 1 - 2 R grupėmis, nepriklausomai parinktomis iš (C_1-C_4)alkilo, (C_3-C_6)cikloalkilo, arilo, heteroarilo ir heterociklilo, kur kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, nepriklausomai parinktų iš F, Cl, Br, OH, okso, CF_3, OCF_3, CN, (C_1-C_4)alkilo, O(C_1-C_4)alkilo, S(C_1-C_4)alkilo, C=O(C_1-C_4)alkilo, (C_2-C_4)alkinilo, (C_3-C_6)cikloalkilo, O(C_3-C_6)cikloalkilo, C=O(C_3-C_6)cikloalkilo, arilo, heteroarilo ir heterociklilo,
kur minėtas alkilas, arilas, heteroarilas ir heterociklilas yra pasirinktinai nepriklausomai pakeisti vienu arba keletu F, Cl, CF_3, OH ir okso;
R^3 ir R^4 yra nepriklausomai H, F arba metilas; ir
R^5 ir R^6 yra nepriklausomai H arba metilas.

8. Junginys pagal 7 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, turintis formulę:



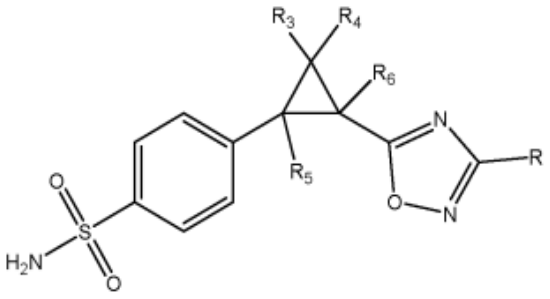
(Ia),

kur;
A yra parinktas iš



kiekvienas pakeistas 1 - 2 R grupėmis, nepriklausomai parinktomis iš (C_1-C_4)alkilo, (C_3-C_6)cikloalkilo, fenilo, indanilo, piperidinilo, piridinilo, furanilo, oksazolilo, benzoksazinilo, ciklopentalpirolilo, tienopirolilo, tiazolilo, imidazolilo, azetidinilo, pirolilo, pirazinilo, chinolinilo ir benzotiazolilo, kur kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas vienu arba keletu pakaitų, nepriklausomai parinktų iš F, Cl, Br, OH, okso, CF_3, OCF_3, CN, (C_1-C_4)alkilo, O(C_1-C_4)alkilo, S(C_1-C_4)alkilo, C=O(C_1-C_4)alkilo, (C_2-C_4)alkinilo, (C_3-C_6)cikloalkilo, O(C_3-C_6)cikloalkilo, C=O(C_3-C_6)cikloalkilo, fenilo, O-fenilo, imidazolilo, pirazinilo, furanilo, oksazolidinilo, pirolidinilo ir benzoksazolilo, kur minėtas alkilas, fenilas, oksazolidinilas, pirolidinilas ir benzoksazolilas yra pasirinktinai nepriklausomai pakeisti vienu arba keletu F, Cl, CF_3 ir okso; ir
R^3 ir R^4 yra nepriklausomai H, F arba metilas; ir
R^5 ir R^6 yra nepriklausomai H arba metilas.

9. Junginys pagal 1 punktą, turintis formulę:



(Ib),

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur;
R yra parinktas iš (C_1-C_4)alkilo, (C_3-C_6)cikloalkilo, fenilo, indanilo, piperidinilo, piridinilo, furanilo, oksazolilo, benzoksazinilo, ciklopentalpirolilo, tienopirolilo, tiazolilo, imidazolilo, azetidinilo, pirolilo, pirazinilo, chinolinilo ir benzotiazolilo, kur kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas vienu arba keletu pakaitų, nepriklausomai parinktų iš F, Cl, Br, OH, okso, CF_3, OCF_3, CN, (C_1-C_4)alkilo, O(C_1-C_4)alkilo, S(C_1-C_4)alkilo, C=O(C_1-C_4)alkilo, (C_2-C_4)alkinilo, (C_3-C_6)cikloalkilo, O(C_3-C_6)cikloalkilo, C=O(C_3-C_6)cikloalkilo, fenilo, O-fenilo, imidazolilo, pirazinilo, furanilo, oksazolidinilo, pirolidinilo ir benzoksazolilo, kur minėtas alkilas, fenilas, oksazolidinilas, pirolidinilas ir benzoksazolilas yra pasirinktinai nepriklausomai pakeisti vienu arba keletu F, Cl, CF_3 ir okso;
R^3 ir R^4 yra nepriklausomai H, F arba metilas; ir
R^5 ir R^6 yra nepriklausomai H arba metilas.

10. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kuris yra parinktas iš grupės, susidedančios iš 4-((1S,3S)-3-(3-(5-fluor-2-metilfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilciklopropil)-benzensulfonamido;

4-((1S,3S)-3-(5-(2-ciklopropiletil)-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2,2-dimetilciklopropil)benzensulfonamido;
4-((1S,3S)-2,2-dimetil-3-(5-(2,3,6-trifluorfenil)-1,2,4-oksadiazol-3-il)ciklopropil)benzensulfonamido;
4-((1R,2R)-2-(3-(3-fluorfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il)ciklopropil)benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-3-[5-(2,4-difluorfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[5-(2,4-difluorfenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-2,2-difluor-3-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-(5-fenil-1,3-oksazol-2-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-(4-fenil-1,3-oksazol-2-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-fenil-1,3-oksazol-5-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-2,2-dimetil-3-(3-fenilisoksazol-5-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-2,2-dimetil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-3-[1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-4-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[4-(3-fluorfenil)-1,3-tiazol-2-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-(5-metil-4-fenil-1,3-tiazol-2-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-(4-metil-5-fenil-1,3-tiazol-2-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-dimetil-3-(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{trans-2-[3-(propan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[3-(5-chlor-2-metoksifenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-((1R,3R)-3-(3-cikloheksil-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilciklopropil)benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-2,2-dimetil-3-[5-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-(2-metil-3-(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)ciklopropil)benzensulfonamido;
4- {(1R,2R)-2-[1-(3-fluorbenzil)-1H-pirazol-3-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[trans-2-(2-fenil-1,3-oksazol-4-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[1-(3-fluorfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-(2-cikloheksil-1,3-oksazol-5-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[5-(piperidin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-3-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[trans-2,2-dimetil-3-(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)ciklopropil]fenilsulfamato;
4-[(1R,3R)-3-(4,5-diciklopropil-1,3-oksazol-2-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[trans-2,2-dimetil-3-(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)ciklopropil]-2-fluorbenzensulfonamido;
5-[trans-2,2-dimetil-3-[4-(metilsulfonil)fenil]ciklopropil}-3-fenil-1,2,4-oksadiazolo;
4-[trans-3-(5-ciklopentilisoksazol-3-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[2-(3-fluorfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{trans-2,2-dichlor-3-[3-(3-fluorfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[5-(piperidin-1-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il]ciklopropil}benzensulfonamido
4-[trans-2,2-dimetil-3-(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)ciklopropil]-3-metilbenzensulfonamido
4-{(1R,3R)-3-[3-(5-chlor-2-metoksifenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-3-{3-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oksadiazol-5-il}-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-2,2-dimetil-3-(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-3-{3-[5-chlor-2-(propan-2-iloksi)fenil]-1,2,4-oksadiazol-5-il}-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,2S)-2-(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-3-[3-(5-fluor-2-metilfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-3-[3-(2,4-difluorfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,2S)-2-[3-(2,4-difluorfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-difluor-3-(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-3-[3-(3-fluorfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-3-[3-(2,6-difluorfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-3-[3-(2-fluorfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-2,2-dimetil-3-{3-[2-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oksadiazol-5-il}ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-3-[3-(3-bromfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,2S)-2-[3-(5-chlor-2-metoksifenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-2,2-dimetil-3-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-3-[3-(5-fluorpiridin-3-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-3-(3-ciklobutil-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,2S)-2-(3-cikloheksil-1,2,4-oksadiazol-5-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1S,2S)-2-[3-(5-fluorpiridin-3-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,2S)-2-[3-(2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-2,2-dimetil-3-{3-[5-(trifluormetil)piridin-3-il]-1,2,4-oksadiazol-5-il}ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-3-[3-(3,3-difluorciklobutil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-3-(3-ciklopentil-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-3-[3-(ciklopropilmetil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-2,2-dimetil-3-[3-(tetrahidrofuran-3-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;

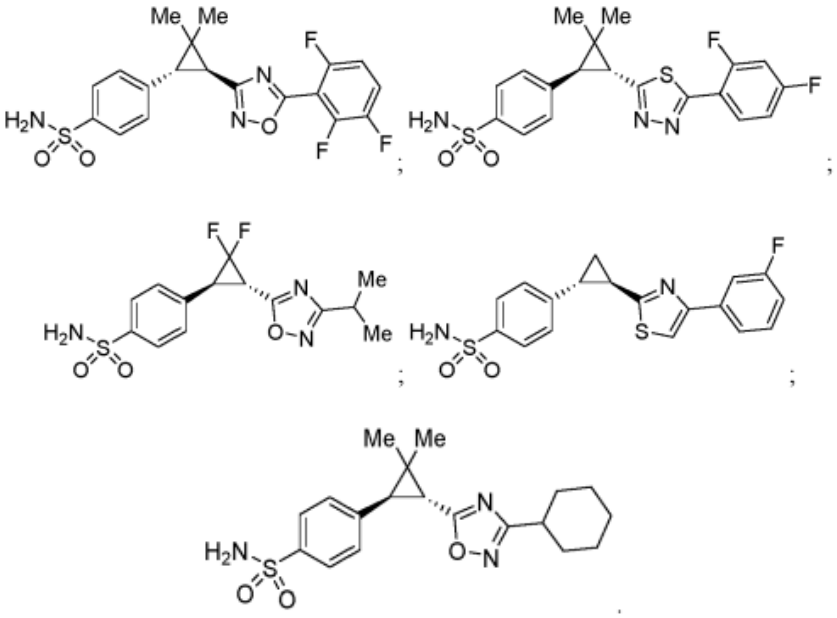
4-{(1R,3R)-2,2-dimetil-3-[3-(tetrahidrofuran-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-2,2-dimetil-3-[3-(1-fenilciklopropil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-3-[3-(5-fluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-2,2-dimetil-3-[3-(spiro[3.3]hept-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-3-[3-(1-acetilpiperidin-4-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-(3-tret-butil-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-difluorciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-dimetil-3-{3-[1-(trifluormetil)ciklopropil]-1,2,4-oksadiazol-5-il}ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-(3-ciklopentil-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-difluorciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[3-(5-chlor-2-metoksifenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-{3-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oksadiazol-5-il}-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-{3-[5-chlor-2-(propan-2-iloksi)fenil]-1,2,4-oksadiazol-5-il}-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-dimetil-3-(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-{3-[2-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oksadiazol-5-il}ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-{3-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oksadiazol-5-il}ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-{3-[5-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oksadiazol-5-il}ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[3-(2,6-difluorfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il] ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[3-(3-bromfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[3-(2-fluor-6-metilfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[3-(2,4-difluorfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[3-(2,4-difluorfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil} benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[3-(4-fluorfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[3-(2,3-difluorfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[3-(2,5-difluorfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[3-(3-metilfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[3-(2-fluorfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-2,2-difluor-3-(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-2,2-difluor-3-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-dimetil-3-{3-[4-(trifluormetil)piridin-3-il]-1,2,4-oksadiazol-5-il}ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-(3-cikloheksil-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-2,2-dimetil-3-[3-(piridin-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-2,2-dimetil-3-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[3-(5-fluorpiridin-3-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-(3-ciklobutil-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-(3-cikloheksil-1,2,4-oksadiazol-5-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-(3-ciklopropil-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-(3-tret-butil-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4- {(1R,2R)-2-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil} benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[3-(5-fluorpiridin-3-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-dimetil-3-(3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-2,2-dimetil-3-[3-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-2,2-dimetil-3-[3-(2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[3-(2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-dimetil-3-{3-[5-(trifluormetil)piridin-3-il]-1,2,4-oksadiazol-5-il}ciklopropil] benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[3-(3,3-difluorciklobutil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[3-(3,3-difluorciklobutil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-(3-ciklopentil-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-(3-ciklopentil-1,2,4-oksadiazol-5-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-{3-[5-(trifluormetil)piridin-3-il]-1,2,4-oksadiazol-5-il}ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[3-(1-fenilciklopropil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[3-(2-ciklopropilpiridin-3-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-{3-[4-(trifluormetil)piridin-3-il]-1,2,4-oksadiazol-5-il}ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[3-(2,4-difluorbenzil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[3-(ciklopropilmetil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4- {(1R,2R)-2-[3-(ciklopropilmetil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-dimetil-3-{3-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]-1,2,4-oksadiazol-5-il}ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-dimetil-3-{3-[2-(trifluormetil)piridin-3-il]-1,2,4-oksadiazol-5-il}ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[3-(4-metil-1,3-oksazol-5-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[3-(2-hidroksicikloheksil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-dimetil-3-{3-[1-(trifluormetil)ciklopropil]-1,2,4-oksadiazol-5-il}ciklopropil]benzensulfonamido;

4-{(1S,3S)-2,2-dimetil-3-[3-(1-metilcikloheksil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-2,2-difluor-3-[3-(2-fluorpropan-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{trans-2-[3-(5-chlor-2-metoksifenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{trans-3-[3-(5-chlor-2-metoksifenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]-2,2-difluorciklopropil}benzensulfonamido;
4-{2-[3-(2,4-difluorfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]-2-metilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{2-[3-(2,4-difluorfenil)-1,2,4-oksadiazol-5-il]-1-metilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-3-[5-(2,6-difluorfenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-3-{5-[5-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2-il}-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-3-{5-[2-fluor-6-(trifluormetil)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2-il}-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-2,2-dimetil-3-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-2,2-dimetil-3-(5-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-3-[5-(2-ciklopropilpiridin-3-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-3-(5-cikloheksil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-dimetil-3-(5-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-dimetil-3-{5-[3-(trifluormetil)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2-il}ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[5-(3-fluorfenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-dimetil-3-{5-[2-(trifluormetil)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2-il}ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[5-(2,6-difluorfenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-{5-[5-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2-il}-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-dimetil-3-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[5-(2,4-difluorfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-2,2-dimetil-3-[5-(propan-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-(5-ciklopentil-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[5-(ciklopropilmetil)-1,3,4-oksadiazol-2-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[5-(2-ciklopropilpiridin-3-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-(5-cikloheksil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-(5-ciklopentil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-(5-ciklopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-(5-ciklopentil-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-{5-[2-fluor-6-(trifluormetil)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2-il}-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-dimetil-3-(5-fenil-1,2,4-oksadiazol-3-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[5-(2-chlor-4-fluorfenil)-1,2,4-oksadiazol-3-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-2,2-dimetil-3-[5-(2,4,6-trifluorfenil)-1,2,4-oksadiazol-3-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-{5-[4-fluor-3-(trifluormetoksi)fenil]-1,2,4-oksadiazol-3-il}-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[5-(3-fluorfenil)-1,2,4-oksadiazol-3-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[5-(2-fluor-6-metilfenil)-1,2,4-oksadiazol-3-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-{5-[2-fluor-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-3-il)fenil]-1,2,4-oksadiazol-3-il}-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[5-(2,6-difluorfenil)-1,2,4-oksadiazol-3-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[5-(3-ciklopropilfenil)-1,2,4-oksadiazol-3-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-2,2-dimetil-3-[5-(2,3,5-trifluorfenil)-1,2,4-oksadiazol-3-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[5-(4-etinilfenil)-1,2,4-oksadiazol-3-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[5-(4-cianofenil)-1,2,4-oksadiazol-3-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-dimetil-3-{5-[4-(trifluormetoksi)fenil]-1,2,4-oksadiazol-3-il}ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-dimetil-3-{5-[3-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)fenil]-1,2,4-oksadiazol-3-il}ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[5-(3-fluorfenil)-1,2,4-oksadiazol-3-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[5-(2,4-difluorbenzil)-1,2,4-oksadiazol-3-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-{5-[1-(3-chlorfenoksi)etil]-1,2,4-oksadiazol-3-il}-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[5-(5-fluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-{5-[1-(2,5-difluorfenil)ciklobutil]-1,2,4-oksadiazol-3-il}-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-{5-[(5-chlor-2-okso-1,3-benzoksazol-3-(2H)-il)metil]-1,2,4-oksadiazol-3-il}-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-2,2-dimetil-3-[5-(1,3-tiazol-4-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-2,2-dimetil-3-[5-(4-metil-1,3-oksazol-5-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[5-(2-ciklopropil-1H-imidazol-4-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[5-(1-ciklopropilpiperidin-4-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-2,2-dimetil-3-[5-(1-metil-1H-pirol-3-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-{5-[1-(1H-imidazol-1-il)etil]-1,2,4-oksadiazol-3-il}-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-dimetil-3-{5-[1-(pirazin-2-il)ciklopropil]-1,2,4-oksadiazol-3-il}ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-dimetil-3-{5-[4-(trifluormetil)chinolin-2-il]-1,2,4-oksadiazol-3-il}ciklopropil]benzensulfonamido;

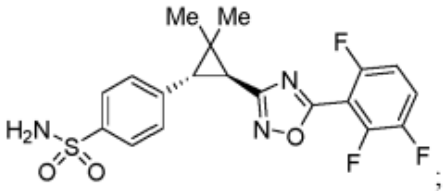
4-[(1S,3S)-3-{5-[6-(2-fluoretoksi)piridin-3-il]-1,2,4-oksadiazol-3-il}-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-2,2-dimetil-3-[5-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,2,4-oksadiazol-3-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[5-(1,1-difluoretil)-1,2,4-oksadiazol-3-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-{5-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]-1,2,4-oksadiazol-3-il}-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-dimetil-3-(5-{2-[(2,2,2-trifluoretil)sulfanil]-1,3-oksazol-5-il}-1,2,4-oksadiazol-3-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-dimetil-3-{5-[3-(trifluormetil)piridin-4-il]-1,2,4-oksadiazol-3-il}ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-dimetil-3-{5-[4-(trifluormetil)piridin-3-il]-1,2,4-oksadiazol-3-il}ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-dimetil-3-{5-[2-(trifluormetil)piridin-3-il]-1,2,4-oksadiazol-3-il}ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-2,2-dimetil-3-[5-(4H-tieno[3,2-b]pirol-5-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-{5-[1-(ciklopropilkarbonil)azetidin-3-il]-1,2,4-oksadiazol-3-il}-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[5-(2-ciklopentil-1-oksooctahidrociklopenta[c]pirol-5-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-(5-ciklopropil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-(5-ciklopentil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-2,2-dimetil-3-[5-(spiro[2.5]okt-4-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-2,2-dimetil-3-[5-(2,2,2-trifluor-1-hidroksietil)-1,2,4-oksadiazol-3-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[5-(4-hidroksicikloheksil)-1,2,4-oksadiazol-3-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[5-(3-hidroksiciklobutil)-1,2,4-oksadiazol-3-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-2,2-dimetil-3-[5-(3-okso-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoksazin-8-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[5-(2-hidroksi-1,3-benzotiazol-6-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-3-[5-(2-ciklopropiletil)-1,2,4-oksadiazol-3-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-(5-cikloheksil-1,2,4-oksadiazol-3-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-{5-[1-(trifluormetil)ciklopropil]-1,2,4-oksadiazol-3-il}ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[5-(5-fluorpiridin-3-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-3-[4-(2-fluorfenil)-1,3-oksazol-2-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-3-[4-(2,4-difluorfenil)-1,3-oksazol-2-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-3-[4-(2,5-difluorfenil)-1,3-oksazol-2-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-3-(4-tret-butil-1,3-oksazol-2-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-3-(4-ciklopropil-1,3-oksazol-2-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,2S)-2-(4-fenil-1,3-oksazol-2-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4- {(1S,2S)-2-[4-(3-fluorfenil)-1,3-tiazol-2-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-3-(4-ciklopentil-1,3-oksazol-2-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-3-(5-ciklopentil-1,3-tiazol-2-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1S,2S)-2-[5-(3-fluorfenil)-1,3-tiazol-2-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[1S,3S)-3-(5-ciklopentil-1,3-oksazol-2-il)-2,2-difluorciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[4-(2-fluorfenil)-1,3-oksazol-2-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[4-(2,5-difluorfenil)-1,3-oksazol-2-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[4-(2,4-difluorfenil)-1,3-oksazol-2-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-(5-tret-butil-1,3-oksazol-2-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-(5-ciklopropil-1,3-oksazol-2-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-(4-Etil-1,3-oksazol-2-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-(4-tret-butil-1,3-oksazol-2-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-(4-Etil-1,3-oksazol-2-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[4-(3-fluorfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-2,2-dimetil-3-[4-(propan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-3-(5-ciklopentil-1,3-oksazol-2-il)-2,2-difluorciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-(5-ciklopentil-1,3-oksazol-2-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-(5-ciklopentil-1,3-tiazol-2-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-(5-ciklopentil-1,3-tiazol-2-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-(4-ciklopentil-1,3-oksazol-2-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[5-(3-fluorfenil)-1,3-tiazol-2-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-(4-ciklopentil-1,3-oksazol-2-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,3S)-3-(4-cikloheksil-1,3-tiazol-2-il)-2,2-difluorciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-dimetil-3-(2-fenil-1,3-oksazol-5-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,2S)-2-(2-fenil-1,3-oksazol-5-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-(2-fenil-1,3-oksazol-5-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-dimetil-3-(3-fenilisoksazol-5-il)ciklopropil]benzensulfonamido;

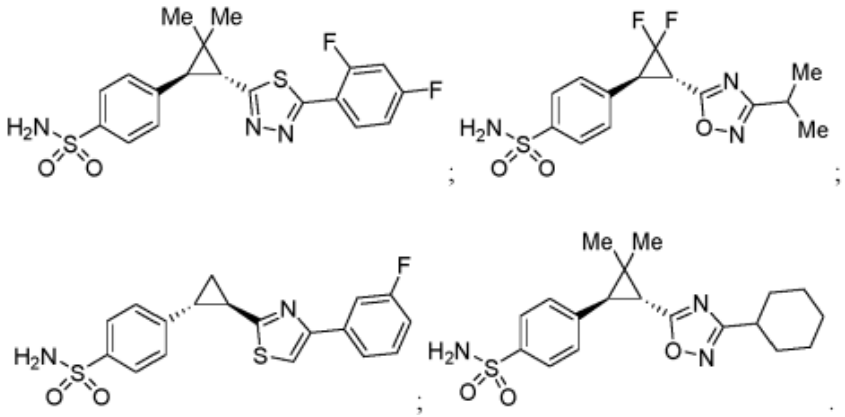
4-{(1R,3R)-3-[1-(3-fluorfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-3-[1-(3-fluorfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-dimetil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-3-(1-ciklopentil-1H-pirazol-4-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-3-(5-Ethoksi-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1R,2R)-2-[5-(3-fluorfenil)-1,2,4-tiadiazol-3-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-(5-cikloheksil-1,2,4-tiadiazol-3-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1S,3S)-2,2-difluor-3-[5-(piperidin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-3-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-2,2-difluor-3-(5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-(2-ciklopentil-1,3-tiazol-4-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,3S)-3-(2-ciklopentil-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-3-(5-cikloheksil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2,2-dimetilciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-2,2-dimetil-3-(5-fenil-1,2,4-oksadiazol-3-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-3-[5-(3-fluorfenil)-1,2,4-oksadiazol-3-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1R,3R)-2,2-dimetil-3-{5-[1-(trifluormetil)ciklopropil]-1,2,4-oksadiazol-3-il}ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{(1R,3R)-2,2-dimetil-3-[5-(piperidin-1-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[(1R,2R)-2-(2-ciklopentil-1,3-oksazol-5-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[(1S,2S)-2-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[trans-2,2-difluor-3-(5-fenil-1,3-oksazol-2-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[2-metil-3 -(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-[trans-2-(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)spiro[2.4]hept-1-il]benzensulfonamido;
4-{trans-2-[3-(3-fluorfenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]ciklopropil}benzensulfonamido;
4-[trans-2,2-dichlor-3-(3-ciklopentil-1,2,4-oksadiazol-5-il)ciklopropil]benzensulfonamido;
4-{trans-3-[5-(3-fluorfenil)isoksazol-3-il]-2,2-dimetilciklopropil}benzensulfonamido;
4-[trans-2,2-dimetil-3-(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)ciklopropil]-3-fluorbenzensulfonamido;
4-[trans-2,2-dimetil-3-(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)ciklopropil]-2-metilbenzensulfonamido; and
4-[trans-2,2-dichlor-3-(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)ciklopropil]benzensulfonamido; arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

11. Junginys pagal bet kurį ankstesnį punktą, kuris yra



12. Junginio pagal bet kurį ankstesnį punktą farmaciniu požiūriu priimtina druska, kuri yra





13. Farmacinė kompozicija, apimanti (i) farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį ir (ii) junginį pagal bet kurį iš 1-10 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską, arba junginį pagal 11 punktą yra farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal 12 punktą.

14. Farmacinė kompozicija pagal 13 punktą, papildomai apimanti antrą terapinį agentą, parinktą iš grupės, susidedančios iš acetilcholinesterazės inhibitorių; NMDA receptoriaus antagonistų; antipsichozinių preparatų; MAO-B inhibitorių; ir levodopos.

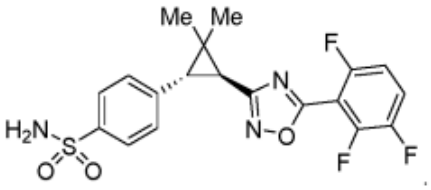
15. Derinys junginio arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos pagal bet kurį iš 1-12 punktų, dar apimantis antrą terapinį agentą, parinktą iš grupės, susidedančios iš acetilcholinesterazės inhibitorių; NMDA receptoriaus antagonistų; antipsichozinių preparatų; MAO-B inhibitorių; ir levodopos.

16. Junginys pagal bet kurį iš 1-10 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti terapijoje.

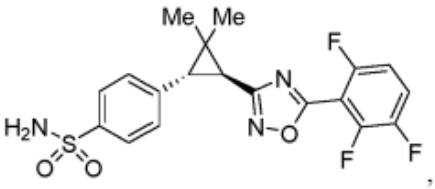
17. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti kognityvinių sutrikimų, susijusių su Alzheimerio liga, Parkinsono liga ir šizofrenija, turinčio paciento gydymo būde.

18. Junginys pagal 11 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal 12 punktą, skirtas naudoti lengva arba vidutinio sunkumo Alzheimerio tipo demencija sergančio paciento gydymo būde.

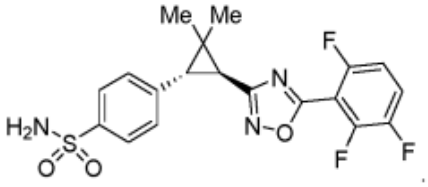
19. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra



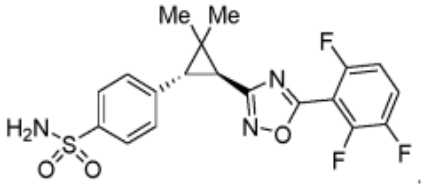
20. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra



arba farmaciniu požiūriu priimtina druska junginio



21. Junginys pagal 20 punktą, kuris yra farmaciniu požiūriu priimtina druska junginio

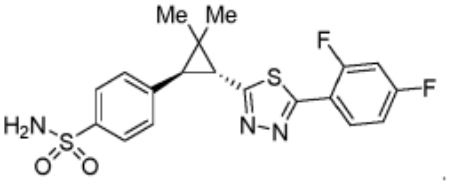


22. Farmacinė kompozicija, apimanti (i) farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį ir (ii) junginį pagal 19 punktą.

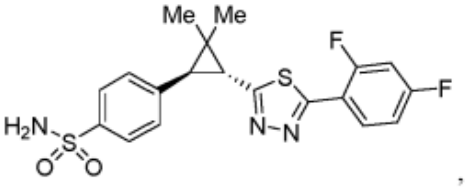
23. Farmacinė kompozicija, apimanti (i) farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį ir (ii) junginį pagal 20 punktą.

24. Junginys pagal 19 punktą, skirtas naudoti lengva arba vidutinio sunkumo Alzheimerio tipo demencija sergančio paciento gydymo būde.

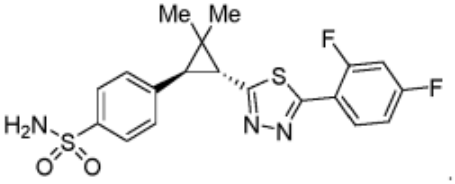
25. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra



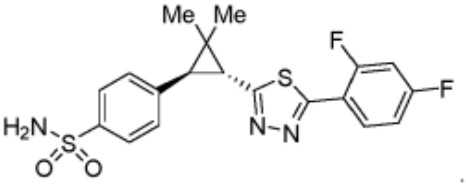
26. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra



arba farmaciniu požiūriu priimtina druska junginio



27. Junginys pagal 26 punktą, kuris yra farmaciniu požiūriu priimtina druska junginio

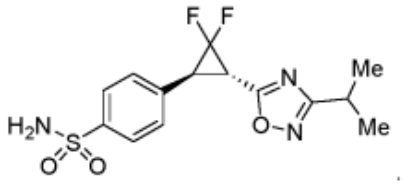


28. Farmacinė kompozicija, apimanti (i) farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį ir (ii) junginį pagal 25 punktą.

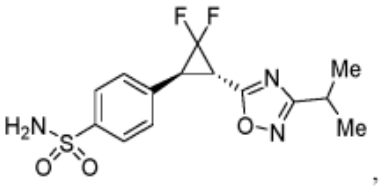
29. Farmacinė kompozicija, apimanti (i) farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį ir (ii) junginį pagal 26 punktą.

30. Junginys pagal 25 punktą, skirtas naudoti lengva arba vidutinio sunkumo Alzheimerio tipo demencija sergančio paciento gydymo būde.

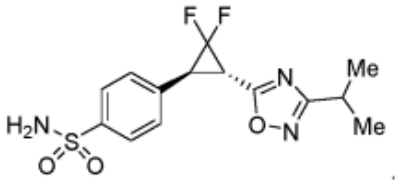
31. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra



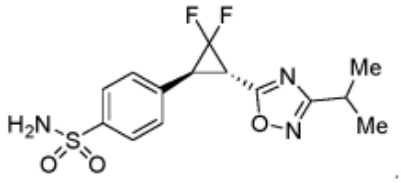
32. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra



arba farmaciniu požiūriu priimtina druska junginio



33. Junginys pagal 32 punktą, kuris yra farmaciniu požiūriu priimtina druska

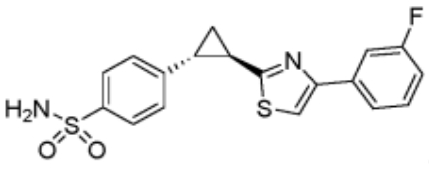


34. Farmacinė kompozicija, apimanti (i) farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį ir (ii) junginį pagal 31 punktą.

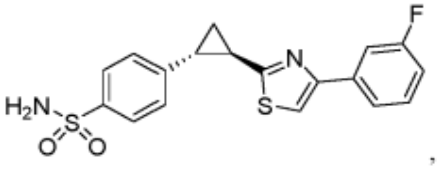
35. Farmacinė kompozicija, apimanti (i) farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį ir (ii) junginį pagal 32 punktą.

36. Junginys pagal 31 punktą, skirtas naudoti lengva arba vidutinio sunkumo Alzheimerio tipo demencija sergančio paciento gydymo būde.

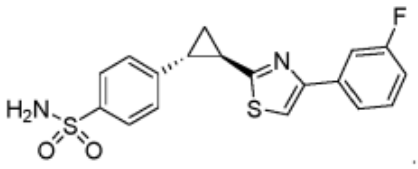
37. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra



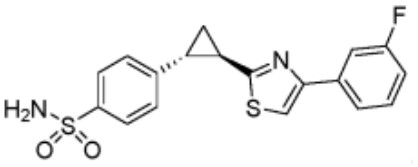
38. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra



arba farmaciniu požiūriu priimtina druska junginio



39. Junginys pagal 38 punktą, kuris yra farmaciniu požiūriu priimtina druska junginio

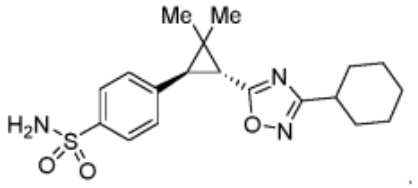


40. Farmacinė kompozicija, apimanti (i) farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį ir (ii) junginį pagal 37 punktą.

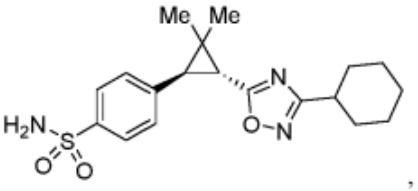
41. Farmacinė kompozicija, apimanti (i) farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį ir (ii) junginį pagal 38 punktą.

42. Junginys pagal 37 punktą, skirtas naudoti lengva arba vidutinio sunkumo Alzheimerio tipo demencija sergančio paciento gydymo būde.

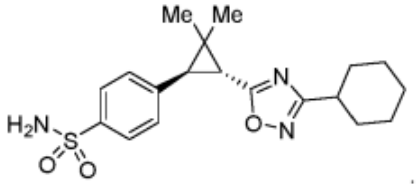
43. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra



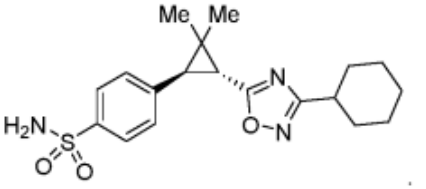
44. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra



arba farmaciniu požiūriu priimtina druska junginio



45. Junginys pagal 44 punktą, kuris yra farmaciniu požiūriu priimtina druska junginio

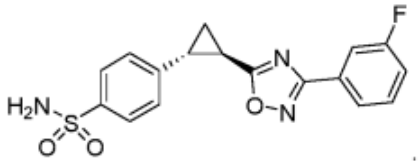


46. Farmacinė kompozicija, apimanti (i) farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį ir (ii) junginį pagal 43 punktą.

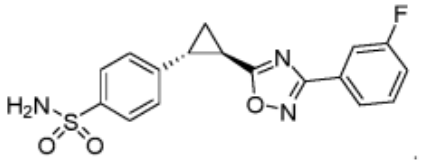
47. Farmacinė kompozicija, apimanti (i) farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį ir (ii) junginį pagal 44 punktą.

48. Junginys pagal 43 punktą, skirtas naudoti lengva arba vidutinio sunkumo Alzheimerio tipo demencija sergančio paciento gydymo būde.

49. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra



50. Farmaciniu požiūriu priimtina druska junginio pagal 1 punktą, kuris yra



51. Farmacinė kompozicija, apimanti (i) farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį ir (ii) junginį pagal 49 punktą.

52. Farmacinė kompozicija, apimanti (i) farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį ir (ii) junginį pagal 50 punktą.

53. Junginys pagal 49 punktą, skirtas naudoti lengva arba vidutinio sunkumo Alzheimerio tipo demencija sergančio paciento gydymo būde.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 239/95*** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/549 (2006.01)
C07D 239/94 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(11) **3575288**
(13) T
(96) 19186129.3
(96) 2010-09-01
(97) 2019-12-04
(97) 2021-10-27
(30) 239452 P, 2009-09-03, US

(72) JOHNSON, James A., US
LLOYD, John, US
FINLAY, Heather, US
JIANG, Ji, US
NEELS, James, US
DHONDI, Naveen Kumar, IN
GUNAGA, Prashantha, IN

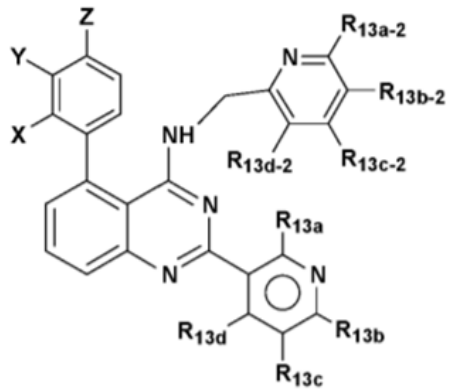
BANERJEE, Abhisek, IN
ADISECHAN, Ashok Kumar, IN

(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

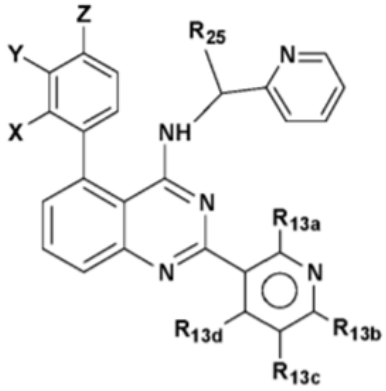
(54) Chinazolinai kaip kalio jonų kanalų inhibitoriai
Apibrėžties punktai: 5, brėžiniai: 0.

(57) 1. Farmacinė kompozicija, skirta peroraliniam vartojimui, apimanti junginį, kurio formulė (Ib) arba (Ic) arba jo enantiomerą, diastereomerą, tautomerą arba druską ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį arba skiediklį:



Ib

arba



Ic

kur:

X yra H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkoksi arba halogenC_{1-10} alkilas;

Y yra H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkoksi arba halogenC_{1-10} alkilas;

Z yra H, Cl, Br, I, C_{1-10} alkoksi arba halogenC_{1-10} alkilas;

R_{13a} yra nepriklausomai H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkilas, C_{2-10} alkoksi, halogenC_{1-10} alkilas, C_{3-10} cikloalkilas, C_{2-12} alkenilas, C_{6-10} arilas, 4-12-naris heteroarilas, 4-12-naris heterociklilas, 4-12-naris heteroaril-C_{1-10} alkilas, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_nNR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CO_2R_{14}$ arba -$NR_{14}R_{14}$, kur alkilas, cikloalkilas, alkenilas, alkoksi, arilas, heteroarilas ir heterociklilas gali būti pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R_{14a} ir heteroarilas ir heterociklilas susideda iš anglies atomų ir 1, 2, 3 arba 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš N, S arba O;

R_{13a-2} yra nepriklausomai H, -OH, F, Br, I, C_{1-10} alkilas, C_{1-10} alkoksi, halogenC_{1-10} alkilas, C_{3-10} cikloalkilas, C_{2-12} alkenilas, C_{6-10}arilas, 4-12-naris heteroarilas, 4-12-naris heterociklilas, 4-12-naris heteroarilC_{1-10} alkilas, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -CO_2R_{14} arba -$NR_{14}R_{14}$, kur alkilas, cikloalkilas, alkenilas, alkoksi, arilas, heteroarilas ir heterociklilas gali būti pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R_{14a} ir heteroarilas ir heterociklilas susideda iš anglies atomų ir 1, 2, 3 arba 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš N, S arba O;

R_{13b} yra nepriklausomai H, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkilas, C_{1-10} alkoksi, halogenC_{1-10} alkilas, C_{3-10} cikloalkilas, C_{2-12} alkenilas, C_{6-10} arilas, 4-12-naris heteroarilas, 4-12-naris heterociklilas, 4-12-naris heteroaril-C_{1-10} alkilas, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}CO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -CO_2R_{14}, -$NR_{14}R_{14}$ arba -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, kur alkilas, cikloalkilas, alkenilas, alkoksi, arilas, heteroarilas ir heterociklilas gali būti pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R_{14a} ir heteroarilas ir heterociklilas susideda iš anglies atomų ir 1, 2, 3 arba 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš N, S arba O;

R_{13b-2} yra nepriklausomai H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkilas, C_{1-10} alkoksi, halogenC_{1-10} alkilas, C_{3-10} cikloalkilas, C_{2-12} alkenilas, C_{6-10} arilas, 4-12-naris heteroarilas, 4-12-naris heterociklilas, 4-12-naris heteroaril-C_{1-10} alkilas, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -CO_2R_{14} arba -$NR_{14}R_{14}$, kur alkilas, cikloalkilas, alkenilas, alkoksi, arilas, heteroarilas ir heterociklilas gali būti pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R_{14a} ir heteroarilas ir heterociklilas susideda iš anglies atomų ir 1, 2, 3 arba 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš N, S arba O;

R_{13c} yra nepriklausomai H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkilas, hidroksiC_{1-10} alkilas, cianoC_{1-10} alkilas, C_{1-10} alkoksi, halogenC_{1-10} alkilas, C_{3-10} cikloalkilas, C_{2-12} alkenilas, C_{6-10} arilas, 4-12-naris heteroarilas, 4-12-naris heterociklilas, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}COR_{14}$, -$NR_{14}CO_2R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$ arba -$NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, kur cikloalkilas, alkenilas, alkoksi, arilas, heteroarilas ir heterociklilas gali būti pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R_{14a} ir heteroarilas ir heterociklilas susideda iš anglies atomų ir 1, 2 arba 3 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš N, S arba O;

R_{13-2} yra nepriklausomai H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkilas, C_{1-10} alkoksi, halogenC_{1-10} alkilas, C_{3-10} cikloalkilas, C_{2-12} alkenilas, C_{6-10} arilas, 4-12-naris heteroarilas, 4-12-naris heterociklilas, 4-12-naris heteroaril-C_{1-10} alkilas, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$(CH_2)_n$-$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, -CO_2R_{14} arba -$NR_{14}R_{14}$, kur alkilas, cikloalkilas, alkenilas, alkoksi, arilas, heteroarilas ir heterociklilas gali būti pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R_{14a} ir

heteroarilas ir heterociklilas susideda iš anglies atomų ir 1, 2, 3 arba 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš N, S arba O;

R_{13d} yra nepriklausomai H, -OH, F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkilas, C_{2-10} alkoksi, halogenC_{1-10} alkilas, C_{3-10} cikloalkilas, C_{2-12} alkenilas, C_{6-10} arilas, 4-12-naris heteroarilas, 4-12-naris heterociklilas, 4-12-naris heteroaril-C_{1-10} alkilas, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14S}O_2R_{14}$, -CO_2R_{14} arba -$NR_{14}R_{14}$, kur alkilas, cikloalkilas, alkenilas, alkoksi, arilas, heteroarilas ir heterociklilas gali būti pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R_{14a} ir heteroarilas ir heterociklilas susideda iš anglies atomų ir 1, 2, 3 arba 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš N, S arba O;

R_{13d-2} yra nepriklausomai H, -OH, Cl, Br, I, C_{1-10} alkilas, C_{1-10} alkoksi, halogenC_{1-10} alkilas, C_{3-10} cikloalkilas, C_{2-12} alkenilas, C_{6-10} arilas, 4-12-naris heteroarilas, 4-12-naris heterociklilas, 4-12-naris heteroaril-C_{1-10} alkilas, -CN, -$(CH_2)_m$-SO_2R_{14}, -$NR_{14}SO_2R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$(CH_2)_m$-$NR_{14}SO_2R_{14}$, -CO_2R_{14} arba -$NR_{14}R_{14}$, kur alkilas, cikloalkilas, alkenilas, alkoksi, arilas, heteroarilas ir heterociklilas gali būti pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R_{14a} ir heteroarilas ir heterociklilas susideda iš anglies atomų ir 1, 2, 3 arba 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš N, S arba O;

R_{14} yra nepriklausomai pasirinktas iš vandenilio, C_{1-10} alkilo, C_{3-10} cikloalkilo, C_{6-10} arilo, 4-12-nario heteroarilo arba 4-12-nario heterociklilo, kur alkilas, cikloalkilas, arilas, heteroarilas ir heterociklilas gali būti pasirinktinai pakeistas 0-3 pakaitais R_{14a} ir heteroarilas ir heterociklilas susideda iš anglies atomų ir 1, 2, 3 arba 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš N, S arba O;

R_{14a} yra nepriklausomai pasirinktas iš F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkilo, halogenC_{1-10} alkilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 4-12-nario heteroarilo, 4-12-nario heterociklilo, -CN, -CO_2R_{26}, -$CO_2NR_{24}R_{24}$, -OCF_3, -OR_{25}, -SO_2R_{24}, -$NR_{24}R_{24}$ arba C_{6-10} arilC_{1-10} alkilo, kur heteroarilas ir heterociklilas susideda iš anglies atomų ir 1, 2, 3 arba 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš N, S arba O;

R_{24} yra nepriklausomai pasirinktas iš vandenilio, C_{1-10} alkilo, C_{3-10} cikloalkilo, C_{6-10} arilo, 4-12-nario heteroarilo arba 4-12- nario heterociklilo, kur alkilas, arilas, heteroarilas ir heterociklilas gali būti pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R_{24a} ir heteroarilas ir heterociklilas susideda iš anglies atomų ir 1, 2, 3 arba 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš N, S arba O;

R_{24a} yra nepriklausomai pasirinktas iš F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkilo, halogenC_{1-10} alkilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 4-12-nario heteroarilo, 4-12-nario heterociklilo, -CN, -CO_2R_{25}, -OCF_3, -OR_{25}, -$CONR_{25}R_{25}$, -$NR_{25}R_{25}$ arba C_{6-10} arilC_{1-10}alkilo, kur heteroarilas ir heterociklilas susideda iš anglies atomų ir 1, 2, 3 arba 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš N, S arba O;

R_{25} yra nepriklausomai pasirinktas iš vandenilio, C_{1-10} alkilo, C_{3-10} ikloalkilo, C_{6-10} arilo, 4-12-nario heteroarilo arba 4-12-nario heterociklilo, kur heteroarilas ir heterociklilas susideda iš anglies atomų ir 1, 2, 3 arba 4 heteroatomų nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš N, S arba O; ir

R_{26} yra nepriklausomai pasirinktas iš C_{1-10} alkilo, halogenC_{1-10} alkilo, C_{3-10} cikloalkilo, C_{6-10} arilo, 4-12-nario heteroarilo arba 4-12-nario heterociklilo, kur heteroarilas ir heterociklilas susideda iš anglies atomų ir 1, 2, 3 arba 4 heteroatomų nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš N, S arba O;

m yra nuo 0 iki 4; ir

n yra nio 1 iki 4;

su sąlyga, kad X, Y, Z, R_{13a}, R_{13b}, R_{13d}, R_{13a-2}, R_{13b-2}, R_{13c-2} ir R_{13d-2} yra ne visi H, kai R_{13c} yra -$C(=O)N(C_2H_4OCH_3)_2$ arba -$SO_2N(C_2H_4OH)_2$.

2. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, kur:

X, Y, Z, R_{13a}, R_{13a-2}, R_{13b-2}, R_{13c-2}, R_{13d} ir R_{13d-2} yra H;

R_{13b}, kiekvienu atveju yra nepriklausomai H, C_{1-10} alkoksi arba -$NR_{14}R_{14}$;

R_{13c}, kiekvienu atveju yra nepriklausomai H, C_{1-10} alkilas, C_{3-10} cikloalkilas, 4-12-naris heteroarilas, -$(CH_2)_m$-$SO_2NR_{14}R_{14}$, -$CONR_{14}R_{14}$ arba -$NR_{14}R_{14}$, kur cikloalkilas ir heteroarilas gali būti pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R_{14a} ir heteroarilas susideda iš anglies atomų ir 1, 2 arba 3 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš N, S arba O;

R_{14}, kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš vandenilio, C_{1-10} alkilo, C_{3-10} cikloalkilo, C_{6-10} arilo, 4-12-nario heteroarilo arba 4-12-nario heterociklilo, kur alkilas, cikloalkilas, arilas, heteroarilas ir heterociklilas gali būti pasirinktinai pakeistas 0-3 R_{14a} ir heteroarilas ir heterociklilas susideda iš anglies atomų ir 1, 2, 3 arba 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš N, S arba O;

R_{14a}, kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkilo, halogenC_{1-10} alkilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 4-12-nario heteroarilo, 4-12-nario heterociklilo, -CN, -CO_2R_{26}, -$CO_2NR_{24}R_{24}$, -OCF_3, -OR_{25}, -SO_2R_{24}, -$NR_{24}R_{24}$ arba C_{6-10} arilC_{1-10} alkilo, kur heteroarilas ir heterociklilas susideda iš anglies atomų ir 1, 2, 3 arba 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš N, S arba O;

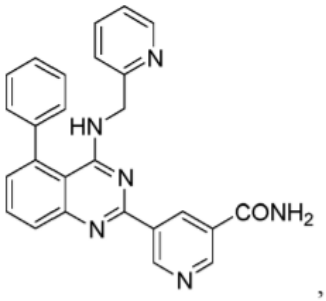
R_{24}, kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš vandenilio, C_{1-10} alkilo, C_{3-10} cikloalkilo, C_{6-10} arilo, 4-12-nario heteroarilo arba 4-12-nario heterociklilo, kur alkilas, arilas, heteroarilas ir heterociklilas gali būti pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R_{24a} ir heteroarilas ir heterociklilas susideda iš anglies atomų ir 1, 2, 3 arba 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš N, S arba O;

R_{24a}, kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš F, Cl, Br, I, C_{1-10} alkilo, halogenC_{1-10} alkilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 4-12-nario heteroarilo, 4-12-nario heterociklilo, -CN, -CO_2R_{25}, -OCF_3, -OR_{25}, -$CONR_{25}R_{25}$, -$NR_{25}R_{25}$ arba C_{6-10} arilC_{1-10} alkilo, kur heteroarilas ir heterociklilas susideda iš anglies atomų ir 1, 2, 3 arba 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš N, S arba O;

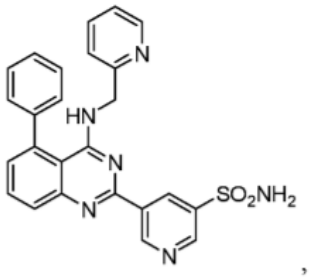
R_{25}, kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš vandenilio, C_{1-10} alkilo, C_{3-10} cikloalkilo, C_{6-10} arilo, 4-12-nario heteroarilo arba 4-12-nario heterociklilo, kur heteroarilas ir heterociklilas susideda iš anglies atomų ir 1, 2, 3 arba 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš N, S arba O; ir R_{26}, kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirinktas iš C_{1-10} alkilo, halogenC_{1-10} alkilo, C_{3-10} cikloalkilo, C_{6-10} arilo,

4-12-nario heteroarilo oarba 4-12-nario heterociklilo, kur heteroarilas ir heterociklilas susideda iš anglies atomų ir 1, 2, 3 arba 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš N, S arba O.

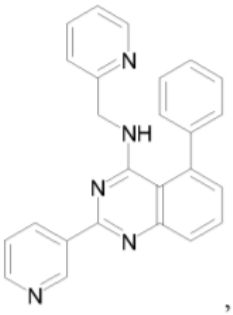
3. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, kur junginys yra pasirinktas iš:



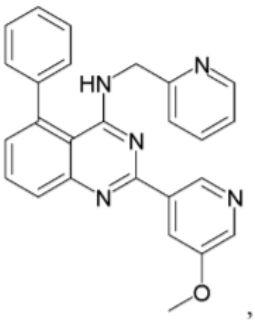
,



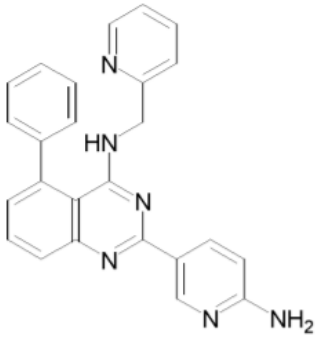
,



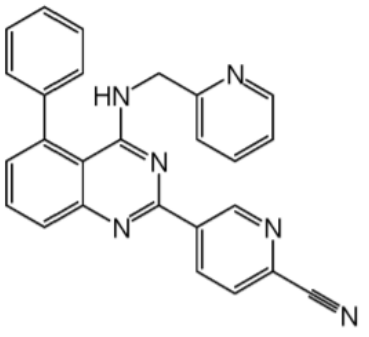
,



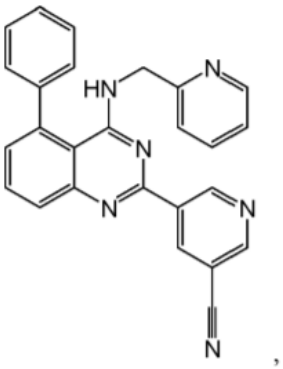
,



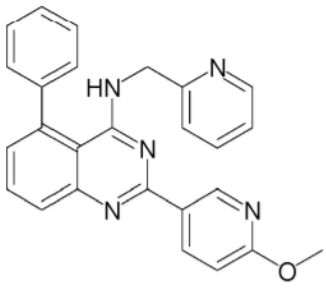
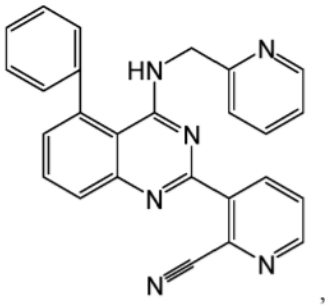
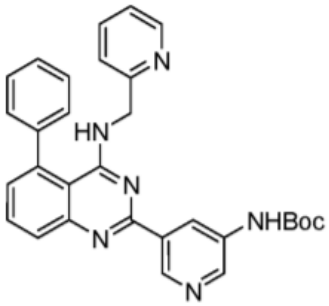
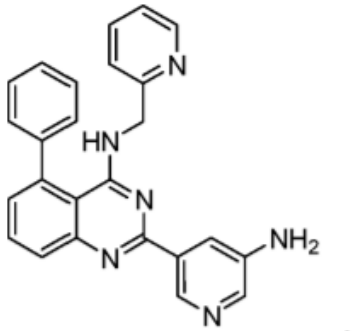
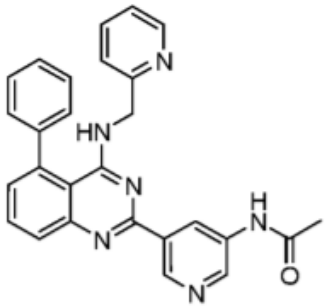
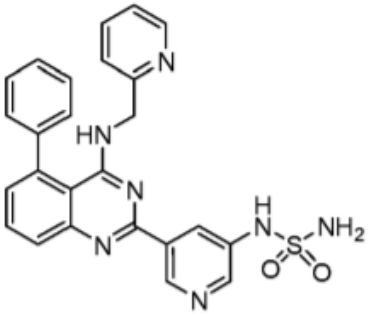
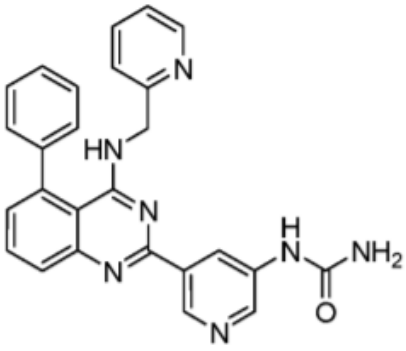
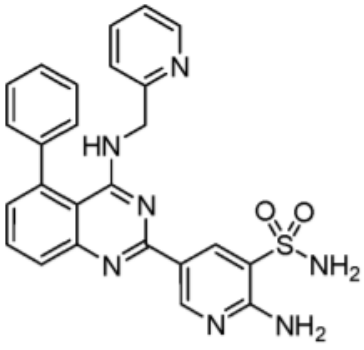
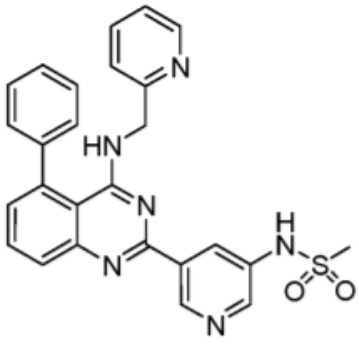
,

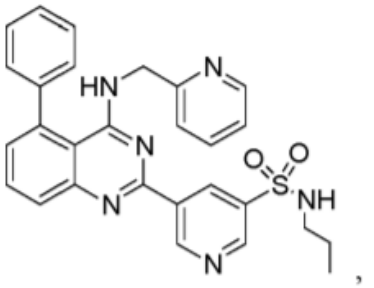
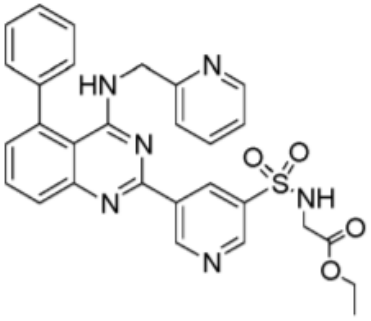
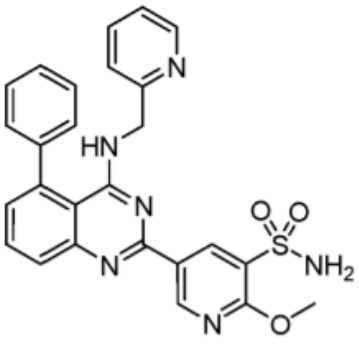
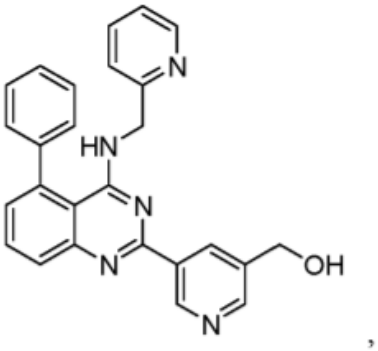
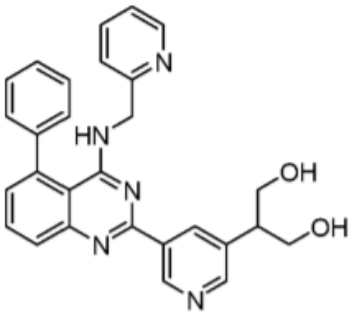
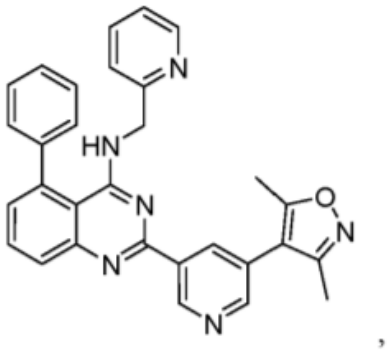
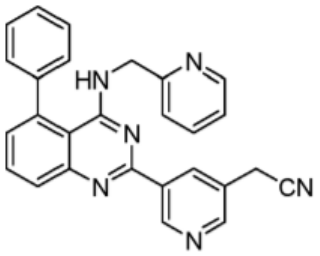
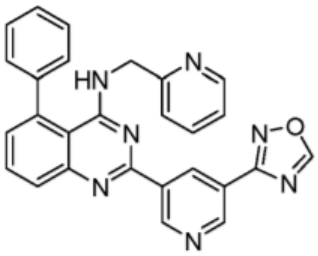
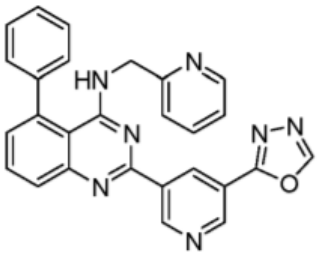
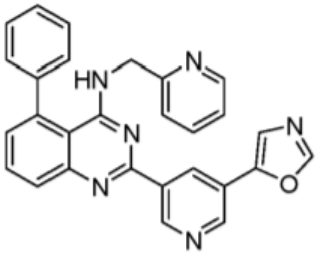
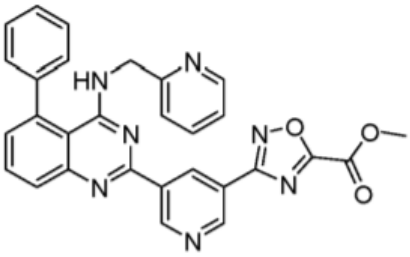


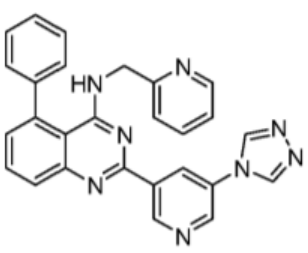
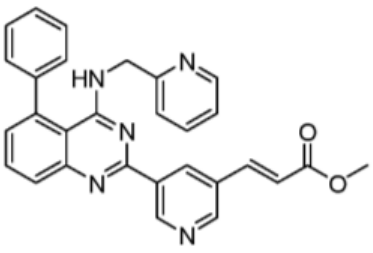
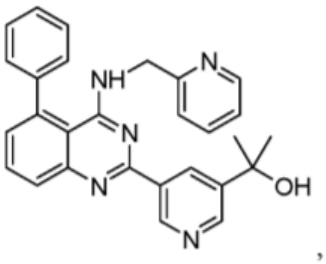
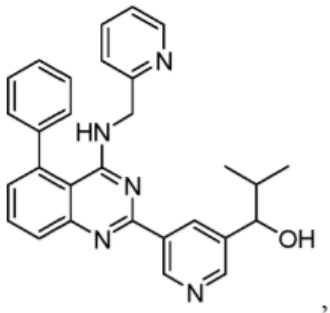
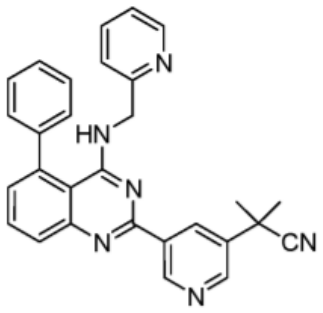
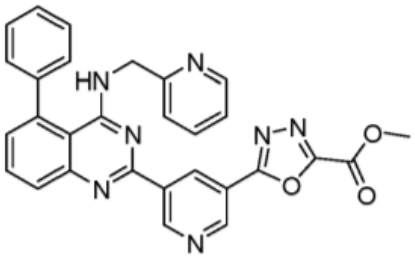
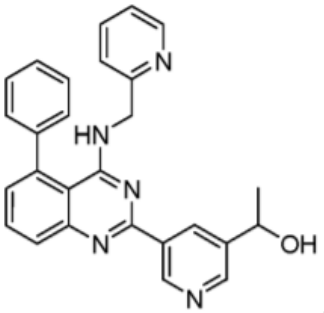
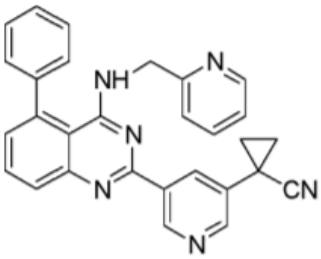
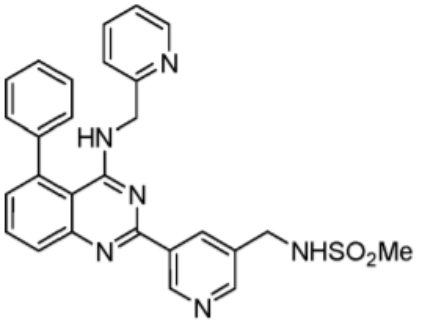
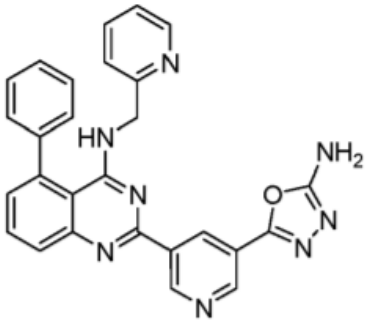
,

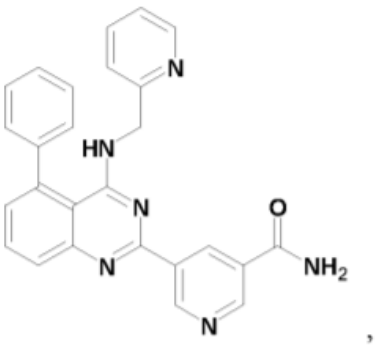


,

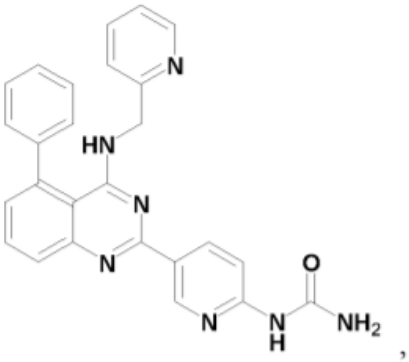

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

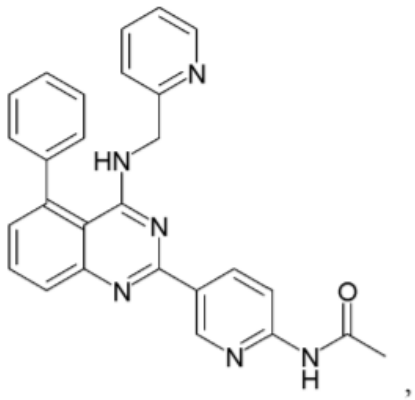

,

,

,

,

,

,

,

,

,




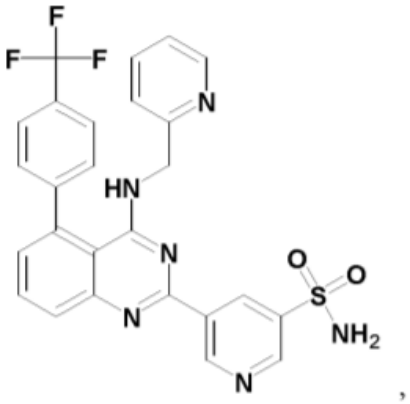
,



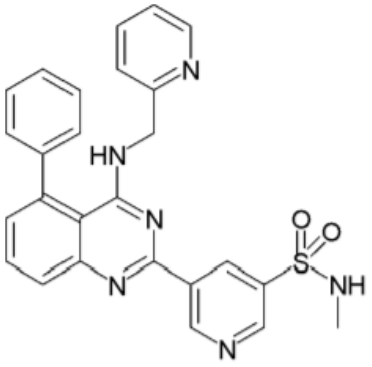
,



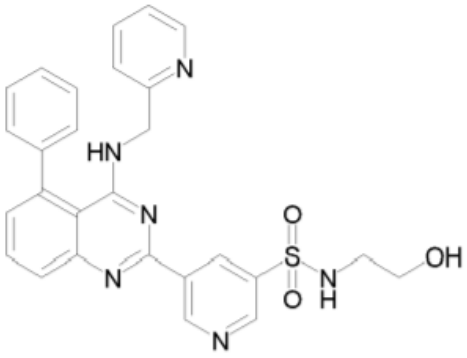
,



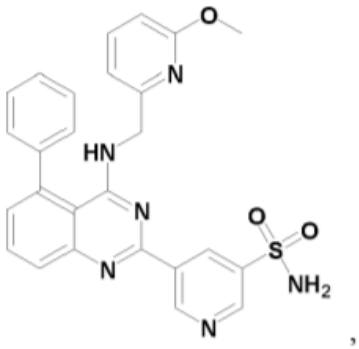
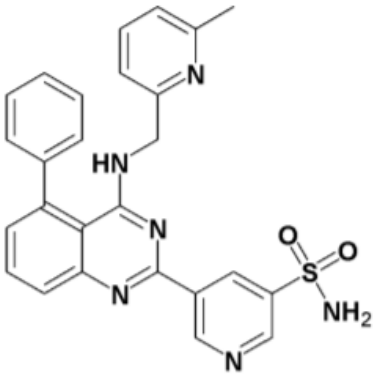
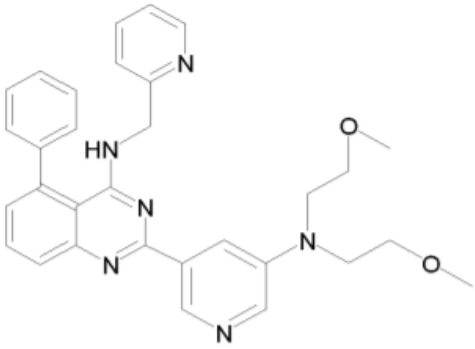
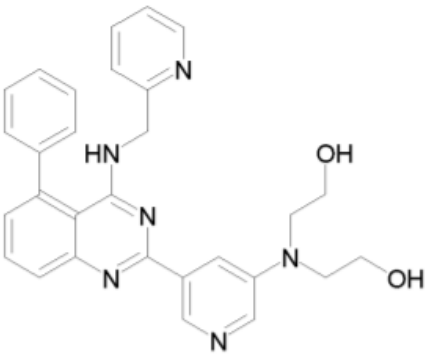
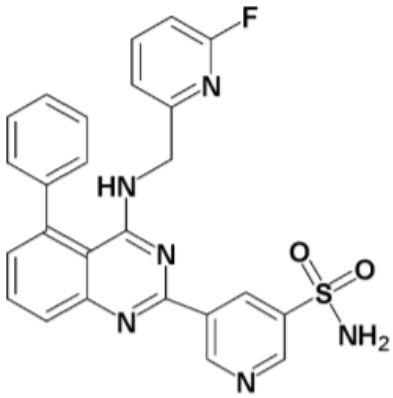
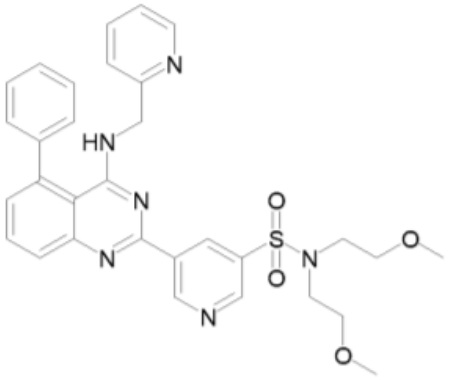
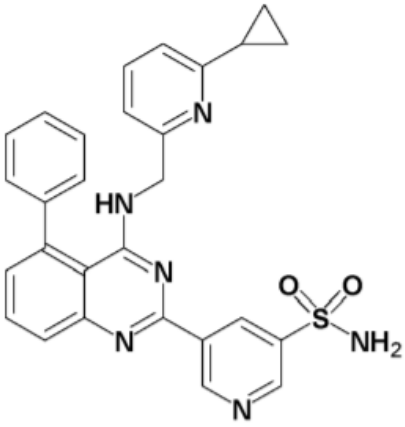
,

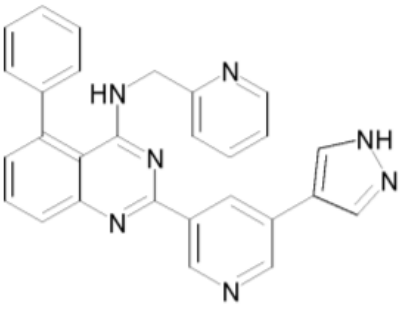


,

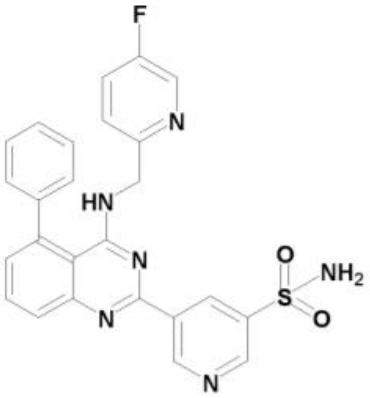


,

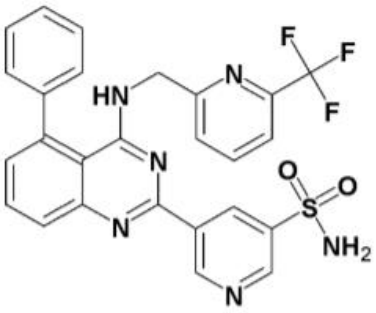

,

,

,

,

,

,

,



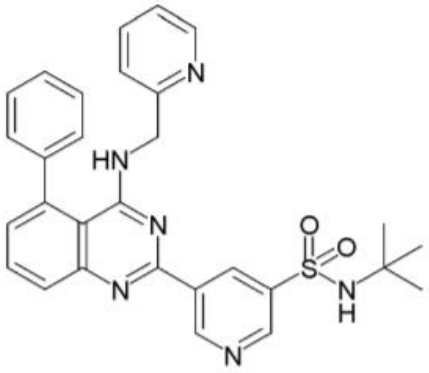
,



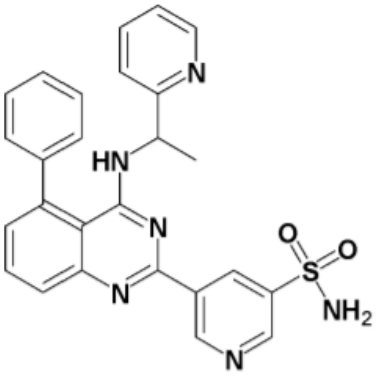
,



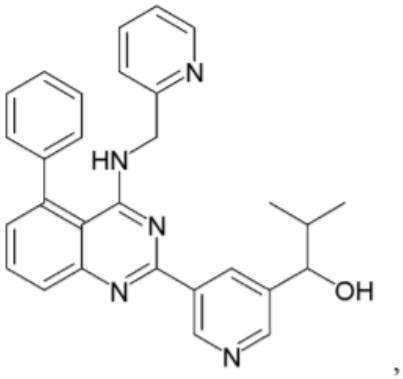
,



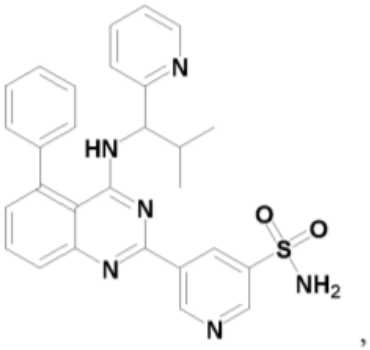
,

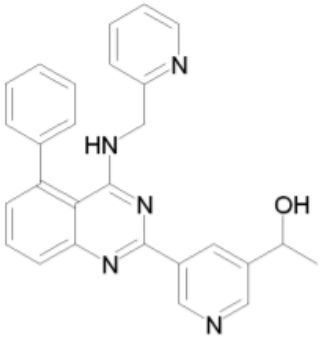


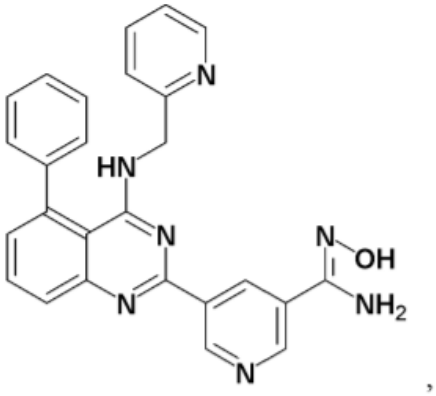
,

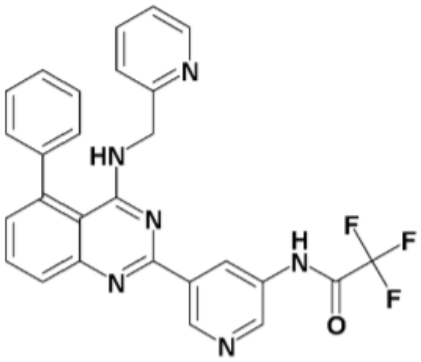


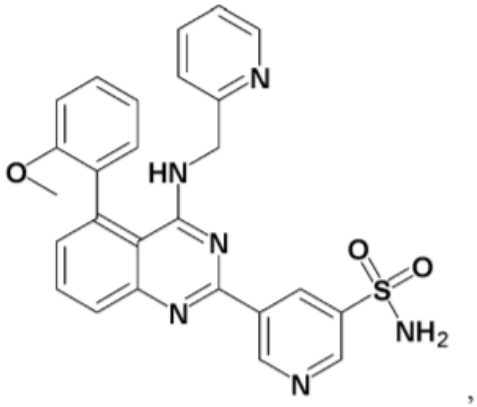
,

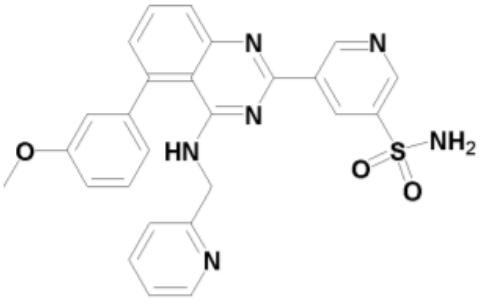

,

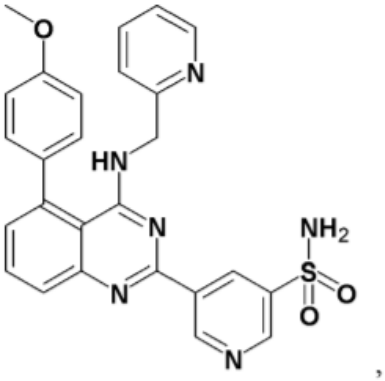

,

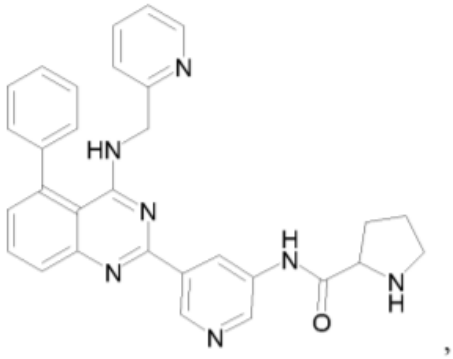

,


,

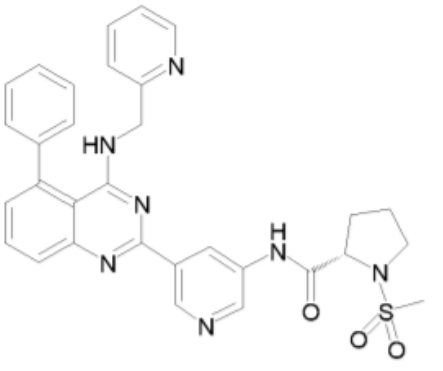

,


,

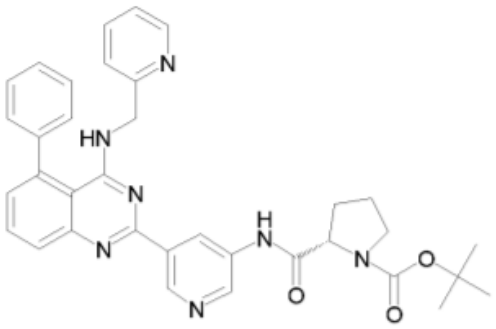

,



,

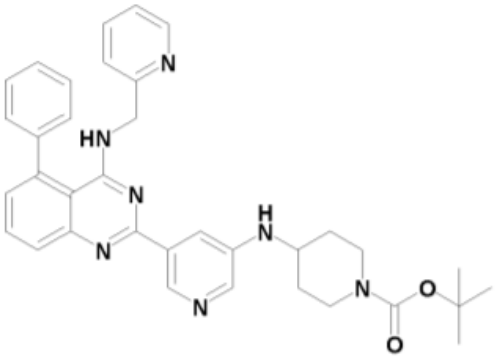


,



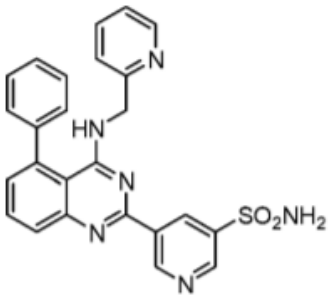
,

ir



.

4. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, kur junginys yra:



.

5. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kuri yra tabletės formos.

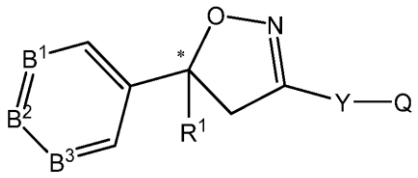
---

(51) Int. Cl. ***C07D 261/04*** (2006.01)
C07D 453/04 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

(11) **3440062**

(13) T

(96) 17718286.2
(96) 2017-04-05
(97) 2019-02-13
(97) 2021-10-06
(86) PCT/US2017/026245
(86) 2017-04-05
(87) WO 2017/176948
(87) 2017-10-12
(30) 201662319207 P, 2016-04-06, US
(72) YANG, Chunhua, US
LE HIR DE FALLOIS, Loic, Patrick, US
MENG, Charles, Q., US
LONG, Alan, US
GORTER DE VRIES, Roelof, Johannes, FR
BAILLON, Bruno, FR
LAFONT, Sylvaine, FR
GAY DE SAINT MICHEL, Myriam, FR
KOZLOVIC, Stephane, FR
(73) Boehringer Ingelheim Animal Health USA Inc., Duluth, GA 30096, US
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, Ij „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
(54) Enantiomeru praturtintų izoksazolino junginių - (S)-afoksolanerio kristalinio tolueno solvato gamybos būdas
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 0.
(57) 1. Būdas, skirtas gaminti izoksazolino junginį, kurio formulė (I) žemiau:

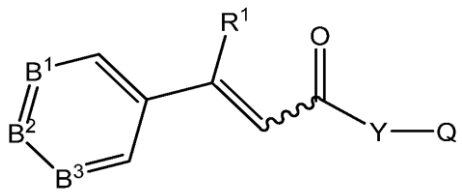


(I)

praturtintą vienu enantiomeru,
kur formulėje:
B^1, B^2, B^3 kiekvienas nepriklausomai yra C-R arba N;
kiekvienas R nepriklausomai yra H, halogenas, ciano grupė, $-NO_2$, alkilas, halogenalkilas, alkoksi, halogenalkoksi, alkiltio, halogenalkiltio grupės, alkilsulfinilas, halogenalkilsulfinilas, alkilsulfonilas, halogenalkilsulfonilas, alkilamino, dialkilamino grupės arba alkoksikarbonilas;
R^1 yra C_1-C_3-alkilas arba C_1-C_3-halogenalkilas;
Y yra nebūtinai turintis pakaitų fenilenas, naftilenas, indanilenas, 5 arba 6 narių heteroarilenas arba 8-10 narių kondensuotas heterobiciklilenas, kur nebūtini pakaitai yra pasirinkti iš grupės, kurią sudaro alkilas, halogenalkilas, cikloalkilas, halogencikloalkilas, alkoksi, halogenalkoksi, alkiltio, halogenalkiltio, alkilsulfinilas, halogenalkilsulfinilas, alkilsulfonilas, halogenalkilsulfonilas, alkilamino, dialkilamino, -CN, $-NO_2$ ir NH_2-C(=S)-;
Q yra T-NR^2R^3, OH, alkoksi, halogenalkoksi, halogenalkilamino, halogendialkilamino, tiolo, alkiltio, halogenalkiltio, alkilsulfinilo, halogenalkilsulfinilo, alkilsulfonilo, halogenalkilsulfonilo grupės, arba nebūtinai turintis pakaitų 5 arba 6 narių karbociklilo,
heterociklilo arba heteroarilo žiedas;
T yra (CH_2)n, $CH(CH_3)$, CH(CN), C(=O) arba C(=S);
R^2 yra H, alkilas, alkenilas, alkinilas, cikloalkilas, alkilcikloalkilas, cikloalkilalkilas, alkilkarbonilas arba alkoksikarbonilas;

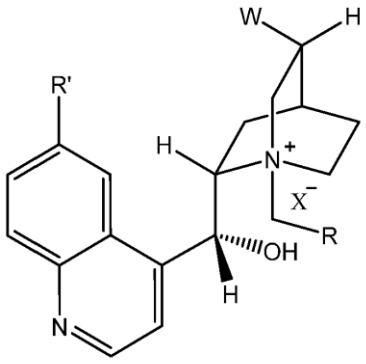
R^3 yra H, OR^7, NR^8R^9 arba yra Q^1; arba yra alkilas, alkenilas, alkinilas, cikloalkilas, alkilkarbonilas, alkoksikarbonilas arba aminokarbonilas, kurių kiekvienas nebūtinai turi vieną arba daugiau pakaitų, kurie yra nepriklausomai pasirinkti iš R^4; arba
R^2 ir R^3, paimti kartu su azotu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro žiedą, turinti nuo 2 iki 6 anglies atomų ir nebūtinai vieną papildomą atomą, pasirinktą iš grupės, kuria sudaro N, S ir O, kur minėtas žiedas nebūtinai turi nuo 1 iki 4 pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, kurią sudaro alkilas, halogenas, -CN, $-NO_2$ ir alkoksi;
kiekvienas R^4 nepriklausomai yra halogenas, alkilas, cikloalkilas, alkoksi, alkiltio, halogenalkiltio, alkilsulfinilas, halogenalkilsulfinilas, alkilsulfonilas, halogenalkilsulfonilas, alkilamino, halogenalkilamino, dialkilamino, dihalogenalkilamino, cikloalkilamino, alkilkarbonilas, alkoksikarbonilas, alkilaminokarbonilas, dialkilaminokarbonilas, halogenalkilkarbonilas, halogenalkoksikarbonilas,
halogenalkilaminokarbonilas, dihalogenalkilaminokarbonilas, hidroksi, $-NH_2$, -CN arba $-NO_2$; arba yra Q^2;

kiekvienas R^5 nepriklausomai yra halogenas, alkoksi, halogenalkoksi, alkiltio, halogenalkiltio, alkilsulfinilas, halogenalkilsulfinilas, alkilsulfonilas, halogenalkilsulfonilas, alkilamino, dialkilamino, alkoksikarbonilas, - CN arba $-NO_2$;
kiekvienas R^6 nepriklausomai yra halogenas, alkilas, halogenalkilas, cikloalkilas, halogencikloalkilas, alkoksi, halogenalkoksi, alkiltio, halogenalkiltio, alkilsulfinilas, halogenalkilsulfinilas, alkilsulfonilas, halogenalkilsulfonilas, alkilamino, dialkilamino, -CN, $-NO^2$, fenilas arba piridinilas;
R^7 yra H; arba yra alkilas, alkenilas, alkinilas, cikloalkilas, alkilcikloalkilas arba cikloalkilalkias, kurių kiekvienas nebūtinai turi pakaitais vieną arba daugiau halogeno atomų;
R^8 yra H, alkilas, alkenilas, alkinilas, cikloalkilas, alkilcikloalkilas, cikloalkilalkilas, alkilkarbonilas arba alkoksikarbonilas;
R^9 yra H; Q^3; arba yra alkilas, alkenilas, alkinilas arba cikloalkilas, kurių kiekvienas nebūtinai turi vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš R^4; arba
R^8 ir R^9, paimti kartu su azotu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro žiedą, turintį nuo 2 iki 6 anglies atomų ir nebūtinai vieną papildomą atomą, pasirinktą iš grupės, kurią sudaro N, S ir O, kur minėtas žiedas nebūtinai turi 1- 4 pakaitus, nepriklausomai pasirinktus iš grupės, kurią sudaro alkilas, halogenas, -CN, $-NO_2$ ir alkoksi;
Q^1 yra fenilo žiedas, 5 arba 6 narių heterociklinis žiedas arba 8, 9 arba 10 narių kondensuota biciklinė žiedų sistemą, nebūtinai turinti nuo vieno iki trijų heteroatomų, pasirinktų iš iki 1 O, iki 1 S ir iki 3 N, kur kiekvienas žiedas arba žiedų sistema yra nebūtinai turintys vieną arba daugiau pakaitų, kurie yra nepriklausomai pasirinkti iš R^5;
Q^2 yra nepriklausomai fenilo žiedas arba 5 arba 6 narių heterociklinis žiedas, kur kiekvienas žiedas nebūtinai turi vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš R^6;
Q^3 yra fenilo žiedas arba 5 arba 6 narių heterociklinis žiedas, kur kiekvienas žiedas nebūtinai turi vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš R^6; ir
n yra 0, 1 arba 2;
kur žvaigždutė žymi, kad anglies atomas yra chiralinis ketvirtinis anglies atomas;
kur būdas apima junginio formulės (II):

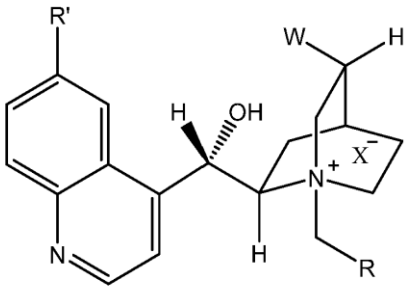


(II)

kurioje B^1, B^2, B^3, R^1, Y ir Q yra, kaip nurodyta dėl formulės (I),
reakcijos vykdymą su hidroksilaminu esant vandeniui, bazei ir chiralinės fazės perkėlimo katalizatoriui, kurio formulė (IIIa) arba (IIIb):



(IIIa)



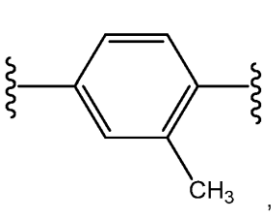
(IIIb)

kur R yra 3,4,5-tris(benziloksi)fenilas; R' yra vandenilis arba C_1-C_3-alkoksi, W yra etilas arba vinilas ir X^- yra anijonas;
ir junginio išskyrimą.

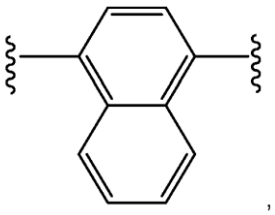
2. Būdas pagal 1 punktą, kuriame junginį formulės (I), praturtintą vienu enantiomeru, išskiria, kristalizuodami junginį iš aromatinio tirpiklio arba tirpiklių mišinio, apimančio aromatinį tirpiklį, optimaliai pasirinktą iš grupės, kurią sudaro toluenas, etilbenzenas, ksilenai, chlorbenzenas, o-dichlorbenzenas, fluorbenzenas, anizolis ir mezitilenas, arba jų derinys.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, kur, prieš išskiriant enantiomeru praturtintą junginį formulės (I), papildomai vykdo raceminio junginio formulės (I) kristalizavimą ir kietos medžiagos pašalinimą.

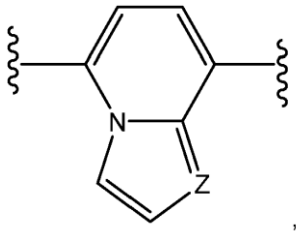
4. Būdas pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur Y yra:



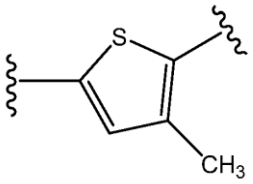
Y-1 ,



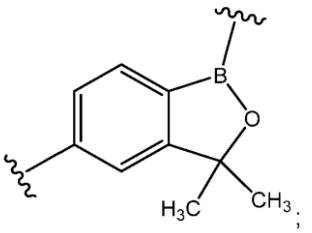
Y-2 ,



Y-4 ,



Y-5 arba



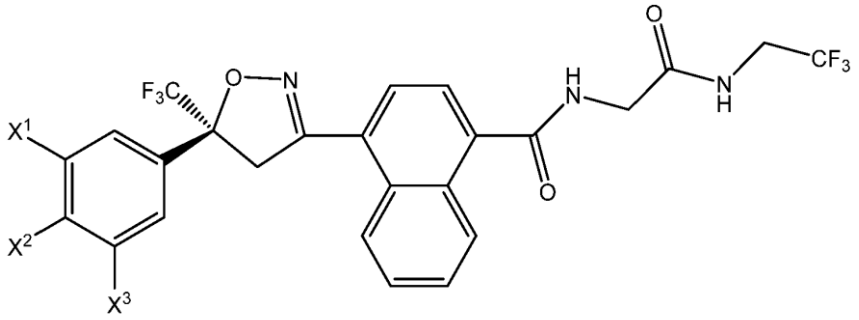
Y-6 ;

kur Z yra N arba CH.

5. Būdas pagal 1 arba 4 punktą, kur Q yra $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$ arba $(-CH_2-)(-CH_2-)N(CO)CH_2S(O)_2CH_3$.

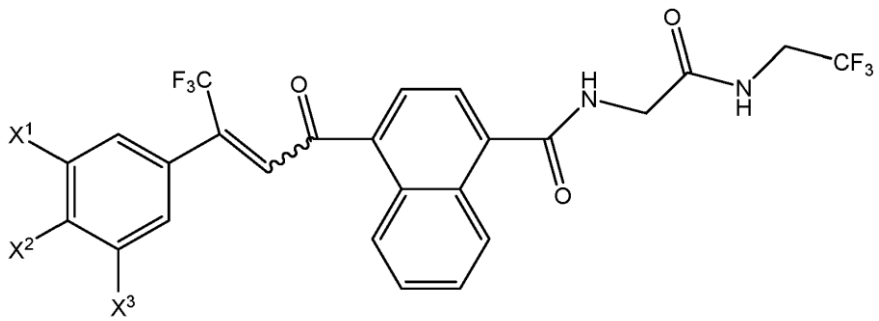
6. Būdas pagal bet kurį vieną iš 1- 5 punktų, kur chiralinės fazės perkėlimo katalizatoriuje formulės (IIIa) arba (IIIb) X yra halogenido priešjonis, optimaliai, chlorido priešjonis.

7. Būdas pagal 1 punktą, skirtas gaminti izoksazolino junginį formulės IA, kur X^1, X^2 ir X^3 kiekvienas nepriklausomai yra H, chloras, fluoras arba CF_3, kur junginys yra prisotintas (S)-enantiomeru:



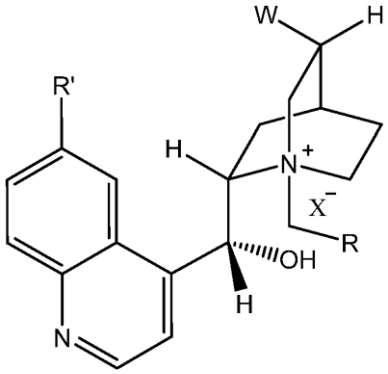
(*S*)-IA ,

kur būdas apima junginio formulės (IIA):



(IIA)

kurioje X^1, X^2 ir X^3 yra H, chloras, fluoras arba CF_3,
reakcijos vykdymą su hidroksilaminu, esant vandeniui, su vandeniu nesimaišančiam organiniam tirpikliui, bazei ir chiralinės fazės perkėlimo katalizatoriui, kurio formulė (IIIa):



(IIIa)

kur R yra 3,4,5-tris(benziloksi)fenilas, R' yra vandenilis arba C_1-C_3-alkoksi, W yra etilas arba vinilas ir X^- yra anijonas; ir
junginio formulės (*S*)-IA išskyrimą.

8. Būdas pagal 7 punktą, kur formulės (*S*)-IA junginį išskiria, kristalizuodami junginį iš aromatinio tirpiklio arba tirpiklių mišinio, apimančio aromatinį tirpiklį, optimaliai pasirinktą iš grupės, kurią sudaro toluenas, etilbenzenas, ksilenai, chlorbenzenas, o-dichlorbenzenas, fluorbenzenas, anizolis ir mezitilenas.

9. Būdas pagal 7 arba 8 punktą, kur, prieš išskiriant junginį formulės (*S*)-IA, papildomai vykdo raceminio junginio formulės IA kristalizavimą ir kietos medžiagos pašalinimą.

10. Būdas pagal 7 punktą, kur X^1 ir X^3 nepriklausomai yra chloras arba CF_3 ir X^2 yra H arba fluoras.

11. Būdas pagal 7 punktą, kur:
X^1 yra chloras; X^3 yra CF_3 ir X^2 yra H; arba
X^1 ir X^3 yra chloras; ir X^2 yra H; arba
X^1 ir X^3 yra chloras ir X^2 yra fluoras; arba
X^1 yra chloras; X^3 yra CF_3 ir X^2 yra fluoras.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 263/57*** (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
(11) **3191461**
(13) T
(96) 15771276.1
(96) 2015-08-31
(97) 2017-07-19
(97) 2021-11-03
(86) PCT/IB2015/056597
(86) 2015-08-31
(87) WO 2016/038500
(87) 2016-03-17
(30) 201462047614 P, 2014-09-08, US
201562203953 P, 2015-08-12, US
(72) GIRARD, Kevin Paul, US
JENSEN, Andrew J., US
JONES, Kris Nicole, US
(73) Pfizer Inc., New York, NY 10017, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) 6-Karboksi-2-(3,5-dichlorfenil)-benzoksazolo kristalinės kietos formos
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.

(57) 1. 6-Karboksi-2-(3,5-dichlorfenil)-benzoksazolo kristalinė forma (Forma 1), kur minėta kristalinė forma turi miltelių rentgeno spindulių difrakcijos modelį, kuris apima smailes ties difrakcijos kampu (2θ) 28,6 ± 0,2.

2. 6-Karboksi-2-(3,5-dichlorfenil)-benzoksazolo kristalinė forma pagal 1 punktą, kur minėtas miltelių rentgeno spindulių difrakcijos modelis papildomai apima smailes ties difrakcijos kampais (2θ) 16,5 ± 0,2 ir 26,7 ± 0,2.

3. 6-Karboksi-2-(3,5-dichlorfenil)-benzoksazolo kristalinė forma pagal 1 punktą, kur minėtas miltelių rentgeno spindulių difrakcijos modelis papildomai apima smailes ties difrakcijos kampais (2θ) 15,4 ± 0,2 ir 20,2 ± 0,2.

4. 6-Karboksi-2-(3,5-dichlorfenil)-benzoksazolo kristalinė forma pagal 3 punktą, kur minėtas miltelių rentgeno spindulių difrakcijos modelis papildomai apima smailę ties difrakcijos kampu (2θ) 29,0 ± 0,2.

5. 6-Karboksi-2-(3,5-dichlorfenil)-benzoksazolo kristalinė forma pagal 4 punktą, kur minėtas miltelių rentgeno spindulių difrakcijos modelis papildomai apima smailę ties difrakcijos kampu (2θ) 23,5 ± 0,2.

6. 6-Karboksi-2-(3,5-dichlorfenil)-benzoksazolo kristalinė forma pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur minėta kristalinė forma turi kietojo kūno BMR spektrą, apimantį 13C cheminius poslinkius (ppm) ties 120,8 ± 0,2 ir 127,7 ± 0,2.

7. 6-Karboksi-2-(3,5-dichlorfenil)-benzoksazolo kristalinė forma pagal 6 punktą, kur minėtas kietojo kūno BMR spektras papildomai apima 13C cheminius poslinkius (ppm) ties 139,6 ± 0,2.

8. 6-karboksi-2-(3,5-dichlorfenil)-benzoksazolo kristalinė forma pagal 6 punktą, kur minėtas kietojo kūno BMR spektras papildomai apima 13C cheminius poslinkius (ppm) ties 144,7 ± 0,2.

9. 6-Karboksi-2-(3,5-dichlorfenil)-benzoksazolo kristalinė forma pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur minėta kristalinė forma turi Ramano spektrą, apimantį Ramano poslinkio smailę (cm-1) ties 1292 ± 2.

10. 6-Karboksi-2-(3,5-dichlorfenil)-benzoksazolo kristalinė forma pagal 9 punktą, kur minėta kristalinė forma turi Ramano spektrą, papildomai apimantį Ramano poslinkio smailes (cm-1) ties 994 ± 2, 1273 ± 2 ir 1615 ± 2.

11. Kristalinė forma pagal bet kurį iš 1-10 punktų, kur minėta forma yra nehigroskopiška ir bevandenė.

12. Farmacinė kompozicija, apimanti kristalinę formą pagal bet kurį iš 1 -11 punktų terapiniu požiūriu veiksmingu kiekiu mišinyje su bent viena farmaciniu požiūriu priimtina pagalbine medžiaga.

13. Kristalinė forma pagal bet kurį iš 1-10 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 12 punktą, skirtos naudoti žinduolių transtiretino amiloidinių ligų gydymui.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 401/04*** (2006.01)
A61K 31/465 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)

(11) **3728215**

(13) T

(96) 18816110.3

(96) 2018-12-18

(97) 2020-10-28

(97) 2021-10-13

(86) PCT/EP2018/085437

(86) 2018-12-18

(87) WO 2019/121644

(87) 2019-06-27

(30) 17210187, 2017-12-22, EP

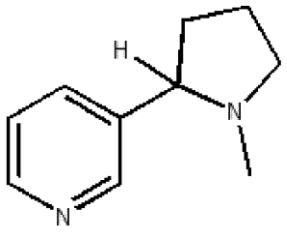
(72) WEBER, Beat, CH
LOTHSCHÜTZ, Christian, DE
PAN, Ben, CN

(73) Siegfried AG, 4800 Zofingen, CH
Contraf-Nicotex-Tobacco GmbH, 74072 Heilbronn, DE

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

(54) Raceminio nikotino gavimo etilnikotinato reakcijoje su N-vinilpirolidonu, dalyvaujant natrio etanoliatui arba kalio etanoliatui, arba jų mišiniams, būdas, vykdant sintezę viename inde
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginio, kurio formulė I-a,



(I-a)

gavimo būdas, apimantis:
(i) etilnikotinato ir vinilpirolidono reakciją, dalyvaujant alkoholiato bazei, iki 3-nikotinoil-1-vinilpirolidin-2-ono;
(ii) 3-nikotinoil-1-vinilpirolidin-2-ono reakciją su rūgštimi iki miozmino;
(iii) miozmino redukavimą iki nornikotino, naudojant redukuojantį agentą; ir
(iv) nornikotino metilinimą, kad gautų junginį, kurio formulė Ia,
kur alkoholiato bazė pakopoje (i) yra šarminio metalo alkoholiatas, parinktas iš natrio atanoliato, kalio etanoliato ir jų mišinių, ir
kur būdas įgyvendinamas vykdant sintezę viename inde.

2. Būdas pagal 1 punktą, kuriame (i) pakopa atliekama dalyvaujant aromatiniam tirpikliui.

3. Būdas pagal 2 punktą, kuriame aromatinis tirpiklis yra benzenas, toluenas arba jų mišinys.

4. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kuriame alkoholiato bazė pridedama (i) pakopoje kiekiu tarp 1,4 ir 2 ekvivalentų, skaičiuojant etilnikotinato 1 ekvivalentui.

5. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kuriame (i) pakopa atliekama naudojant neorganinę rūgštį, esant temperatūrai tarp 90 ir 115 °C, geriau, tarp 100 ir 105 °C.

6. Būdas pagal 5 punktą, kuriame neorganinė rūgštis yra HCl.

7. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kuriame (iv) pakopa atliekama naudojant skruzdžių rūgštį ir paraformaldehidą arba skruzdžių rūgštį ir formaldehidą, esant temperatūrai tarp ir apimant nuo 40 iki 95 °C, dar geriau, tarp ir apimant nuo 60 iki 85 °C, netgi dar geriau, esant temperatūrai nuo 60 iki 70 °C, netgi dar geriau, 65±2 °C.

8. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kuriame (iii) pakopa atliekama naudojant $NaBH_4$, kaip redukuojantį agentą.

9. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, papildomai apimantis junginio, kurio formulė I-a, reakciją su organine baze, esant temperatūrai tarp 140 ir 160 °C.

10. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, papildomai apimantis junginio, kurio formulė I-a, enantiomerų atskyrimą, pridedant chiralinės O,O'-dipakeistos vyno rūgšties, geriau, dibenzoilo vyno rūgšties.

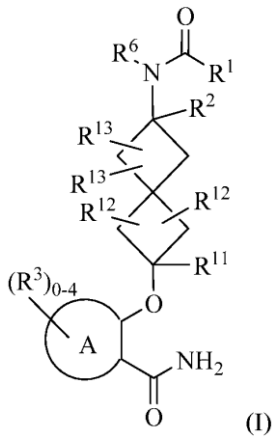
11. Būdas pagal 10 punktą, kuriame dibenzoilo vyno rūgštis yra O,O'-dibenzoilo L-vyno rūgštis.

12. Būdas pagal 10 punktą, kuriame dibenzoilo vyno rūgštis yra O,O'-dibenzoilo L-vyno rūgšties (L-DBTA) ir O,O'-dibenzoilo D-vyno rūgšties (D-DBTA) mišinys moliniu santykiu L-DBTA : D-DBTA lygiu 80:20 arba didesniu.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 401/14*** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01)
C07D 231/18 (2006.01)
C07D 231/54 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/12 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01)

(11) **3402790**
(13) T
(96) 17701785.2
(96) 2017-01-13
(97) 2018-11-21
(97) 2021-10-06
(86) PCT/US2017/013323
(86) 2017-01-13
(87) WO 2017/123860
(87) 2017-07-20
(30) 201662278122 P, 2016-01-13, US
(72) SMITH II, Leon M., US
LADZIATA, Vladimir, US
DELUCCA, Indawati, US
PINTO, Donald, J., P., US
ORWAT, Michael J., US
DILGER, Andrew K., US
PABBISETTY, Kumar Balashanmuga, US
YANG, Wu, US
SHAW, Scott A., US
GLUNZ, Peter W., US
PANDA, Manoranjan, IN
(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) Spiroheptano salicilamidai ir susiję junginiai kaip ROCK inhibitoriai
Apibrėžties punktai: 17, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, kurio formulė (I):



(I)

arba jo stereoizomeras, enantiomeras, diastereoizomeras, tautomeras, farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:

žiedas A yra pasirinktas iš fenilo arba 6-nario heteroarilo, apimančio anglies atomus ir 1-3 azoto atomus;

R^1 yra pasirinktas iš C_{1-4} alkilo, NR^5R^5, OR^5, $-(CR^4R^4)_nC_{3-10}$ karbociklo ir $-(CR^4R^4)_n$-4-15-nario heterociklo, apimančio anglies atomus ir 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš N, NR^8, O ir $S(O)_p$; kur minėtas alkilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 1-4 R^7;

R^2 yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir C_{1-5} alkilo, pasirinktinai pakeisto halogenu, C_{1-4} alkoksi, -OH, CN, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$alkil), $-CO(C_{1-4}$ alkil), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ alkil) ir $-CON(C_{1-4}$alkil)$_2$;

R^3, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} alkiltio, C_{1-4} halogenalkilo, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$alkil), $-N(C_{1-4}$alkil)$_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-CO(C_{1-4}$ alkil), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ alkil), $-CON(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO(C_{1-4}$ alkil), $-NHCO_2(C_{1-4}$ alkil), $-NHSO_2(C_{1-4}$ alkil), $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, karbociklo ir heterociklo, kur minėtas alkilas, alkenilas, alkoksi, alkiltio, halogenalkilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;

R^4, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, OH, NH_2, CH_2NH_2, C_{1-4} halogenalkilo, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, $-NH(C_{1-4}$ alkil), $-N(C_{1-4}$alkil)$_2$, C_{1-4} alkoksi, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ alkil), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ alkil), C_{1-4} alkilo, karbociklo ir heterociklo, kur minėtas alkilas, alkoksi, halogenalkilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;

R^5, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, $-(CR^6R^6)_n$-C_{3-10} karbociklo ir $-(CR^6R^6)_n$-4-10-nario heterociklo, apimančio anglies atomus ir 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš N, NR^8, O ir $S(O)_p$, kur minėtas alkilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 1-4 R^7;

kaip alternatyva, R^5 ir R^5, paėmus kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja 4-15-narį heterociklą, pakeistą 1-4 R^7;

R^6, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, CH_2NH_2, C_{1-4} halogenalkilo, C_{1-4} alkoksi, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ alkil), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ alkil), karbociklo ir heterociklo, kur minėtas alkilas, alkoksi, halogenalkilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;

R^7, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, =O, NO_2, halogeno, C_{1-7} alkilo, C_{2-4} alkenilo, C_{2-4} alkinilo, C_{1-4} alkoksi, CN, OH, CHF_2, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, -NHCOH, $-NHCO(C_{1-4}$ alkil), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ alkil), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ alkil), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ alkil), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ alkil), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ alkil), $-S(O)_p(C_{1-4}$ alkil), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ alkil), $-SO_2N(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ alkil), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-karbociklo-$O(CH_2)_n$-heterociklo, -NHCO-karbociklo, -NHCO-heterociklo, $-(CH_2)_n$-karbociklo ir $-(CH_2)_n$-heterociklo, apimančio anglies atomus ir 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš N, NR^8, O ir $S(O)_p$, kur minėtas alkilas, alkenilas, alkinilas, alkoksilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;

R^8, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-6} alkilo, C_{2-4} alkenilo, C_{2-4} alkinilo, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$alkilo, $-(CH_2)_n-C(O)$karbociklo, $-(CH_2)_n-C(O)$heterociklo, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)$ C_{1-4}alkilo, $-(CH_2)_n-C(O)OC_{1-4}$alkilo, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$alkilo, $-(CH_2)_n-C(O)O$-karbociklo, $-(CH_2)_n-C(O)O$-heterociklo, $-(CH_2)_n-SO_2$alkilo, $-(CH_2)_nSO_2$karbociklo, $-(CH_2)_n-SO_2$heterociklo, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-karbociklo ir $-(CH_2)_n$-heterociklo, kur minėtas alkilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;

kaip alternatyva, R^8 ir R^8, paėmus kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja 4-10-narį heterociklą, pakeistą 0-4 R^9;

R^9, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš halogeno, OH, =O, CN, NO_2, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, $CO(C_{1-4}$ alkil), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $S(O)_p(C_{1-4}$ alkil), $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^a-CO(C_{1-4}$ alkil), $-(CHR^{10})_nOCONR^a$ $(CH_2)_nCO_2R^a$, $S(O)_pC_{1-4}$alkilo, $S(O)_pNR^aR^a$, $-O(CHR^{10})_n$karbociklo, $-O(CHR^{10})_n$heterociklo, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ ir $-(CR^{10}R^{10})_n$-4-10-nario heterociklo, kur minėtas alkilas, alkoksi, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^b;

R^{10}, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir C_{1-4} alkilo;

R^{11} yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir C_{1-3} alkilo, pasirinktinai pakeisto halogenu, C_{1-4} alkoksi, -OH, CN, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-CO(C_{1-4}$ alkil), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ alkil) ir $-CON(C_{1-4}$alkil)$_2$;

R^{12} ir R^{13} yra nepriklausomai pasirinkti iš H, OH, $-OC_{1-3}$ alkilo, pakeisto 0-4 R^d, C_{1-3} alkilo, pakeisto 0-4 R^d;

R^a, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ alkil), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ alkilen-$CO_2(C_{1-4}$ alkil), C_{1-4} alkilen-$CO_2(C_{1-4}$ alkil), R^c, CO_2R^c ir $CONHR^c$; kaip alternatyva, R^a ir R^a, paėmus kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja 4-10-narį heterociklą, kur minėtas alkilas, alkilenas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^b;

R^b, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš =O, OH, halogeno, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, OCF_3, $OC(O)C_{1-4}$ alkilo, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $CO(C_{1-4}$ alkil), $CO(C_{1-4}$ halogenalkil), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ alkil), $-CON(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $-CONH-C_{1-4}$ alkilen-$O(C_{1-4}$ alkil), $-CONH-C_{1-4}$ alkilen-$NH(C_{1-4}$ alkil), $-CONH-C_{1-4}$ alkilen-$N(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $-C_{1-4}$ alkilen-O-P(O)(OH)$_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ alkil), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c ir $CONHR^c$, kur minėtas alkilas ir alkoksi yra pakeisti R^d;

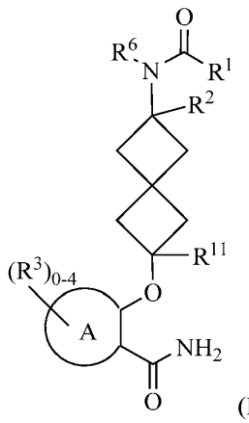
R^c, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cikloalkilo, $-(CH_2)_n$-fenilo ir $-(CH_2)_n$- 5-6-nario heterociklo, kurio sudėtyje yra anglies atomai ir 1-4 heteroatomai, pasirinkti iš grupės, susidedančios iš: N, NH, $N(C_{1-4}$ alkil), O ir $S(O)_p$; kur kiekvienas žiedo fragmentas yra pakeistas 0-2 R^d;

R^d, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš =O, halogeno, -OH, C_{1-4} alkilo, NH_2, $NH(C_{1-4}$ alkil), $N(C_{1-4}$ alkil)$_2$, C_{1-4} alkoksi ir $-NHCO(C_{1-4}$ alkil);

n, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš 0, 1, 2, 3 ir 4; ir

p, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš 0, 1 ir 2.

2. Junginys pagal 1 punktą, kurio formulė (II):



(II)

arba jo stereoizomeras, enantiomeras, diastereoizomeras, tautomeras, farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur žiedas A yra pasirinktas iš fenilo arba 6-nario heteroarilo, apimančio anglies atomus ir 1-2 azoto atomus;

R^1 yra pasirinktas iš NR^5R^5, OR^5, $-(CR^4R^4)_nC_{3-10}$ karbociklo ir $-(CR^4R^4)_n$-4-15-nario heterociklo, apimančio anglies atomus ir 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš N, NR^8, O ir $S(O)_p$; kur minėtas karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 1-4 R^7;

R^2 yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir C_{1-5} alkilo, pasirinktinai pakeisto halogenu, C_{1-4} alkoksi, -OH ir CN;

R^3, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} alkiltio, C_{1-4} halogenalkilo, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ alkil), $-N(C_{1-4}$alkil)$_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-CO(C_{1-4}$ alkil), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ alkil), $-CON(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO(C_{1-4}$ alkil), $-NHCO_2(C_{1-4}$ alkil), $-NHSO_2(C_{1-4}$ alkil), $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, karbociklo ir heterociklo, kur minėtas alkilas, alkenilas, alkoksi, alkiltio, halogenalkilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;

R^4, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, OH, NH_2, CH_2NH_2, C_{1-4} halogenalkilo, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, $-NH(C_{1-4}$ alkil), $-N(C_{1-4}$alkil)$_2$, C_{1-4} alkoksi, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ alkil), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ alkil), C_{1-4} alkilo, karbociklo ir heterociklo, kur minėtas alkilas, alkoksi, halogenalkilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;

R^5, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, $-(CR^6R^6)_n$-C_{3-10} karbociklo ir $-(CR^6R^6)_n$-4-10-nario heterociklo, apimančio anglies atomus ir 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš N, NR^8, O ir $S(O)_p$, kur minėtas alkilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 1-4 R^7;

kaip alternatyva, R^5 ir R^5, paėmus kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja 4-15-narį heterociklą, pakeistą 1-4 R^7;

R^6, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, CH_2NH_2, C_{1-4} halogenalkilo, C_{1-4} alkoksi, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ alkil), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ alkil), karbociklo ir heterociklo, kur minėtas alkilas, alkoksi, halogenalkilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;

R^7, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, =O, NO_2, halogeno, C_{1-7} alkilo, C_{2-4} alkenilo, C_{2-4} alkinilo, C_{1-4} alkoksi, CN, OH, CHF_2, CF_3, $-(CH_2)_n$-CO_2H, $-(CH_2)_n$-$CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-(CH_2)_n$-NR^8R^8, -NHCOH, $-NHCO(C_{1-4}$ alkil), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ alkil), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ alkil), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ alkil), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ alkil), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ alkil), $-S(O)_p(C_{1-4}$ alkil), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ alkil), $-SO_2N(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ alkil), $-(CH_2)_n$-$CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-karbociklo -$O(CH_2)_n$-heterociklo, -NHCO- karbociklo, -NHCO-heterociklo, $-(CH_2)_n$-karbociklo ir $-(CH_2)_n$-heterociklo, apimančio anglies atomus ir 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš N, NR^8, O ir $S(O)_p$, kur minėtas alkilas, alkenilas, alkinilas, alkoksilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;

R^8, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-6} alkilo, C_{2-4} alkenilo, C_{2-4} alkinilo, $-(CH_2)_n$-$C(O)C_{1-4}$alkilo, $-(CH_2)_n$-C(O)karbociklo, $-(CH_2)_n$-C(O)heterociklo, $-(CH_2)_n$-$C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-$NR^aC(O)$ C_{1-4}alkilo, $-(CH_2)_n$-$C(O)OC_{1-4}$alkilo, $-(CH_2)_n$-$C(O)C_{1-4}$alkilo, $-(CH_2)_n$-C(O)O-karbociklo, $-(CH_2)_n$-C(O)O-heterociklo, $-(CH_2)_n$-SO_2alkilo, $-(CH_2)_nSO_2$karbociklo, $-(CH_2)_n$-SO_2heterociklo, $-(CH_2)_n$-$SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-karbociklo ir $-(CH_2)_n$-heterociklo, kur minėtas alkilas, alkenilas, alkinilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;

kaip alternatyva, R^8 ir R^8, paėmus kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja 4-10-narį heterociklą, pakeistą 0-4 R^9;

R^9, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš halogeno, OH, =O, CN, NO_2, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, $CO(C_{1-4}$ alkil), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $S(O)_p(C_{1-4}$ alkil), $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^a$-$CO(C_{1-4}$ alkil), $-(CHR^{10})_nOCONR^a$ $(CH_2)_nCO_2R^a$, $S(O)_pC_{1-4}$alkilo, $S(O)_pNR^aR^a$, $-O(CHR^{10})_n$karbociklo, $-O(CHR^{10})_n$heterociklo, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ ir $-(CR^{10}R^{10})_n$-4-10-nario heterociklo, kur minėtas alkilas, alkoksi, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^b;

R^{10}, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir C_{1-4} alkilo;

R^{11} yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir C_{1-3} alkilo, pasirinktinai pakeisto halogenu, C_{1-4} alkoksi, -OH ir CN;

R^a, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, $-(CH_2)_n$OH, $CO(C_{1-4}$ alkil), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-CONH_2$, -CONH-C_{1-4} alkilen-$CO_2(C_{1-4}$ alkil), C_{1-4} alkilen-$CO_2(C_{1-4}$ alkil), R^c, CO_2R^c ir $CONHR^c$;

kaip alternatyva, R^a ir R^a, paėmus kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja 4-10-narį heterociklą, kur minėtas alkilas, alkilenas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^b;

R^b, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš =O, OH, halogeno, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, OCF_3, $OC(O)C_{1-4}$ alkilo, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $CO(C_{1-4}$ alkil), $CO(C_{1-4}$ halogenalkil), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ alkil), $-CON(C_{1-4}$ alkil)$_2$, -CONH-C_{1-4} alkilen-$O(C_{1-4}$ alkil), -CONH-C_{1-4} alkilen-$N(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ alkil), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c ir $CONHR^c$, kur minėtas alkilas ir alkoksi yra pakeisti R^d;

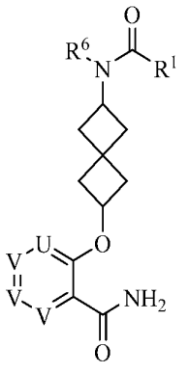
R^c, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš $-(CH_2)_n$-C_{3-6} cikloalkilo, $-(CH_2)_n$-fenilo ir $-(CH_2)_n$- 5-6-nario heterociklo, kurio sudėtyje yra anglies atomai ir 1-4 heteroatomai, pasirinkti iš grupės, susidedančios iš: N, NH, $N(C_{1-4}$ alkil), O ir $S(O)_p$; kur kiekvienas žiedo fragmentas yra pakeistas 0-2 R^d;

R^d, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš =O, halogeno, -OH, C_{1-4} alkilo, NH_2, $NH(C_{1-4}$ alkil), $N(C_{1-4}$ alkil)$_2$, C_{1-4} alkoksi ir $-NHCO(C_{1-4}$ alkil);

n, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš 0, 1, 2, 3 ir 4; ir

p, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš 0, 1 ir 2.

3. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kurio formulė (III):



(III)

arba jo stereoizomeras, enantiomeras, diastereoizomeras, tautomeras, farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:

U ir V yra nepriklausomai pasirinkti iš CH, CR^3 ir N;

R^1 yra pasirinktas iš NR^5R^5, OR^5, $-(CR^4R^4)_nC_{3-10}$ karbociklo ir $-(CR^4R^4)_n$-4-15-nario heterociklo, apimančio anglies atomus ir 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš N, NR^8, O ir $S(O)_p$; kur minėtas karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 1-4 R^7;

R^3, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} alkiltio, C_{1-4} halogenalkilo, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ alkil), $-N(C_{1-4}$alkil)$_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-CO(C_{1-4}$ alkil), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ alkil), $-CON(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO(C_{1-4}$ alkil), $-NHCO_2(C_{1-4}$ alkil), $-NHSO_2(C_{1-4}$ alkil), $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, karbociklo ir heterociklo, kur minėtas alkilas, alkenilas, alkoksi, alkiltio, halogenalkilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;

R^4, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, OH, NH_2, CH_2NH_2, C_{1-4} halogenalkilo, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, $-NH(C_{1-4}$ alkil), $-N(C_{1-4}$alkil)$_2$, C_{1-4} alkoksi, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ alkil), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ alkil), C_{1-4} alkilo, karbociklo ir heterociklo, kur minėtas alkilas, alkoksi, halogenalkilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;

R^5, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, $-(CR^6R^6)_n$-C_{3-10} karbociklo ir $-(CR^6R^6)$n-4-10-nario heterociklo, apimančio anglies atomus ir 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš N, NR^8, O ir $S(O)_p$, kur minėtas alkilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 1-4 R^7;

kaip alternatyva, R^5 ir R^5, paėmus kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja 4-15-narį heterociklą, pakeistą 1-4 R^7;

R^6, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, CH_2NH_2, C_{1-4} halogenalkilo, C_{1-4} alkoksi, CH_2OH, $CH_2O(C_{1-4}$ alkil), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ alkil), karbociklo ir heterociklo, kur minėtas alkilas, alkoksi, halogenalkilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;

R^7, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, =O, NO_2, halogeno, C_{1-4} alkilo, C_{2-4} alkenilo, C_{1-4} alkoksi, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n$-CO_2H, $-(CH_2)_n$-$CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-(CH_2)_n$-NR^8R^8, -NHCOH, $-NHCO(C_{1-4}$alkil), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ alkil), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ alkil), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ alkil), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$alkil)$_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ alkil), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ alkil), $-S(O)_p(C_{1-4}$ alkil), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ alkil), $-SO_2N(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ alkil), $-(CH_2)_n$-$CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-karbociklo-$O(CH_2)_n$-heterociklo, -NHCO-karbociklo, -NH CO-heterociklo, $-(CH_2)_n$-karbociklo ir $-(CH_2)_n$-heterociklo, apimančio anglies atomus ir 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš N, NR^8, O ir $S(O)_p$, kur minėtas alkilas, alkenilas, alkoksilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;

R^8, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, C_{2-4} alkenilo, C_{2-4} alkinilo, $-(CH_2)_n$-$C(O)C_{1-4}$alkilo, $-(CH_2)_n$-C(O)karbociklo, $-(CH_2)_n$-C(O)heterociklo, $-(CH_2)_n$-$C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-$NR^aC(O)C_{1-4}$alkilo, $-(CH_2)_n$-$C(O)OC_{1-4}$alkilo, $-(CH_2)_n$-$C(O)C_{1-4}$alkilo, $-(CH_2)_n$-C(O)O-karbociklo, $-(CH_2)_n$-C(O)O-heterociklo, $-(CH_2)_n$-SO_2alkilo, $-(CH_2)_n$ SO_2karbociklo, $-(CH_2)_n$-SO_2heterociklo, $-(CH_2)_n$-$SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-karbociklo ir $-(CH_2)_n$-heterociklo, kur minėtas alkilas, alkenilas, alkinilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;

kaip alternatyva, R^8 ir R^8, paėmus kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja 4-10-narį heterociklą, pakeistą 0-4 R^9;

R^9, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš halogeno, OH, =O, CN, NO_2, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, $CO(C_{1-4}$ alkil), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $S(O)_p(C_{1-4}$ alkil), $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^a$-$CO(C_{1-4}$ alkil), $-(CHR^{10})_nOCONR^a$ $(CH_2)_nCO_2R^a$, $S(O)_pC_{1-4}$alkilo, $S(O)_pNR^aR^a$, $-O(CHR^{10})_n$karbociklo, $-O(CHR^{10})_n$heterociklo, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ ir $-(CR^{10}R^{10})_n$-4-10-nario heterociklo, kur minėtas alkilas, alkoksi, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^b;

R^{10}, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir C_{1-4} alkilo;

R^a, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ alkil), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-CONH_2$, $-CONH$-C_{1-4} alkilen-$CO_2(C_{1-4}$ alkil), C_{1-4} alkilen-$CO_2(C_{1-4}$ alkil), R^c, CO_2R^c ir $CONHR^c$;

kaip alternatyva, R^a ir R^a, paėmus kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja 4-10-narį heterociklą, kur minėtas alkilas, alkilenas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^b;

R^b, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš =O, OH, halogeno, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, OCF_3, $OC(O)C_{1-4}$ alkilo, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ alkil$)_2$, $CO(C_{1-4}$ alkil), $CO(C_{1-4}$ halogenalkil), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ alkil), $-CON(C_{1-4}$ alkil$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ alkilen-$O(C_{1-4}$ alkil), $-CONH-C_{1-4}$ alkilen-$N(C_{1-4}$ alkil$)_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ alkil), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c ir $CONHR^c$, kur minėtas alkilas ir alkoksi yra pakeisti R^d;

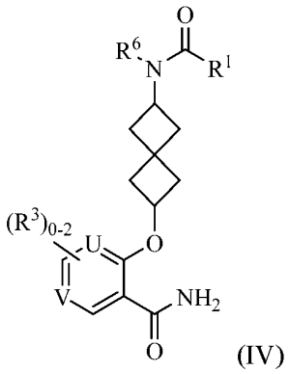
R^c, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cikloalkilo, $-(CH_2)_n$-fenilo ir $-(CH_2)_n$- 5-6-nario heterociklo, kurio sudėtyje yra anglies atomai ir 1-4 heteroatomai, pasirinkti iš grupės, susidedančios iš: N, NH, $N(C_{1-4}$ alkil), O ir $S(O)_p$; kur kiekvienas žiedo fragmentas yra pakeistas 0-2 R^d;

R^d, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš =O, halogeno, -OH, C_{1-4} alkilo, NH_2, $NH(C_{1-4}$ alkil), $N(C_{1-4}$ alkil$)_2$, C_{1-4} alkoksi ir $-NHCO(C_{1-4}$ alkil) ir heterociklo, kurio sudėtyje yra anglies atomai ir 1-4 heteroatomai, pasirinkti iš grupės, susidedančios iš: N, NH, $N(C_{1-4}$ alkil), O ir $S(O)_p$;

n, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš 0, 1, 2, 3 ir 4; ir

p, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš 0, 1 ir 2.

4. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kurio formulė (IV):



(IV)

arba jo stereoizomeras, enantiomeras, diastereoizomeras, tautomeras, farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:

U ir V yra nepriklausomai pasirinkti iš CH, CR^3 ir N; su sąlyga, kad mažiausiai vienas iš U ir V yra N;

R^1 yra pasirinktas iš $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ karbociklo ir $-(CH_2)_n$- 5-14-nario heterociklo, kur minėtas karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 1-4 R^7;

R^3, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš halogeno, C_{1-6} alkilo ir C_{1-4} alkoksi;

R^6, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir C_{1-4} alkilo;

R^7, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, =O, NO_2, halogeno, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, -NHCOH, $-NHCO(C_{1-4}$ alkil), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ alkil), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ alkil), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ alkil), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ alkil$)_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ alkil), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ alkil), $-S(O)_2(C_{1-4}$ alkil), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ alkil), $-SO_2N(C_{1-4}$ alkil$)_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ alkil), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-karbociklo, $-O(CH_2)_n$-heterociklo, -NHCO-karbociklo, -NHCO-heterociklo, $-(CH_2)_n$-karbociklo ir $-(CH_2)_n$-heterociklo, apimančio anglies atomus ir 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš N, NR^8, O ir $S(O)_p$, kur minėtas alkilas, alkenilas, alkinilas, alkoksilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;

R^8, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, C_{2-4} alkenilo, $C(O)C_{1-4}$alkilo, C(O)karbociklo, C(O)heterociklo, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)C_{1-4}$alkilo, $C(O)OC_{1-4}$alkilo, C(O)O-karbociklo, C(O)Oheterociklo, SO_2alkilo, SO_2karbociklo, SO_2heterociklo, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-karbociklo ir $-(CH_2)_n$-heterociklo, kur minėtas alkilas, alkenilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;

R^9, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš halogeno, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, CH_2OH, $CO(C_{1-4}$ alkil), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^a-CO(C_{1-4}$ alkil), $-O(CHR^{10})_n$karbociklo, $-O(CHR^{10})_n$heterociklo, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ ir $-(CR^{10}R^{10})_n$-4-10-nario heterociklo, kur minėtas alkilas, alkoksi, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^b;

R^{10}, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir C_{1-4} alkilo;

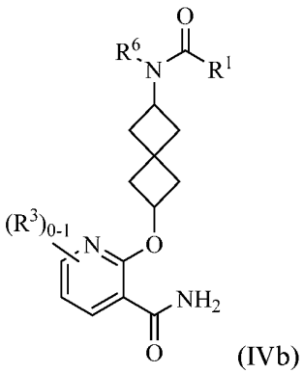
R^a, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ alkil), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ alkilen-$CO_2(C_{1-4}$ alkil), C_{1-4} alkilen-$CO_2(C_{1-4}$ alkil), R^c, CO_2R^c ir $CONHR^c$; kaip alternatyva, R^a ir R^a, paėmus kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja 4-10-narį heterociklą, kur minėtas alkilas, alkilenas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^b;

R^b, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš =O, halogeno, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, OCF_3, $OC(O)C_{1-4}$ alkilo, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ alkil$)_2$, $CO(C_{1-4}$ alkil), $CO(C_{1-4}$ halogenalkil), $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ alkil), $-CON(C_{1-4}$ alkil$)_2$, $-CONH-C_{1-4}$ alkilen-$O(C_{1-4}$ alkil), $-CONH-C_{1-4}$ alkilen-$N(C_{1-4}$ alkil$)_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ alkil), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c ir $CONHR^c$, kur minėtas alkilas ir alkoksi yra pakeisti R^d;

R^c, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cikloalkilo, $-(CH_2)_n$-fenilo ir $-(CH_2)_n$- 5-6-nario heterociklo, kurio sudėtyje yra anglies atomai ir 1-4 heteroatomai, pasirinkti iš grupės, susidedančios iš: N, NH, $N(C_{1-4}$ alkil), O ir $S(O)_p$; kur kiekvienas žiedo fragmentas yra pakeistas 0-2 R^d;

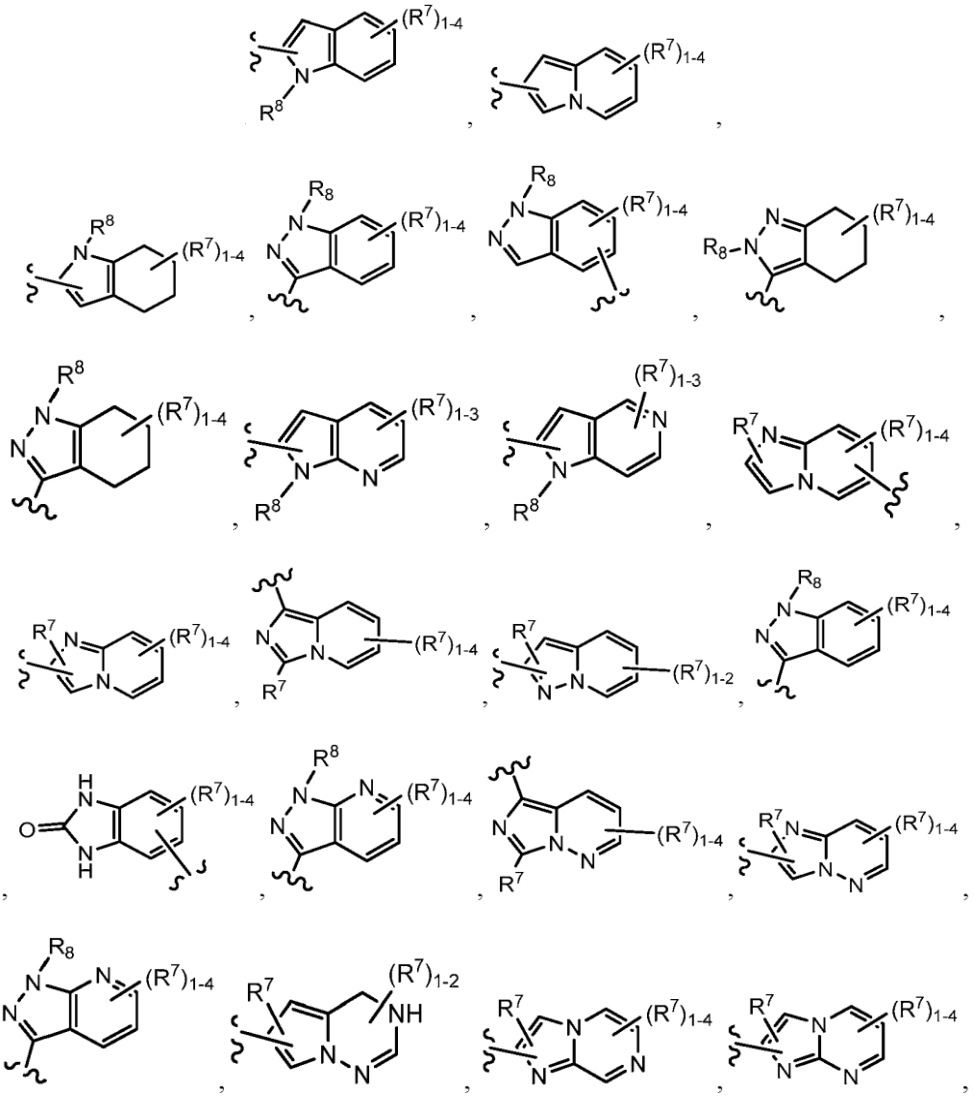
R^d, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš =O, halogeno, -OH, C_{1-4} alkilo, NH_2, $NH(C_{1-4}$ alkil), $N(C_{1-4}$ alkil)$_2$, C_{1-4} alkoksi ir -$NHCO(C_{1-4}$ alkil) ir heterociklo, kurio sudėtyje yra anglies atomai ir 1-4 heteroatomai, pasirinkti iš grupės, susidedančios iš: N, NH, $N(C_{1-4}$ alkil), O ir $S(O)_p$;
n, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš 0, 1, 2, 3 ir 4; ir
p, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš 0, 1 ir 2.

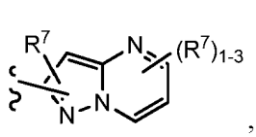
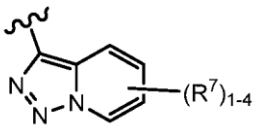
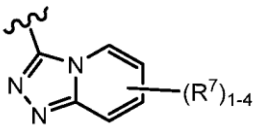
5. Junginys pagal 4 punktą, kurio formulė (IVb):



(IVb)

arba jo stereoizomeras, enantiomeras, diastereoizomeras, tautomeras, farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:
R^1 yra pasirinktas iš




,

,

,

R^3 yra C_{1-4} alkoksi;

R^7, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, =O, NO_2, halogeno, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO(C_{1-4}$ alkil), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ alkil), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ alkil), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ alkil), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ alkil), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ alkil), $-S(O)_2(C_{1-4}$ alkil), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ alkil), $-SO_2N(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ alkil), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-karbociklo, $-O(CH_2)_n$-heterociklo, -NHCO-karbociklo, -NHCO-heterociklo, $-SO_2N(C_{1-4}$ alkil)$_2$-karbociklo , $-SO_2N(C_{1-4}$ alkil)-heterociklo, apimančio anglies atomus ir 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš N, NR^8, O ir $S(O)_p$, $(CH_2)_n$-karbociklo ir $-(CH_2)_n$-heterociklo, apimančio anglies atomus ir 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš N, NR^8, O ir $S(O)_p$, kur minėtas alkilas, alkoksil, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;

R^8, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, $C(O)C_{1-4}$alkilo, C(O)karbociklo, C(O)heterociklo, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $C(O)OC_{1-4}$alkilo, C(O)O-karbociklo, C(O)O-heterociklo, SO_2alkilo, SO_2karbociklo, SO_2heterociklo, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-karbociklo ir $-(CH_2)_n$-heterociklo, kur minėtas alkilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;

kaip alternatyva, R^8 ir R^8, paėmus kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja 4-10-narį heterociklą, pakeistą 0-4 R^9;

R^9, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš halogeno, OH, =O, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, CH_2OH, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $CONH_2$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-(CH_2)_nNHCO(C_{1-4}$ alkil), $-S(O)_2(C_{1-4}$ alkil), $-S(O)_2(C_{1-4}$ alkil), $-O(CH_2)_n$heterociklo, $-O(CH_2)_{2-4}NR^aR^a$ ir $-(CR^{10}R^{10})_n$-4-10-nario heterociklo, kur minėtas alkilas, alkoksilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^b;

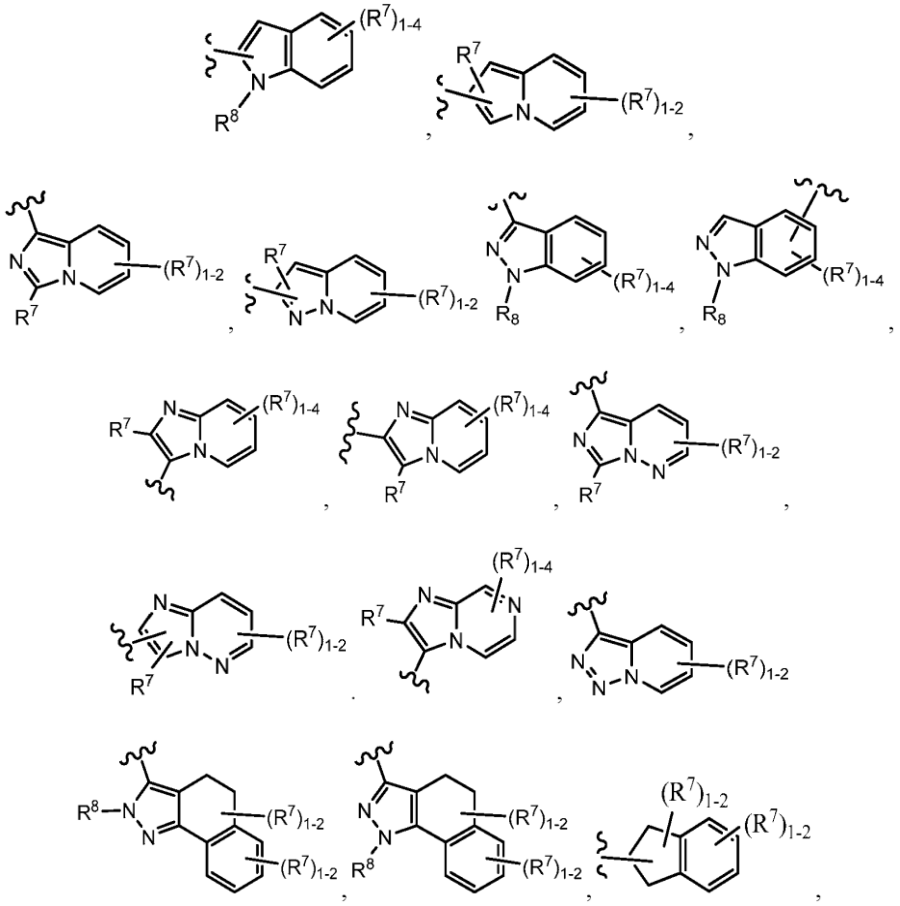
R^{10}, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir C_{1-4} alkilo;

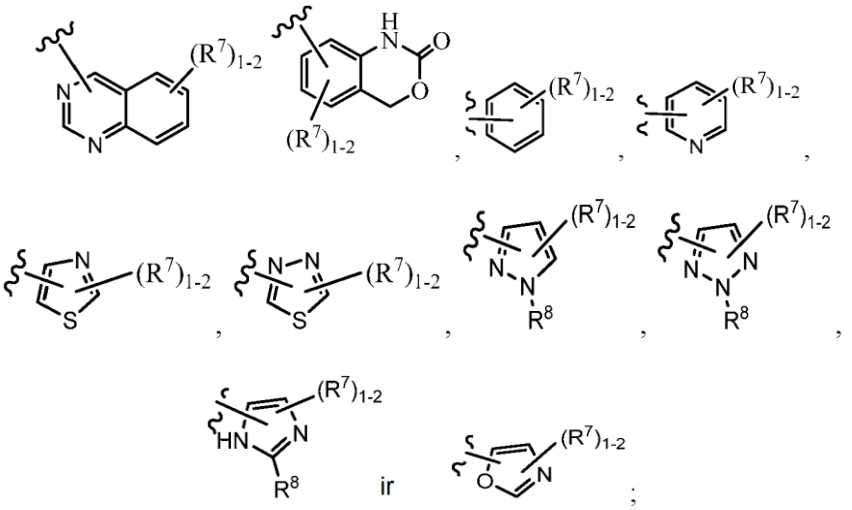
R^a, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir C_{1-4} alkilo; kaip alternatyva, R^a ir R^a, paėmus kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja 4-10-narį heterociklą, kur minėtas alkilas, alkilenas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^b; ir

R^b, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš =O, halogeno, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $CO(C_{1-4}$ alkil), $CO(C_{1-4}$ halogenalkil), $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ alkil), $-CON(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $-CONH-C_{1-4}$ alkilen-$O(C_{1-4}$ alkil), $-CONH-C_{1-4}$ alkilen-$N(C_{1-4}$ alkil)$_2$ ir $-NHCO_2(C_{1-4}$ alkil).

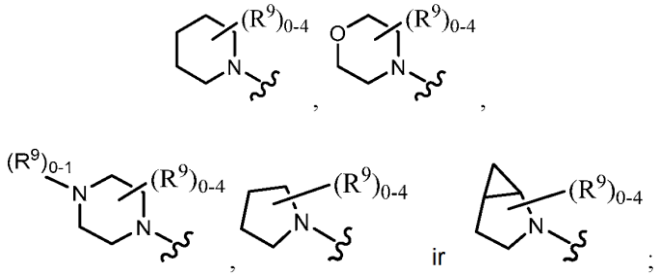
6. Junginys pagal 5 punktą arba jo stereoizomeras, enantiomeras, diastereoizomeras, tautomeras, farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:

R^1 yra pasirinktas iš,



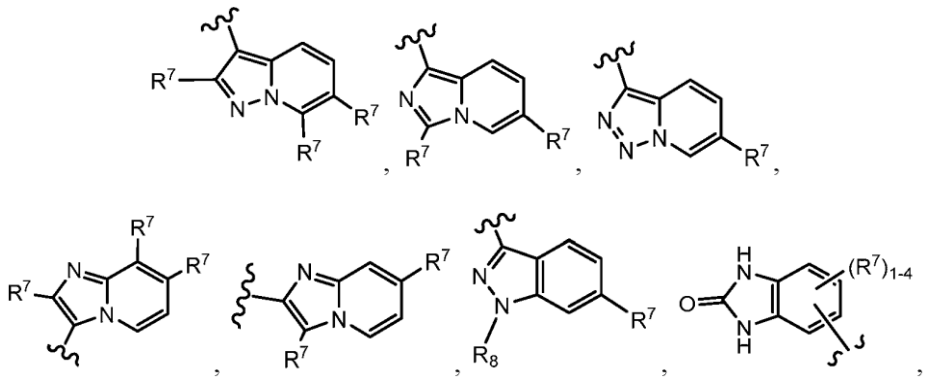


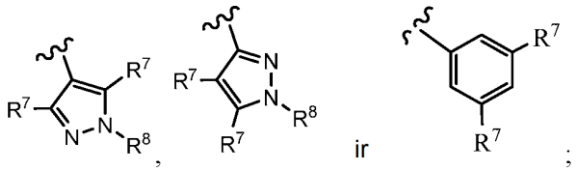
R^7, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, halogeno, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, $-NR^8R^8$, C_{3-6} cikloalkilo, fenilo ir $-(CH_2)_n$-heterociklo, apimančio anglies atomus ir 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš N, NR^8, O ir $S(O)_p$, kur minėtas alkilas, alkoksilas, cikloalkilas fenilas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;
R^8, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, $-(CH_2)_n$-C_{3-6} cikloalkilo, $-(CH_2)_n$-fenilo ir $-(CH_2)_n$-heterociklo, kur minėtas alkilas, cikloalkilas, fenilas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;
kaip alternatyva, R^8 ir R^8, paėmus kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja heterociklą, pasirinktą iš



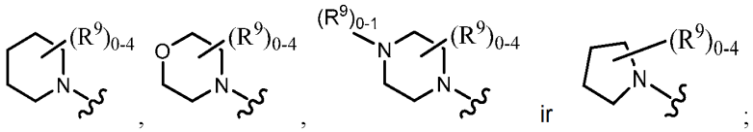
R^9, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš F, Cl, OH, =O, CN, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, C_{3-6} cikloalkilo ir 4-10-nario heterociklo, kur minėtas alkilas, alkoksilas, cikloalkilas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^b;
R^a, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ alkil), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ alkilen-$CO_2(C_{1-4}$ alkil) ir C_{1-4} alkilen-$CO_2(C_{1-4}$ alkil); ir
R^b, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš halogeno, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $CO(C_{1-4}$ alkil), $CO(C_{1-4}$ halogenalkil), $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ alkil), $-CON(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $-CONH-C_{1-4}$ alkilen-$O(C_{1-4}$ alkil), $-CONH-C_{1-4}$ alkilen-$N(C_{1-4}$ alkil)$_2$ ir $-NHCO_2(C_{1-4}$ alkil).

7. Junginys pagal 6 punktą arba jo stereoizomeras, enantiomeras, diastereoizomeras, tautomeras, farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:
R^1 yra pasirinktas iš



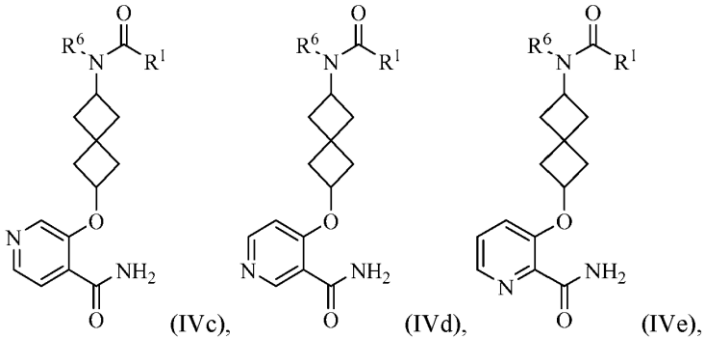


R^7, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, halogeno, CN, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, $-NR^8R^8$, C_{3-6} cikloalkilo, fenilo ir heterociklo, apimančio anglies atomus ir 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš N, NR^8, O ir $S(O)_p$, kur minėtas alkilas, alkoksilas, cikloalkilas, fenilas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;
R^8, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, $-(CH_2)_n$-C_{3-6} cikloalkilo, $-(CH_2)_n$-fenilo ir $-(CH_2)_n$-heterociklo, kur minėtas alkilas, cikloalkilas, fenilas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;
kaip alternatyva, R^8 ir R^8, paėmus kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja heterociklą, pasirinktą iš



R^9, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš F, Cl, OH, CN, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, C_{3-6} cikloalkilo ir 4-10-nario heterociklo, kur minėtas alkilas, alkoksilas, cikloalkilas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^b;
R^a, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ alkil), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-CONH_2$, $-CONH$-C_{1-4} alkilen-$CO_2(C_{1-4}$ alkil) ir C_{1-4} alkilen-$CO_2(C_{1-4}$ alkil); ir
R^b, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš halogeno, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $CO(C_{1-4}$ alkil), $CO(C_{1-4}$ halogenalkil), $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ alkil), $-CON(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $-CONH$-C_{1-4} alkilen-$O(C_{1-4}$ alkil), $-CONH$-C_{1-4} alkilen-$N(C_{1-4}$ alkil)$_2$ ir $-NHCO_2(C_{1-4}$ alkil).

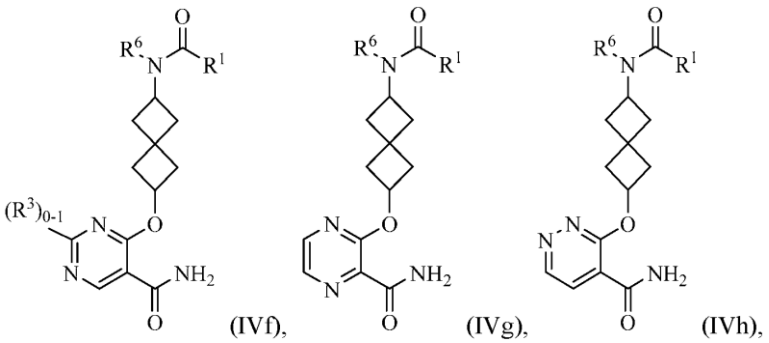
8. Junginys pagal 3 punktą, kurio formulė (IVc), formulė (IVd) arba formulė (IVe):



(IVc), (IVd), (IVe),

arba jo stereoizomeras, enantiomeras, diastereoizomeras, tautomeras, farmaciniu požiūriu priimtina druska.

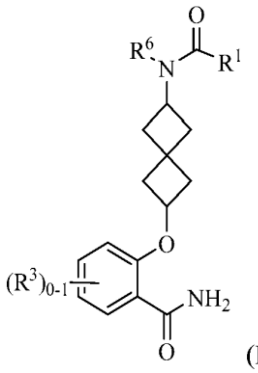
9. Junginys pagal 3 punktą, kurio formulė (IVf), formulė (IVg) arba formulė (IVh):



(IVf), (IVg), (IVh),

arba jo stereoizomeras, enantiomeras, diastereoizomeras, tautomeras, farmaciniu požiūriu priimtina druska.

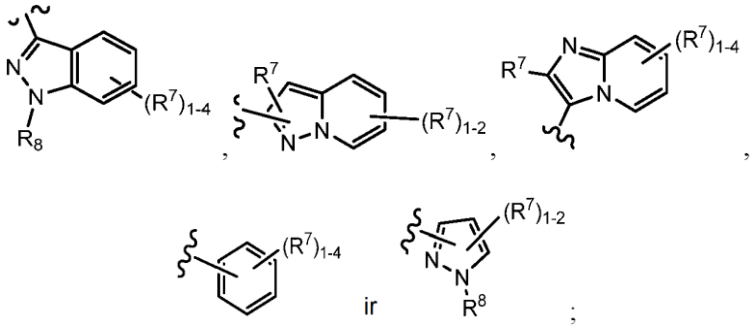
10. Junginys pagal 3 punktą, kurio formulė (IVi):



(IVi)

arba jo stereoizomeras, enantiomeras, diastereoizomeras, tautomeras, farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:

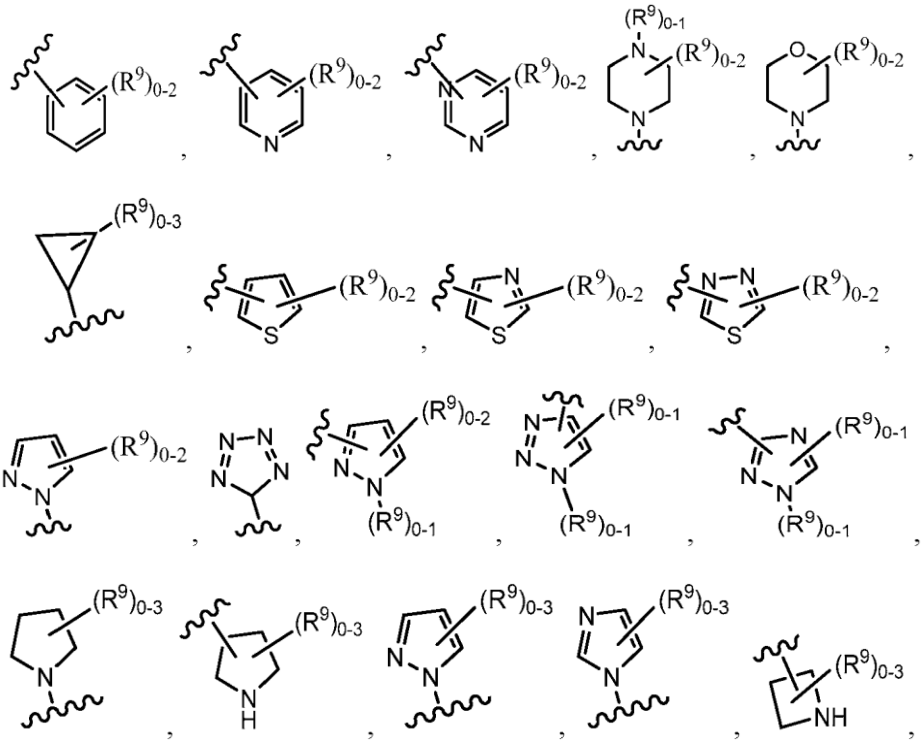
R^1 yra nepriklausomai pasirinktas iš



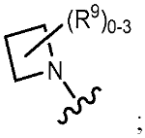
ir

;

R^3, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{1-4} alkoksi,



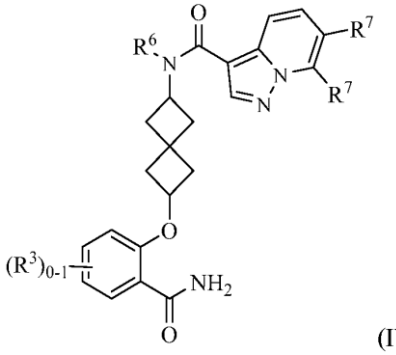
ir



;

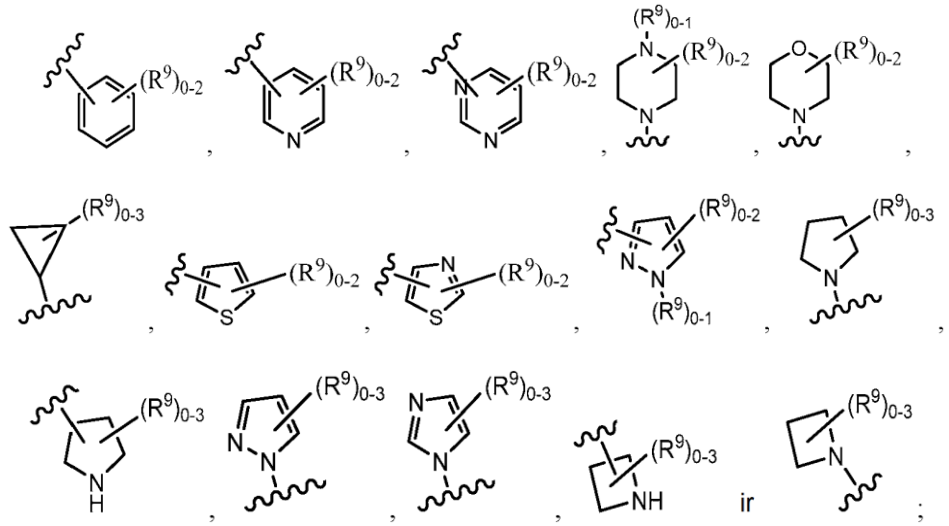
kur minėtas alkilas, alkenilas ir alkoksi yra pakeisti 0-4 R^9;
R^7, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, $-NR^8R^8$, $-S(O)_2(C_{1-4}$ alkil), -O-heterociklo, C_{3-6} cikloalkilo, fenilo ir heterociklo, apimančio anglies atomus ir 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš N, NR^8, O ir $S(O)_p$, kur minėtas alkilas, alkoksilas, cikloalkilas, fenilas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;
R^8, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, $C(O)C_{1-4}$alkilo, C(O)karbociklo, C(O)heterociklo, $-(CH_2)_n$-$C(O)NR^aR^a$, $C(O)OC_{1-4}$alkilo, C(O)O-karbociklo, C(O)O-heterociklo, SO_2alkilo, SO_2karbociklo, SO_2heterociklo, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-karbociklo ir $-(CH_2)_n$-heterociklo, kur minėtas alkilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;
kaip alternatyva, R^8 ir R^8, paėmus kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja 4-10-narį heterociklą, pakeistą 0-4 R^9;
R^9, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš halogeno, OH, =O, CN, NO_2, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, $CO(C_{1-4}$ alkil), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $S(O)_p(C_{1-4}$ alkil), $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^a$-$CO(C_{1-4}$ alkil), $-(CHR^{10})_nOCONR^a$ $(CH_2)_nCO_2R^a$, $S(O)_pC_{1-4}$alkilo, $S(O)_pNR^aR^a$, $-O(CHR^{10})_n$karbociklo, -$O(CHR^{10})_n$heterociklo, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ ir $-(CR^{10}R^{10})_n$-4-10-nario heterociklo, kur minėtas alkilas, alkoksi, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^b;
R^{10}, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir C_{1-4} alkilo;
R^a, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir C_{1-4} alkilo; kaip alternatyva, R^a ir R^a, paėmus kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja 4-10-narį heterociklą, kur minėtas alkilas, alkilenas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^b; ir
R^b, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš =O, halogeno, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $CO(C_{1-4}$ alkil), $CO(C_{1-4}$ halogenalkil), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ alkil), $-CON(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $-CONH-C_{1-4}$ alkilen-$O(C_{1-4}$ alkil), $-CONH-C_{1-4}$ alkilen-$N(C_{1-4}$ alkil)$_2$ ir $-NHCO_2(C_{1-4}$ alkil).

11. Junginys pagal 10 punktą, kurio formulė (IVj):



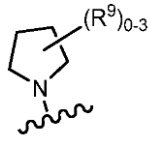
(IVj)

arba jo stereoizomeras, enantiomeras, diastereoizomeras, tautomeras, farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:
R^3, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš F, Cl, Br, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{1-4} alkoksi,

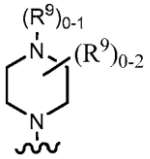


kur minėtas alkilas, alkenilas ir alkoksi yra pakeisti 0-4 R^9;
R^7, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, pakeisto 0-4 R^9, C_{1-4} alkoksi, pakeisto 0-4 R^9, NR^8R^8, C_{3-6} cikloalkilo, -O-heterociklo, ir kur minėtas alkilas, alkoksi, C_{3-6} cikloalkilas, heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9, ir kur heterociklas, apimantis anglies atomus ir 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš N, NR^8, O ir $S(O)_p$;

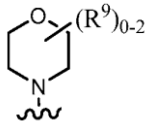
R^8, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, $C(O)OC_{1-4}$alkilo ir fenilo;
kaip alternatyva, R^8 ir R^8, paėmus kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja 4-10-narį heterociklą, pasirinktą iš



,



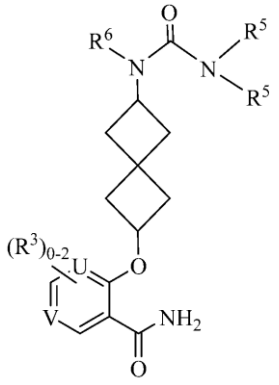
ir



;

R^9, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš halogeno, OH, =O, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} alkilo, C_{2-4} alkenilo, C_{1-4} alkoksi, CH_2OH, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $CH_2OC(O)NH(CH_2)_{1-2}C(O)OH$, $CH_2OC(O)NH(CH_2)_{1-2}C(O)OC_{1-4}$ alkilo; ; $CONH_2$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-(CH_2)_nNHCO(C_{1-4}$ alkil), $-S(O)_2(C_{1-4}$ alkil), $-O(CH_2)_n$heterociklo, $-O(CH_2)_{2-4}NR^aR^a$ ir $-(CR^{10}R^{10})_n$-4-10-nario heterociklo, kur minėtas alkilas, alkenilas, alkoksilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^b;
R^{10}, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir C_{1-4} alkilo;
R^a, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir C_{1-4} alkilo; kaip alternatyva, R^a ir R^a, paėmus kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja 4-10-narį heterociklą, kur minėtas alkilas, alkilenas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^b; ir
R^b, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš =O, halogeno, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $CO(C_{1-4}$ alkil), $CO(C_{1-4}$ halogenalkil), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ alkil), $-CON(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $-CONH-C_{1-4}$ alkilen-$O(C_{1-4}$ alkil), $-CONH-C_{1-4}$ alkilen-$N(C_{1-4}$ alkil)$_2$ ir $-NHCO_2(C_{1-4}$ alkil).

12. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kurio formulė (V):



(V)

arba jo stereoizomeras, enantiomeras, diastereoizomeras, tautomeras, farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:
U ir V yra nepriklausomai pasirinkti iš CH, CR^3 ir N;
R^5, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, $-(CR^6R^6)_n$-C_{3-10} karbociklo ir $-(CR^6R^6)_n$-4-10-nario heterociklo, apimančio anglies atomus ir 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš N, NR^8, O ir $S(O)_p$, kur minėtas alkilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 1-4 R^7;
kaip alternatyva, R^5 ir R^5, paėmus kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja 4-10-narį heterociklą, pakeistą 1-4 R^7;
R^7, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, =O, NO_2, halogeno, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, CN, OH, CF_3, $-(CH_2)_n$-CO_2H, $-(CH_2)_n$-$CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-(CH_2)_n$-NR^8R^8, $-NHCO(C_{1-4}$ alkil), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ alkil), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ alkil), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ alkil), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ alkil), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ alkil), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ alkil), $-SO_2N(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ alkil), $-(CH_2)_n$-$CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$-karbociklo, $-O(CH_2)_n$-heterociklo, -NHCO-karbociklo, -NHCO-heterociklo, $-(CH_2)_n$-karbociklo ir $-(CH_2)_n$-heterociklo, apimančio anglies atomus ir 1-4 heteroatomus, pasirinktus iš N, NR^8, O ir $S(O)_p$, kur minėtas alkilas, alkenilas, alkinilas, alkoksilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;
R^8, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, $C(O)C_{1-4}$alkilo, C(O)karbociklo, C(O)heterociklo, $-(CH_2)_nC(O)NR^aR^a$, $C(O)OC_{1-4}$alkilo, C(O)O-karbociklo, C(O)O-heterociklo, SO_2alkilo, SO_2karbociklo, SO_2heterociklo, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-karbociklo ir $-(CH_2)_n$-heterociklo, kur minėtas alkilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9;

R^9, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš halogeno, OH, CN, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, CH_2OH, $CO(C_{1-4}$ alkil), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^a-CO(C_{1-4}$ alkil), $-O(CHR^{10})_n$karbociklo, $-O(CHR^{10})_n$heterociklo, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ ir $-(CR^{10}R^{10})_n$-4-10-nario heterociklo, kur minėtas alkilas, alkoksi, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^b;

R^{10}, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir C_{1-4} alkilo;

R^a, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ alkil), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ alkilen-$CO_2(C_{1-4}$ alkil), C_{1-4} alkilen-$CO_2(C_{1-4}$ alkil), R^c, CO_2R^c ir $CONHR^c$; kaip alternatyva, R^a ir R^a, paėmus kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja 4-10-narį heterociklį, kur minėtas alkilas, alkilenas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^b;

R^b, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš =O, halogeno, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, OCF_3, NH_2, NO_2, $N(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $CO(C_{1-4}$ alkil), $CO(C_{1-4}$ halogenalkil), $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ alkil), $-CON(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $-CONH-C_{1-4}$ alkilen-$O(C_{1-4}$ alkil), $-CONH-C_{1-4}$ alkilen-$N(C_{1-4}$ alkil)$_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ alkil), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c ir $CONHR^c$;

R^c, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cikloalkilo, $-(CH_2)_n$-fenilo ir $-(CH_2)_n$- 5-6-nario heterociklo, kurio sudėtyje yra anglies atomai ir 1-4 heteroatomai, pasirinkti iš grupės, susidedančios iš: N, NH, $N(C_{1-4}$ alkil), O ir $S(O)_p$; kur kiekvienas žiedo fragmentas yra pakeistas 0-2 R^d;

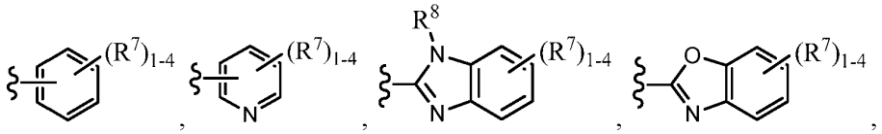
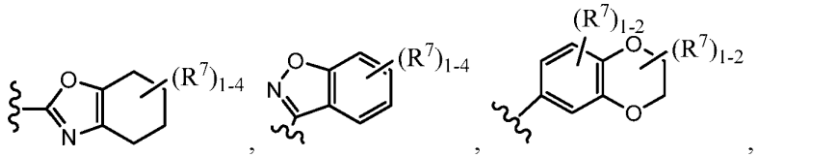
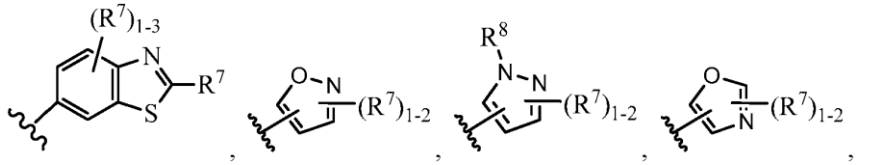
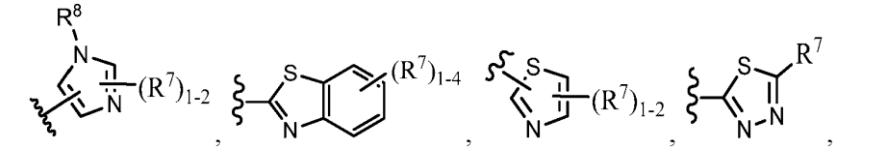
R^d, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš =O, halogeno, -OH, C_{1-4} alkilo, NH_2, $NH(C_{1-4}$ alkil), $N(C_{1-4}$ alkil)$_2$, C_{1-4} alkoksi ir $-NHCO(C_{1-4}$ alkil), ir heterociklo, kurio sudėtyje yra anglies atomai ir 1-4 heteroatomai, pasirinkti iš grupės, susidedančios iš: N, NH, $N(C_{1-4}$ alkil), O ir $S(O)_p$;

n, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš 0, 1, 2, 3 ir 4; ir

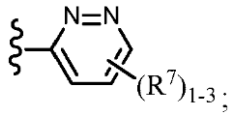
p, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš 0, 1 ir 2.

13. Junginys pagal 12 punktą arba jo stereoizomeras, enantiomeras, diastereoizomeras, tautomeras, farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:

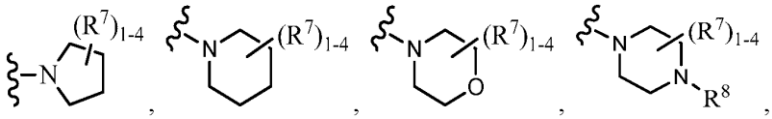
R^5 yra pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo, pakeisto 1-4 R^7,

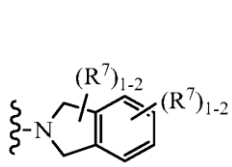
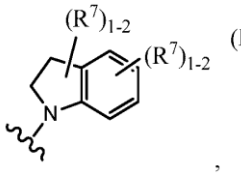
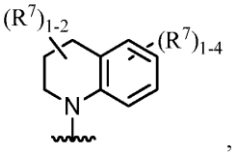





ir

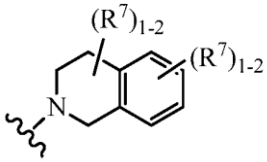


kaip alternatyva, R^5 ir R^5, paėmus kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja heterociklą, pasirinktą iš



ir



;

R^7, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H, halogeno, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, CN, OH, CF_3, $-NR^8R^8$, SO_2C_{1-4}alkilo, $-(CH_2)_n$-karbociklo ir $-(CH_2)_n$-heterociklo, kur minėtas alkilas, alkoksilas, karbociklas ir heterociklas yra pakeisti 0-4 R^9.
R^8, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir C_{1-4} alkilo; ir
R^9, kiekvienu atveju, yra nepriklausomai pasirinktas iš halogeno, OH, NO_2, CHF_2, CF_3, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi, CH_2OH, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $CONH_2$, $-NH_2$ ir 4-10-nario heterociklo.

14. Farmacinė kompozicija, apimanti vieną arba daugiau junginių pagal bet kurį vieną iš 1-13 punktų, arba jo stereoizomeras, enantiomeras, diastereoizomeras, tautomeras, farmaciniu požiūriu priimtina druska ir farmaciniu požiūriu priimtinas nešiklis arba skiediklis.

15. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-13 punktų arba jo stereoizomeras, enantiomeras, diastereoizomeras, tautomeras, farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirtas panaudoti kaip vaistas.

16. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-13 punktų arba jo stereoizomeras, enantiomeras, diastereoizomeras, tautomeras, farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti sutrikimų, susijusių su nenormaliu Rho kinazės aktyvumu, profilaktikai ir (arba) gydymui, kur minėtas sutrikimas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimo, su lygiaisiais raumenimis susijusio sutrikimo, fibrozinės ligos, uždegiminės ligos, neuropatinių sutrikimų, onkologinių sutrikimų ir autoimuninio sutrikimo.

17. Junginys arba jo stereoizomeras, enantiomeras, diastereoizomeras, tautomeras, farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal 16 punktą, kur minėtas širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš anginos, aterosklerozės, insulto, smegenų kraujagyslių ligos, širdies nepakankamumo, vainikinių arterijų ligos, miokardo infarkto, periferinių kraujagyslių ligos, stenozės, kraujagyslių spazmų, hipertenzijos ir plaučių hipertenzijos.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 401/14*** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 249/06 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(11) **3666771**
(13) T
(96) 20154651.2
(96) 2017-06-20
(97) 2020-06-17
(97) 2021-09-29
(30) 201662352792 P, 2016-06-21, US

(72) Cheng, Peter Tai Wah, US
Kaltenbach, Robert F. III, US
Li, Jun, US
Shi, Jun, US
Shi, Yan, US
Tao, Shiwei, US
Zhang, Hao, US
Dhanusu, Suresh, IN
Selvakumar, Kumaravel, IN

Reddigunta, Ramesh Babu, IN
Walker, Steven J., US
Kennedy, Lawrence J., US
Corte, James R., US
Fang, Tianan, US
Jusuf, Sutjano, US

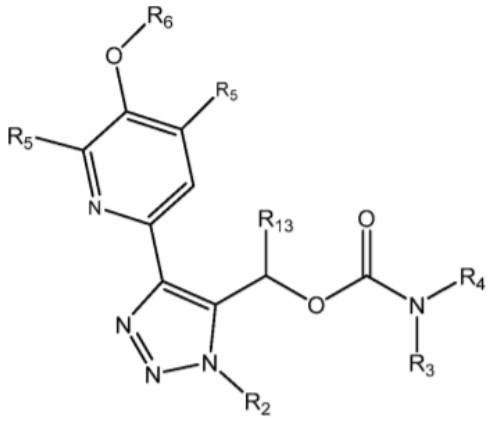
(73) Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543, US

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

(54) LPA antagonistai

Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.

(57) 1. Geriama farmacinė kompozicija, apimanti junginį, kurio formulė (III):



(III)

arba jo enantiomeras, diastereomeras, stereoizomeras, farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur

R_2 yra nepriklausomai pasirinktas iš CH_3 ir CD_3;

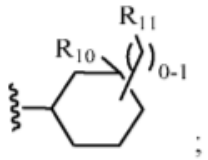
R_{13} yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir C_{1-4} alkilo;

R_3 yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir C_{1-4} alkilo;

R_4 yra nepriklausomai pasirinktas iš C_{1-6} alkilo, pakeisto 1-3 R_9, -$(CR_7R_7)_r$-C_{3-6} cikloalkilo, pakeisto 1-3 R_8 ir -$(CR_7R_7)_r$-arilo, pakeisto 1-3 R_8;

R_5 yra nepriklausomai pasirinktas iš H, F, Cl, CN ir C_{1-4} alkilo; su sąlyga, kad vienas iš R_5 yra H;

R_6 yra



;

R_7 yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo ir C_{3-6} cikloalkilo; arba R_7 ir R_7, kartu su anglies atomu, prie kurio jie abu prisijungia, sudaro C3-6 cikloalkilo žiedą;

R_8 yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-6} alkilo, pakeisto 1-5 R_9, C_{3-6} cikloalkilo, F, Cl, Br, CN, =O, ir COOH;

R_9 yra nepriklausomai pasirinktas iš H, F, Cl, NH_2, OH, OC_{1-5} alkilo, C_{1-5} alkilo, C_{3-6} cikloalkilo ir fenilo, kur kai R_9 yra Cl, NH_2 arba OH jis nėra pakeistas alkilo Ci prie kurio jis prisijungęs;

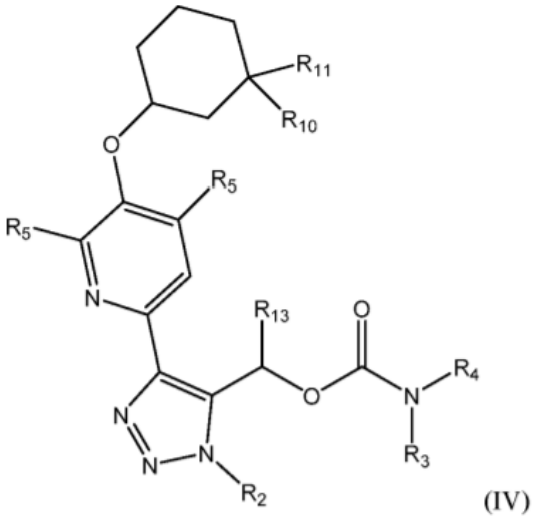
R_{10} yra nepriklausomai pasirinktas iš H, D, C_{1-4} alkilo ir F;

R_{11} yra nepriklausomai pasirinktas iš CN, -C(=O)R_{12} ir tetrazolilo;

R_{12} yra nepriklausomai pasirinktas iš OH, OC_{1-4} alkilo, NH_2 ir $NHSO_2C_{1-4}$ alkilo; ir r yra nepriklausomai pasirinktas iš nulio, 1, 2, 3 ir 4;

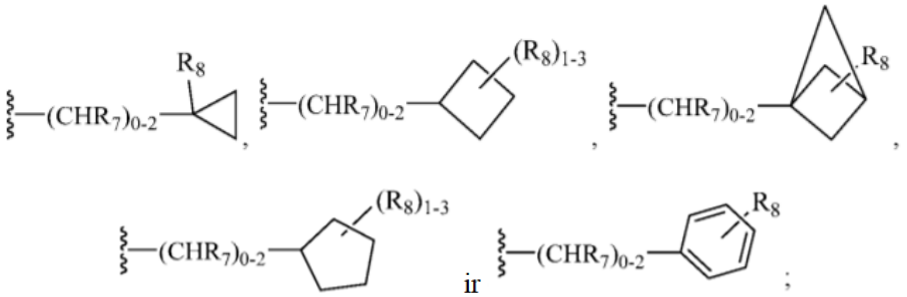
ir farmaciniu požiūriu priimtinas nešiklis arba skiediklis.

2. Geriama farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, kur minėtas junginys turi formulę (IV):



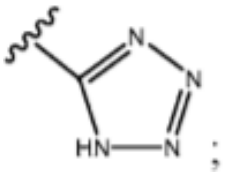
(IV)

arba jo enantiomeras, diastereomeras, stereoizomeras, farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur
R_2 yra nepriklausomai pasirinktas iš CH_3 ir CD_3;
R_{13} yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir C_{1-4} alkilo;
R_3 yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir C_{1-4} alkilo;
R_4 yra nepriklausomai pasirinktas iš C_{1-6} alkilo,



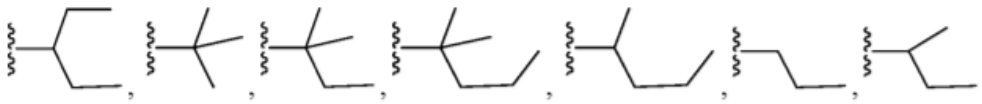
ir

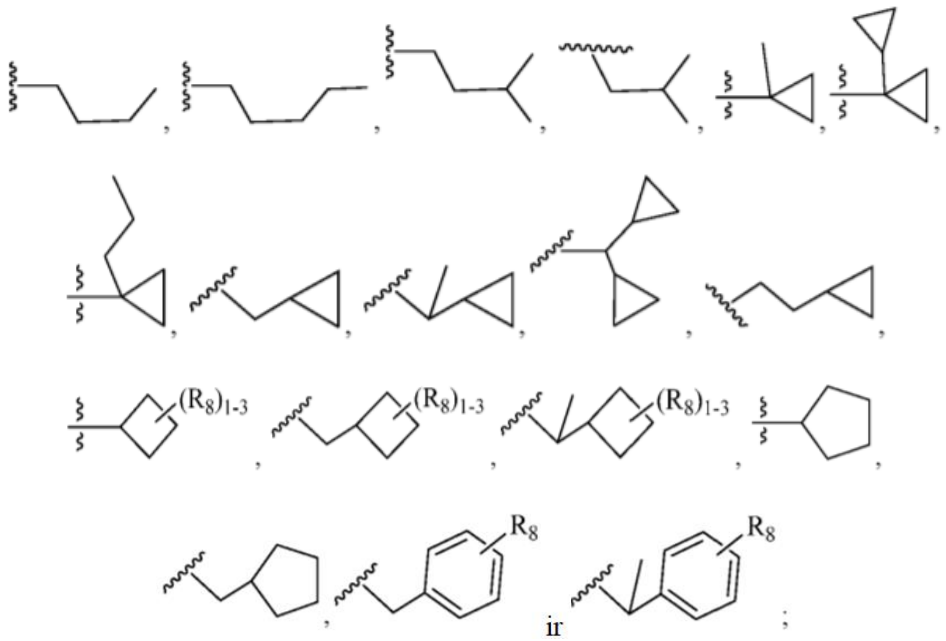
R_5 yra nepriklausomai pasirinktas iš H, F, Cl ir C_{1-4} alkilo; su sąlyga, kad vienas iš R_5 yra H;
R_7 yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-4} alkilo ir C_{3-6} cikloalkilo;
R_8 yra nepriklausomai pasirinktas iš H, C_{1-6} alkilo, pakeisto 1-5 R_9, C_{3-6} cikloalkilo, F, Cl, Br, CN, =O ir COOH;
R_9 yra nepriklausomai pasirinktas iš H, F, Cl, NH_2, OH, OC_{1-5} alkilo, C_{1-5} alkilo, C_{3-6} cikloalkilo ir fenilo, kur kai R_9 yra Cl, NH_2 arba OH jis nėra pakeistas alkilo Ci prie kurio jis prisijungęs
R_{10} yra nepriklausomai pasirinktas iš H, D, C_{1-4} alkilo ir F;
R_{11} yra nepriklausomai pasirinktas iš CN, $-C(=O)R_{12}$ ir



ir
R_{12} yra nepriklausomai pasirinktas iš OH ir $NHSO_2C_{1-4}$ alkilo.

3. Geriama farmacinė kompozicija pagal 3 punktą, kur
R_4 yra nepriklausomai pasirinktas iš



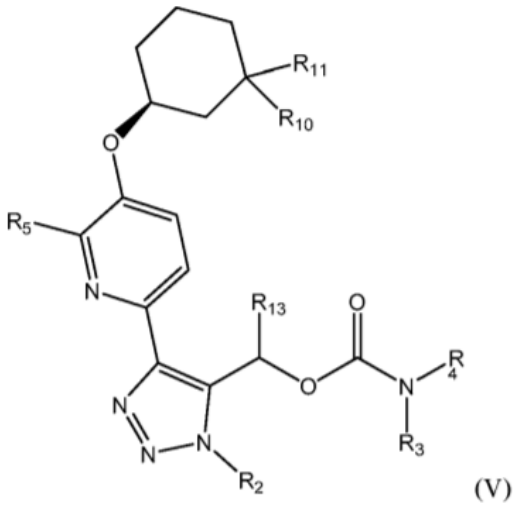


ir

ir

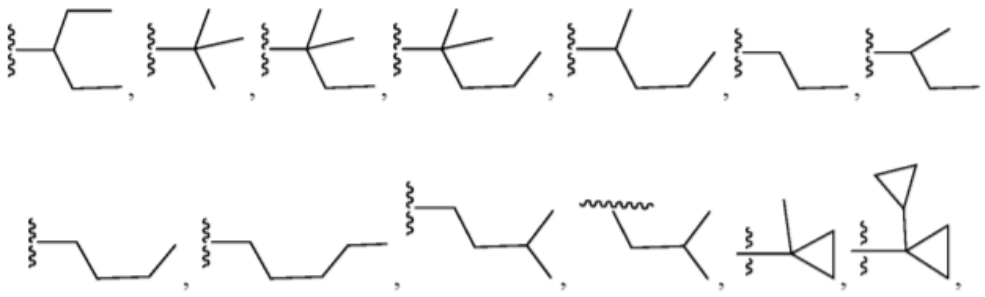
R_8 yra nepriklausomai pasirinktas iš H, F, Cl, Br, CN ir C_{1-4} alkilo.

4. Geriama farmacinė kompozicija pagal 3 punktą, kur minėtas junginys turi formulę (V):

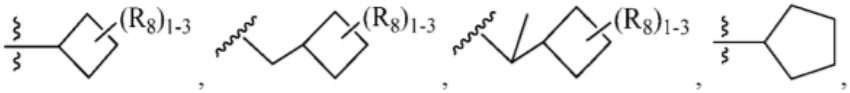


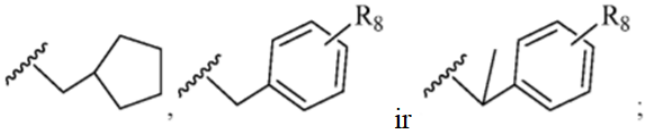
(V)

arba jo enantiomeras, diastereomeras, stereoizomeras, farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur
R_2 yra nepriklausomai pasirinktas iš CH_3 ir CD_3;
R_{13} yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir CH_3;
R_3 yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir CH_3;
R_4 yra nepriklausomai pasirinktas iš







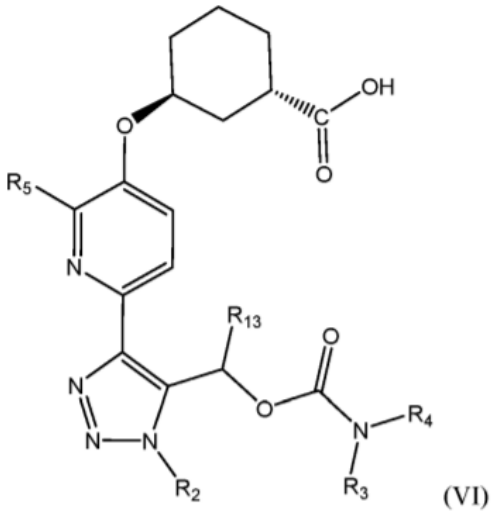


ir

ir

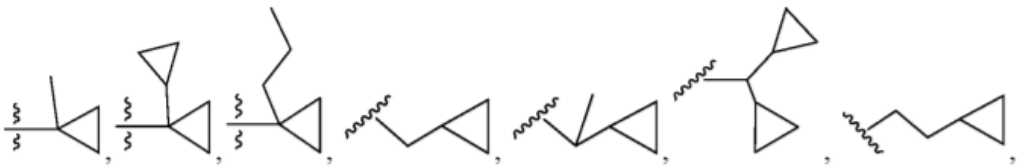
R_5 yra nepriklausomai pasirinktas iš H, F ir C_{1-4} alkilo;
R_8 yra nepriklausomai pasirinktas iš H, F, Cl, Br, CN ir C_{1-4} alkilo;
R_{10} yra nepriklausomai pasirinktas iš H, D ir F; ir
R_{11} yra nepriklausomai pasirinktas iš-C(=O)OH ir -C(=O)$NHSO_2Me$.

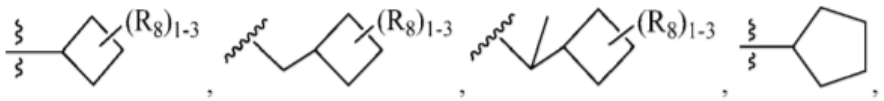
5. Geriama farmacinė kompozicija pagal 3 punktą, kur minėtas junginys turi formulę (VI):

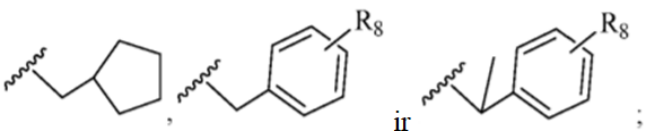


(VI)

arba jo enantiomeras, diastereomeras, stereoizomeras, farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur
R_2 yra nepriklausomai pasirinktas iš CH_3 ir CD_3;
R_{13} yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir CH_3;
R_3 yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir CH_3;
R_4 yra nepriklausomai pasirinktas iš



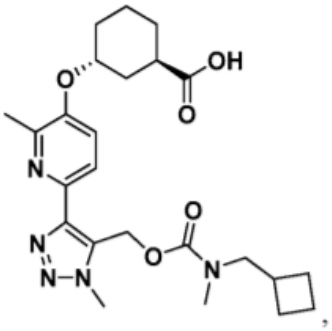




ir

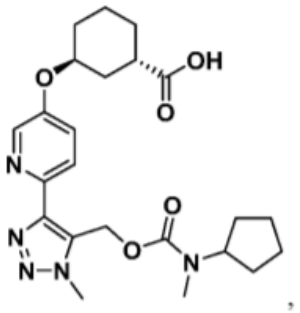
R_5 yra nepriklausomai pasirinktas iš H ir CH_3; ir
R_8 yra nepriklausomai pasirinktas iš H, F, Cl, Br, CN ir C_{1-4} alkilo.

6. Geriama farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur minėtas junginys turi formulę:



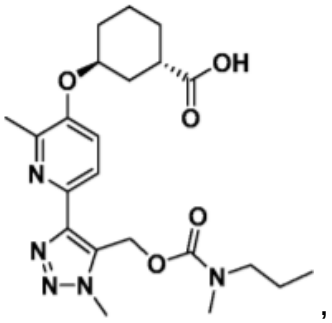
jo enantiomeras, diastereomeras, stereoizomeras arba farmaciniu požiūriu priimtina druska.

7. Geriama farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur minėtas junginys turi formulę:



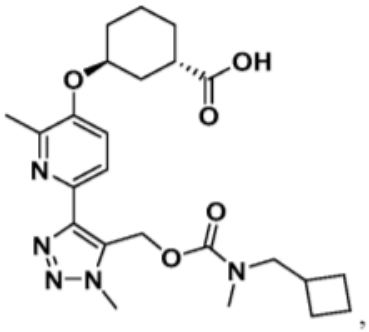
jo enantiomeras, diastereomeras, stereoizomeras arba farmaciniu požiūriu priimtina druska.

8. Geriama farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur minėtas junginys turi formulę:



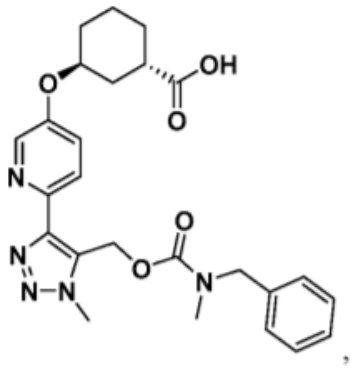
jo enantiomeras, diastereomeras, stereoizomeras arba farmaciniu požiūriu priimtina druska.

9. Geriama farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur minėtas junginys turi formulę:



jo enantiomeras, diastereomeras, stereoizomeras arba farmaciniu požiūriu priimtina druska.

10. Geriama farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur minėtas junginys turi formulę:



jo enantiomeras, diastereomeras, stereoizomeras arba farmaciniu požiūriu priimtina druska.

11. Geriama farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-10 punktų, skirta naudoti terapijoje.

12. Geriama farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-10 punktų, skirta naudoti žinduolio, kuriam to reikia, organų fibrozės gydymui arba profilaktikai.

13. Geriama farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-10 punktų, skirta naudoti gydant plaučių fibrozę (idiopatinę plaučių fibrozę), astmą, lėtinę obstrukcinę plaučių ligą (LOPL), inkstų fibrozę, ūminį inkstų pažeidimą, lėtinę inkstų ligą, kepenų fibrozę (nealkoholinį steatohepatitą), odos fibrozę, žarnyno fibrozę, krūties vėžį, kasos vėžį, kiaušidžių vėžį, prostatos vėžį, glioblastomą, kaulų vėžį, gaubtinės žarnos vėžį, žarnyno vėžį, galvos ir kaklo vėžį, melanomą, daugybinę mielomą, lėtinę limfocitinę leukemiją, vėžio skausmą, naviko metastazes, persodinto organo atmetimą, sklerodermiją, akių fibrozę, su amžiumi susijusią geltonosios dėmės degeneraciją (AMD), diabetinę retinopatiją, kolageno kraujagyslių ligą, aterosklerozę, Raynaudo reiškinį arba neuropatinį skausmą žinduolio, kuriam to reikia.

14. Geriama farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-10 punktų, skirta panaudoti idiopatinės plaučių fibrozės gydymui.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 403/12*** (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 241/44 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(11) **3527563**

(13) T

(96) 18207382.5

(96) 2014-03-12

(97) 2019-08-21

(97) 2021-09-01

(30) 201361777816 P, 2013-03-12, US

(72) MAXWELL, John, Patrick, US
CHARIFSON, Paul, S., US
TANG, Qing, US
RONKIN, Steven, M., US
JACKSON, Katrina, Lee, US
PIERCE, Albert, Charles, US
LAUFFER, David, J., US
LI, Pan, US
GIROUX, Simon, US
XU, Jinwang, US
MORRIS, Mark, A., US
COURT, John, J., US

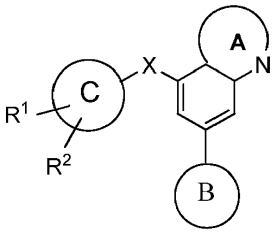
COTTRELL, Kevin, M., US
DENG, Hongbo, US
WAAL, Nathan, D., US
GU, Wenxin, US

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

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

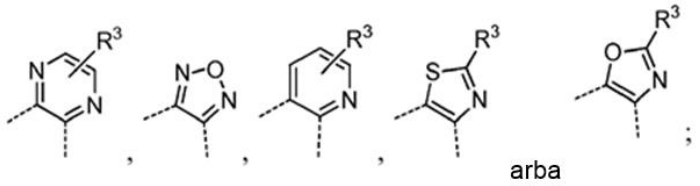
(54) DNR-PK inhibitoriai
Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, kurio formulė:

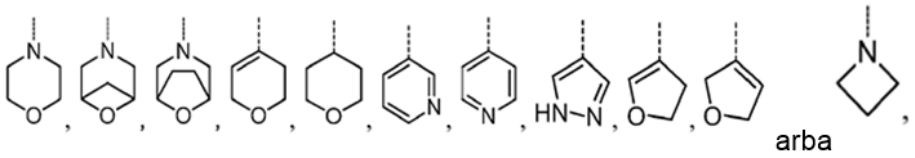


(I),

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:
žiedas A yra:



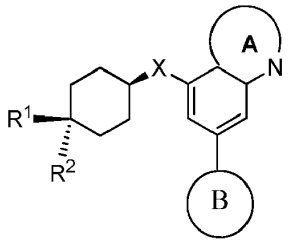
žiedas B yra:



kur žiedas B pasirinktinai yra pakeistas iki 4 fluoro atomų, iki dviejų OH arba iki dviejų C_{1-4}alkilo grupių, kurios pasirinktinai yra pakeistos iki 3 fluoro atomų, iki dviejų OH arba iki dviejų OC_{1-2}alkilo grupių;
žiedas C yra cikloheksano žiedas;
X yra -NH-, -O- arba -OC_{1-4} alkil-;
kiekviena iš R^1 ir R^2 nepriklausomai yra vandenilis, -C(O)NHR^4, -C(O)OR^4, -NHC(O)R^4, -NHC(O)OR^4, -NHC(O)NHR^4, -NHS(O)$_2$R^4, -C_{0-4} alkil-NHR^{4}arba -OR^4, kur R^1 ir R^2 vienu metu negali būti vandenilis ir kur R^1 ir R^2 ir įsiterpęs ang;lies atomas gali sudaryti dioksano arba dioksolano žiedą;
R^3 yra vandenilis, -C_{1-4}alkilas, fluoras, chloras, -OC_{1-2}alkilas, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-2}alkilas, -CN, -C(O)NHC_{1-2}alkilas arba -C(O)NH_2, kur kiekviena iš minėtų R^3 alkilo grupių pasirinktinai yra pakeista iki 3 fluoro atomų, iki dviejų OH arba iki dviejų OC_{1-2}alkilo grupių;
R^4 yra vandenilis, C_{1-4}alkilas, C_{2-4}alkenilas, C_{2-4}alkinilas, C_{3-5}cikloalkilas, fenilas, pirolas, imidazolas, pirazolas, triazolas, tiazolas, izotiazolas, oksazolas, piridinas, pirimidinas, pirimidinonas, pirazinas, piridazinas, chinolinas, oksetanas, tetrahidrofuranas, tetrahidropiranas, dihidroizoksazolas, pirimidin-2,4(1H,3H)-dionas, dihidrofuropirimidinas, dihidropiranopirimidinas, dihidropirolopirimidinas, tetrahidropteridinas arba tetrahidropiridopirimidinas, kur kiekviena iš minėtų R^4 grupių pasirinktinai yra pakeista iki keturių Br, Cl, F arba C_{1-4}alkilo grupių, iki trijų CN, NO_2, C_{2-4}alkenilo, C_{2-4}alkinilo, C_{3-6}cikloalkilo, C_{0-4} alkil-C_{3-5} cikloalkilo, C_{0-4} alkil-O-C_{1-4} alkilo, C_{0-4} alkil-O-C_{0-4} alkil-C_{3-5} cikloalkilo, C(O)OC_{1-4} alkilo, C(O)OC_{0-4} alkil-C_{3-5} cikloalkilo, C_{0-4} alkil-C(O)NH_2, C(O)NHC_{1-4} alkilo, C(O)N(C_{1-4} alkil)$_2$, C(O)NH(C_{0-4} alkil-C_{3-5} cikloalkil), CH_2OR^5, C_{0-4} alkil-C(O)R^5, C_{0-4} alkil-C(O)N(R^5)$_2$, C_{0-4} alkil-C(O)OR^5, C_{0-4} alkil-NHC(O)R^5, C_{0-4} alkil-N(R^5)$_2$, oksetano, azetidino, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, morfolino, piperidino, pirolidino, piperazino, furano, oksazolo, oksadiazolo, pirolo, pirazolo, triazolo, oksadiazolo, tetrazolo grupių arba iki dviejų OR^5, kur kiekvienas iš minėtų pasirinktinų R^4 pakaitų pasirinktinai yra pakeistas iki keturių fluoro atomų, iki dviejų C_{1-4}alkilo grupių, iki dviejų OH grupių, iki dviejų OC_{1-4}alkilo grupių, iki dviejų SC_{1-4}alkilo grupių, C(O)C_{1-4} alkilo, C(O)OC_{1-4} alkilo arba C(O)OC_{0-4} alkil-C_{3-5} cikloalkilo grupe; ir
kiekviena R^5 nepriklausomai yra vandenilis, C_{1-4}alkilas, imidazolas, triazolas, tiazolas, piridinas, pirimidinas, oksetanas, tetrahidrofuranas arba tetrahidropiranas ir kiekviena R^5 grupė pasirinktinai yra pakeista chloru, iki trijų fluoro atomų, iki dviejų C_{1-2}alkilo, CH_2OH, CN, iki dviejų OH, iki dviejų OC_{1-2}alkilo, spirooksetano,

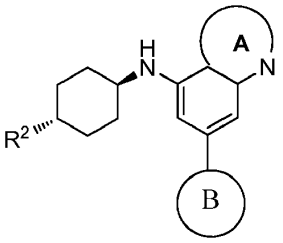
pirolidino arba triazolo grupių, arba dvi R^5 grupės kartu su įsiterpusiu azoto atomu sudaro morfolino žiedą, azetidino žiedą, pirolidino žiedą, piperidino žiedą arba piperazino žiedą.

2. Junginys pagal 1 punktą, kurio formulė:



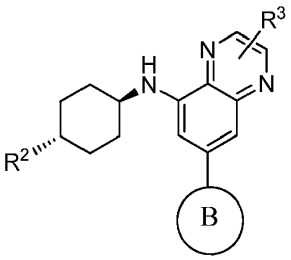
(**III**),

pavyzdžiui,
a) junginys, kur X yra -NH-; pavyzdžiui, junginys, kurio formulė:



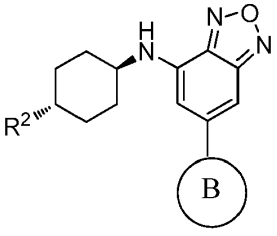
(**III-A**),

pavyzdžiui, kurio formulė:



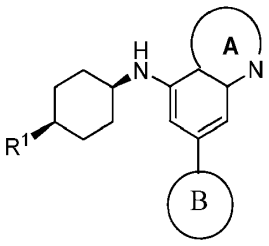
(**III-A-1**),

arba:



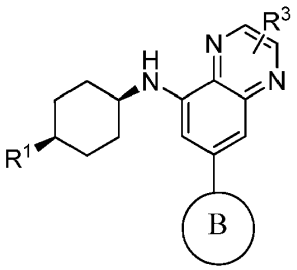
(**III-A-2**),

arba:



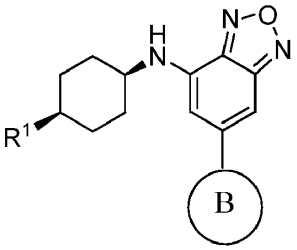
(**III-B),**

pavyzdžiui, kurio formulė:



(III-B-1),

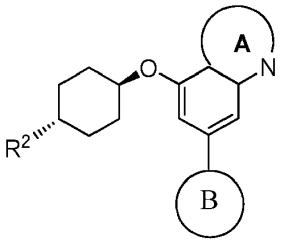
arba:



(III-B-2),

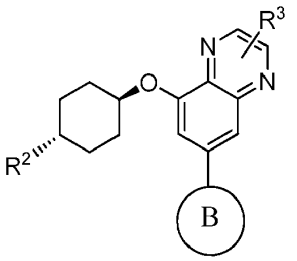
arba

b) junginys, kur X yra -O-; pavyzdžiui, junginys, kurio formulė:



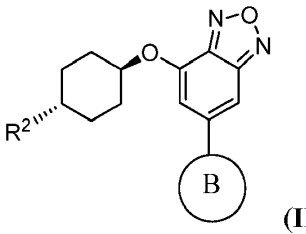
(III-C),

pavyzdžiui, kurio formulė:



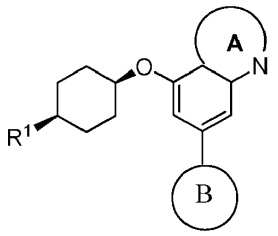
(III-C-1),

arba:



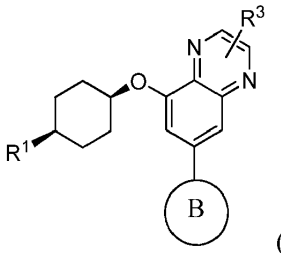
(III-C-2),

arba:



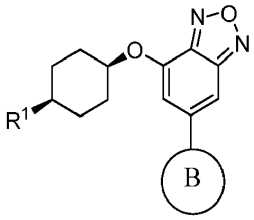
(III-D),

pavyzdžiui, kurio formulė:



(III-D-1),

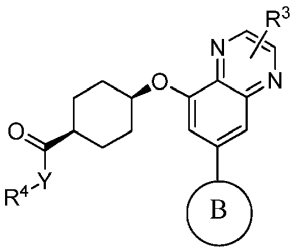
arba:



(III-D-2),

3. Junginys pagal 2 punktą, kurio formulė III-A, III-A-1, III-A-2, III-C, III-C-1 arba III-C-2, kur R^2 yra $-C_{0-4}$ alkil-NHR^4, $-OR^4$ arba $-NHR^4$; arba junginys pagal 2 punktą, kurio formulė III-B, III-B-1, III-B-2, III-D, III-D-1 arba III-D-2, kur R^1 yra $-C_{0-4}$ alkil-NHR^4, $-OR^4$ arba $-NHR^4$.

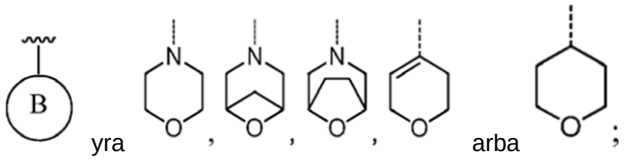
4. Junginys pagal 2 punktą, kurio formulė III-D arba III-D-1, kurio formulė:



(III-D-3),

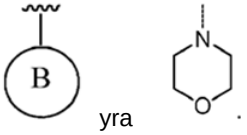
kur Y yra -O- arba -NH-.

5. Junginys pagal bet kurį iš 2-4, kur:



yra , , , , arba ;

pavyzdžiui, kur:



yra .

6. Junginys pagal bet kurį iš 2-5 punktų, kur:

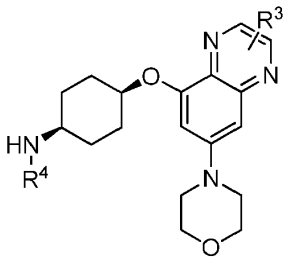
a) R^4 yra vandenilis, C_{1-4}alkilas, C_{2-4}alkenilas, C_{2-4}alkinilas, C_{3-5}cikloalkilas arba fenilas, kur kiekviena iš minėtų R^4 grupių pasirinktinai yra pakeista iki keturių Br, Cl, F arba C_{1-4}alkilo grupių, iki trijų CN, NO_2, C_{2-4}alkenilo, C_{2-4}alkinilo, C_{3-6}cikloalkilo, C_{0-4} alkil-C_{3-5} cikloalkilo, C_{0-4} alkil-O-C_{1-4} alkilo, C_{0-4} alkil-O-C_{0-4} alkil-C_{3-5} cikloalkilo, $C(O)OC_{1-4}$ alkilo, $C(O)OC_{0-4}$ alkil-C_{3-5} cikloalkilo, C_{0-4} alkil-$C(O)NH_2$, $C(O)NHC_{1-4}$ alkilo, $C(O)N(C_{1-4}$ alkil$)_2$, $C(O)NH(C_{0-4}$ alkil-C_{3-5} cikloalkil), CH_2OR^5, C_{0-4} alkil-$C(O)R^5$, C_{0-4} alkil-$C(O)N(R^5)_2$, C_{0-4} alkil-$C(O)OR^5$, C_{0-4} alkil-$NHC(O)R^5$, C_{0-4} alkil-$N(R^5)_2$, oksetano, azetidino, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, morfolino, piperidino, pirolidino, piperazino, furano, oksazoo, oksadiazolo, pirolo, pirazolo, triazolo, oksadiazolo, tetrazolo grupių arba iki dviejų OR^5, kur kiekvienas iš minėtų pasirinktinų R^4 pakaitų pasirinktinai yra pakeistas iki keturių fluoro atomų, iki dviejų C_{1-4}alkilo grupių, iki dviejų OH grupių, iki dviejų OC_{1-4}alkilo grupių, iki dviejų SC_{1-4}alkilo grupių, $C(O)C_{1-4}$ alkilo, $C(O)OC_{1-4}$ alkilo arba $C(O)OC_{0-4}$ alkil-C_{3-5} cikloalkilo grupe; ir kiekviena R^5 nepriklausomai yra vandenilis, C_{1-4}alkilas, imidazolas, triazolas, tiazolas, piridinas, pirimidinas, oksetanas, tetrahidrofuranas arba tetrahidropiranas ir kiekviena R^5 grupė pasirinktinai yra pakeista chloru, iki trijų fluoro atomų, iki dviejų C_{1-2}alkilo, CH_2OH, CN grupių, iki dviejų OH, iki dviejų OC_{1-2}alkilo, spirooksetano, pirolidino arba triazolo grupių, arba dvi R^5 grupės kartu su įsiterpusiu azoto atomu sudaro morfolino žiedą, azetidino žiedą, pirolidino žiedą, piperidino žiedą arba piperazino žiedą;

b) R^4 yra pirolas, imidazolas, pirazolas, triazolas, tiazolas, izotiazolas, oksazolas, piridinas, pirimidinas, pirimidinonas, pirazinas, piridazinas arba chinolinas, kur kiekviena iš minėtų R^4 grupių pasirinktinai yra pakeista iki keturių Br, Cl, F arba C_{1-4}alkilo grupių, iki trijų CN, NO_2, C_{2-4}alkenilo, C_{2-4}alkinilo, C_{3-6}cikloalkilo, C_{0-4} alkil-C_{3-5} cikloalkilo, C_{0-4} alkil-O-C_{1-4} alkilo, C_{0-4} alkil-O-C_{0-4} alkil-C_{3-5} cikloalkilo, $C(O)OC_{1-4}$ alkilo, $C(O)OC_{0-4}$ alkil-C_{3-5} cikloalkilo, C_{0-4} alkil-$C(O)NH_2$, $C(O)NHC_{1-4}$ alkilo, $C(O)N(C_{1-4}$ alkil$)_2$, $C(O)NH(C_{0-4}$ alkil-C_{3-5} cikloalkil), CH_2OR^5, C_{0-4}alkil-$C(O)R^5$, C_{0-4} alkil-$C(O)N(R^5)_2$, C_{0-4} alkil-$C(O)OR^5$, C_{0-4} alkil-$NHC(O)R^5$, C_{0-4} alkil-$N(R^5)_2$, oksetano, azetidino, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, morfolino, piperidino, pirolidino, piperazino, furano, oksazolo, oksadiazolo, pirolo, pirazolo, triazolo, oksadiazolo, tetrazolo arba iki dviejų OR^5, kur kiekvienas iš minėtų pasirinktinų R^4 pakaitų pasirinktinai yra pakeistas iki keturių fluoro atomų, iki dviejų C_{1-4}alkilo grupių, iki dviejų OH grupių, iki dviejų OC_{1-4}alkilo grupių, iki dviejų SC_{1-4}alkilo grupių, $C(O)C_{1-4}$ alkilo, $C(O)OC_{1-4}$ alkilo arba $C(O)OC_{0-4}$ alkil-C_{3-5} cikloalkilo grupe; ir kiekviena R^5 nepriklausomai yra vandenilis, C_{1-4}alkilas, imidazolas, triazolas, tiazolas, piridinas, pirimidinas, oksetanas, tetrahidrofuranas arba tetrahidropiranas ir kiekviena R^5 grupė pasirinktinai yra pakeista chloru, iki trijų fluoro atomų, iki dviejų C_{1-2}alkilo, CH_2OH, CN grupių, iki dviejų OH, iki dviejų OC_{1-2}alkilo, spirooksetano, pirolidino arba triazolo grupių, arba dvi R^5 grupės kartu su įsiterpusiu azoto atomu sudaro morfolino žiedą, azetidino žiedą, pirolidino žiedą, piperidino žiedą arba piperazino žiedą;

c) R^4 yra piridinas arba pirimidinas, kuris pasirinktinai yra pakeistas iki keturių Br, Cl, F arba C_{1-4}alkilo grupių, iki trijų CN, NO_2, C_{2-4}alkenilo, C_{2-4}alkinilo, C_{3-6}cikloalkilo, C_{0-4} alkil-C_{3-5} cikloalkilo, C_{0-4} alkil-O-C_{1-4} alkilo, C_{0-4} alkil-O-C_{0-4} alkil-C_{3-5} cikloalkilo, $C(O)OC_{1-4}$ alkilo, $C(O)OC_{0-4}$alkil-C_{3-5} cikloalkilo, C_{0-4} alkil-$C(O)NH_2$, $C(O)NHC_{1-4}$ alkilo, $C(O)N(C_{1-4}$ alkil$)_2$, $C(O)NH(C_{0-4}$ alkil-C_{3-5} cikloalkil), CH_2OR^5, C_{0-4} alkil-$C(O)R^5$, C_{0-4} alkil-$C(O)N(R^5)_2$, C_{0-4} alkil-$C(O)OR^5$, C_{0-4} alkil-$NHC(O)R^5$, C_{0-4} alkil-$N(R^5)_2$, oksetano, azetidino, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, morfolino, piperidino, pirolidino, piperazino, furano, oksazolo, oksadiazolo, pirolo, pirazolo, triazolo, oksadiazolo, tetrazolo arba iki dviejų OR^5, kur kiekvienas iš minėtų pasirinktinų R^4 pakaitų pasirinktinai yra pakeistas iki keturių fluoro atomų, iki dviejų C_{1-4}alkilo grupių, iki dviejų OH grupių, iki dviejų OC_{1-4}alkilo grupių, iki dviejų SC_{1-4}alkilo grupių, $C(O)C_{1-4}$ alkilo, $C(O)OC_{1-4}$ alkilo arba $C(O)OC_{0-4}$ alkil-C_{3-5} cikloalkilo grupe; ir kiekviena R^5 nepriklausomai yra vandenilis, C_{1-4}alkilas, imidazolas, triazolas, tiazolas, piridinas, pirimidinas, oksetanas, tetrahidrofuranas arba tetrahidropiranas ir kiekviena R^5 grupė pasirinktinai yra pakeista chloru, iki trijų fluoro atomų, iki dviejų C_{1-2}alkilo grupių, CH_2OH, CN, iki dviejų OH, iki dviejų OC_{1-2}alkilo, spirooksetano, pirolidino arba triazolo grupiųarba dvi R^5 grupės kartu su įsiterpusiu azoto atomu sudaro morfolino žiedą, azetidino žiedą, pirolidino žiedą, piperidino žiedą arba piperazino žiedą; arba

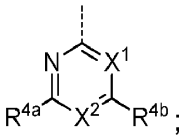
d) R^4 yra oksetanas, tetrahidrofuranas, tetrahidropiranas, dihidroizoksazolas, pirimidinas-2,4(1H,3H)-dionas, dihidrofuropirimidinas, dihidropiranopirimidinas, dihidropirolopirimidinas, tetrahidropteridinas arba tetrahidropiridopirimidinas, kur kiekviena iš minėtų R^4 grupių pasirinktinai yra pakeista iki keturių Br, Cl, F arba C_{1-4}alkilo grupių, iki trijų CN, NO_2, C_{2-4}alkenilo, C_{2-4}alkinilo, C_{3-6}cikloalkilo, C_{0-4} alkil-C_{3-5} cikloalkilo, C_{0-4} alkil-O-C_{1-4} alkilo, C_{0-4} alkil-O-C_{0-4} alkil-C_{3-5} cikloalkilo, $C(O)OC_{1-4}$ alkilo, $C(O)OC_{0-4}$ alkil-C_{3-5} cikloalkilo, C_{0-4} alkil-$C(O)NH_2$, $C(O)NHC_{1-4}$ alkilo, $C(O)N(C_{1-4}$ alkil$)_2$, $C(O)NH(C_{0-4}$ alkil-C_{3-5} cikloalkil), CH_2OR^5, C_{0-4} alkil-$C(O)R^5$, C_{0-4} alkil-$C(O)N(R^5)_2$, C_{0-4} alkil-$C(O)OR^5$, C_{0-4} alkil-$NHC(O)R^5$, C_{0-4} alkil-$N(R^5)_2$, oksetano, azetidino, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, morfolino, piperidino, pirolidino, piperazino, furano, oksazolo, oksadiazolo, pirolo, pirazolo, triazolo, oksadiazolo, tetrazolo arba iki dviejų OR^5, kur kiekvienas iš minėtų pasirinktinų R^4 pakaitų pasirinktinai yra pakeistas iki keturių fluoro atomų, iki dviejų C_{1-4}alkilo grupių, iki dviejų OH grupių, iki dviejų OC_{1-4}alkilo grupių, iki dviejų SC_{1-4}alkilo grupių, $C(O)C_{1-4}$ alkilo, $C(O)OC_{1-4}$ alkilo arba $C(O)OC_{0-4}$ alkil-C_{3-5} cikloalkilo grupe; ir kiekviena R^5 nepriklausomai yra vandenilis, C_{1-4}alkilas, imidazolas, triazolas, tiazolas, piridinas, pirimidinas, oksetanas, tetrahidrofuranas arba tetrahidropiranas ir kiekviena R^5 grupė pasirinktinai yra pakeista chloru, iki trijų fluoro atomų, iki dviejų C_{1-2}alkilo, CH_2OH, CN grupių, iki dviejų OH, iki dviejų OC_{1-2}alkilo, spirooksetano, pirolidino arba triazolo grupių arba dvi R^5 grupės kartu su įsiterpusiu azoto atomu sudaro morfolino žiedą, azetidino žiedą, pirolidino žiedą, piperidino žiedą arba piperazino žiedą.

7. Junginys pagal 2 punkto b) dalį, kurio formulė:



(IV),

kur:
R^3 yra vandenilis, -C_{1-4}alkilas, fluoras, chloras, -OC_{1-2}alkilas, -$C(O)NH_2$, -C(O)H arba -CN, kur kiekviena iš minėtų R^3 alkilo grupių pasirinktinai yra pakeista OH arba iki 3 fluoro atomų;
R^4 yra:



;

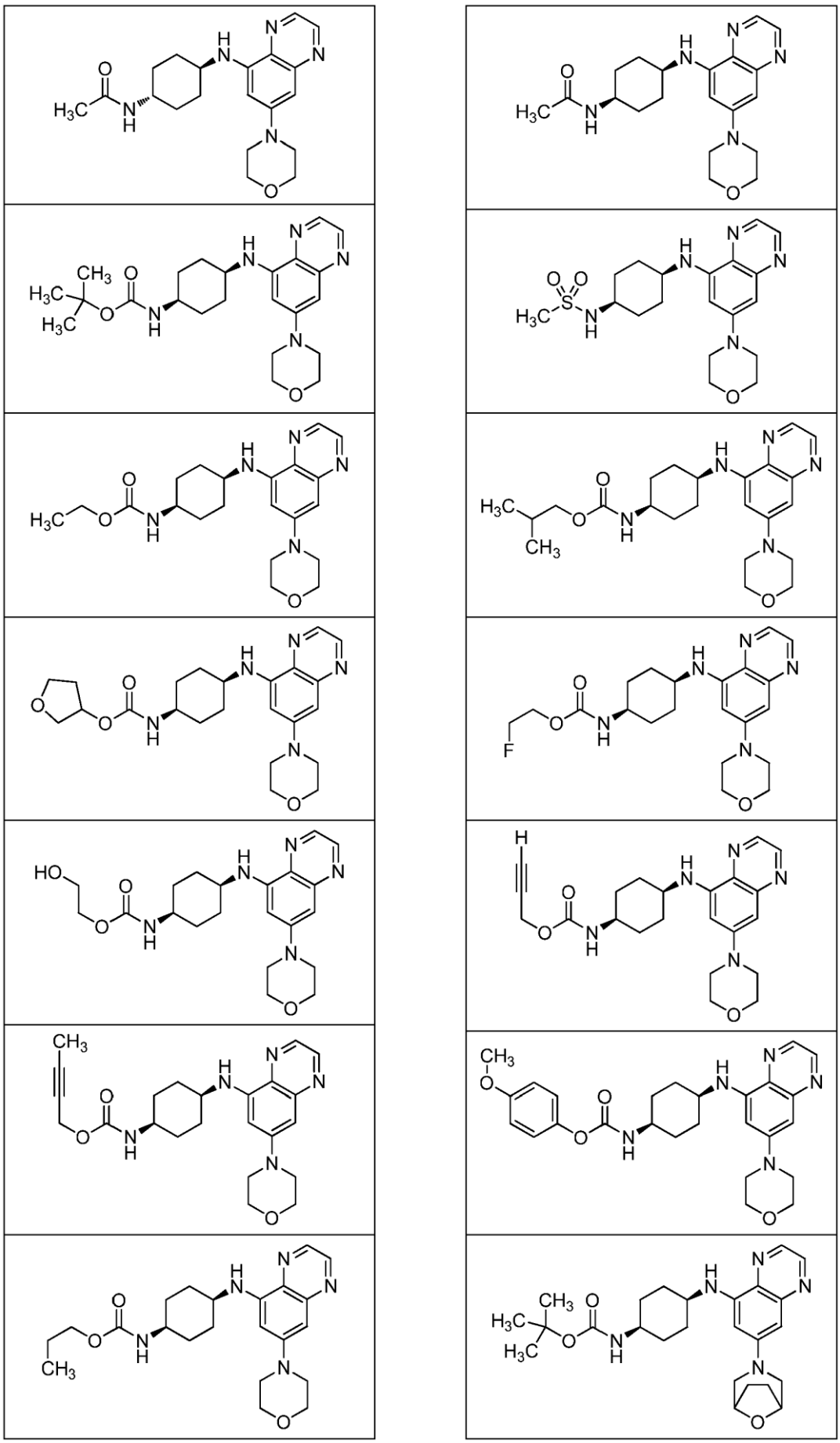
X^1 yra N, CH, CF, CCl arba CC_{1-2} alkilas, pasirinktinai pakeistas iki 3 fluoro atomų;
X^2 yra N arba CR^{4c}, kur X^1 ir X^2 vienu metu negali būti N;
kiekviena iš R^{4a} , R^{4b}ir R^{4c} nepriklausomai yra vandenilis, F, Cl, Br, CN, NO_2, C_{1-4} alkilas, C_{0-4} alkil-C_{3-5} cikloalkilas, C_{0-4} alkil-O-C_{1-4} alkilas, C_{0-4} alkil-O-C_{0-4} alkil-C_{3-5} cikloalkilas, C_{2-4} alkenilas, C_{2-4} alkinilas, $C(O)OC_{1-4}$ alkilas, $C(O)OC_{0-4}$ alkil-C_{3-5} cikloalkilas, $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_{1-4}$ alkilas, $C(O)N(C_{1-4}$ alkil$)_2$, C(O)NH(C_{0-4} alkil-C_{3-5} cikloalkil), oksetanas, azetidinas, tetrahidrofuranas, dihidropiranas, tetrahidropiranas, morfolinas, piperidinas, piperazinas, furanas, oksazolas, oksadiazolas, pirolas, pirazolas, triazolas arba tetrazolasarba R^{4c}, R^{4a} ir įsiterpę atomai sudaro dihidrofurano, dihidropirano arba tetrahidropiperidino heterociklinę žiedinę sistemą;
kur kiekviena iš minėtų R^{4a}, R^{4b} ir R^{4c} heterociklinė ir heteroarilo žiedinė sistema pasirinktinai yra pakeista iki keturių fluoro atomų, iki dviejų C_{1-4} alkilo grupių, iki dviejų OH grupių, $C(O)C_{1-4}$ alkilo, $C(O)OC_{1-4}$ alkilo arba $C(O)OC_{0-4}$ alkil-C_{3-5} cikloalkilo grupe; ir
kur kiekvienas iš minėtų R^{4a}, R^{4b} ir R^{4c} alkilas ir cikloalkilas pasirinktinai yra pakeistas iki 2 negeminalinių OH grupių arba iki 3 fluoro atomų.

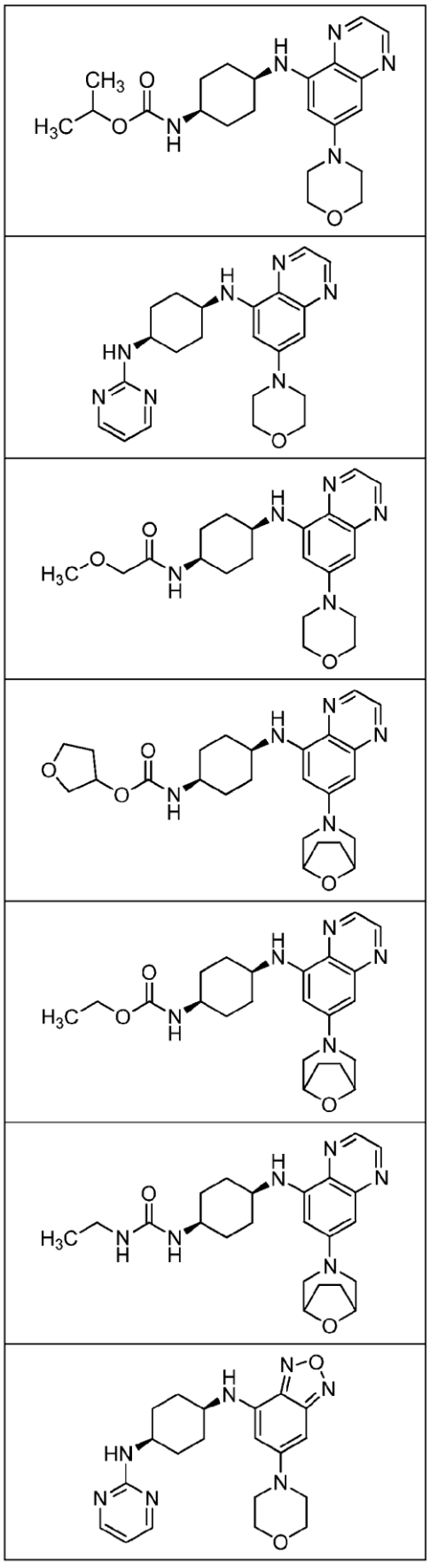
8. Junginys pagal bet kurį iš 2-5 arba 7 punktų, kur R^3 yra vandenilis, -C_{1-4}alkilas, -OC_{1-2}alkilas, -$C(O)NH_2$ arba -C(O)H, kur kiekvienas iš minėtų R^3 alkilų pasirinktinai yra pakeistas OH; pavyzdžiui, kur R^3 yra vandenilis.

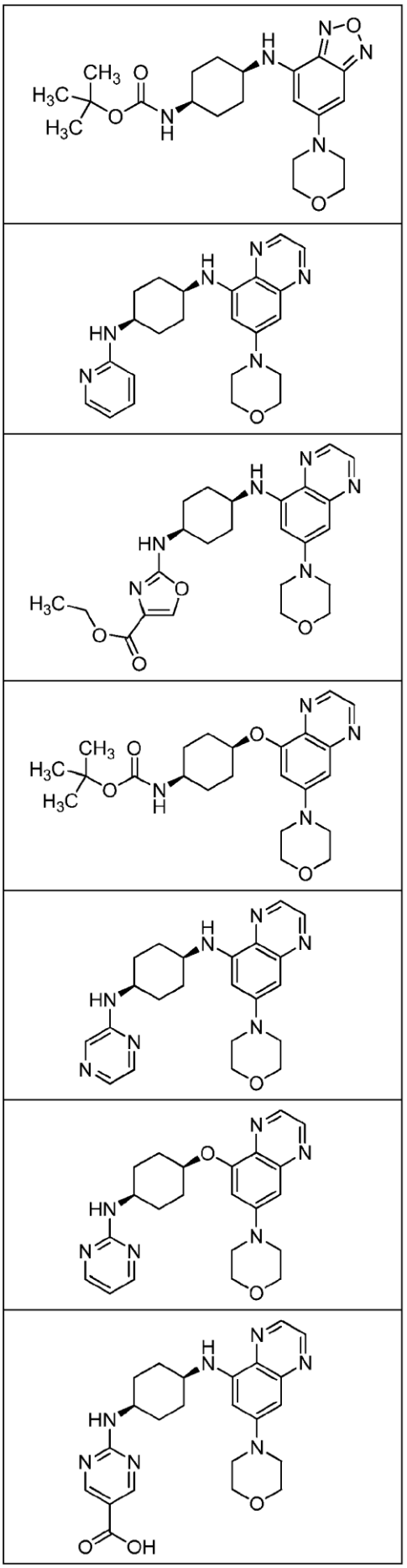
9. Junginys pagal 7 arba 8 punktą, kai jis yra pagal 7 punktą, kur kiekviena iš X^1 ir X^2 nepriklausomai yra CH arba N, kur X^1 ir X^2 vienu metu negali būti N.

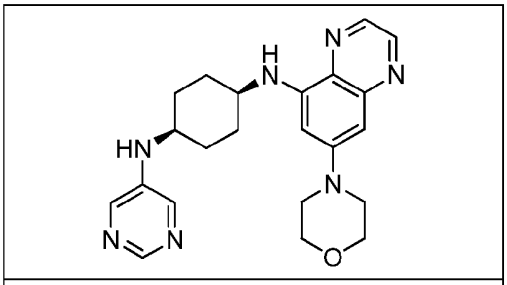
10. Junginys pagal bet kurį iš 7-9 punktų, kur:
a) kiekviena iš R^{4a} ir R^{4b} nepriklausomai yra oksetanas, azetidinas, tetrahidrofuranas, dihidropiranas, tetrahidropiranas, morfolinas, piperidinas arba piperazinas,
kur kiekviena iš minėtų R^{4a} ir R^{4b} pasirinktinai yra pakeista iki keturių fluoro atomų, iki dviejų C_{1-4} alkilo grupių, iki dviejų OH grupių, $C(O)C_{1-4}$ alkilo, $C(O)OC_{1-4}$ alkilo arba $C(O)OC_{0-4}$ alkil-C_{3-5} cikloalkilo grupe; ir
kur kiekvienas iš minėtų R^{4a} ir R^{4b} alkilas ir cikloalkilas pasirinktinai yra pakeistas iki 2 negeminalinių OH grupių arba iki 3 fluoro atomų;
b) kiekviena iš R^{4a} ir R^{4b} nepriklausomai yra furanas, oksazolas, oksadiazolas, pirolas, pirazolas, triazolas arba tetrazolas,
kur kiekviena iš minėtų R^{4a} ir R^{4b} heteroarilo žiedinių sistemų pasirinktinai yra pakeista iki keturių fluoro atomų, iki dviejų C_{1-4} alkilo grupių, iki dviejų OH grupių, $C(O)C_{1-4}$ alkilo, $C(O)OC_{1-4}$ alkilo arba $C(O)OC_{0-4}$ alkil-C_{3-5} cikloalkilo grupe; ir
kur kiekvienas iš minėtų R^{4a} ir R^{4b} alkilas ir cikloalkilas pasirinktinai yra pakeistas iki 2 negeminalinių OH grupių arba iki 3 fluoro atomų; arba
c) kiekviena iš R^{4a} ir R^{4b} nepriklausomai yra vandenilis, F, Cl, Br, CN, NO_2, C_{1-4} alkilas, C_{0-4} alkil-C_{3-5} cikloalkilas, C_{0-4} alkil-O-C_{1-4} alkilas, C_{0-4} alkil-O-C_{0-4} alkil-C_{3-5} cikloalkilas, C_{2-4} alkenilas, C_{2-4} alkinilas, $C(O)OC_{1-4}$ alkilas, $C(O)OC_{0-4}$ alkil-C_{3-5} cikloalkilas, $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_{1-4}$ alkilas, $C(O)N(C_{1-4}$ alkil$)_2$ arba C(O)NH(C_{0-4} alkil-C_{3-5} cikloalkil),
kur kiekvienas iš minėtų R^{4a} ir R^{4b} alkilo ir cikloalkilo pasirinktinai yra pakeistas iki 2 negeminalinių OH grupių arba iki 3 fluoro atomų.

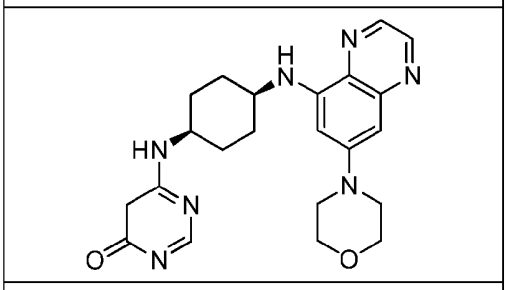
11. Junginys pagal 1 punktą, parinktas iš šių junginių arba jų farmaciniu požiūriu priimtinos druskos:

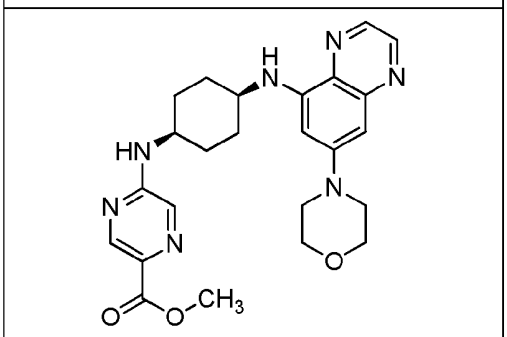


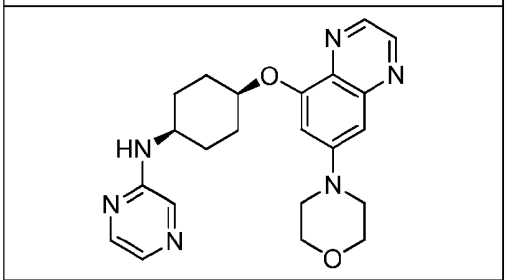


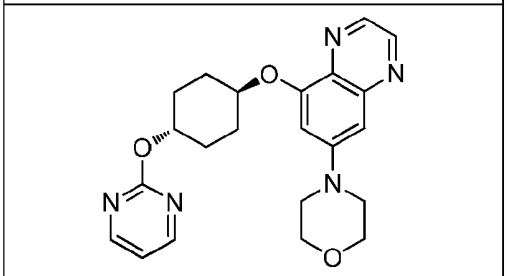


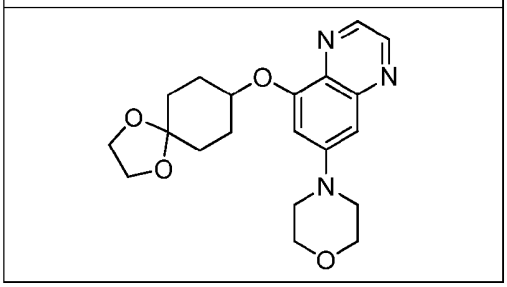


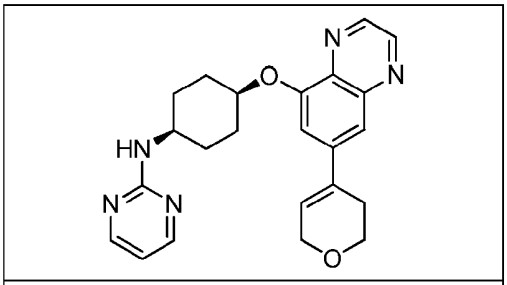


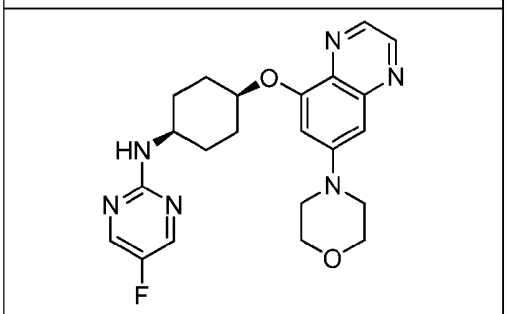


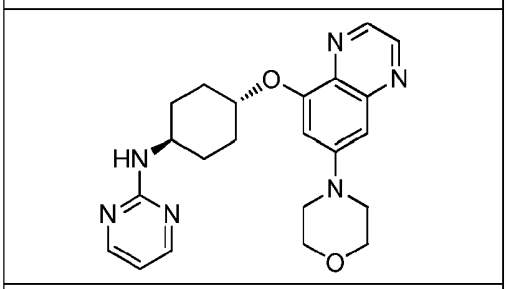


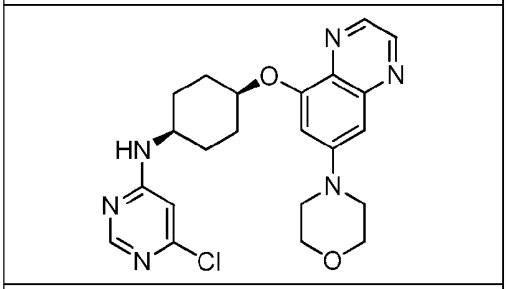


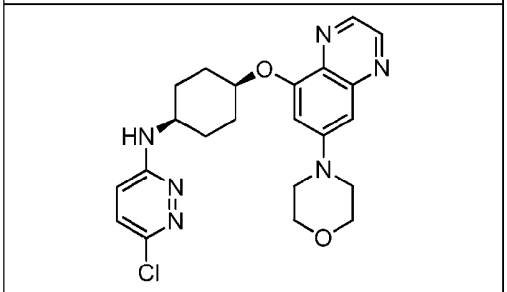


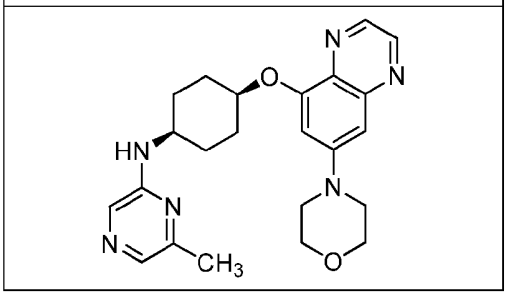


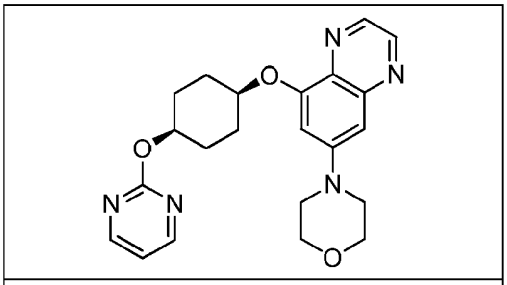


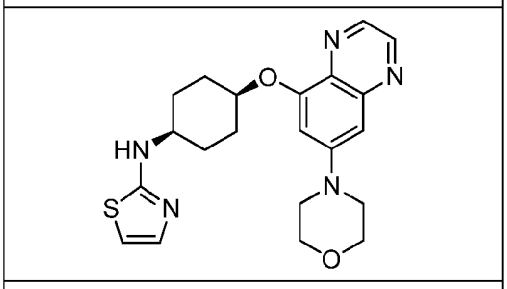


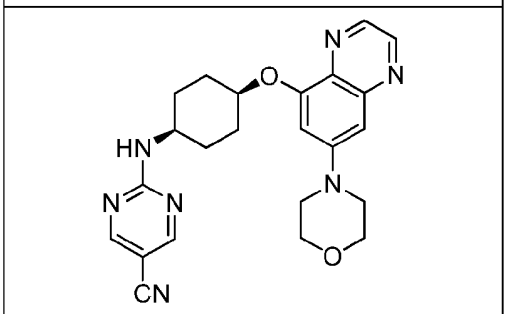


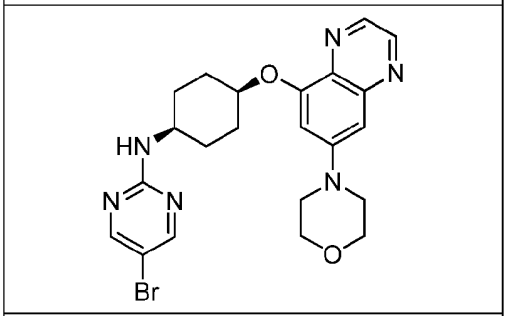


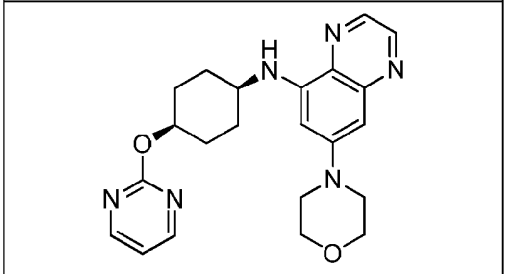


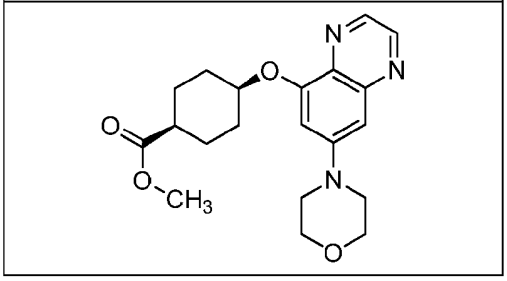


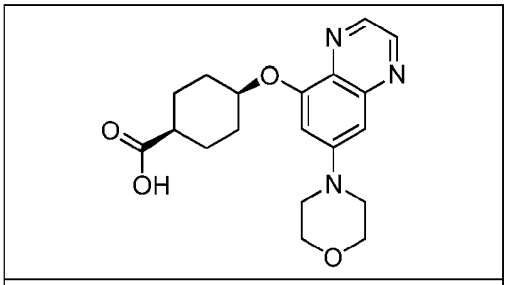


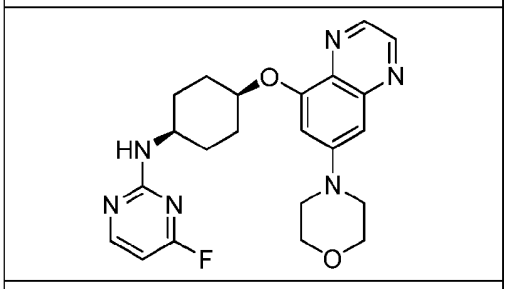


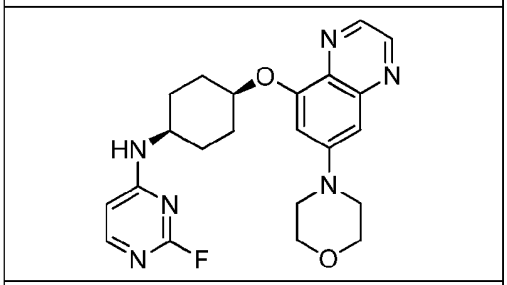


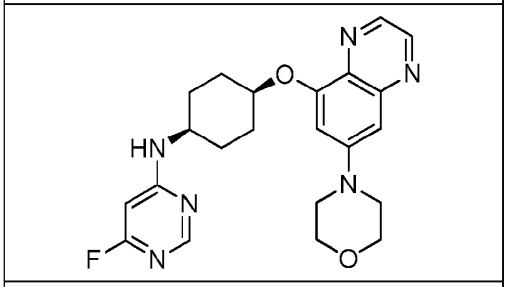


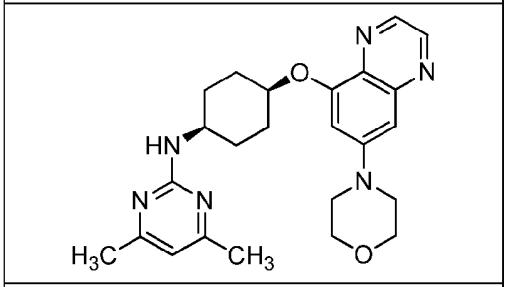


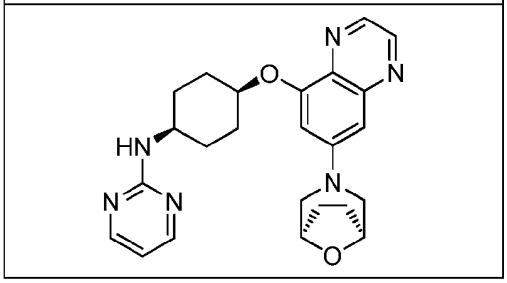


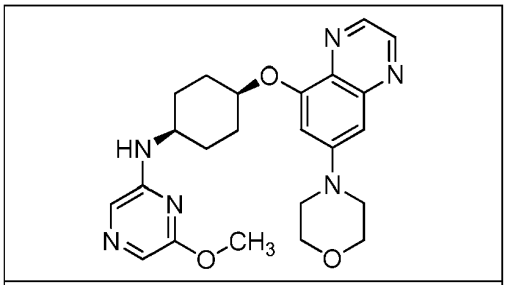


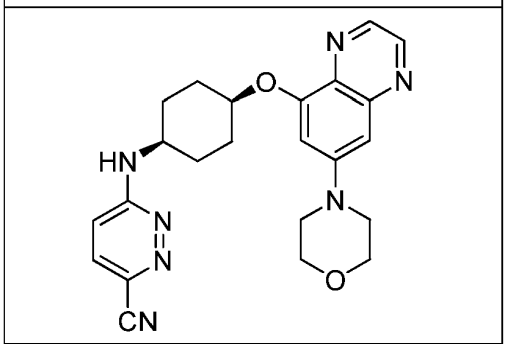


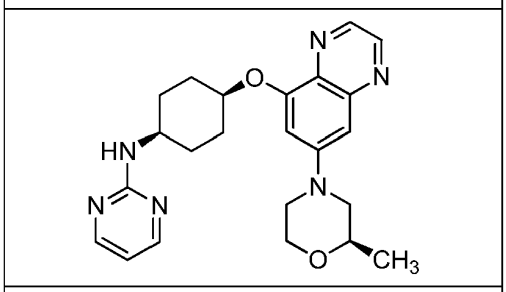


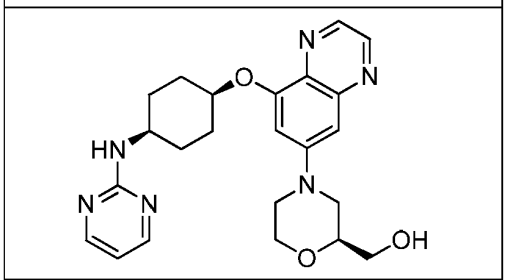


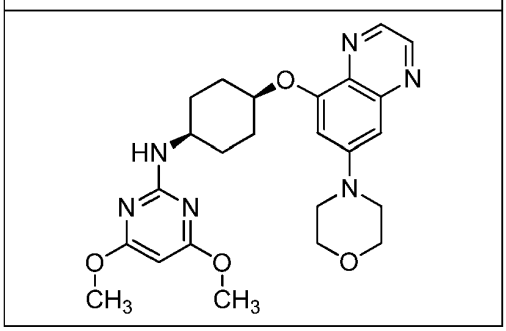


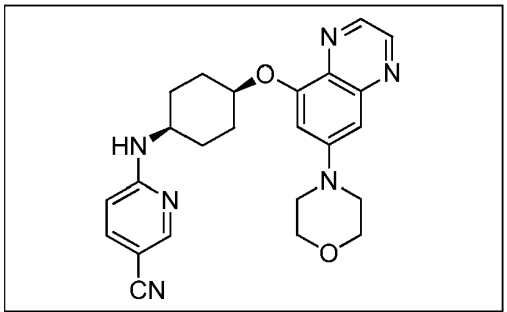


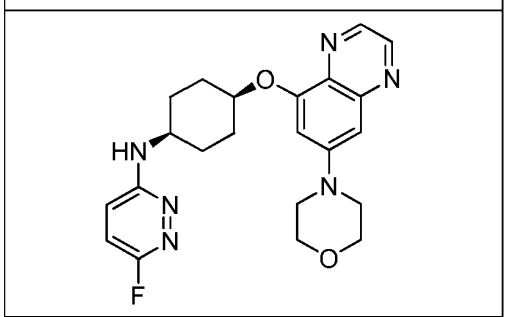


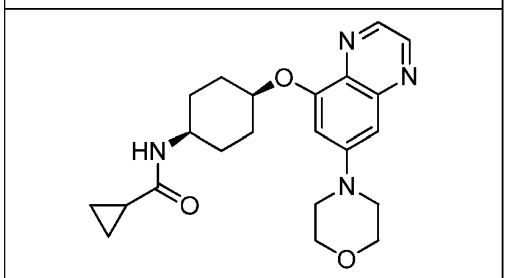


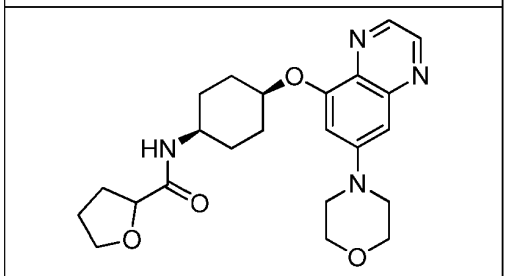


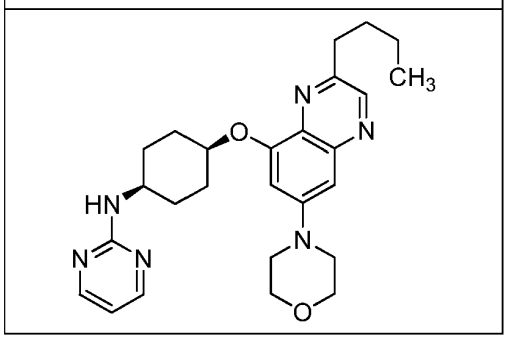


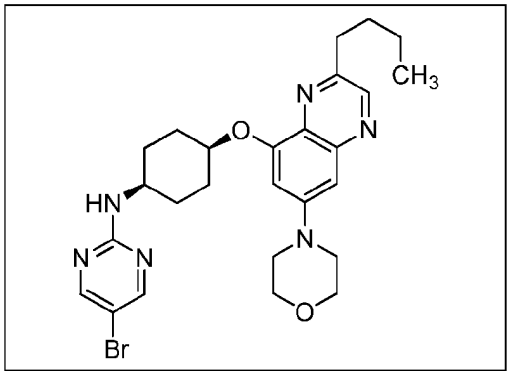


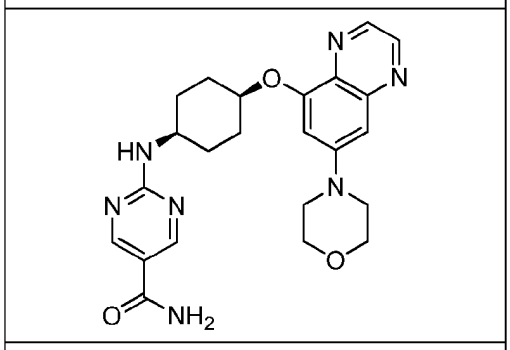


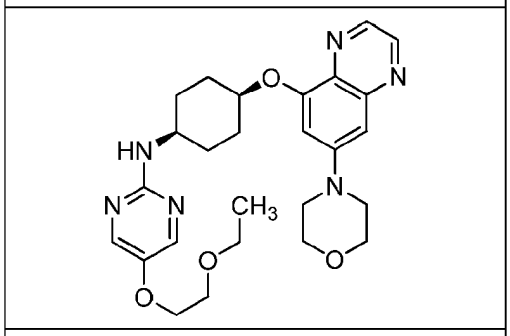


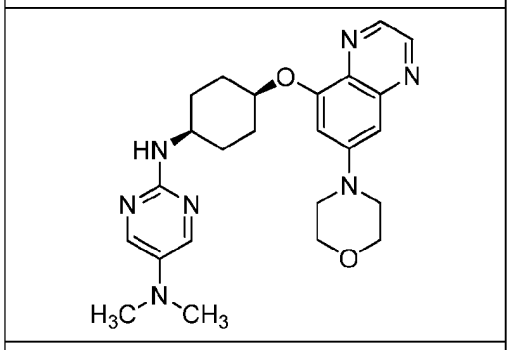


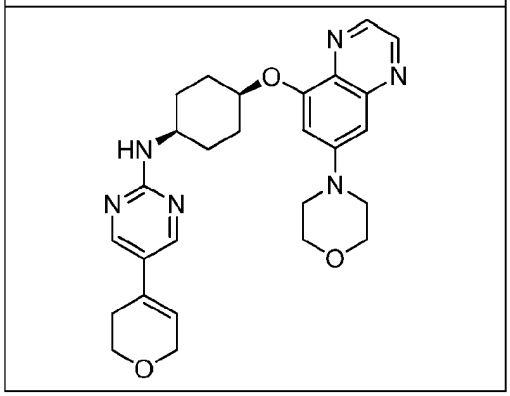


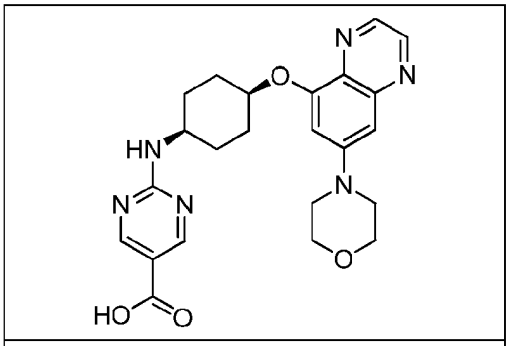


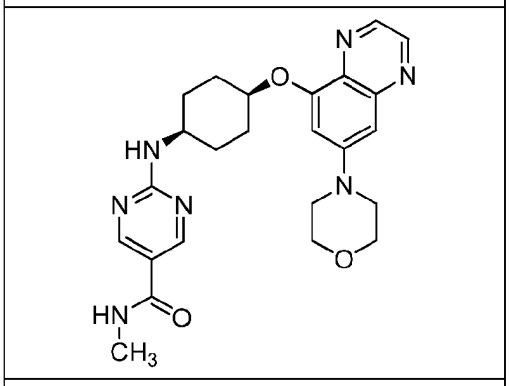


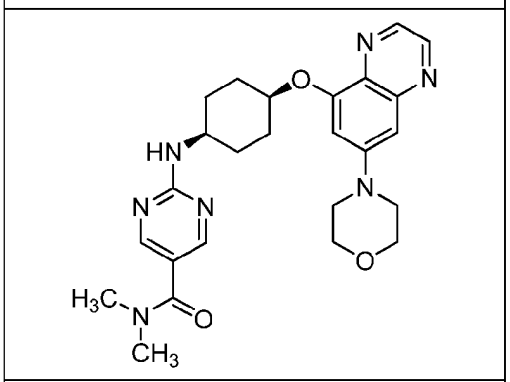


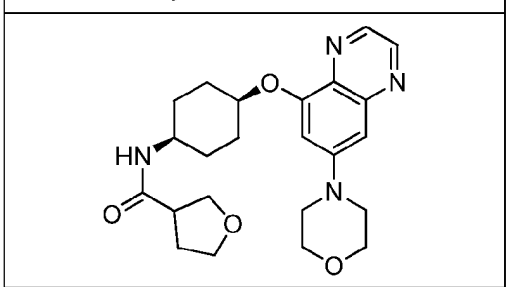


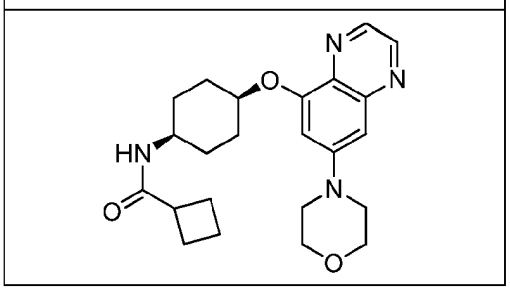


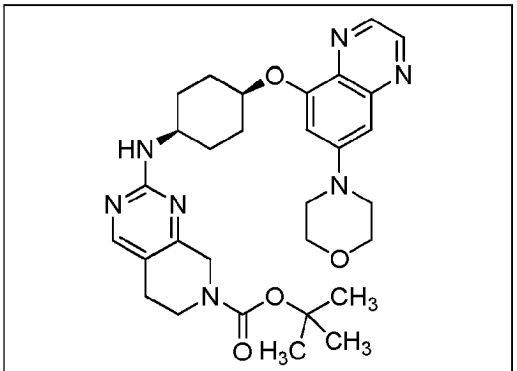


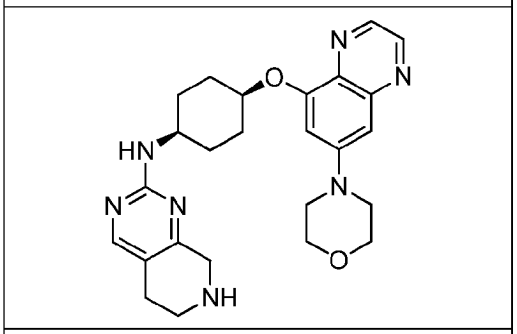


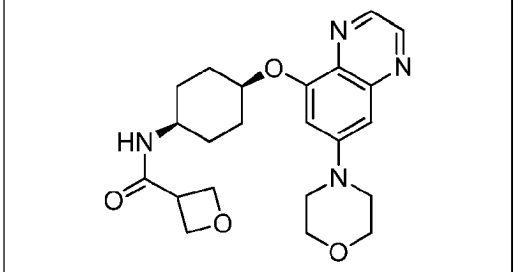


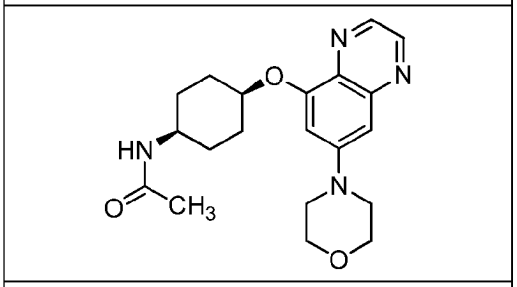


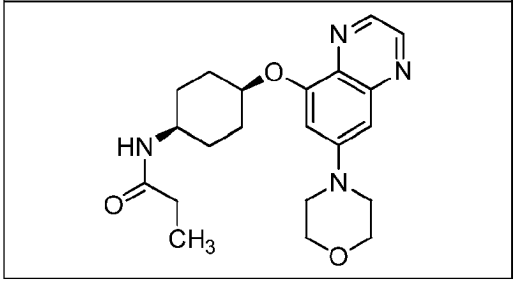


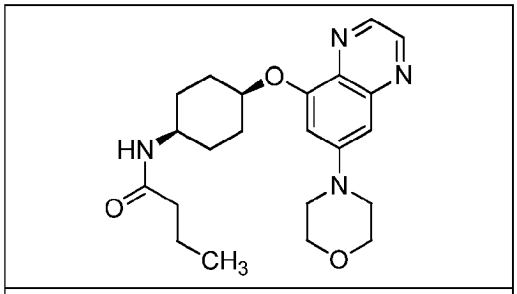


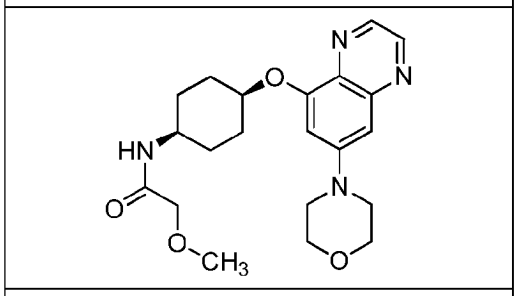


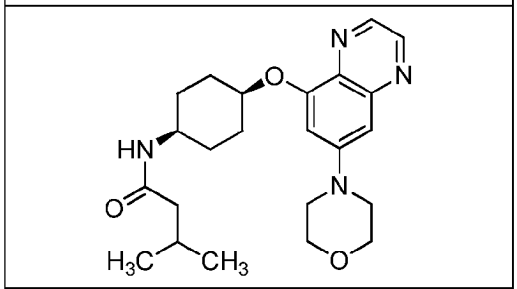


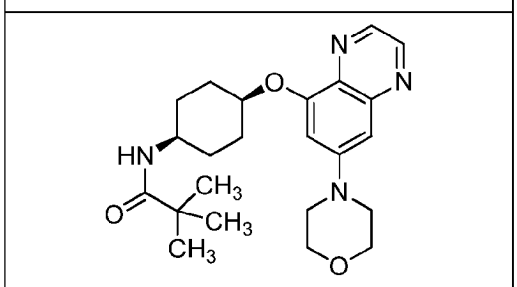


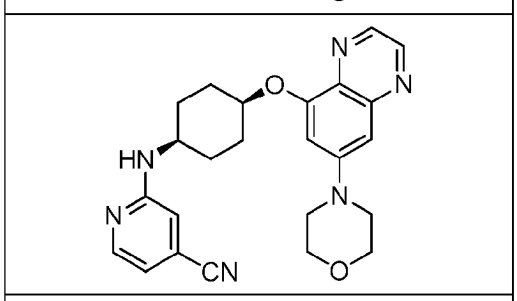


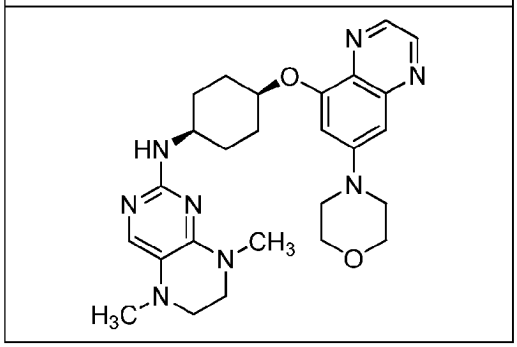


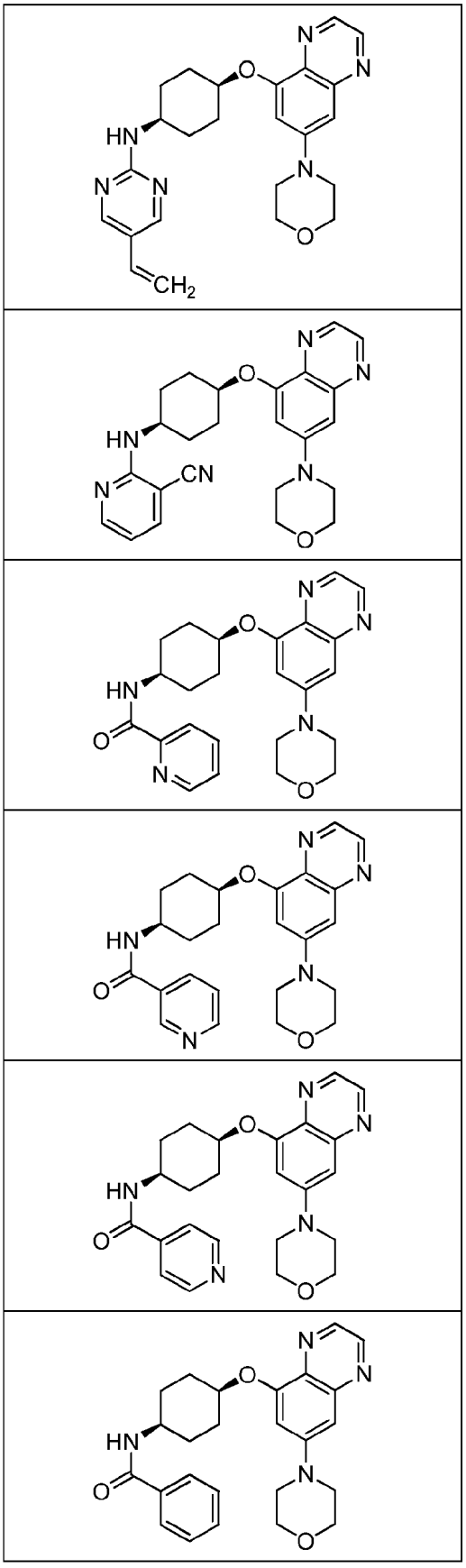


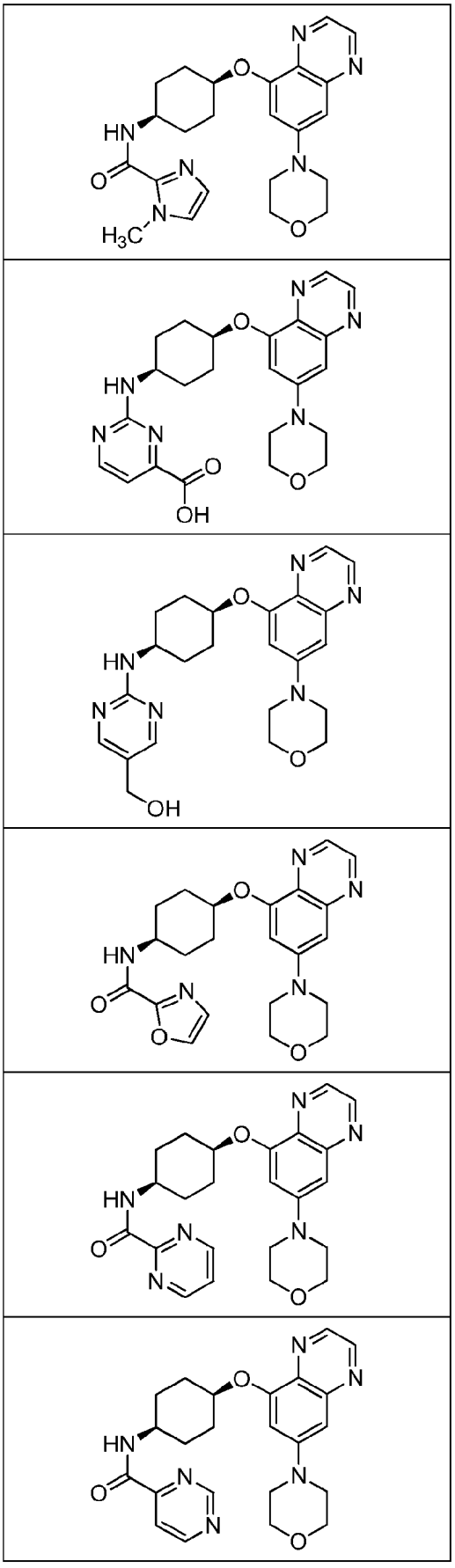


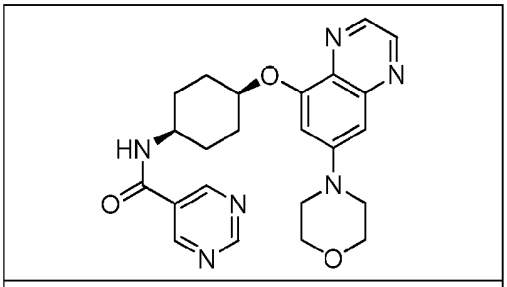


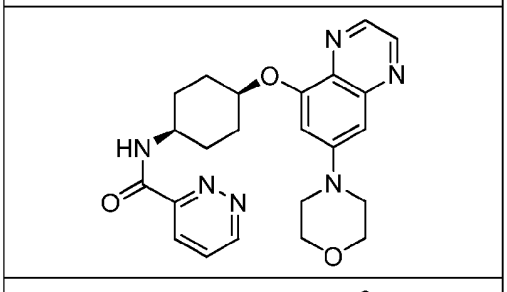


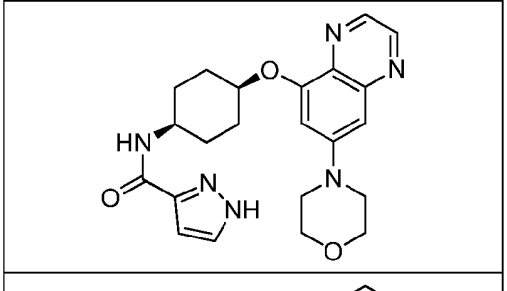


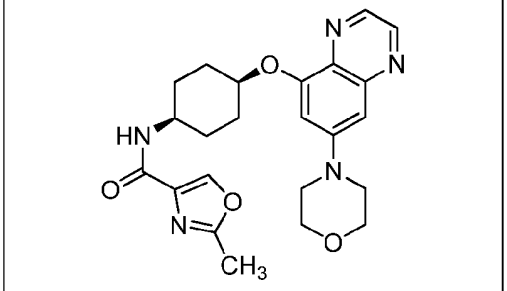


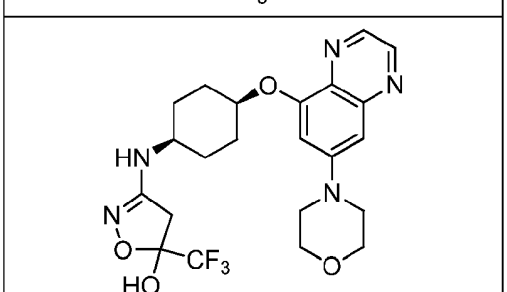


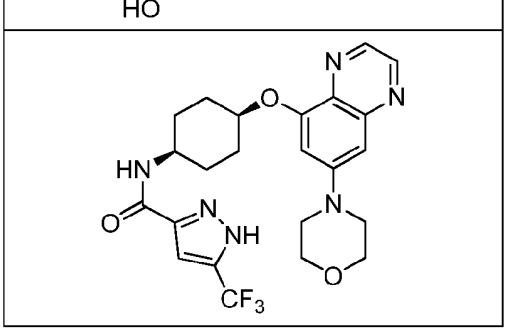


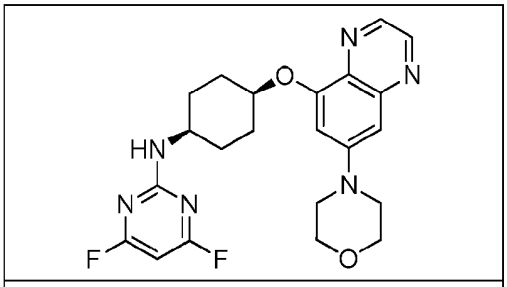


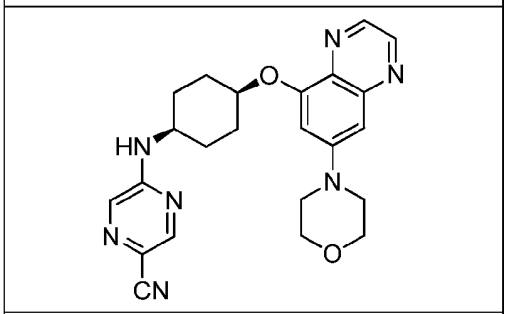


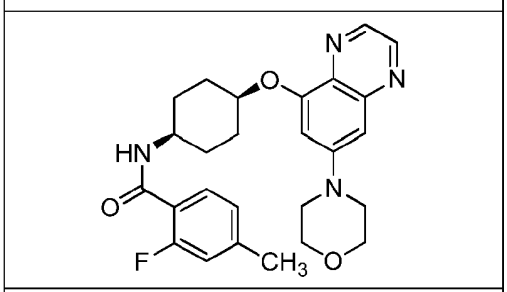


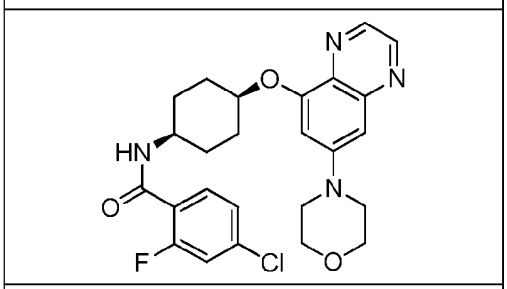


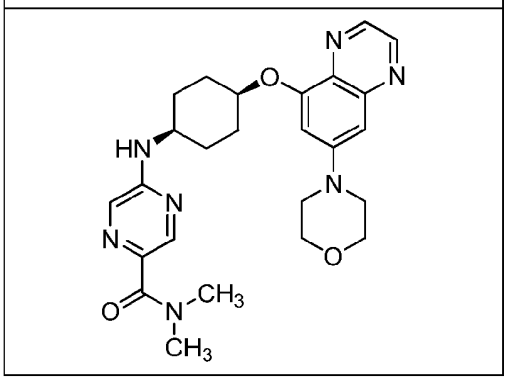


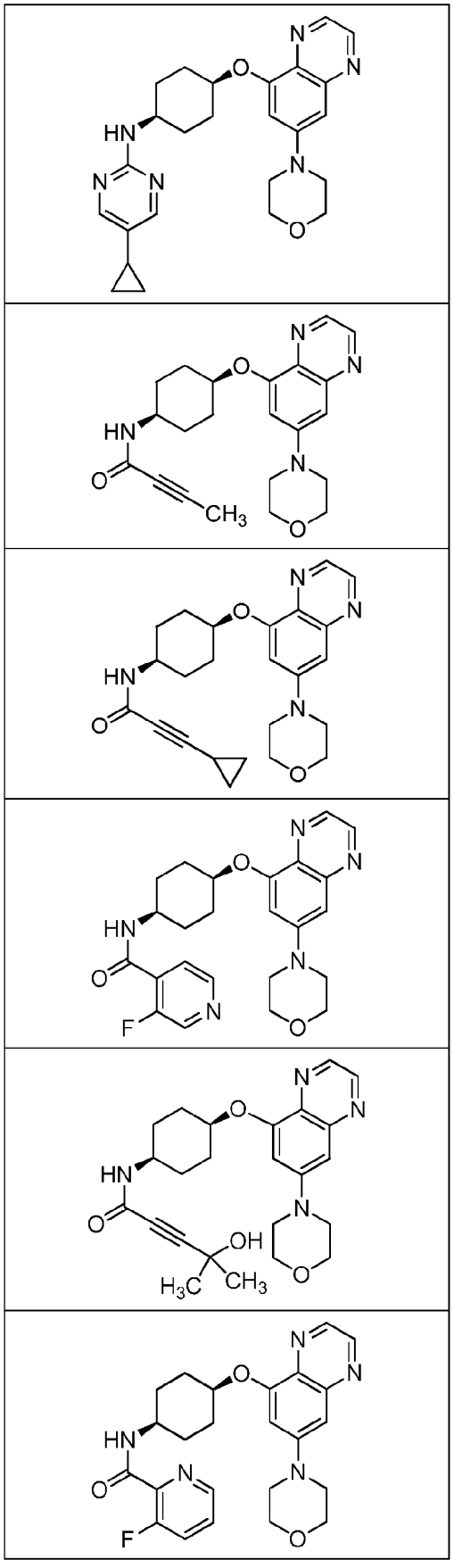


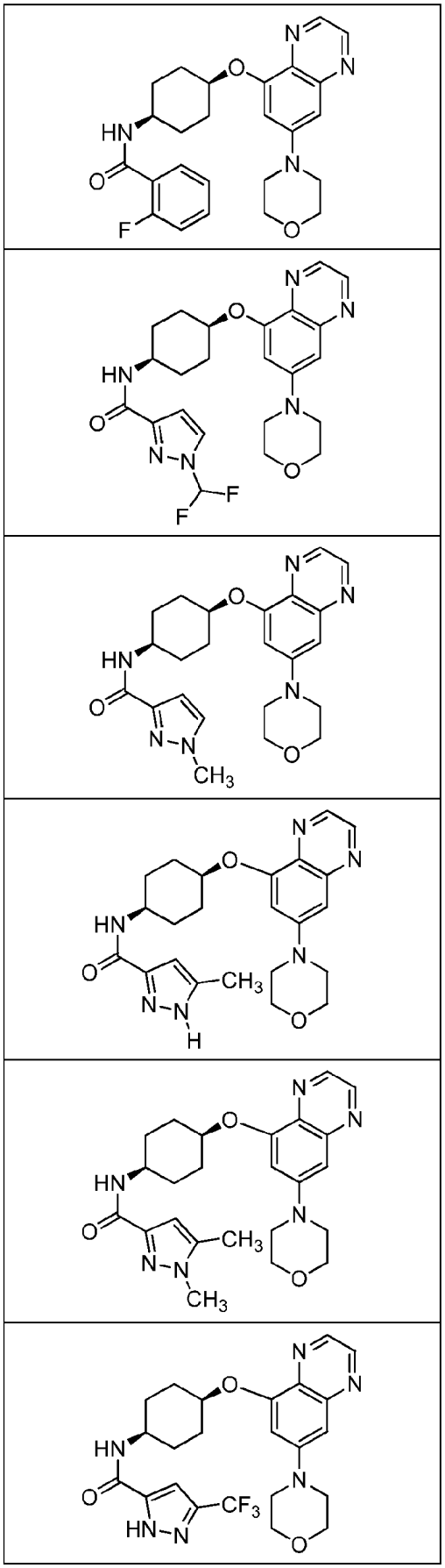


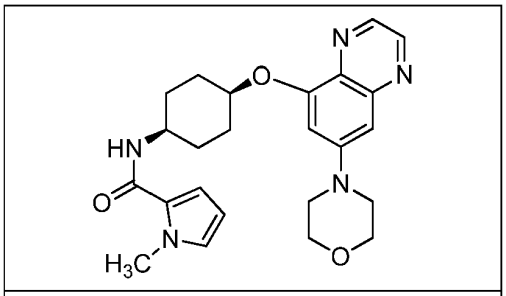


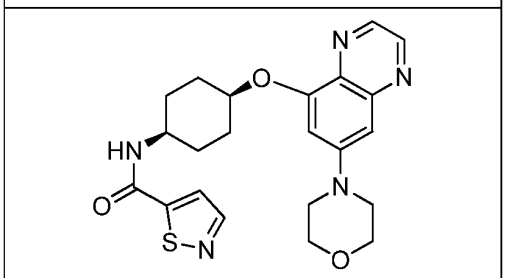


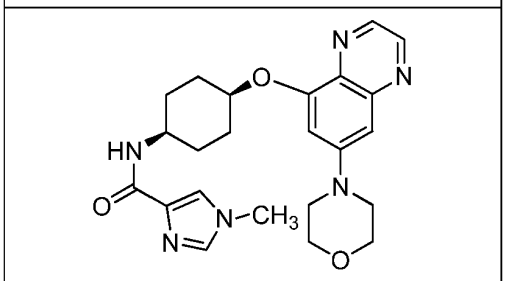


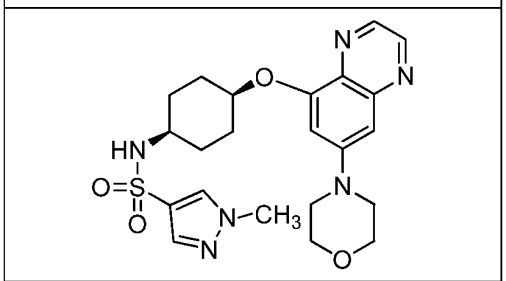


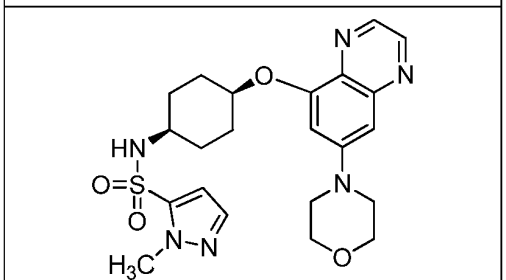


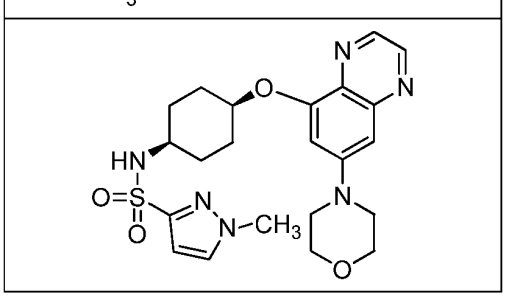


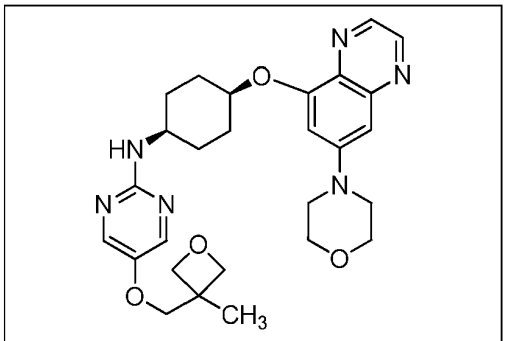


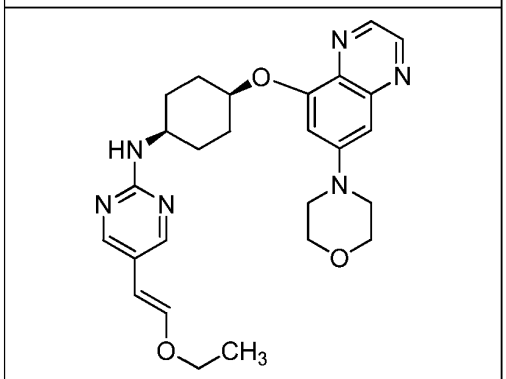


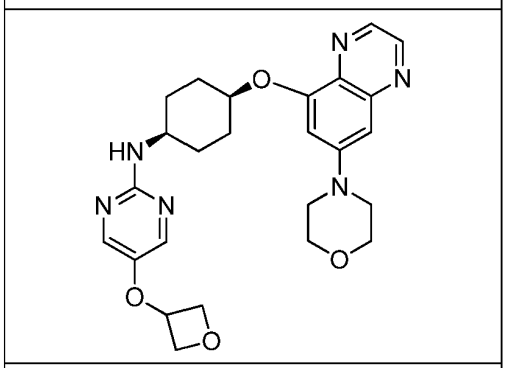


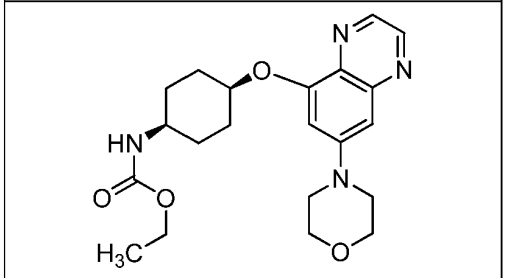


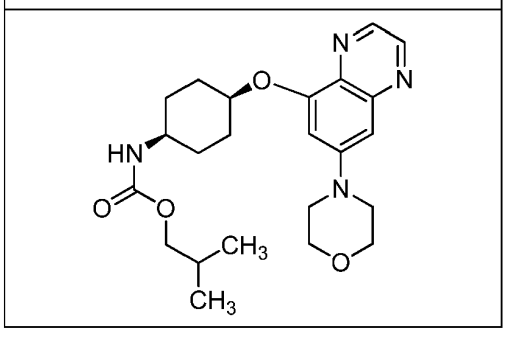


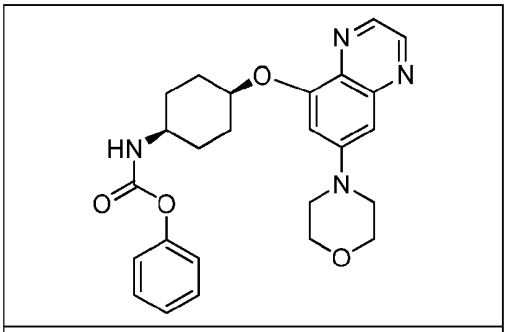


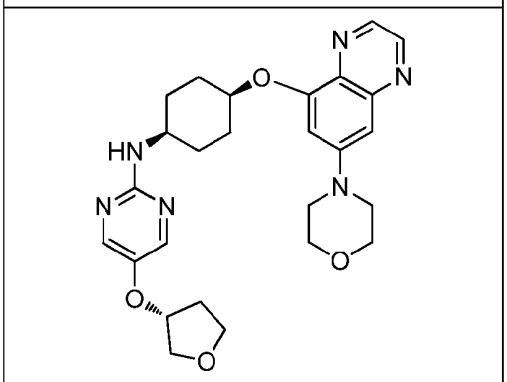


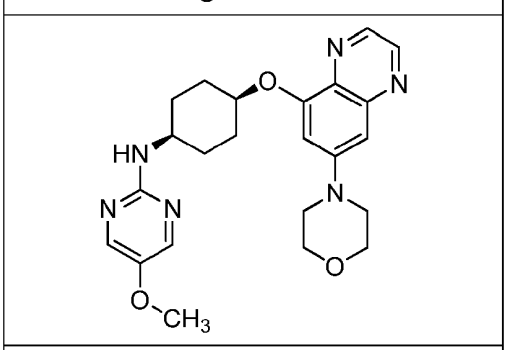


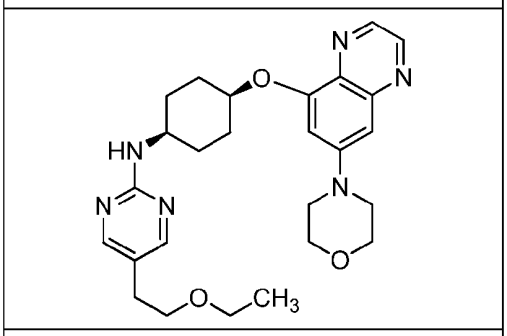


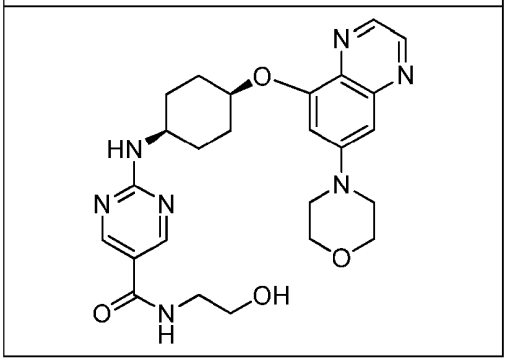


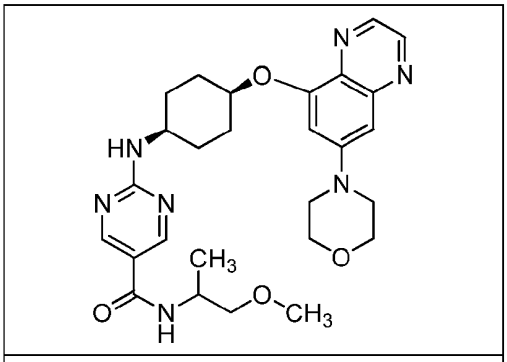


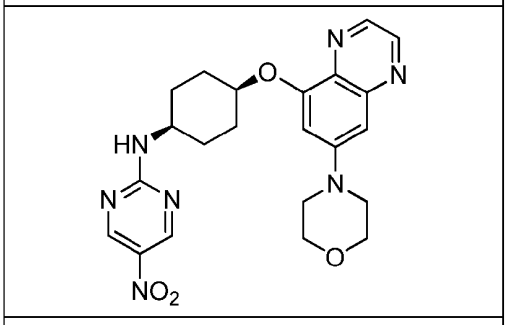


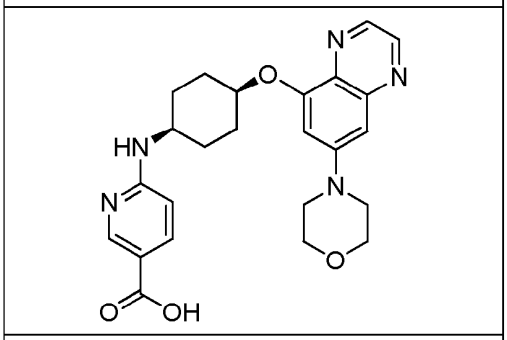


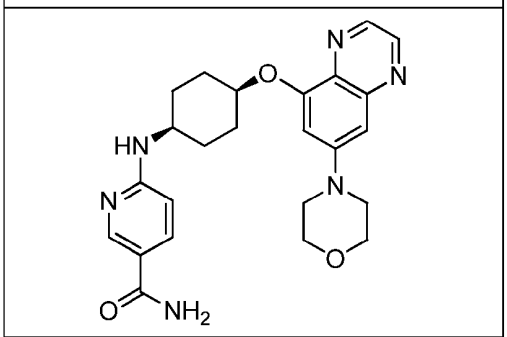


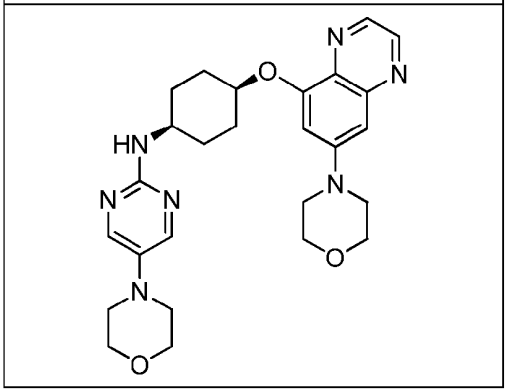


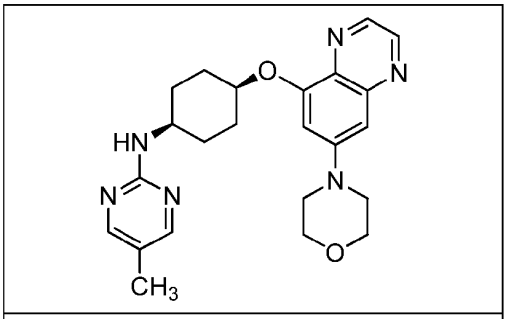


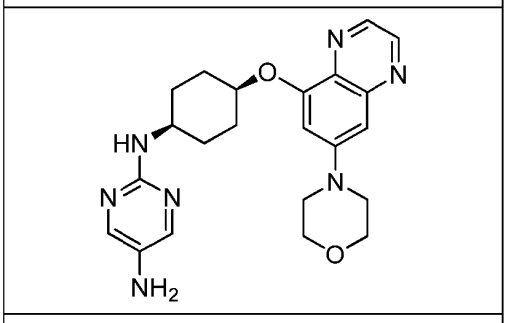


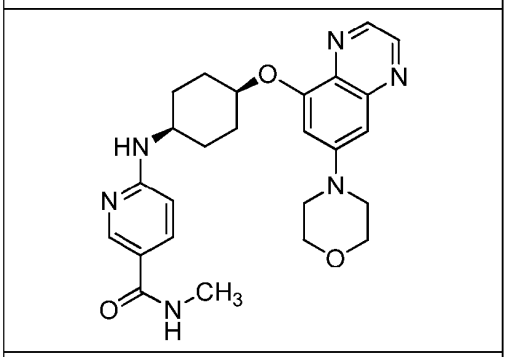


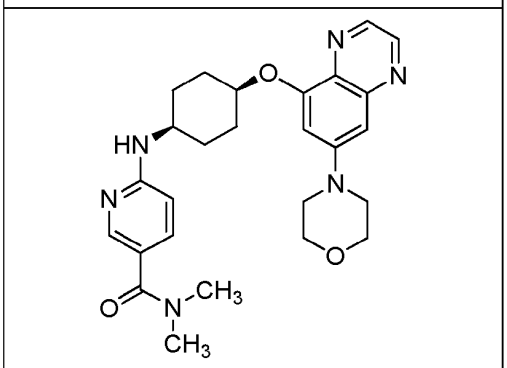


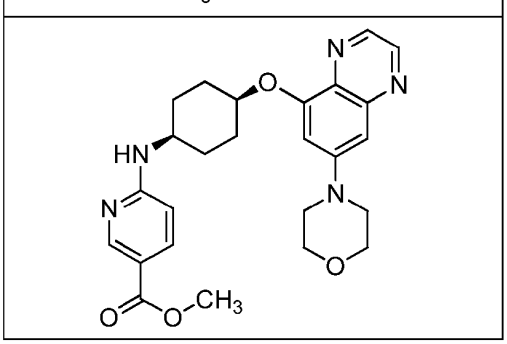


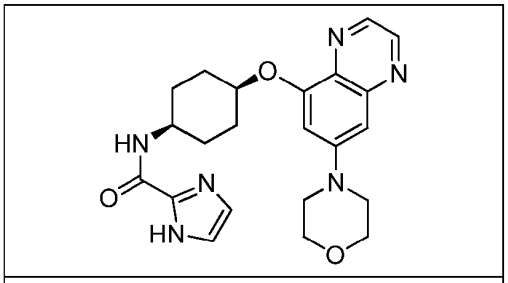


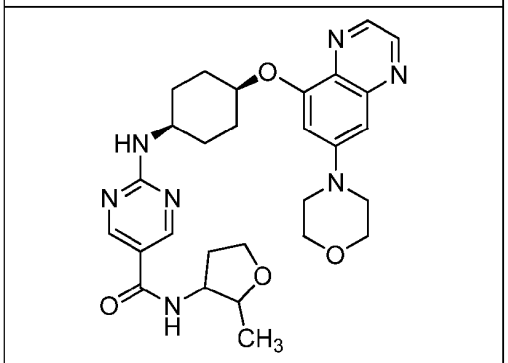


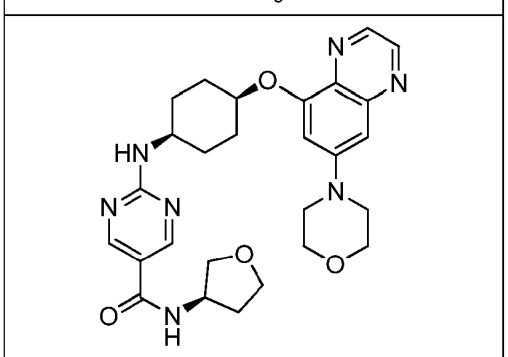


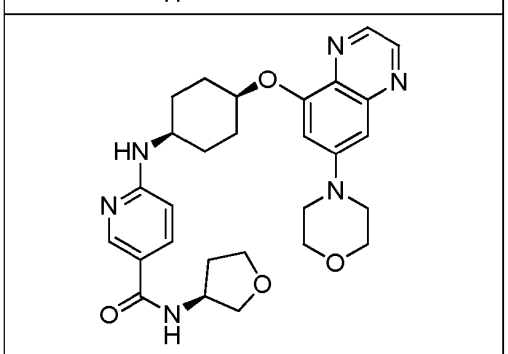


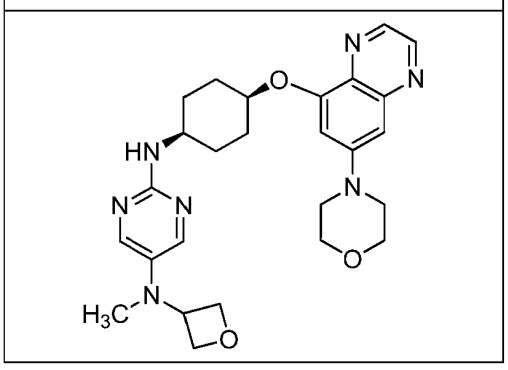


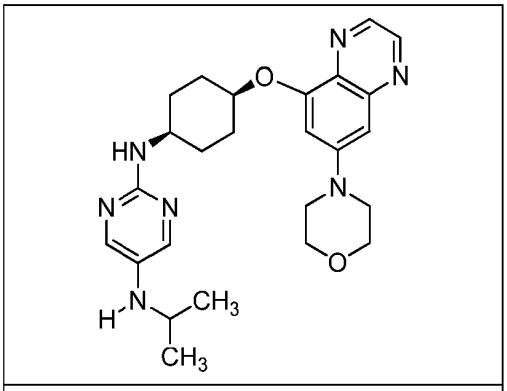


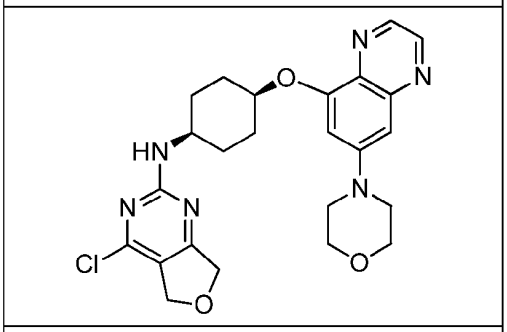


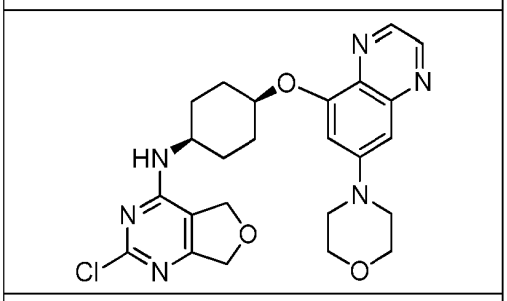


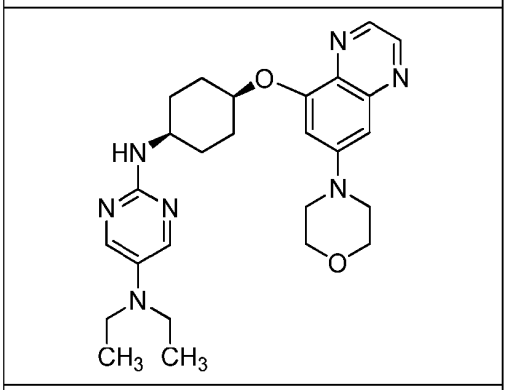


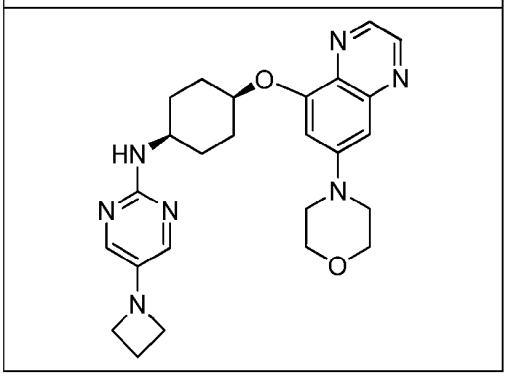


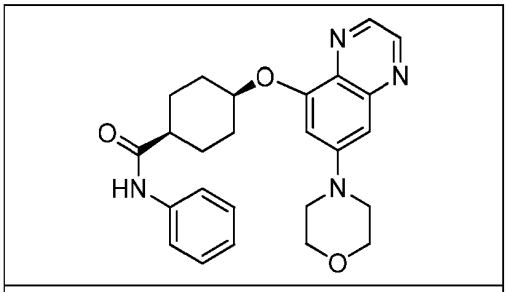


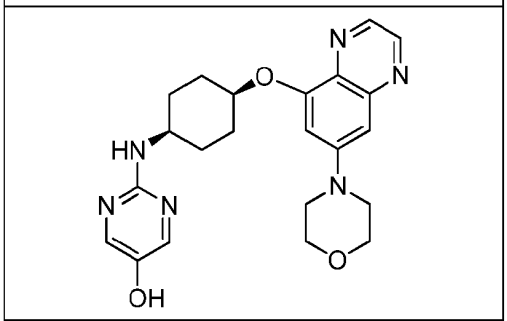


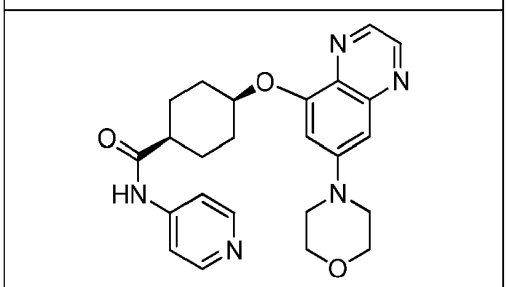


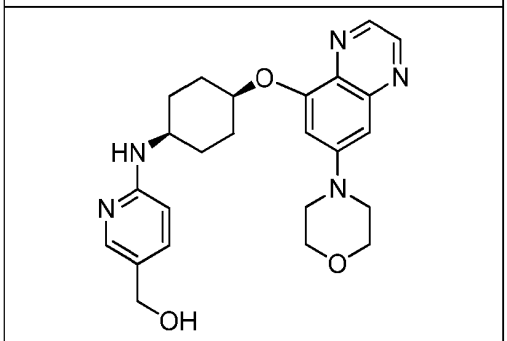


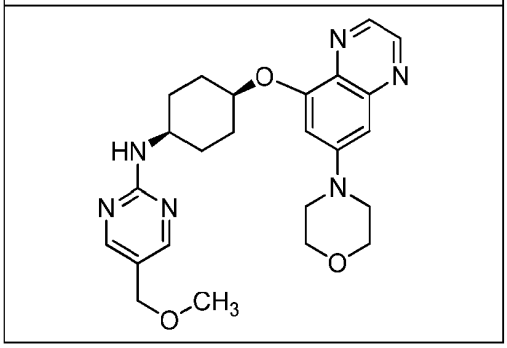


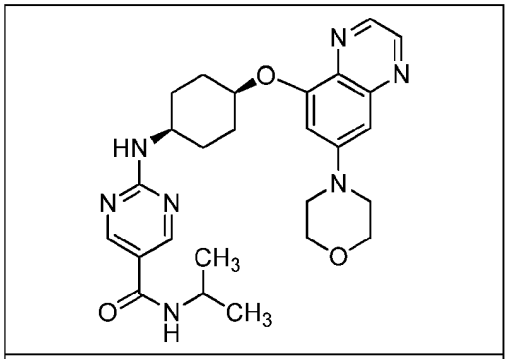


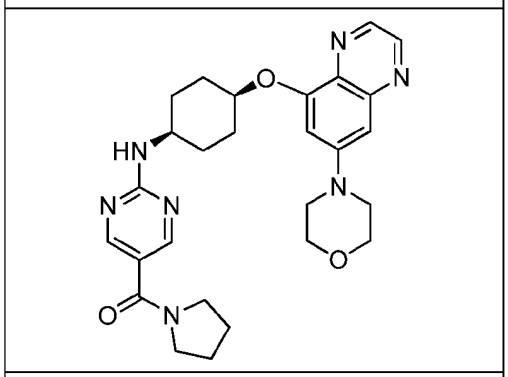


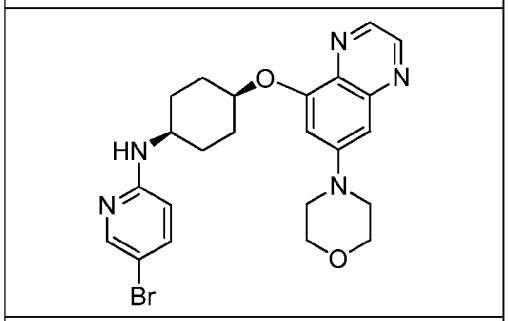


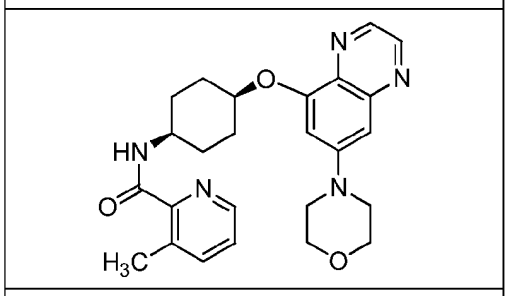


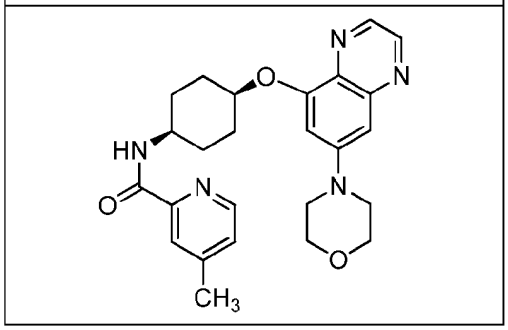


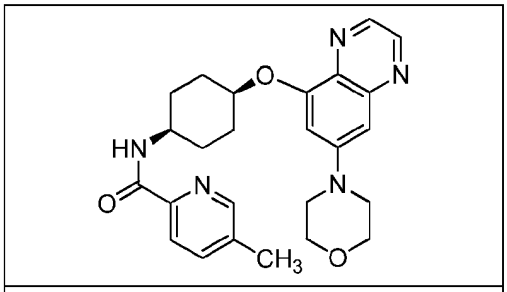


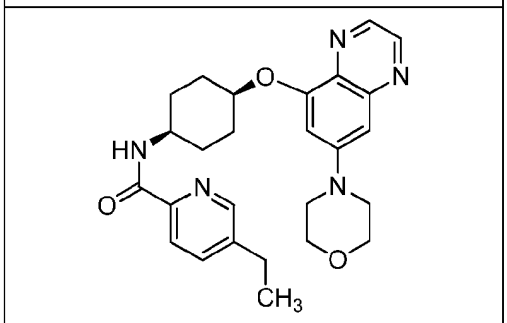


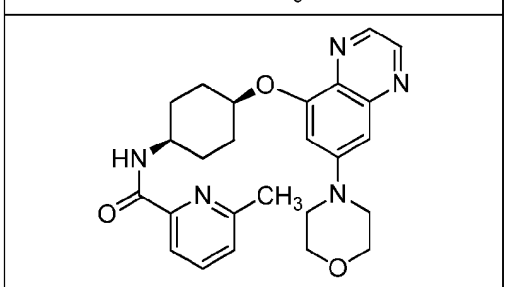


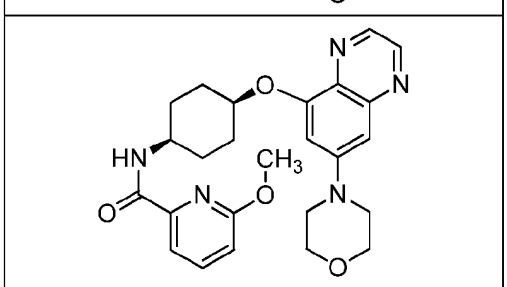


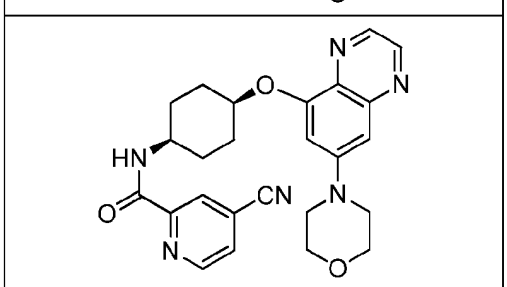


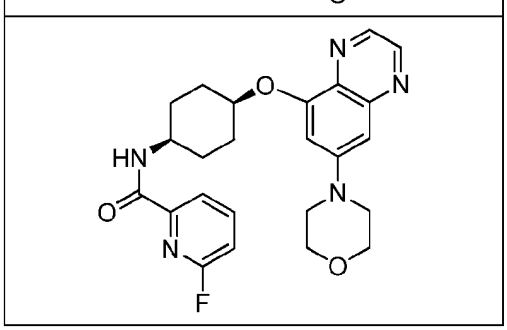


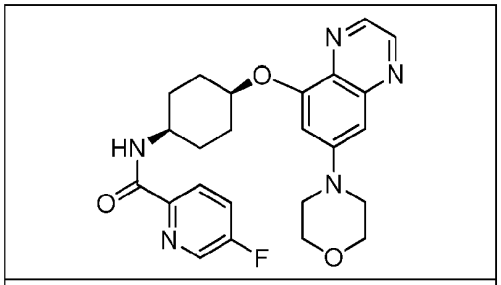


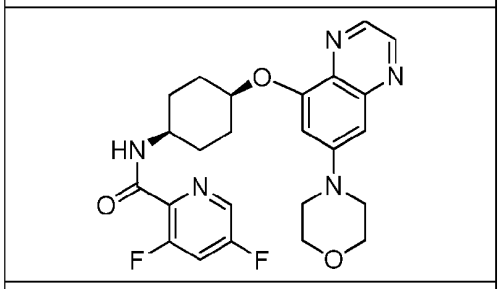


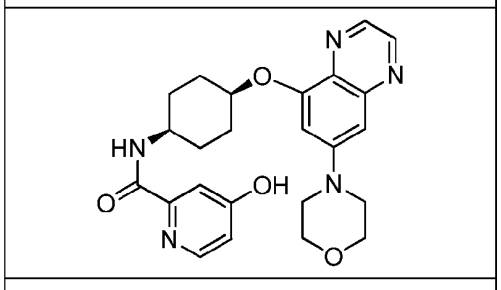


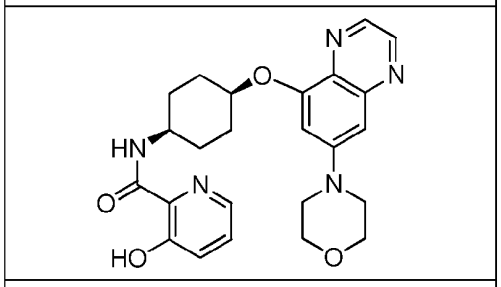


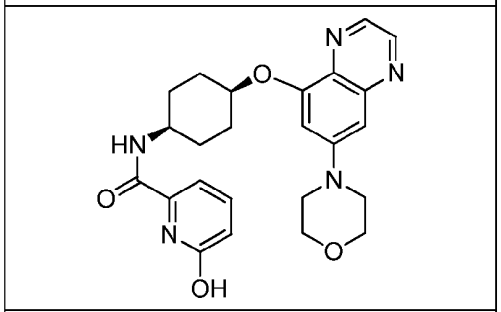


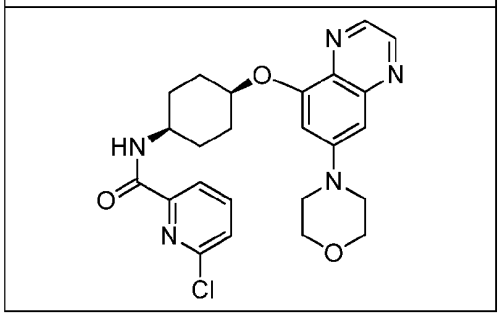


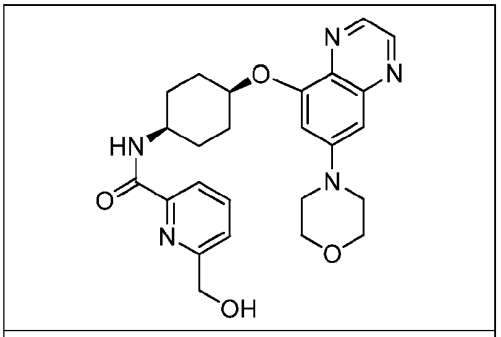


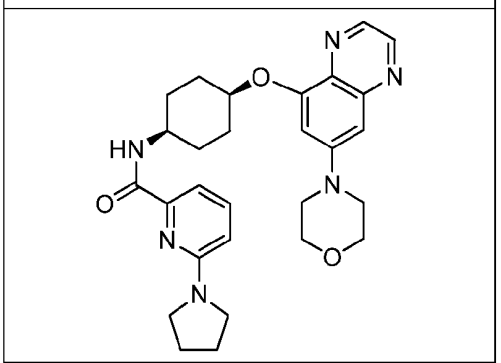


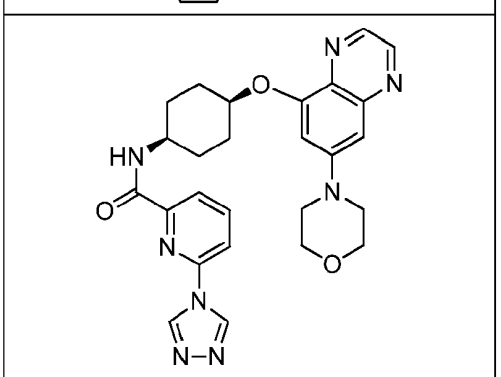


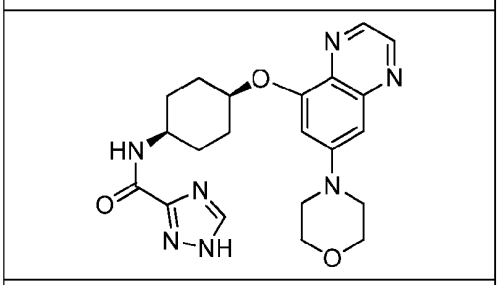


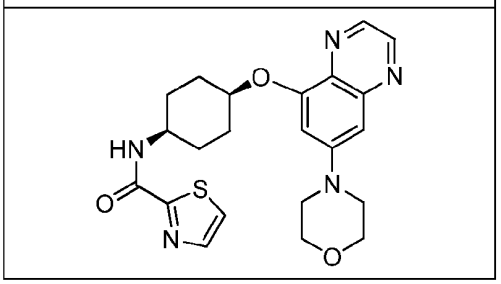


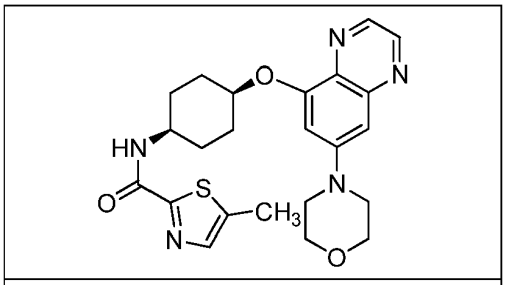


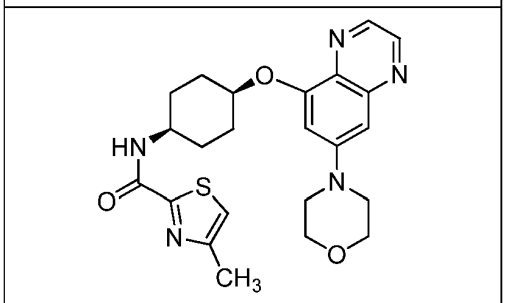


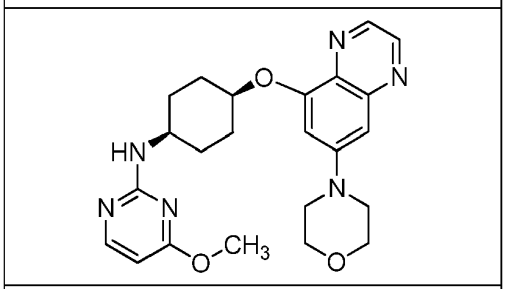


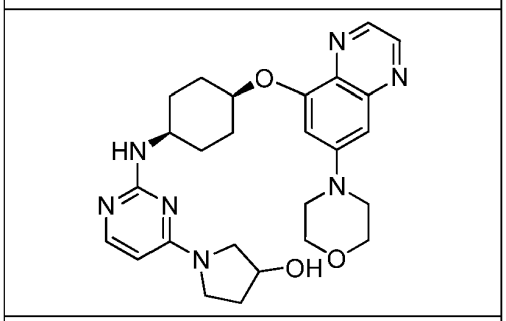


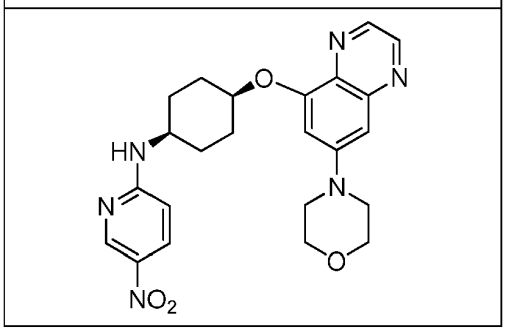


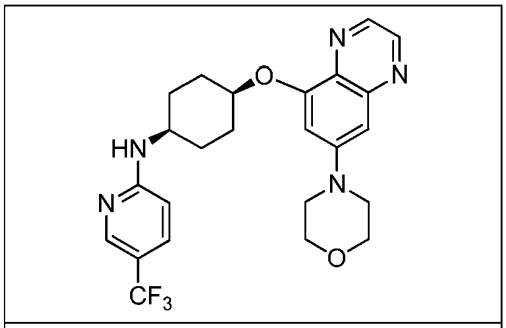


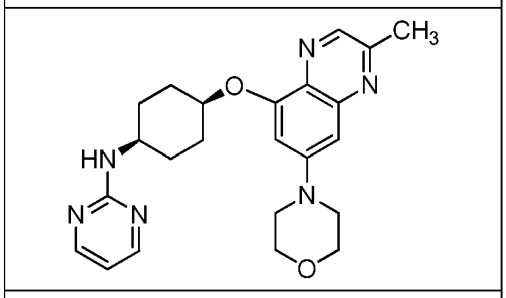


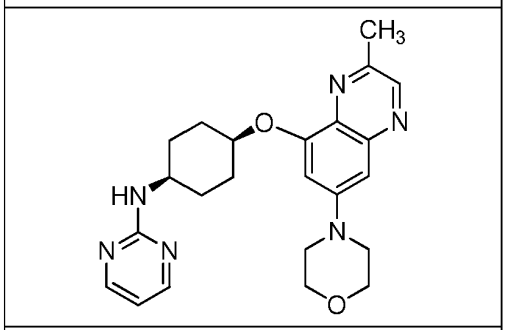


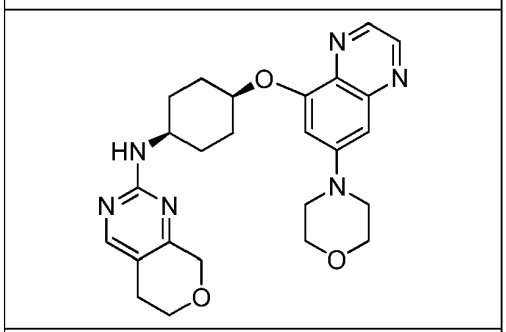


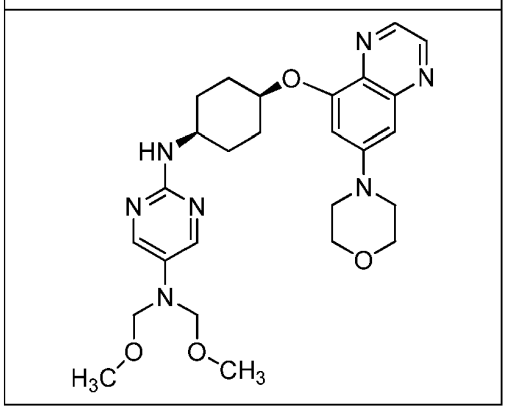


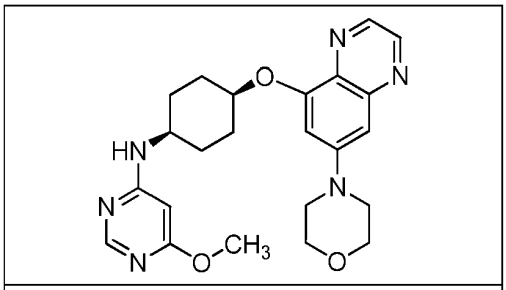


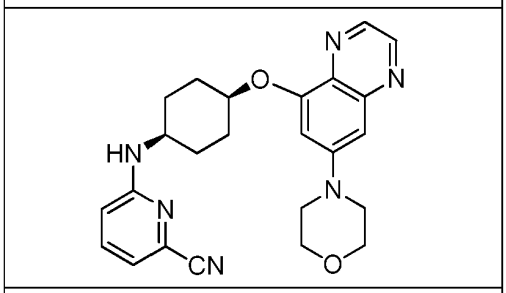


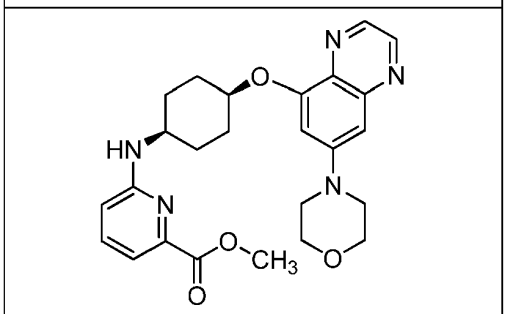


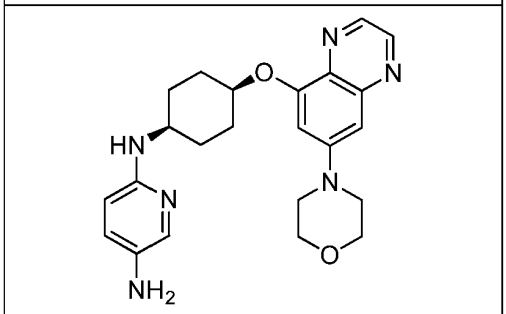


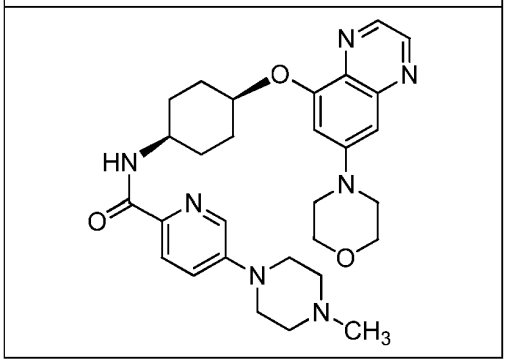


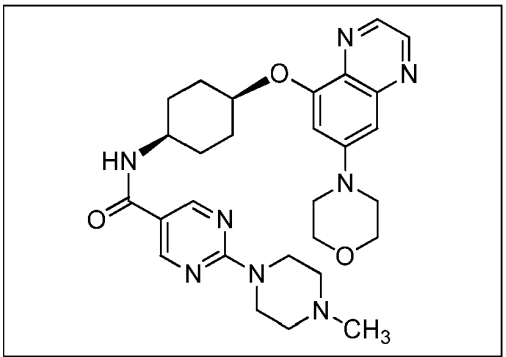


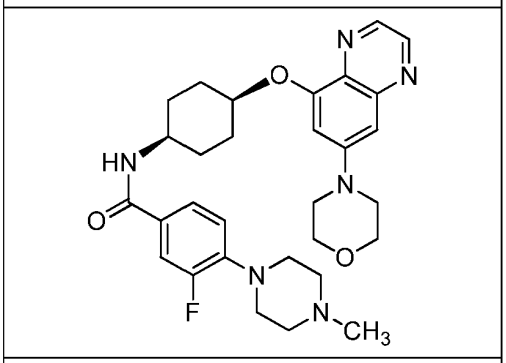


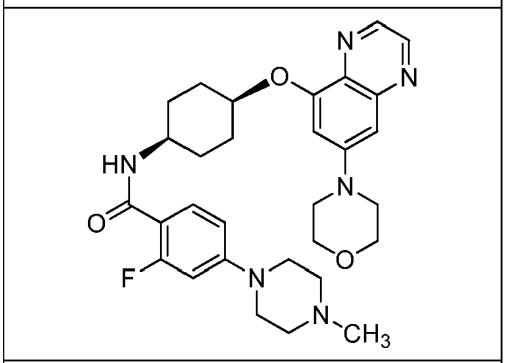


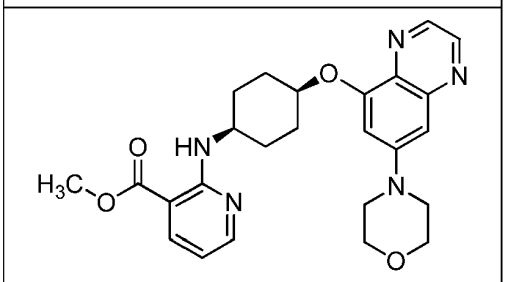


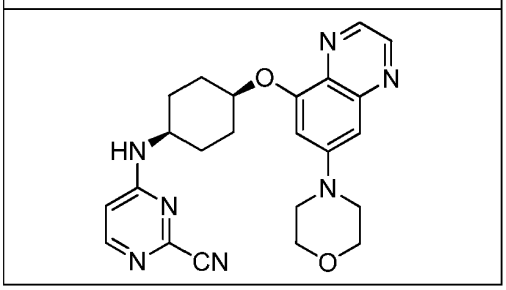


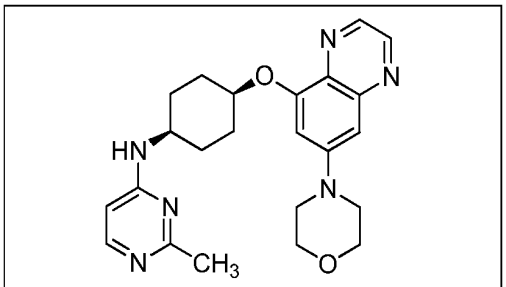


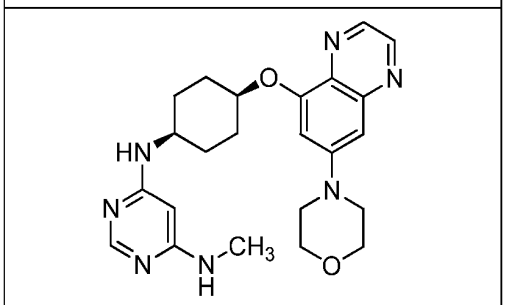


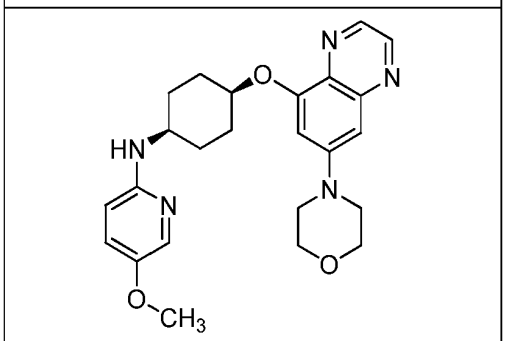


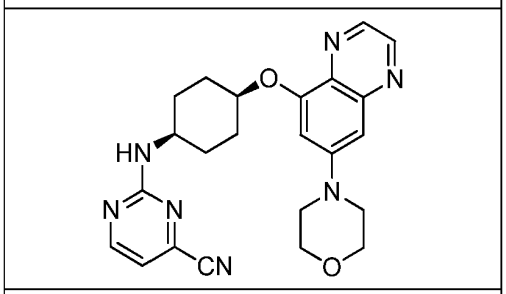


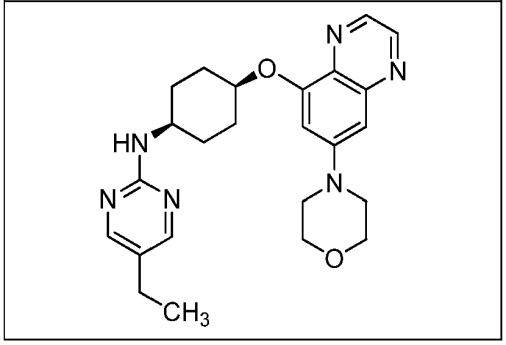


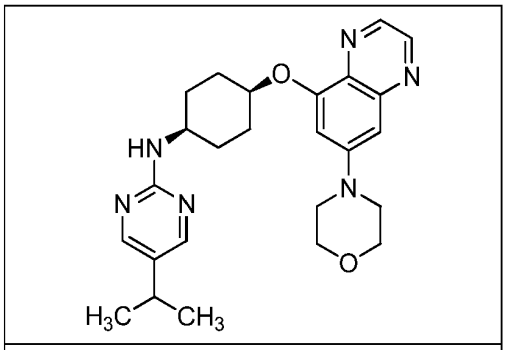


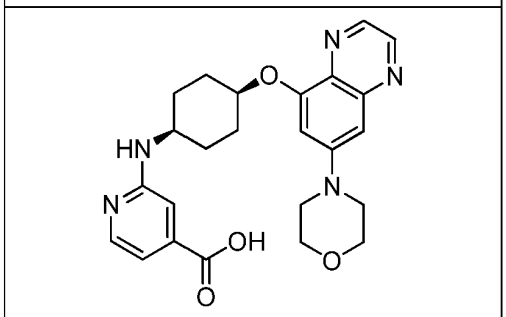


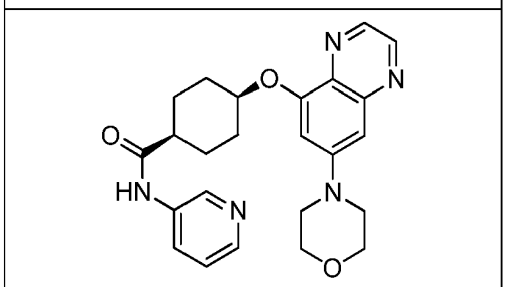


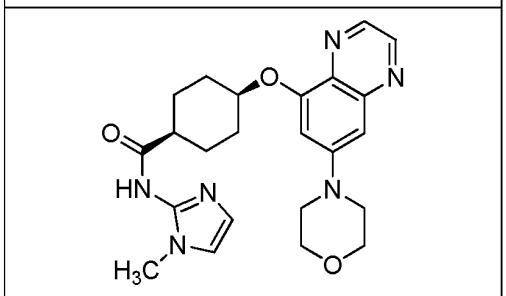


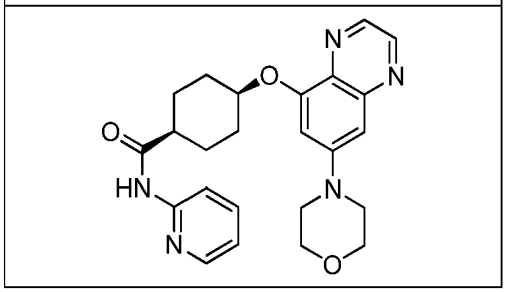


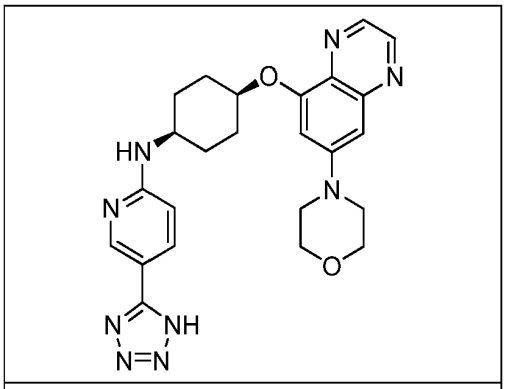


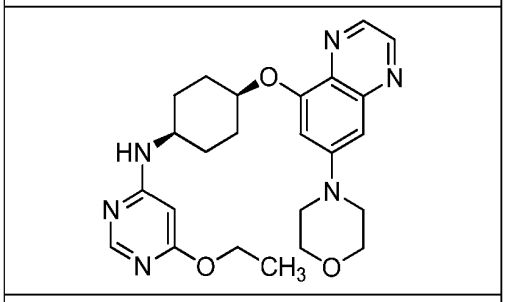


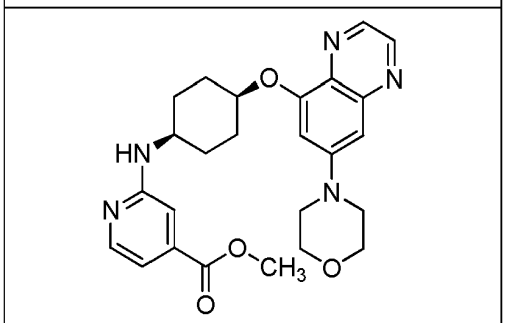


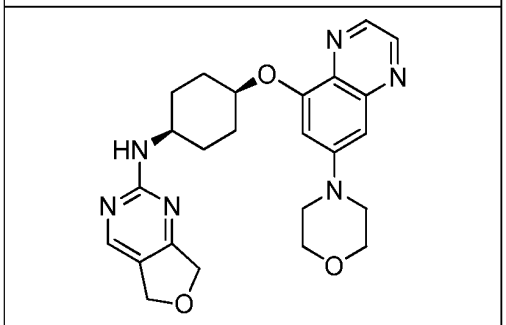


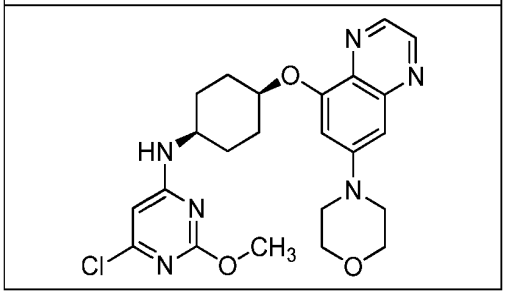


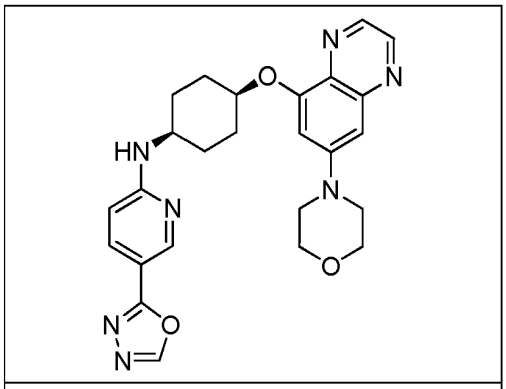


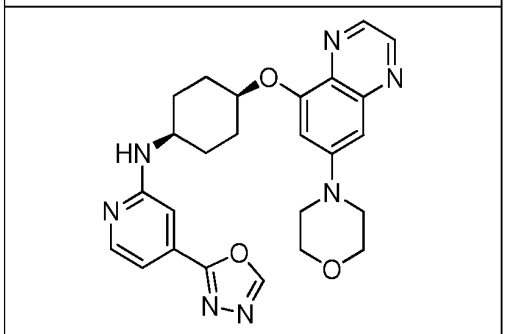


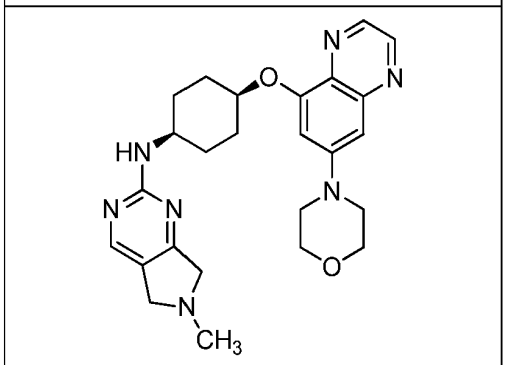


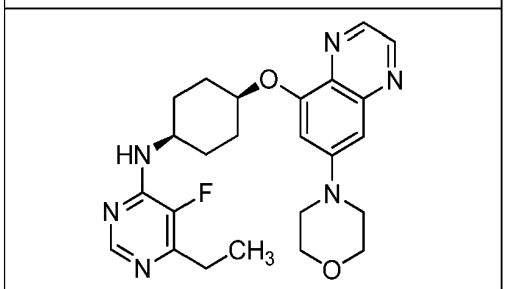


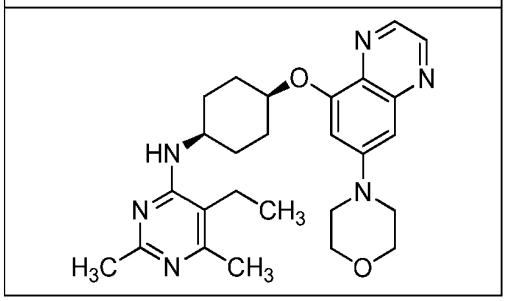


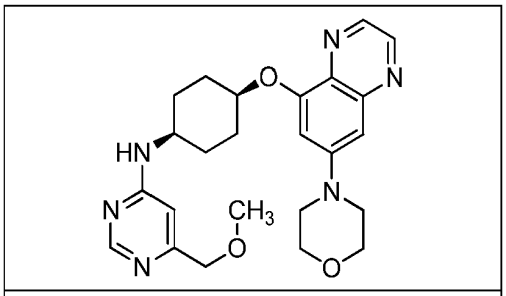


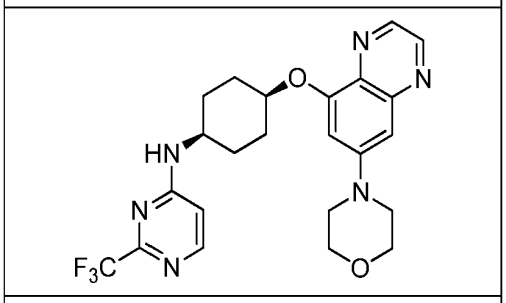


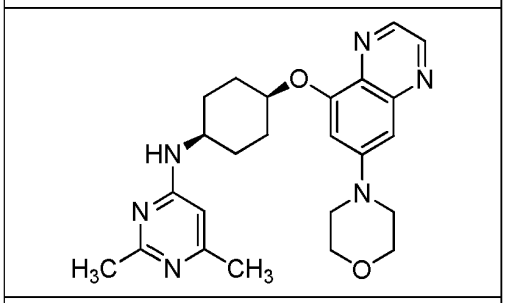


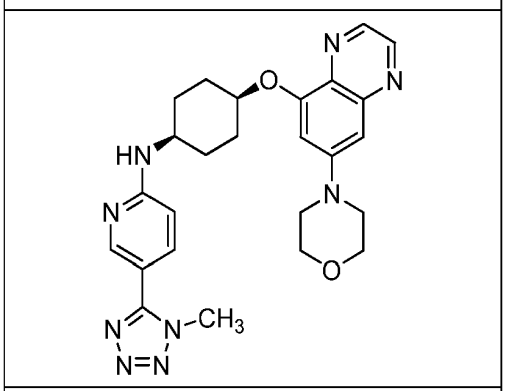


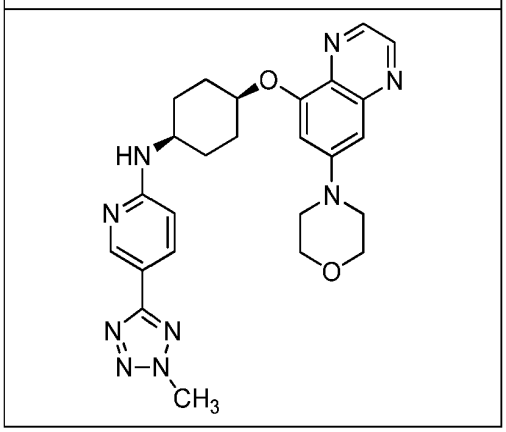


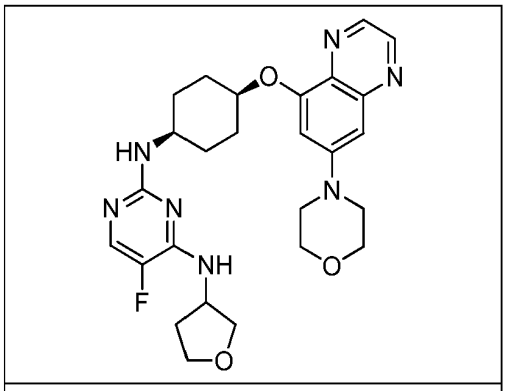


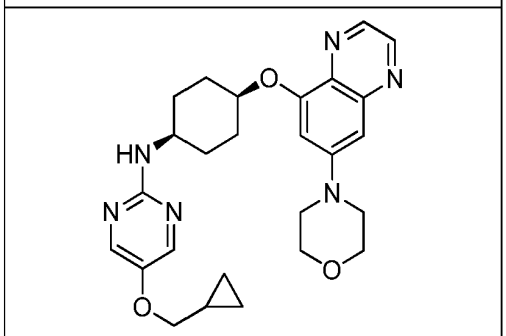


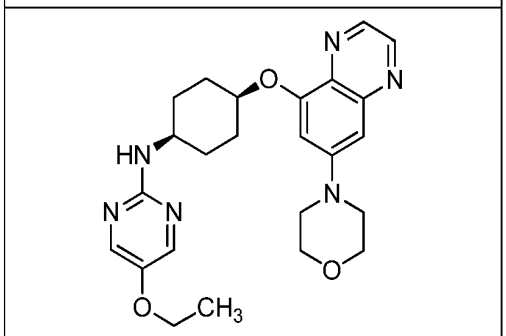


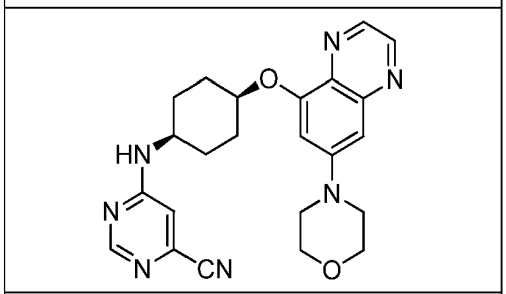


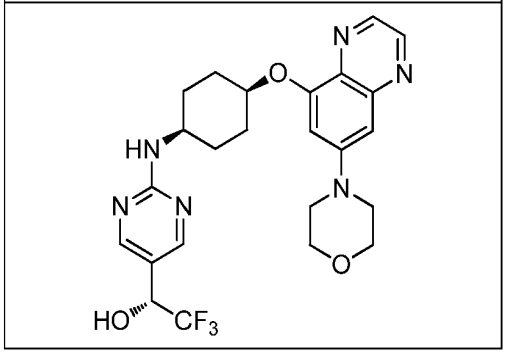


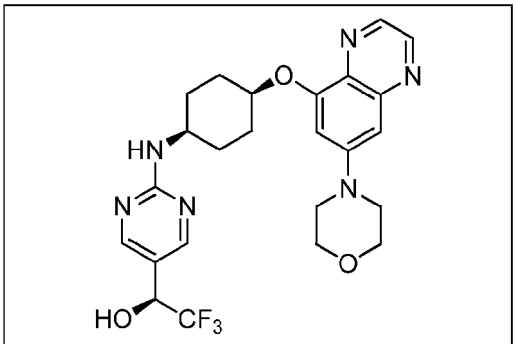


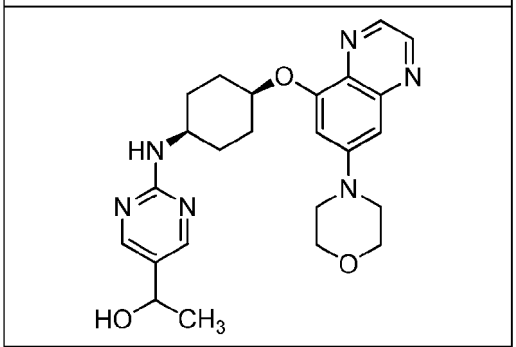


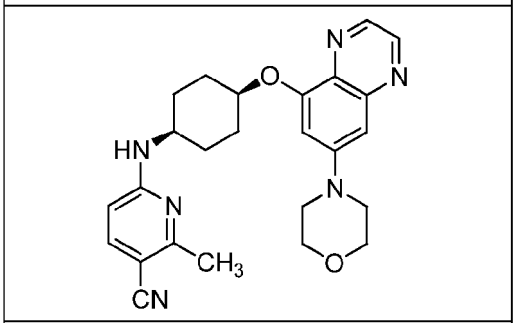


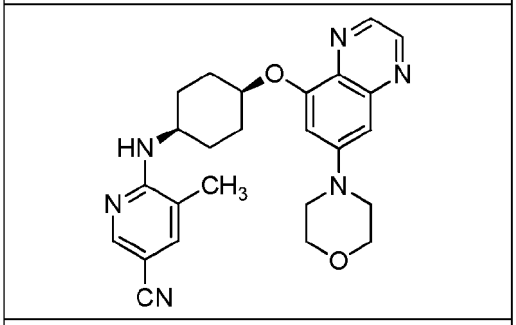


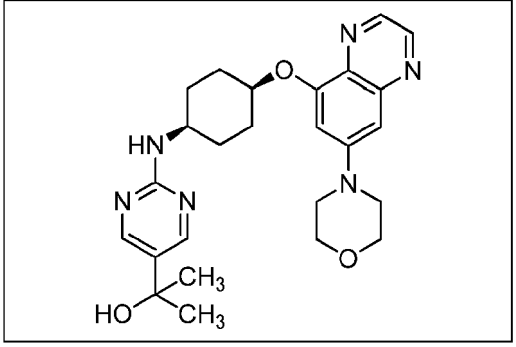


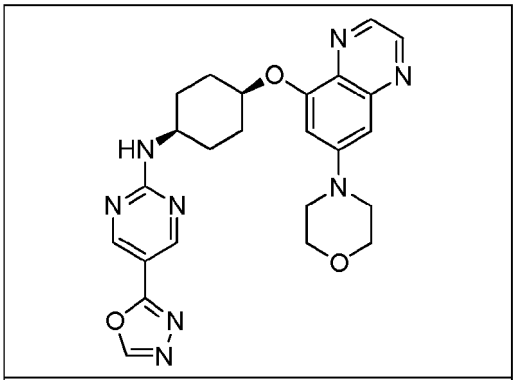


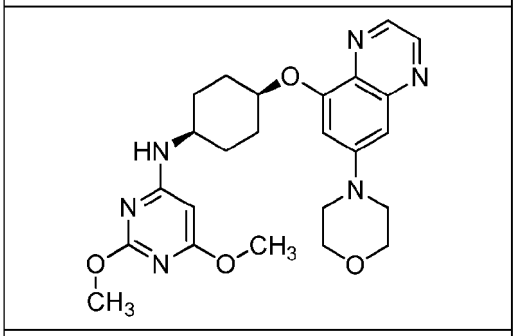


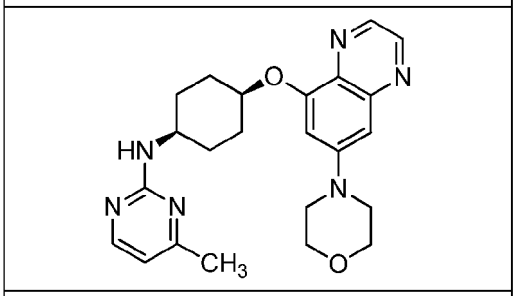


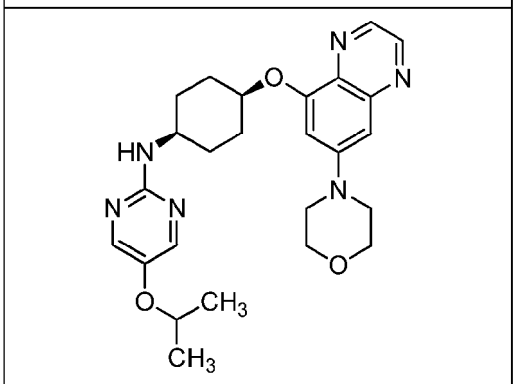


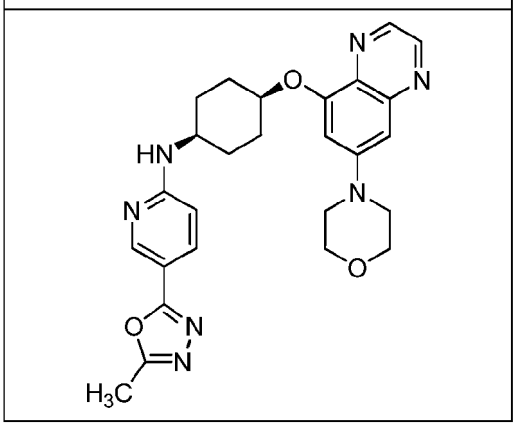


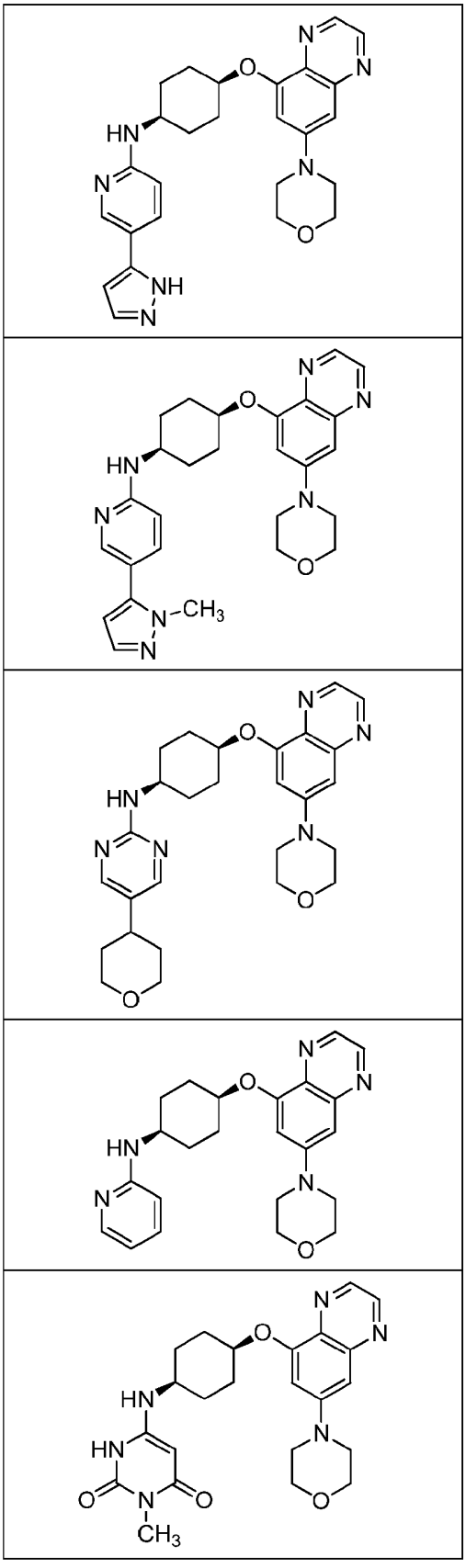


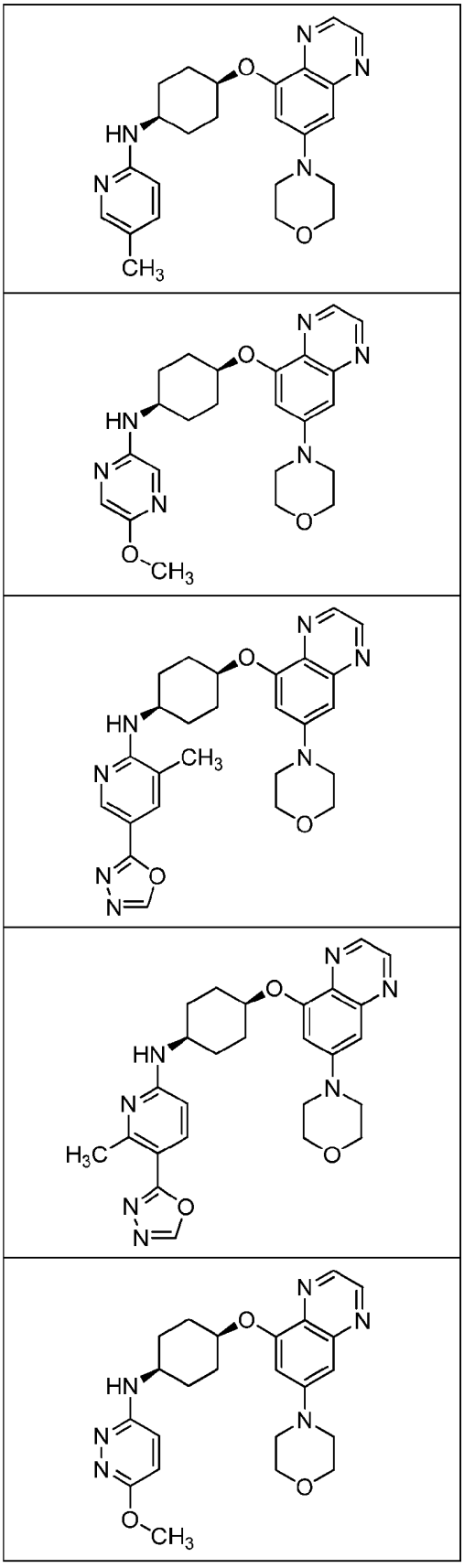


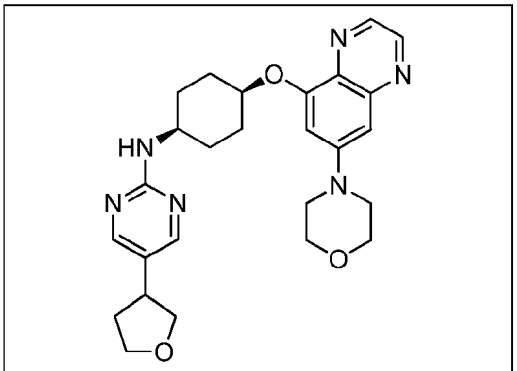


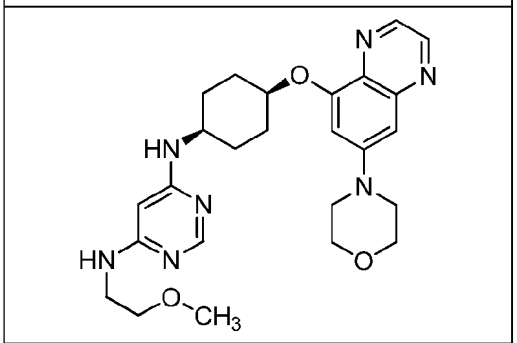


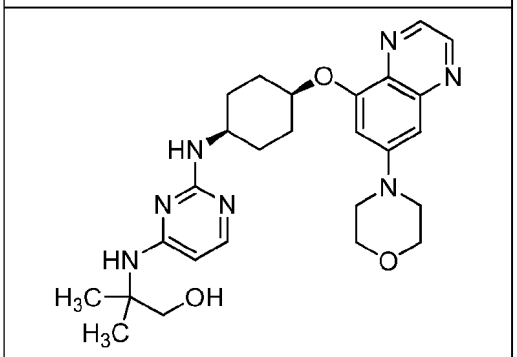


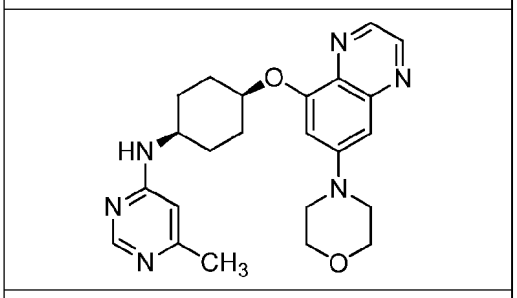


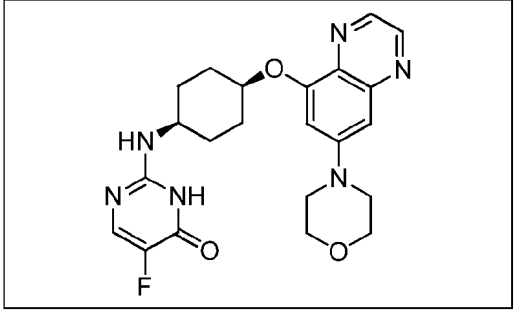


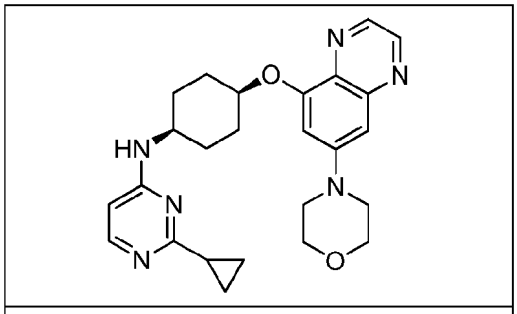


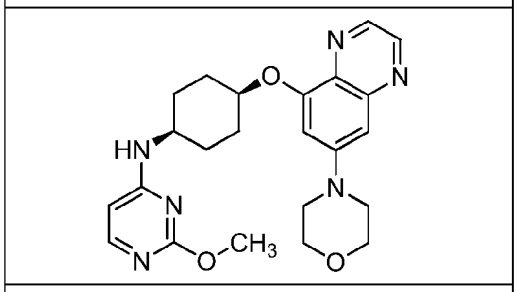


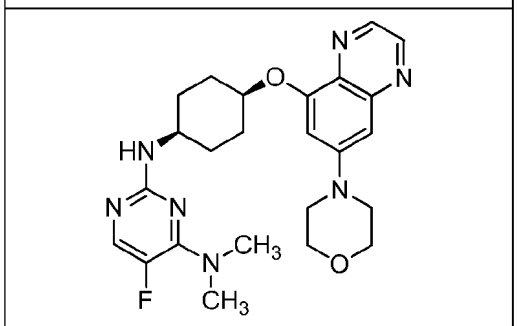


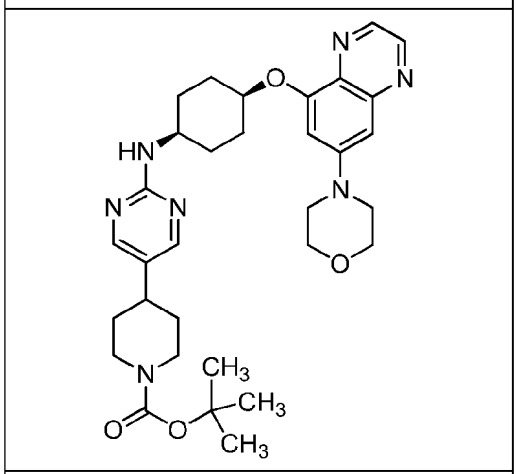


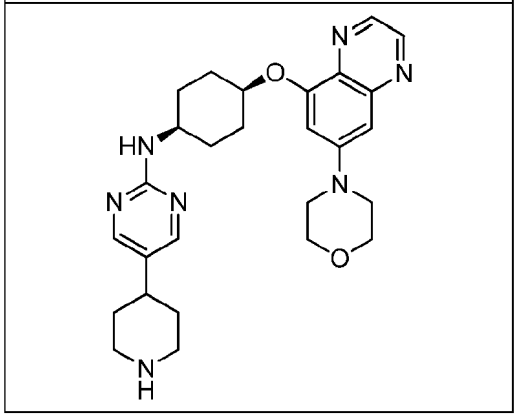


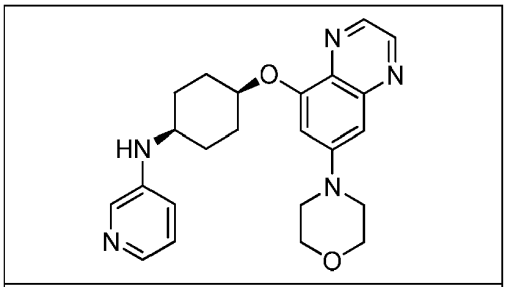


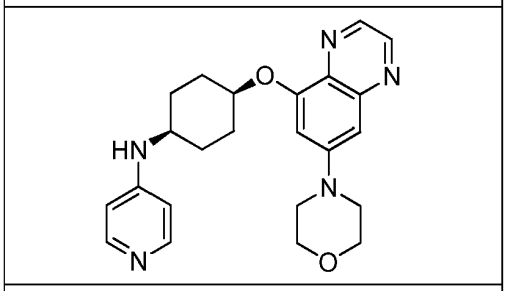


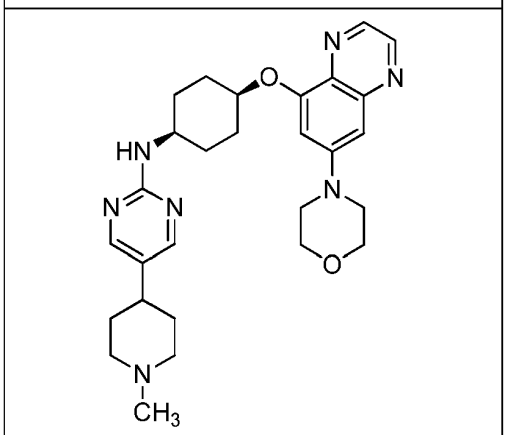


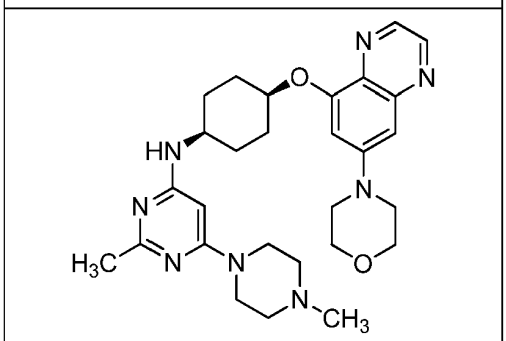


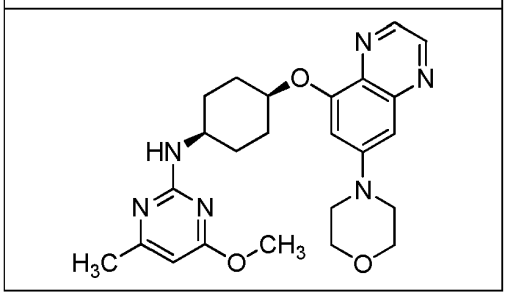


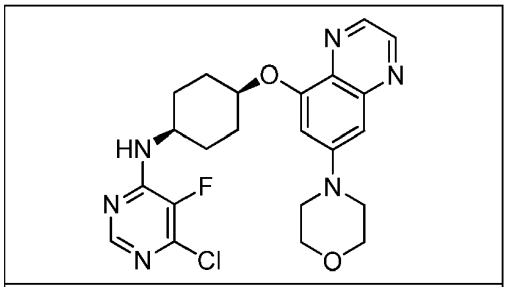


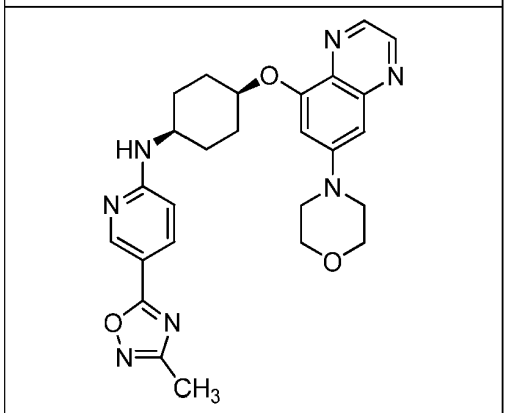


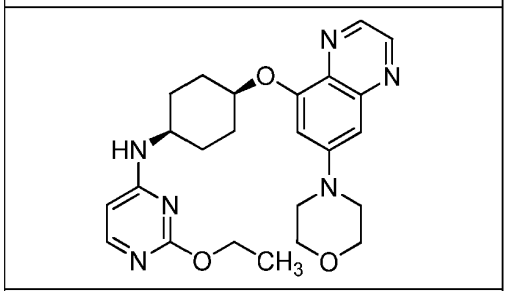


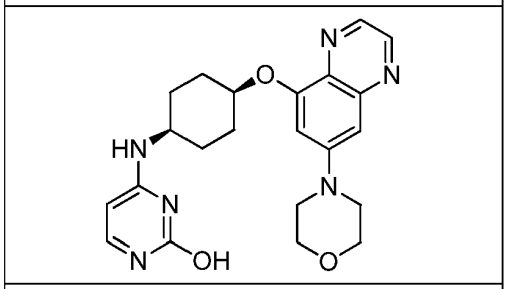


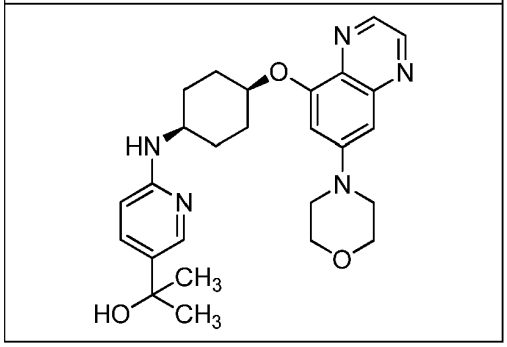


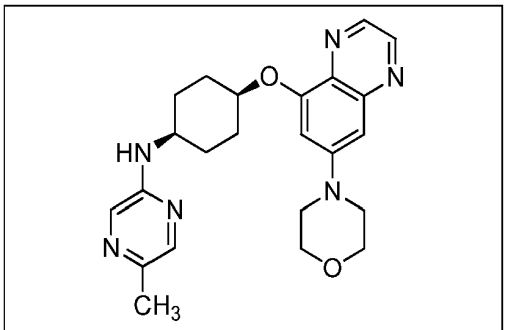


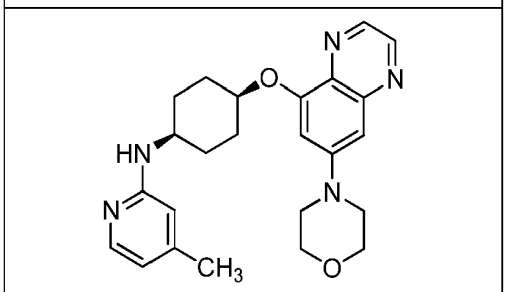


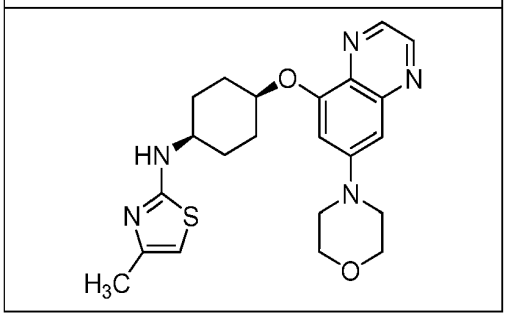


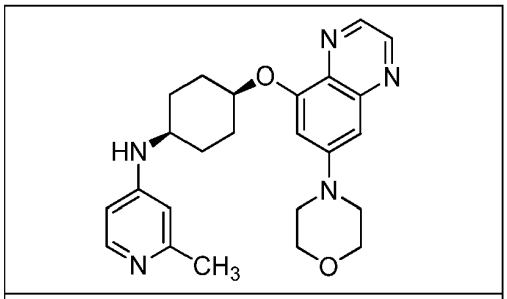


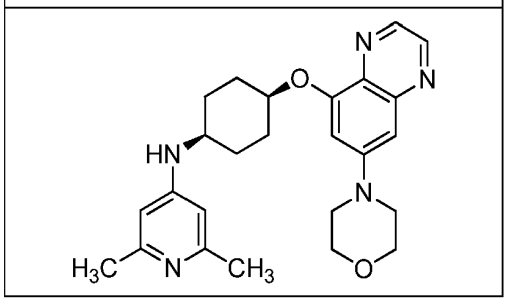


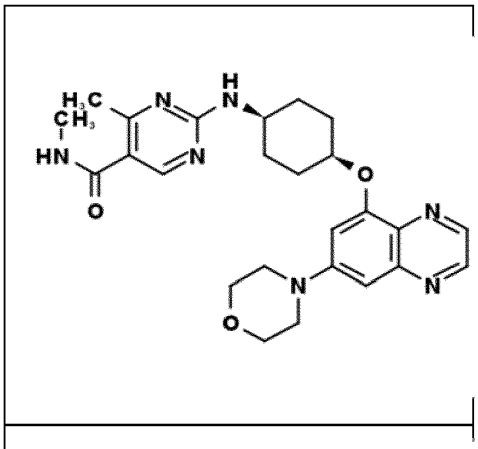


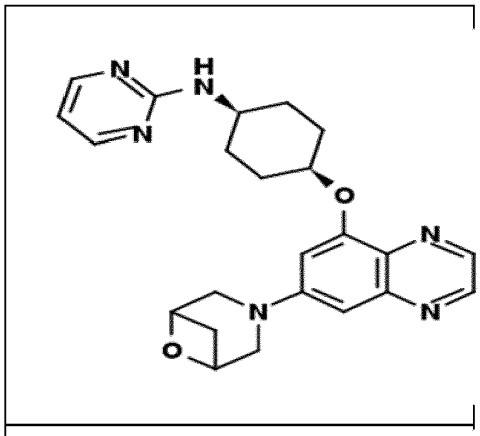


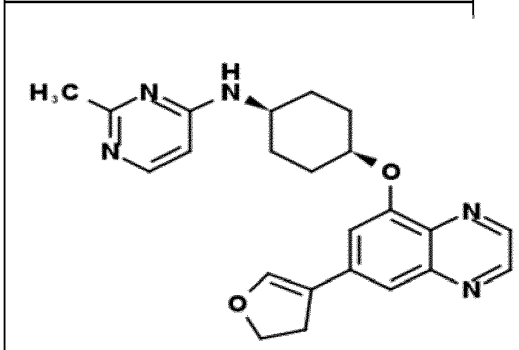


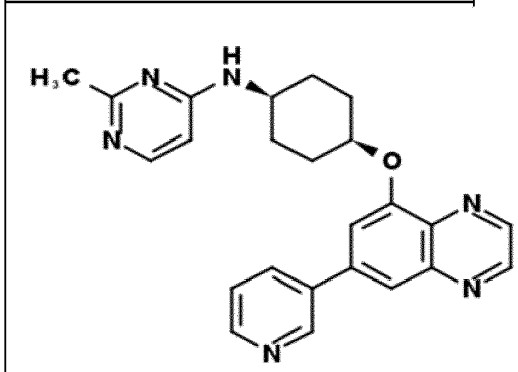


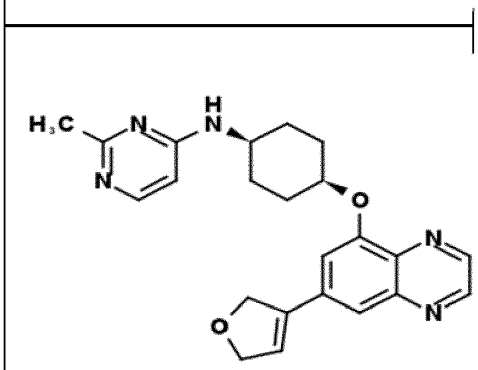


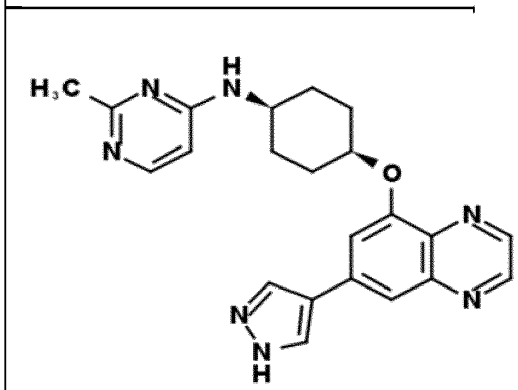


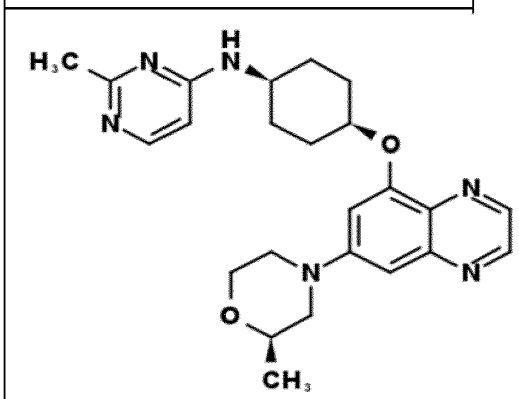


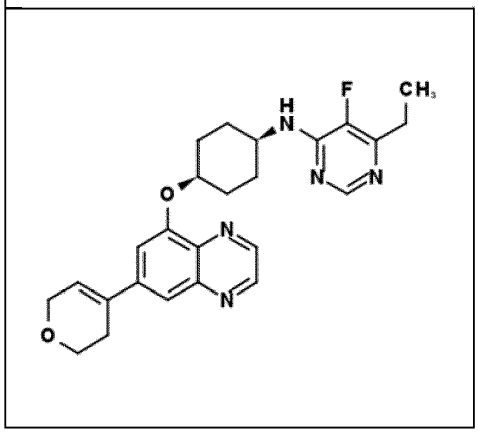


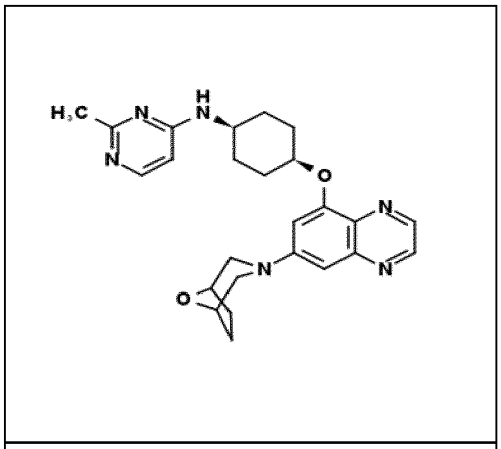


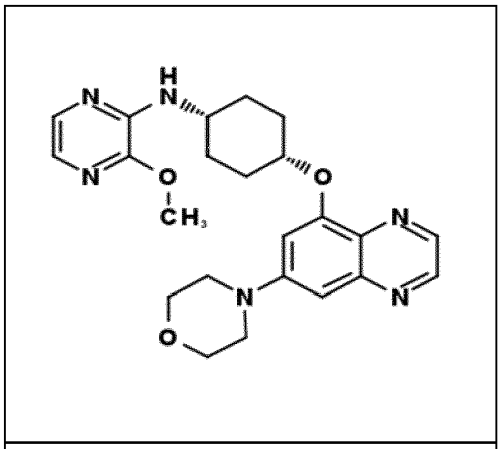


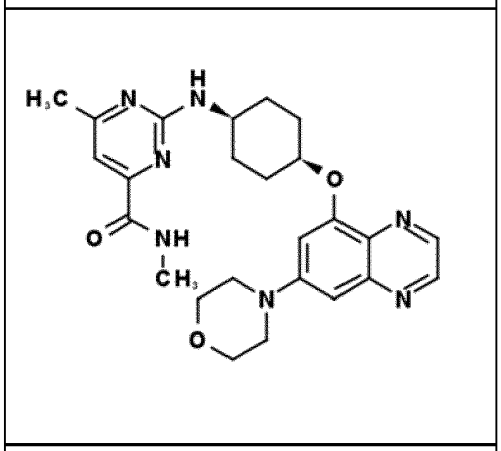


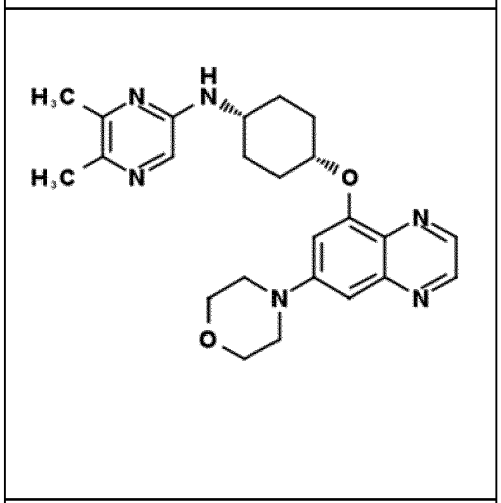


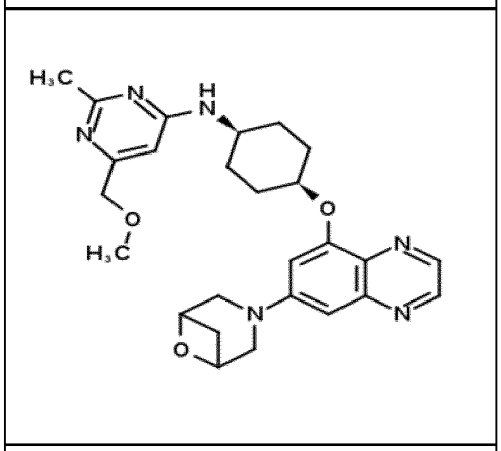


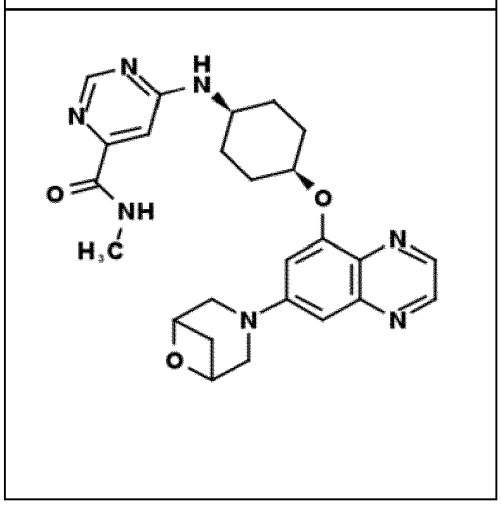


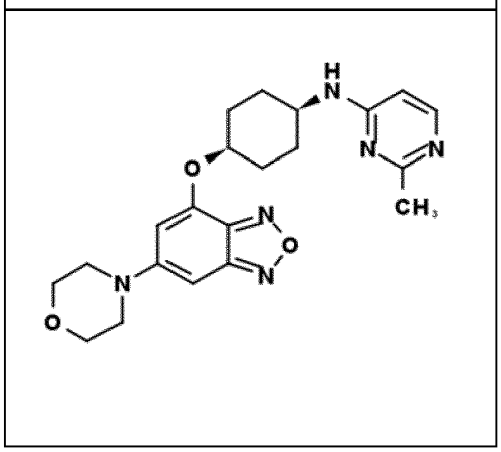


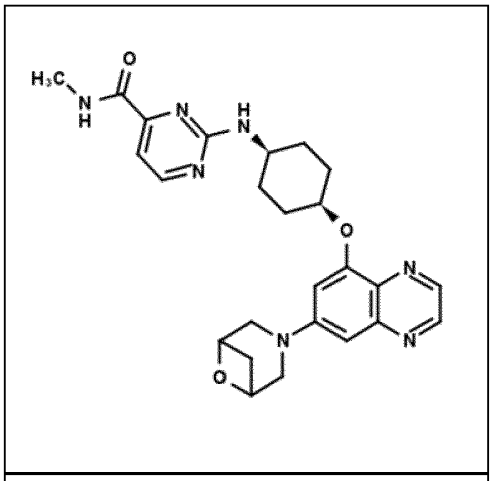


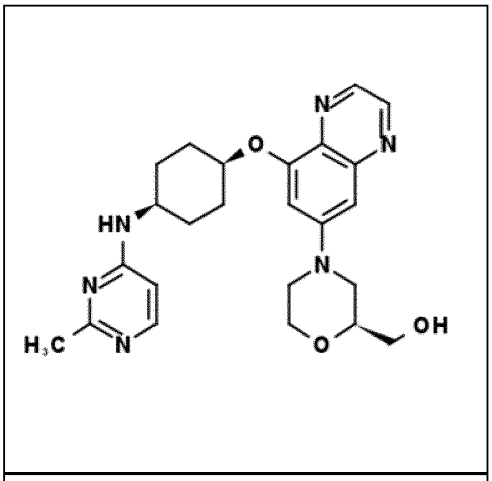


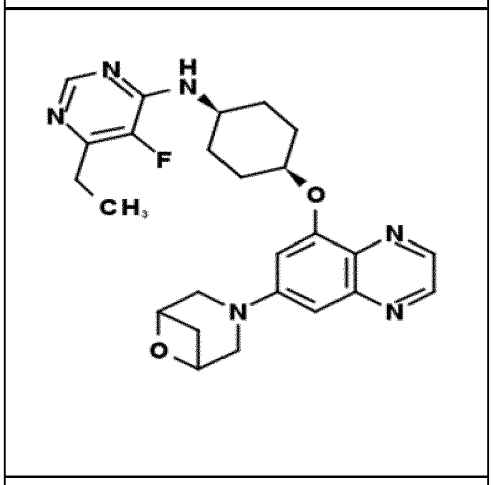


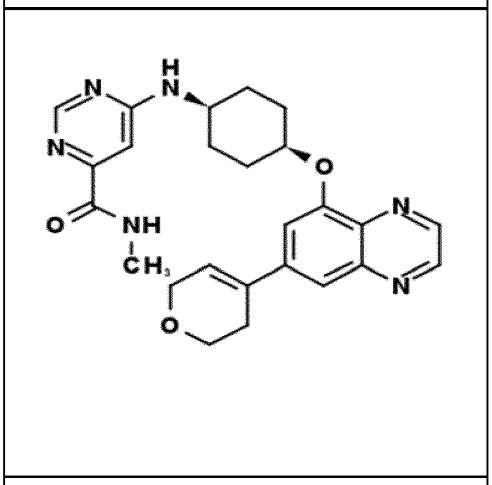


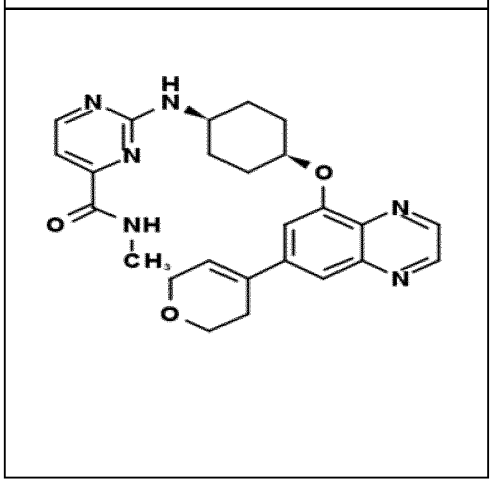


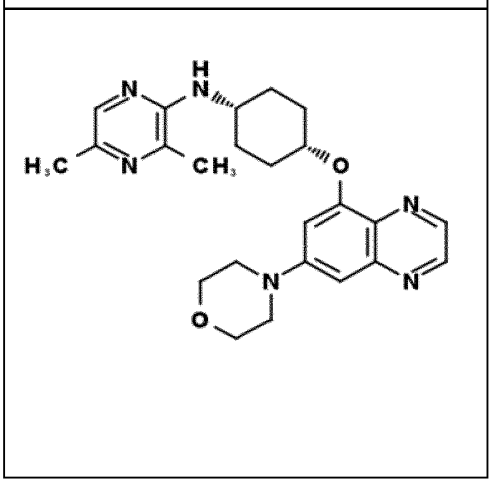


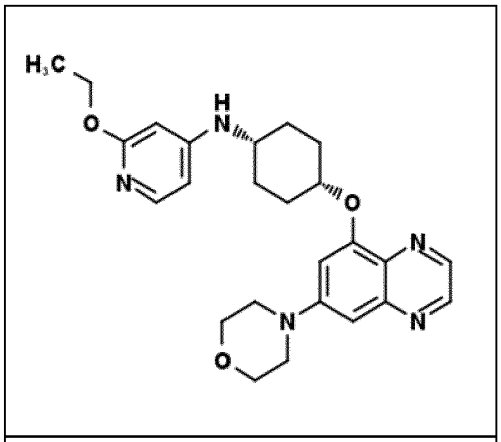


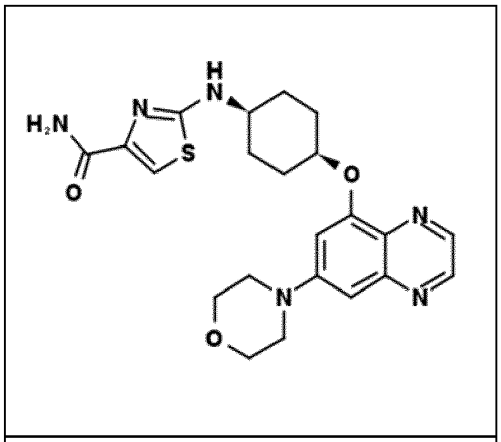


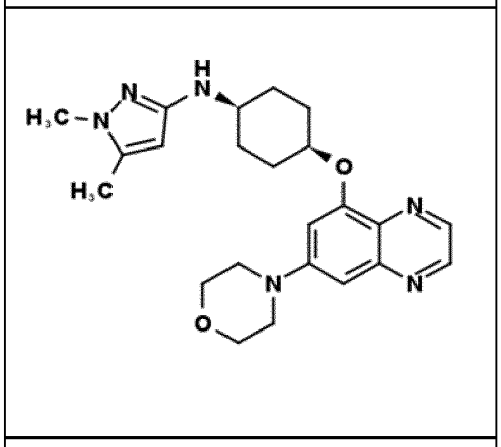


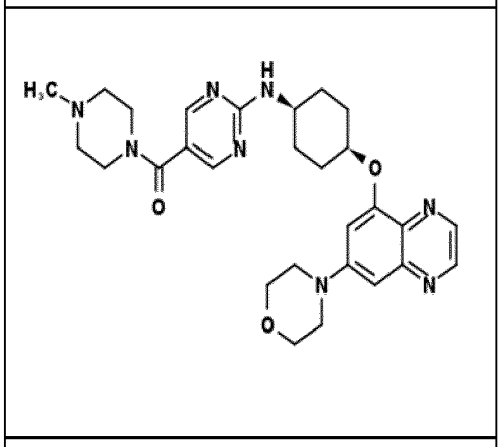


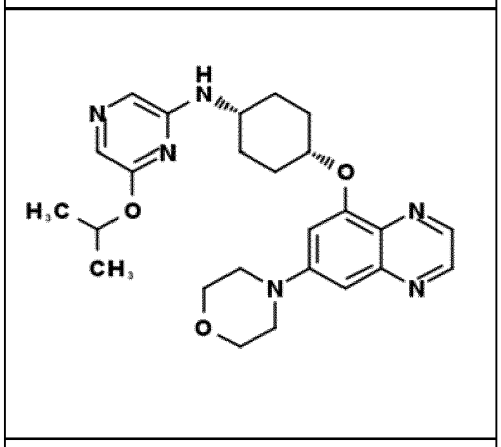


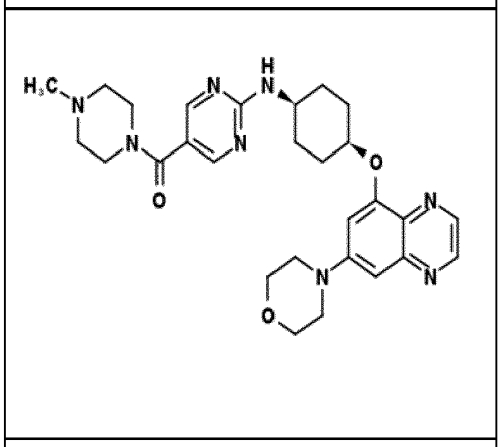


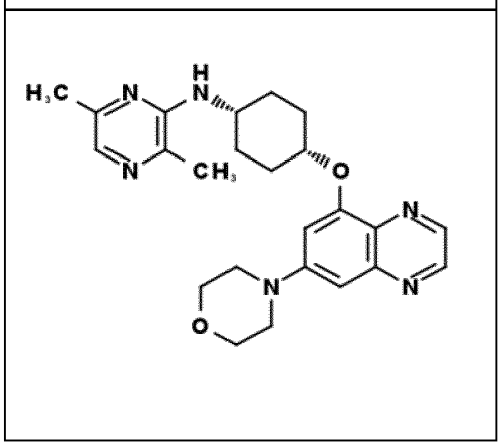


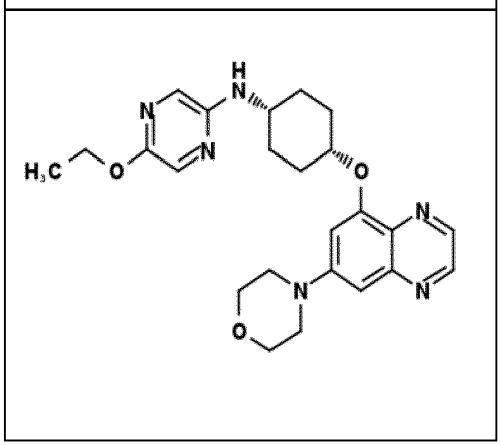


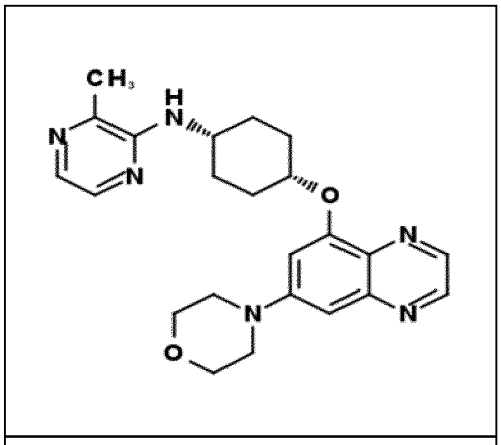


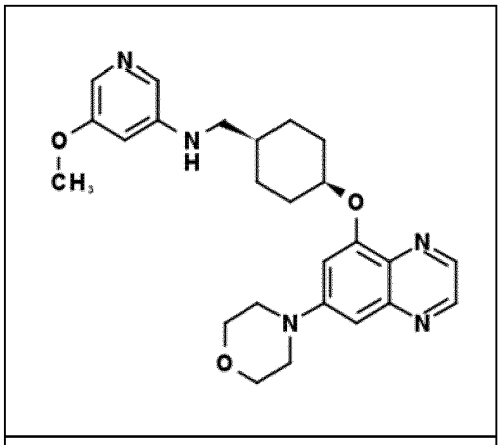


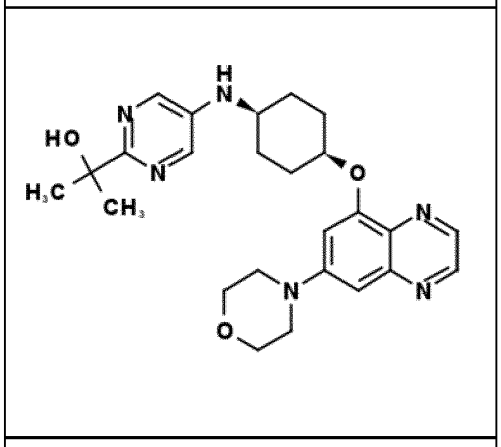


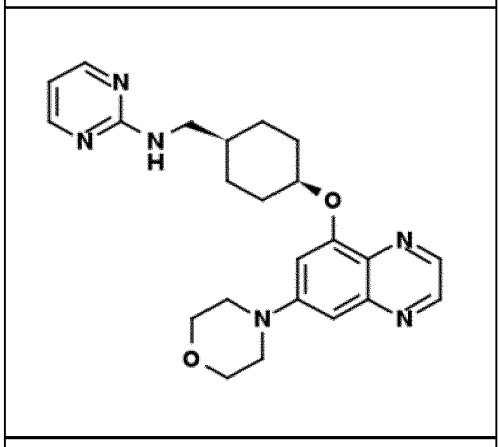


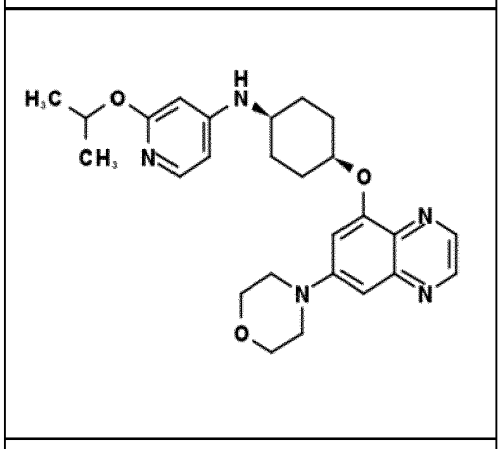


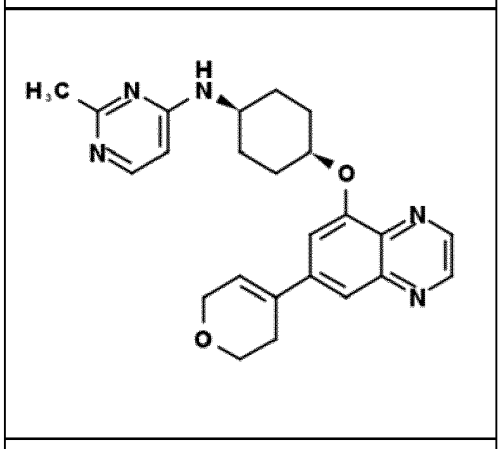


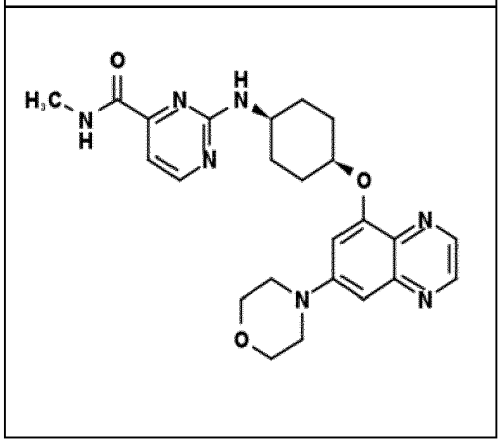


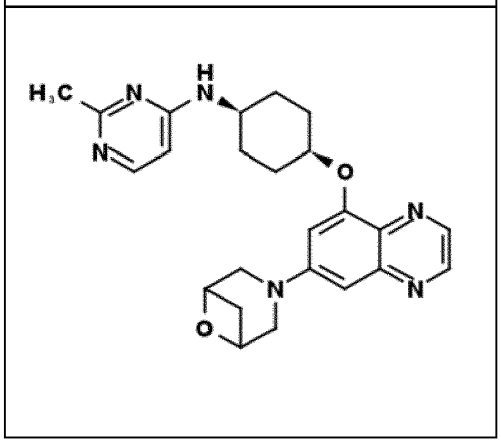


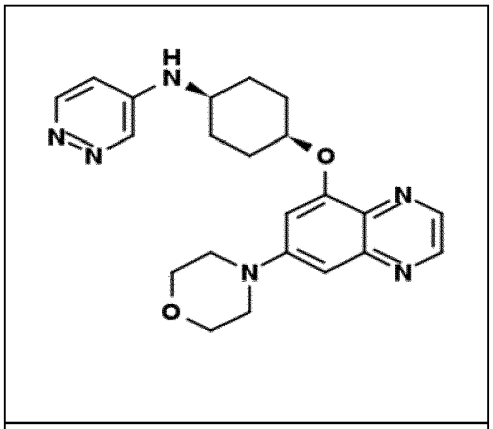


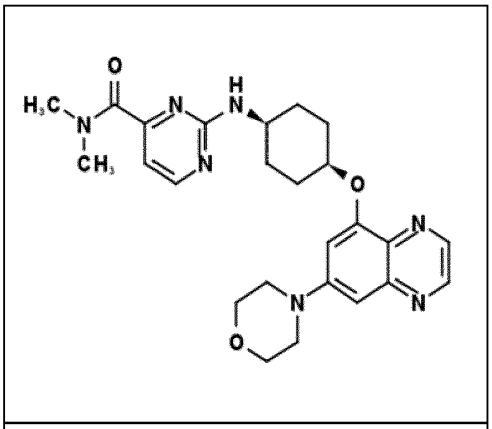


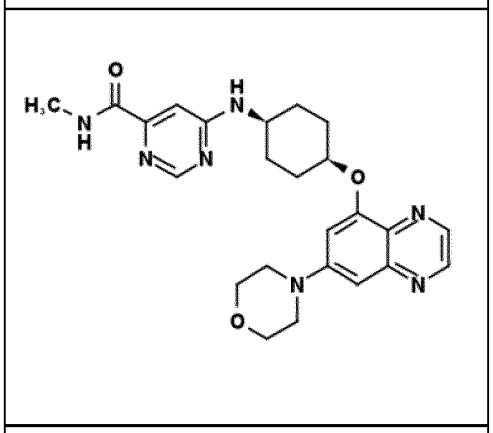


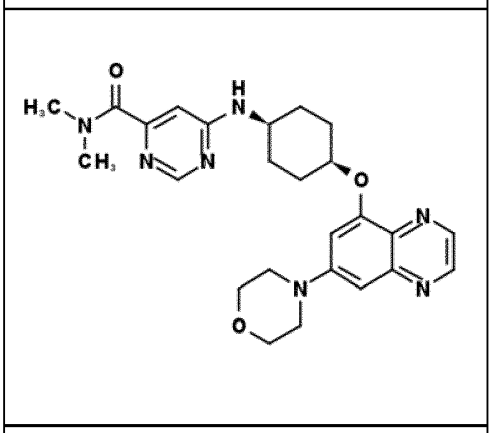


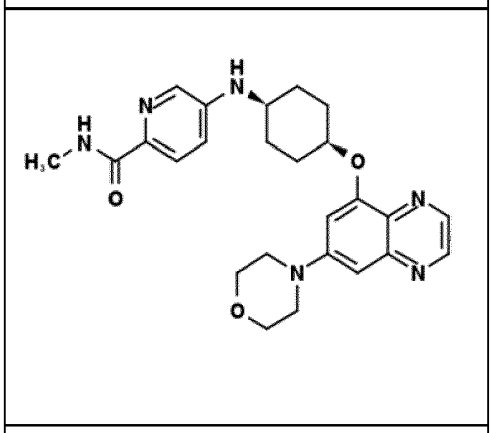


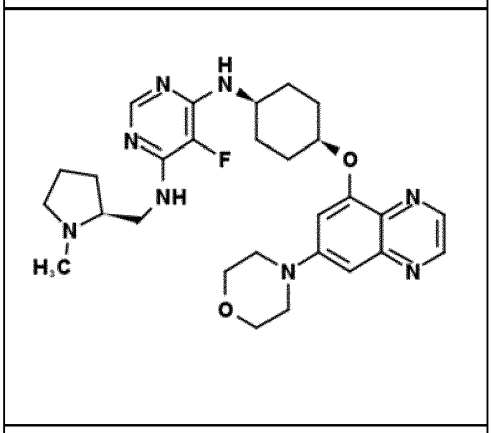


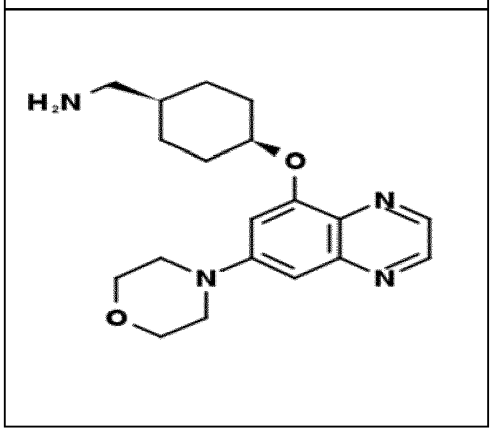


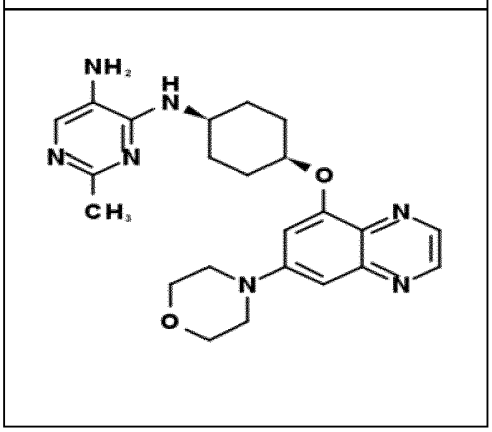


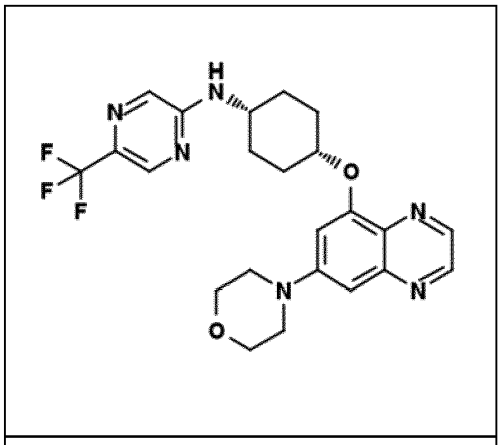


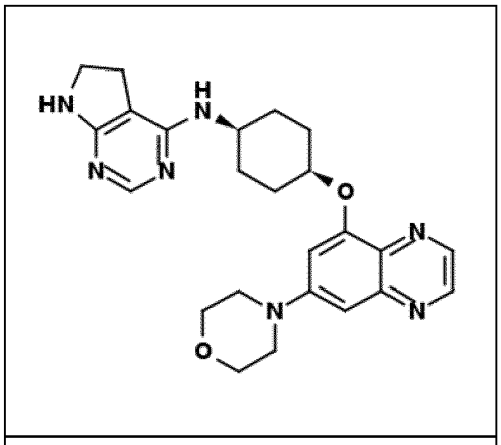


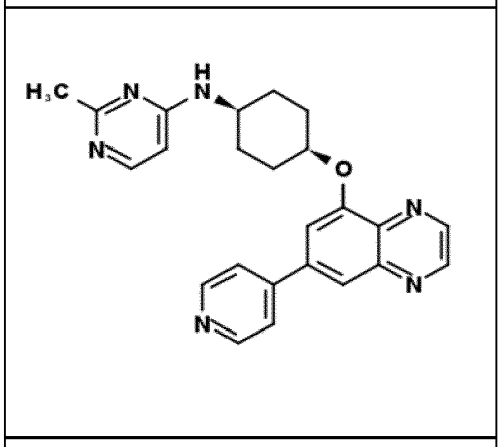


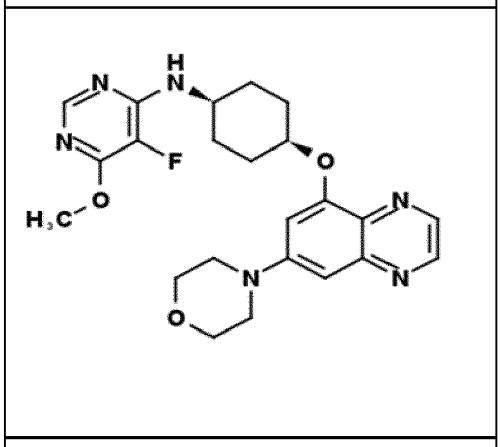


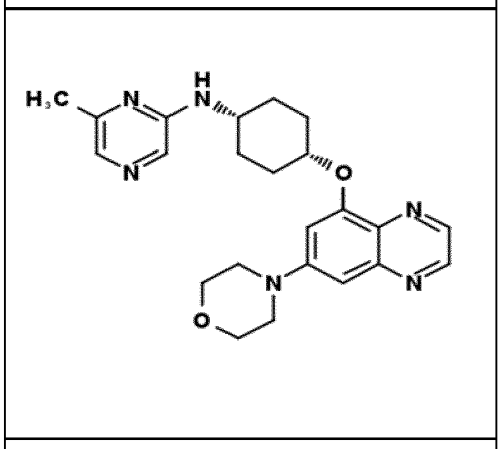


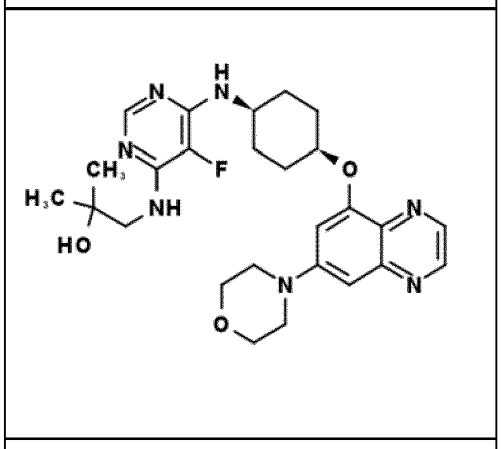


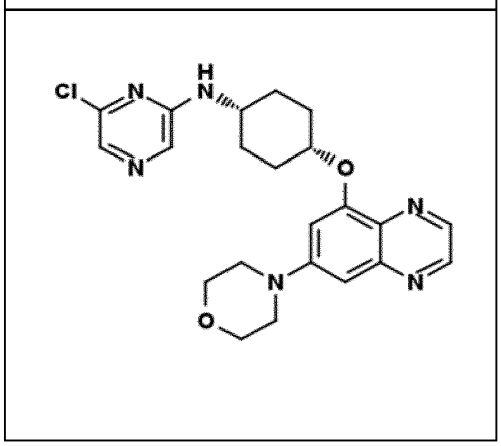


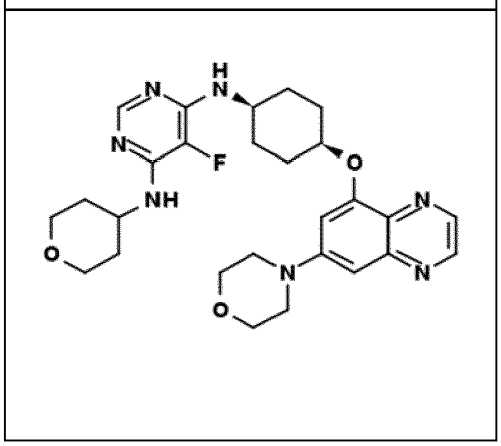


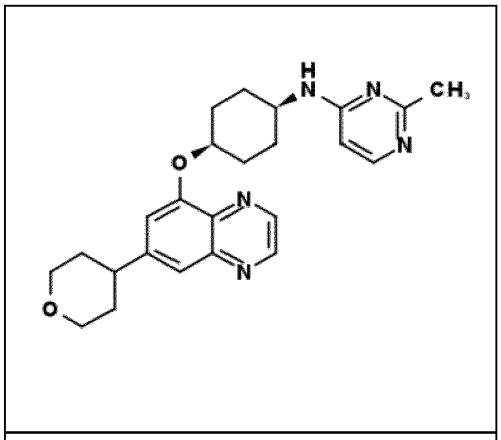


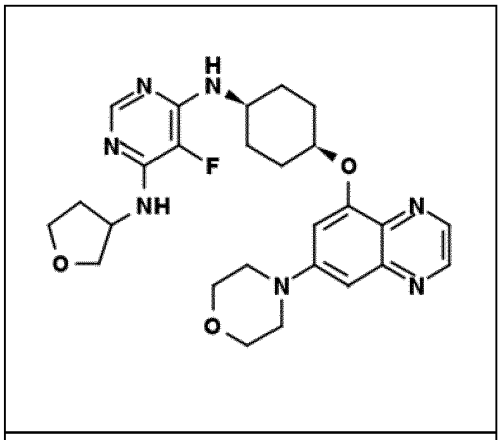


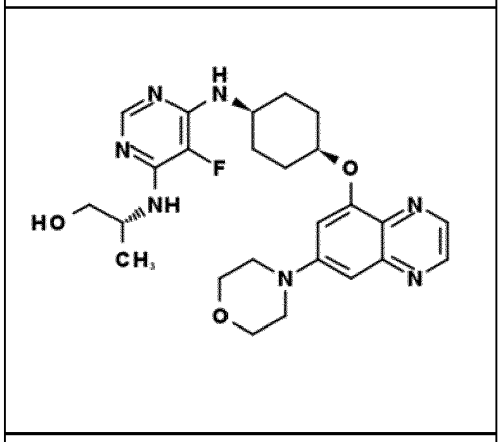


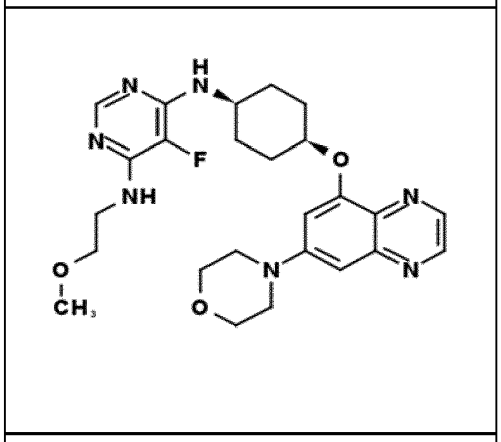


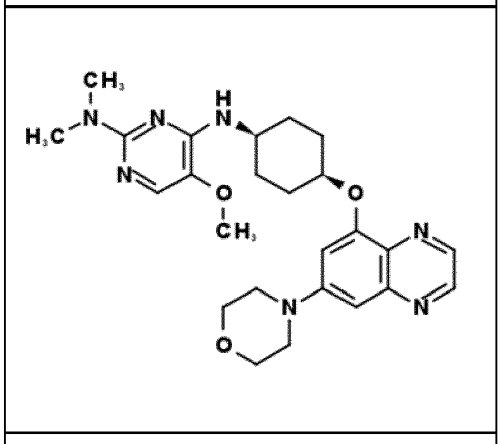


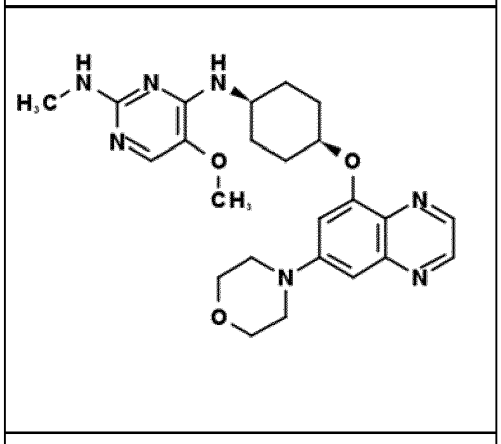


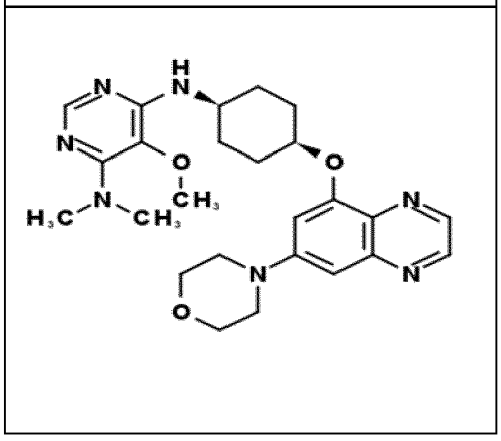


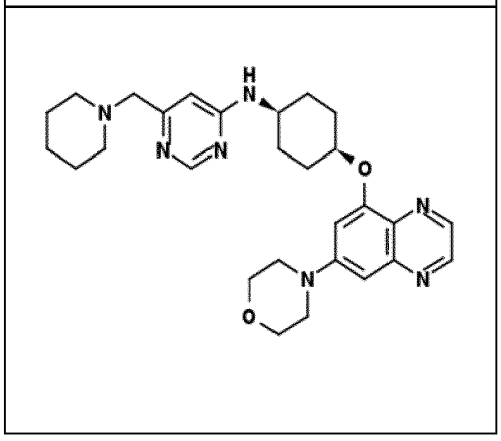


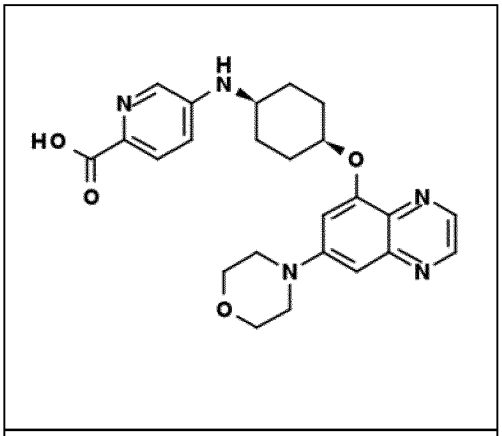


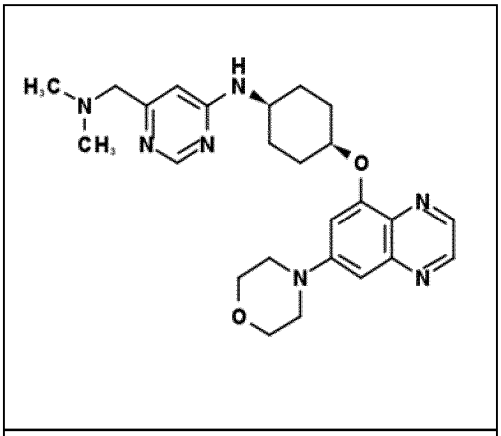


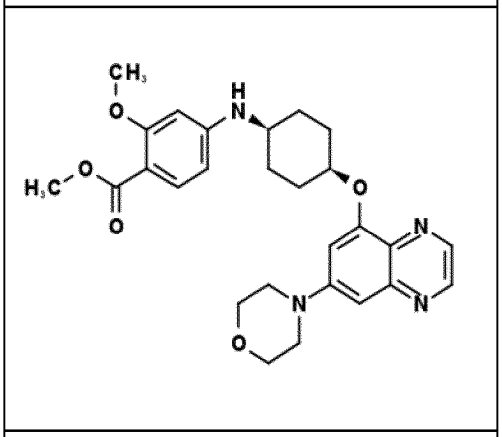


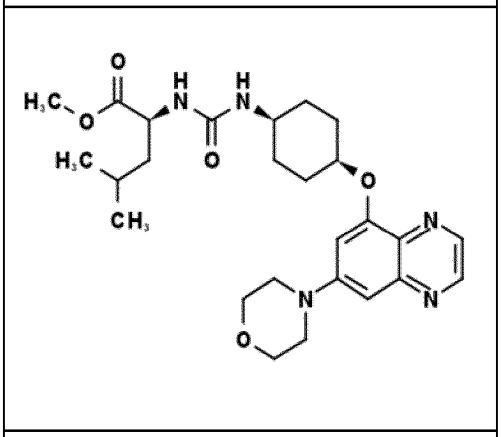


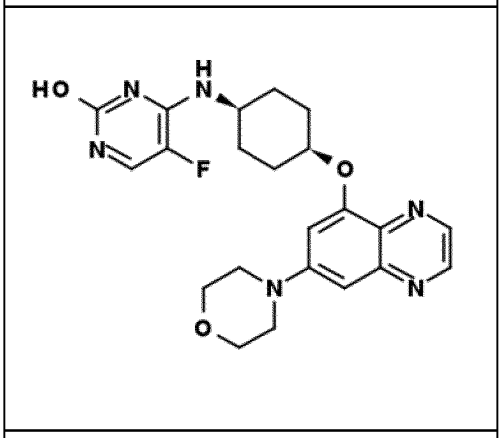


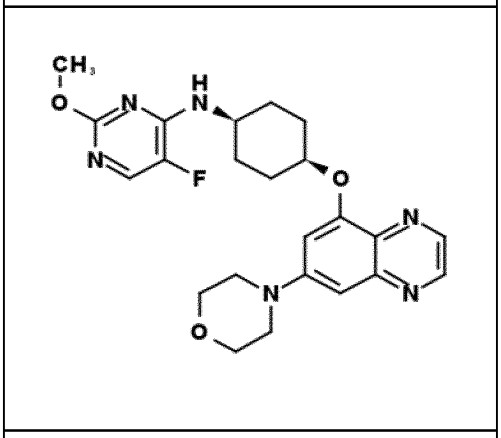


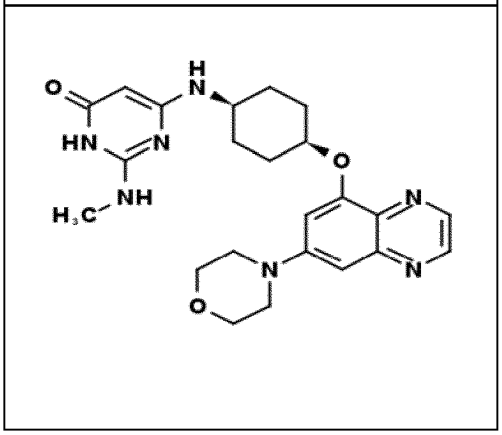


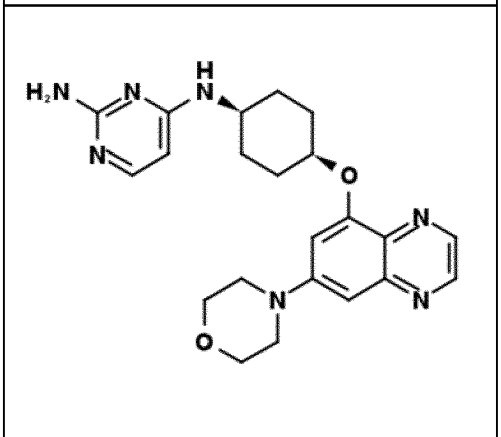


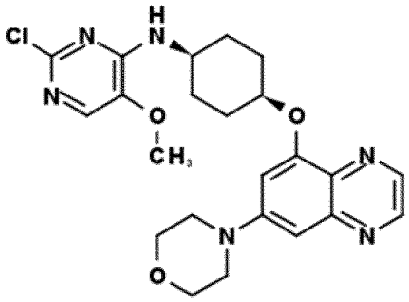


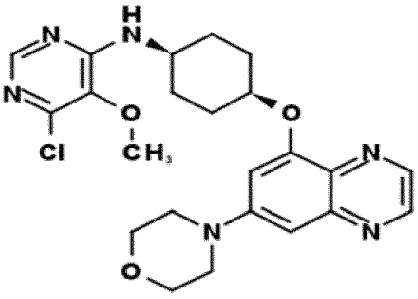


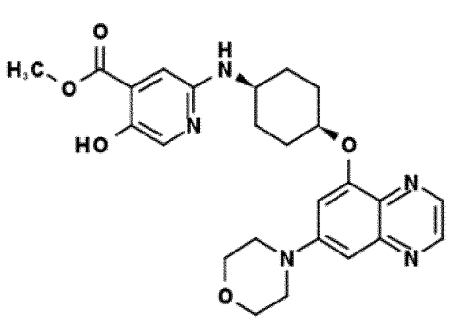


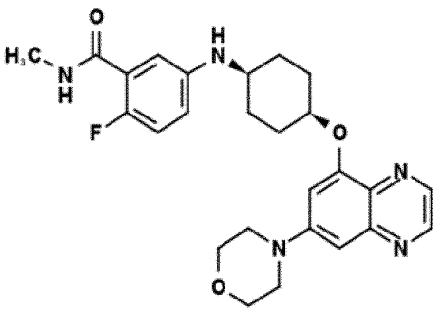


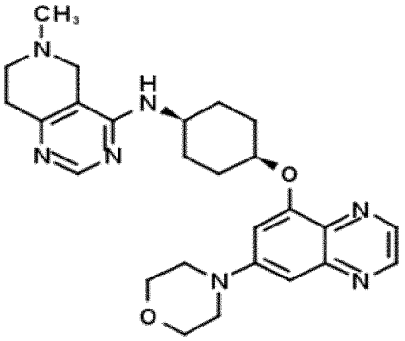


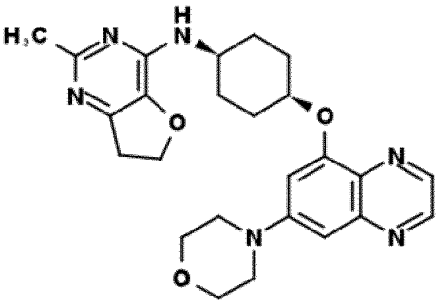


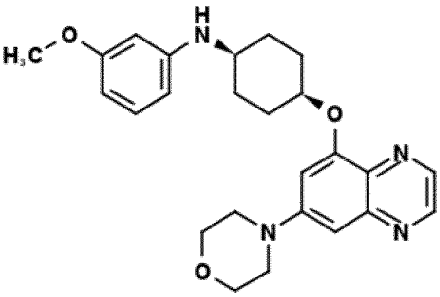


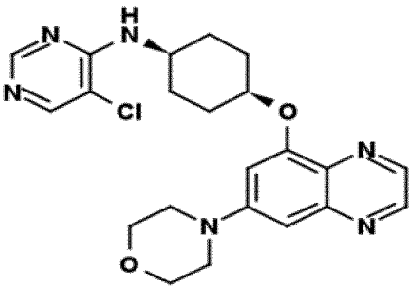


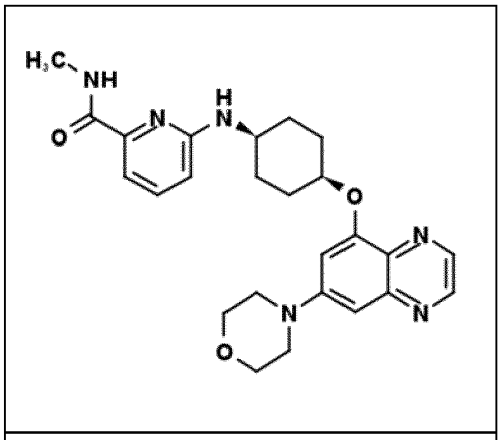


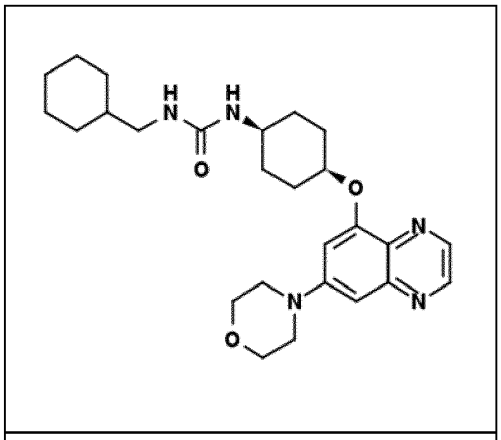


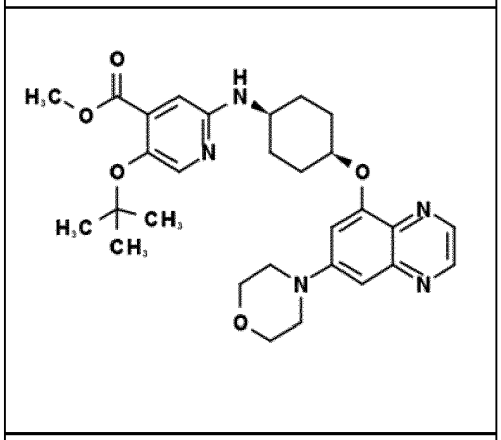


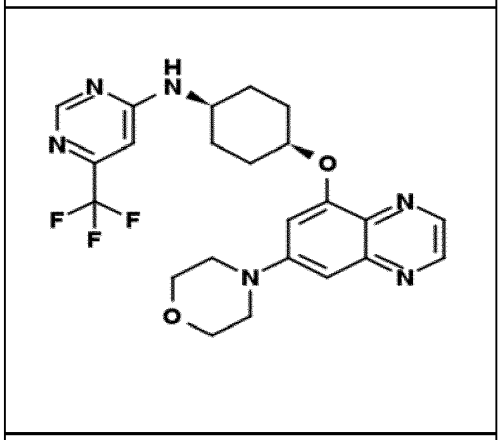


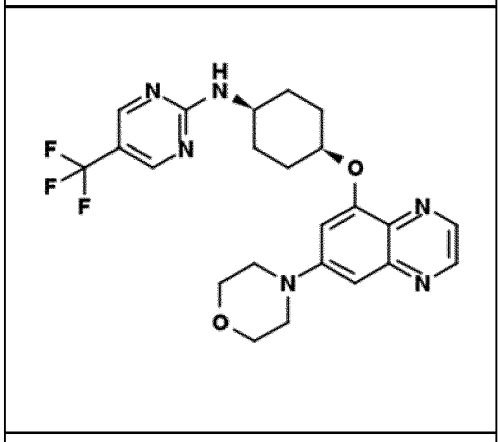


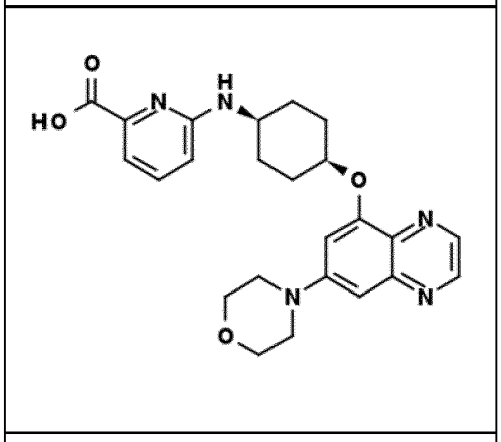


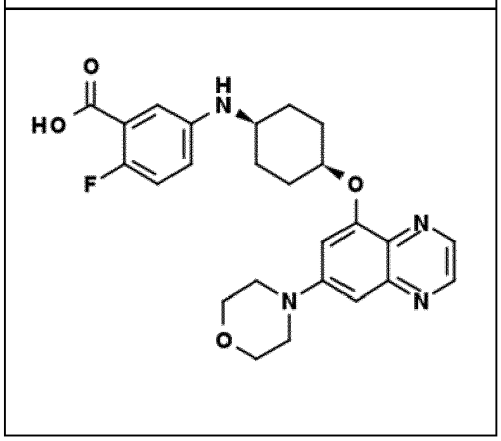


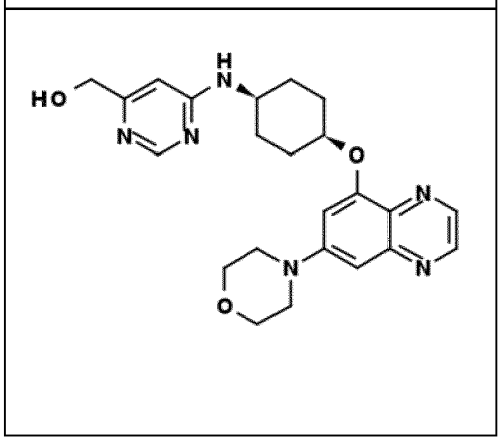


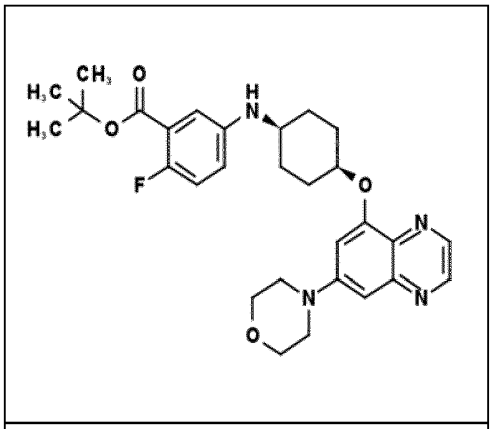


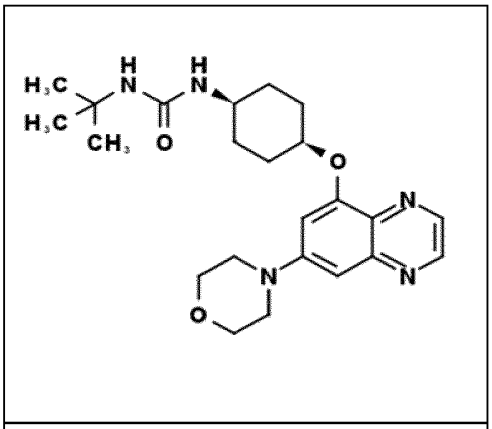


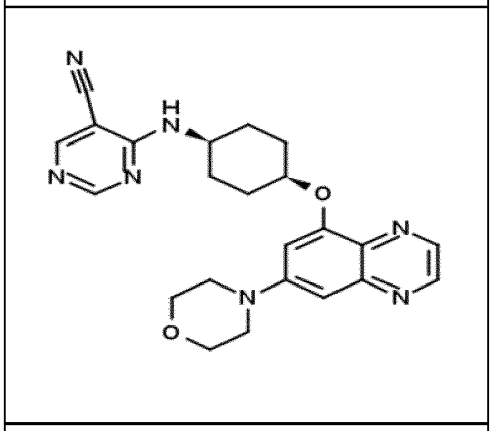


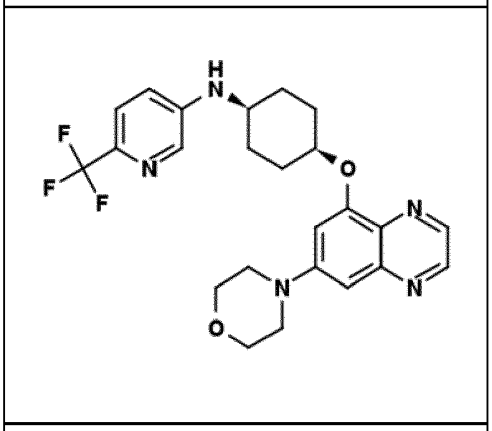


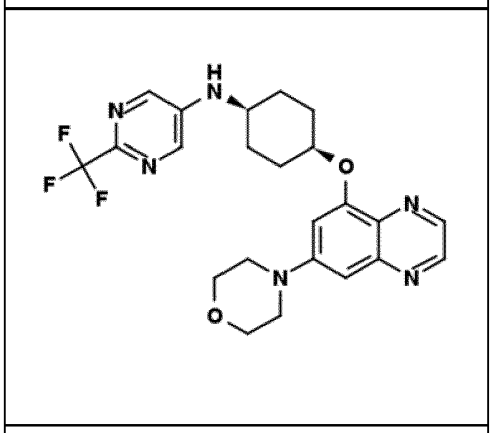


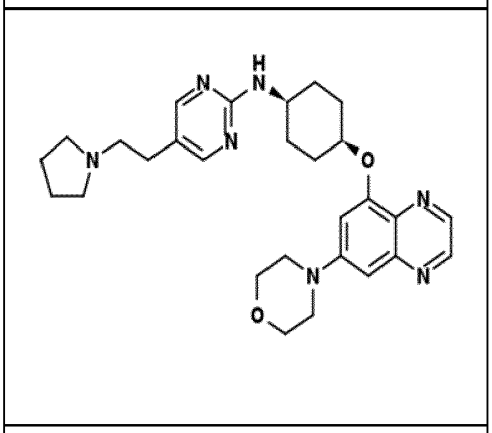


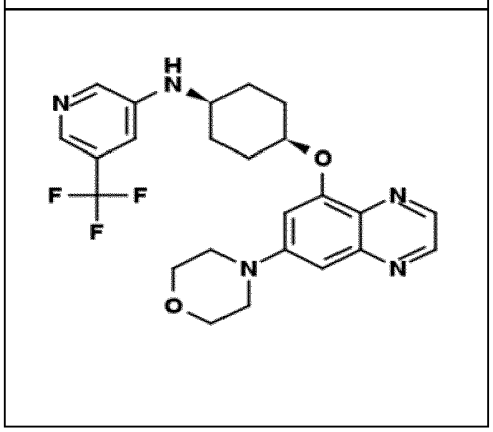


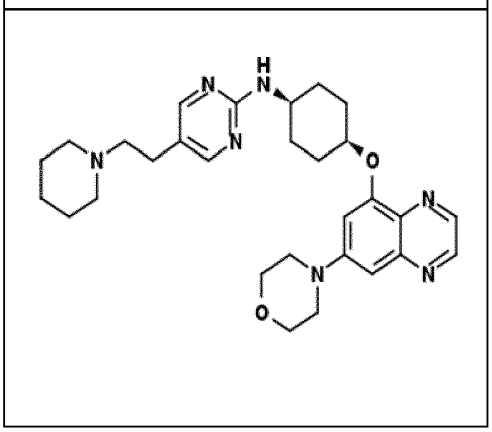


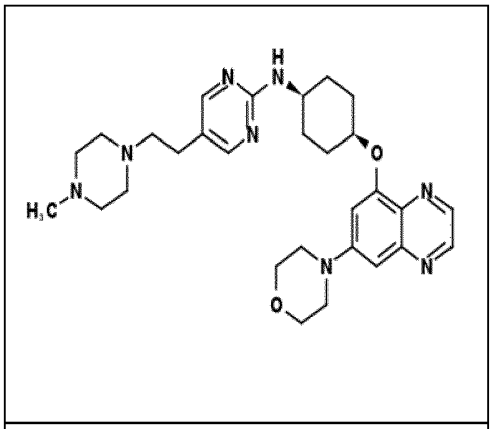


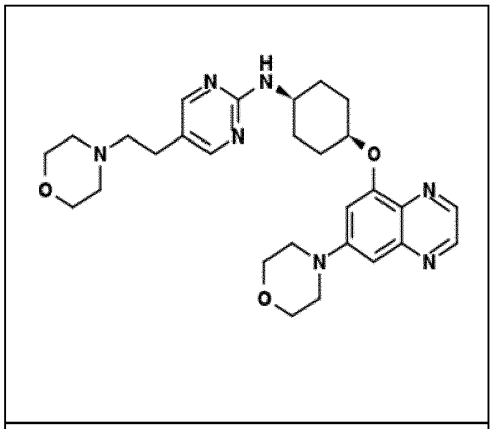


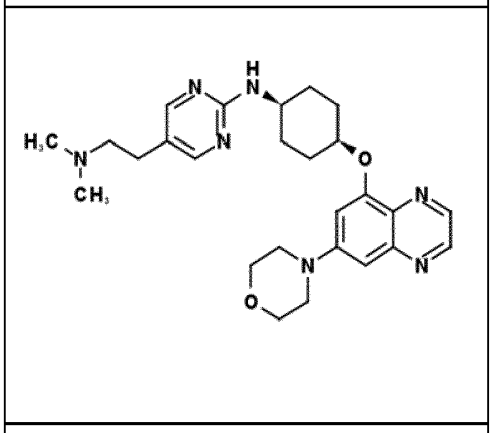


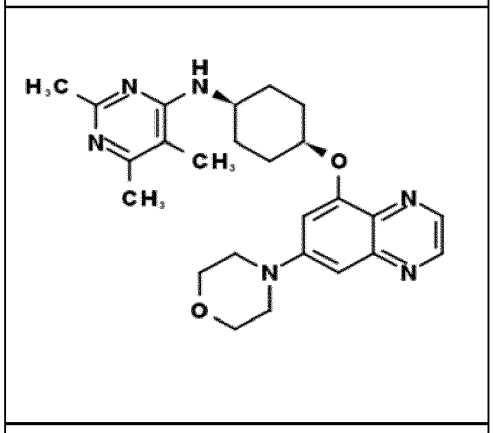


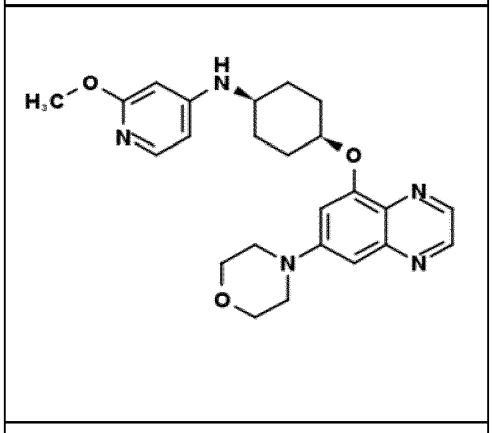


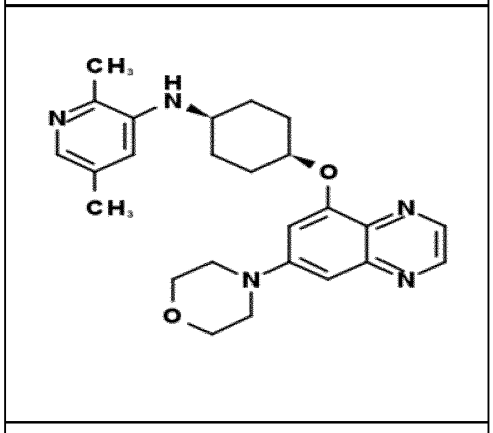


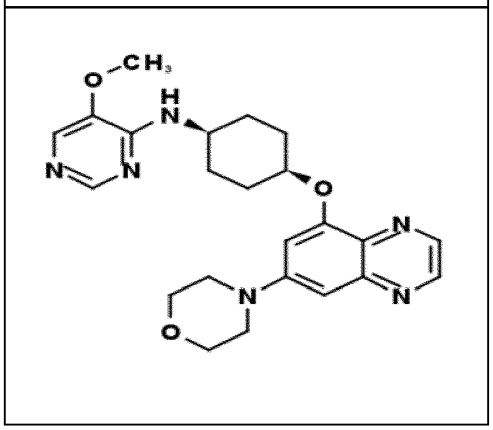


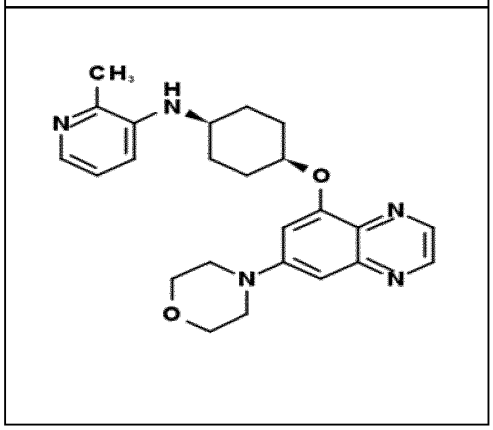


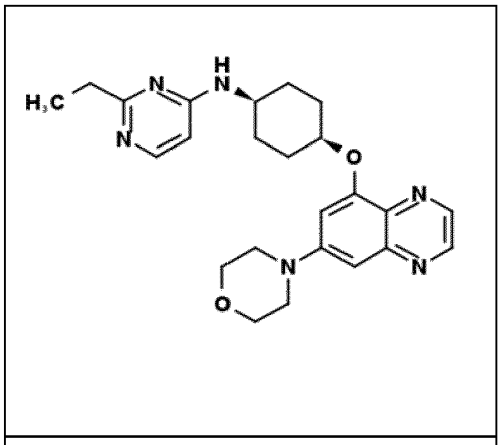


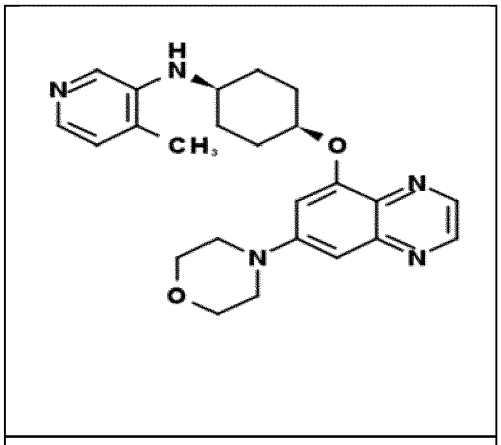


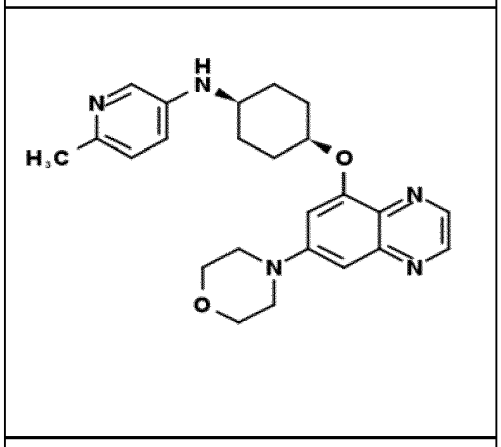


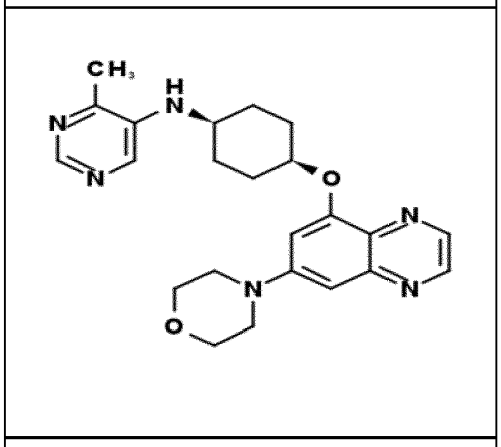


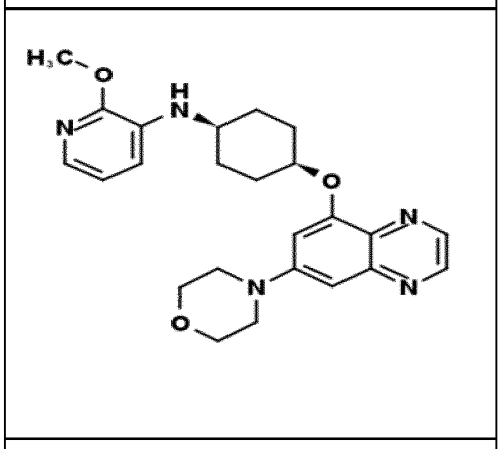


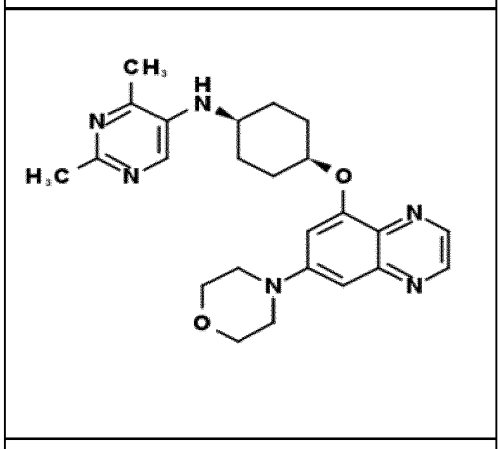


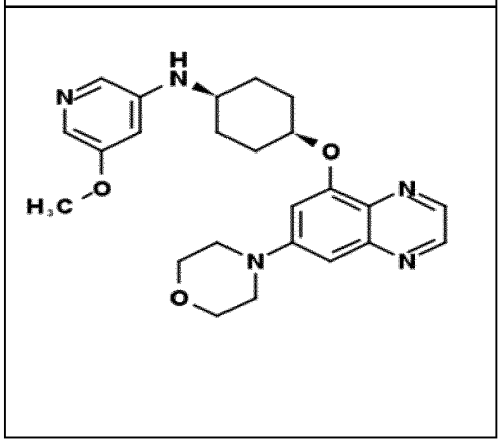


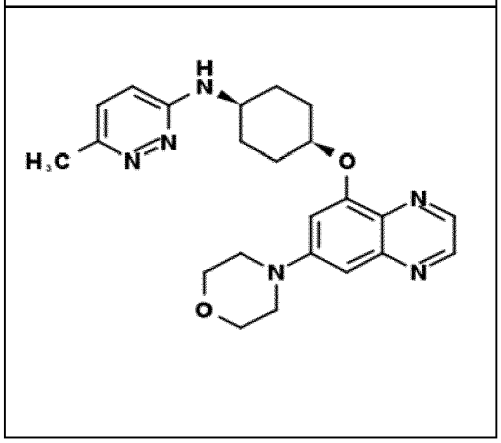


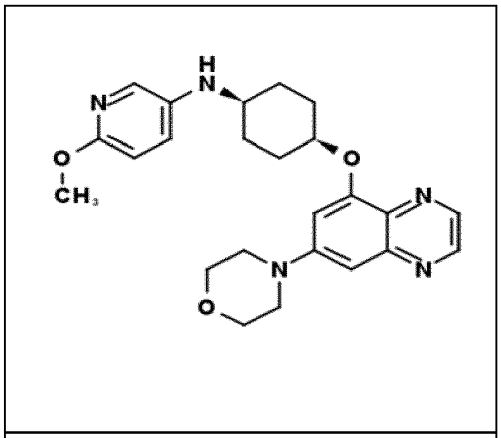


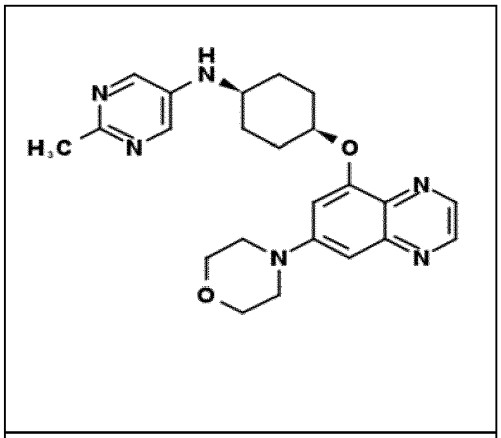


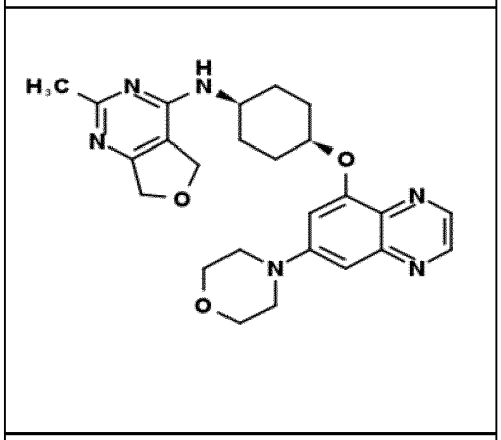


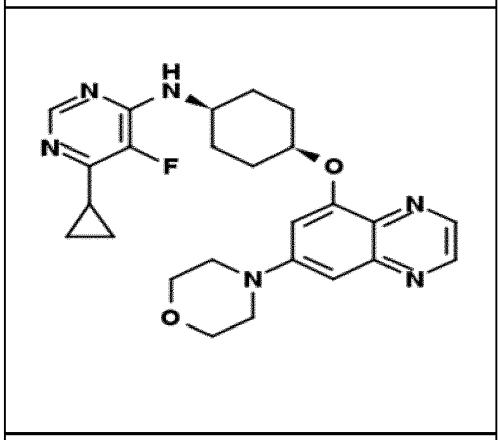


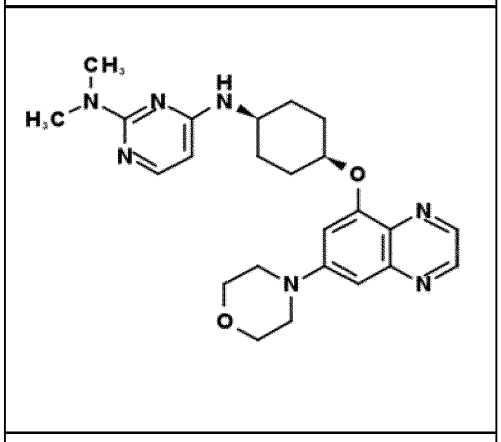


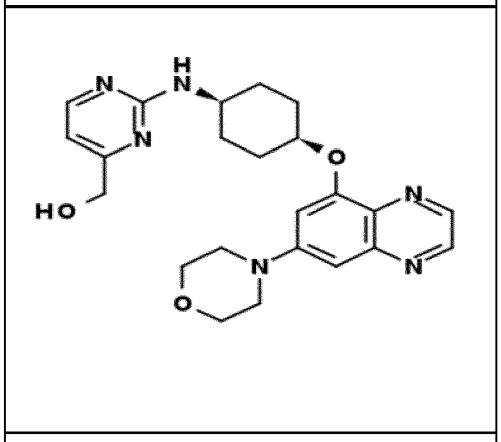


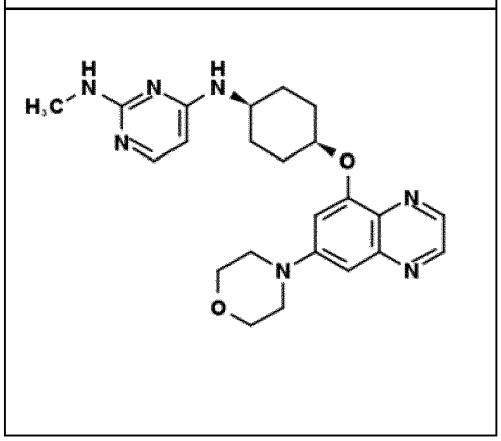


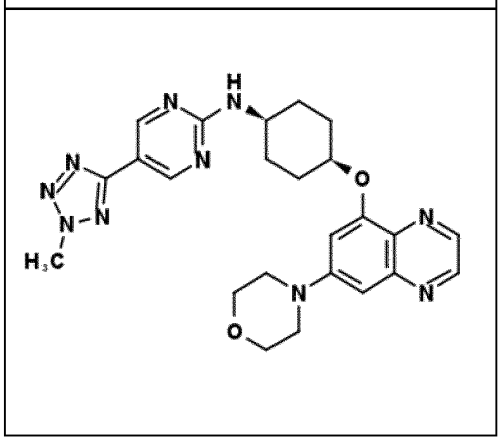


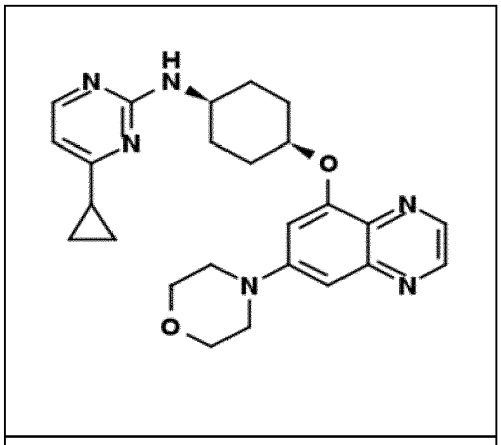


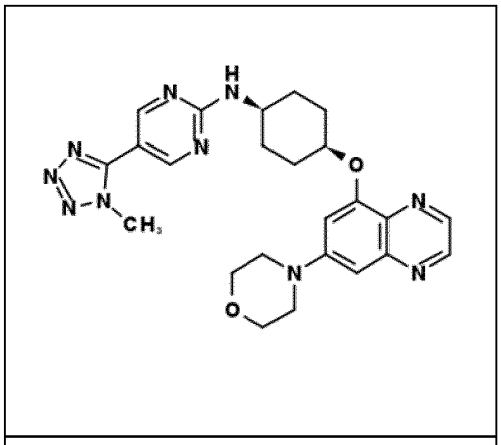


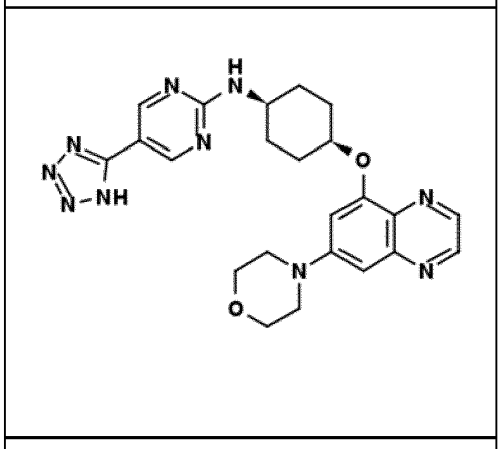


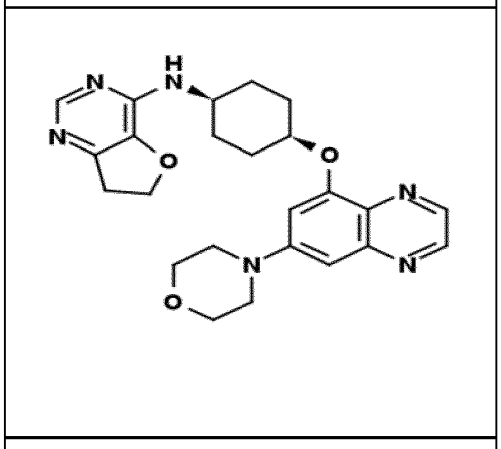


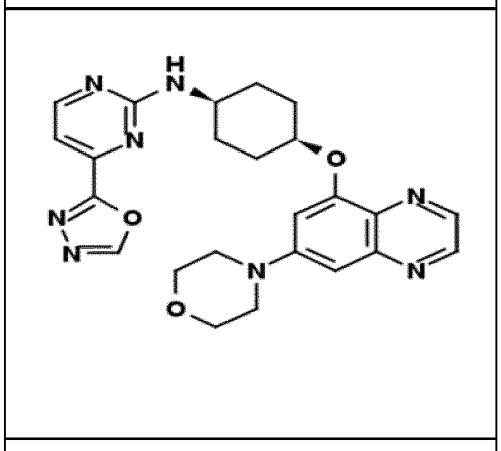


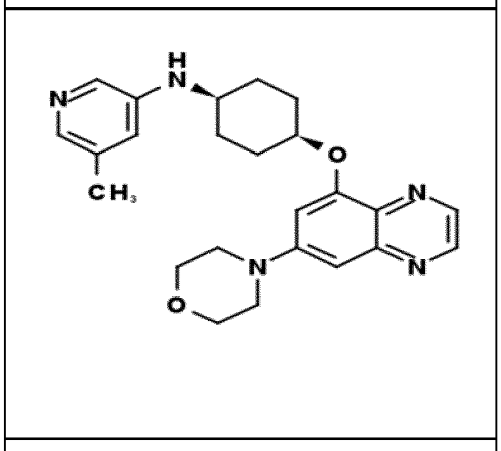


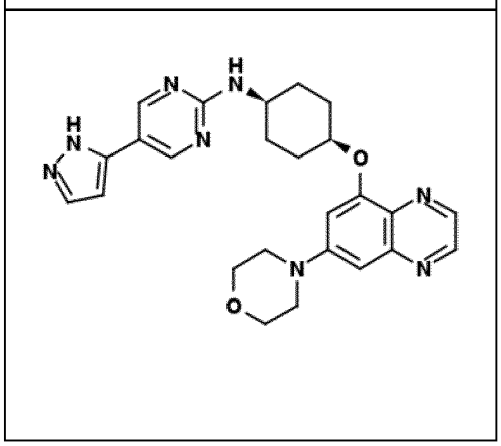


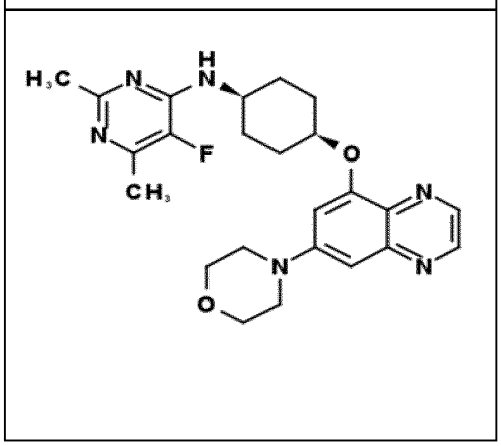


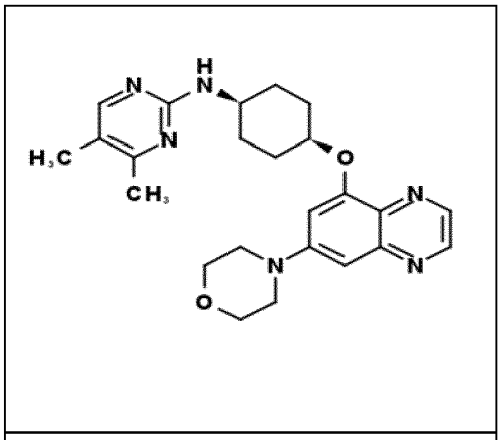


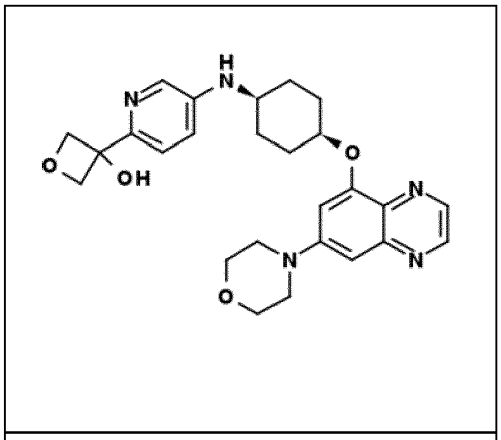


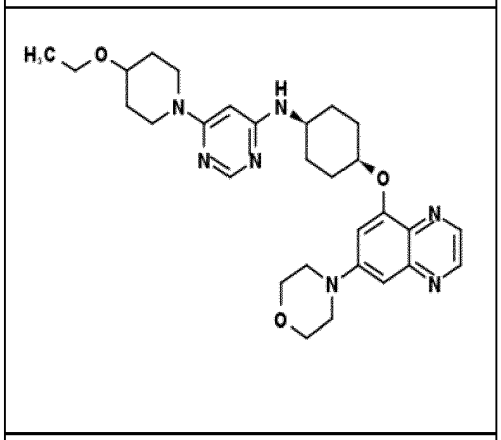


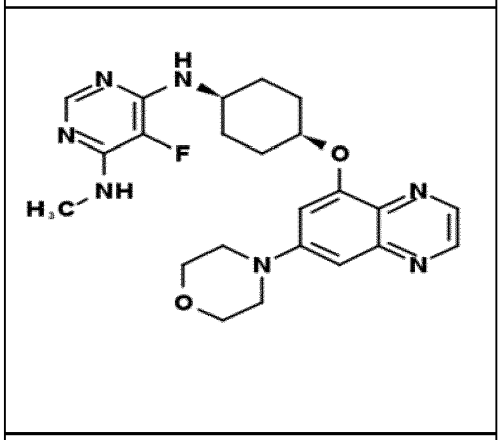


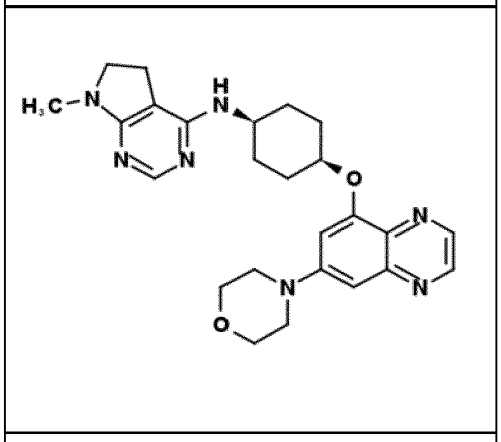


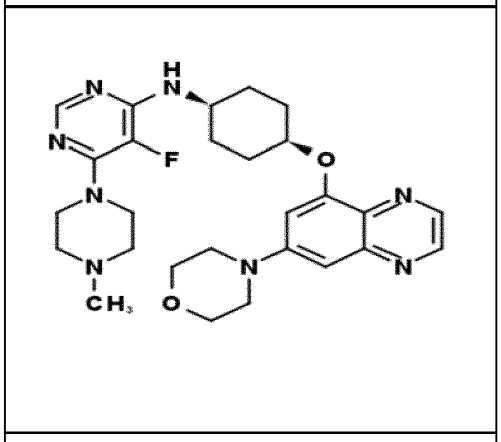


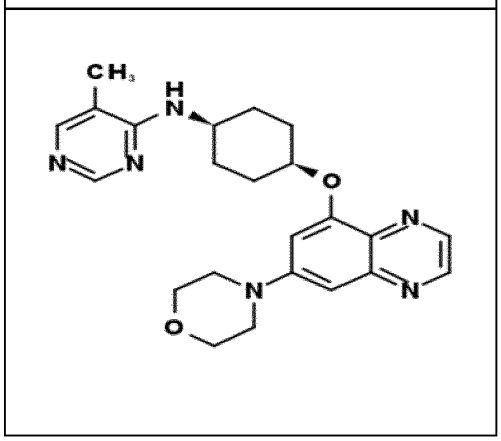


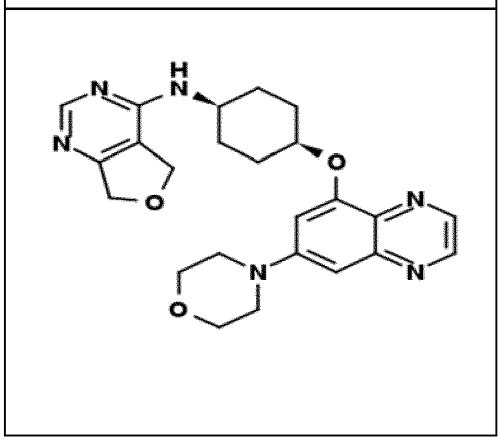


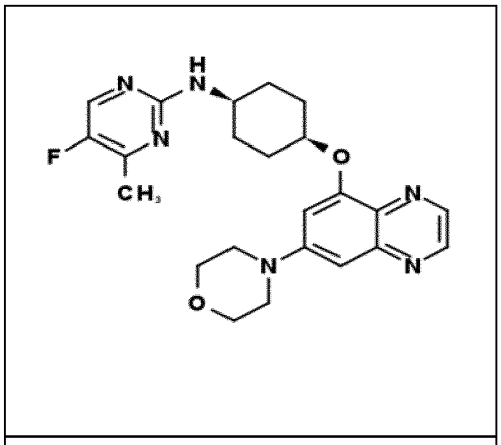


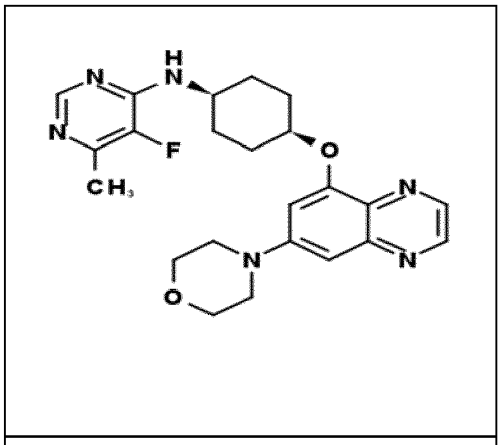


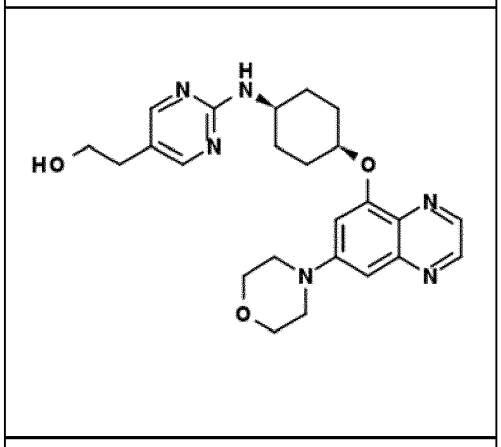


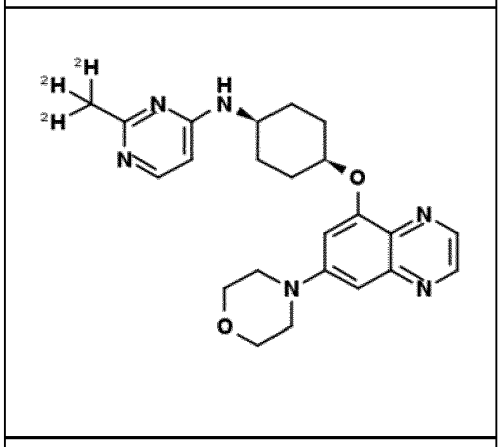


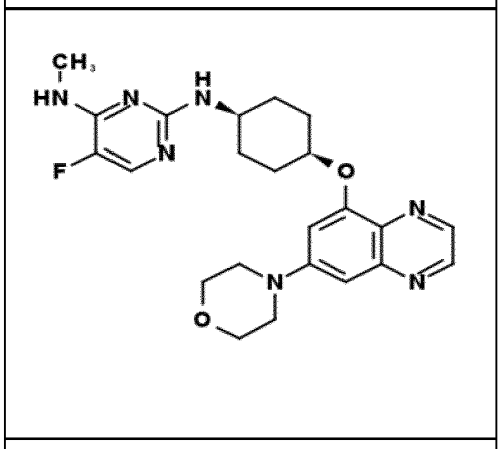


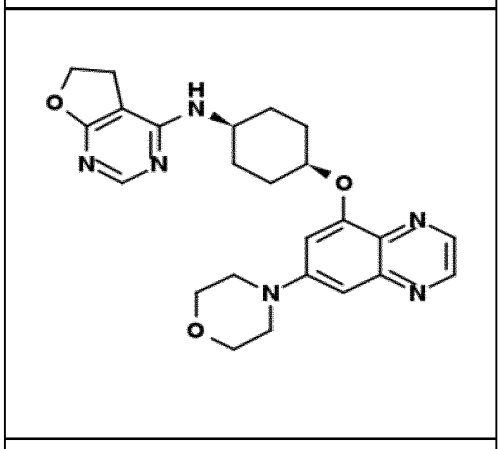


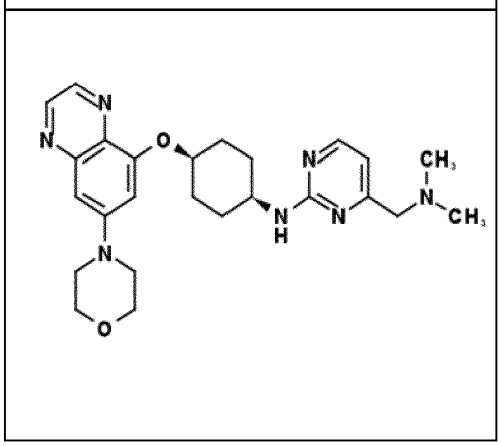


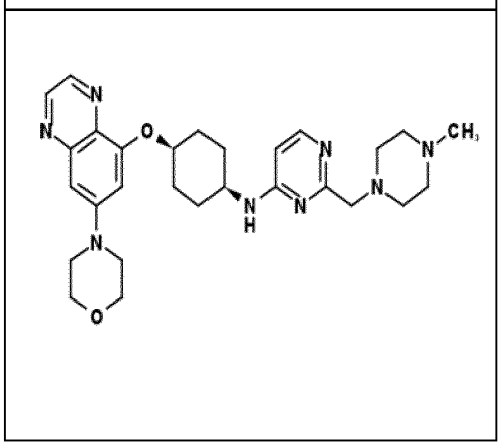


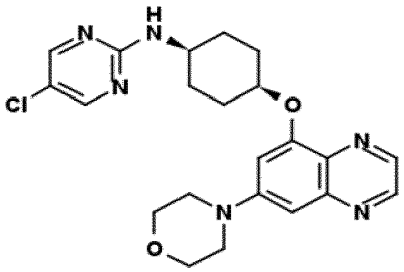


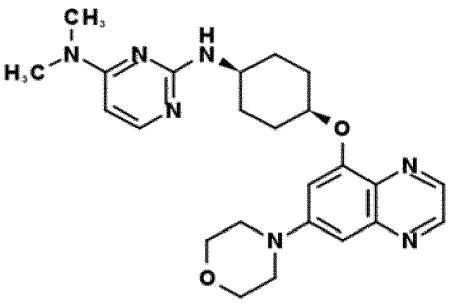


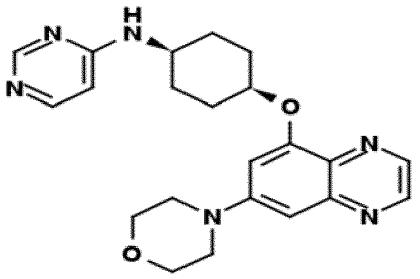


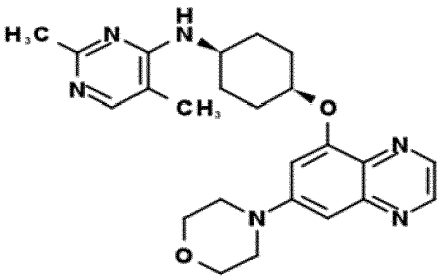


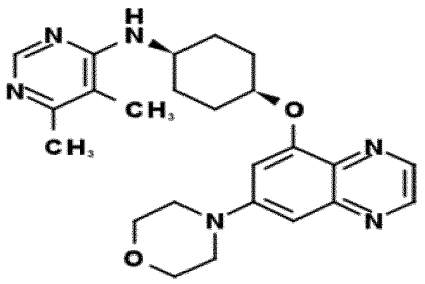


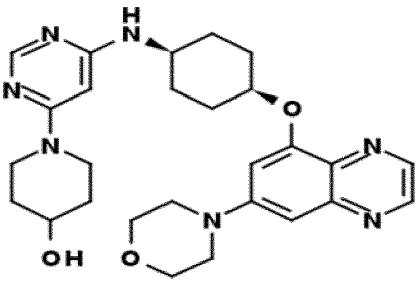


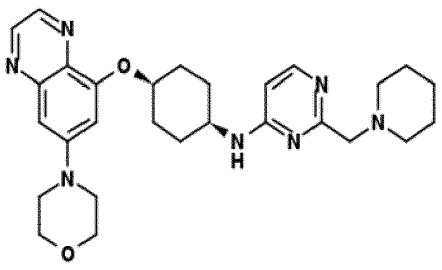


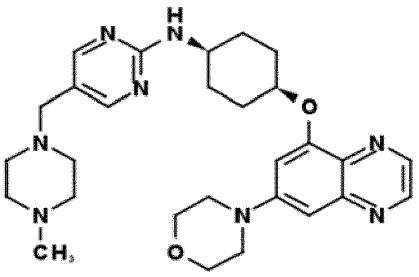


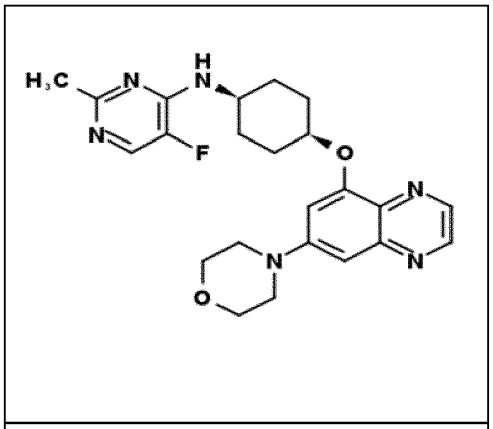


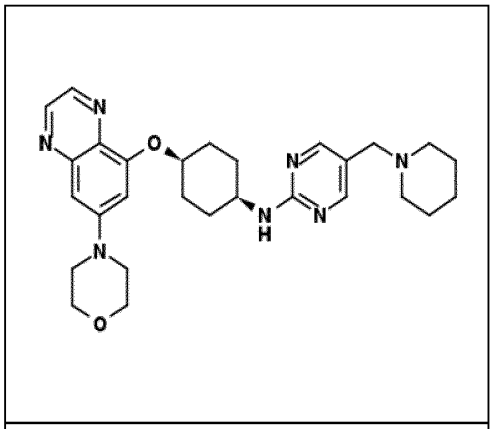


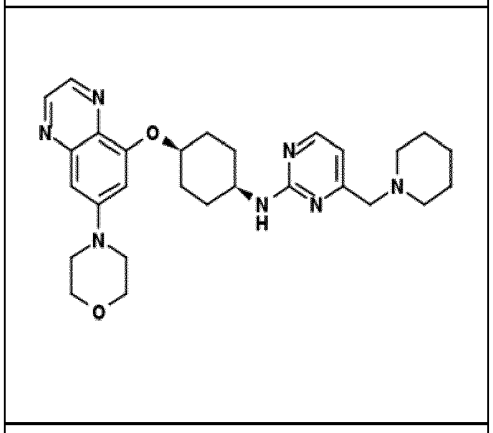


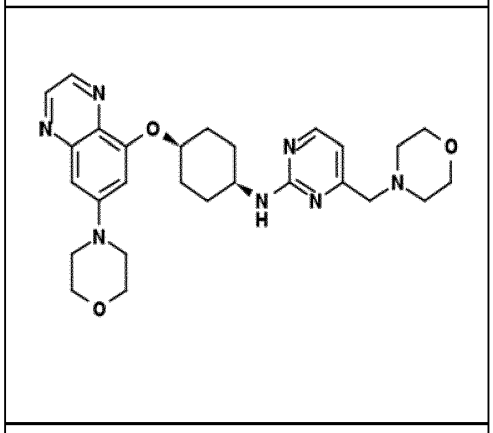


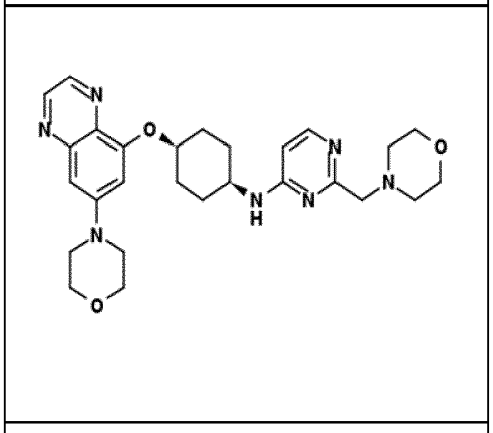


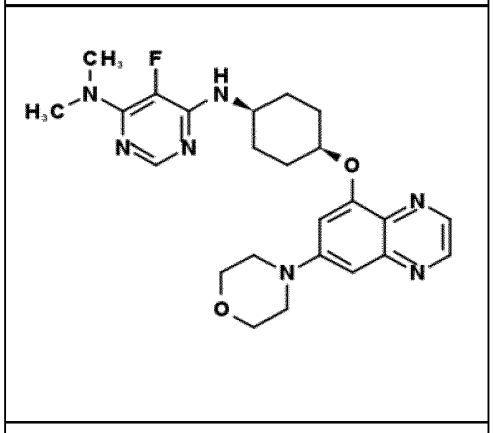


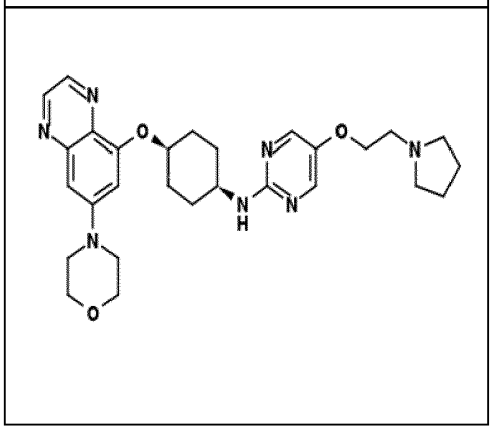


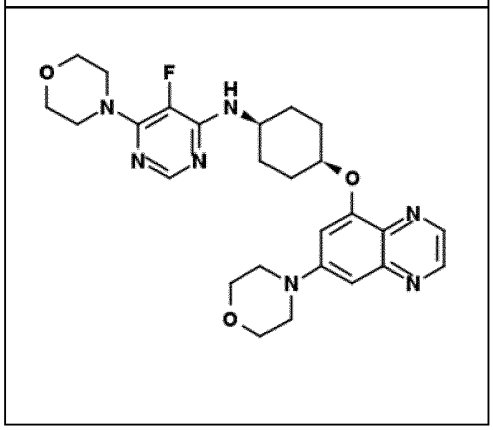


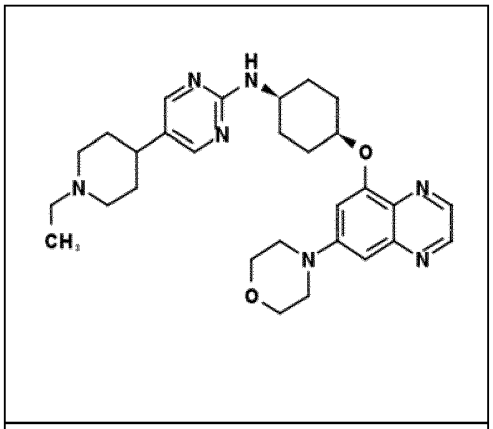


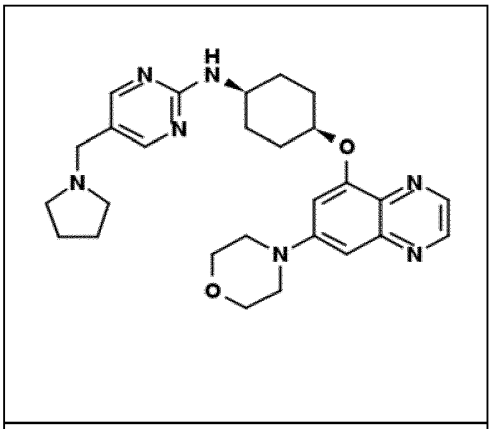


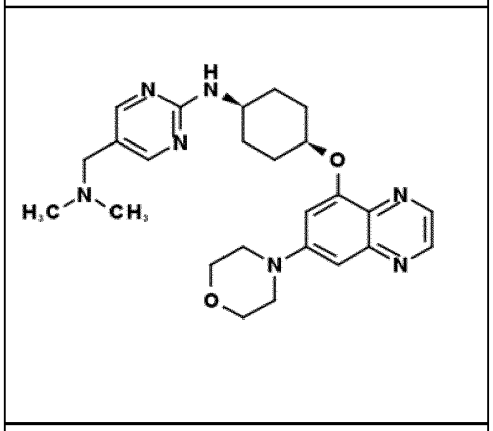


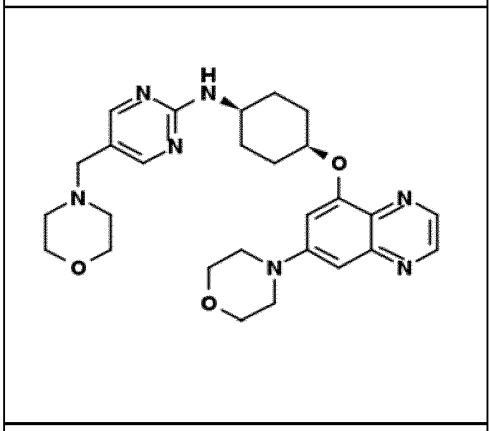


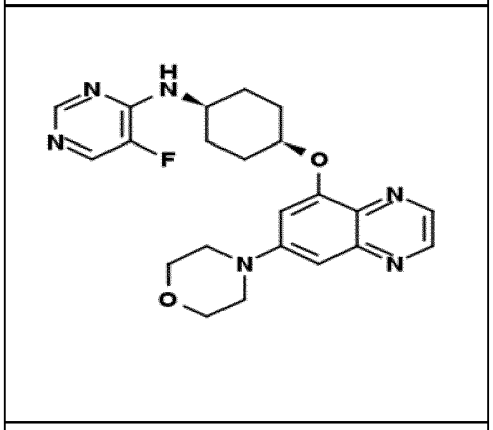


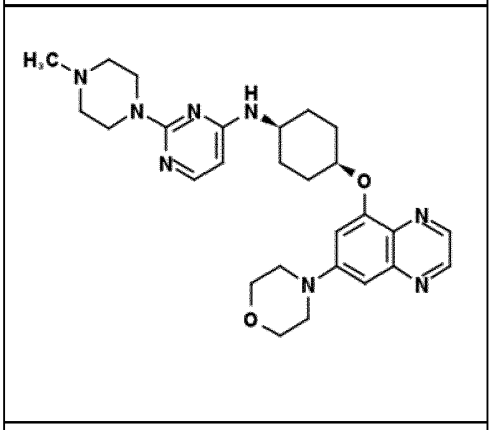


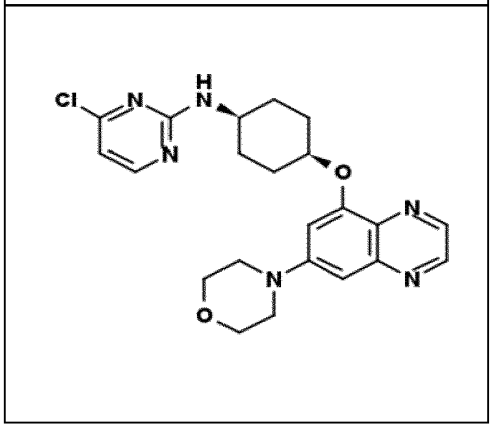


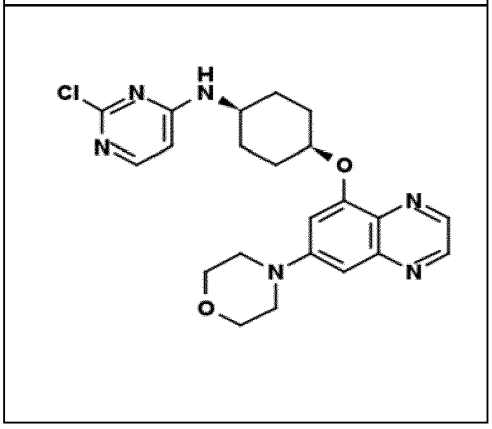


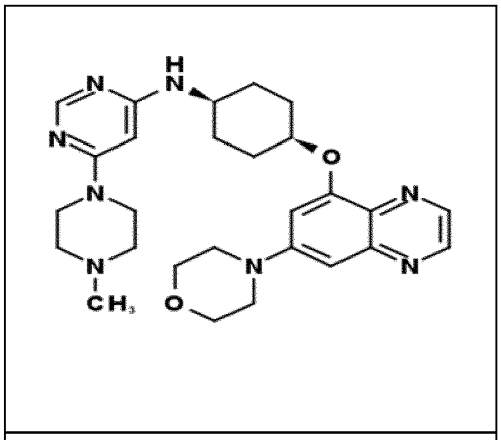


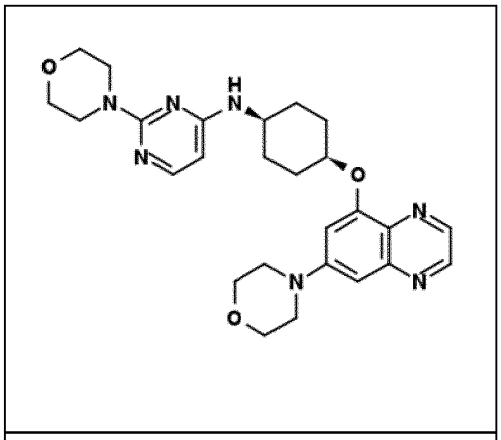


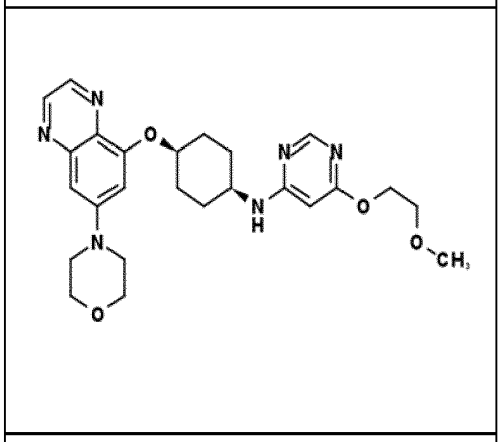


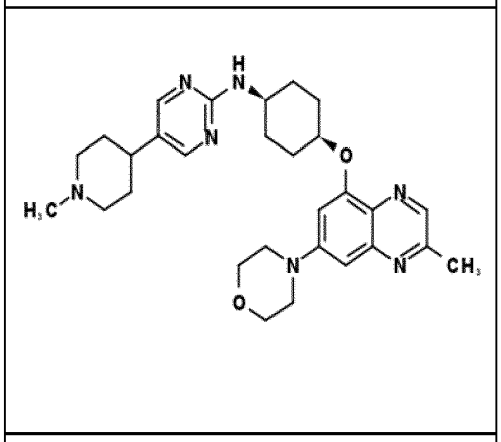


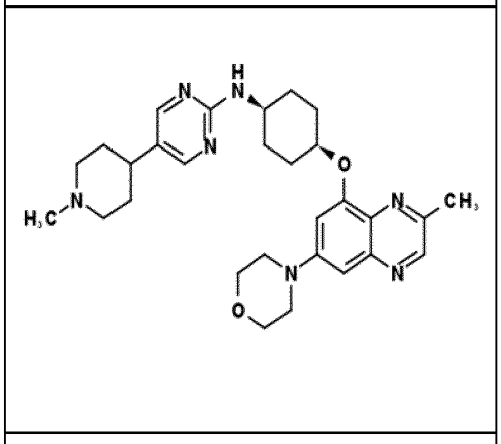


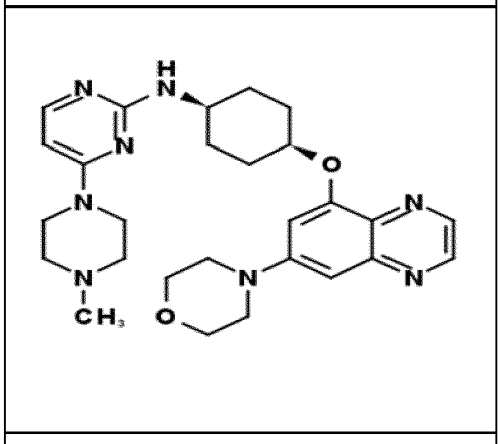


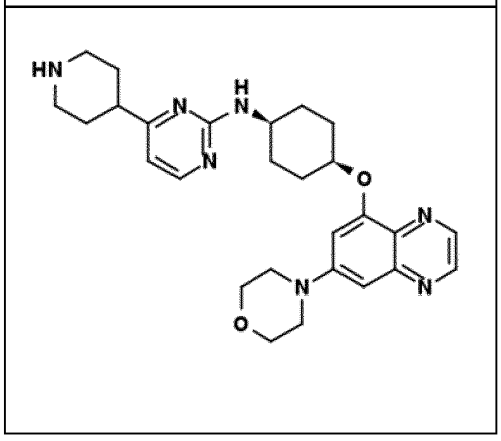


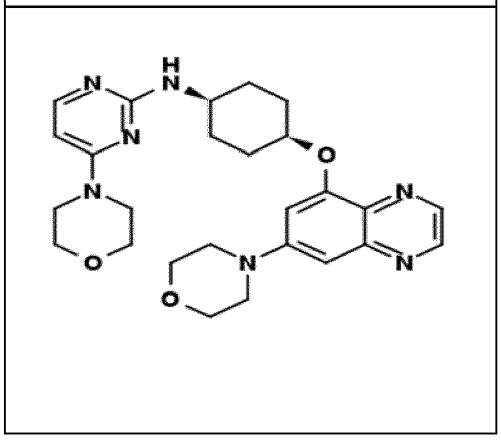


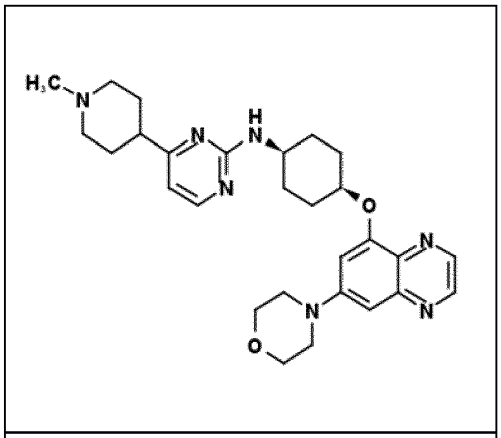


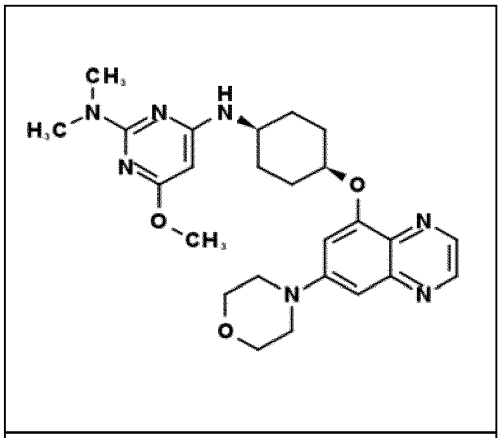


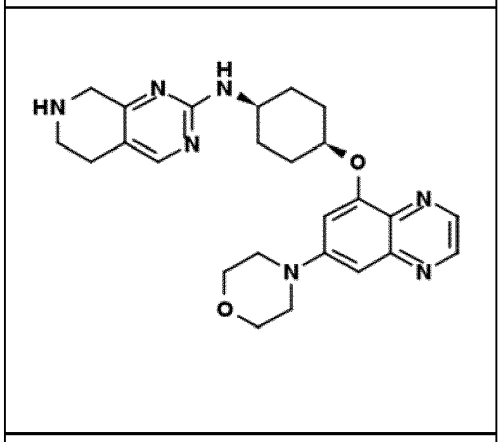


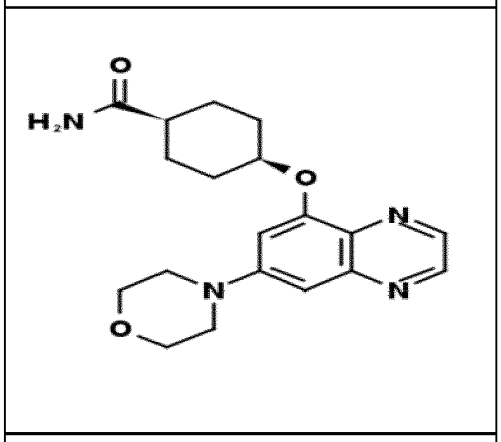


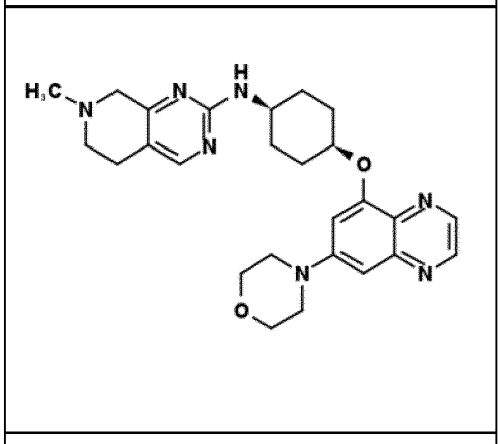


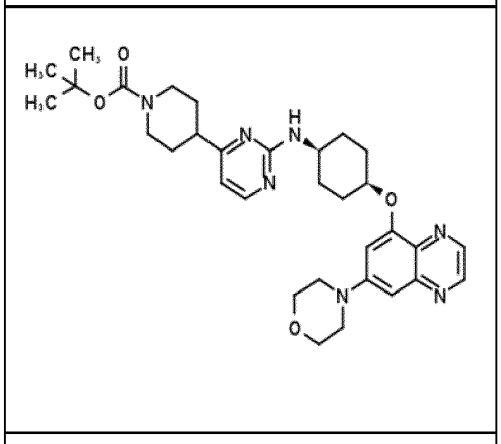


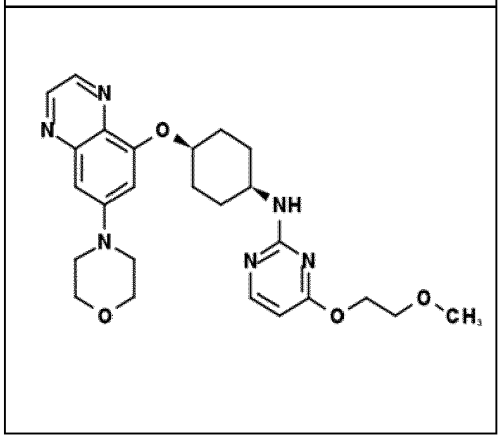


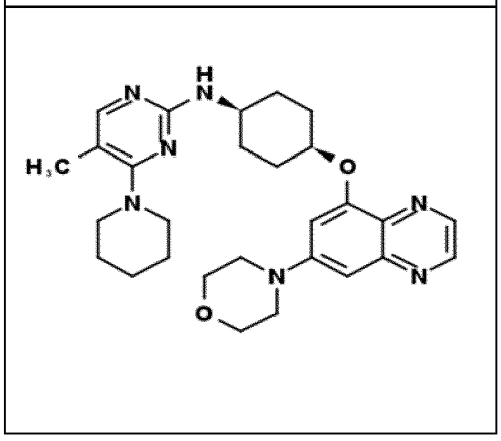


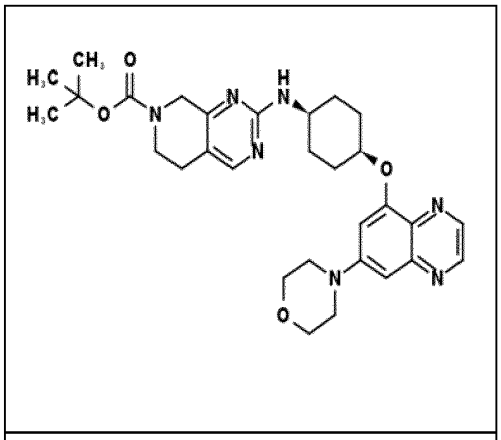


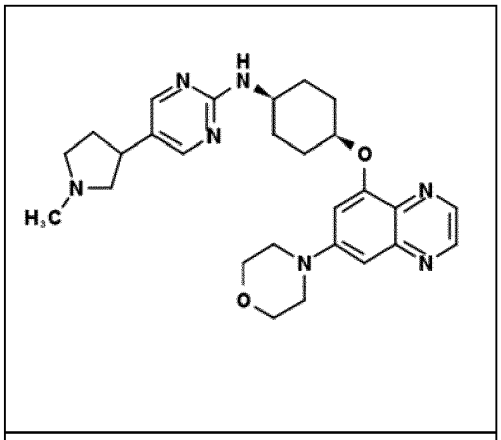


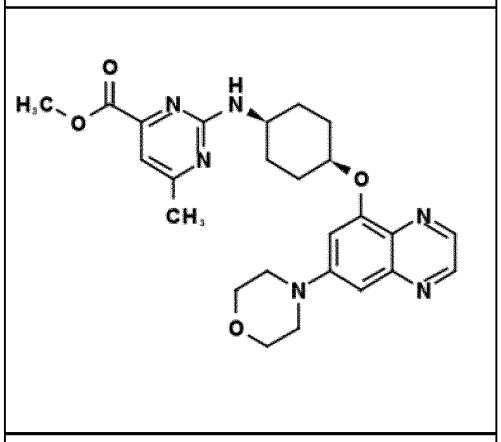


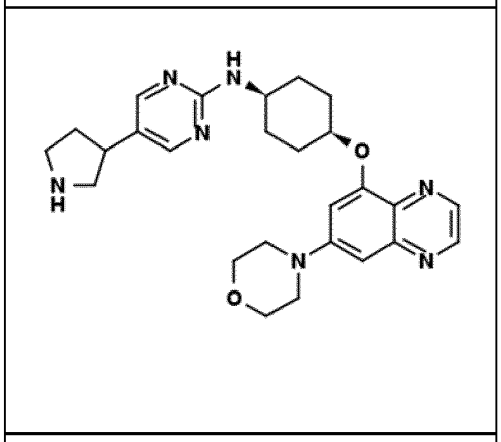


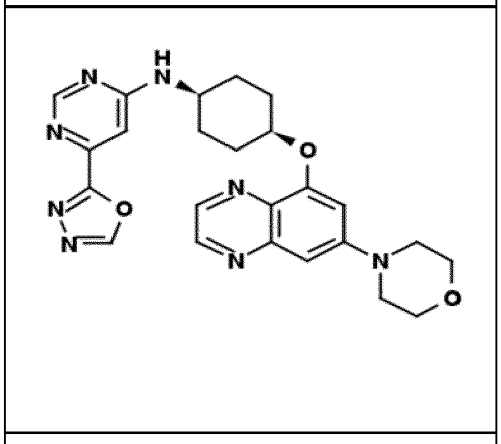


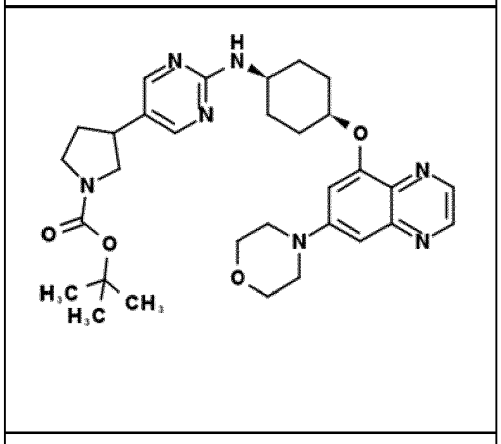


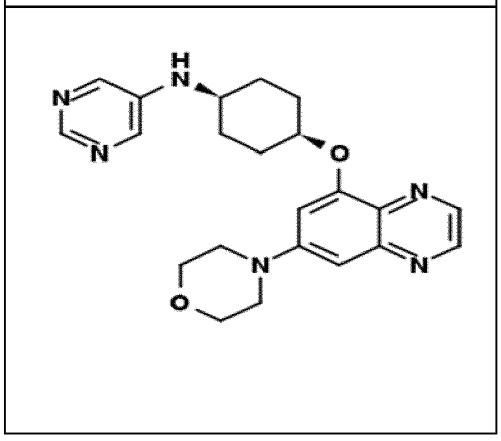


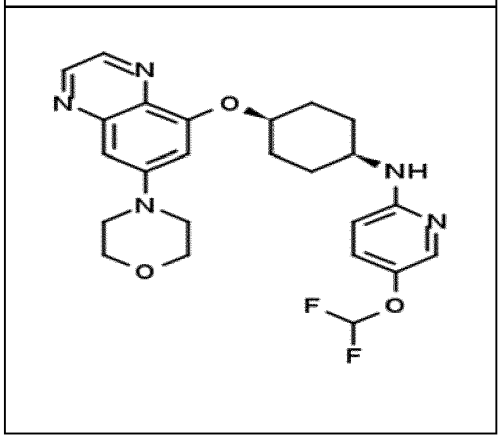


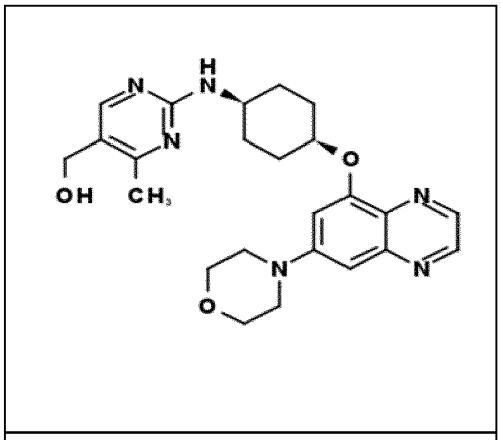


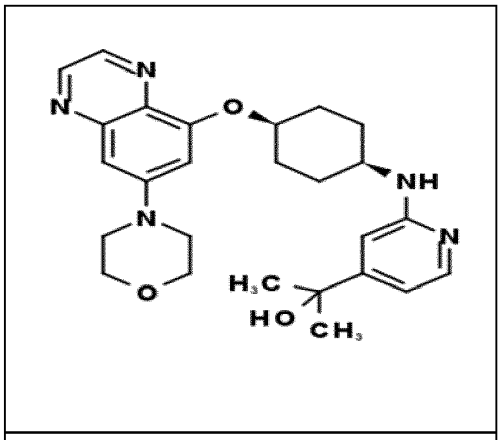


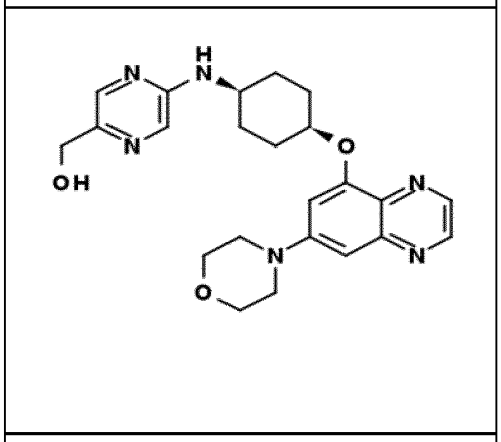


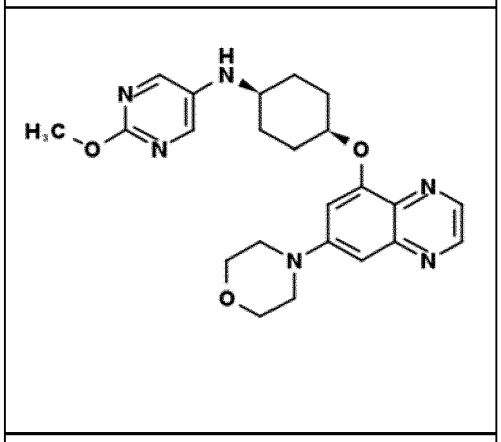


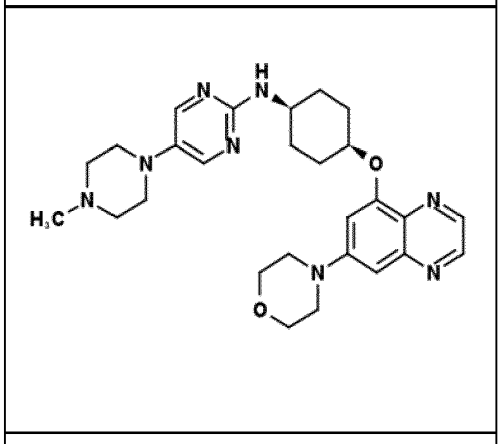


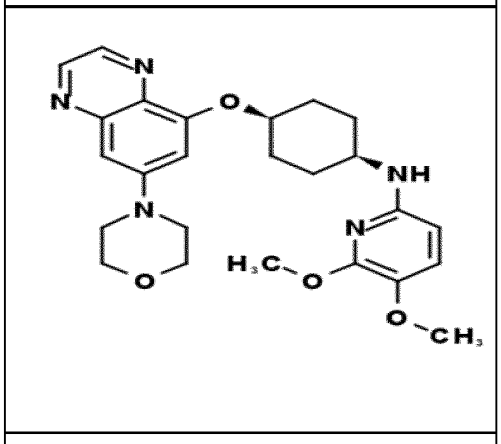


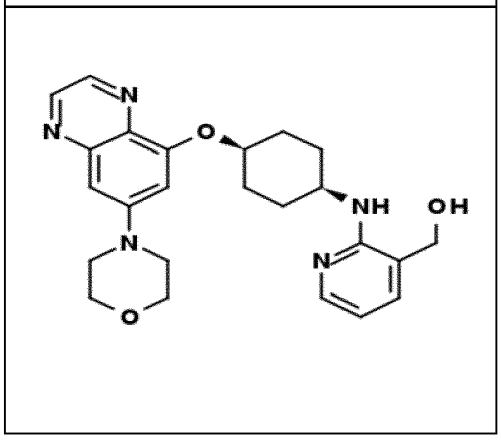


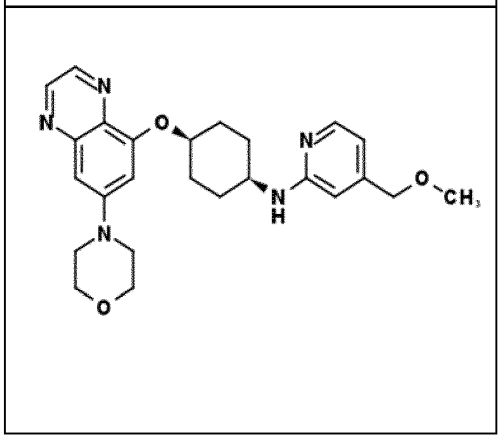


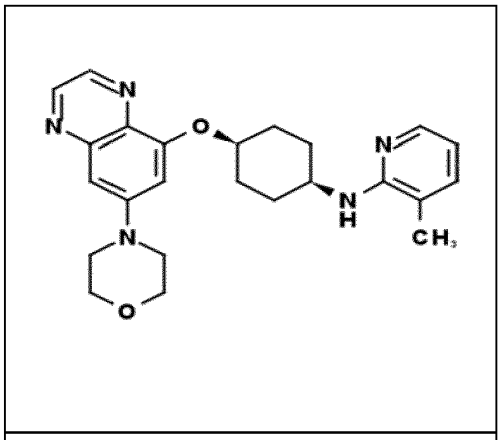


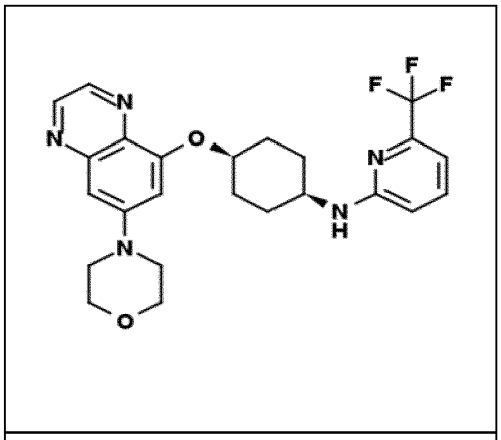


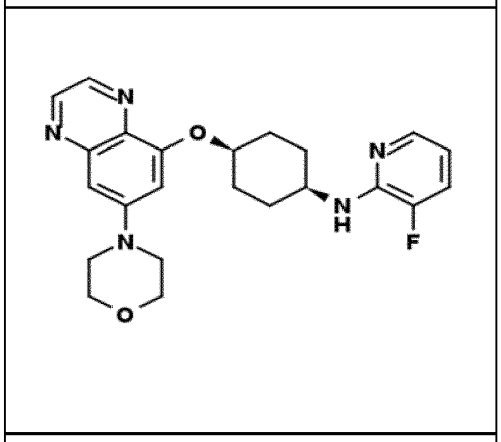


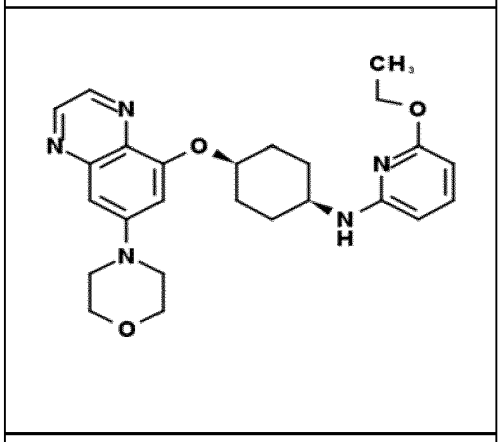


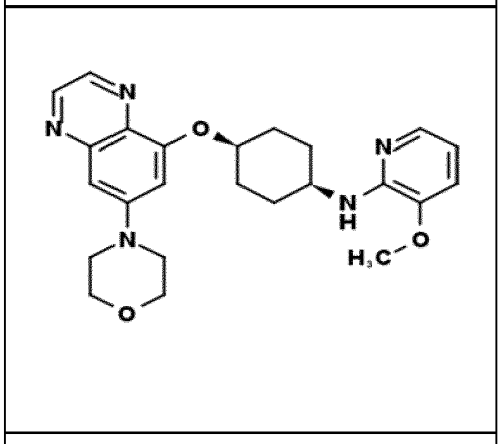


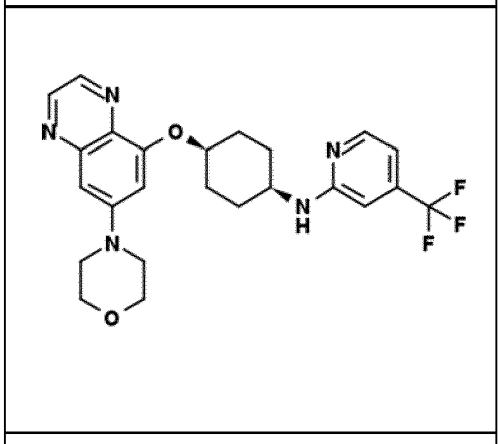


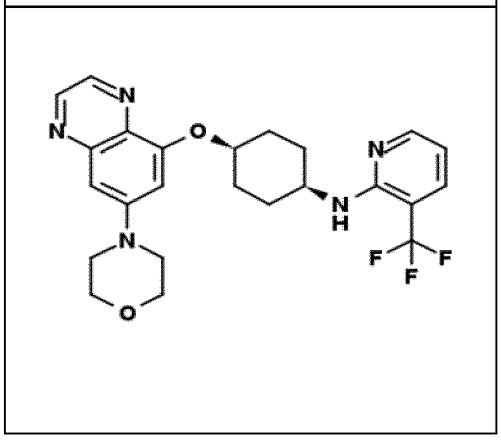


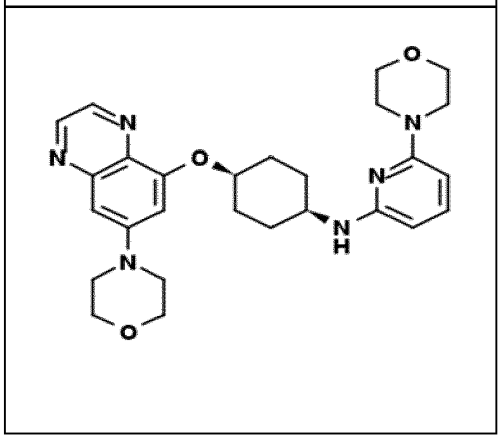


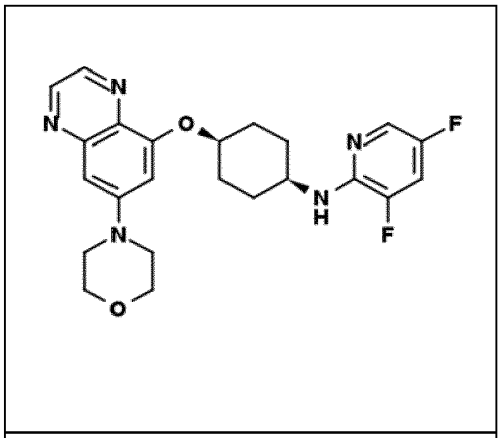


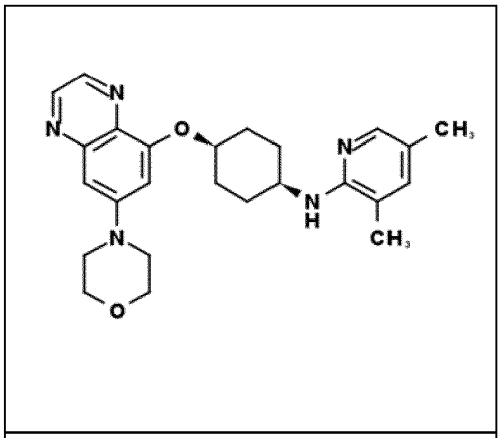


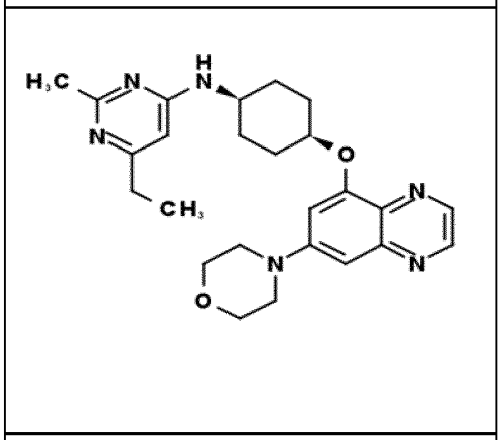


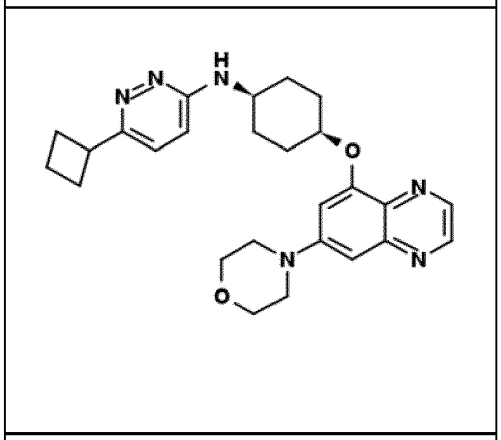


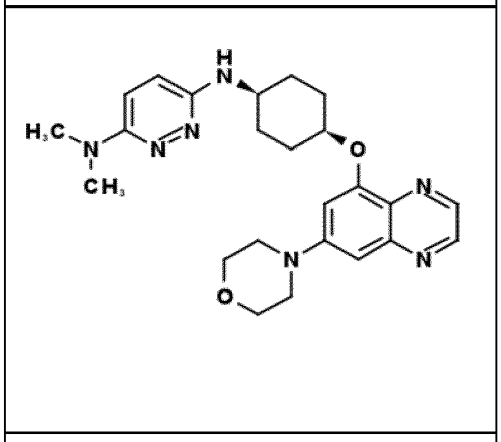


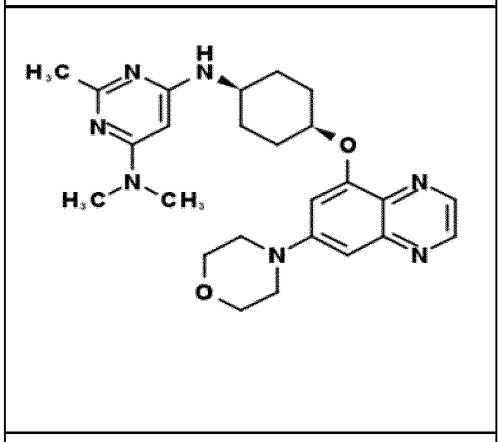


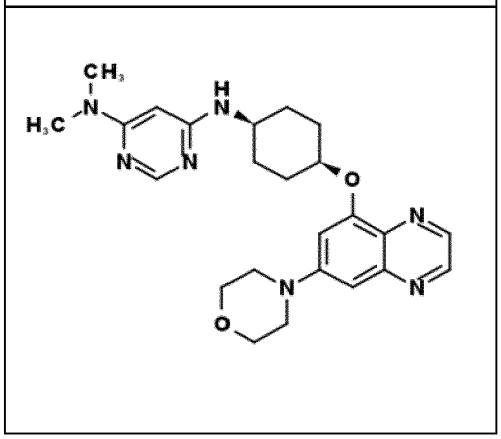


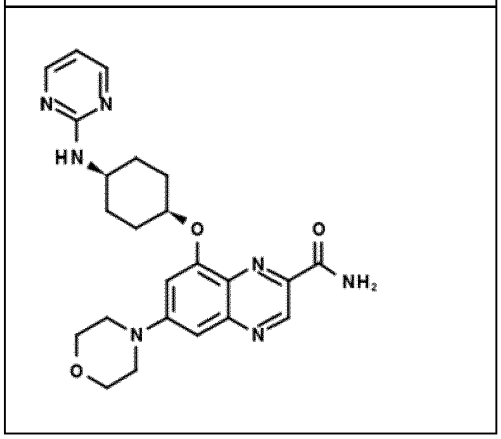


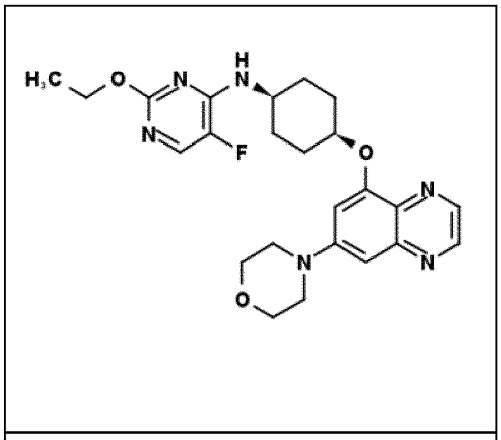


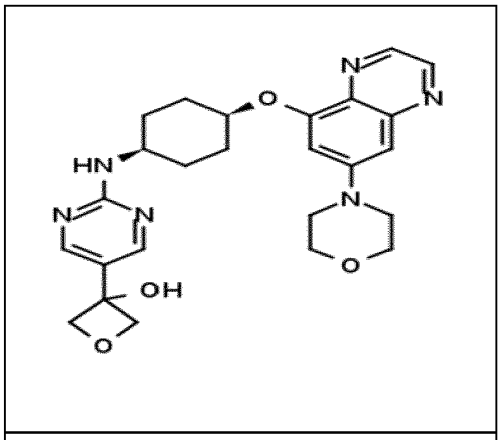


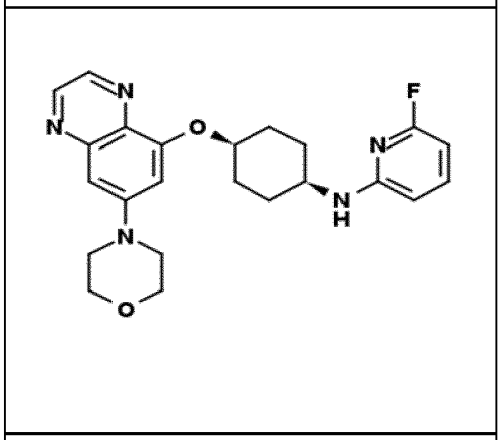


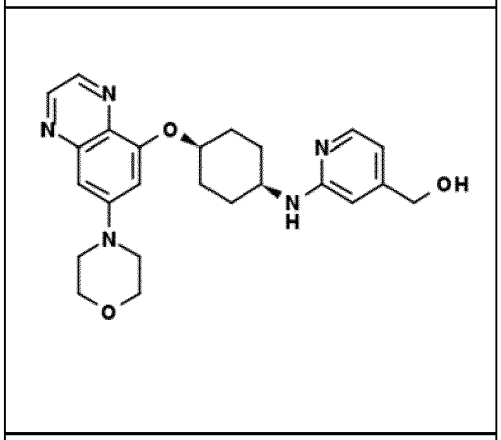


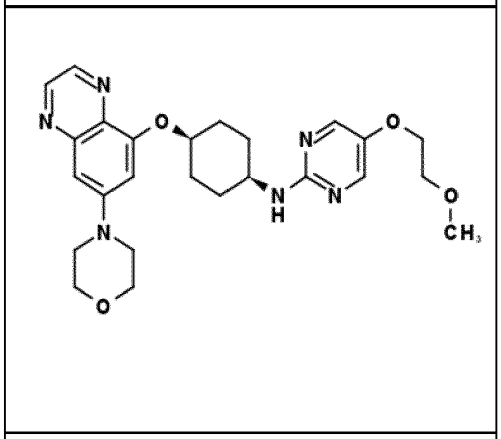


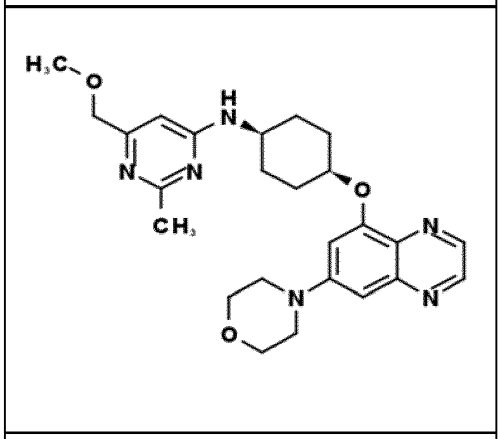


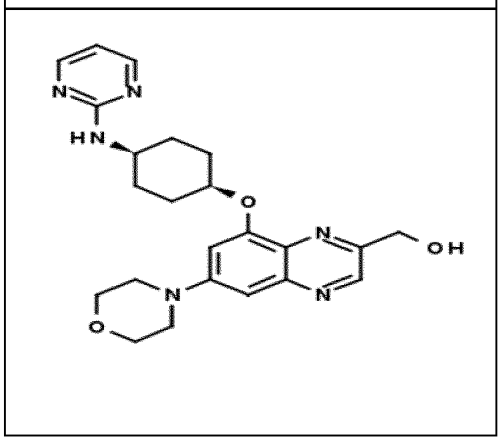


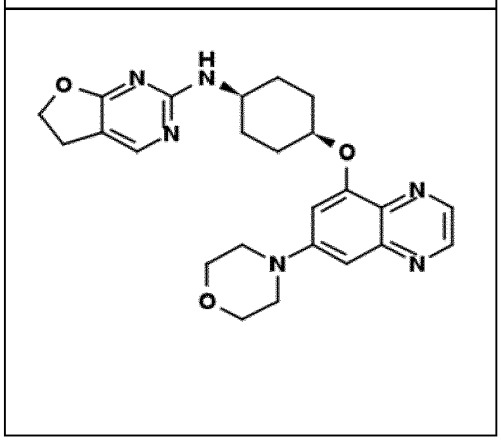


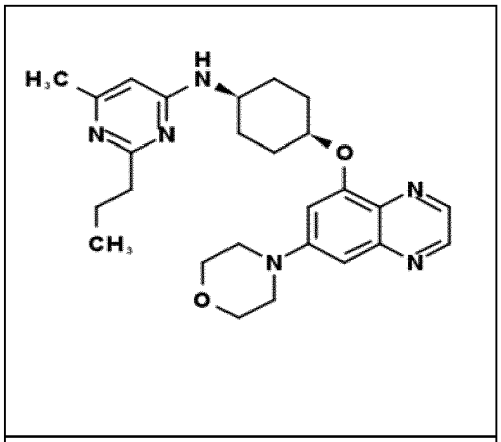


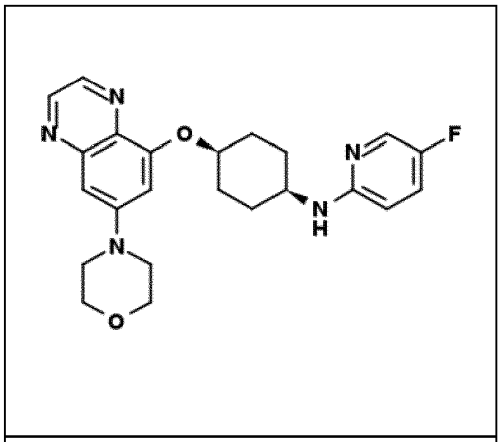


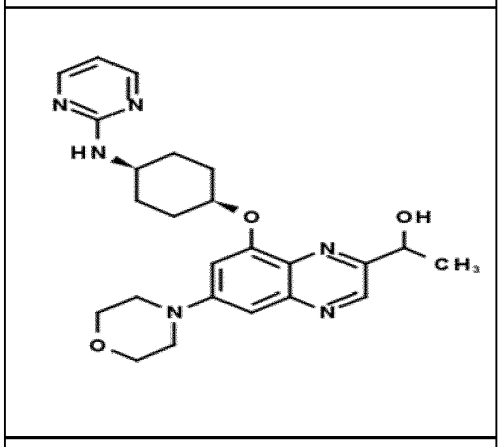


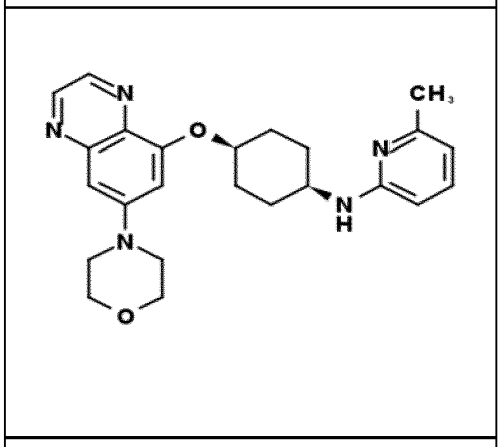


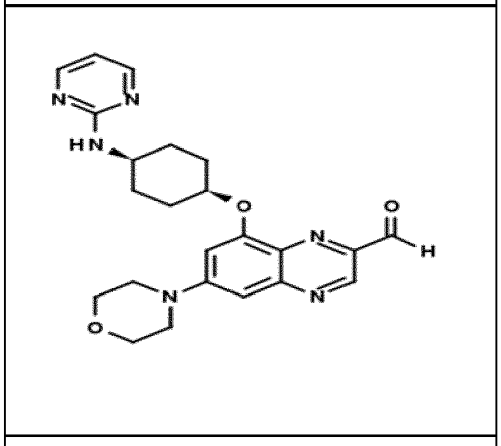


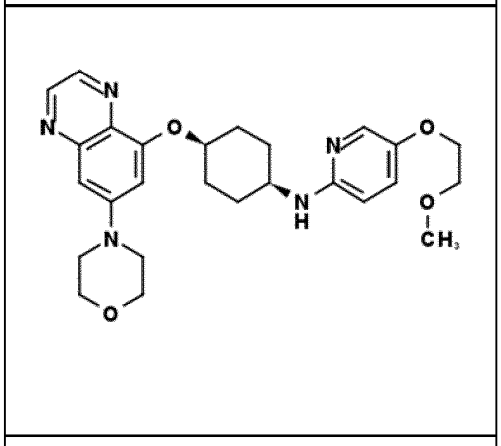


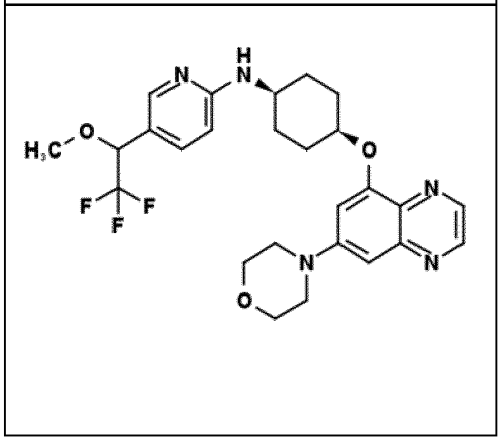


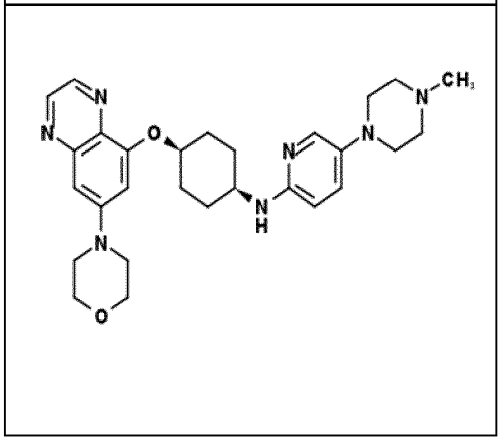


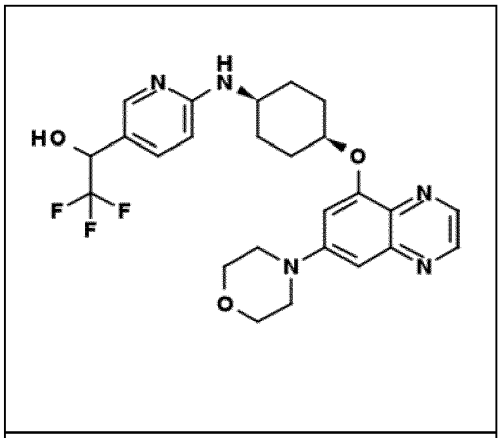


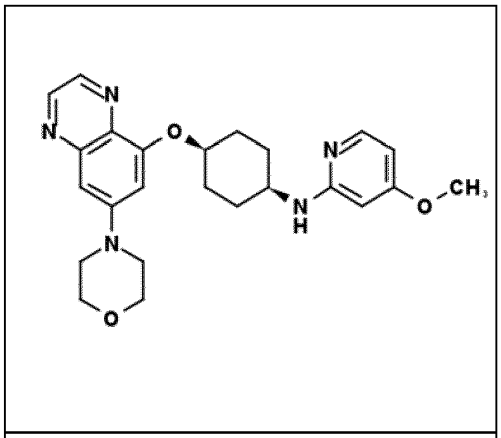


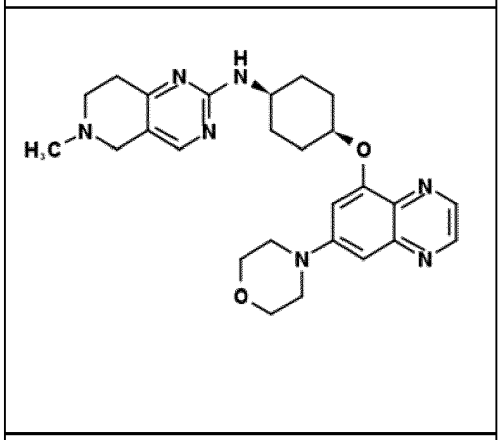


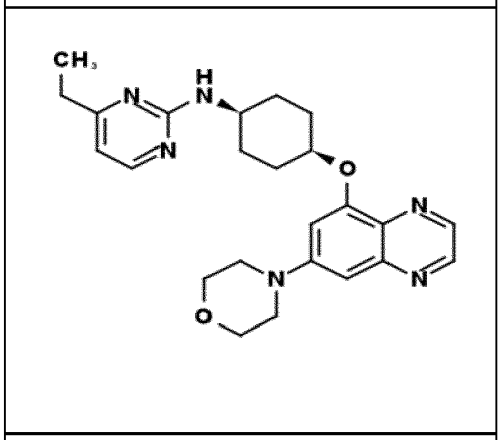


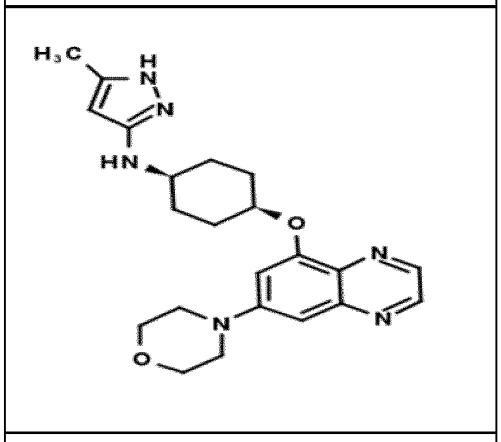


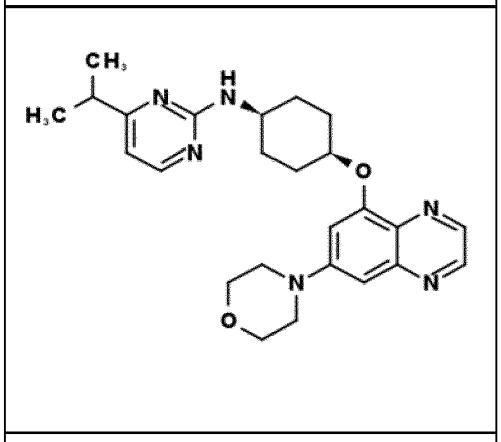


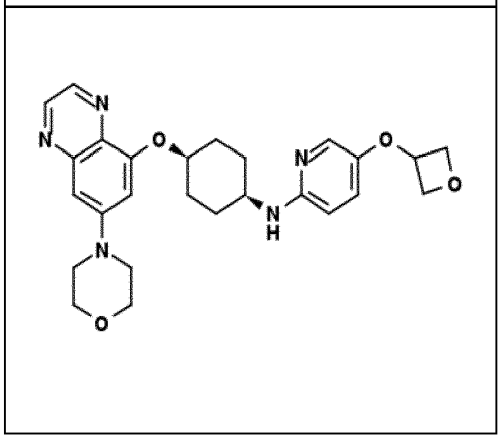


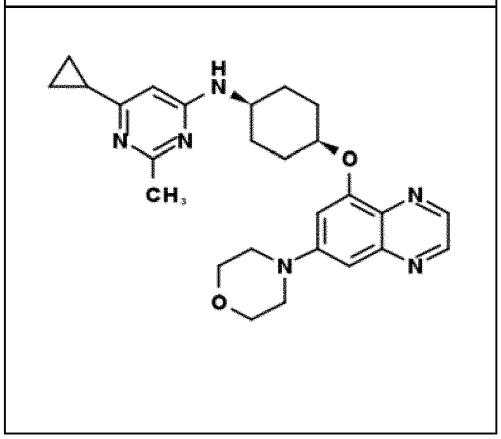


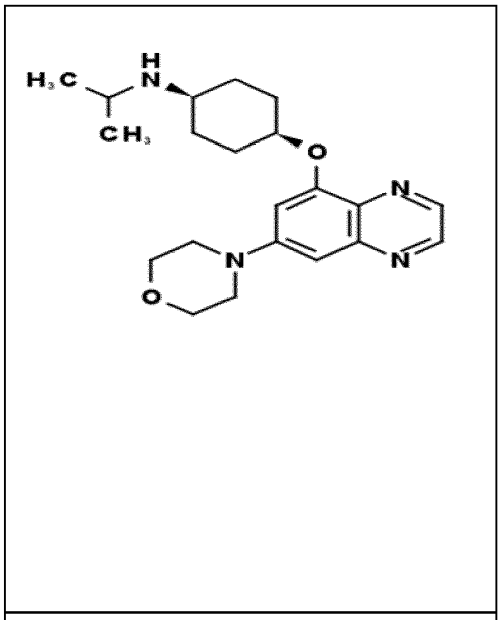


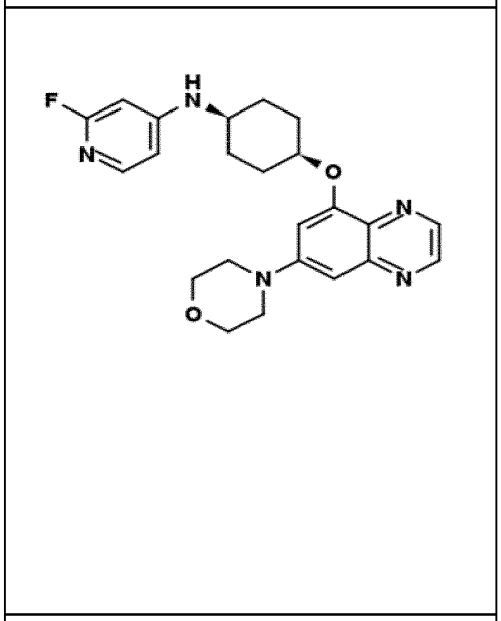


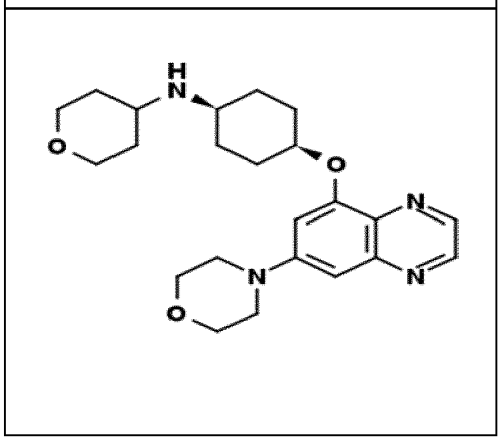


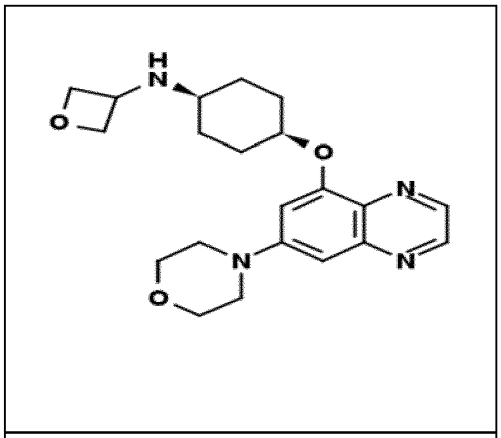


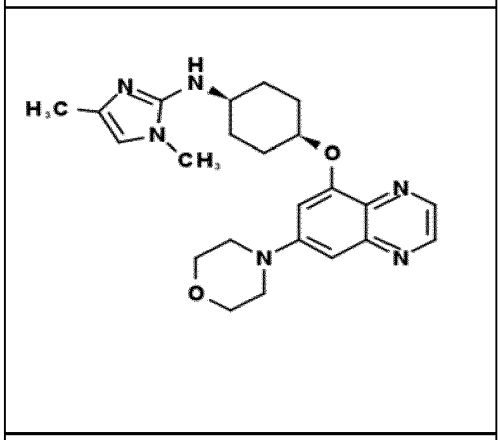


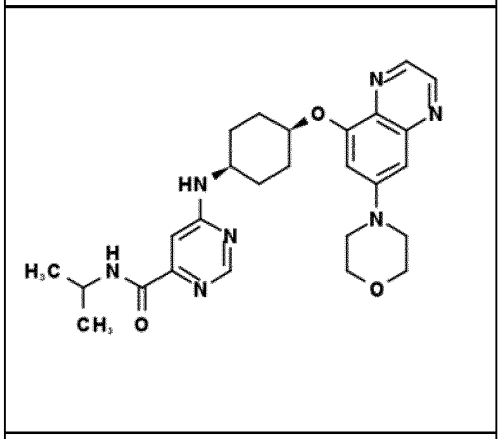


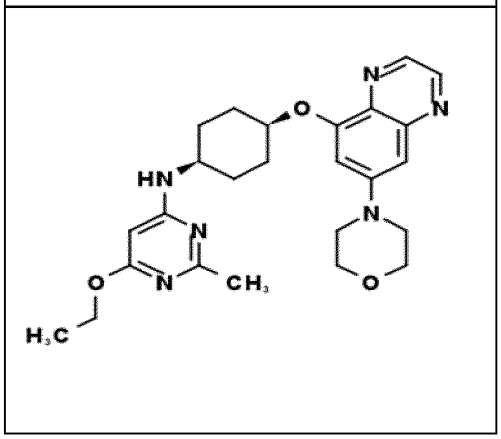


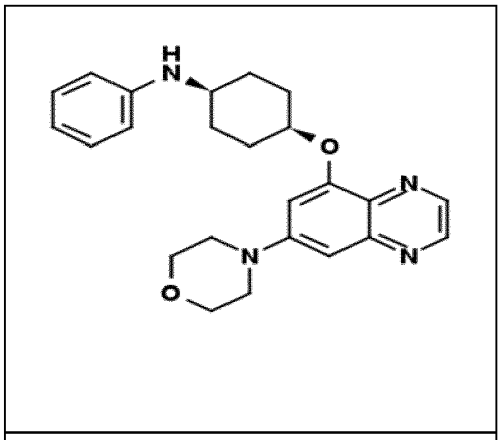


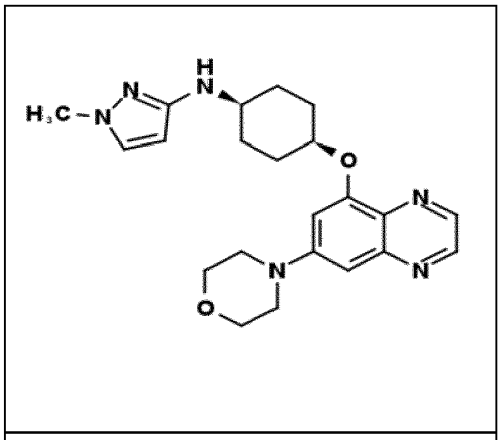


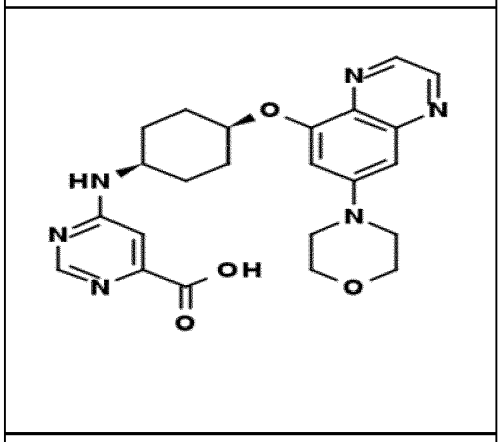


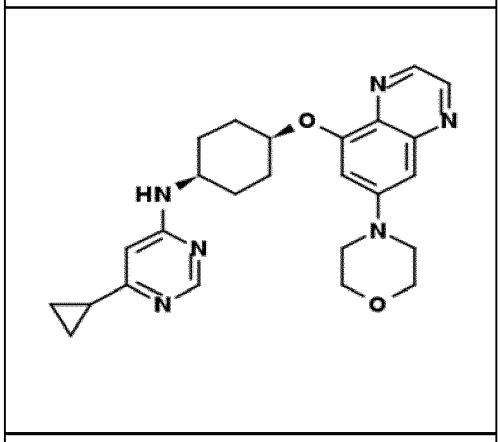


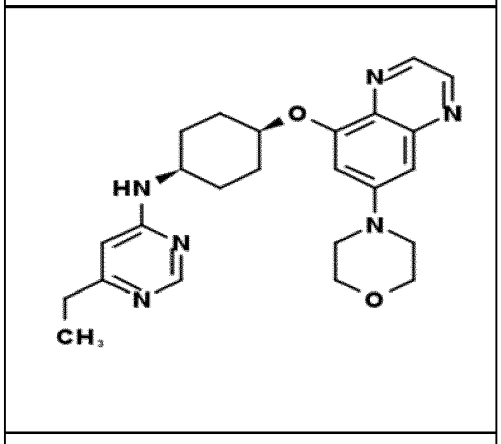


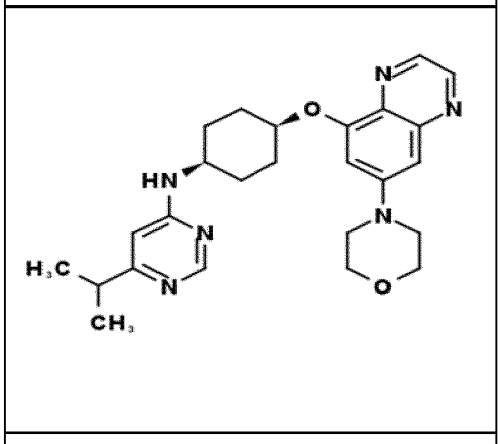


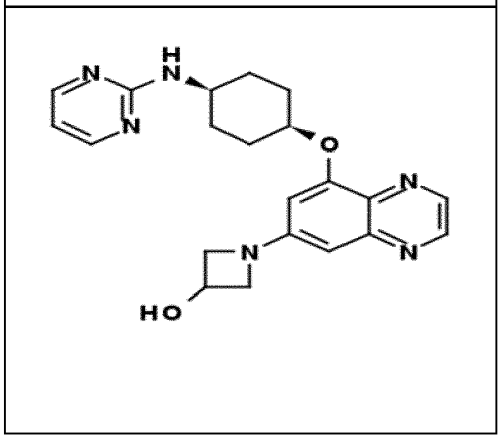


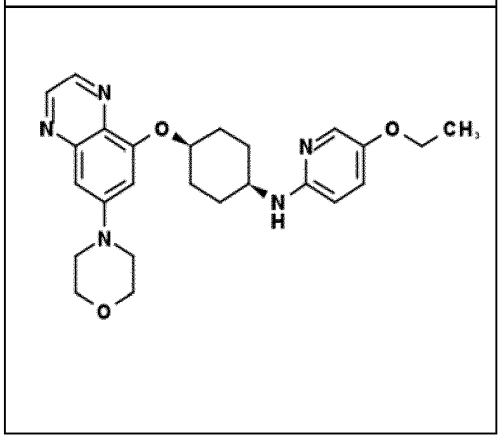


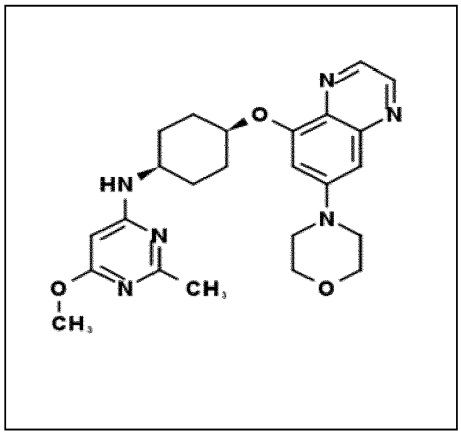




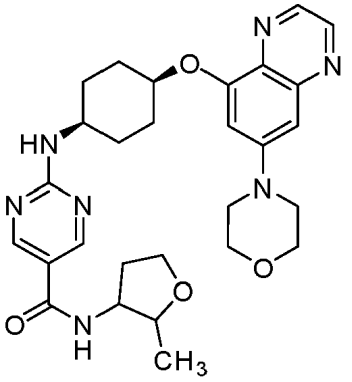


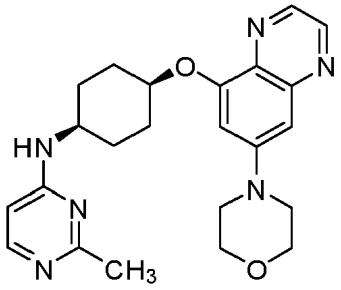


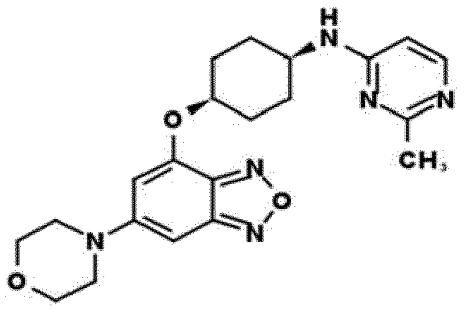


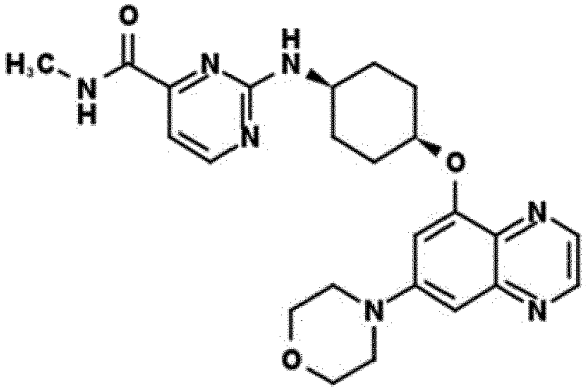


12. Junginys pagal 1 punktą, parinktas iš šių:



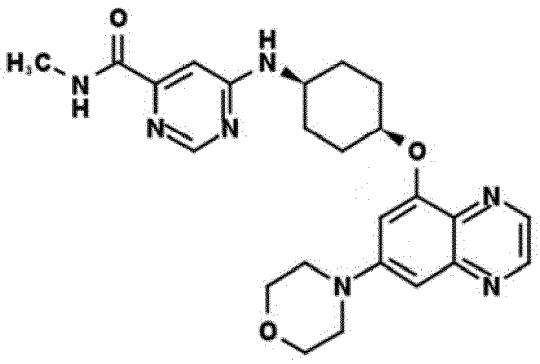


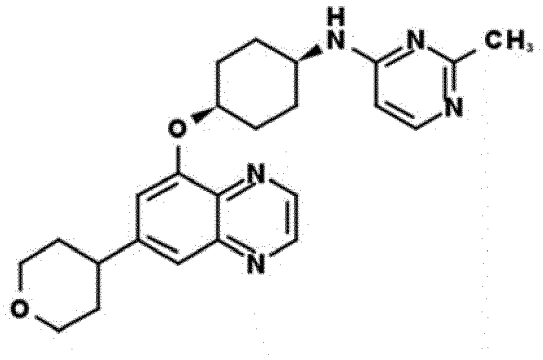


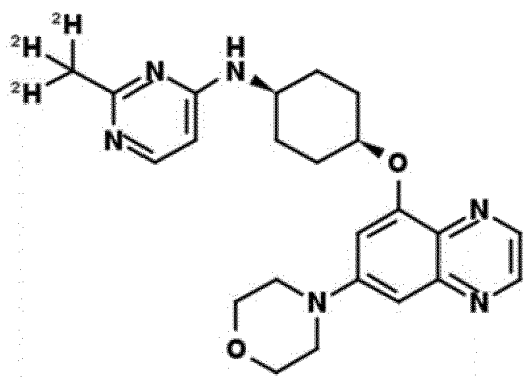


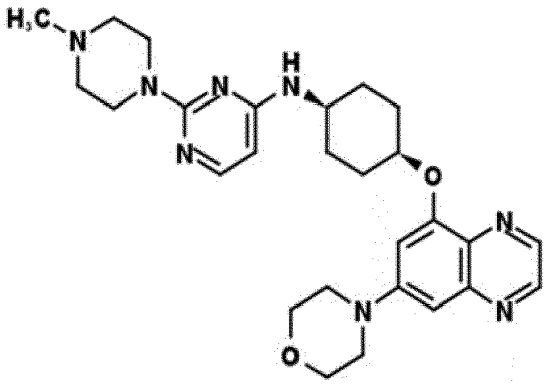
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

13. Junginys pagal 1 punktą, parinktas iš šių:









arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

14. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį iš 1-13 punktų ir farmaciniu požiūriu priimtiną užpildą.

15. Junginys pagal bet kurį iš 1-13 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 14 punktą, skirti panaudoti:
a) ląstelių jautrinimui į terapinį agentą arba ligos būseną, kuri apima DNR pažaidą, apimančiam ląstelės kontaktavimo su minėtu junginiu arba farmacine kompozicija pakopą; arba
b) terapinio rėžimo pritaikymą vėžio paciente gydymui.

16. Junginys pagal bet kurį iš 1-13 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 14 punktą, vienas arba derinyje su vienu arba daugiau papildomų terapinių agentų, skirti panaudoti vėžio gydymui arba vėžinių ląstelių augimo slopinimui paciente.

---

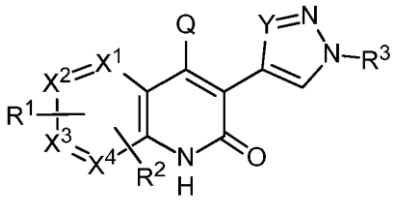
(51) Int. Cl. ***C07D 413/14*** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 497/10 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(11) **3402792**
(13) T
(96) 16812677.9
(96) 2016-12-16
(97) 2018-11-21
(97) 2021-08-25
(86) PCT/EP2016/002118
(86) 2016-12-16
(87) WO 2017/121444
(87) 2017-07-20
(30) 16150717, 2016-01-11, EP

(72) DORSCH, Dieter, DE
MUZERELLE, Mathilde, CH
BURGDORF, Lars, DE
WUCHERER-PLIETKER, Margarita, DE
CZODROWSKI, Paul, DE
ESDAR, Christina, DE
TSAKLAKIDIS, Christos, DE
(73) Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Chinolin-2-ono dariniai
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginiai, kurių formulė I



I

kurioje
X^1, X^2, X^3, X^4 kiekvienas nepriklausomai vienas nuo kito reiškia CH arba N,
Y reiškia N arba CH,
Q reiškia H arba CH_3,
R^1 reiškia H, F, Cl, Br, CN, CH_3, CF_3 arba OCH_3,
R^2 reiškia H, F arba Cl,
R^3 reiškia fenilą, naftilą, piridilą, pirimidinilą, chinolinilą, izochinolinilą, indolilą, indazolilą, tiofenilą, dihidroizoindolilą arba benzimidazolilą, iš kurių kiekvienas yra nepakeistas arba mono-, di- arba tripakeistas Hal, CN, NO_2, A, $(CR^4)_nOR^4$, $(CR^4)_nN(R^4)_2$, $(CR^4)_nS(O)_mR^4$, $(CR^4)_nCON(R^4)_2$, $(CR^4)_nCOHet$, $(CR^4)_nSO_2N(R^4)_2$, $(CR^4)_nSO_2Het$, $(CR^4)_nN(R^4)_2$, $(CR^4)_nHet$, $O(CR^4)_nCOHet$, $(CR^4)_nO(CR^4)_nHet$, $(CR^4)_nN(R^4)(CR^4)_nHet$, $(CR^4)_nCON(R^4)(CR^4)_nHet$, $(CR^4)_nCON(R^4)(CR^4)_nN(R^4)_2$, $(CR^4)_nN(R^4)COA$, $(CR^4)_nN(R^4)COHet'$, $(CR^4)_nOCyc$ ir (arba) $(CR^4)_nCOOR^4$,
R^4 reiškia H arba A',
A reiškia nešakotąjį arba šakotąjį alkilą su 1-10 C atomų, kur du gretimi anglies atomai gali sudaryti dvigubą jungtį, ir (arba) viena arba dvi negretimos CH- ir (arba) CH_2- grupės gali būti pakeistos N-, O- ir (arba) S-atomais, ir kur 1-7 H atomai gali būti pakeisti R^5, arba cikliniu alkilu, turinčiu 3-7 C atomus,
A' reiškia nešakotąjį arba šakotąjį alkilą su 1-6 C atomais, kur viena arba dvi negretimos CH- ir (arba) CH_2-grupės gali būti pakeistos O atomais,
Cyc reiškia ciklobutilą, ciklopentilą arba cikloheksilą, iš kurių kiekvienas yra nepakeistas arba mono- arba dipakeistas A, Hal, OR^4, $N(R^4)_2$, Het', $(CR^4)_nO(CR^4)_nHet'$, $CON(R^4)_2$ ir (arba) =O,
R^5 reiškia F, Cl arba OH,
Het reiškia pirolidinilą, morfolinilą, piperidinilą, piperazinilą, [1,4]-diazepanilą, oksazolidinilą, heksahidro-pirolo[3,4-c]pirolilą, 2-oksa-6-aza-spiro[3.4]oktanilą, 2-oksa-6-aza-spiro[3.5]nonanilą, 2-oksa-7-aza-spiro[3.5]nonanilą, 2,5-dioksa-8-aza-spiro[3.5]nonanilą, oksetanilą, 2-oksa-5-aza-spiro[3.4]oktanilą, 2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptanilą, 3-aza-biciklo[3.1.0]heksanilą, 2-oksa-7-azaspiro[3.5]nonanilą, izoksazolidinilą, azetidinilą, 2,6-diazaspiro[3.4]oktanilą, heksahidro-pirolo[3,4-b]pirolilą, tetrahidrofuranilą arba izotiazolidinilą, iš kurių kiekvienas yra nepakeistas arba mono-, di- arba tripakeistas A, Hal, OR^4, OCOA, COA, $(CR^4)_nN(R^4)_2$, $(CR^4)_nHet'$, $(CR^4)_nO(CR^4)_nHet'$, $CON(R^4)_2$, COHet', $(CR^4)_nS(O)_mR^4$ ir (arba) =O,
Het' reiškia pirolidinilą, morfolinilą, piperidinilą, oksetanilą, tetrahidrofuranilą, tetrahidropiranilą, piridilą, pirazolilą arba piperazinilą, iš kurių kiekvienas yra nepakeistas arba mono- arba dipakeistas A, Hal, OR^4, $N(R^4)_2$ ir (arba) =O,
Hal reiškia F, Cl, Br arba I,
n reiškia 0, 1, 2 arba 3,
m reiškia 0, 1 arba 2,
su sąlyga, kad tik vienas arba du iš X^1, X^2, X^3, X^4 gali reikšti N, ir farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos, tautomerai ir stereoizomerai, įskaitant jų mišinius visais santykiais.

2. Junginiai pagal 1 punktą, kuriuose
R^1 reiškia H, F, Cl, Br, CN, CH_3, CF_3 arba OCH_3,
R^2 reiškia H arba F,
ir farmaciniu požiūriu priimtini jo solvatai, druskos, tautomerai ir stereoizomerai, įskaitant jų mišinius visais santykiais.

3. Junginiai pagal 1 arba 2 punktą, kuriuose
R^3 reiškia fenilą, piridilą, pirimidinilą, indolilą, indazolilą, tiofenilą, dihidroizoindolilą arba benzimidazolilą, iš kurių kiekvienas yra nepakeistas arba mono-, di- arba tripakeistas Hal, A, $(CR^4)_nOR^4$, $(CR^4)_nN(R^4)_2$, $(CR^4)_nS(O)_mR^4$, $(CR^4)_nCON(R^4)_2$, $(CR^4)_nCOHet$, $(CR^4)_nSO_2Het$, $(CR^4)_nHet$, $O(CR^4)_nCOHet$, $(CR^4)_nO(CR^4)_nHet$, $(CR^4)_nN(R^4)(CR^4)_nHet$, $(CR^4)_nCON(R^4)(CR^4)_nHet$, $(CR^4)_nCON(R^4)(CR^4)_nN(R^4)_2$, $(CR^4)_nN(R^4)COA$, $(CR^4)_nN(R^4)COHet'$, $(CR^4)_nOCyc$ ir (arba) $(CR^4)_nCOOR^4$,
ir farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos, tautomerai ir stereoizomerai, įskaitant jų mišinius visais santykiais.

4. Junginiai pagal vieną arba daugiau iš 1-3 punktų, kuriuose
A reiškia nešakotąjį arba šakotąjį alkilą su 1-10 C atomų, kur du gretimi anglies atomai gali sudaryti dvigubą jungtį, ir (arba) viena arba dvi negretimos CH- ir (arba) CH_2- grupės gali būti pakeistos N- ir (arba) O atomais, ir kur 1-7 H atomai gali būti pakeisti R^5,
ir farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos, tautomerai ir stereoizomerai, įskaitant jų mišinius visais santykiais.

5. Junginiai pagal vieną arba daugiau iš 1-4 punktų, kuriuose
Het' reiškia pirolidinilą,
ir farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos, tautomerai ir stereoizomerai, įskaitant jų mišinius visais santykiais.

6. Junginiai pagal vieną arba daugiau iš 1-5 punktų, kuriuose
X^1, X^2, X^3, X^4 kiekvienas nepriklausomai vienas nuo kito reiškia CH arba N,
Y reiškia N arba CH,
Q reiškia H arba CH_3,
R^1 reiškia H, F, Cl, Br, CN, CH_3, CF_3 arba OCH_3,
R^2 reiškia H arba F,
R^3 reiškia fenilą, piridilą, pirimidinilą, indolilą, indazolilą, tiofenilą, dihidroizoindolilą arba benzimidazolilą, iš kurių kiekvienas yra nepakeistas arba mono-, di- arba tripakeistas Hal, A, $(CR^4)_nOR^4$, $(CR^4)_nN(R^4)_2$, $(CR^4)_nS(O)_mR^4$, $(CR^4)_nCON(R^4)_2$, $(CR^4)_nCOHet$, $(CR^4)_nSO_2Het$, $(CR^4)_nHet$, $O(CR^4)_nCOHet$, $(CR^4)_nO(CR^4)_nHet$, $(CR^4)_nN(R^4)(CR^4)_nHet$, $(CR^4)_nCON(R^4)(CR^4)_nHet$, $(CR^4)_nCON(R^4)(CR^4)_nN(R^4)_2$, $(CR^4)_nN(R^4)COA$, $(CR^4)_nN(R^4)COHet'$, $(CR^4)_nOCyc$ ir (arba) $(CR^4)_nCOOR^4$,
R^4 reiškia H arba A',
A reiškia nešakotąjį arba šakotąjį alkilą su 1-10 C atomų, kur du gretimi anglies atomai gali sudaryti dvigubą jungtį, ir (arba) viena arba dvi negretimos CH- ir (arba) CH_2- grupės gali būti pakeistos N- ir (arba) O atomais, ir kur 1-7 H atomai gali būti pakeisti R^5,
Cyc reiškia ciklobutilą, ciklopentilą arba cikloheksilą, iš kurių kiekvienas yra nepakeistas arba mono-, arba dipakeistas A, Hal, OR^4, $N(R^4)_2$, Het', $(CR^4)_nO(CR^4)_nHet'$, $CON(R^4)_2$ ir (arba) =O,
A' reiškia nešakotąjį arba šakotąjį alkilą su 1-6 C atomais, kur viena arba dvi negretimos CH- ir (arba) CH_2- grupės gali būti pakeistos O atomais,
R^5 reiškia F, Cl arba OH,
Het reiškia pirolidinilą, morfolinilą, piperidinilą, piperazinilą, [1,4]-diazepanilą, oksazolidinilą, heksahidro-pirolo[3,4-c]pirolilą, 2-oksa-6-aza-spiro[3.4]oktanilą, 2-oksa-6-aza-spiro[3.5]nonanilą, 2-oksa-7-aza-spiro[3.5]nonanilą, 2,5-dioksa-8-aza-spiro[3.5]nonanilą, oksetanilą, 2-oksa-5-aza-spiro[3.4]oktanilą, 2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptanilą, 3-aza-biciklo[3.1.0]heksanilą, 2-oksa-7-azaspiro[3.5]nonanilą, izoksazolidinilą, azetidinilą, 2,6-diazaspiro[3.4]oktanilą, heksahidro-pirolo[3,4-b]pirolilą, tetrahidrofuranilą arba izotiazolidinilą, iš kurių kiekvienas yra nepakeistas arba mono-, di- arba tripakeistas A, Hal, OR^4, OCOA, COA, $(CR^4)_nN(R^4)_2$, $(CR^4)_nHet'$, $(CR^4)_nO(CR^4)_nHet'$, $CON(R^4)_2$, $COHet'$, $(CR^4)_nS(O)_mR^4$, ir (arba) =O,
Het' reiškia pirolidinilą, oksetanilą, tetrahidrofuranilą, tetrahidropiranilą, piridilą arba pirazolilą,
Hal reiškia F, Cl, Br arba I,
n reiškia 0, 1, 2 arba 3,
m reiškia 0, 1 arba 2,
ir farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos, tautomerai ir stereoizomerai, įskaitant jų mišinius visais santykiais.

7. Junginiai pagal 1 punktą, pasirinkti iš grupės

Nr.	Pavadinimas
"A1"	6-fluor-3-{1-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A2"	3-{1-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A3"	N,N-dimetil-4-[4-(2-okso-1,2-dihidro-[1,8]naftiridin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzamidas
"A4"	N,N-dimetil-4-[4-(2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzamidas
"A5"	3-[1-(4-dimetilaminometil-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-[1,8]naftiridin-2-onas
"A6"	3-(1-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-[1,8]naftiridin-2-onas
"A7"	3-[1-(4-hidroksimetil-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-[1,8]naftiridin-2-onas
"A8"	N-(2-hidroksi-etil)-4-[4-(2-okso-1,2-dihidro-[1,8]naftiridin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzamidas
"A9"	N-(2-metoksi-etil)-4-[4-(2-okso-1,2-dihidro-[1,8]naftiridin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzamidas
"A10"	3-[1-(4-metoksi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-chinolin-2-onas
"A11"	4-[4-(6-chlor-2-okso-1,2-dihidro-[1,8]naftiridin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-N,N-dimetil-benzamidas
"A12"	3-[1-(4-fluor-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-chinolin-2-onas
"A13"	3-[1-(2-fluor-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-chinolin-2-onas

"A14"	3-{1-[4-(2-pirolidin-1-il-etoksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A15"	N-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-4-[4-(2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzamidas
"A16"	4-[4-(6-metoksi-2-okso-1,2-dihidro-[1,8]naftiridin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-N,N-dimetil-benzamidas
"A17"	4-[4-(2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-piridin-2-karboksirūgštiesmetilesteris
"A18"	4-[4-(6-fluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-N,N-dimetil-benzamidas
"A19"	N-(2-hidroksi-etil)-4-[4-(2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzamidas
"A20"	3-[1-(1H-indol-5-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-chinolin-2-onas
"A21"	N-(2-morfolin-4-il-etil)-4-[4-(2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzamidas
"A22"	4-[4-(6-fluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-N-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-benzamidas
"A23"	3-[4-(2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzoinės rūgšties metilo esteris
"A24"	3-[1-(3-metoksi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-chinolin-2-onas
"A25"	3-{1-[4-(3-okso-morfolin-4-il)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A26"	3-{1-[4-(2-morfolin-4-il-etoksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A27"	3-(1-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A28"	3-[1-(3H-benzimidazol-5-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-chinolin-2-onas
"A29"	3-{1-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-[1,7]naftiridin-2-onas
"A30"	7-metil-3-{1-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-[1,8]naftiridin-2-onas
"A31"	6-fluor-3-{1-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-[1,8]naftiridin-2-onas
"A32"	3-{1-[3-fluor-4-(3-okso-morfolin-4-il)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A33"	6-fluor-3-{1-[3-fluor-4-(3-okso-morfolin-4-il)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A34"	3-{1-[6-(3-okso-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A35"	3-{1-[2-metil-4-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A36"	3-{1-[4-(1-hidroksi-1-metil-etil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A37"	3-{1-[3-fluor-4-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A38"	3-[1-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-chinolin-2-onas
"A39"	2-fluor-N-metil-4-[4-(2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzamidas
"A40"	3-{1-[3-metil-4-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A41"	3-{1-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-[1,6]naftiridin-2-onas
"A42"	N,N-dimetil-4-[4-(2-okso-1,2-dihidro-[1,7]naftiridin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzamidas
"A43"	3-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,8]naftiridin-2-onas
"A44"	3-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,7]naftiridin-2-onas
"A45"	3-[1-(4-fluor-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-[1,6]naftiridin-2-onas
"A46"	3-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,6]naftiridin-2-onas
"A47"	3-{1-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-[1,8]naftiridin-2-onas
"A48"	5-fluor-3-{1-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A49"	3-{1-[4-(3-okso-morfolin-4-il)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-[1,7]naftiridin-2-onas
"A50"	3-{1-[4-(piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A51"	4-[4-(2-okso-1,2-dihidro-[1,8]naftiridin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-N-piperidin-4-il-benzamidas
"A52"	3-[1-(4-piperazin-1-il-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-chinolin-2-onas
"A53"	6-fluor-3-{1-[4-(piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A54"	3-[1-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-chinolin-2-onas
"A55"	3-[1-(4-[1,4]diazepan-1-il-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-chinolin-2-onas
"A56"	6-fluor-3-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A57"	3-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas

"A58"	N-(1-metil-piperidin-4-il)-4-[4-(2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzamidas
"A59"	N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-4-[4-(2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzamidas
"A60"	3-{1-[4-(1-metil-piperidin-4-ilmetoksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A61"	3-{1-[4-(4-dimetilamino-piperidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A62"	3-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-[1,6]naftiridin-2-onas
"A63"	3-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-[1,7]naftiridin-2-onas
"A64"	3-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-[1,8]naftiridin-2-onas
"A65"	7-metil-3-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-[1,8]naftiridin-2-onas
"A66"	3-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A67"	6-fluor-3-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-[1,8]naftiridin-2-onas
"A68"	3-{1-[4-(4-metil-2-okso-piperazin-1-il)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A69"	3-{1-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A70"	6-fluor-3-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A71"	6-fluor-3-{1-[4-(4-metil-2-okso-piperazin-1-il)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A72"	3-(1-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoksi]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A73"	3-{1-[4-(piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A74"	3-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A75"	3-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A76"	3-{1-[3-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A77"	4-[4-(2-okso-1,2-dihidro-[1,8]naftiridin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzoinė rūgštis
"A78"	3-{1-[3-(piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A79"	3-{1-[3-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A80"	3-[1-(4-izopropenil-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-chinolin-2-onas
"A81"	3-{1-[4-(1-metansulfonil-1-metil-etil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A82"	7-chlor-3-{1-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A83"	7-fluor-3-{1-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A84"	7-metil-3-{1-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A85"	3-{1-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-[1,5]naftiridin-2-onas
"A86"	6-fluor-3-(1-{4-[4-(3-metoksi-propil)-piperazin-1-karbonil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A87"	5-fluor-3-(1-{4-[4-(3-metoksi-propil)-piperazin-1-karbonil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A88"	6-fluor-3-(1-{4-[4-(3-metoksi-propil)-piperazin-1-karbonil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-[1,8] naftiridin-2-onas
"A89"	3-(1-{4-[4-(3-metoksi-propil)-piperazin-1-karbonil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-[1,8] naftiridin-2-onas
"A90"	5,7-difluor-3-{1-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A91"	7-brom-3-{1-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A92"	6-fluor-3-{1-[4-(4-metil-3-okso-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A93"	7-metoksi-3-{1-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A94"	6-{1-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-onas
"A94a"	6-fluor-3-{1-[3-(2-morfolin-4-il-etoksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A95"	5,7-difluor-3-{1-[4-(4-metil-3-okso-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas

"A96"	6-chlor-3-{1-[4-(4-metil-3-okso-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A97"	7-chlor-3-{1-[4-(4-metil-3-okso-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A98"	6-fluor-3-{1-[4-(2-okso-oksazolidin-3-il)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A99"	3-{1-[4-(1,1-diokso-1l6-izotiazolidin-2-il)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A100"	3-{1-[4-([1,3']bipirolidinil-1'-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A100a"	3-(1-{4-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etoksi]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A101"	3-(1-{4-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etoksi]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-6,7-difluor-1H-chinolin-2-onas
"A102"	acto rūgšties1-{4-[4-(6-fluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzoil}-piperidin-4-ilesteris
"A103"	acto rūgšties 1-{4-[4-(6-fluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzoil}-piperidin-3-ilesteris
"A104"	3-{1-[4-([1,3']bipirolidinil-1'-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6,7-difluor-1H-chinolin-2-onas
"A105"	3-{1-[4-([1,3']bipirolidinil-1'-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-5,7-difluor-1H-chinolin-2-onas
"A106"	6-fluor-3-{1-[4-(3-metoksimetil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A107"	3-{1-[3-([1,3']bipirolidinil-1'-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A108"	3-{1-[3-([1,3']bipirolidinil-1'-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6,7-difluor-1H-chinolin-2-onas
"A109"	6,7-difluor-3-{1-[4-(3-metoksimetil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A110"	6-fluor-3-{1-[4-(4-metil-5-okso-[1,4]diazepan-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A111"	6-fluor-3-{1-[4-((R)-3-metoksi-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A112"	6-fluor-3-{1-[4-((S)-3-metoksi-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A113"	6,7-difluor-3-{1-[4-((R)-3-metoksi-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A114"	6,7-difluor-3-{1-[4-((S)-3-metoksi-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A115"	3-{1-[4-(2-dimetilamino-etil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6,7-difluor-1H-chinolin-2-onas
"A116"	3-{1-[4-(2-dietilamino-etoksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6,7-difluor-1H-chinolin-2-onas
"A117"	7-fluor-3-{1-[4-(piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A118"	7-fluor-3-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A119"	5-fluor-3-{1-[4-(piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A120"	8-fluor-3-{1-[4-(piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A121"	3-{1-[4-(piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-[1,8]naftiridin-2-onas
"A122"	6-fluor-3-{1-[4-(piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-[1,8]naftiridin-2-onas
"A123"	6-chlor-3-{1-[4-(piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A124"	3-[1-(4-[1,4]diazepan-1-il-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-6-fluor-1H-[1,8]naftiridin-2-onas
"A125"	6-fluor-3-{1-[3-(piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A126"	7-chlor-3-{1-[4-(piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A127"	5,6-difluor-3-{1-[4-(piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A128"	6,7-difluor-3-{1-[4-(piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A129"	6-fluor-3-{1-[4-(piperazin-1-sulfonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas

"A130"	6,7-difluor-3-{1-[4-(2-piperazin-1-il-etoksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A131"	6-fluor-3-{1-[4-(3-piperazin-1-il-propoksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A132"	6-fluor-3-{1-[4-(piperidin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A133"	6-fluor-3-{1-[4-(2-piperidin-4-il-etoksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A134"	6,7-difluor-3-{1-[4-(2-piperidin-4-il-etoksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A135"	6,7-difluor-3-{1-[4-(3-piperazin-1-il-propoksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A136"	6,7-difluor-3-{1-[4-(piperidin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A137"	6-metil-3-{1-[4-(piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A138"	5,7-difluor-3-{1-[1-(2-okso-2-piperazin-1-il-etil)-1H-indol-5-il]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A139"	6,7-difluor-3-{1-[1-(2-okso-2-piperazin-1-il-etil)-1H-indol-5-il]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A140"	6,7-difluor-3-{1-[4-(2-okso-2-piperazin-1-il-etoksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A141"	6-fluor-3-{1-[4-(2-okso-2-piperazin-1-il-etoksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A142"	3-{1-[4-(piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-7-trifluorometil-1H-chinolin-2-onas
"A143"	3-{1-[4-(4-amino-piperidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6,7-difluor-1H-chinolin-2-onas
"A144"	3-{1-[4-(4-amino-piperidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A145"	6,7-difluor-3-{1-[4-(2-okso-piperazin-1-il)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A146"	6,7-difluor-3-{1-[1-(2-okso-2-piperazin-1-il-etil)-1H-indazol-5-il]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A147"	6-fluor-7-metoksi-3-{1-[4-(piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A148"	6-chlor-7-fluor-3-{1-[4-(piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A149"	5-fluor-3-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A150"	8-fluor-3-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A151 "	6-chlor-3-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A152"	5,7-difluor-3-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A153"	6-fluor-3-{1-[3-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A154"	7-chlor-3-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A155"	6-fluor-3-{1-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-[1,8]naftiridin-2-onas
"A156"	5,6-difluor-3-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A157"	6,7-difluor-3-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A158"	6-fluor-3-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A159"	6,7-difluor-3-(1-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoksi]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A160"	6-fluor-3-(1-{4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoksi]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A161"	6-fluor-3-{1-[4-(1-metil-piperidin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas

"A162"	6,7-difluor-3-(1-{4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoksi]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A163"	6-fluor-3-(1-{4-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoksi]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A164"	6,7-difluor-3-{1-[4-(1-metil-piperidin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A165"	6-fluor-3-(1-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-okso-etoksi]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A166"	6,7-difluor-3-(1-{4-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoksi]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A167"	6,7-difluor-3-(1-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-okso-etoksi]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A168"	6-metil-3-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A169"	6,7-difluor-3-(1-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-okso-etil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A170"	3-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-7-trifluorometil-1H-chinolin-2-onas
"A171"	3-{1-[4-(4-dimetilamino-piperidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6,7-difluor-1H-chinolin-2-onas
"A172"	3-{1-[4-(4-dimetilamino-piperidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A173"	6,7-difluor-3-(1-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-okso-etil]-1H-indazol-5-il}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A174"	6,7-difluor-3-{1-[4-(4-metil-2-okso-piperazin-1-il)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A175"	6-fluor-3-(1-{4-[4-(2-metoksi-etil)-piperazin-1-karbonil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-[1,8] naftiridin-2-onas
"A176"	6-fluor-3-(1-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoksi]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A177"	3-{1-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-7-carbonitrilas
"A178"	6-fluor-3-(1-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-okso-etil]-1H-indol-5-il}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A179"	acto rūgšties (R)-1-{4-[4-(6-fluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzoil}-pirolidin-3-ilesteris
"A180"	acto rūgšties (S)-1-{4-[4-(6-fluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzoil}-pirolidin-3-ilesteris
"A181"	6-fluor-3-{1-[4-((R)-3-hidroksi-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A182"	6-fluor-3-{1-[4-((S)-3-hidroksi-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A183"	6-fluor-3-{1-[4-(4-hidroksi-piperidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A184"	6-fluor-3-{1-[4-(3-hidroksi-piperidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A185"	4-metil-3-{1-[4-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A186"	6,7-Difluor-3-{1-[4-(2-pirolidin-1-il-etoksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A187"	N-(2-dietilamino-etil)-4-[4-(6,7-difluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzamidas
"A188"	4-[4-(7-chlor-6-fluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-N-(2-dietilaminoetil)-benzamidas
"A189"	3-(1-{4-[4-(2-dietilamino-etil)-piperazin-1-karbonil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-6,7-difluor-1H-chinolin-2-onas
"A190"	6-fluor-3-{1-[4-(4-metoksi-piperidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A191"	6,7-difluor-3-{1-[4-(4-metoksi-piperidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A192"	6,7-difluor-3-{1-[4-((R)-3-metoksi-piperidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas

"A193"	6,7-difluor-3-{1-[4-((S)-3-metoksi-piperidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A194"	6-fluor-3-{1-[4-((R)-3-metoksi-piperidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A195"	6-fluor-3-{1-[4-((S)-3-metoksi-piperidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A196"	N-(2-dietilamino-etil)-4-[4-(6-fluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzamidas
"A197"	6-fluor-3-{1-[4-((S)-2-hidroksimetil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A198"	6-fluor-3-{1-[4-((R)-2-metoksimetil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A199"	6-fluor-3-{1-[4-((R)-3-metoksimetil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A200"	6,7-difluor-3-{1-[4-((R)-3-metoksimetil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A201"	6,7-difluor-3-{1-[4-((S)-3-metoksimetil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A202"	6-fluor-3-{1-[4-((S)-3-metoksimetil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A203"	3-(1-{4-[3-(2-dietilamino-etoksi)-pirolidin-1-karbonil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A204"	6-fluor-3-{1-[4-(2-oksa-7-aza-spiro[4.4]nonan-7-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A205"	6-fluor-3-{1-[4-(2-oksa-6-aza-spiro[3.4]oktan-6-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A206"	6-fluor-3-{1-[4-(3-hidroksimetil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A207"	3-{1-[4-(3-dimetilamino-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A208"	6-fluor-3-(1-{4-[3-(4-hidroksi-piperidin-1-il)-pirolidin-1-karbonil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A209"	6-fluor-3-(1-{4-[3-(2-morfolin-4-il-etoksi)-pirolidin-1-karbonil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A210"	6-fluor-3-(1-{4-[(R)-3-(2-metoksi-etoksimetil)-pirolidin-1-karbonil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A211"	4-[4-(6-fluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-N-(2-metoksi-etil)-N-metilbenzamidas
"A212"	4-[4-(6,7-difluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-N-(2-metoksi-etil)-N-metilbenzamidas
"A213"	6-fluor-3-{1-[4-((R)-3-hidroksimetil-morfolin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A214"	6-fluor-3-{1-[4-(2-hidroksimetil-piperidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A215"	6-fluor-3-{1-[4-((S)-2-metoksimetil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A216"	6-fluor-3-{1-[4-((S)-3-hidroksimetil-morfolin-4-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A217"	3-{1-[4-((2S,5S)-2,5-bis-metoksimetil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A218"	3-{1-[4-((2R,5R)-2,5-bis-metoksimetil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A219"	3-{1-[4-((2S,5S)-2,5-bis-metoksimetil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6,7-difluor-1H-chinolin-2-onas
"A220"	3-{1-[4-((2R,5R)-2,5-bis-metoksimetil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6,7-difluor-1H-chinolin-2-onas
"A221"	6,7-difluor-3-(1-{4-[3-(2-morfolin-4-il-etoksi)-pirolidin-1-karbonil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A222"	6-fluor-7-metil-3-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A223"	6,7-difluor-3-(1-{4-[(R)-3-(2-metoksi-etoksimetil)-pirolidin-1-karbonil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas

"A224"	6-fluor-3-(1-{4-[3-(2-pirolidin-1-il-etoksi)-pirolidin-1-karbonil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A225"	6,7-difluor-3-(1-{4-[3-(2-pirolidin-1-il-etoksi)-pirolidin-1-karbonil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A226"	(R)-1-{4-[4-(6-fluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzoil}-pirolidin-3- karboksirūgšties amidas
"A227"	6-fluor-3-{1-[4-((2S,4R)-4-hidroksi-2-hidroksimetil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A228"	6-fluor-3-{1-[4-(2-oksa-6-aza-spiro[3.5]nonan-6-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A229"	6-fluor-3-{1-[4-(2-oksa-7-aza-spiro[3.5]nonan-7-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A230"	6-fluor-3-{1-[4-(4-oksetan-3-il-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A231"	3-{1-[4-(2,5-dioksa-8-aza-spiro[3.5]nonan-8-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A232"	4-[4-(6-fluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-N-oksetan-3-il-benzamidas
"A233"	6,7-difluor-3-(1-{4-[(S)-3-(2-metoksi-etoksimetil)-pirolidin-1-karbonil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A234"	6-fluor-3-{1-[4-(2-oksa-5-aza-spiro[3.4]oktan-5-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A235"	6-fluor-3-{1-[4-(2-oksa-6-aza-spiro[3.3]heptan-6-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A236"	6-fluor-3-(1-{4-[(S)-3-(2-metoksi-etoksimetil)-pirolidin-1-karbonil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A237"	3-{1-[4-((3R,4S)-3,4-dimetoksi-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A238"	4-[4-(6-fluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-N,N-bis-(2-metoksi-etil)-benzamidas
"A239"	3-{1-[4-(3-dietilaminometil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6,7-difluor-1H-chinolin-2-onas
"A240"	N-(3-acetil-3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-il)-4-[4-(6-fluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzamidas
"A241"	6-fluor-3-{1-[4-((2S,4R)-2-hidroksimetil-4-metoksi-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A242"	(S)-1-{4-[4-(6-fluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzoil}-pirolidin-2-karboksirūgšties amidas
"A243"	(S)-1-{4-[4-(6-fluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzoil}-pirolidin-3-karboksirūgšties amidas
"A244"	6-fluor-3-{1-[4-((2R,4R)-2-hidroksimetil-4-metoksi-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A245"	6-fluor-3-{1-[4-(2-oksa-5-aza-spiro[3.5]nonan-5-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A246"	6-chlor-3-{1-[4-((S)-2-hidroksimetil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A247"	6-chlor-3-{1-[4-((2R,4R)-2-hidroksimetil-4-metoksi-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A248"	6-chlor-3-{1-[4-((2S,4R)-2-hidroksimetil-4-metoksi-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A249"	6-chlor-3-(1-{4-[3-(4-hidroksi-piperidin-1-il)-pirolidin-1-karbonil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A250"	6-chlor-3-{1-[4-(4-oksetan-3-il-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A251"	6-fluor-3-(1-{4-[(S)-3-(2-metoksi-etoksi)-pirolidin-1-karbonil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A252"	6-fluor-3-(1-{4-[(R)-3-(2-metoksi-etoksi)-pirolidin-1-karbonil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A253"	6-chlor-3-{1-[4-((S)-2-metoksimetil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A254"	6-chlor-3-{1-[4-(3-dimetilamino-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas

"A255"	6-chlor-3-{1-[4-(2-hidroksimetil-piperidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A256"	6-chlor-3-{1-[4-(2-oksa-7-aza-spiro[3.5]nonan-7-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A257"	6-chlor-3-{1-[4-(2-oksa-6-aza-spiro[3.4]oktan-6-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A258"	6-chlor-3-{1-[4-(2-oksa-6-aza-spiro[3.3]heptan-6-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A259"	6-chlor-3-(1-{4-[(S)-3-(2-metoksi-etoksi)-pirolidin-1-karbonil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A260"	6-chlor-3-(1-{4-[(R)-3-(2-metoksi-etoksi)-pirolidin-1-karbonil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A261"	6-fluor-3-(1-{4-[(R)-3-(2-metoksi-etoksi)-pirolidin-1-karbonil]-fenil}-1H-pirazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A262"	(R)-1-{4-[4-(6-fluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzoil}-pirolidin-2- karboksirūgšties amidas
"A263"	3-{1-[4-((3R,4R)-3,4-dimetoksi-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A264"	3-{1-[4-((3S,4S)-3,4-dimetoksi-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A265"	6-fluor-3-{1-[4-((S)-3-fluor-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A266"	6-chlor-3-{1-[4-((S)-3-fluor-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A267"	3-{1-[4-(3,3-difluor-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A268"	6-chlor-3-{1-[4-(3,3-difluor-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A269"	6-fluor-3-{1-[4-((R)-3-fluor-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A270"	6-chlor-3-{1-[4-((R)-3-fluor-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A271"	6-chlor-3-{1-[4-((3R,4R)-3,4-dimetoksi-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A272"	6-chlor-3-{1-[4-((3S,4S)-3,4-dimetoksi-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A273"	6-fluor-3-{1-[4-(pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A274"	6-fluor-3-{1-[4-((R)-4-hidroksi-izoksazolidin-2-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A275"	6-chlor-3-{1-[4-((R)-4-hidroksi-izoksazolidin-2-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A276"	6-fluor-3-{1-[4-((S)-4-hidroksi-izoksazolidin-2-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A277"	6-chlor-3-{1-[4-((S)-4-hidroksi-izoksazolidin-2-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A278"	6-fluor-3-{1-[4-((R)-2-pirolidin-1-ilmetil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A279"	6-fluor-3-{1-[4-((S)-2-pirolidin-1-ilmetil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A280"	3-{1-[4-(azetidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A281"	6-fluor-3-(1-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-pirolidin-1-karbonil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A282"	6-fluor-3-{1-[4-((R)-3-metansulfonil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A283"	6-fluor-3-{1-[4-((S)-3-metansulfonil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A284"	6-fluor-3-{1-[4-(3-metansulfonilmetil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A285"	6-fluor-3-(1-{4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirolidin-1-karbonil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A286"	6-fluor-3-{1-[4-(2-piridin-3-il-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas

"A287"	6-fluor-3-(1-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirolidin-1-karbonil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A288"	6-fluor-3-{1-[4-(2-metil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A289"	6-fluor-3-{1-[4-(2-metil-2,6-diaza-spiro[3.4]oktan-6-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A290"	6-chlor-3-{1-[4-(2-metil-2,6-diaza-spiro[3.4]oktan-6-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A291"	6-fluor-3-{1-[4-((3aR,6aR)-5-metil-heksahidro-pirolo[3,4-b]pirol-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3] triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A292"	6-chlor-3-{1-[4-((R)-2-metil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A293"	3-{1-[4-(2,2-dimetil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A294"	6-fluor-3-(1-{4-[3-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-pirolidin-1-karbonil]-fenil}-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A295"	6-fluor-3-{1-[4-((R)-2-metil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A296"	6-fluor-3-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A297"	6-fluor-3-{1-[4-((S)-3-metoksi-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A298"	6-fluor-3-{1-[4-((R)-3-metoksi-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A299"	6-fluor-3-(1-{4-[(S)-3-(2-metoksi-etoksi)-pirolidin-1-karbonil]-fenil}-1H-pirazol-4-il)-1H-chinolin-2-onas
"A300"	3-{1-[4-((3R,4R)-3,4-dimetoksi-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A301"	6-fluor-3-{1-[4-((2S,4R)-2-hidroksimetil-4-metoksi-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A302"	6-fluor-3-{1-[4-((2R,4R)-2-hidroksimetil-4-metoksi-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A303"	3-{1-[4-((3S,4S)-3,4-dimetoksi-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A304"	6,7-difluor-3-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A305"	6-chlor-3-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A306"	3-{1-[4-((S)-3-amino-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A307"	6,7-difluor-3-{1-[4-((cis)-heksahidro-pirolo[3,4-c]pirol-2-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A308"	6-fluor-3-{1-[4-((cis)-heksahidro-pirolo[3,4-c]pirol-2-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A309"	3-{1-[4-((R)-3-amino-piperidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6,7-difluor-1H-chinolin-2-onas
"A310"	3-{1-[4-((S)-3-amino-piperidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6,7-difluor-1H-chinolin-2-onas
"A311"	6-fluor-3-{1-[4-((R)-3-metilamino-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A312"	6-fluor-3-{1-[4-((S)-3-metilamino-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A313"	3-{1-[4-((R)-3-amino-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A314"	6-fluor-3-{1-[4-((R)-3-hidroksimetil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A315"	6-fluor-3-{1-[4-((S)-2-hidroksimetil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A316"	6-fluor-3-{1-[4-((R)-2-hidroksimetil-piperazin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A317"	3-{1-[4-(6-amino-3-aza-biciklo[3.1.0]heksan-3-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas

"A318"	6-chlor-3-{1-[4-((S)-2-dimetilaminometil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A319"	3-{1-[4-((S)-2-dimetilaminometil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A320"	3-{1-[4-((R)-2-dimetilaminometil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6,7-difluor-1H-chinolin-2-onas
"A321"	3-{1-[4-((R)-2-dimetilaminometil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A322"	6-chlor-3-{1-[4-((R)-2-dimetilaminometil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A323"	3-{1-[4-((S)-2-dimetilaminometil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6,7-difluor-1H-chinolin-2-onas
"A324"	3-{1-[4-((S)-2-dimetilaminometil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A325"	3-{1-[4-((R)-2-dimetilaminometil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A326"	3-{1-[4-((S)-3-dimetilaminometil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A327"	6-fluor-3-{1-[4-((cis)-5-metil-heksahidro-pirolo[3,4-c]pirol-2-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A328"	3-{1-[4-((R)-3-dimetilamino-piperidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6,7-difluor-1H-chinolin-2-onas
"A329"	3-{1-[4-((S)-3-dimetilamino-piperidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6,7-difluor-1H-chinolin-2-onas
"A330"	3-{1-[4-(6-dimetilamino-3-aza-biciklo[3.1.0]heksan-3-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A331"	3-{1-[4-((R)-3-dimetilamino-piperidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A332"	3-{1-[4-((S)-3-dimetilamino-piperidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A333"	3-{1-[4-((R)-3-dimetilamino-piperidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-7-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A334"	3-{1-[4-((R)-3-dimetilaminometil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A335"	3-{1-[4-((R)-3-dimetilaminometil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6,7-difluor-1H-chinolin-2-onas
"A336"	3-{1-[4-((S)-3-dimetilamino-piperidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-7-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A337"	3-{1-[4-((S)-3-dietilamino-piperidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A338"	3-{1-[4-((R)-3-dietilamino-piperidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A339"	3-{1-[4-(4-dimetilamino-3,3-difluor-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A340"	3-{1-[4-((S)-3-dimetilaminometil-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A341"	3-{1-[4-((trans)-3-dimetilamino-4-fluor-pirolidin-1-karbonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A342"	6-fluor-3-[1-(4-metilamino-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-chinolin-2-onas
"A343"	(R)-tetrahidro-furan-2-carboksilic acid {4-[4-(6-fluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-metilamide
"A344"	(S)-tetrahidro-furan-2- karboksirūgšties {4-[4-(6-fluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-metilamidas
"A345"	tetrahidro-piran-4-karboksirūgšties {4-[4-(6-fluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-metil-amidas
"A346"	(R)-N-{4-[4-(6-fluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-2-metoksi-N-metilpropionamidas
"A347"	(2S,4S)-4-metoksi-pirolidin-2- karboksirūgšties {4-[4-(6-fluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3] triazol-1-il]-fenil}-metil-amidas
"A348"	(S)-N-{4-[4-(6-fluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-2-metoksi-N-metilpropionamidas

"A349"	1-metil-piperidin-4-karboksirūgšties {4-[4-(6-fluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-metil-amidas
"A350"	6-fluor-3-{1-[5-((S)-3-metoksi-pirolidin-1-karbonil)-tiofen-3-il]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A351"	6-fluor-3-{1-[5-((R)-3-metoksi-pirolidin-1-karbonil)-tiofen-3-il]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A352"	N-{4-[4-(6,7-difluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-N-metil-acetamidas
"A353"	N-{4-[4-(6-fluor-2-okso-1,2-dihidro-chinolin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-N-metil-acetamidas
"A354"	6-fluor-3-[1-(2-metil-1-okso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-chinolin-2-onas
"A355"	6-fluor-3-{1-[4-((trans)-3-metoksi-ciklopentiloksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A356"	6-chlor-3-{1-[4-((1S,3R)-3-metoksi-ciklopentiloksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A357"	6-fluor-3-[1-(4-metoksi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-chinolin-2-onas
"A358"	6-fluor-3-{1-[4-((R)-3-metoksi-pirolidin-1-sulfonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A359"	6-chlor-3-{1-[4-((R)-3-metoksi-pirolidin-1-sulfonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A360"	6-fluor-3-{1-[4-((S)-3-metoksi-pirolidin-1-sulfonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A361"	6-chlor-3-{1-[4-((S)-3-metoksi-pirolidin-1-sulfonil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A362"	6-fluor-3-{1-[4-((1S,2S)-2-metoksi-ciklopentiloksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A363"	6-chlor-3-[1-(4-ciklopentiloksi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-chinolin-2-onas
"A364"	3-[1-(4-ciklopentiloksi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-6-fluor-1H-chinolin-2-onas
"A365"	6-fluor-3-{1-[4-(tetrahidro-furan-3-iloksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A366"	6-chlor-3-{1-[4-(tetrahidro-furan-3-iloksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A367"	6-fluor-3-{1-[4-((R)-1-metil-pirolidin-3-iloksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A368"	6-chlor-3-{1-[4-((S)-1-metil-pirolidin-3-iloksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A369"	6-chlor-3-{1-[4-((R)-1-metil-pirolidin-3-iloksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A370"	6-fluor-3-{1-[4-((S)-1-metil-pirolidin-3-iloksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A371"	6-fluor-3-{1-[4-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A372"	6,7-difluor-3-{1-[4-((S)-1-metil-pirolidin-3-iloksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A373"	6,7-difluor-3-{1-[4-((R)-1-metil-pirolidin-3-iloksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A374"	6-chlor-3-{1-[4-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A375"	6-fluor-3-{1-[4-(1-metil-piperidin-4-iloksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas
"A376"	6-chlor-3-{1-[4-(1-metil-piperidin-4-iloksi)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-chinolin-2-onas

ir farmaciniu požiūriu priimtini jo solvatai, druskos, tautomerai ir stereoizomerai, įskaitant jų mišinius visais santykiais.

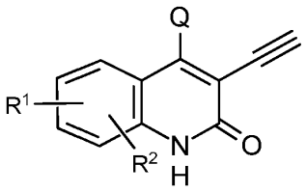
8. Gamybos būdas junginių, kurių formulė I, pagal 1-7 punktus ir farmaciniu požiūriu priimtinų jų druskų, tautomerų ir stereoizomerų, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad

a) gamybai junginių, kurių formulė I,

kur

X^1, X^2, X^3, X^4 reiškia CH ir

Y reiškia N,
junginys, kurio formulė II

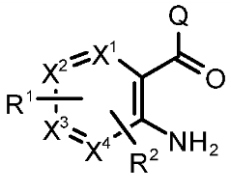


II

kurioje R^1, R^2 ir Q turi reikšmes, nurodytas 1 punkte, reaguoja su junginiu, kurio formulė III

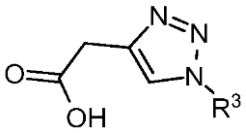
N_3-R^3 **III**

kurioje R^3 turi reikšmes, nurodytas 1 punkte,
arba
b) gamybai junginių, kurių formulė I, kur
Y reiškia N,
junginys, kurio formulė IV



IV

kurioje
X^1, X^2, X^3, X^4, R^1, R^2 ir Q turi reikšmes, nurodytas 1 punkte,
reaguoja su junginiu, kurio formulė V



V

kurioje R^3 turi reikšmes, nurodytas 1 punkte,
arba
c) radikalas R^3 paverčiamas kitu radikalu R^3
i) konvertuojant karboksilinę grupę į amidą,
ii) acilinant arba alkilinant amino grupę,
arba
d) junginys, kurio formulė I, yra išlaisvinamas iš vieno iš jo funkcinių darinių, apdorojant jį solvolizuojančiu arba hidrogenolizuojančiu agentu, ir (arba)
bazė arba rūgštis, kurios formulė I, paverčiama viena iš jos druskų.

9. Vaistai, apimantys mažiausiai vieną junginį, kurio formulė I, pagal 1 punktą ir (arba) farmaciniu požiūriu priimtinas jų druskas, solvatus, tautomerus ir stereoizomerus, įskaitant jų mišinius visais santykiais, ir, pasirinktinai, farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį, pagalbinę medžiagą arba transporterį.

10. Junginiai, kurių formulė I, pagal 1 punktą ir farmaciniu požiūriu priimtinos jų druskos, solvatai, tautomerai ir stereoizomerai, įskaitant jų mišinius visais santykiais, skirti panaudoti vėžio gydymui ir (arba) prevencijai.

11. Junginiai pagal 10 punktą, skirti panaudoti vėžio gydymui ir (arba) prevencijai, kur vėžys yra virškinamojo trakto stromos navikas.

12. Vaistai, apimantys mažiausiai vieną junginį, kurio formulė I, pagal 1 punktą ir (arba) farmaciniu požiūriu priimtinas jo druskas, solvatus ir stereoizomerus, įskaitant jų mišinius visais santykiais, ir mažiausiai vieną kitokią vaisto veikliąją medžiagą.

13. Rinkinys yra sudarytas iš atskirų pakuočių, kuriose yra
(a) veiksmingas kiekis junginio, kurio formulė I, pagal 1 punktą ir (arba) farmaciniu požiūriu priimtinų jo druskų, solvatų ir stereoizomerų, įskaitant jų mišinius visais santykiais,
ir
(b) veiksmingas kiekis kitokio vaisto veikliosios sudedamosios dalies.

---

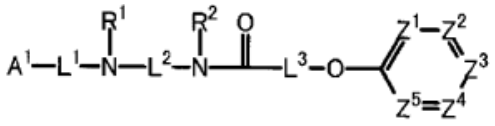
(51) Int. Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
C07K 5/062 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
C07D 213/73 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)

(11) **3050878**
(13) T
(96) 14849898.3
(96) 2014-09-24
(97) 2016-08-03
(97) 2021-10-27
(86) PCT/JP2014/075332
(86) 2014-09-24
(87) WO 2015/046278
(87) 2015-04-02
(30) 2013196712, 2013-09-24, JP

(72) FUKUNAGA, Hirofumi, JP
DOZONO, Hiroyuki, JP
HINO, Akihiro, JP
OSHIKIRI, Shinobu, JP
NAGANO, Akio, JP
(73) FUJIFILM Corporation, Tokyo 106-8620, JP
FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd., Chuo-ku Tokyo, JP
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

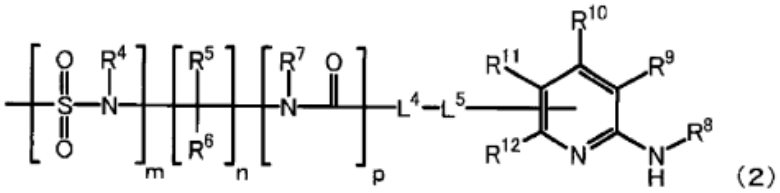
(54) Naujas azotą turintis junginys arba jo druska, arba jo metalo kompleksas
Apibrėžties punktai: 25, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, pavaizduotas formule (1) arba jo druska, arba junginio arba druskos kompleksas su metalu:



(1)

kur A^1 reiškia kompleksono grupę; R^1 reiškia vandenilio atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę arba amino grupę apsaugančią grupę, parinktą iš ar-C_{1-6} alkilo grupių, C_{1-6} alkoksi-C_{1-6} alkilo grupių, acilo grupių, C_{1-6} alkoksikarbonilo grupių, ar-C_{1-6} alkoksikarbonilo grupių, C_{1-6} alkilsulfonilo grupių, arilsulfonilo grupių ir sililo grupių; R^2 reiškia vandenilio atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę arba amino grupę apsaugančią grupę, parinktą iš ar-C_{1-6} alkilo grupių, C_{1-6} alkoksi-C_{1-6} alkilo grupių, acilo grupių, C_{1-6} alkoksikarbonilo grupių, ar-C_{1-6} alkoksikarbonilo grupių, C_{1-6} alkilsulfonilo grupių, arilsulfonilo grupių ir sililo grupių;
Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, ir Z^5 yra tokie patys arba skirtingi ir kiekvienas reiškia azoto atomą arba CR^3, kur R^3 reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkoksi grupę arba grupę, pavaizduotą formule (2):



(2)

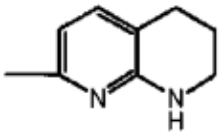
kur

R^4 reiškia vandenilio atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę arba amino grupę apsaugančią grupę, parinktą iš ar-C_{1-6} alkilo grupių, C_{1-6} alkoksi-C_{1-6} alkilo grupių, acilo grupių, C_{1-6} alkoksikarbonilo grupių, ar-C_{1-6} alkoksikarbonilo grupių, C_{1-6} alkilsulfonilo grupių, arilsulfonilo grupių ir sililo grupių;

R^5 skaičius n ir R^6 skaičius n yra tokie pat arba skirtingi ir kiekvienas reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkiol grupę arba pasirinktinai apsaugotą karboksilo grupę, kur karboksilo grupę apsauganti grupė yra parinkta iš C_{1-6} alkilo grupių, arilo grupių, ar-C_{1-6} alkilo grupių, C_{1-6} alkoksi-C_{1-6} alkil grupių, ir sililo grupių;

R^7 reiškia vandenilio atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę arba amino grupę apsaugančią grupę, parinktą iš ar-C_{1-6} alkilo grupių, C_{1-6} alkoksi-C_{1-6} alkilo grupių, acilo grupių, C_{1-6} alkoksikarbonilo grupių, ar-C_{1-6} alkoksikarbonilo grupių, C_{1-6} alkilsulfonilo grupių, arilsulfonilo grupių ir sililo grupių;

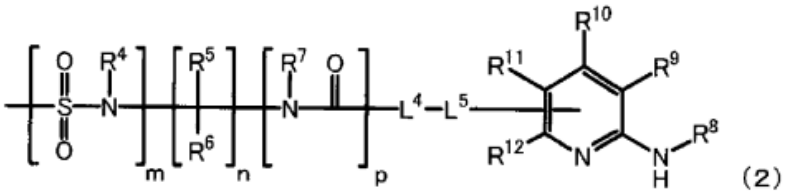
kur 6-nario žiedo, turinčio R^8, R^9, R^{10}, R^{11} ir R^{12}, struktūra yra pavaizduota tokia struktūra



ir R^{12} reiškia jungtį su L^5;

L^4 reiškia pasirinktinai pakeistą dvialentę aromatinę angliavandenilio grupę, pasirinktinai pakeistą dvivalentę heterociklinę grupę arba jungtį;

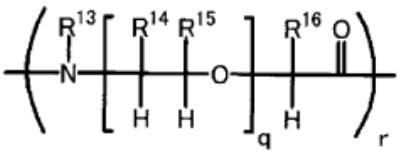
L^5 reiškia pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkileno grupę, pasirinktinai pakeistą -O-C_{1-6} alkileno grupę, kur kairė jungtis rišasi prie L^4, arba pasirinktinai pakeistą -NH-C_{1-6} alkileno grupę, kur kairė jungtis rišasi prie L^4; m reiškia 0 arba 1; n reiškia sveiką skaičių nuo 1 iki 3; ir p reiškia 0 arba 1, numatant, kad bent vienas iš Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, ir Z^5 reiškia CR^{3a}, kur R^{3a} reiškia grupę, pavaizduotą formule (2):



(2)

kur R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, L^4, L^5, m, n ir p yra kaip apibrėžta aukščiau;

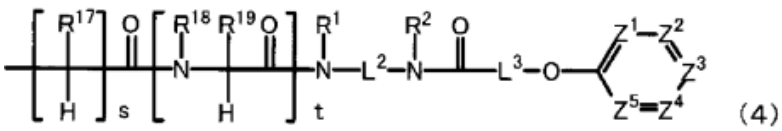
L^2 reiškia pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkileno grupę; L^3 reiškia pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkileno grupę; ir L^1 reiškia grupę, pavaizduotą formule (3):



(3)

kur R^{13} skaičius r yra toks pat arba skirtingas ir kiekvienas reiškia vandenilio atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę, arba amino grupę apsaugančią grupę, parinktą iš ar-C_{1-6} alkilo grupių, C_{1-6} alkoksi–C_{1-6} alkilo grupių, acilo grupių, C_{1-6} alkoksikarbonilo grupių, ar-C_{1-6} alkoksikarbonilo grupių, C_{1-6} alkilsulfonilo grupių, arilsulfonilo grupių, ir sililo grupių; R^{14} skaičiai q x r ir R^{15} skaičiai q x r yra tokie pat arba skirtingi ir kiekvienas reiškia vandenilio atomą arba pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę;

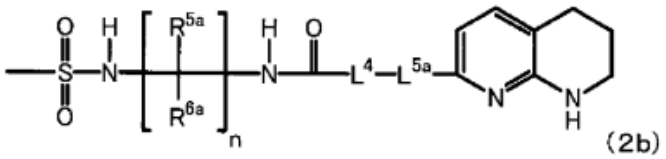
R^{16} skaičiai r yra tokie pat arba skirtingi ir kiekvienas reiškia vandenilio atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę arba grupę, pavaizduotą formule (4):



(4)

kur R^{17} skaičiai s yra tokie pat arba skirtingi ir kiekvienas reiškia vandenilio atomą arba pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę; R^{18} skaičiai t yra tokie pat arba skirtingi ir kiekvienas reiškia vandenilio atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę arba amino grupę apsaugančią grupę, parinktą iš ar-C_{1-6} alkilo grupių, C_{1-6} alkoksi-C_{1-6} alkilo grupių, acilo grupių, C_{1-6} alkoksikarbonilo grupių, ar-C_{1-6} alkoksikarbonilo grupių, C_{1-6} alkilsulfonilo grupių, arilsulfonilo grupių, ir sililo grupių; R^{19} skaičiai t yra tokie pat arba skirtingi ir kiekvienas reiškia vandenilio atomą arba pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę;
s reiškia sveiką skaičių nuo 1 iki 3; t reiškia sveiką skaičių nuo 0 iki 3; ir R^1, R^2, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, L^2 ir L^3 yra kaip apibrėžti aukščiau;
q reiškia sveiką skaičių nuo 0 iki 3; ir r reiškia sveiką skaičių nuo 0 iki 3.

2. Junginys arba jo druska, arba junginio arba druskos kompleksas su metalu pagal 1 punktą, kur Z^1, Z^2, Z^4 ir Z^5 yra tokie patys arba skirtingi ir kiekvienas reiškia CR^{3b}, kur R^{3b} reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę, arba pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkoksi grupę; ir Z^3 reiškia CR^{3c}, kur R^{3c} yra grupė, pavaizduota formule (2b):

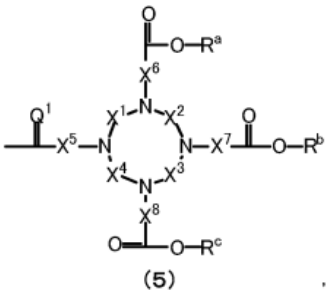


(2b)

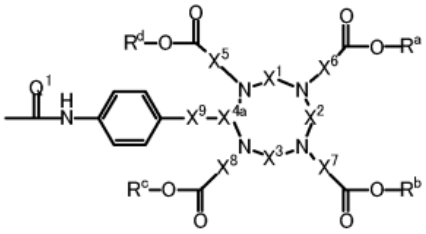
kur R^{5a} skaičiai n ir R^{6a} skaičiai n yra tokie patys arba skirtingi ir kiekvienas reiškia vandenilio atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę, arba pasirinktinai apsaugotą karboksilo grupę, kur karboksilo grupę apsaugota grupė yra parinkta iš C_{1-6} alkilo grupių, arilo grupių, ar-C_{1-6} alkilo grupių, C_{1-6} alkoksi-C_{1-6} alkilo grupių ir sililo grupių; L^4 reiškia pasirinktinai pakeistą dvivalentę aromatinę angliavandenilio grupę, pasirinktinai pakeistą dvivalentę heterociklinę grupę arba jungtį; L^{5a} reiškia pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkileno grupę; ir n reiškia sveiką skaičių nuo 1 iki 3.

3. Junginys arba jo druska, arba junginio arba druskos kompleksas su metalu pagal bet kurį iš 1 – 2 punktų, kur A^1 yra grupė, turinti poliazamakrociklinę struktūrą, grupė, turinti poliaminopolikarboksirūgšties struktūrą, arba grupė, turinti poliaminopolfosfono rūgšties struktūrą.

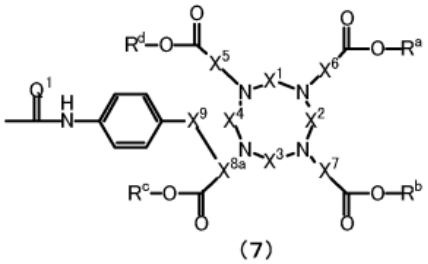
4. Junginys arba jo druska, arba junginio arba druskos kompleksas su metalu pagal bet kurį iš 1 – 3 punktų, kur A^1 yra grupė, pavaizduota formule (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11) arba (12):



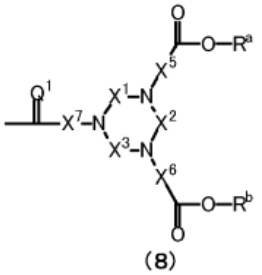
(5)



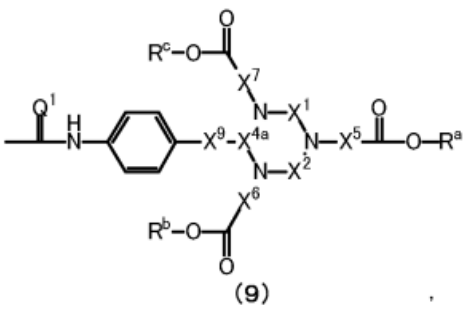
(6)



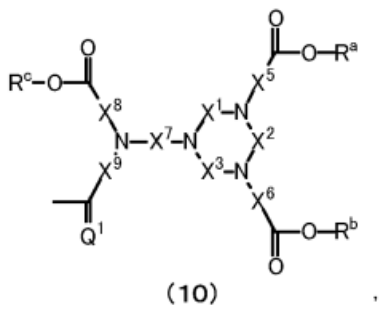
(7)



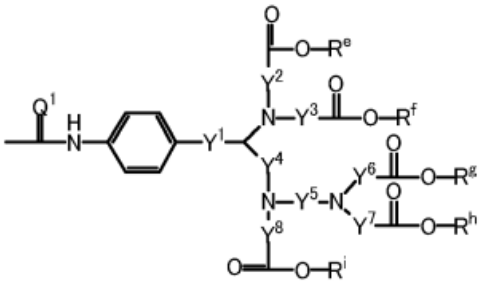
(8)



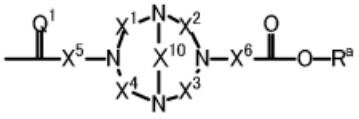
(9) ,



(10) ,



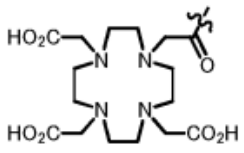
(11) ,



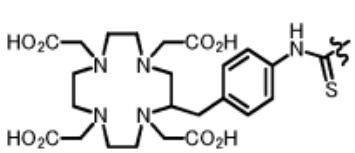
(12) ,

kur R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, ir R^i yra tokie patys arba skirtingi ir kiekvienas reiškia vandenilio atomą, karboksilo grupę apsaugančią grupę, kur karboksilo grupę apsauganti grupė yra parinkta iš C_{1-6} alkilo grupių, arilo grupių, ar-C_{1-6} alkilo grupių, C_{1-6} alkoksi-C_{1-6} alkilo grupių ir sililo grupių; X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7 ir Y^8 yra tokie patys arba skirtingi ir kiekvienas reiškia pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkileno grupę arba pasirinktinai pakeistą C_{3-8} cikloalkileno grupę; X^{10} reiškia pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkileno grupę; X^{4a} ir X^{8a} yra tokie patys arba skirtingi ir kiekvienas reiškia pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkanetriilo grupę: ir Q^1 reiškia deguonies atomą arba sieros atomą .

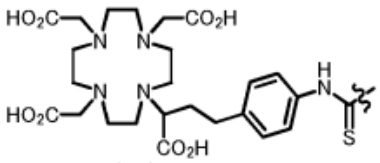
5. Junginys arba jo druska, arba junginio arba druskos kompleksas su metalu pagal bet kurį iš 1 – 4 punktų, kur A1 yra grupė, pavaizduota formule (5a), (6a), (7a), (8a), (8b), (8c), (9a), (10a), (10b), (11a), (11b), (11c) arba (12a):



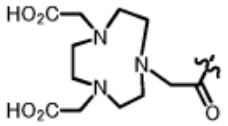
(5a) ,



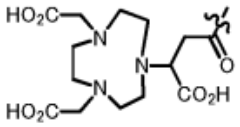
(6a) ,



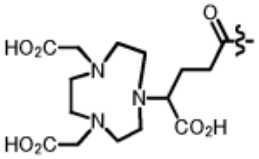
(7a) ,



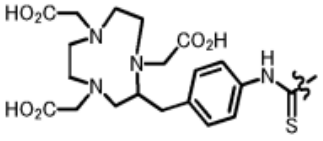
(8a) ,



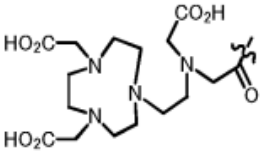
(8b) ,



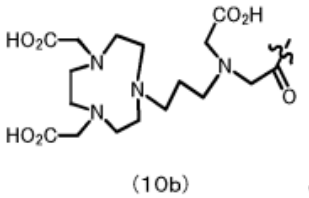
(8c) ,



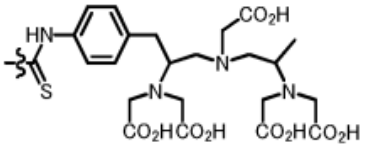
(9a) ,



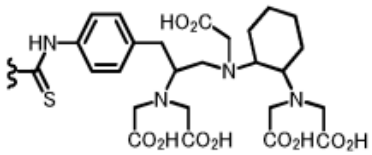
(10a) ,



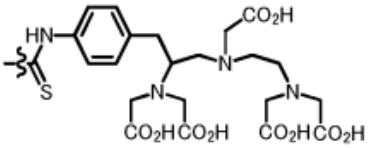
(10b)



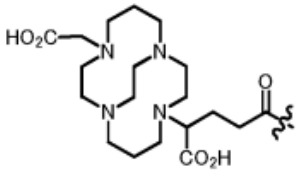
(11a)



(11b)



(11c)



(12a)

6. Junginys arba jo druska, arba junginio arba druskos kompleksas su metalu pagal 1 punktą, kur junginys, pavaizduotas formule (1) arba jo druska yra junginys arba jo druska parinktas iš grupės, susidedančios iš
2,2',2''-(10-((4R,7R)-16-(4-(N-((S)-1-karboksi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoksi)-2,5,8,13-tetraokso-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazaheksadecil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7-triil)triacto rūgšties,
2,2',2''-(10-(2-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-karboksi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoksi)butanamido)etil)amino)-1-okso-3-sulfopropan-2-il)amino)-2-oksoetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7-triil)triacto rūgšties,
2,2',2''-(10-((4R,7R,10R)-19-(4-(N-((S)-1-karboksi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoksi)-2,5,8,11,16-pentaokso-4,7,10-tris(sulfometil)-3,6,9,12,15-pentaazanonadecil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7-triil)triacto rūgšties,
(S)-2,2',2''-(10-(19-(4-(N-(1-karboksi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoksi)-2,11,16-triokso-6,9-dioksa-3,12,15-triazanonadecil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7-triil)triacto rūgšties,
2,2',2''-(10-((S)-4-(4-aminobutil)-22-(4-(N-((S)-1-karboksi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoksi)-2,5,14,19-tetraokso-9,12-dioksa-3,6,15,18-tetraazadokozil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7-triil)triacto rūgšties,
(S)-2,2',2''-(10-(28-(4-(N-(1-karboksi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoksi)-2,11,20,25-tetraokso-6,9,15,18-tetraoksa-3,12,21,24-tetraazaoktakozil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7-triil)triacto rūgšties,
2,2',2''-(10-((R)-22-(4-(N-((S)-1-karboksi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoksi)-2,5,14,19-tetraokso-4-(sulfometil)-9,12-dioksa-3,6,15,18-tetraazadokozil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7-triil)triacto rūgšties,
2,2',2''-(10-((9R)-18-(4-(N-((S)-1-karboksi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoksi)-4-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-l-karboksi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoksi)butanamido)etil)amino)-1-okso-3-sulfopropan-2-il)karbamoil)-2,7,10,15-tetraokso-9-(sulfometil)-3,8,11,14-tetraazaoktadecil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7-triil)triacto rūgšties,
2,2',2''-(10-((4R,7R)-16-((5-(2-karboksi-1-(5-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etoksi)-1H-indol-1-il)etil)piridin-3-il)oksi)-2,5,8,13-tetraokso-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazaheksadecil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7-triil)triacto rūgšties,
2,2',2''-(10-((4R,7R)-16-((5-(2-karboksi-1-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)-1H-indol-1-il)etil)piridin-3-il)oksi)-2,5,8,13-tetraokso-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazaheksadecil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7-triil)triacto rūgšties,
2,2',2"-(10-(2-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((R)-1-karboksi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoksi)butanamido)etil)amino)-1-okso-3-sulfopropan-2-il)amino)-2-oksoetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7-triil)triacto rūgšties,
2,2',2"-(10-((4R,7R)-16-(4-(N-((S)-1-karboksi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoksi)-2,5,8,13-tetraokso-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazaheksadecil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7-triil)triacto rūgšties,

2,2',2"-(10-(2-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-karboksi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoksi)butanamido)etil)amino)-1-okso-3-sulfopropan-2-il)amino)-2-oksoetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7-triil)triacto rūgšties,
2,2',2"-(10-((4R,7R)-16-(4-((S)-2-karboksi-1-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)-2-fluorofenoksi)-2,5,8,13-tetraokso-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazaheksadecil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7-triil)triacto rūgšties,
2,2'-((1-(((S)-2-(bis(karboksimetil)amino)-3-(4-(3-((R)-1-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-karboksi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoksi)butanamido)etil)amino)-1-okso-3-sulfopropan-2-il)amino)-1-okso-3-sulfopropan-2-il)tioureido)fenil)propil)(karboksimetil)amino)propan-2-il)azanediil)diacto rūgšties,
(S)-2,2',2"-(10-(2-((2-(4-(4-(N-(1-karboksi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoksi)butanamido)etil)amino)-2-oksoetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7-triil)triacto rūgšties,
2,2',2",2--(2-(4-(3-((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-karboksi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoksi)butanamido)etil)amino)-1-okso-3-sulfopropan-2-il)tioureido)benzil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7,10-tetrail)tetraacto rūgšties,
2,2'-((1-(((S)-2-(bis(karboksimetil)amino)-3-(4-(3-((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-karboksi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoksi)butanamido)etil)amino)-1-okso-3-sulfopropan-2-il)tioureido)fenil)propil)(karboksimetil)amino)propan-2-il)azanediil)diacto rūgšties,
2,2',2"-(10-(2-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-karboksi-2-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoksi)butanamido)etil)amino)-1-okso-3-sulfopropan-2-il)amino)-2-oksoetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7-triil)triacto rūgšties,
2,2',2"-(10-(2-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-karboksi-2-(6-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)heksanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoksi)butanamido)etil)amino)-1-okso-3-sulfopropan-2-il)amino)-2-oksoetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7-triil)triacto rūgšties,
2,2',2"-(10-((4R,7R)-16-(4-(N-((S)-1-karboksi-2-(5-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)tiofen-2-karboksamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoksi)-2,5,8,13-tetraokso-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazaheksadecil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7-triil)triacto rūgšties,
2,2',2"-(10-((4R,7R)-16-(4-(N-((S)-1-karboksi-2-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)benzamido)etil)sulfamoil)fenoksi)-2,5,8,13-tetraokso-4,7-bis(sulfometil)-3,6,9,12-tetraazaheksadecil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7-triil)triacto rūgšties heksanatrio druskos,
2,2'-(7-((R)-1-karboksi-4-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-karboksi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoksi)butanamido)etil)amino)-1-okso-3-sulfopropan-2-il)amino)-4-oksobutil)-1,4,7-triazonane-1,4-diil)diacto rūgšties, ir
5-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-karboksi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoksi)butanamido)etil)amino)-1-okso-3-sulfopropan-2-il)amino)-2-(11-(karboksimetil)-1,4,8,11-tetraazabiciklo[6.6.2]heksadekan-4-il)-5-oksopentano rūgšties.

7. Junginys arba jo druska, arba junginio arba druskos kompleksas su metalu pagal 1 punktą, kur junginys pavaizduotas formule (1) arba jo druska yra 2,2',2"-(10-(2-(((R)-1-((2-(4-(4-(N-((S)-1-karboksi-2-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamido)etil)sulfamoil)-3,5-dimetilfenoksi)butanamido)etil)amino)-1-okso-3-sulfopropan-2-il)amino)-2-oksoetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7-triil)triacto rūgštis arba jodruska.

8. Kompleksas pagal bet kurį iš 1 – 7 punktų, kur metalas yra citotoksinis radioaktyvus metalas.

9. Kompleksas pagal 8 punktą, kur citotoksinis radioaktyvus metalas yra metalas, parinktas iš grupės, susidedančios iš ^{90}Y, ^{114m}In, ^{117m}Sn, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{59}Fe, ^{89}Sr, ^{198}Au, ^{203}Hg, ^{212}Pb, ^{165}Dy, ^{103}Ru, ^{149}Tb, ^{161}Tb, ^{212}Bi, ^{166}Ho, ^{165}Er, ^{153}Sm, ^{177}Lu, ^{213}Bi, ^{223}Ra, ^{225}Ac arba ^{227}Th.

10. Kompleksas pagal 8 punktą, kur citotoksinis radioaktyvus metalas yra metalas, parinktas iš grupės, susidedančios iš ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{166}Ho, ^{153}Sm, ^{177}Lu, ^{212}Pb ir ^{225}Ac.

11. Kompleksas pagal bet kurį iš 8 – 10 punktų, skirtas naudoti ligų, susijusių su integrinu, gydymui.

12. Kompleksas, skirtas naudoti pagal 11 punktą, kur liga yra vėžys.

13. Kompleksas, skirtas naudoti pagal 12 punktą, kur vėžys yra kietas vėžys.

14. Kompleksas, skirtas naudoti pagal bet kurį 12 arba 13 punktą, kur vėžys yra galvos ir kaklo vėžys, gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys, krūties vėžys, smulkialąstelnis plaučių vėžys, nesmulkialąstelnis plaučių vėžys, glioblastoma, piktybinė melanoma, kasos vėžys arba prostatos vėžys.

15. Kompleksas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1 – 7 punktų, kur metalas yra necitotoksinis radioaktyvus metalas.

16. Kompleksas pagal 15 punktą, kur necitotoksinis radioaktyvus metalas yra metalas, parinktas iš grupės, susidedančios iš ^{18}F aliuminio komplekso, ^{18}F galio komplekso, ^{18}F indžio komplekso, ^{18}F liutecio komplekso,

18F talio komplekso, ^{99m}Tc, ^{111}In, ^{113m}In, ^{114m}In, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{82}Rb, ^{86}Y, ^{87}Y, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{201}Tl, ^{51}Cr, ^{52}Fe, ^{57}Co, ^{58}Co, ^{60}Co, ^{82}Sr, ^{85}Sr, ^{197}Hg, ^{44}Sc, ^{62}Cu, ^{64}Cu arba ^{89}Zr.

17. Kompleksas pagal 15 punktą, kur necitotoksinis radioaktyvus metalas yra metalas, parinktas iš grupės, susidedančios iš ^{18}F aliuminio komplekso, ^{111}In, ^{64}Cu, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ir ^{89}Zr.

18. Kompleksas pagal bet kurį iš 15 – 17 punktų, skirtas naudoti ligų, susijusių su integrinu, diagnozei.

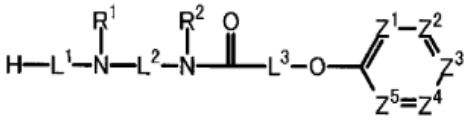
19. Kompleksas, skirtas naudoti pagal 18 punktą, kur liga yra vėžys.

20. Kompleksas, skirtas naudoti pagal 19 punktą, kur vėžys yra kietas vėžys.

21. Kompleksas, skirtas naudoti pagal 19 arba 20 punktą, kur vėžys yra galvos ir kaklo vėžys, gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys, krūties vėžys, smulkialąstelnis plaučių vėžys, nesmulkialąstelnis plaučių vėžys, glioblastoma, piktybinė melanoma, kasos vėžys arba prostatos vėžys.

22. Rinkinys, skirtas gamybai agento, skirto diagnozei arba gydymui, pridedant metalo, kur rinkinys, apima junginį arba jo druską pagal bet kurį iš 1-7 punktų.

23. Junginio pagal 1-7 punktus gamybos būdas: apimantis reagavimą junginio, pavaizduoto formule (S1a)



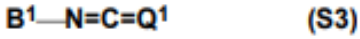
(S1a)

kur R^1, R^2, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, L^1, L^2 ir L^3 yra kaip apibrėžti aukščiau, su junginiu, pavaizduotu formule (S2):



(S2)

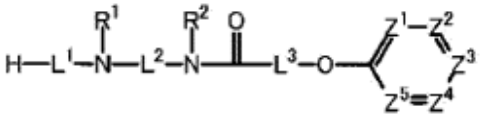
kur A^1 reiškia kompleksono grupę; ir R^B reiškia hidroksilo grupę arba pasišalinančią grupę arba junginiu, pavaizduotu formule (S3):



(S3)

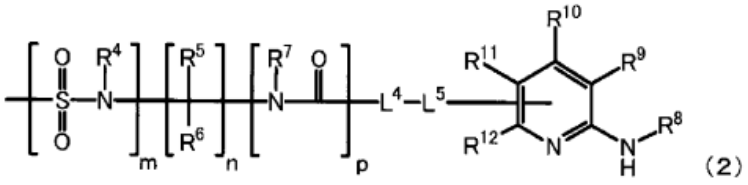
kur B^1 reiškia kompleksono liekaną; ir Q^1 reiškia deguonies atomą arba sieros atomą.

24. Junginys, pavaizduotas formule (Sla), arba jo druska:



(S1a)

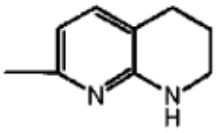
kur R^1 reiškia vandenilio atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkiol grupę, arba amino grupę apsaugančią grupę, parinktą iš ar-C_{1-6} alkilo grupių, C_{1-6} alkoksi-C_{1-6} alkilo grupių, acilo grupių, C_{1-6} alkoksikarbonilo grupių, ar-C_{1-6} alkoksikarbonilo grupių, C_{1-6} alkilsulfonilo grupių, arilsulfonilo grupių, ir sililo grupių; R^2 reiškia vandenilio atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę arba amino grupę apsaugančią grupę, parinktą iš ar-C_{1-6} alkilo grupių, C_{1-6} alkoksi-C_{1-6} alkilo grupių, acilo grupių, C_{1-6} alkoksikarbonilo grupių, ar-C_{1-6} alkoksikarbonilo grupių, C_{1-6} alkilsulfonilo grupių, arilsulfonilo grupių ir sililo grupių; Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, ir Z^5 yra tokie patys arba skirtingi ir kiekvienas reiškia azoto atomą arba CR^3, kur R^3 reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkoksi grupę, arba grupę, pavaizduotą formule (2):



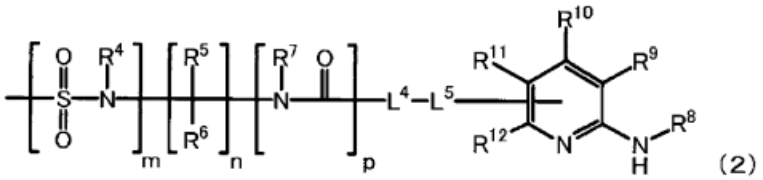
(2)

kur R^4 reiškia vandenilio atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę, arba amino grupę apsaugančią grupę, parinktą iš ar-C_{1-6} alkilo grupių, C_{1-6} alkoksi-C_{1-6} alkilo grupių, acilo grupių, C_{1-6} alkoksikarbonilo grupių, ar-C_{1-6} alkoksikarbonilo grupių, C_{1-6} alkilsulfonilo grupių, arilsulfonilo grupių ir sililo grupių;

R^5 skaičiai n ir R^6 skaičiai n yra tokie patys arba skirtingi ir kiekvienas reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę arba pasirinktinai apsaugotą karboksilo grupę, kur karboksilo grupę apsauganti grupė yra parinkta iš C_{1-6} alkilo grupių, arilo grupių, ar-C_{1-6} alkilo grupių, C_{1-6} alkoksi-C_{1-6} alkilo grupių ir sililo grupių;
R^7 reiškia vandenilio atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkil grupę arba amino grupę apsaugančią grupę, parinktą iš ar-C_{1-6} alkilo grupių, C_{1-6} alkoksi-C_{1-6} alkilo grupių, acilo grupių, C_{1-6} alkoksikarbonilo grupių, ar-C_{1-6} alkoksikarbonilo grupių, C_{1-6} alkilsulfonilo grupių, arilsulfonilo grupių, ir sililo grupių;
kur 6-nario žiedo, turinčio R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, ir R^{12}, struktūra yra pavaizduota tokia struktūra

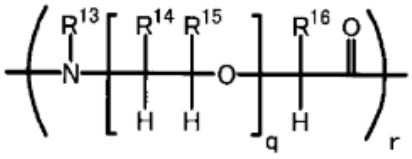


ir R^{12} reiškia jungtį su L^5;
L^4 reiškia pasirinktinai pakeistą dvivalentę aromatinę angliavandenilio grupę, pasirinktinai pakeistą dvivalentę heterociklinę grupę arba jungtį;
L^5 reiškia pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkileno grupę, pasirinktinai pakeistą -O-C_{1-6} alkileno grupę, kur kairė jungtis rišasi su L^4, arba pasirinktinai pakeistą -NH-C_{1-6} alkileno grupę, kur kairė jungtis rišasi su L^4; m reiškia 0 arba 1; n reiškia sveiką skaičių nuo 1 iki 3; ir p reiškia 0 arba 1, numatant, kad bent vienas iš Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, ir Z^5 reiškia CR^{3a}, kur R^{3a} reiškia grupę, pavaizduotą formule (2):



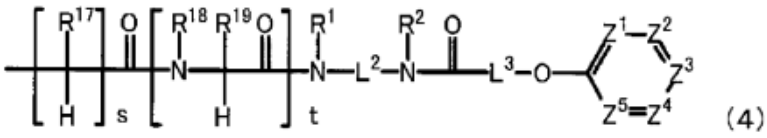
(2)

kur R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, L^4, L^5, m, n ir p yra kaip apibrėžti aukščiau;
L^2 reiškia pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkileno grupę; L^3 reiškia pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkileno grupę; ir L^1 reiškia grupę, pavaizduotą formule (3) :



(3)

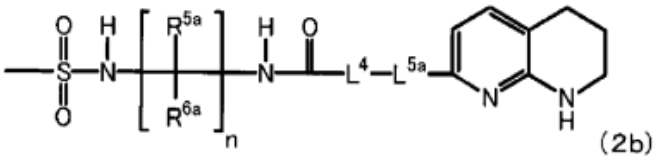
kur R^{13} skaičiai r yra tokie pat arba skirtingi ir kiekvienu atveju reiškia vandenilio atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę, arba amino grupę apsaugančią grupę, parinktą iš ar-C_{1-6} alkilo grupių, C_{1-6} alkoksi-C_{1-6} alkilo grupių, acilo grupių, C_{1-6} alkoksikarbonilo grupių, ar-C_{1-6} alkoksikarbonilo grupių, C_{1-6} alkilsulfonilo grupių, arilsulfonilo grupių, ir sililo grupių; R^{14} skaičiai q 3 r ir R^{15} skaičiai q 3 r yra tokie patys arba skirtingi ir
kiekvienas reiškia vandenilio atomą arba pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę; R^{16} skaičiai r yra tokie pat arba skirtingi ir kiekvienas reiškia vandenilio atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę, arba grupę, pavaizduotą formule (4):



(4)

kur R^{17} skaičiai s yra tokie pat arba skirtingi ir kiekvienu atveju reiškia vandenilio atomą arba pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę; R^{18} skaičiai t yra tokie pat arba skirtingi ir kiekvienas reiškia vandenilio atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę, arba amino grupę apsaugančią grupę, parinktą iš ar-C_{1-6} alkilo grupių, C_{1-6} alkoksi-C_{1-6} alkilo grupių, acilo grupių, C_{1-6} alkoksikarbonilo grupių, ar-C_{1-6} alkoksikarbonilo grupių, C_{1-6} alkilsulfonilo grupių, arilsulfonilo grupių, ir sililo grupių; R^{19} skaičiai t yra tokie pat arba skirtingi ir kiekvienas reiškia vandenilio atomą arba pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę;
s reiškia sveiką skaičių nuo 1 iki 3; t reiškia sveiką skaičių nuo 0 iki 3; ir R^1, R^2, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, L^2, ir L^3 yra kaip apibrėžti aukščiau;
q reiškia sveiką skaičių nuo 0 iki 3; ir r sveiką skaičių nuo 0 iki 3.

25. Junginys arba jo druska pagal 24 punktą, kur Z^1, Z^2, Z^4, ir Z^5 yra tokie patys arba skirtingi ir kiekvienas reiškia CR^{3b}, kur R^{3b} reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę arba pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkoksi grupę; ir Z^3 reiškia CR^{3c}, kur R^{3c} yra grupė, pavaizduota formule (2b):



(2b)

kur R^{5a} skaičius n ir R^{6a} skaičius n yra tokie patys arba skirtingi ir kiekvienas reiškia vandenilio atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę, arba pasirinktinai apsaugotą karboksilo grupę, kur karboksilo grupę apsauganti grupė yra parinkta iš C_{1-6} alkilo grupių, arilo grupių, ar-C_{1-6} alkilo grupių, C_{1-6} alkoksi-C_{1-6} alkilo grupių, ir sililo grupių; L^4 reiškia pasirinktinai pakeistą dvivalentę aromatinę angliavandenilio grupę, pasirinktinai pakeistą dvivalentę heterociklinę grupę arba jungtį; L^{5a} reiškia pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkileno grupę; ir n reiškia sveiką skaičių nuo 1 iki 3.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)

(11) **3341368**

(13) T

(96) 16757233.8

(96) 2016-08-25

(97) 2018-07-04

(97) 2021-10-06

(86) PCT/EP2016/070097

(86) 2016-08-25

(87) WO 2017/032840

(87) 2017-03-02

(30) 201562209941 P, 2015-08-26, US
15184011, 2015-09-07, EP
201662306233 P, 2016-03-10, US

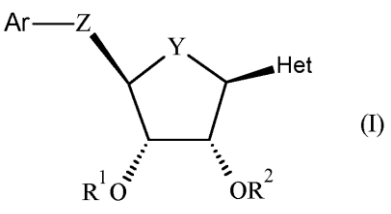
(72) WU, Tongfei, BE
BREHMER, Dirk, BE
BEKE, Lijs, BE
BOECKX, An, BE
DIELS, Gaston, Stanislas, Marcella, BE
GILISSEN, Ronaldus, Arnodus, Hendrika, Joseph, BE
LAWSON, Edward, Charles, US
PANDE, Vineet, BE
PARADE, Marcus, Cornelis, Bernardus, Catharina, BE
SCHEPENS, Wim, Bert, Griet, BE
THURING, Johannes, Wilhelmus, John, F, BE
VIELLEVOYE, Marcel, BE
SUN, Weimei, US
MEERPOEL, Lieven, BE

(73) Janssen Pharmaceutica NV, 2340 Beerse, BE

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

(54) Nauji nukleozidų analogai su pakeistu 6-6 bicikliniu aromatiniu žiedu, skirti naudoti kaip PRMT5 inhibitoriai
Apibrėžties punktai: 34, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, kurio formulė (I)



(I)

,

kur

R^1 reiškia vandenilį arba -C(=O)-C_{1-4}alkilą;

R^2 reiškia vandenilį arba -C(=O)-C_{1-4}alkilą;

Y reiškia -CH_2- arba -CF_2-;

Z reiškia -CH_2-, -X-$CR^{5a}R^{5b}$-, -CR^{5c}=CR^{5d}-, -$CR^{5e}R^{5g}$-$CR^{5f}R^{5h}$-, -C≡C-, -O- arba -$CR^{5a}R^{5b}$-X-;

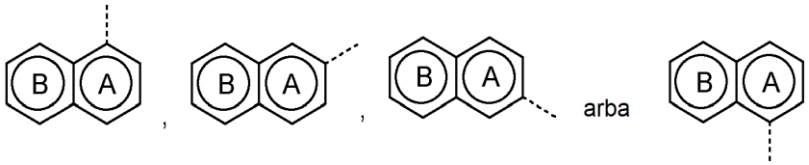
R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g} ir R^{5h} kiekvienas nepriklausomai reiškia vandenilį arba C_{1-4}alkilą;

X reiškia -O-, -S- arba -NR^{11}-;

R^{11} reiškia vandenilį, C_{1-4}alkilą arba C_{1-4}alkilą, pakeistą vienu pakaitu, parinktu iš grupės, susidedančios iš -OH, -O-C_{1-4}alkilo, R^{12}, -NH_2, -NH-C_{1-4}alkilo ir -N(C_{1-4}alkil)$_2$;

R^{12} reiškia 4-, 5-, 6- arba 7-narį heterociklinį žiedą, kurio sudėtyje yra vienas azoto atomas, ir, pasirinktinai, vienas deguonies atomas; minėtas 4-, 5-, 6- arba 7-naris heterociklinį žiedas yra prijungtas prie likusios molekulės per žiedo azoto atomą;

Ar reiškia 10-narį biciklinę aromatinę žiedo sistemą, susidedančią iš dviejų sulietų 6-narių žiedų,



kur bent 1 žiedo B anglies atomas yra pakeistas azoto atomu;

kur pasirinktinai 1 papildomas žiedo A arba žiedo B anglies atomas yra pakeistas azoto atomu; su sąlyga, kad tuo atveju, kai azoto atomas pakeičia vieną iš dviejų sulietų anglies atomų, karbonilo grupė yra minėtoje biciklinėje aromatinėje žiedo sistemoje;

Ar yra pasirinktinai pakeistas vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, kurių kiekvienas nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš halogeno, -OH, -NH_2, -NH-C_{1-4}alkilo, -N(C_{1-4}alkil)$_2$, -NHR^{10d}, -$NR^{10c}R^{10d}$, ciano, -CF_3, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH-C_{1-4}alkilo, -C(=O)-C_{1-4}alkilo, C_{1-4}alkiloksi, -C(=O)-O-C_{1-4}alkilo, C_{3-6}cikloalkilo, -O-C_{3-6}cikloalkilo, -NH-C_{3-6}cikloalkilo, -N(C_{3-6}cikloalkil)$_2$, C_{2-6}alkenilo, C_{1-4}alkilo, pakeisto vienu C_{1-4}alkiloksi, ir C_{1-4}alkilo, pasirinktinai pakeisto vienu -$NR^{10a}R^{10b}$;

R^{10a} ir R^{10b} kiekvienas nepriklausomai reiškia vandenilį arba C_{1-4}alkilą;

R^{10c} ir R^{10d} kiekvienas nepriklausomai reiškia C_{3-6}cikloalkilą; R^{13}; R^{14}; C_{3-6}cikloalkilą, pakeistą vienu, dviem arba trimis pakaitais, kurių kiekvienas nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš halogeno, -OH ir -O-C_{1-4}alkilo; C_{1-4}alkilą, pakeistą vienu, dviem arba trimis pakaitais, kurių kiekvienas nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš halogeno, -OH ir -O-C_{1-4}alkilo; arba C_{1-4}alkilą, pakeistą vienu pakaitu, parinktu iš grupės, susidedančios iš C_{3-6}cikloalkilo, R^{13} ir R^{14};

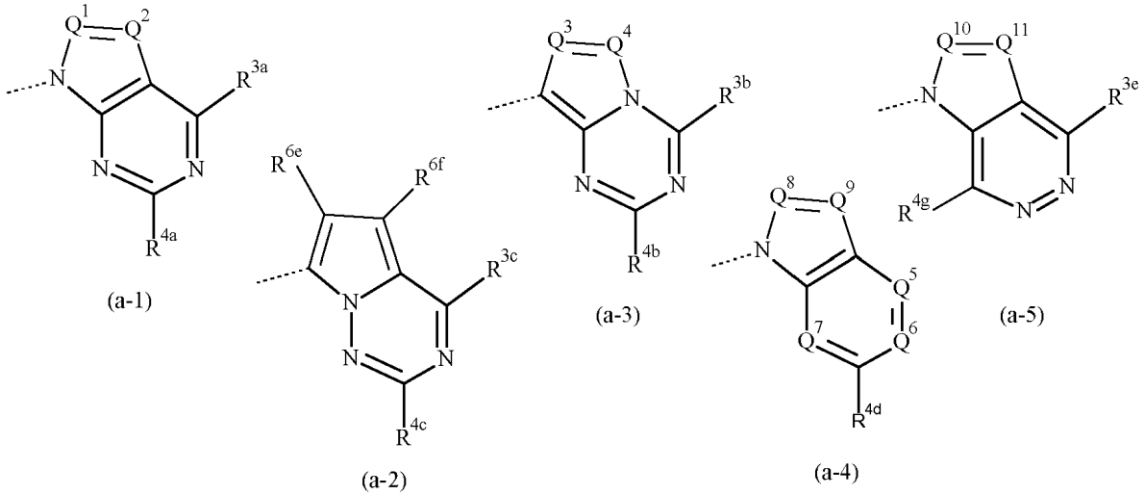
R^{13} reiškia 4-7-narį monociklinį aromatinį žiedą, kurio sudėtyje yra vienas, du arba trys heteroatomai, kurių kiekvienas nepriklausomai parinktas iš O, S, S(=O)$_p$ ir N; arba 6-11-narį biciklinį sulietą aromatinį žiedą, kurio sudėtyje yra vienas, du arba trys heteroatomai, kurių kiekvienas nepriklausomai parinktas iš O, S, S(=O)$_p$ ir N;

minėtas 4-7-naris monociklinis aromatinis žiedas arba 6-11-naris biciklinis sulietas aromatinis žiedas yra pasirinktinai pakeistas vienu pakaitu arba dviem pakaitais, parinktais iš grupės, susidedančios iš C_{1-4}alkilo;

p reiškia 1 arba 2;

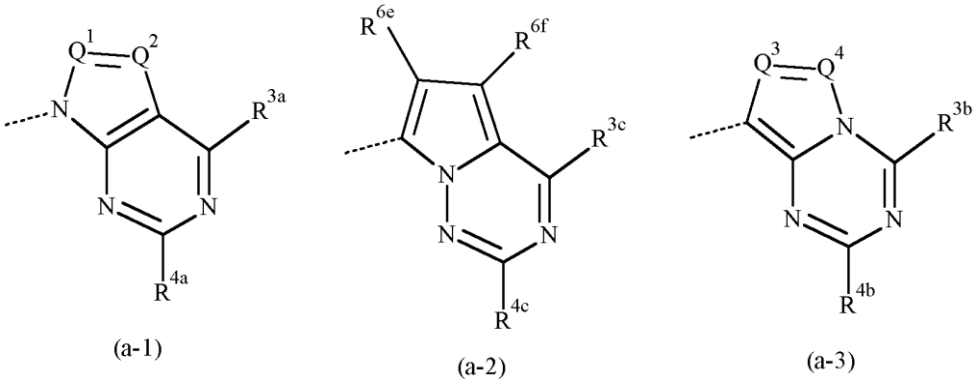
R^{14} reiškia fenilą, pasirinktinai pakeistą vienu, dviem arba trimis pakaitais, kurių kiekvienas nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš halogeno;

Het reiškia biciklinę aromatinę heterociklinę žiedo sistemą, parinktą iš grupės, susidedančios iš (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) ir (a-5):



R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} ir R^{3e} kiekvienas nepriklausomai reiškia vandenilį, halogeną, $-NR^{7a}R^{7b}$, C_{1-4}alkilą, C_{2-4}alkenilą, C_{3-6}cikloalkilą, -OH arba $-O-C_{1-4}$alkilą;
R^{7a} reiškia vandenilį;
R^{7b} reiškia vandenilį, C_{3-6}cikloalkilą arba C_{1-4}alkilą;
R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{4e}, R^{4f} ir R^{4g} kiekvienas nepriklausomai reiškia vandenilį, halogeną, $-NR^{8a}R^{8b}$ arba C_{1-4}alkilą;
R^{8a} ir R^{8b} kiekvienas nepriklausomai reiškia vandenilį arba C_{1-4}alkilą;
Q^1 reiškia N arba CR^{6a};
Q^2 reiškia N arba CR^{6b};
Q^3 reiškia N arba CR^{6c};
Q^4 reiškia N arba CR^{6d};
su sąlyga, kad daugiausiai vienas iš Q^3 ir Q^4 reiškia N;
Q^8 reiškia N arba CR^{6g};
Q^9 reiškia N arba CR^{6h};
Q^{10} reiškia N arba CR^{6i};
Q^{11} reiškia N arba CR^{6j};
Q^5 reiškia CR^{3d}; Q^6 reiškia N; ir Q^7 reiškia CR^{4f}; arba
Q^5 reiškia CR^{3d}; Q^6 reiškia CR^{4e}; ir Q^7 reiškia N; arba
Q^5 reiškia N; Q^6 reiškia CR^{4e}; ir Q^7 reiškia CR^{4f}; arba
Q^5 reiškia N; Q^6 reiškia CR^{4e}; ir Q^7 reiškia N; arba
Q^5 reiškia N; Q^6 reiškia N; ir Q^7 reiškia CR^{4f}; arba
Q^5 reiškia N; Q^6 reiškia N; ir Q^7 reiškia N;
R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{6e}, R^{6f} R^{6g}, R^{6h}, R^{6i} ir R^{6j} kiekvienas nepriklausomai reiškia vandenilį, halogeną, C_{1-4}alkilą, $-NR^{9a}R^{9b}$ arba C_{1-4}alkilą, pakeistą vienu, dviem arba trimis halogeno atomais;
R^{9a} ir R^{9b} kiekvienas nepriklausomai reiškia vandenilį arba C_{1-4}alkilą;
arba farmaciniu požiūriu priimtina adityvinė jo druska arba jo solvatas.

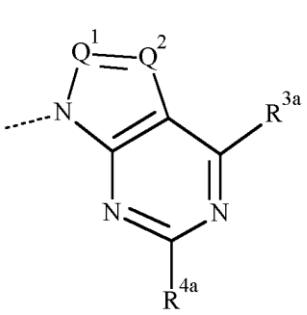
2. Junginys pagal 1 punktą, kur
Ar yra pasirinktinai pakeistas vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, kurių kiekvienas nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš halogeno, -OH, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$alkilo, $-N(C_{1-4}alkil)_2$, $-NHR^{10d}$, $-NR^{10c}R^{10d}$, ciano, $-CF_3$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH-C_{1-4}$alkilo,$-C(=O)-C_{1-4}$alkilo, C_{1-4}alkiloksi, $-C(=O)-O-C_{1-4}$alkilo, C_{3-6}cikloalkilo, C_{2-6}alkenilo, C_{1-4}alkilo, pakeisto vienu C_{1-4}alkiloksi, ir C_{1-4}alkilo, pasirinktinai pakeisto vienu $-NR^{10a}R^{10b}$;
R^{10c} ir R^{10d} kiekvienas nepriklausomai reiškia C_{3-6}cikloalkilą; C_{3-6}cikloalkilą, pakeistą vienu, dviem arba trimis pakaitais, kurių kiekvienas nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš halogeno, -OH ir $-O-C_{1-4}$alkilo; C_{1-4}alkilą, pakeistą vienu, dviem arba trimis pakaitais, kurių kiekvienas nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš halogeno, -OH ir - $O-C_{1-4}$alkilo; arba C_{1-4}alkilą, pakeistą vienu pakaitu, parinktu iš grupės, susidedančios iš C_{3-6}cikloalkilo, R^{13} ir R^{14};
Het reiškia biciklinę aromatinę heterociklinę žiedo sistemą, parinktą iš grupės, susidedančios iš (a-1), (a-2) ir (a-3):

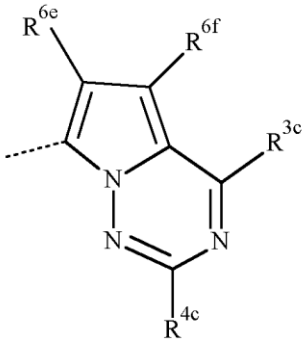


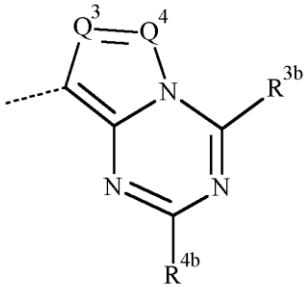
(a-1) (a-2) (a-3)

R^{3a}, R^{3b} ir R^{3c} kiekvienas nepriklausomai reiškia vandenilį, halogeną, $-NR^{7a}R^{7b}$, C_{1-4}alkilą arba $-O-C_{1-4}$alkilą;
R^{7b} reiškia vandenilį arba C_{1-4}alkilą;
R^{4a}, R^{4b} ir R^{4c} kiekvienas nepriklausomai reiškia vandenilį, halogeną, $-NR^{8a}R^{8b}$ arba C_{1-4}alkilą;
Q^1 reiškia N arba CR^{6a};
Q^2 reiškia N arba CR^{6b};
Q^3 reiškia N arba CR^{6c};
Q^4 reiškia N arba CR^{6d};
su sąlyga, kad daugiausiai vienas iš Q^3 ir Q^4 reiškia N;
R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{6e} ir R^{6f} kiekvienas nepriklausomai reiškia vandenilį, halogeną, C_{1-4}alkilą, $-NR^{9a}R^{9b}$ arba C_{1-4}alkilą, pakeistą vienu, dviem arba trimis halogeno atomais.

3. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kur
Ar yra pasirinktinai pakeistas vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, kurių kiekvienas nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš halogeno, -OH, -NH_2, -NH-C_{1-4}alkilo, -N(C_{1-4}alkil)$_2$, ciano, -CF_3, -C(=O)-NH-C_{1-4}alkilo,-C(=O)-C_{1-4}alkilo, C_{1-4}alkiloksi ir C_{1-4}alkilo, pasirinktinai pakeisto vienu -$NR^{10a}R^{10b}$;
Het reiškia biciklinę aromatinę heterociklinę žiedo sistemą, parinktą iš grupės, susidedančios iš (a-1), (a-2) ir (a-3):

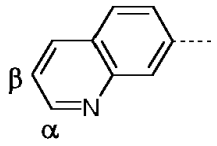

(a-1)


(a-2)


(a-3)

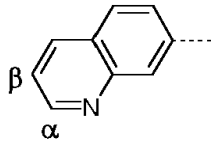
R^{3a}, R^{3b} ir R^{3c} kiekvienas nepriklausomai reiškia vandenilį, halogeną, -$NR^{7a}R^{7b}$ arba -O-C_{1-4}alkilą;
R^{7b} reiškia vandenilį arba C_{1-4}alkilą;
R^{4a}, R^{4b} ir R^{4c} kiekvienas nepriklausomai reiškia vandenilį, halogeną, -$NR^{8a}R^{8b}$ arba C_{1-4}alkilą;
Q^1 reiškia N arba CR^{6a};
Q^2 reiškia N arba CR^{6b};
Q^3 reiškia N arba CR^{6c};
Q^4 reiškia N arba CR^{6d};
su sąlyga, kad daugiausiai vienas iš Q^3 ir Q^4 reiškia N;
R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{6e} ir R^{6f} kiekvienas nepriklausomai reiškia vandenilį, halogeną, C_{1-4}alkilą, -$NR^{9a}R^{9b}$ arba C_{1-4}alkilą, pakeistą vienu, dviem arba trimis halogeno atomais.

4. Junginys pagal 1 punktą, kur
R^1 reiškia vandenilį;
R^2 reiškia vandenilį;
Y reiškia -CH_2-;
Z reiškia -X-$CR^{5a}R^{5b}$-, -$CR^{5e}R^{5g}$-$CR^{5f}R^{5h}$- arba -$CR^{5a}R^{5b}$-X-;
R^{5a}, R^{5b}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g} ir R^{5h} reiškia vandenilį;
X reiškia -O-;
Ar reiškia



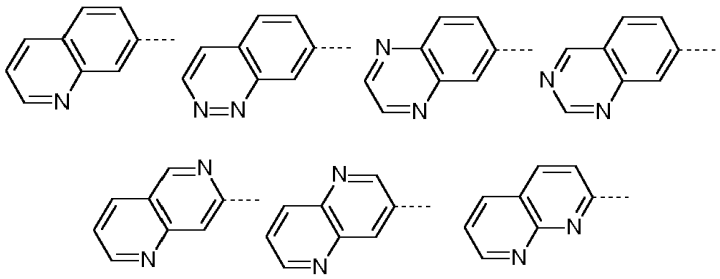
kur Ar yra pasirinktinai pakeistas α pažymėtoje padėtyje pakaitu, parinktu iš grupės, susidedančios iš -NH_2, -NH-C_{1-4}alkilo ir -NHR^{10d}; ir kur Ar yra pasirinktinai pakeistas β pažymėtoje padėtyje pakaitu, parinktu iš grupės, susidedančios iš halogeno ir CF_3;
tačiau su sąlyga, kad Ar yra pakeistas bent vienoje iš padėčių, pažymėtų α arba β;
R^{10d} reiškia C_{3-6}cikloalkilą; C_{1-4}alkilą, pakeistą vienu, dviem arba trimis halogeno pakaitais; arba C_{1-4}alkilą, pakeistą vienu C_{3-6}cikloalkilo pakaitu;
Het reiškia biciklinę aromatinę heterociklinę žiedo sistemą, parinktą iš grupės, susidedančios iš (a-1) ir (a-4);
R^{3a} ir R^{3d} kiekvienas nepriklausomai reiškia vandenilį, halogeną, -$NR^{7a}R^{7b}$, C_{1-4}alkilą arba -O-C_{1-4}alkilą;
R^{7a} reiškia vandenilį;
R^{7b} reiškia vandenilį arba C_{1-4}alkilą;
R^{4a}, R^{4d} ir R^{4f} kiekvienas nepriklausomai reiškia vandenilį arba halogeną;
Q^1 reiškia CR^{6a};
Q^2 reiškia CR^{6b};
Q^8 reiškia CR^{6g};
Q^9 reiškia CR^{6h};
Q^5 reiškia CR^{3d}; Q^6 reiškia N; ir Q^7 reiškia CR^{4f};
R^{6a}, R^{6b}, R^{6g} ir R^{6h} reiškia vandenilį.

5. Junginys pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų, kur
R^1 reiškia vandenilį;
R^2 reiškia vandenilį;
Y reiškia $-CH_2-$;
Z reiškia $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ arba $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$;
R^{5a}, R^{5b}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g} ir R^{5h} reiškia vandenilį;
X reiškia -O-;
Ar reiškia



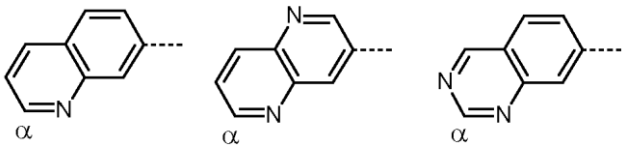
kur Ar yra pasirinktinai pakeistas α pažymėtoje padėtyje pakaitu, parinktu iš grupės, susidedančios iš $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$alkilo ir $-NHR^{10d}$; ir kur Ar yra pasirinktinai pakeistas β pažymėtoje padėtyje pakaitu, parinktu iš grupės, susidedančios iš halogeno ir CF_3;
tačiau su sąlyga, kad Ar yra pakeistas bent vienoje iš padėčių, pažymėtų α arba β;
R^{10d} reiškia C_{3-6}cikloalkilą; C_{1-4}alkilą, pakeistą vienu, dviem arba trimis halogeno pakaitais; arba C_{1-4}alkilą, pakeistą vienu C_{3-6}cikloalkilo pakaitu;
Het reiškia biciklinę aromatinę heterociklinę žiedo sistemą, parinktą iš grupės, susidedančios iš (a-1);
R^{3a} reiškia vandenilį, halogeną, $-NR^{7a}R^{7b}$, C_{1-4}alkilą arba $-O-C_{1-4}$alkilą;
R^{7a} reiškia vandenilį;
R^{7b} reiškia vandenilį arba C_{1-4}alkilą;
R^{4a} reiškia vandenilį arba halogeną;
Q^1 reiškia CR^{6a};
Q^2 reiškia CR^{6b};
R^{6a} ir R^{6b} reiškia vandenilį.

6. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kur
R^1 reiškia vandenilį;
R^2 reiškia vandenilį;
Y reiškia $-CH_2-$;
Z reiškia $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$;
R^{5e}, R^{5f}, R^{5g} ir R^{5h} reiškia vandenilį;
Ar reiškia bet kurią iš toliau nurodytų 10-narių biciklinių aromatinių žiedų sistemų:



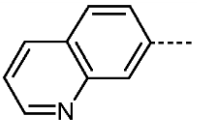
Ar yra pasirinktinai pakeistas vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, kurių kiekvienas nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš halogeno, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$alkilo, $-N(C_{1-4}alkil)_2$, $-NHR^{10d}$, $-NR^{10c}R^{10d}$;
R^{10c} ir R^{10d} kiekvienas nepriklausomai reiškia C_{3-6}cikloalkilą; C_{3-6}cikloalkilą, pakeistą vienu, dviem arba trimis pakaitais, kurių kiekvienas nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš halogeno, -OH ir $-O-C_{1-4}$alkilo; C_{1-4}alkilą, pakeistą vienu, dviem arba trimis pakaitais, kurių kiekvienas nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš halogeno, -OH ir $-O-C_{1-4}$alkilo; arba C_{1-4}alkilą, pakeistą vienu C_{3-6}cikloalkilo pakaitu;
Het reiškia biciklinę aromatinę heterociklinę žiedo sistemą, parinktą iš grupės, susidedančios iš (a-1);
R^{3a} reiškia vandenilį, $-NR^{7a}R^{7b}$ arba $-O-C_{1-4}$alkilą;
R^{7a} reiškia vandenilį;
R^{7b} reiškia vandenilį arba C_{1-4}alkilą;
R^{4a} reiškia vandenilį;
Q^1 reiškia CR^{6a};
Q^2 reiškia CR^{6b};
R^{6a} ir R^{6b} reiškia vandenilį.

7. Junginys pagal 1, 2 arba 6 punktą, kur
Ar yra parinktas iš grupės, kurią sudaro:



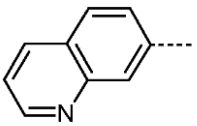
kur kiekvienas Ar yra pasirinktinai pakeistas α padėtyje pakaitu, parinktu iš grupės, susidedančios iš $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$alkilo, $-N(C_{1-4}alkil)_2$, $-NHR^{10d}$ ir $-NR^{10c}R^{10d}$; ir kur Ar yra pasirinktinai kitoje padėtyje pakeistas halogeno pakaitu.

8. Junginys pagal 1 punktą, kur
Y reiškia $-CH_2-$; Z reiškia $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ arba $-CH_2CH_2-$;
R^{5a} ir R^{5b} reiškia vandenilį; X reiškia -O-;
R^{11} reiškia vandenilį;
Ar reiškia


;

Ar yra pasirinktinai pakeistas vienu arba dviem pakaitais, kurių kiekvienas yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš halogeno, -OH, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$alkilo, $-N(C_{1-4}alkil)_2$, ciano ir $-CF_3$;
Het reiškia biciklinę aromatinę heterociklinę žiedo sistemą, parinktą iš grupės, susidedančios iš (a-1);
R^{3a} reiškia $-NR^{7a}R^{7b}$;
R^{7a} reiškia vandenilį;
R^{7b} reiškia vandenilį;
R^{4a} reiškia vandenilį;
Q^1 reiškia CR^{6a}; Q^2 reiškia CR^{6b}; R^{6a} ir R^{6b} reiškia vandenilį.

9. Junginys pagal 1, 2, 3 arba 6 punktą, kur Ar reiškia


;

10. Junginys pagal 1, 2, 3, 7, 8 arba 9 punktą, kur
R^1 ir R^2 reiškia vandenilį.

11. Junginys pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, pagal 7 punktą ir pagal 9 - 10 punktus, kur Y reiškia $-CH_2-$.

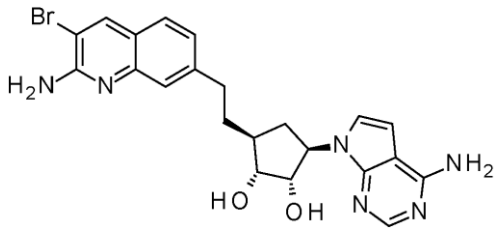
12. Junginys pagal 11 punktą, kur Z reiškia $-CH_2CH_2-$.

13. Junginys pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų, pagal 7 punktą ir pagal 9 - 12 punktus, kur Het reiškia biciklinę aromatinę heterociklinę žiedo sistemą, kurios formulė (a-1).

14. Junginys pagal 13 punktą, kur
R^{3a} reiškia $-NR^{7a}R^{7b}$; ir R^{7a} ir R^{7b} reiškia vandenilį.

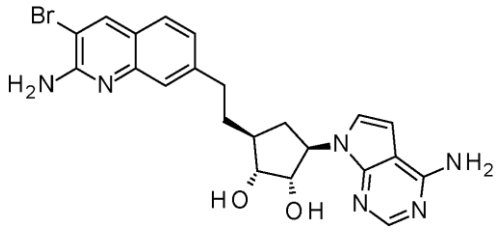
15. Junginys pagal bet kurį iš 1 - 5 punktų, kur
R^{5b}, R^{5g} ir R^{5h} reiškia vandenilį;
Y reiškia $-CH_2-$;
Het reiškia (a-1);
Q^1 reiškia CH; ir Q^2 reiškia CH.

16. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys yra



arba farmaciniu požiūriu priimtina adityvinė jo druska arba jo solvatas.

17. Junginys pagal 16 punktą, kur junginys yra



18. Farmacinė kompozicija, apimanti farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį ir, kaip aktyvią sudedamąją dalį, terapiškai veiksmingą kiekį junginio pagal bet kurį iš 1 -17 punktų.

19. Junginys pagal bet kurį iš 1 - 18 punktų, skirtas naudoti kaip vaistas.

20. Junginys pagal bet kurį iš 1 - 18 punktų, skirtas naudoti ligos arba būklės, parinktos iš kraujo sutrikimo, medžiagų apykaitos sutrikimų, autoimuninių sutrikimų, vėžio, uždegiminių ligų, širdies ir kraujagyslių ligų, neurodegeneracinių ligų, pankreatito, dauginio organų nepakankamumo, inkstų ligų, trombocitų agregacijos, spermatozoidų judrumo, atmetimo transplantacijos atveju, transplantato atmetimo ir plaučių pažeidimų gydymui arba prevencijai.

21. Junginys, skirtas naudoti pagal 20 punktą, skirtas panaudoti gydant ligą arba būklę, parinktą iš kraujo sutrikimo, medžiagų apykaitos sutrikimų, autoimuninių sutrikimų, vėžio, uždegiminių ligų, širdies ir kraujagyslių ligų, neurodegeneracinių ligų, pankreatito, dauginio organų nepakankamumo, inkstų ligų, trombocitų agregacijos, spermatozoidų judrumo, atmetimo transplantacijos atveju, transplantato atmetimo ir plaučių pažeidimų.

22. Junginys, skirtas naudoti pagal 20 arba 21 punktą, kur liga arba būklė yra autoimuninis sutrikimas, vėžys, uždegiminė liga arba neurodegeneracinė liga.

23. Junginys, skirtas naudoti pagal 22 punktą, kur liga arba būklė yra vėžys.

24. Junginys, skirtas naudoti pagal 23 punktą, kur vėžys yra ne Hodžkino limfoma.

25. Junginys, skirtas naudoti pagal 24 punktą, kur ne Hodžkino limfoma yra B ląstelių ne Hodžkino limfoma.

26. Junginys, skirtas naudoti pagal 23 punktą, kur vėžys yra plaučių vėžys.

27. Junginys, skirtas naudoti pagal 26 punktą, kur plaučių vėžys yra nesmulkialąstelinis plaučių vėžys arba smulkialąstelinis plaučių vėžys.

28. Junginys, skirtas naudoti pagal 23 punktą, kur vėžys yra kraujodaros vėžys.

29. Junginys, skirtas naudoti pagal 28 punktą, kur kraujodaros vėžys yra leukemija.

30. Junginys, skirtas naudoti pagal 29 punktą, kur leukemija yra ūminė mielocitinė leukemija, lėtinė limfocitinė leukemija arba ūminė limfocitinė leukemija.

31. Junginys, skirtas naudoti pagal 23 punktą, kur vėžys yra melanoma arba adenoidų cistinė karcinoma.

32. Junginys, skirtas naudoti pagal 23 punktą, kur vėžys yra kasos vėžys, prostatos vėžys, gaubtinės žarnos vėžys, tiesiosios žarnos vėžys, cholangiokarcinoma, galvos ir kaklo vėžys, antinksčių vėžys, krūties vėžys, intraokulinė melanoma, kiaušidžių vėžys, mielodisplaziniai sindromai (MDS) arba seilių liaukų vėžys.

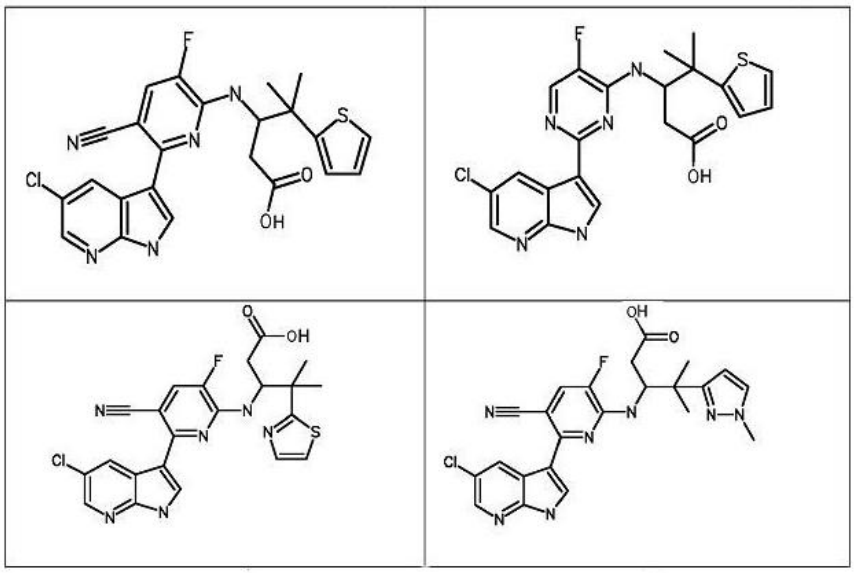
33. Junginys, skirtas naudoti pagal 23 punktą, kur vėžys yra kasos vėžys.

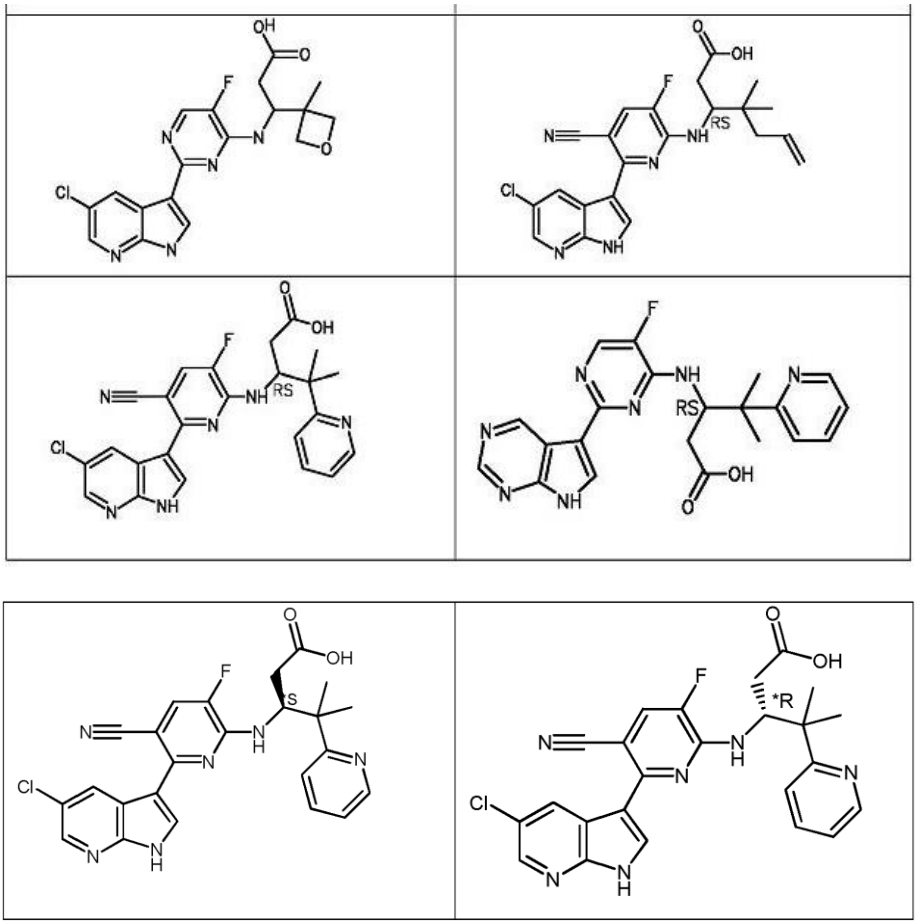
34. Junginys pagal 16 arba 17 punktą, skirtas panaudoti proliferacinio sutrikimo gydymui.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)

(11) **3400225**
(13) T
(96) 17700614.5
(96) 2017-01-05
(97) 2018-11-14
(97) 2021-11-10
(86) PCT/EP2017/050175
(86) 2017-01-05
(87) WO 2017/118680
(87) 2017-07-13
(30) 16150457, 2016-01-07, EP
(72) GUILLEMONT, Jérôme, Émile, Georges, FR
BALEMANS, Wendy, Mia, Albert, BE
MC GOWAN, David, Craig, BE
MOTTE, Magali, Madeleine, Simone, FR
LANÇOIS, David, Francis, Alain, FR
LAMBERT, Emilie, Marie, FR
(73) Janssen Sciences Ireland Unlimited Company, Co Cork, IE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Pirolo-[2-3,b]pirimidin-piridinais pakeistos pentanoinės rūgštys gripo virusinės infekcijos gydymui
Apibrėžties punktai: 7, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, parinktas iš:





2. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal 1 punktą krtu su vienu arba daugiau farmaciniu požiūriu priimtinų užpildų, skiediklių arba nešiklių.

3. Junginys pagal 1 punktą arba farmacinė kompozicija pagal 2 punktą, skirti naudoti kaip vaistai.

4. Junginys pagal 1 punktą arba farmacinė kompozicija pagal 2 punktą, skirti naudotigripo gydymui.

5. Junginys pagal 1 punktą, skirtas naudoti gripo viruso(ų) replikacijos inhibavimui biologiniame mėginyje arba paciento organizme.

6. Junginys, skirtas naudoti pagal 5 punktą, dar apimantis papildomo terapinio agento įvedimą kartu.

7. Junginys, skirtas naudoti pagal 5 punktą, kur papildomas terapinis agentas yra parinktas iš antivirusinio agento arba gripo vakcinos, arba jų abiejų.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 487/04*** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)

(11) **3288942**
(13) T
(96) 16719387.9
(96) 2016-04-27
(97) 2018-03-07
(97) 2021-10-27
(86) PCT/EP2016/059392
(86) 2016-04-27
(87) WO 2016/174079
(87) 2016-11-03

(30) 201562153753 P, 2015-04-28, US
201562204390 P, 2015-08-12, US

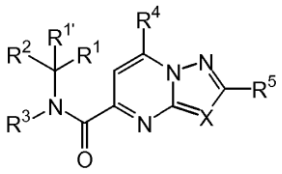
(72) LANÇOIS, David, Francis, Alain, FR
GUILLEMONT, Jérôme, Émile, Georges, FR
RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard, BE
ROYMANS, Dirk, André, Emmy, BE
ROGOVOY, Boris, US
BICHKO, Vadim, US
LARDEAU, Delphine, Yvonne, Raymonde, FR
MICHAUT, Antoine, Benjamin, FR
KOUL, Anil, BE

(73) Janssen Sciences Ireland Unlimited Company, Co Cork, IE

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

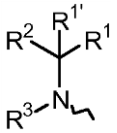
(54) RSV priešvirusiniai pirazol- ir triazol-pirimidino junginiai
Apibrėžties punktai: 21, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, kurio formulė (I)

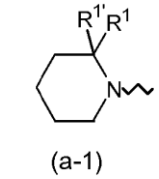


(I)

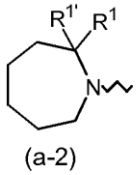
įskaitant bet kokią stereocheminę izomerinę jo formą, kur
X yra N arba CR^6, kur R^6 yra vandenilis, halogenas arba C_{1-4}alkilas;
R^1 yra CH_3 arba CH_2CH_3, ir $R^{1'}$ yra vandenilis; arba R^1 ir $R^{1'}$ yra paimti kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti tam, kad suformuotų ciklopropilą; ir R^2 yra C_{3-6}alkilas, ir
R^3 yra C_{1-4}alkilas;
Arba



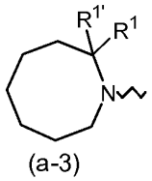
fragmentas yra radikalas, kurio formulė:



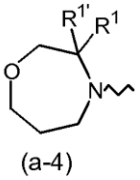
(a-1)



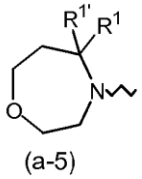
(a-2)



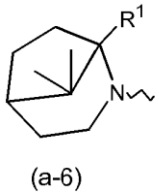
(a-3)



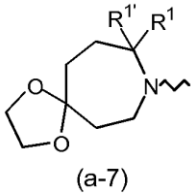
(a-4)



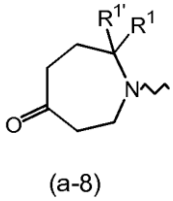
(a-5)



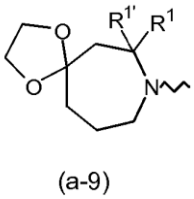
(a-6)



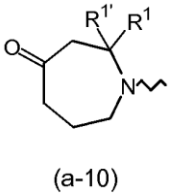
(a-7)



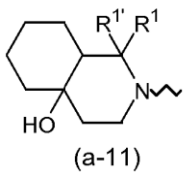
(a-8)



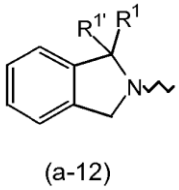
(a-9)



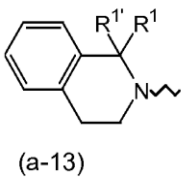
(a-10)



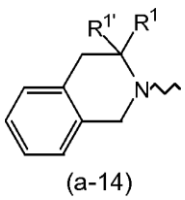
(a-11)



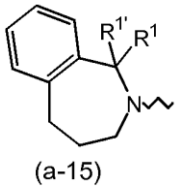
(a-12)



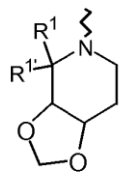
(a-13)

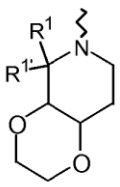


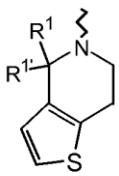
(a-14)

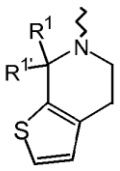


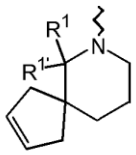
(a-15)

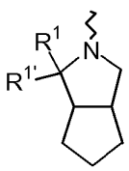

(a-16)

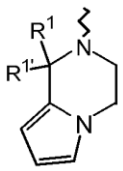

(a-17)

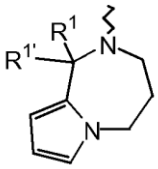

(a-18)

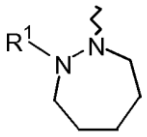

(a-19)

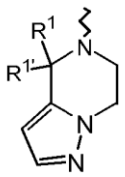

(a-20)

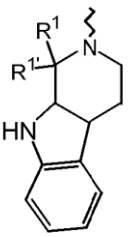

(a-21)

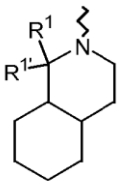

(a-22)

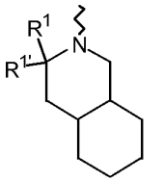

(a-23)

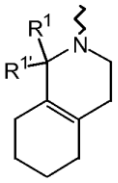

(a-24)

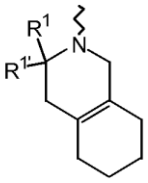

(a-25)


(a-26)


(a-27)


(a-28)


(a-29)


(a-30)

kur R^1 yra CH_3 arba CH_2CH_3, ir $R^{1'}$ yra vandenilis; arba $R^{1'}$ nėra radikale (a-6); arba R^1 ir $R^{1'}$ yra paimti kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti tam, kad suformuotų ciklopropilą; ir radikalai nuo (a-1) iki (a-30) yra pasirinktinai pakeisti vienu arba dviem pakaitais, kurių kiekvienas yra nepriklausomai parinktas iš C_{1-2}alkilo ir halogeno;

R^4 yra C_{1-6}alkilas; C_{3-6}alkenilas, polihalogenC_{1-4}alkilas; C_{1-4}alkilas, pakeistas vienu C_{3-6}cikloalkilu; aminokarbonilas, mono- arba di(C_{1-4}alkil)aminokarbonilas; oksetanilas, pasirinktinai pakeistas C_{1-4}alkilu; heteroarilas[1]; C_{3-6}cikloalkilas; C_{3-6}cikloalkilas, pakeistas vienu arba dviem pakaitais, kurių kiekvienas individualiai parinktas iš hidroksilo, halogeno, ciano, C_{1-4}alkilo, C_{1-4}alkiloksi, polihalogenC_{1-4}alkilo ir polihalogenC_{1-4}alkiloksi; arba

NR^7R^8, kur R^7 yra parinktas iš vandenilio ir C_{1-4}alkilo;

R^8 yra C_{1-4}alkilas arba C_{3-6}cikloalkilas;

arba R^7 ir R^8 yra paimti kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti tam, kad suformuotų azetidinilą, pirolidinilą arba piperidinilą;

R^5 yra C_{3-6}cikloalkilas;

heteroarilas;

biciklas;

naftilas, pakeistas 1, 2 arba 3 pakaitais, kurių kiekvienas nepriklausomai parinktas iš halogeno ir hidroksikarbonilo;

fenilas, pakeistas 1, 2 arba 3 pakaitais, kurių kiekvienas nepriklausomai parinktas iš hidroksilo;

halogeno;

C_{1-6}alkilo;

C_{1-6}alkilo, pakeisto vienu, dviem arba trim pakaitais, kurių kiekvienas nepriklausomai parinktas iš halogeno, hidroksilo, hidroksikarbonilo, aminokarbonilo, heterociklo, C_{3-6}cikloalkilo, C_{3-6}cikloalkilo, pakeisto vienu arba dviem pakaitais, kurių kiekvienas yra nepriklausomai parinktas iš C_{1-4}alkilo, halogeno, hidroksikarbonilo ir C_{1-4}alkilo, pakeisto hidroksikarbonilu;

C_{3-6}alkenilo;

C_{3-6}alkenilo, pakeisto vienu arba dviem pakaitais, parinktais iš C_{1-6}alkilo, hidroksilo, hidroksikarbonilo ir aminokarbonilo;

C_{3-6}alkinilo;

C_{3-6}alkinilo, pakeisto vienu hidroksikarbonilu;

C_{3-6}cikloalkilo;

C_{3-6}cikloalkilo, pakeisto vienu, dviem arba trimis pakaitais, kurių kiekvienas nepriklausomai parinktas iš C_{1-4}alkilo, halogeno, hidroksikarbonilo ir C_{1-4}alkilo, pakeisto hidroksikarbonilu;

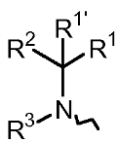
C_{3-6}cikloalkenilo;

C_{3-6}cikloalkenilo, pakeisto vienu hidroksikarbonilu;

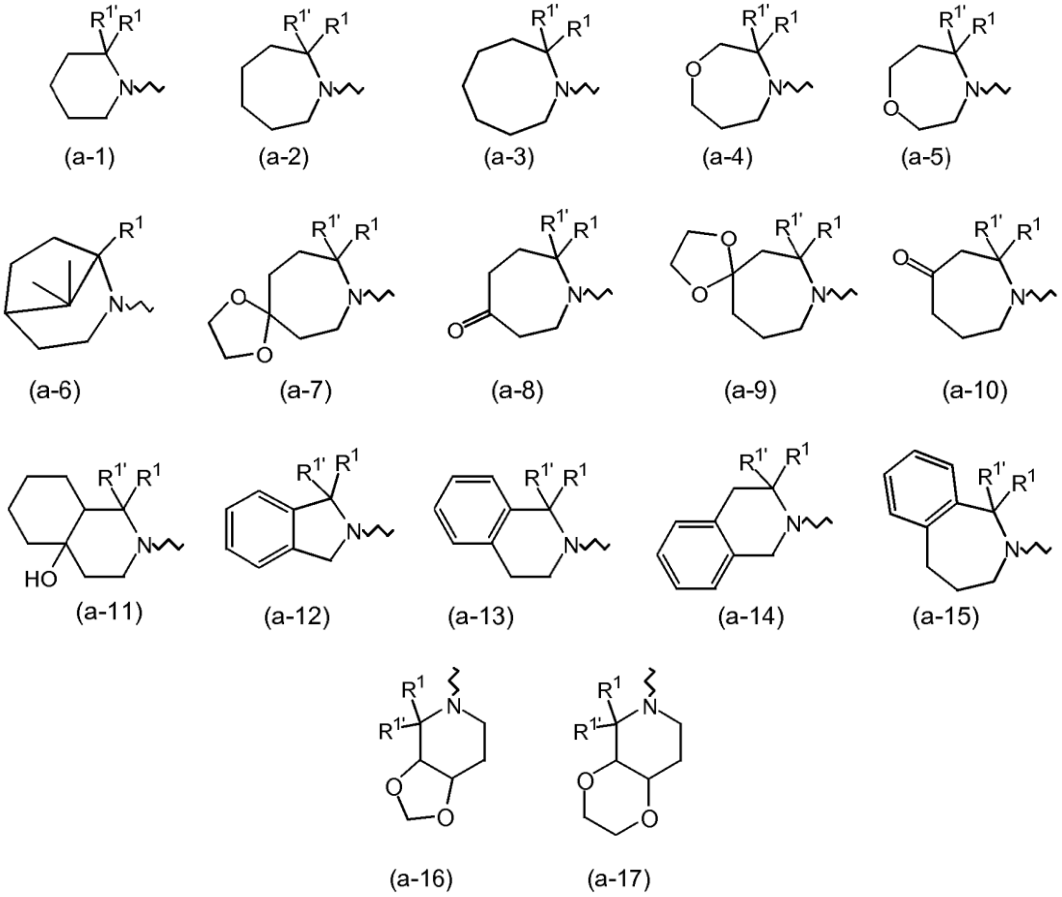
C_{1-6}alkiloksi, pasirinktinai pakeisto hidroksikarbonilu;

polihalogenC_{1-4}alkilo;
polihalogenC_{1-4}alkiloksi;
ciano;
nitro;
$B(OH)_2$;
hidroksikarbonilo;
CO-NHOH;
$CO\text{-}NR^9R^{10}$;
$CO\text{-}NH\text{-}NR^9R^{10}$;
NR^9R^{10};
$NH\text{-}CO\text{-}R^{11}$;
$NH\text{-}CO\text{-}O\text{-}R^{11}$;
$NH\text{-}CO\text{-}NH\text{-}R^{11}$;
$NH\text{-}CS\text{-}NH\text{-}R^{11}$;
$NH\text{-}C{=}(N\text{-}CN)\text{-}NH\text{-}R^{11}$;
aminosulfonilo; mono- arba di(C_{1-4}alkil)aminosulfonilo;
heterociklo; ir
spiro[3.3]heptanilo, pasirinktinai pakeisto hidroksikarbonilu;
kur
R^9 ir R^{10} kiekvienas yra nepriklausomai parinktas iš vandenilio; C_{1-6}alkilo; $SO_2\text{-}R^{12}$; ir C_{1-6}alkilo, pakeisto vienu arba dviem pakaitais, kurių kiekvienas yra nepriklausomai parinktas iš hidroksilo, hidroksikarbonilo, C_{3-6}cikloalkilo, C_{3-6}cikloalkilo, pakeisto hidroksikarbonilu, C_{1-4}alkilkarbonilamino, mono- arba di(C_{1-4}alkil)amino ir heterociklo;
R^{11} yra C_{1-6}alkilas; C_{3-6}alkenilas; C_{3-6}cikloalkilas; arilas; heterociklas; arba C_{1-6} alkilas, pakeistas vienu pakaitu, parinktu iš C_{3-6}cikloalkilo, C_{1-4}alkiloksi, hidroksilo, ciano, hidroksikarbonilo, aminokarbonilo, mono- arba di(C_{1-4}alkil)aminokarbonilo, C_{1-4}alkilkarbonilamino ir heterociklo;
R^{12} yra C_{1-4}alkilas, C_{3-6}cikloalkilas arba pakeistas vienu C_{3-6}cikloalkilu,
heteroarilas yra tienilas, imidazolilas, pirazolilas, tiazolilas, piridinilas, 1-benzopirazolilas, 2,3-dihidro-1H-indolilas, 2-okso-2,3-dihidro-1H-indolilas, chinolinilas, 2-okso-chinolinilas, benzimidazolilas, cinolinilas arba 2*H*-chromenilas, kur kiekvienas heteroarilas yra pasirinktinai pakeistas vienu arba dviem pakaitais, kurių kiekvienas yra nepriklausomai parinktas iš C_{1-4}alkilo, halogeno, amino, aminokarbonilo ir $NH\text{-}CO\text{-}C_{3-6}$cikloalkilo;
heteroarilas[1] yra imidazolilas arba pirazolilas; kur kiekvienas heteroarilas[1] yra pasirinktinai pakeistas vienu arba dviem pakaitais, kurių kiekvienas yra nepriklausomai parinktas iš C_{1-4}alkilo, halogeno ir hidroksikarbonilo;
heterociklas yra azetidinilas, tetrahidrofuranilas, pirolidinilas, furanilas, tienilas, imidazolilas, pirazolilas, tiazolilas, oksazolilas, izoksazolilas, 1,2,4-oksadiazolilas, 2,5-dihidro-1H-pirolilas, piridinilas, pirimidinilas, pirazinilas, 2-okso-azepanilas, 2,5-dioksopirolidinilas arba 3-okso-2,3-dihidro-1,2-oksazolilas; kur kiekvienas heterociklas yra pasirinktinai pakeistas vienu arba dviem pakaitais, kurių kiekvienas yra nepriklausomai parinktas iš C_{1-4}alkilo, C_{3-6}cikloalkilo, halogeno, hidroksiC_{1-4}alkilo, polihalogenC_{1-4}alkilo, hidroksikarbonilo ir C_{1-4}alkilo, pakeisto hidroksikarbonilu;
arilas yra fenilas, pakeistas vienu arba dviem pakaitais, kurių kiekvienas yra nepriklausomai parinktas iš vandenilio, halogengeno, C_{1-4}alkilo, C_{1-4}alkiloksi ir trifluorometilo;
biciklas yra 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilas, chromanilas arba 2,3-dihidrobenzofuranilas; kur kiekvienas biciklas yra pasirinktinai pakeistas vienu arba dviem pakaitais, kurių kiekvienas yra nepriklausomai parinktas iš C_{1-4}alkilo, halogeno ir hidroksikarbonilo;
su sąlyga, kad [7-etil-2-(3-tienil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il](2-metil-1-piperidinil)-metanonas ir [7-etil-2-(2-piridinil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il](2-metil-1-piperidinil)-metanonas nėra įtrauktas;
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo adityvinė druska.

2. Junginys pagal 1 punktą, kur
X yra N arba CR^6, kur R^6 yra vandenilis arba halogenas;
R^1 yra CH_3 arba CH_2CH_3, ir $R^{1'}$ yra vandenilis; arba R^1 ir $R^{1'}$ yra paimti kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti tam, kad suformuotų ciklopropilą; ir R^2 yra C_{3-6}alkilas ir
R^3 yra C_{1-4}alkilas;
Arba



fragmentas yra radikalas, kurio formulė:



kur R^1 yra CH_3 arba CH_2CH_3, ir $R^{1'}$ yra vandenilis; arba $R^{1'}$ nėra radikale (a-6); arba R^1 ir $R^{1'}$ yra paimti kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti tam, kad suformuotų ciklopropilą; ir radikalai nuo (a-1) iki (a-15) yra pasirinktinai pakeisti vienu arba dviem pakaitais, kurių kiekvienas yra nepriklausomai parinktas iš C_{1-2}alkilo ir halogeno;

R^4 yra C_{1-6}alkilas; polihalogenC_{1-4}alkilas; C_{3-6}cikloalkilas; pakeistas vienu C_{3-6}cikloalkilu; arba NR^7R^8, kur R^7 yra parinktas iš vandenilio ir C_{1-4}alkilo; R^8 yra C_{1-4}alkilas arba C_{3-6}cikloalkilas; arba R^7 ir R^8 yra paimti kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti tam, kad suformuotų pirolidinilą arba piperidinilą;

R^5 yra C_{3-6}cikloalkilas; heteroarilas; fenilas, pakeistas 1, 2 arba 3 pakaitais, kurių kiekvienas nepriklausomai parinktas iš hidroksilo; halogenas; C_{1-6}alkilas; C_{1-6}alkilas, pakeistas vienu pakaitu, parinktu iš hidroksilo, hidroksikarbonilo ir aminokarbonilo; C_{3-6}alkenilas, pakeistas vienu arba dviem pakaitais, parinktais iš C_{1-6}alkilo, hidroksilo, hidroksikarbonilo ir aminokarbonilo; C_{3-6}cikloalkilas, pakeistas vienu hidroksikarbonilu; C_{1-6}alkiloksi; cianas; $B(OH)_2$; hidroksikarbonilas; CO-NHOH; CO-NR^9R^{10}; CO-NH-NR^9R^{10}; NR^9R^{10}; NH-CO-RL^{11}; NH-CO-O-R^{11}; NH-CONH-R^{11}; NH-CS-NH-R^{11}; NH-C=(N-CN)-NH-R^{11}; aminosulfonilas; mono- arba di(C_{1-4}alkil)aminosulfonilas; ir heterociklas;

kur

R^9 ir R^{10} kiekvienas yra nepriklausomai parinktas iš vandenilio; C_{1-6}alkilo; SO_2-R^{12}; ir C_{1-6}alkilo, pakeisto C_{3-6}cikloalkilu, mono- arba di(C_{1-4}alkil)aminu, arba heterociklo;

R^{11} yra C_{1-6}alkilas; C_{3-6}alkenilas; C_{3-6}cikloalkilas; arilas; heterociklas; arba C_{1-6}alkilas, pakeistas vienu pakaitu, parinktu iš C_{3-6}cikloalkilo, C_{1-4}alkiloksi, hidroksilo, ciano, hidroksikarbonilo, aminokarbonilo, mono- arba di(C_{1-4}alkil)aminokarbonilo, C_{1-4}alkilkarbonilamino ir heterociklo;

R^{12} yra C_{1-4}alkilas arba C_{3-6}cikloalkilas;

heteroarilas yra tienilas, piridinilas, 1-benzopirazolilas, 2,3-dihidro-1H-indolilas, 2-okso-2,3-dihidro-1H-indolilas, chinolinilas, 2-okso-chinolinilas, benzimidazolilas, cinolinilas arba 2H-chromenilas, kur kiekvienas heteroarilas yra pasirinktinai pakeistas vienu arba dviem pakaitais, kurių kiekvienas yra nepriklausomai parinktas iš C_{1-4}alkilo, halogeno, aminokarbonilo ir NH CO-C_{3-6}cikloalkilo;

heterociklas yra azetidinilas, tetrahidrofuranilas, pirolidinilas, furanilas, tienilas, imidazolilas, pirazolilas, tiazolilas, piridinilas, pirimidinilas, pirazinilas, 2-okso-azepanilas, 2,5-dioksopirolidinilas arba 3-okso-2,3-dihidro-1,2-oksazolilas; kur kiekvienas heterociklas yra pasirinktinai pakeistas vienu arba dviem pakaitais, kurių kiekvienas yra nepriklausomai parinktas iš C_{1-4}alkilo, C_{3-6}cikloalkilo, halogeno ir hidroksikarbonilo;

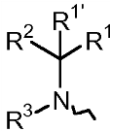
arilas yra fenilas, pakeistas vienu arba dviem pakaitais, kurių kiekvienas yra nepriklausomai parinktas iš vandenilio ir halogeno;

arba farmaciniu požiūriu priimtina jo adityvinė druska.

3. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kur X yra N.

4. Junginys pagal 3 punktą, kur R^1 yra CH_3 arba CH_2CH_3, ir $R^{1'}$ yra vandenilis, ir R^2 yra C_{3-6}alkilas, ir R^3 yra CH_3.

5. Junginys pagal 3 punktą, kur

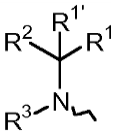


fragmentas yra radikalas, kurio formulė nuo (a-1) iki (a-15), kur R^1 yra CH_3 arba CH_2CH_3, ir $R^{1'}$ yra vandenilis; arba $R^{1'}$ nėra radikale (a-6); arba R^1 ir $R^{1'}$ yra paimti kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti tam, kad suformuotų ciklopropilą; ir radikalai nuo (a-1) iki (a-15) yra pasirinktinai pakeisti vienu arba dviem pakaitais, kurių kiekvienas yra nepriklausomai parinktas iš C_{1-2}alkilo ir halogeno.

6. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kur X yra CR^6, kur R^6 yra vandenilis arba halogenas.

7. Junginys pagal 6 punktą, kur R^1 yra CH_3 arba CH_2CH_3, ir $R^{1'}$ yra vandenilis, ir R^2 yra C_{3-6}alkilas, ir R^3 yra CH_3.

8. Junginys pagal 6 punktą, kur

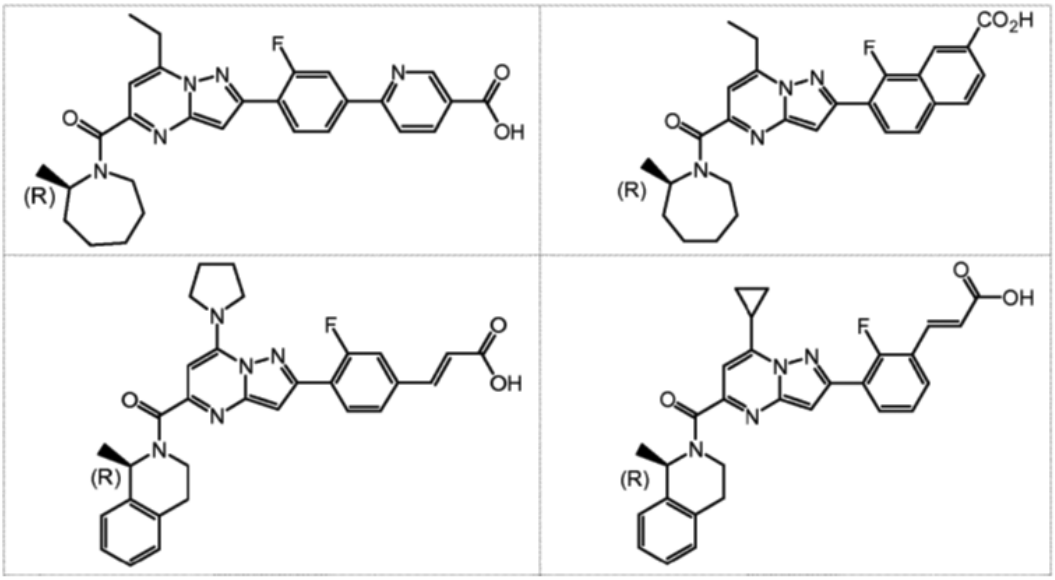


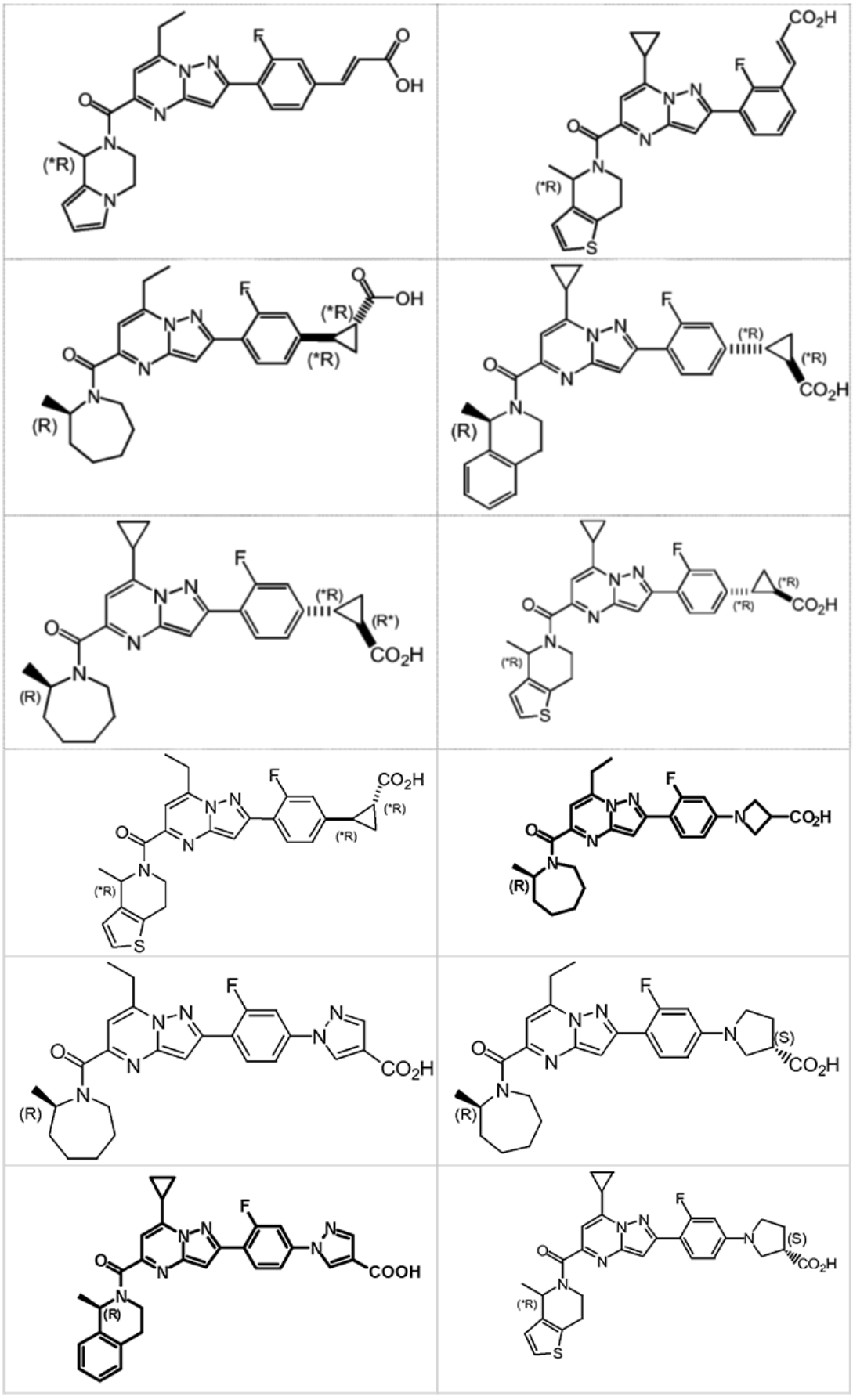
fragmentas yra radikalas, kurio formulė nuo (a-1) iki (a-15), kur R^1 yra CH_3 arba CH_2CH_3, ir $R^{1'}$ yra vandenilis; arba $R^{1'}$ nėra radikale (a-6); arba R^1 ir $R^{1'}$ yra paimti kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti tam, kad suformuotų ciklopropilą; ir radikalai nuo (a-1) iki (a-15) yra pasirinktinai pakeisti vienu arba dviem pakaitais, kurių kiekvienas yra nepriklausomai parinktas iš C_{1-2}alkilo ir halogeno.

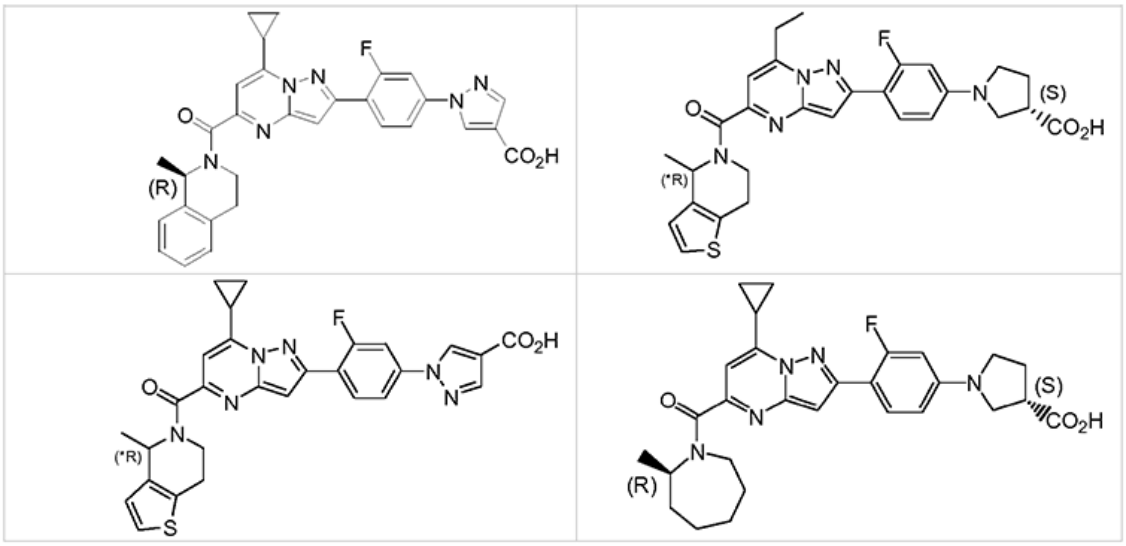
9. Junginys pagal bet kurį iš 1 - 8 punktų, kur R^5 yra fenilas, pakeistas 1, 2 arba 3 pakaitais, kurių kiekvienas nepriklausomai parinktas iš halogeno; arba C_{1-6}alkilas, pakeistas vienu pakaitu, parinktu iš hidroksilo, hidroksikarbonilo ir aminokarbonilo.

10. Junginys pagal bet kurį iš 1 - 8 punktų, kur R^5 yra fenilas, pakeistas 1, 2 arba 3 pakaitais, kurių kiekvienas nepriklausomai parinktas iš halogeno; arba C_{3-6}alkenilas, pakeistas vienu arba dviem pakaitais, parinktais iš C_{1-6}alkilo, hidroksilo, hidroksikarbonilo ir aminokarbonilo.

11. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys yra parinktas iš

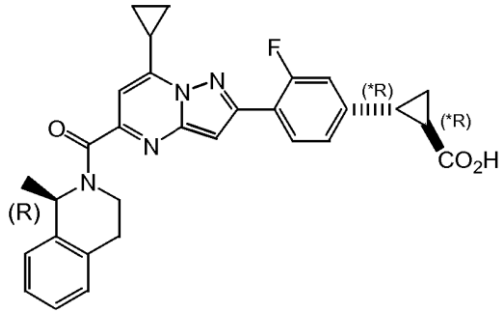






arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

12. Junginys pagal 1 punktą kur junginys yra



arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

13. Junginys pagal 12 punktą, kur minėtas junginys turi (+) specifinį sukimą, išmatuotą naudojant DMF kaip tirpiklį.

14. Junginys pagal 13 punktą, kur minėto junginio specifinis optinis sukimas yra $[\alpha]^{D}_{20}$ = +156,37°, esant 0,259 (m/t%) koncentracijai.

15. Farmacinė kompozicija, apimanti farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį ir terapiškai aktyvų kiekį junginio pagal bet kurį iš 1 - 14 punktų.

16. Farmacinė kompozicija pagal 15 punktą, kuri papildomai apima kitokį priešvirusinį agentą.

17. Farmacinė kompozicija pagal 16 punktą, kur kitoks priešvirusinis agentas yra RSV slopinantis junginys.

18. Farmacinė kompozicija pagal 16 punktą, kur kitoks priešvirusinis agentas yra RSV sulietas inhibitorius arba RSV polimerazės inhibitorius.

19. Farmacinės kompozicijos pagal bet kurį iš 15 - 18 punktų gamybos būdas, kur terapiškai aktyvus junginio kiekis pagal bet kurį iš 1 - 14 punktų yra kruopščiai sumaišytas su farmaciniu požiūriu priimtinu nešikliu.

20. Junginys pagal bet kurį iš 1 - 14 punktų, skirtas naudoti kaip vaistas.

21. Junginys pagal bet kurį iš 1 - 14 punktų arba farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 15 - 18 punktų, skirtas naudoti kvėpavimo takų sincitinio viruso infekcijai gydyti.

(51) Int. Cl. ***C07D 487/04*** (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)

(11) **3697789**

(13) T

(96) 18797408.4

(96) 2018-10-17

(97) 2020-08-26

(97) 2021-09-29

(86) PCT/US2018/056311

(86) 2018-10-17

(87) WO 2019/079469

(87) 2019-04-25

(30) 201762574057 P, 2017-10-18, US
201762608897 P, 2017-12-21, US
201862727316 P, 2018-09-05, US

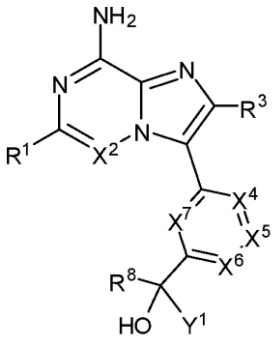
(72) DOUTY, Brent, US
BUESKING, Andrew W., US
BURNS, David M., US
COMBS, Andrew P., US
FALAHATPISHEH, Nikoo, US
JALLURI, Ravi Kumar, US
LEVY, Daniel, US
POLAM, Padmaja, US
SHAO, Lixin, US
SHEPARD, Stacey, US
SHVARTSBART, Artem, US
SPARKS, Richard B., US
YUE, Eddy W., US

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

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

(54) Kondensuoti imidazolo dariniai, pakeisti tretinėmis hidroksigrupėmis, kaip PI3K-gama inhibitoriai
Apibrėžties punktai: 26, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, kurio formulė (I):



(I)

arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska; kur:
X^2 yra N arba CR^2;
X^4 yra N arba CR^4;
X^5 yra N arba CR^5;
X^6 yra N arba CR^6;
X^7 yra N arba CR^7;
su sąlyga, kad X^4, X^5 ir X^6 visi nėra N;
Y^1 yra C_{1-6} halogenalkilas, kur kiekvienas halogenas yra pasirinktas iš F arba Cl, kur halogenalkilas yra pasirinktinai pakeistas 1 arba 2 nepriklausomai pasirinktais Y^2 pakaitais;
R^1 yra pasirinktas iš H, D, halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, 6-10 narių arilo, C_{3-10}cikloalkilo, 5-10 narių heteroarilo, 4-10 narių heterocikloalkilo, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil-, 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil-, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2Ra$,

$OS(O)(=NR^i)R^a$, SF_5, $P(O)R^aR^a$, $P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$ ir $S(O)_2NR^aR^a$, kur C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, 6-10 narių arilas, C_{3-10} cikloalkilas, 5-10 narių heteroarilas, 4-10 narių heterocikloalkilas, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6}alkil- grupėje R^1 kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 arba 8 nepriklausomai pasirinktais R^b pakaitais;

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 ir R^7 kiekvienas yra nepriklausomai pasirinktas iš H, D, halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksi, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, C_{1-6} halogenalkoksi, 6-10 narių arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 5-10 narių heteroarilo, 4-10 narių heterocikloalkilo, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil-, 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkilo, OH, NO_2, amino, C_{1-6} alkilamino, di(C_{1-6} alkil)amino, tio, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6}alkilsulfinilo, C_{1-6}alkilsulfonilo, karbamoilo, C_{1-6}alkilkarbamoilo, di(C_{1-6} alkil)karbamoilo, karboksilo, C_{1-6} alkilkarbonilo, C_{1-6} alkoksikarbonilo, C_{1-6} alkilkarbonilamino, C_{1-6} alkilsulfonilamino, aminosulfonilo, C_{1-6} alkilaminosulfonilo, di(C_{1-6} alkil)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, C_{1-6} alkilaminosulfonilamino, di(C_{1-6} alkil)aminosulfonilamino, aminokarbonilamino, C_{1-6} alkilaminokarbonilamino ir di(C_{1-6} alkil)aminokarbonilamino, kur C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkoksi, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, C_{1-6} halogenalkoksi, 6-10 narių arilas, C_{3-10} cikloalkilas, 5-10 narių heteroarilas, 4-10 narių heterocikloalkilas, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-1}0 cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil- grupėje R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 ir R^7 kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^h pakaitais;

R^8 yra pasirinktas iš H, D, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksi, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, C_{1-6} halogenalkoksi, 6-10 narių arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 5-10 narių heteroarilo, 4-10 narių heterocikloalkilo, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10}cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil-, 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil-, NO_2, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, SF_5, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$ ir $S(O)_2NR^aR^a$, kur C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkoksi, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, C_{1-6} halogenalkoksi, 6-10 narių arilas, C_{3-10} cikloalkilas, 5-10 narių heteroarilas, 4-10 narių heterocikloalkilas, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil- grupėje R^8 kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^9 pakaitais;

arba bet kurie du R^4, R^5, R^6 ir R^7 pakaitai, kartu su žiedo atomais, prie kurių jie prijungti, suformuoja 4-, 5-, 6- arba 7 narių arilą, cikloalkilą, heteroarilą arba heterocikloalkilo grupę, pasirinktinai pakeistą 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^b pakaitais;

arba Y^1 ir R^8, kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja 4-, 5-, 6- arba 7 narių cikloalkilą arba heterocikloalkilo grupę, pasirinktinai pakeistą 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^9 pakaitais;

kiekvienas R^1 yra nepriklausomai pasirinktas iš H, CN, OH, C_{1-4} alkilo ir C_{1-4} alkoksi;

kiekvienas Y^2 yra nepriklausomai pasirinktas iš OH, NO_2, CN, halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, cian-C_{1-6} alkilo, HO-C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksi-C_{1-6} alkilo, C_{3-10} cikloalkilo, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} halogenalkoksi, amino, C_{1-6} alkilamino, di(C_{1-6} alkil)amino, tio, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsulfinilo, C_{1-6} alkilsulfonilo, karbamoilo, C_{1-6} alkilkarbamoilo, di(C_{1-6} alkil)karbamoilo, karboksilo, C_{1-6} alkilkarbonilo, C_{1-6} alkoksikarbonilo, C_{1-6} alkilkarbonilamino, C_{1-6} alkilsulfonilamino, aminosulfonilo, C_{1-6} alkilaminosulfonilo, di(C_{1-6} alkil)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, C_{1-6} alkilaminosulfonilamino, di(C_{1-6} alkil)aminosulfonilamino, aminokarbolniamino, C_{1-6} alkilaminokarbonilamino ir di(C_{1-6} alkil)aminokarbonilamino;

kiekvienas R^a yra nepriklausomai pasirinktas iš H, D, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, 6-10 narių arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 5-10 narių heteroarilo, 4-10 narių heterocikloalkilo, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil-, kur C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, 6-10 narių arilas, C_{3-10} cikloalkilas, 5-10 narių heteroarilas, 4-10 narių heterocikloalkilas, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil- grupėje R^a yra kiekvienas pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^b pakaitais;

kiekvienas R^b yra nepriklausomai pasirinktas iš D, halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, 6-10 narių arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 5-10 narių heteroarilo, 4-10 narių heterocikloalkilo, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil-, 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil-, CN, NO_2, OR^c, SR^c, $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, SF_5, $-P(O)R^cR^c$, $-P(O)(OR^c)(OR^c)$, $B(OR^c)_2$ ir $S(O)_2NR^cR^c$, kur C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, 6-10 narių arilas, C_{3-10} cikloalkilas, 5-10 narių heteroarilas, 4-10 narių heterocikloalkilas, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil- grupėje R^b yra kiekvienas pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^d pakaitais;

kiekvienas R^9 yra nepriklausomai pasirinktas iš D, halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, 6-10 narių arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 5-10 narių heteroarilo, 4-10 narių heterocikloalkilo, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil-, 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil-, CN, NO_2, OR^k, SR^k, $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, SF_5, $-P(O)R^kR^k$, $-P(O)(OR^k)(OR^k)$, $B(OR^k)_2$ ir $S(O)_2NR^kR^k$, kur C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, 6-10 narių arilas, C_{3-10} cikloalkilas, 5-10 narių heteroarilas, 4-10 narių heterocikloalkilas, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil- grupėje R^9 yra kiekvienas pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^q pakaitais;

kiekvienas R^c yra nepriklausomai pasirinktas iš H, D, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, 6-10 narių arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 5-10 narių heteroarilo, 4-10 narių heterocikloalkilo, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-,

C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil-, kur C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, 6-10 narių arilas, C_{3-10} cikloalkilas, 5-10 narių heteroarilas, 4-10 narių heterocikloalkilas, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil- grupėje R^c yra kiekvienas pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^d pakaitais;

arba du R^c pakaitai, kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja 4-, 5-, 6- arba 7 narių heteroarilą arba heterocikloalkilo grupę, pasirinktinai pakeistą 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^d pakaitais;

kiekvienas R^d yra nepriklausomai pasirinktas iš D, halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, 6-10 narių arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 5-10 narių heteroarilo, 4-10 narių heterocikloalkilo, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil-, 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6}alkil-, CN, NO_2, OR^e, SR^e, $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, SF_5, $-P(O)R^eR^e$, $-P(O)(OR^e)(OR^e)$, $B(OR^e)_2$ ir $S(O)_2NR^eR^e$, kur C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, 6-10 narių arilas, C_{3-10} cikloalkilas, 5-10 narių heteroarilas, 4-10 narių heterocikloalkilas, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil- grupėje R^d yra kiekvienas pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^f pakaitais;

kiekvienas R^e yra nepriklausomai pasirinktas iš H, D, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, fenilo, C_{3-7} cikloalkilo, 5-6 narių heteroarilo, 4-7 narių heterocikloalkilo, fenil-C_{1-6} alkil-, C_{3-7} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-6 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-7 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil-, kur C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, fenilas, C_{3-7} cikloalkilas, 5-6 narių heteroarilas, 4-7 narių heterocikloalkilas, fenil-C_{1-6} alkil-, C_{3-7} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-6 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-7 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil- grupėje R^e yra kiekvienas pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^f pakaitais;

kiekvienas R^f yra nepriklausomai pasirinktas iš D, halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, fenilo, C_{3-7} cikloalkilo, 5-6 narių heteroarilo, 4-7 narių heterocikloalkilo, fenil-C_{1-6} alkil-, C_{3-7} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-6 narių heteroaril-C_{1-6} alkil-, 4-7 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil-, CN, NO_2, OR^g, SR^g, $NHOR^g$, $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g, $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $C(=NR^i)R^g$, $C(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$, $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$, $NR^gS(O)R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, SF_5, $-P(O)R^gR^g$, $-P(O)(OR^g)(OR^g)$, $B(OR^g)_2$ ir $S(O)_2NR^gR^g$, kur C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, fenilas, C_{3-7} cikloalkilas, 5-6 narių heteroarilas, 4-7 narių heterocikloalkilas, fenil-C_{1-6} alkil-, C_{3-7} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-6 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-7 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil- grupėje R^f yra kiekvienas pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^h pakaitais;

kiekvienas R^g yra nepriklausomai pasirinktas iš H, D, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, fenilo, C_{3-7} cikloalkilo, 5-6 narių heteroarilo, 4-7 narių heterocikloalkilo, fenil-C_{1-6} alkil-, C_{3-7} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-6 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-7 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil-, kur C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, fenilas, C_{3-7} cikloalkilas, 5-6 narių heteroarilas, 4-7 narių heterocikloalkilas, fenil-C_{1-6} alkil-, C_{3-7} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-6 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-7 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil- grupėje R^g yra kiekvienas pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^h pakaitais;

kiekvienas R^h yra nepriklausomai pasirinktas iš OH, NO_2, CN, halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, cian-C_{1-6} alkilo, HO-C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksi-C_{1-6} alkilo, C_{3-7} cikloalkilo, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} halogenalkoksi, amino, C_{1-6} alkilamino, di(C_{1-6} alkil)amino, tio, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsulfinilo, C_{1-6} alkilsulfonilo, karbamoilo, C_{1-6} alkilkarbamoilo, di(C_{1-6} alkil)karbamoilo, karboksilo, C_{1-6} alkilkarbonilo, C_{1-6} alkoksikarbonilo, C_{1-6} alkilkarbonilamino, C_{1-6} alkilsulfonilamino, aminosulfonilo, C_{1-6} alkilaminosulfonilo, di(C_{1-6} alkil)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, C_{1-6} alkilaminosulfonilamino, di(C_{1-6} alkil)aminosulfonilamino, aminokarbonilamino, C_{1-6} alkilaminokarbonilamino ir di(C_{1-6} alkil)aminokarbonilamino;

kiekvienas R^k yra nepriklausomai pasirinktas iš H, D, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, 6-10 narių arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 5-10 narių heteroarilo, 4-10 narių heterocikloalkilo, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil-, kur C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, 6-10 narių arilas, C_{3-10} cikloalkilas, 5-10 narių heteroarilas, 4-10 narių heterocikloalkilas, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil- grupėje R^k yra kiekvienas pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^q pakaitais;

kiekvienas R^q yra nepriklausomai pasirinktas iš D, halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, 6-10 narių arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 5-10 narių heteroarilo, 4-10 narių heterocikloalkilo, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil-, 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil-, CN, NO_2, OR^m, SR^m, $NHOR^m$, $C(O)R^m$, $C(O)NR^mR^m$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^mR^m$, NHR^m, NR^mR^m, $NR^mC(O)R^m$, $NR^mC(O)OR^m$, $NR^mC(O)NR^mR^m$, $C(=NR^i)R^m$, $C(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$, $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$, $NR^mS(O)R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2NR^mR^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^mR^m$, $S(O)_2R^m$, SF_5, $-P(O)R^mR^m$, $-P(O)(OR^m)(OR^m)$, $B(OR^m)_2$ ir $S(O)_2NR^mR^m$, kur C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, 6-10 narių arilas, C_{3-10} cikloalkilas, 5-10 narių heteroarilas, 4-10 narių heterocikloalkilas, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil- grupėje R^q yra kiekvienas pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^n pakaitais;

kiekvienas R^m yra nepriklausomai pasirinktas iš H, D, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, fenilo, C_{3-7} cikloalkilo, 5-6 narių heteroarilo, 4-7 narių heterocikloalkilo, fenil-C_{1-6} alkil-, C_{3-7} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-6 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-7 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil-, kur C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, fenilas, C_{3-7} cikloalkilas, 5-6 narių heteroarilas, 4-7 narių heterocikloalkilas, fenil-

C_{1-6} alkil-, C_{3-7} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-6 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-7 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil- grupėje R^m yra kiekvienas pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^n pakaitais;
kiekvienas R^n yra nepriklausomai pasirinktas iš D, halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, fenilo, C_{3-7} cikloalkilo, 5-6 narių heteroarilo, 4-7 narių heterocikloalkilo, fenil-C_{1-6} alkil-, C_{3-7} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-6 narių heteroaril-C_{1-6} alkil-, 4-7 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil-, CN, NO_2, OR^o, SR^o, $NHOR^o$, $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NR^oR^o, $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $C(=NR^i)R^o$, $C(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$, $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$, $NR^oS(O)R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$ ir $S(O)_2NR^oR^o$, kur C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, fenilas, C_{3-7} cikloalkilas, 5-6 narių heteroarilas, 4-7 narių heterocikloalkilas, fenil-C_{1-6} alkil-, C_{3-7} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-6 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-7 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil- grupėje R^n yra kiekvienas pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^h pakaitais; ir
kiekvienas R^o yra nepriklausomai pasirinktas iš H, D, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, fenilo, C_{3-7} cikloalkilo, 5-6 narių heteroarilo, 4-7 narių heterocikloalkilo, fenil-C_{1-6} alkil-, C_{3-7} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-6 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-7 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil-, kur C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, fenilas, C_{3-7} cikloalkilas, 5-6 narių heteroarilas, 4-7 narių heterocikloalkilas, fenil-C_{1-6} alkil-, C_{3-7} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-6 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-7 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil- grupėje R^o yra kiekvienas pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^h pakaitais.

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

3. Junginys pagal 1 arba 2 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur X^4 yra CR^4.

4. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^4 yra pasirinktas iš H, D, halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo ir C_{1-6} halogenalkoksi.

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

6. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur X^6 yra CR^6.

7. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^6 yra pasirinktas iš H, D ir halogeno.

8. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-7 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur X^7 yra CH.

9. Junginys pagal 1 punktą, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 ir R^7 kiekvienas yra nepriklausomai pasirinktas iš H, D, halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksi, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, C_{1-6} halogenalkoksi, CN, OR^a ir SR^a, kur C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkoksi, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas ir C_{1-6} halogenalkoksi grupėje R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 ir R^7 kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^h pakaitais.

10. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-9 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^1 yra pasirinktas iš H, D, halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, 6-10 narių arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 5-10 narių heteroarilo, 4-10 narių heterocikloalkilo, OR^a, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, NR^aR^a, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $S(O)_2R^a$ ir $S(O)_2NR^aR^a$, kur C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, 6-10 narių arilas, C_{3-10} cikloalkilas, 5-10 narių heteroarilas ir 4-10 narių heterocikloalkilas kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^b pakaitais.

11. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-10 punktų, kur Y^1 yra pasirinktas iš CF_3, CCl_3, CF_2H, CCl_2H, CF_2Y^2, CCl_2Y^2, CFH_2, $CClH_2$, $CFHY^2$, $CClHY^2$, $CF(Y^2)_2$ ir $CCl(Y^2)_2$.

12. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-11 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^8 yra pasirinktas iš H, D, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksi, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, 6-10 narių arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 5-10 narių heteroarilo ir 4-10 narių heterocikloalkilo, kur C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkoksi, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, C_{1-6} halogenalkoksi, 6-10 narių arilas, C_{3-10} cikloalkilas, 5-10 narių heteroarilas ir 4-10 narių heterocikloalkilas kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^9 pakaitais.

13. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-11 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^8 yra pasirinktas iš H, C_{1-6} alkilo, 6-10 narių arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 5-10 narių heteroarilo, 4-10 narių heterocikloalkilo ir $C(O)NR^aR^a$, kur $C1_{-6}$ alkilas, 6-10 narių arilas, C_{3-10} cikloalkilas, 5-10 narių heteroarilas ir 4-10 narių heterocikloalkilas kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^9 pakaitais.

14. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-13 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^3 yra H.

15. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-14 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur R^3, R^5 ir R^7 kiekvienas yra H.

16. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-15 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur kiekvienas R^a yra nepriklausomai pasirinktas iš H, D, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} halogenalkilo, fenilo, C_{3-7} cikloalkilo, 5-6 narių heteroarilo, 4-7 narių heterocikloalkilo, fenil-C_{1-6} alkil-, C_{3-7} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-6 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-7 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil-, kur C_{1-6} alkilas, C_{1-6} halogenalkilas, fenilas, C_{3-7} cikloalkilas, 5-6 narių heteroarilas, 4-7 narių heterocikloalkilas, fenil-C_{1-6} alkil-, C_{3-7} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-6 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-7 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil- grupėje R^a yra kiekvienas pasirinktinai pakeistas 1, 2, arba 3 nepriklausomai pasirinktais R^b pakaitais.

17. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-16 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur kiekvienas R^b yra nepriklausomai pasirinktas iš halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, 6-10 narių arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 5-10 narių heteroarilo, 4-10 narių heterocikloalkilo, OR^c, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ ir $S(O)_2NR^cR^c$, kur C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, 6-10 narių arilas, C_{3-10} cikloalkilas, 5-10 narių heteroarilas ir 4-10 narių heterocikloalkilas kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas 1 arba 2 nepriklausomai pasirinktais R^d pakaitais.

18. Junginys pagal 1 punktą, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur:
X^2 yra N arba CR^2;
X^4 yra N arba CR^4;
X^5 yra N arba CR^5;
X^6 yra N arba CR^6;
X^7 yra N arba CR^7;
su sąlyga, kad X^4, X^5 ir X^6 visi nėra N;
Y^1 yra C_{1-6} halogenalkilas, kur kiekvienas halogenas yra pasirinktas iš F arba Cl;
R^1 yra nepriklausomai pasirinktas iš H, D, halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, 6-10 narių arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 5-10 narių heteroarilo, 4-10 narių heterocikloalkilo, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil-, 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6}alkil-, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$ ir $S(O)_2NR^aR^a$, kur C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, 6-10 narių arilas, C_{3-10}cikloalkilas, 5-10 narių heteroarilas, 4-10 narių heterocikloalkilas, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-4} alkil- grupėje R^1 kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^b pakaitais;
R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 ir R^7 kiekvienas yra nepriklausomai pasirinktas iš H, D, halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, C_{1-6}halogenalkoksi, 6-10 narių arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 5-10 narių heteroarilo, 4-10 narių heterocikloalkilo, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil-, 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkilo, OH, NO_2, amino, C_{1-6} alkilamino, di(C_{1-6} alkil)amino, tio, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsulfinilo, C_{1-6} alkilsulfonilo, karbamoilo, C_{1-6} alkilkarbamoilo, di(C_{1-6} alkil)karbamoilo, karboksilo, C_{1-6} alkilkarbonilo, C_{1-6} alkoksikarbonilo, C_{1-6} alkilkarbonilamino, C_{1-6} alkilsulfonilamino, aminosulfonilo, C_{1-6} alkilaminosulfonilo, di(C_{1-6} alkil)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, C_{1-6} alkilaminosulfonilamino, di(C_{1-6} alkil)aminosulfonilamino, aminokarbonilamino, C_{1-6} alkilaminokarbonilamino ir di(C_{1-6} alkil)aminokarbonilamino, kur C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, 6-10 narių arilas, C_{3-10} cikloalkilas, 5-10 narių heteroarilas, 4-10 narių heterocikloalkilas, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-4} alkilas grupėje R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 ir R^7 kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^h pakaitais;
R^8 yra pasirinktas iš H, D, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksi, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, C_{1-6} halogenalkoksi, 6-10 narių arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 5-10 narių heteroarilo, 4-10 narių heterocikloalkilo, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10}cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil-, 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil-, NO_2, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$ ir $S(O)_2NR^aR^a$, kur C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, 6-10 narių arilas, C_{3-10} cikloalkilas, 5-10 narių heteroarilas, 4-10 narių heterocikloalkilas, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-4} alkil- grupėje R^8 kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^9 pakaitais;
arba Y^1 ir R^8 kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, suformuoja 4-, 5-, 6- arba 7 narių cikloalkilą arba heterocikloalkilo grupę, pasirinktinai pakeistą 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^9 pakaitais;
kiekvienas R^i yra nepriklausomai pasirinktas iš H, CN, OH, C_{1-4} alkilo ir C_{1-4} alkoksi;
kiekvienas R^a yra nepriklausomai pasirinktas iš H, D, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, 6-10 narių arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 5-10 narių heteroarilo, 4-10 narių heterocikloalkilo, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil-, kur C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, 6-10 narių arilas, C_{3-10} cikloalkilas, 5-10 narių heteroarilas, 4-10 narių heterocikloalkilas, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-4}alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6}alkil- ir 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil- grupėje R^a yra kiekvienas pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^b pakaitais;

kiekvienas R^b yra nepriklausomai pasirinktas iš D, halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, 6-10 narių arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 5-10 narių heteroarilo, 4-10 narių heterocikloalkilo, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil-, 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil-, CN, NO_2, OR^c, SR^c, $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ ir $S(O)_2NR^cR^c$, kur C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, 6-10 narių arilas, C_{3-10} cikloalkilas, 5-10 narių heteroarilas, 4-10 narių heterocikloalkilas, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-10 narių heterocikloalkil C_{1-4} alkil- grupėje R^b yra kiekvienas pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^d pakaitais;

kiekvienas R^9 yra nepriklausomai pasirinktas iš D, halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, 6-10 narių arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 5-10 narių heteroarilo, 4-10 narių heterocikloalkilo, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil-, 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil-, CN, NO_2, OR^k, SR^k, $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$ ir $S(O)_2NR^kR^k$, kur C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, 6-10 narių arilas, C_{3-10} cikloalkilas, 5-10 narių heteroarilas, 4-10 narių heterocikloalkilas, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-4} alkil- grupėje R^9 yra kiekvienas pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^q pakaitais;

kiekvienas R^c yra nepriklausomai pasirinktas iš H, D, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, 6-10 narių arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 5-10 narių heteroarilo, 4-10 narių heterocikloalkilo, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil-, kur C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, 6-10 narių arilas, C_{3-10} cikloalkilas, 5-10 narių heteroarilas, 4-10 narių heterocikloalkilas, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-4}alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil- grupėje R^c yra kiekvienas pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^d pakaitais;

kiekvienas R^d yra nepriklausomai pasirinktas iš D, halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, 6-10 narių arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 5-10 narių heteroarilo, 4-10 narių heterocikloalkilo, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil-, 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil-, CN, NO_2, OR^e, SR^e, $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$ ir $S(O)_2NR^eR^e$, kur C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, 6-10 narių arilas, C_{3-10} cikloalkilas, 5-10 narių heteroarilas, 4-10 narių heterocikloalkilas, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-4} alkil- grupėje R^d yra kiekvienas pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktais R^f pakaitais;

kiekvienas R^e yra nepriklausomai pasirinktas iš H, D, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, fenilo, C_{3-7} cikloalkilo, 5-6 narių heteroarilo, 4-7 narių heterocikloalkilo, fenil-C_{1-6} alkil-, C_{3-7} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-6 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-7 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil-;

kiekvienas R^h yra nepriklausomai pasirinktas iš OH, NO_2, CN, halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, cian-C_{1-6} alkilo, HO-C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksi-C_{1-6} alkilo, C_{3-7} cikloalkilo, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} halogenalkoksi, amino, C_{1-6} alkilamino, di(C_{1-6} alkil)amino, tio, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsulfinilo, C_{1-6} alkilsulfonilo, karbamoilo, C_{1-6} alkilkarbamoilo, di(C_{1-6} alkil)karbamoilo, karboksilo, C_{1-6} alkilkarbonilo, C_{1-6} alkoksikarbonilo, C_{1-6} alkilkarbonilamino, C_{1-6} alkilsulfonilamino, aminosulfonilo, C_{1-6} alkilaminosulfonilo, di(C_{1-6} alkil)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, C_{1-6} alkilaminosulfonilamino, di(C_{1-6} alkil)aminosulfonilamino, aminokarbonilamino, C_{1-6} alkilaminokarbonilamino ir di(C_{1-6}alkil)aminokarbonilamino; ir

kiekvienas R^k yra nepriklausomai pasirinktas iš H, D, C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{1-6} halogenalkilo, 6-10 narių arilo, C_{3-10} cikloalkilo, 5-10 narių heteroarilo, 4-10 narių heterocikloalkilo, 6-10 narių aril-C_{1-6} alkil-, C_{3-10} cikloalkil-C_{1-6} alkil-, 5-10 narių heteroaril-C_{1-6} alkil- ir 4-10 narių heterocikloalkil-C_{1-6} alkil-.

19. Junginys pagal 1 punktą, pasirinktas iš:

2-(3-(4-amino-2-(trifluormetil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluorpropan-2-olio;

2-(3-(4-amino-2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluorpropan-2-olio;

2-(3-(4-aminoimidazo[2, 1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluorpropan-2-olio;

2-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluorpropan-2-olio;

2-(3-(8-amino-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluorpropan-2-olio;

metil 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluor-2-hidroksipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-karboksilato;

8-amino-N-metil-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluor-2-hidroksipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-karboksamido;

8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluor-2-hidroksipropan-2-il)fenil)-N-((3-metilizoksazol-5-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-karboksamido;

2-(3-(8-amino-6-(2-(hidroksimetil)piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluorpropan-2-olio;

2-(3-(8-amino-6-(2-ciklopropiltiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluorpropan-2-olio;

2-(3-(8-amino-6-(5-metoksitiazol-2-il)imidazo[l,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluorpropan-2-olio;

1-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluor-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-olio;

2-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluor-4-(metilamino)butan-2-olio;

2-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluor-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)butan-2-olio;
3-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluorbutan-1,3-diolio;
1-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-ciklopropil-2,2,2-trifluoretan-1-olio;
1-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoretan-1-olio;
2-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-fluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(1-(metil-d_3)-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1, 1-difluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(2-metiloksazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorpropan-2-olio;
3-(8-amino-3-(5-(1,1-difluor-2-hidroksipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-4-fluorbenzamido;
2-(3-(8-amino-6-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(2-metoksipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(2-metiltiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(3-fluor-2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(2-(hidroksimetil)piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(6-(hidroksimetil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(3-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(3-metilizoksazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorbutan-2-olio;
2-(3-(4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorpropan-2-olio;
2-(3-(4-amino-2-(2-metiloksazol-5-il)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorpropan-2-olio;
2-(5-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2-fluor-4-metilfenil)-1,1,1-trifluorpropan-2-olio;
2-(4-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-5-metilpiridin-2-il)-1,1,1-trifluorpropan-2-olio;
2-(5-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2-fluorofenil)-1,1,1-trifluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)fenil)-1,1,1-trifluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-fluorofenil)-1,1,1-trifluorpropan-2-olio;
2-(5-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-1,1,1-trifluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-olio;
1-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-2-fluorociklopentan-1-olio; ir
8-amino-N-(2-hidroksi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluor-2-hidroksipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-karboksamido;
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

20. Junginys pagal 1 punktą, pasirinktas iš:
1-(8-amino-3-(5-(1,1-difluor-2-hidroksipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piperidin-4-karbonitrilo;
1-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluor-2-hidroksipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piperidin-4-olio;
2-(3-(8-amino-6-(1-(metil-d_3)-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluorpropan-1,2-diolio;
2-(3-(8-amino-6-(2-metiloksazol-5-il)imidazo[l,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluorpropan-1,2-diolio;
2-(3-(8-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluorpropan-1,2-diolio;
2-(3-(8-amino-6-(2-metiltiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluorpropan-1,2-diolio;
2-(3-(8-amino-6-(oksazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluorpropan-1,2-diolio;
2-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluorpropan-1,2-diolio;
etil 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluor-2-hidroksipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciklopropan-1-karboksilato;
2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluor-2-hidroksipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-N-metilciklopropan-1-karboksamido;
(2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluor-2-hidroksipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciklopropil)(4-metilpiperazin-1-il)metanono;
2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluor-2-hidroksipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-N-(1-hidroksi-2-metilpropan-2-il)ciklopropan-1-karboksamido;
2-(3-(8-amino-6-(2-(hidroksimetil)ciklopropil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorpropan-2-olio; ir

8-amino-N-(2-hidroksi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluor-2-hidroksipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-karboksamido;
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

21. Junginys pagal 1 punktą, pasirinktas iš:
2-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropanamido;
8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluor-2-hidroksi-3-oksopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(3-ciklopropiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-karboksamido;
8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluor-2-hidroksi-3-oksopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-karboksamido;
8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluor-2-hidroksi-3-oksopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(4-(trifluormetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-karboksamido;
3-(4-(8-amino-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluor-2-hidroksipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciklobutilpropannitrilo;
2-(3-(8-amino-6-(5,6-dihidro-4H-pirolo[1,2-b]pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluorpropan-2-olio; ir
metil 3-(4-(8-amino-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluor-2-hidroksipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciklobutan-1-karboksilato;
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

22. Junginys pagal 1 punktą, pasirinktas iš:
2-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3-difluor-2-hidroksipropanamido;
2-(3-(4-(8-amino-3-(5-(1,1-difluor-2-hidroksipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(ciklobutankarbonil)azetidin-3-il)acetonitrilo;
2-(3-(8-amino-6-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorpropan-2-olio;
(4-(8-amino-3-(5-(1,1-difluor-2-hidroksipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)borono rūgšties;
2-(3-(4-amino-2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,3,3-tetrafluorpropan-2-olio;
((1S)-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluor-2-hidroksipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-karboksamido)(ciklobutil)metil)borono rūgšties;
2-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroksi-N-metilpropanamido;
2-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropano rūgšties;
2-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroksi-N-(3-metilazetidin-3-il)propanamido;
2-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-N-(biciklo[1.1.1]pentan-1-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropanamido;
2-(3-(8-amino-6-(6-(1-hidroksietil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(ciklopropiletinil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluorpropan-2-olio;
2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluor-2-hidroksipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-N,N-dimetilacetamido;
2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluor-2-hidroksipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1-morfolinoetanono;
2-(3-(8-amino-6-(3-(hidroksimetil)ciklobutil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluorpropan-2-olio;
N-(2-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil)acetamido;
N-(2-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil)benzamido;
N-(2-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropil)-2-fluoracetamido;
3-(5-(3-acetamido-1,1,1-trifluor-2-hidroksipropan-2-il)-2-metilfenil)-8-amino-N-etilimidazo[1,2-a]pirazin-6-karboksamido;
2-(4-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il)-1,1,1-trifluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluorbutan-2,3-diolio;
2-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluor-3-metilbutan-2,3-diolio;
2-(3-(8-amino-6-(2-hidroksipropan-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(2-hidroksipropan-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropanamido;
3-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluor-3-hidroksi-N,2,2-trimetilbutanamido;
2-(3-(8-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-heksafluorpropan-2-olio;
2-(3-(8-amino-6-(6-(1-hidroksietil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluorpropan-2-olio;

2-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-chlor-1,1-difluorpropan-2-olio;
8-amino-N-(1-azabiciklo[2.2.1]heptan-4-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluor-2-hidroksipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-karboksamido;
8-amino-N-(3-cianobiciklo[1.1.1]pentan-1-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluor-2-hidroksipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-karboksamido;
8-amino-N-(1-(hidroksimetil)-2-oksabiciklo[2.1.1]heksan-4-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluor-2-hidroksipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-karboksamido;
8-amino-N-((1-cianociklobutil)metil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluor-2-hidroksipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-karboksamido;
8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluor-2-hidroksi-3-oksopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(2-hidroksi-2-metilpropil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-karboksamido;
8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluor-2-hidroksi-3-oksopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(4-hidroksibiciklo[2.2.1]heptan-1-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-karboksamido;
8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluor-2-hidroksi-3-oksopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-karboksamido;
8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluor-2-hidroksi-3-oksopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(3-fluorbiciklo[1.1.1]pentan-1-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-karboksamido; ir
8-amino-N-(3-cian-1,1,1-trifluorpropan-2-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluor-2-hidroksi-3-((metil-d_3)amino)-3-oksopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-karboksamido;
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

23. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra 2-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropanamidas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

24. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra 2-(3-(8-amino-6-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroksipropanamidas.

25. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį vieną iš 1-24 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską ir farmaciniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą arba nešiklį.

26. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-25 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti taikant ligos arba sutrikimo, susijusio su nenormalia PI3Kγ kinazės raiška arba aktyvumu, gydymo būdą, kur liga arba sutrikimas yra parinkti iš:
a) autoimuninės ligos arba sutrikimo, vėžio, širdies ir kraujagyslių ligos arba neurodegeneracinės ligos; arba
b) plaučių vėžio, melanomos, kasos vėžio, krūties vėžio, prostatos vėžio, kepenų vėžio, gaubtinės žarnos vėžio, gimdos gleivinės vėžio, šlapimo pūslės vėžio, odos vėžio, gimdos vėžio, inkstų vėžio, skrandžio vėžio, seminomos, teratokarcinomos, astrocitomos, neuroblastomos , gliomos arba sarkomos; arba
c) Askino naviko, sarkomos *botryoides*, chondrosarkomos, Evingo sarkomos, piktybinės hemangioendoteliomos, piktybinės švanomos, osteosarkomos, alveolių minkštosios dalies sarkomos, angiosarkomos, filodinės cistosarkomos, dermatofibrosarkomos protuberans, desmoidinio naviko, desmoplastinio mažųjų apvaliųjų ląstelių naviko, epitelioidinės sarkomos, neskeletinės chondrosarkomos, neskeletinės osteosarkomos, fibrosarkomos, virškinimo trakto stromos naviko (GIST), hemangiopericitomos, hemangiosarkomos, Kaposi sarkomos, leiomiosarkomos, liposarkomos, limfangiosarkomos, limfosarkomos, piktybinio periferinių nervų apvalkalo naviko (MPNST), neurofibrosarkomos, rabdomiosarkomos, sinovijaus sarkomos arba nediferencijuotos pleomorfinės sarkomos; arba
d) ūminės mieloidinės leukemijos, ūminės monocitinės leukemijos, mažųjų limfocitų limfomos, lėtinės limfocitinės leukemijos (CLL), lėtinės mielogeninės leukemijos (CML), daugybinės mielomos, T ląstelių ūminės limfoblastinės leukemijos (T-ALL), odos T ląstelių limfomos, didžiųjų granuliuotų limfocitų leukemijos, subrendusių (periferinių) T ląstelių neoplazmos (PTCL), anaplastinės didžiųjų ląstelių limfomos (ALCL) arba limfoblastinės limfomos; arba
e) T ląstelių prolimfocitinės leukemijos, T ląstelių granulinių limfocitų leukemijos, agresyvios NK ląstelių leukemijos, grybiškosios granuliomos/Sezari sindromo, naplastinės didžiųjų ląstelių limfomos (T ląstelių tipo), enteropatijos tipo T ląstelių limfomos, suaugusiųjų T ląstelių leukemijos/limfomos arba angioimunoblastinės T ląstelių limfomos; arba
f) sisteminės ALCL arba pirminės odos ALCL; arba
g) Berkito limfomos, ūminės mieloblastinės leukemijos, lėtinės mieloidinės leukemijos, ne Hodžkino limfomos, Hodžkino limfomos, plaukuotųjų ląstelių leukemijos, mantijos ląstelių limfomos, mažųjų limfocitų limfomos, folikulinės limfomos, pigmentinės ksenoderomos, keratoktantomos, limfoplazmacitinės limfomos, ekstranodalinės marginalinės zonos limfomos, Valdenštremo makroglobulinemijos, prolimfocitinės leukemijos, ūminės limfoblastinės leukemijos, mielofibrozės, su gleivine susijusio limfinio audinio (MALT) limfomos, tarpuplaučio (užkrūčio) didžiųjų B ląstelių limfomos, limfomatoidinės granulomatozės, blužnies marginalinės zonos limfomos, pirminės efuzinės limfomos, intravaskulinės didžiųjų B ląstelių limfomos, plazminių ląstelių leukemijos, ekstramedulinės plazmacitomos, užslėptos mielomos (dar žinoma kaip besimptomė mieloma), neapibrėžtos reikšmės monokloninės gamapatijos (MGUS) arba difuzinės didžiųjų B ląstelių limfomos; arba
h) recidyvuojančios NHL, gydymui atsparios NHL, pasikartojančios folikulinės NHL, neišreikštos NHL (iNHL) arba agresyvios NHL (aNHL); arba

i) aktyvuotų B ląstelių tipo (ABC) difuzinės didžiųjų B ląstelių limfomos arba germinalinio centro B ląstelių (GCB) difuzinės didžiųjų B ląstelių limfomos; arba

j) endeminės Berkito limfomos, sporadinės Berkito limfomos arba Berkito tipo limfomos; arba

k) reumatoidinio artrito, išsėtinės sklerozės, sisteminės raudonosios vilkligės, astmos, alergijos, alerginio rinito, pankreatito, psoriazės, anafilaksijos, glomerulonefrito, uždegiminės žarnyno ligos, trombozės, meningito, encefalito, diabetinės retinopatijos, gerybinė prostatos hipertrofijos, sunkiosios miastenijos, Sjogreno sindromo, osteoartrito, restenozės arba aterosklerozės; arba

l) širdies hipertrofijos, širdies miocitų disfunkcijos, ūminio koronarinio sindromo, lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL), lėtinio bronchito, padidėjusio kraujospūdžio, išemijos, išemijos-reperfuzijos, kraujagyslių susiaurėjimo, anemijos, bakterinės infekcijos, virusinės infekcijos, transplantato atmetimo, inkstų ligos, anafilaksinio šoko fibrozės, skeleto raumenų atrofijos, skeleto raumenų hipertrofijos, angiogenezės, sepsio, transplantato prieš šeimininką ligos, alogeninės arba ksenogeninės transplantacijos, glomerulosklerozės, progresuojančios inkstų fibrozės, idiopatinės trombocitopeninės purpuros (ITP), autoimuninės hemolizinės anemijos, vaskulito, sisteminės raudonosios vilkligės, vilkligės nefrito, pūslinės arba membraninės nefropatijos; arba

m) pasikartojančios ITP arba gydymui atsparios ITP; arba

n) Behčeto ligos, Kogano sindromo, gigantinių ląstelių arterito, reumatinės polimialgijos (PMR), Takajasu arterito, Buergerio ligos (obliteruojantis tromboangiitas), centrinės nervų sistemos vaskulito, Kavasaki ligos, mazginio poliarterito, Čargo-Strauso sindromo, mišraus tipo krioglobulinemijos vaskulito (idiopatinio arba hepatito C viruso (HCV) sukelto), Henocho-Šionleino purpuros (HSP), padidėjusio jautrumo vaskulito, mikroskopinio poliangiito, Vegenerio granulomatozės arba su antineutrofiliniais citoplazminiais antikūnais susijusio (ANCA) sisteminio vaskulito (AASV); arba

(o) Alzheimerio ligos, centrinės nervų sistemos traumos arba insulto.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 501/46*** (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 31/546 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
C07D 227/06 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)
C07D 501/16 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)

(11) **3190115**

(13) T

(96) 15838484.2

(96) 2015-09-03

(97) 2017-07-12

(97) 2021-08-25

(86) PCT/JP2015/075039

(86) 2015-09-03

(87) WO 2016/035845

(87) 2016-03-10

(30) 2014179853, 2014-09-04, JP

(72) MATSUBARA, Fumihiko, JP
KURITA, Takanori, JP
NAGAMATSU, Daiki, JP

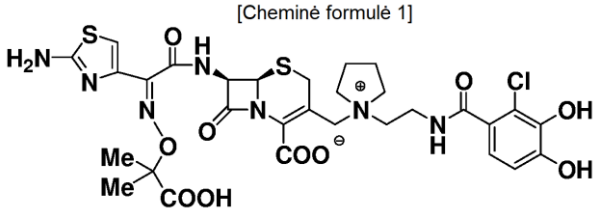
(73) Shionogi & Co., Ltd., Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

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

(54) Cefalosporino darinio druska, jos kristalinė kietoji forma ir gamybos būdas
Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 0.

(57) 1. Rūgštinė adityvinė druska junginio, kurio formulė (IA):

[Cheminė formulė 1]



(IA)

arba jo hidratas; su sąlyga, kad rūgštis yra 1) rūgštis, turinti pakeistą arba nepakeistą benzensulfono rūgšties grupę, arba 2) mišri rūgštis, apimanti rūgštį, turinčią pakeistą arba nepakeistą benzensulfono rūgšties grupę ir neorganinę rūgštį.

2. Rūgštinė adityvinė druska arba jos hidratas pagal 1 punktą, kur druska yra 1) p-toluensulfono rūgšties druska arba 2) druska, susidariusi iš p-toluensulfono rūgšties ir sieros rūgšties derinio.

3. Rūgštinė adityvinė druska arba jos hidratas pagal 2 punktą, apimanti nuo 1,0 iki 2,0 molinių ekvivalentų p-toluensulfono rūgšties su junginiu (IA).

4. Rūgštinė adityvinė druska arba jos hidratas pagal 2 punktą, apimantis nuo 1,0 iki 1,8 molinių ekvivalentų p-toluensulfono rūgšties ir nuo 0,1 iki 0,5 molinių ekvivalentų sieros rūgšties su junginiu (IA).

5. Rūgštinė adityvinė druska arba jos hidratas pagal bet kurį iš 2 - 4 punktų, kuri yra kristalinė kietoji medžiaga.

6. Rūgštinė adityvinė druska arba jos hidratas pagal 5 punktą, kuri yra vienos fazės kristalas arba mišrus kristalas.

7. Hidratas pagal bet kurį iš 2 - 6 punktų, kur vandens kiekis yra nuo 12 iki 17 %.

8. Kristalinė kietoji medžiaga hidrato pagal bet kurį iš 5 - 7 punktų, apimanti nuo 20,2 iki 23,2 % bevandenės p-toluensulfono rūgšties ir nuo 3,5 iki 5,0 % bevandenės sieros rūgšties.

9. Kristalinė kietoji medžiaga rūgštinės adityvinės druskos arba jos hidrato pagal bet kurį iš 5 - 8 punktų, kur kristalinė kietoji medžiaga rentgeno spindulių miltelių difrakcijos spektre turi mažiausiai tris difrakcijos kampų smailes (2θ), parinktas iš: 8,2° ± 0,2°, 10,1° ± 0,2° , 13,0° ± 0,2° ir 20,3° ± 0,2°.

10. Kristalinė kietoji medžiaga pagal bet kurį iš 5 - 8 punktų, kur kristalinė kietoji medžiaga rentgeno spindulių miltelių difrakcijos spektre turi mažiausiai tris difrakcijos kampų smailes (2θ), parinktas iš: 8,2° ± 0,2°, 8,9° ± 0,2°, 10,1° ± 0,2°, 11,4° ± 0,2°, 13,0° ± 0,2°, 19,9° ± 0,2°, 20,3° ± 0,2°, 21,5° ± 0,2° ir 26,2° ± 0,2°.

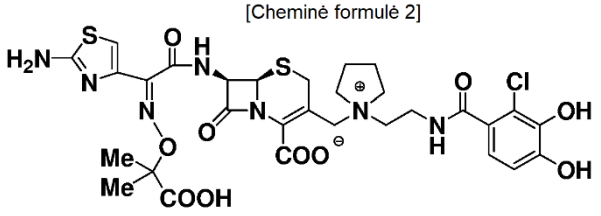
11. Farmacinė kompozicija, apimanti rūgštinę adityvinę druską, jos hidratą arba kristalinę jos kietąją medžiagą pagal bet kurį iš 1 - 10 punktų.

12. Rūgštinės adityvinės druskos arba jos hidrato kristalinės kietosios medžiagos pagal bet kurį iš 5 - 8 punktų gamybos būdas, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad į tirpalą, kuriame yra junginys (IA), pridedama p-toluensulfono rūgšties ir sieros rūgšties.

13. Kristalinės kietosios medžiagos gamybos būdas pagal 12 punktą, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad į kolonėlės eliuatą, kuriame yra junginys (IA), pridedama nuo 2,2 iki 2,5 masės % p-toluensulfono rūgšties monohidrato ir nuo 5 iki 6 masės % sieros rūgšties.

14. Gamybos būdas liofilizuotos kompozicijos, apimančios junginio (IA):

[Cheminė formulė 2]

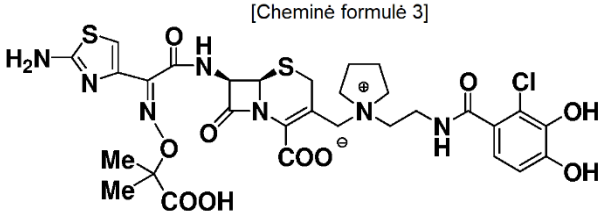


(IA)

natrio druską arba jo hidratą, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad kaip pradinė medžiaga naudojama rūgštinė adityvinė druska, jos hidratas arba kristalinė kietoji medžiaga pagal bet kurį iš 1 - 10 punktų.

15. Farmacinė kompozicija, kurios sudėtyje yra junginys (IA):

[Cheminė formulė 3]

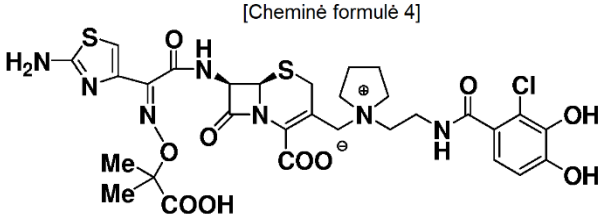


(IA)

farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską arba jo hidratas ir dar natrio p-toluensulfonatas ir (arba) natrio sulfatas, apimanti rūgštinę adityvinę druską, jos hidratą arba jo kristalinę kietąją medžiagą pagal bet kurį iš 1 - 10 punktų.

16. Farmacinė kompozicija pagal 15 punktą, kurios sudėtyje yra junginio (IA):

[Cheminė formulė 4]

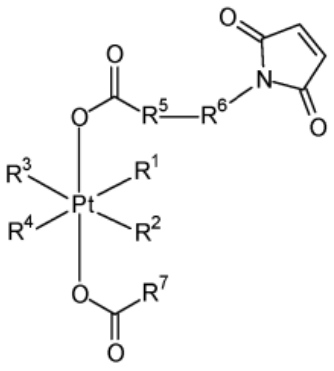


(IA)

natrio druska arba jo hidratas ir dar natrio p-toluensulfonatas ir (arba) natrio sulfatas.

---

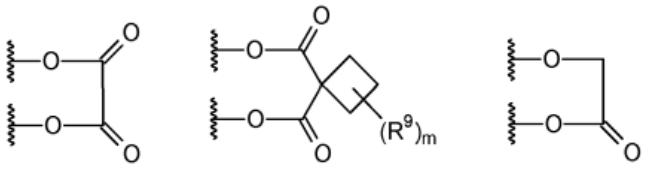
(51) Int. Cl. ***C07F 15/00*** (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(11) **3386997**
(13) T
(96) 16822917.7
(96) 2016-12-09
(97) 2018-10-17
(97) 2021-06-30
(86) PCT/EP2016/080453
(86) 2016-12-09
(87) WO 2017/097986
(87) 2017-06-15
(30) 15198739, 2015-12-09, EP
(72) KOWOL, Christian, AT
HEFFETER, Petra, AT
BERGER, Walter, AT
KEPPLER, Bernhard K., AT
MAYR, Josef, AT
PICHLER, Verena, AT
(73) Medizinische Universität Wien, 1090 Wien, AT
Universität Wien, 1010 Vienna, AT
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Monomaleimidu funkcionalizuoti platinos junginiai, skirti vėžio terapijai
Apibrėžties punktai: 22, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, kurio tokia formulė (I)



(I)

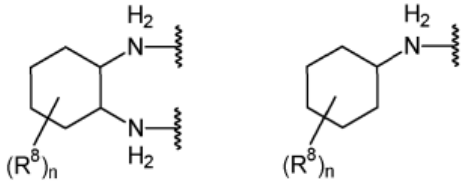
kur:

R^1 ir R^2 yra sujungti, kad sudarytų fragmentą (A1), (A2) arba (A3):



(A1) (A2) (A3);

R^3 ir R^4 yra sujungti, kad sudarytų fragmentą (B1), arba R^3 yra fragmentas (B2) ir R^4 yra $-NH_3$, arba R^3 ir R^4 yra kiekvienas $-NH_3$:



(B1) (B2);

R^5 yra $-N(R^{51})-$ arba $-CH_2-$;

R^{51} yra vandenilis arba C_{1-8} alkilas;

R^6 yra C_{1-8} alkilenas, kur vienas arba du $-CH_2-$ vienetai, esantys minėtame C_{1-8} alkilen, kiekvienas pasirinktinai yra pakeistas grupe, nepriklausomai parinkta iš -O-, -CO-, -C(=O)O-, -O-C(=O)-, $-N(R^{61})-$, $-N(R^{61})$-CO-, -CO-$N(R^{61})$-, arileno ir heteroarileno, kur minėtas arilenas ir minėtas heteroarilenas kiekvienas pasirinktinai yra pakeisti viena arba daugiau grupių R^{62};

kiekvienas R^{61} yra nepriklausomai parinktas iš vandenilio ir C_{1-8} alkilo;

each R^{62} yra nepriklausomai parinktas iš C_{1-8} alkilo, C_{2-8} alkenilo, C_{2-8} alkinilo, -(C_{0-3} alkilen)-OH, -(C_{0-3} alkilen)-O(C_{1-8} alkil), -(C_{0-3} alkilen)-SH, -(C_{0-3} alkilen)-S(C_{1-8} alkil), -(C_{0-3} alkilen)-NH_2, -(C_{0-3} alkilen)-NH(C_{1-8} alkil), -(C_{0-3} alkilen)-N(C_{1-8} alkil)(C_{1-8} alkil), -(C_{0-3} alkilen)-halogeno, -(C_{0-3} alkilen)-(C_{1-8} halogenalkil), -(C_{0-3} alkilen)-CF_3, -(C_{0-3} alkilen)-CN, -(C_{0-3} alkilen)-CHO, -(C_{0-3} alkilen)-CO-(C_{1-8} alkil), -(C_{0-3} alkilen)-COOH, -(C_{0-3} alkilen)-CO-O-(C_{1-8} alkil), -(C_{0-3} alkilen)-OCO-(C_{1-8} alkil), -(C_{0-3} alkilen)-CO-NH_2, -(C_{0-3} alkilen)-CO-NH(C_{1-8} alkil), -(C_{0-3} alkilen)-CO-N(C_{1-8} alkil)(C_{1-8} alkil), -(C_{0-3} alkilen)-NH-CO-(C_{1-8} alkil), -(C_{0-3} alkilen)-N(C_{1-8} alkil)-CO-(C_{1-8} alkil), -(C_{0-3} alkilen)-SO_2-NH_2, -(C_{0-3} alkilen)-SO_2-NH(C_{1-8} alkil), -(C_{0-3} alkilen)-SO_2-N(C_{1-8} alkil)(C_{1-8} alkil), -(C_{0-3} alkilen)-NH-SO_2-(C_{1-8} alkil) ir -(C_{0-3} alkilen)-N(C_{1-8} alkil)-SO_2-(C_{1-8} alkil);

R^7 yra parinktas iš vandenilio, C_{1-8} alkilo, C_{2-8} alkenilo, C_{2-8} alkinilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo, heteroarilo, -O-(C_{1-8} alkil), -O-(C_{2-8} alkenil), -O-(C_{2-8} alkinil), -O-cikloalkilo, -O-heterocikloalkilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, $-N(R^{71})$-(C_{1-8} alkil), $-N(R^{71})$-(C_{2-8} alkenil), $-N(R^{71})$-(C_{2-8} alkinil), $-N(R^{71})$-cikloalkilo, $-N(R^{71})$-heterocikloalkilo, $-N(R^{71})$-arilo, ir $-N(R^{71})$-heteroarilo, kur minėtas C_{1-8} alkilas arba C_{1-8} alkilo fragmentas, esantys bet kurioje iš pirmiau minėtų grupių, minėtas C_{2-8} alkenilas arba C_{2-8} alkenilo fragmentas, esantys bet kurioje iš pirmiau minėtų grupių, ir minėtas C_{2-8} alkinilas arba C_{2-8} alkinilo fragmentas, esantys bet kurioje iš pirmiau minėtų grupių yra kiekvienas pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau R^{72} grupių, ir dar kur minėtas cikloalkilas arba cikloalkilo fragmentas, esantys bet kurioje iš pirmiau minėtų grupių, minėtas heterocikloalkilas arba heterocikloalkilo fragmentas, esantys bet kurioje iš pirmiau minėtų grupių, minėtas arilas arba arilo fragmentas, esantys bet kurioje iš pirmiau minėtų grupių, ir minėtas heteroarilas arba heteroarilo fragmentas, esantys bet kurioje iš pirmiau minėtų grupių yra kiekvienas pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau grupių R^{73};

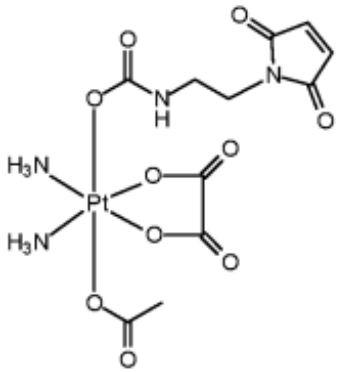
kiekvienas R^{71} yra nepriklausomai parinktas iš vandenilio ir C_{1-8} alkilo;

kiekvienas R^{72} yra nepriklausomai parinktas iš -OH, -O(C_{1-8} alkil), -SH, -S(C_{1-8} alkil), $-NH_2$, -NH(C_{1-8} alkil), -N(C_{1-8} alkil)(C_{1-8} alkil), halogeno, C_{1-8} halogenalkilo, $-CF_3$, -CN, -CHO, -CO-(C_{1-8} alkil), -COOH, -CO-O-(C_{1-8} alkil), -OCO-(C_{1-8} alkil), -CO-NH_2, -CO-NH(C_{1-8} alkil), -CO-N(C_{1-8} alkil)(C_{1-8} alkil), -NH-CO-(C_{1-8} alkil), -N(C_{1-8} alkil)-CO-(C_{1-8} alkil), -SO_2-NH_2, -SO_2-NH(C_{1-8} alkil), -SO_2-N(C_{1-8} alkil)(C_{1-8} alkil), -NH-SO_2-(C_{1-8} alkil) ir -N(C_{1-8}alkil)-SO_2-(C_{1-8} alkil);

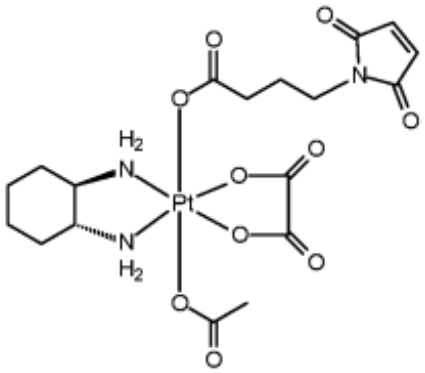
kiekvienas R^{73} yra nepriklausomai parinktas iš C_{1-8} alkilo, C_{2-8} alkenilo, C_{2-8} alkinilo, -(C_{0-3} alkilen)-OH, -(C_{0-3} alkilen)-O(C_{1-8} alkil), -(C_{0-3} alkilen)-SH, -(C_{0-3} alkilen)-S(C_{1-8} alkil), -(C_{0-3} alkilen)-NH_2, -(C_{0-3} alkilen)-NH(C_{1-8} alkil), -(C_{0-3} alkilen)-N(C_{1-8} alkil)(C_{1-8} alkil), -(C_{0-3} alkilen)-halogen, -(C_{0-3} alkilen)-(C_{1-8} halogenalkil), -(C_{0-3} alkilen)-CF_3, -(C_{0-3} alkilen)-CN, -(C_{0-3} alkilen)-CHO, -(C_{0-3} alkilen)-CO-(C_{1-8} alkil), -(C0-3 alkilen)-COOH, -(C0-3 alkilen)-CO-O-(C_{1-8} alkil), -(C_{0-3} alkilen)-O-CO-(C_{1-8} alkil), -(C_{0-3} alkilen)-CO-NH_2, -(C_{0-3} alkilen)-CO-NH(C_{1-8} alkil), -(C_{0-3} alkilen)-CO-N(C_{1-8} alkil)(C_{1-8} alkil), -(C_{0-3} alkilen)-NH-CO-(C_{1-8} alkil), -(C_{0-3} alkilen)-N(C_{1-8} alkil)-CO-(C_{1-8} alkil), -(C_{0-3} alkilen)-SO_2-NH_2, -(C_{0-3} alkilen)-SO_2-NH(C_{1-8} alkil), -(C_{0-3} alkilen)-SO_2-N(C_{1-8} alkil)(C_{1-8} alkil), -(C_{0-3} alkilen)-NH-SO_2-(C_{1-8} alkil) ir -(C_{0-3} alkilen)-N(C_{1-8} alkil)-SO_2-(C_{1-8} alkil);

kiekvienas R^8 yra nepriklausomai parinktas iš C_{1-8} alkilo, C_{2-8} alkenilo, C_{2-8} alkinilo, -OH, -O-(C_{1-8} alkil), -SH, -S-(C_{1-8} alkil), $-NH_2$, -NH(C_{1-8} alkil), -N(C_{1-8}alkil)(C_{1-8} alkil), halogeno, C_{1-8} halogenalkilo, $-CF_3$, -CN, -CHO, -CO-(C_{1-8} alkil), -COOH, -CO-O-(C_{1-8} alkil), -O-CO-(C_{1-8} alkil), -CO-NH_2, -CO-NH(C_{1-8} alkil), -CO-N(C_{1-8}

alkil)(C_{1-8} alkil), -NH-CO-(C_{1-8} alkil), -N(C_{1-8} alkil)-CO-(C_{1-8} alkil), -SO_2-NH_2, -SO_2-NH(C_{1-8} alkil), -SO_2-N(C_{1-8} alkil)(C_{1-8} alkil), -NH-SO_2-(C_{1-8} alkil) ir -N(C_{1-8}alkil)-SO_2-(C_{1-8} alkil);
kiekvienas R^9 yra nepriklausomai parinktas iš C_{1-8} alkilo, C_{2-8} alkenilo, C_{2-8} alkinilo, -OH, -O-(C_{1-8} alkil), -SH, -S-(C_{1-8} alkil), -NH_2, -NH(C_{1-8} alkil), -N(C_{1-8}alkil)(C_{1-8} alkil), halogen, C_{1-8} halogenalkil, -CF_3, -CN, -CHO, -CO-(C_{1-8} alkil), -COOH, -CO-O-(C_{1-8} alkil), -O-CO-(C_{1-8} alkil), -CO-NH_2, -CO-NH(C_{1-8} alkil), -CO-N(C_{1-8} alkil)(C_{1-8} alkil), -NH-CO-(C_{1-8} alkil), -N(C_{1-8} alkil)-CO-(C_{1-8} alkil), -SO_2-NH_2, -SO_2-NH(C_{1-8} alkil), -SO_2-N(C_{1-8} alkil)(C_{1-8} alkil), -NH-SO_2-(C_{1-8} alkil) ir -N(C_{1-8}alkil)-SO_2-(C_{1-8} alkil);
n yra sveikas skaičius nuo 0 iki 8; ir
m yra sveikas skaičius nuo 0 iki 6;
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas;
ir dar kur:
(i) R^1 ir R^2 yra sujungti kartu, sudarydami fragmentą (A2) arba (A3); arba
(ii) R^3 ir R^4 yra sujungti kartu, sudarydami fragmentą (B1), ir n yra 1, 2, 3 arba 4; arba
(iii) R^3 yra fragmentas (B2) ir R^4 yra -NH_3; arba
(iv) R^1 ir R^2 yra sujungti kartu, sudarydami fragmentą (A1), R^3 ir R^4 yra sujungti kartu, sudarydami fragmentą (B1),
R^5 yra -NH-, ir R^6 yra -$(CH_2)_2$-; arba
(v) formulės (I) junginys yra junginys, turintis bet kurią iš šių formulių



17



22

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas.

2. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas, kur R^1 ir R^2 yra sujungti kartu, sudarydami fragmentą (A2), ir kur R^3 ir R^4 yra sujungti kartu, sudarydami fragmentą (B1).

3. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas, kur R^1 ir R^2 yra sujungti kartu, sudarydami fragmentą (A2), ir kur R^3 ir R^4 yra kiekvienas -NH_3.

4. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas, kur R^1 ir yra sujungti kartu, sudarydami fragmentą (A3).

5. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas, kur R^3 yra fragmentas (B2), R^4 yra -NH_3, ir R^1 ir R^2 yra sujungti kartu, sudarydami fragmentą (A1) arba (A2).

6. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas, kur R^1 ir R^2 yra sujungti kartu, sudarydami fragmentą (A1), R^3 ir R^4 yra sujungti kartu, sudarydami fragmentą (B1), R^5 yra -NH-, ir R^6 yra -$(CH_2)_2$-.

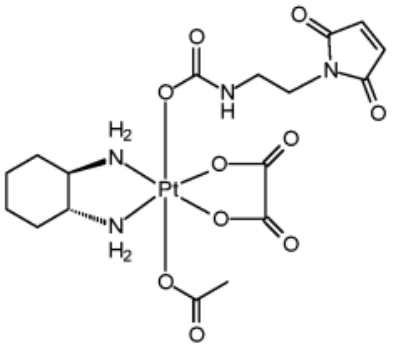
7. Junginys pagal bet kurį iš 1 – 6 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas, kur R^5 yra -NH-, -N(-CH_3)- arba -N(-CH_2CH_3)- ir (arba) kur R^6 yra parinktas iš -CH_2-, -$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_4$- ir -$(CH_2)_5$-.

8. Junginys pagal 7 arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas, kur R^5 yra -NH- ir R^6 yra -$(CH_2)_2$-.

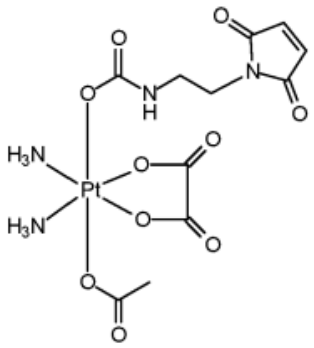
9. Junginys pagal bet kurį iš 1 – 8 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas, kur R^7 yra C_{1-5} alkilas.

10. Junginys pagal 9 arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas, kur R^7 yra -CH_3.

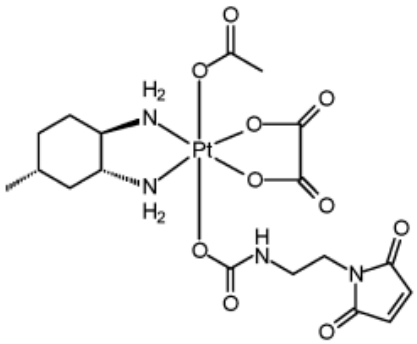
11. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra junginys, turintis bet kurią iš šių formulių:



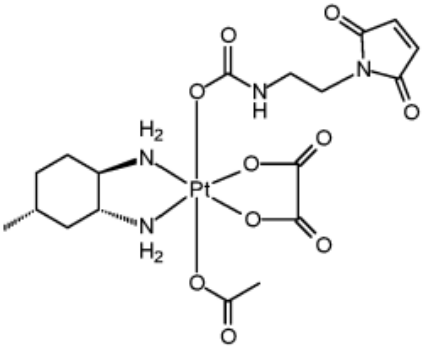
KP2299



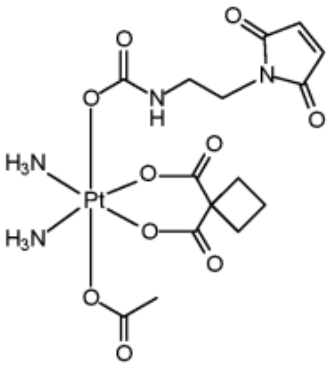
17



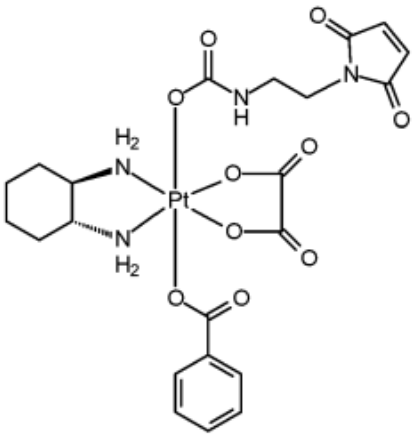
18



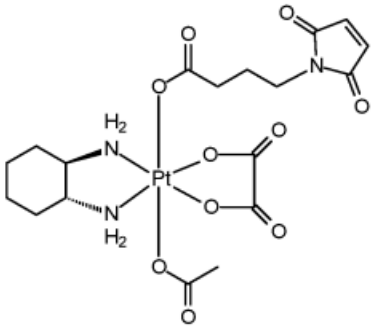
19



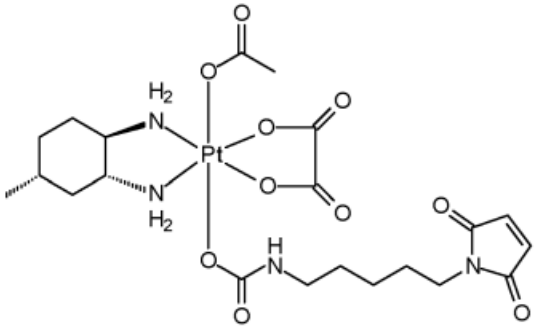
20



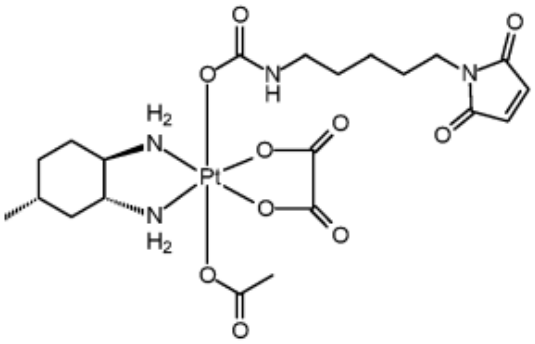
21



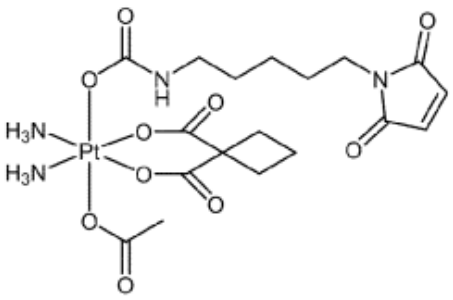
22



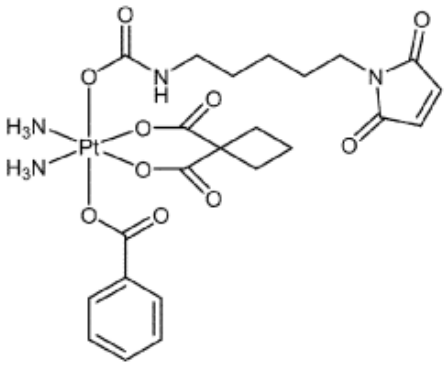
23



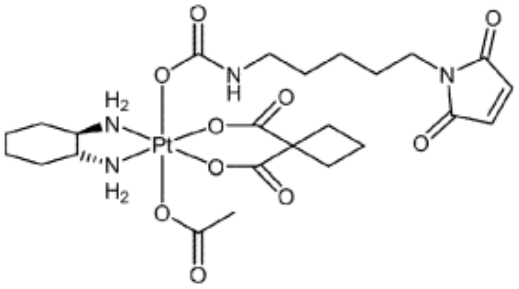
24



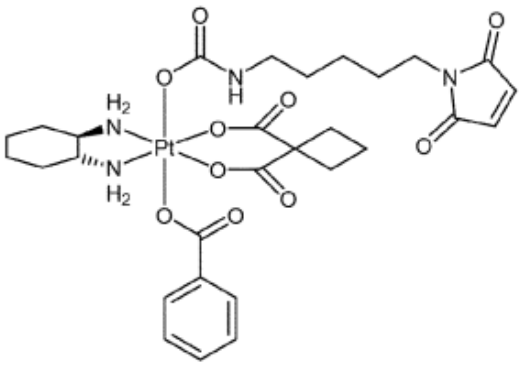
31



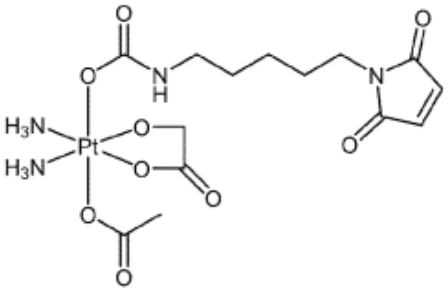
32



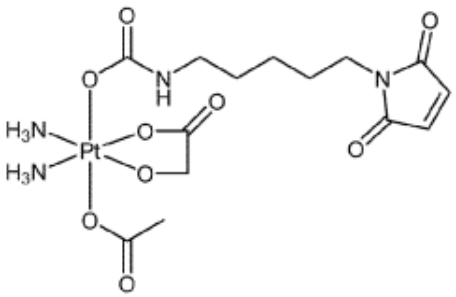
33



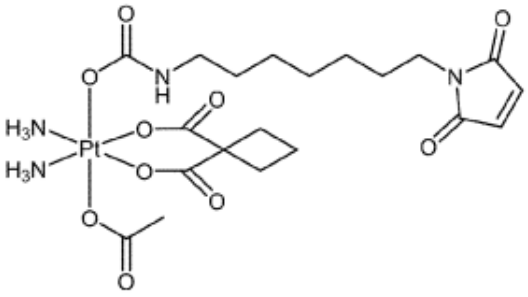
34



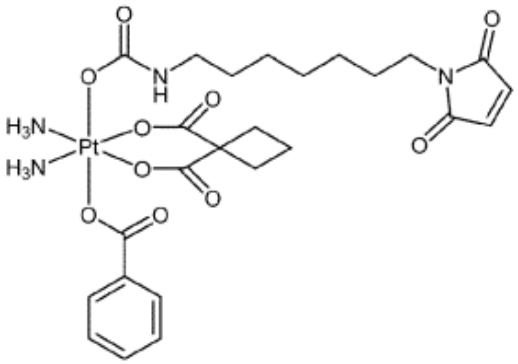
35



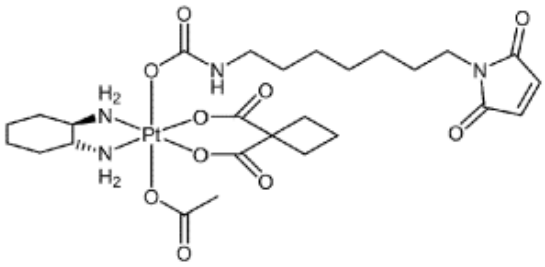
36



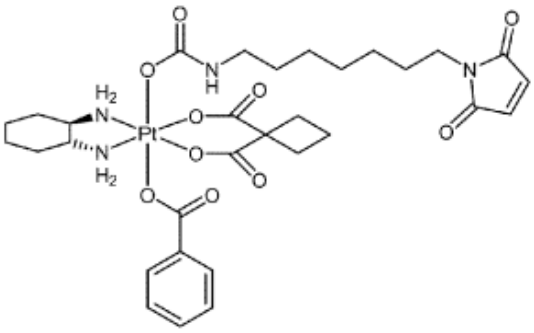
37



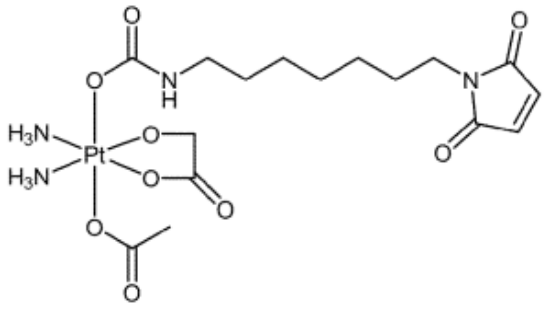
38



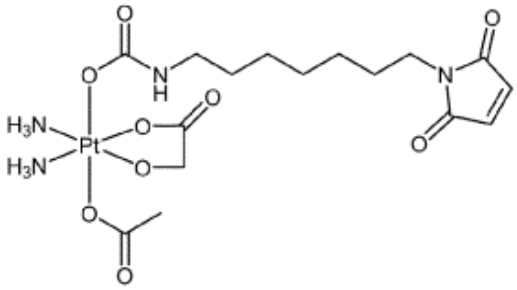
39



40



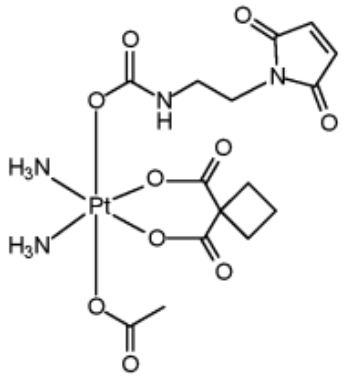
41



42

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas.

12. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra junginys, turintis šią formulę:



20

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas.

13. Junginys pagal bet kurį iš 1 – 12 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas, kur solvatas yra hidratas.

14. Junginys pagal bet kurį iš 1 – 12 punktų arba jo solvatas, kur solvatas yra ne druskos formos.

15. Junginys pagal 14 punktą arba jo solvatas, kur solvatas yra hidratas.

16. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį iš 1 – 13 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską arba solvatą ir farmaciniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą.

17. Farmacinė kompozicija pagal 16 punktą, kur junginys arba solvatas yra ne druskos formos.

18. Farmacinė kompozicija pagal 17 punktą, kur solvatas yra hidratas.

19. Junginys pagal bet kurį iš 1 – 13 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas arba farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 16 – 18 punktų, skirti panaudoti vėžio gydymui arba prevencijai.

20. Junginys, skirtas panaudoti pagal 19 punktą arba farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal 19 punktą, kur vėžys yra parinktas iš virškinamojo trakto vėžio, gaubtinės žarnos vėžio, storosios žarnos vėžio, ginekologinio vėžio, endometriumo vėžio, kepenų vėžio, kepenų ląstelių karcinomos, kasos vėžio, tulžies takų vėžio, skrandžio vėžio, urogenitalinio vėžio, šlapimo pūslės vėžio, sėklidžių vėžio, gimdos kaklelio vėžio, piktybinės mezoteliomos, osteogeninės sarkomos, stemplės vėžio, gerklų vėžio, prostatos vėžio, hormonams atsparaus prostatos vėžio, plaučių vėžio, smulkialąstelinio plaučių vėžio, nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, krūties vėžio, trigubai neigiamo krūties vėžio, krūties vėžio, turinčio BRCA1 ir (arba) BRCA2 genų mutaciją, hematologinio vėžio, leukemijos, ūmios limfoblastinės leukemijos, ūmios mieloidinės leukemijos, lėtinės limfoblastinės leukemijos, lėtinės mieloidinės leukemijos, limfomos, Hodžkino limfomos, ne Hodžkino limfomos, folikulinės limfomos, difuzinės didžiųjų B ląstelių limfomos, kiaušidžių vėžio, smegenų vėžio, neuroblastomos, Evingo sarkomos, inkstų vėžio, epidermoidinio vėžio, odos vėžio, melanomos, galvos ir (arba) kaklo vėžio, galvos ir kaklo suragėjusių ląstelių karcinomos, ir burnos vėžio; geriau kur vėžys yra parinktas iš kasos vėžio, nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, smulkialąstelinio plaučių vėžio, kiaušidžių vėžio, šlapimo pūslės vėžio, gimdos kaklelio vėžio, trigubai neigiamo krūties vėžio, ir galvos ir (arba) kaklo vėžio; dar geriau kur vėžys yra parinktas iš kiaušidžių vėžio, nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, smulkialąstelinio plaučių vėžio ir kasos vėžio.

21. Junginys, skirtas panaudoti pagal 19 arba 20 punktą arba farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal 19 arba 20 punktą, kur junginys arba farmacinė kompozicija turi būti skiriami kartu su vienu arba daugiau vaistų nuo vėžio ir (arba) derinyje su radioterapija ir (arba) imunoterapija; geriau kur junginys arba farmacinė kompozicija turi būti skiriami derinyje su vienu arba daugiau vaistų nuo vėžio, parinktų iš paklitakselio, nab-paklitakselio, docetakselio, gemcitabino, vinkristino, etopozido, bevacizumabo ir trastuzumabo.

22. Junginys, skirtas panaudoti pagal 19 arba 20 punktą arba farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal 19 arba 20 punktą, kur junginys arba farmacinė kompozicija turi būti skiriami kartu su imunine onkologine terapija, kuri yra parinkta iš: anti-CTLA-4 antikūno, kuris yra geriau ipilimumabas arba tremelimumabas; anti-PD-1 antikūno, kuris geriau yra nivolumabas, pembrolizumabas, pidilizumabas, AMP-224 arba APE02058; anti-PD-L1 antikūno, kuris geriau yra BMS-936559, MEDI4736, MPDL3280A, MDX-1105 arba MEDI6469; anti-TIM3 antikūno; anti-LAG3 antikūno, kuris yra geriau BMS-986016, IMP701 arba IMP731; anti-OX4 antikūno, kuris yra geriau MEDI0562; anti-CSF1R antikūno, kuris yra geriau IMC-CS4 or RG7155; anti-IDO antikūno; arba anti-CD40 antikūno, kuris yra geriau CP-870,893 arba Chi Lob 7/4.

---

(51) Int. Cl. ***C07K 14/47*** (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(11) **3303379**

(13) T

(96) 16800775.5

(96) 2016-05-27

(97) 2018-04-11

(97) 2021-10-13

(86) PCT/US2016/034549

(86) 2016-05-27

(87) WO 2016/191643
(87) 2016-12-01
(30) 201562167582 P, 2015-05-28, US
201562205279 P, 2015-08-14, US
201662313487 P, 2016-03-25, US
(72) GURNEY, Austin, US
XIE, Ming-Hong, US
(73) Mereo BioPharma 5, Inc., Redwood City, CA 94063-4748, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) TIGIT surišantis agentas ir jo panaudojimas
Apibrėžties punktai: 18, brėžiniai: 0.

(57) 1. Antikūnas, kuris specifiškai rišasi prie žmogaus TIGIT užląstelinio domeno, kuris apima sunkiosios grandinės CDR1, apimančią TSDYAWN (SEQ ID Nr. 57), sunkiosios grandinės CDR2, apimančią YISYSGSTSYNPSLRS (SEQ ID Nr. 58), ir sunkiosios grandinės CDR3, apimančią ARRQVGLGFAY (SEQ ID Nr. SEQ ID Nr. 59) ir lengvosios grandinės CDR1, apimančią KASQDVSTAVA (SEQ ID Nr. 60), lengvosios grandinės CDR2, apimančią SASYRYT (SEQ ID Nr.: 61), ir lengvosios grandinės CDR3, apimančią QQHYSTP (SEQ ID Nr. 62).

2. Antikūnas pagal 1 punktą, kuris apima sunkiosios grandinės kintamą sritį, kurios seka yra mažiausiai 95 % identiška SEQ ID Nr. 67, ir lengvosios grandinės kintamą sritį, kurios seka yra mažiausiai 95 % identiška SEQ ID Nr. 68; pasirinktinai, kur antikūnas apima sunkiosios grandinės kintamą sritį, apimančią SEQ ID Nr. 67, ir lengvosios grandinės kintamą sritį, apimančią SEQ ID Nr. 68.

3. Antikūnas pagal 1 arba 2 punktą, kuris yra monokloninis antikūnas, humanizuotas antikūnas, chimerinis antikūnas, bispecifinis antikūnas, IgG1 antikūnas, IgG2 antikūnas, IgG4 antikūnas arba antikūno fragmentas, apimantis antigeno surišimo vietą.

4. Antikūnas pagal 1 arba 2 punktą, kuris apima sunkiosios grandinės aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 70 ir lengvosios grandinės aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 72.

5. Antikūnas, kuris specifiškai rišasi prie žmogaus TIGIT užląstelinio domeno, kuris apima:
(a) sunkiosios grandinės kintamą sritį, koduojamą plazmidės, deponuotos ATCC kaip PTA-122346, ir lengvosios grandinės kintamą sritį, koduojamą plazmidės, deponuotos ATCC kaip PTA-122347; arba
(b) sunkiąją grandinę, koduojamą plazmidės, deponuotos ATCC kaip PTA-122346, ir lengvąją grandinę, koduojamą plazmidės, deponuotos ATCC kaip PTA-122347.

6. Antikūnas pagal bet kurį iš 1-5 punktų, kuris:
a) slopina TIGIT rišimąsi prie poliomielito viruso receptoriaus (PVR);
b) slopina arba blokuoja sąveiką tarp TIGIT ir PVR;
c) slopina TIGIT signalo perdavimą;
(d) slopina TIGIT aktyvavimą;
e) slopina TIGIT fosforilinimą; ir (arba)
(f) mažina TIGIT raišką ląstelių paviršiuje.

7. Antikūnas pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kuris sužadina ir (arba) sustiprina imuninį atsaką.

8. Antikūnas pagal bet kurį iš 1-7 punktų, kuris:
a) sustiprina ląstelinį imunitetą;
(b) padidina T ląstelių aktyvumą;
(c) padidina citolitinių T ląstelių (CTL) aktyvumą;
(d) padidina NK ląstelių aktyvumą;
(e) padidina IL-2 gamybą ir (arba) IL-2 gaminančių ląstelių skaičių;
(f) padidina gama IFN gamybą ir (arba) gama IFN gaminančių ląstelių skaičių;
(g) sustiprina Th1 tipo imuninį atsaką;
(h) sumažina IL-4 gamybą ir (arba) IL-4 gaminančių ląstelių skaičių;
(i) sumažina IL-10 gamybą ir (arba) IL-10 gaminančių ląstelių skaičių;
(j) susilpnina Th2 tipo imuninį atsaką;
(k) slopina ir (arba) mažina reguliacinių T ląstelių (Tregs) slopinamąjį aktyvumą; ir (arba)
(l) slopina ir (arba) mažina iš mieloidinių ląstelių kilusių supresorinių ląstelių (MDSC) slopinamąjį aktyvumą.

9. Heterodimerinis agentas, apimantis antikūną pagal bet kurį iš 1-8 punktų.

10. Bispecifinis agentas, apimantis:
a) pirmąją atšaką, kuri specifiškai suriša TIGIT, ir

b) antrąją atšaką,
kur pirmoji atšaka apima antikūną pagal bet kurį iš 1-8 punktų.

11. Bispecifinis agentas pagal 10 punktą, kur antroji atšaka:
(a) apima antigeno surišimo vietą antikūne; arba
(b) specifiškai suriša PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, OX-40 arba GITR; arba
(c) specifiškai suriša naviko antigeną; arba
(d) apima imunoterapinį agentą; pasirinktinai, kur imunoterapinis agentas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš: granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (GM-CSF), makrofagų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (M-CSF), granulocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (G-CSF), interleukino 2 (IL- 2), interleukino 3 (IL-3), interleukino 12 (IL-12), interleukino 15 (IL-15), B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), 4-1BB ligando, GITRL, OX- 40L, anti-CD3 antikūno, anti-CTLA4 antikūno, anti-PD-1 antikūno, anti-PD-L1 antikūno, anti-GITR antikūno, anti-OX-40 antikūno, anti-4-1BB antikūno, anti-LAG-3 antikūno ir anti-TIM-3 antikūno.

12. Ląstelė, apimanti arba gaminanti antikūną pagal bet kurį iš 1-8 punktų arba bispecifinį agentą pagal 10 arba 11 punktą.

13. Farmacinė kompozicija, apimanti antikūną pagal bet kurį iš 1-8 punktų arba bispecifinį agentą pagal 10 arba 11 punktą ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

14. Izoliuota polinukleotido molekulė, apimanti polinukleotidą, kuris koduoja antikūną pagal bet kurį iš 1-8 punktų arba bispecifinį agentą pagal 10 arba 11 punktą.

15. Vektorius, apimantis polinukleotidą pagal 14 punktą.

16. Ląstelė, apimanti polinukleotidą pagal 14 punktą arba vektorių pagal 15 punktą.

17. Antikūnas pagal bet kurį iš 1-8 punktų arba bispecifinis agentas pagal 10 arba 11 punktą, skirtas panaudoti subjekto vėžio gydymui, kur vėžys, pageidautina, yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio, kiaušidžių vėžio, kasos vėžio, plaučių vėžio, kepenų vėžio, krūties vėžio, inkstų vėžio, prostatos vėžio, virškinimo trakto vėžio, melanomos, gimdos kaklelio vėžio, šlapimo pūslės vėžio, glioblastomos bei galvos ir kaklo vėžio.

18. Antikūnas arba bispecifinis agentas, skirtas panaudoti pagal 17 punktą, kur gydymas papildomai apima mažiausiai vieno papildomo imunoterapinio agento įvedimą; pasirinktinai, kur imunoterapinis agentas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš: GM-CSF, M-CSF, G-CSF, IL-2, IL-3, IL-12, IL-15, B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), 4-1BB ligandas, GITRL, OX-40 ligando, anti-CD3 antikūno, anti-CTLA-4 antikūno, anti-PD-1 antikūno, anti-PD-L1 antikūno, anti-GITR antikūno, anti-CD3 OX-40 antikūno, anti-4-1BB antikūno, anti-LAG-3 antikūno ir anti-TIM-3 antikūno.

---

(51) Int. Cl. ***C07K 14/705*** (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C12N 15/85 (2006.01)
C12N 5/00 (2006.01)
C12N 5/071 (2010.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)
C12N 7/00 (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)

(11) **3689899**
(13) T
(96) 19218258.2
(96) 2015-04-24
(97) 2020-08-05
(97) 2021-10-13
(30) 201461984561 P, 2014-04-25, US

(72) MORGAN, Richard, US
FRIEDMAN, Kevin, US
RYU, Byoung, US
(73) 2seventy bio, Inc., Cambridge, MA 02142, US
(74) Ramunė GARŠVIENĖ, 30, Dūkštų g. 28-20, LT-07171 Vilnius, LT

(54) MND promotorių chimerinių antigenų receptoriai
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Lentiviruso vektorius, apimantis polinukleotidą, apimantį mieloproliferacinės sarkomos viruso stipriklį, negatyvios kontrolės srities deleciją, dl587rev rišamosios medžiagos vietoje pakeistą (MND) promotorių, sujungtą su nukleorūgštimi, koduojančia chimerinį antigeno receptorių (CAR), kai CAR apima:
a) scFv, kuris jungiasi su B ląstelių brendimo antigenu (BCMA);
b) CD8α lanksto sritį;
c) CD8α transmembraninį domeną;
d) a CD137 kostimuliacinį signalinį domeną; ir
e) a CD3ξ pirminio signalo domeną.

2. Lentiviruso vektorius pagal 1 punktą, kai CAR papildomai apima tarpiklio sritį arba signalinį peptidą.

3. Lentiviruso vektorius pagal 1 punktą, kai lentivirusas atrinktas iš grupės, kurią sudaro: žmogaus imunodeficito virusas (ŽIV)-I ir ŽIV-2.

4. Lentiviruso vektorius pagal bet kurį iš punktų nuo 1 iki 3, apimantis kairįjį (5') lentiviruso LTR, Psi (ψ) paketo signalą, centrinę polipurino atkarpą / DNR fragmentą (cPPT/FLAP), retroviruso eksporto elementą; MND promotorių, sujungtą su 1 apibrėžties CAR; ir dešinįjį (3') lentiviruso LTR.

5. Lentiviruso vektorius pagal 4 punktą, papildomai apimantis:
a) heterologinio poliadenilinimo seką;
b) heterologinio poliadenilinimo seką, kuri yra galvijų augimo hormono poliadenilinimo arba triušių signalinio β globino poliadenilinimo seka; arba
c) hepatito B viruso postranskripcinį reguliacinį elementą (HPRE) arba švilpikų postranskripcinį reguliacinį elementą (WPRE).

6. Lentiviruso vektorius pagal bet kurį iš punktų 4 arba 5, kai
a) 5' LTR promotorius yra pakeistas heterologiniu promotoriumi;
b) 5' LTR promotorius yra pakeistas citomegaloviruso (CMV) promotoriumi, Rauso sarkomos viruso (RSV) promotoriumi arba 40 beždžionių viruso (SV40) promotoriumi;
c) 3' LTR apima vieną ar daugiau modifikacijų;
d) 3' LTR apima vieną ar daugiau delecijų; arba
e) 3' LTR yra savarankiškos inaktyvacijos (SIN) LTR.

7. Imuninio efektoriaus ląstelė, apimanti lentiviruso vektorių pagal bet kurį iš punktų nuo 1 iki 6.

8. Imuninio efektoriaus ląstelė pagal 7 punktą, kai imuninio efektoriaus ląstelė yra T limfocitas.

9. Imuninio efektoriaus ląstelė pagal 7 punktą, kai imuninio efektoriaus ląstelė NK ląstelė.

10. Kompozicija, apimanti imuninio efektoriaus ląstelę pagal 8 arba 9 punktą ir fiziologiniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą.

11. Kompozicija pagal 10 punktą, naudojama atitinkamo paciento vėžiui gydyti tam tikru metodu.

12. Kompozicija pagal 10 punktą, naudojama atitinkamo paciento hematologiniam piktybiškumui gydyti tam tikru metodu.

13. Kompozicija naudojama pagal 12 punktą, kai hematologinis piktybiškumas yra B ląstelių piktybiškumas.

14. Kompozicija naudojama pagal 13 punktą, kai B ląstelių piktybiškumas atrinktas iš grupės, kurią sudaro: daugybinė mieloma (MM), ne Hodžkino limfoma (NHL) ir lėtinė limfocitinė leukemija (CLL).

15. Kompozicija naudojama pagal 14 punktą, kai MM atrinkta iš grupės, kurią sudaro: atvira daugybinė mieloma, rusenanti daugybinė mieloma, plazmos ląstelių leukemija, nesekrecinė mieloma, IgD mieloma, osteosklerozinė mieloma, pavienė kaulų plazmocitoma ir ekstramedulinė plazmocitoma.

(51) Int. Cl. ***C07K 14/725*** (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
(11) **3440106**
(13) T
(96) 17723016.6
(96) 2017-04-10
(97) 2019-02-13
(97) 2021-09-01
(86) PCT/EP2017/058580
(86) 2017-04-10
(87) WO 2017/174824
(87) 2017-10-12
(30) 201606177, 2016-04-08, GB
(72) TRIBBLE, Nicholas, GB
LAWRANCE, William, GB
BAGG, Eleanor, GB
(73) Adaptimmune Limited, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RX, GB
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) T ląstelių receptoriai
Apibrėžties punktai: 17, brėžiniai: 0.

(57) 1. T ląstelių receptorius (TCR), turintis savybę jungtis prie GVYDGREHTV (SEQ ID Nr. 1) komplekse su HLA-A*0201 su disociacijos konstanta yra nuo maždaug 0,05 μM iki maždaug 20,0 μM, kai matuojama paviršiaus plazmono rezonansu, esant 25 °C ir pH vertei tarp 7,1 ir 7,5, panaudojant tirpią TCR formą, ir turintis mažiausiai dešimt kartų didesnį selektyvumą prisijungimo prie SEQ ID Nr. 1 komplekse su HLA-A*0201 nei prisijungimą prie GVYDGEEHSV (SEQ ID Nr. 2) komplekse su HLA-A*0201, kur TCR apima TCR alfa grandinės kintamąjį domeną ir TCR beta grandinės kintamąjį domeną, ir kur TCR kintamieji domenai suformuoja kontaktus su mažiausiai V2, Y3 ir D4 liekanomis sekoje GVYDGREHTV (SEQ ID Nr. 1).

2. TCR pagal 1 punktą, kuris yra alfa-beta heterodimeras, turintis alfa grandinės TRAV10 + TRAC pastovaus domeno seką ir beta grandinės TRBV24-1 + TRBC-2 pastovios srities seką.

3. TCR pagal 1 punktą, kuris yra viengrandės molekulės formato Vα-L-Vβ, Vβ-L-Vα, Vα-Cα-L-Vβ arba Vα-L-Vβ-Cβ tipo, kur Vα ir Vβ yra atitinkamai TCR α ir β kintamosios sritys, Cα ir Cβ yra atitinkamai TCR α ir β pastovios sritys, ir L yra jungtuko seka.

4. TCR pagal bet kurį ankstesnį punktą, kuris yra asocijuotas su aptinkamu žymeniu, terapiniu agentu arba PK modifikuojančia dalimi.

5. TCR pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur alfa grandinės kintamasis domenas apima aminorūgščių seką, kuri mažiausiai 80% identiška sekos SEQ ID Nr. 3 aminorūgščių liekanoms 1-105, ir turi tokią CDR mutaciją:

M4	V arba L

su nuoroda į sekoje SEQ ID Nr. 3 parodytą CDR numeraciją, ir (arba) beta grandinės kintamasis domenas apima aminorūgščių seką, kuri mažiausiai 80% identiška sekos SEQ ID Nr. 4 aminorūgščių liekanoms 1-105, ir turi mažiausiai vieną iš šių CDR mutacijų:

N10	E

su nuoroda į sekoje SEQ ID Nr. 4 parodytą CDR sričių numeraciją.

6. TCR pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur alfa grandinės kintamasis domenas yra alfa grandinės kintamo domeno seka, nurodyta SEQ ID Nr. 3, ir beta grandinės kintamas domenas yra beta grandinės kintamo domeno seka, nurodyta SEQ ID Nr. 9; arba alfa grandinės kintamas domenas yra alfa grandinės kintamo domeno seka, nurodyta SEQ ID Nr. 7, ir beta grandinės kintamas domenas yra beta grandinės kintamo domeno seka, nurodyta SEQ ID Nr. 9, arba alfa grandinės kintamas domenas yra alfa grandinės kintamo domeno seka, nurodyta SEQ ID Nr. 8, ir beta grandinės kintamas domenas yra beta grandinės kintamo domeno seka, nurodyta SEQ ID Nr. 9.

7. TCR pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur alfa grandinės kintamas domenas apima SEQ ID Nr. 3 arba 5, arba 7-8 aminorūgščių sekos 1-105 liekanas arba

aminorūgščių seka, kurioje aminorūgščių 1-27, 34-47 ir 54-90 liekanos yra mažiausiai 90% arba 95% identiškos atitinkamai sekos SEQ ID Nr. 3 arba 5, arba 7-8 aminorūgščių liekanų 1-27, 34-47 ir 54-90 sekai, ir kurioje aminorūgščių 28-34, 48-53 ir 91-105 liekanos yra mažiausiai 90% arba 95% identiškos atitinkamai sekos SEQ ID Nr. 3 arba 5, arba 7-8 aminorūgščių liekanų 28-33, 48-53 ir 91-105 sekai.

8. TCR pagal bet kurį iš 1-7 punktų, kur alfa grandinės kintamas domenas apima SEQ ID Nr. 7 arba 8 aminorūgščių sekos 1-105 liekanas, arba aminorūgščių seka, kurioje aminorūgščių 1-27, 34-47 ir 55-89 liekanos yra mažiausiai 90% arba 95% identiškos atitinkamai sekos SEQ ID Nr. 7 arba 8 ir aminorūgščių liekanų 1-27, 34-47 ir 55-89 sekai, ir kurioje aminorūgščių 28-33, 48-53 ir 91-105 liekanos yra mažiausiai 90% arba 95% identiškos atitinkamai sekos SEQ ID Nr. 7 arba 8 aminorūgščių liekanų 28-33, 48-53 ir 91-105 sekai.

9. TCR pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur alfa grandinės kintamos srities sekoje
i) aminorūgščių 1-27 liekanos (a) yra mažiausiai 90% identiškos sekos SEQ ID Nr. 3 aminorūgščių 1-26 liekanoms, arba (b) turi vieną, dvi arba tris aminorūgščių liekanas, įterptas arba pašalintas, lyginant su (a) seka;
(ii) aminorūgščių 28-33 liekanos yra VSPFSN;
(iii) aminorūgščių 34-47 liekanos (a) yra mažiausiai 90% identiškos sekos SEQ ID Nr. 3 aminorūgščių 34-47 liekanoms, arba (b) turi vieną, dvi arba tris aminorūgščių liekanas, įterptas arba pašalintas, lyginant su (a) seka;
(iv) aminorūgščių 48-53 liekanos yra LTIMTF arba LTRMTF, arba LTIVTF, arba LTILTF
(v) aminorūgščių 54-90 liekanos yra mažiausiai 90% identiškos sekos SEQ ID Nr. 3 aminorūgščių 55-89 liekanoms, arba turi vieną, dvi arba tris įterpimus, delecijas arba pakeitimus, lyginant su ja; ir
(vi) aminorūgštys 91-105 yra CWSGGTDSWGKLQF.

10. TCR pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur beta grandinės kintamas domenas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 4 arba 6, arba 9, arba aminorūgščių seką, kurioje aminorūgščių liekanos 1-45, 51-67 ir 74-109 yra mažiausiai 90% arba 95% identiškos atitinkamai sekos SEQ ID Nr. 4 arba 6, arba 9 aminorūgščių liekanų 1-45, 51-67 ir 74-109 sekai, ir kurioje 46-50, 68-73 ir 109-123 aminorūgščių liekanos yra mažiausiai 90% arba 95% identiškos atitinkamai sekos SEQ ID Nr. 4 arba 6, arba 9 aminorūgščių liekanų 46-50, 68-73 ir 109-123 sekai.

11. TCR pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur beta grandinės kintamos srities sekoje
i) aminorūgščių 1-45 liekanos (a) yra mažiausiai 90% identiškos sekos SEQ ID Nr. 4 aminorūgščių 1-26 liekanoms, arba (b) turi vieną, dvi arba tris aminorūgščių liekanas, įterptas arba pašalintas, lyginant su (a) seka;
(ii) aminorūgščių 46-50 liekanos yra KGHDR;
(iii) aminorūgščių 51-67 liekanos (a) yra mažiausiai 90% identiškos sekos SEQ ID Nr. 4 aminorūgščių 51-67 liekanoms, arba (b) turi vieną, dvi arba tris aminorūgščių liekanas, įterptas arba pašalintas, lyginant su (a) seka;
(iv) aminorūgščių 68-73 liekanos yra SFDVK;
(v) aminorūgščių 54-90 liekanos (a) yra mažiausiai 90% identiškos sekos SEQ ID Nr. 4 aminorūgščių 54-90 liekanoms, arba (b) turi vieną, dvi arba tris aminorūgščių liekanas, įterptas arba pašalintas, lyginant su (a) seka; ir
(vi) aminorūgštys 109-123 yra CATSGQGAYNEQFF arba CATSGQGAYREQFF.

12. Nukleorūgštis, koduojanti TCR pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų.

13. Izoliuota arba nenatūralios kilmės ląstelė, ypač T ląstelė, turinti TCR pagal bet kurį vieną iš 1-12 punktų.

14. Ląstelė, kurioje yra
(a) TCR raiškos vektorius, kuris apima nukleorūgštį pagal 13 punktą viename atvirame skaitymo rėmelyje arba du skirtingus atvirus skaitymo rėmelius, atitinkamai koduojančius alfa grandinę ir beta grandinę; arba
(b) pirmasis raiškos vektorius, kuris apima nukleorūgštį, koduojančią TCR alfa grandinę pagal bet kurį iš 1-12 punktų, ir antrasis raiškos vektorius, kuris apima nukleorūgštį, koduojančią TCR beta grandinę pagal bet kurį iš 1-12 punktų.

15. Farmacinė kompozicija, apimanti TCR pagal bet kurį vieną iš 1-11 punktų, nukleorūgštį pagal 12 punktą arba ląstelę pagal 13 arba 14 punktą kartu su vienu arba daugiau farmaciniu požiūriu priimtinų nešiklių arba pagalbinių medžiagų.

16. TCR pagal bet kurį iš 1-13 punktų, nukleorūgštis pagal 14 punktą arba ląstelė pagal 15 arba 16 punktą, skirti panaudoti medicinoje.

17. TCR, nukleorūgštis arba ląstelė, skirti panaudoti pagal 16 punktą, skirti panaudoti taikant vėžio gydymo būdą.

(51) Int. Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
A61N 5/00 (2006.01)
A61N 5/10 (2006.01)

(11) **3455258**

(13) T

(96) 17726759.8

(96) 2017-05-12

(97) 2019-03-20

(97) 2021-10-13

(86) PCT/US2017/032408

(86) 2017-05-12

(87) WO 2017/197263

(87) 2017-11-16

(30) 201662335743 P, 2016-05-13, US
201662340142 P, 2016-05-23, US
201662348546 P, 2016-06-10, US
201662350305 P, 2016-06-15, US
201662364920 P, 2016-07-21, US
201662374020 P, 2016-08-12, US
201762451274 P, 2017-01-27, US

(72) LOWY, Israel, US
FURY, Matthew, G., US

(73) Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY 10591, US

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

(54) Odos vėžio gydymo būdai, įvedant PD-1 inhibitorių
Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 0.

(57) 1. Antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, kuris specifiškai suriša PD-1, skirtas naudoti naviko gydymo arba augimo slopinimo būdui, minėtas būdas apima:
(a) paciento, sergančio odos plokščiųjų ląstelių karcinoma (OPLK), atranką; ir
(b) antikūno arba antigeną surišančio jo fragmento, kuris specifiškai rišasi su PD-1, terapiškai veiksmingo kiekio skyrimą pacientui, kuriam reikalingas toks gydymas; kur antikūnas prieš PD-1 arba antigeną surišantis jo fragmentas apima tris sunkiosios grandinės kintamos srities (HCVR) komplementarumą apsprendžiančias sritis (HCDR1, HCDR2 ir HCDR3) ir tris lengvosios grandinės kintamos srities (LCVR) komplementarumą apsprendžiančias sritis (LCDR1, LCDR2 ir LCDR3); kur HCDR1 apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 3; HCDR2 apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 4; HCDR3 apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 5; LCDR1 apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 6; LCDR2 apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 7; ir LCDR3 apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 8.

2. Antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, skirtas naudoti būdui pagal 1 punktą, kur OPLK yra metastazavusi, nerezekuojama ir/arba lokaliai pažengusi.

3. Antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, skirtas naudoti būdui pagal 1 arba 2 punktą, kur:
pacientas netoleruoja arba kuriame stebimas ligos progresavimas po ankstesnio gydymo priešvėžine terapija, pasirinktinai, (a) kur minėtam pacientui buvo taikoma bent viena ankstesnė priešvėžinė terapija, parinkta iš grupės, kurią sudaro chirurgija, spindulinė terapija, chemoterapija ir kitas antikūnas prieš PD-1 arba (b) kur minėta OPLK yra metastazavusi arba lokaliai išplitusi, ir kur minėtas pacientas nėra pasiduodantis gydomajai chirurgijai arba gydomajai spinduliuotei.

4. Antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, skirtas naudoti būdui pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur minėtas antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas yra skiriamas viena arba daugiau dozių, kur kiekviena dozė yra skiriama 0,5 iki 4 savaičių laikotarpiu iškart po ankstesnės dozės, pasirinktinai (a) kur kiekviena dozė yra skiriama 2 savaičių laikotarpiu iškart po ankstesnės dozės, arba (b) kur kiekviena dozė yra skiriama 3 savaičių laikotarpiu iškart po ankstesnės dozės.

5. Antikūnas, skirtas naudoti būdui pagal 4 punktą, kur:
(a) kiekviena dozė apima 1, 3 arba 10 mg/kg, pagal paciento kūno svorį, pasirinktinai, kur kiekviena dozė apima 3 mg/kg, pagal paciento kūno svorį; arba
(b) kiekviena dozė apima 50-600 mg antikūno prieš PD-1, pasirinktinai, kur kiekviena dozė apima 200, 250 arba 350 mg antikūno prieš PD-1.

6. Antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, skirtas naudoti būdui pagal bet kurį iš 1-5 punktų, kur pacientas yra atsparus arba nepakankamai reaguojantis arba atkrito po ankstesnės terapijos.

7. Antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, skirtas naudoti būdui pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur skyrimas sukelia bent vieną poveikį, parinktą iš grupės, susidedančios iš naviko augimo slopinimo, naviko

regresijos, naviko dydžio sumažėjimo, naviko ląstelių skaičiaus sumažėjimo, naviko augimo sulėtėjimo, poveikio, pasireiškiančio toliau nuo taikinio, naviko metastazių slopinimo, metastatinių pažeidimų sumažėjimo laikui bėgant, mažesnio chemoterapinių ar citotoksinių medžiagų vartojimo, naviko neigiamo poveikio sumažėjimo, išgyvenamumo padidėjimo, nesant ligos progresavimo, bendro išgyvenamumo padidėjimo, pilno atsako, dalinio atsako ir ligos stabilizavimo.

8. Antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, skirtas naudoti būdui pagal bet kurį iš 1-7 punktų, kur antikūnas prieš PD-1 arba antigeną surišantis jo fragmentas yra skiriamas kaip monoterapija.

9. Antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, skirtas naudoti būdui pagal bet kurį iš 1-8 punktų, kur minėtas būdas, be to, dar apima papildomo terapinio agento arba terapijos skyrimą pacientui, kur papildomas terapinis agentas arba terapija yra parinkta iš grupės, susidedančios iš chirurgijos, spinduliuotės, chemoterapinio agento, vėžio vakcinos, programuoto žūties ligando 1 (PD-L1) inhibitoriaus, limfocitų aktyvinimo geno 3 (LAG3) inhibitoriaus, su citotoksiniais T-limfocitais susijusio baltymo 4 (CTLA-4) inhibitoriaus, T ląstelių imunoglobulino ir mucino domeną turinčio-3 (TIM3) inhibitoriaus, B ir T limfocitų atenuatoriaus (BTLA) inhibitoriaus, T ląstelių imunoreceptoriaus su Ig ir ITIM domenais (TIGIT) inhibitoriaus, CD47 inhibitoriaus, indoleamino-2,3-dioksigenazės (IDO) inhibitoriaus, bispecifinio anti-CD3/anti-CD20 antikūno, kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (VEGF) antagonisto, angiopoetino-2 (Ang2) inhibitoriaus, transformuojančio augimo faktoriaus beta (TGFβ) inhibitoriaus, CD38 inhibitoriaus, epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EGFR) inhibitoriaus, granuliocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (GM-CSF), ciklofosfamido, antikūno prieš navikui specifinį antigeną, Bacillus Calmette-Guerin vakcinos, citotoksino, interleukino 6 receptoriaus (IL-6R) inhibitoriaus, interleukino 4 receptoriaus (IL-4R) inhibitoriaus, IL-10 inhibitoriaus, IL-2, IL-7, IL-21, IL-15, antikūno- vaisto konjugato, priešuždegiminio vaisto ir maisto papildo.

10. Antikūnas, skirtas naudoti būdui pagal bet kurį iš 1-9 punktų, kur antikūnas prieš PD-1 yra įvedamas intraveniniu, subkutaniniu arba intraperitoniniu būdu.

11. Antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, skirtas naudoti būdui pagal bet kurį iš 1-10 punktų, kur antikūnas prieš PD-1 arba antigeną surišantis jo fragmentas apima HCVR, kuri pasižymi mažiausiai 90% sekos tapatumu SEQ ID Nr. 1 ir (arba) antikūnas prieš PD-1 arba antigeną surišantis jo fragmentas apima LCVR, kuri pasižymi mažiausiai 90% sekos tapatumu SEQ ID Nr. 2.

12. Antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, skirtas naudoti būdui pagal bet kurį iš 1-11 punktų, kur HCVR apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 1, o LCVR apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 2.

13. Antikūnas, skirtas naudoti būdui pagal bet kurį iš 1-11 punktų, kur antikūnas prieš PD-1 apima sunkiąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 9, ir lengvąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 10.

14. Antikūnas, kuris specifiškai suriša PD-1, skirtas naudoti naviko gydymo arba augimo slopinimo būdui, minėtas būdas apima:
(a) paciento, sergančio metastazavusia odos plokščiųjų ląstelių karcinoma (OPLK) arba lokaliai pažengusia OPLK, atranką, kur pacientas nėra kandidatu gydomąjai chirurgijai arba gydomąjai spinduliuotei; ir
(b) antikūno, kuris specifiškai rišasi su PD-1 terapiškai veiksmingo kiekio skyrimą pacientui, kuriam reikalingas toks gydymas; kur antikūnas prieš PD-1 apima tris sunkiosios grandinės kintamos srities (HCVR) komplementarumą apsprendžiančias sritis (HCDR1, HCDR2 ir HCDR3) ir tris lengvosios grandinės kintamos srities (LCVR) komplementarumą apsprendžiančias sritis (LCDR1, LCDR2 ir LCDR3);
kur HCDR1 apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 3; HCDR2 apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 4; HCDR3 apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 5; LCDR1 apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 6; LCDR2 apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 7; ir LCDR3 apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 8; ir
kur antikūnas yra įvedamas į veną kas tris savaites 350 mg doze.

15. Antikūnas, skirtas naudoti būdui pagal 14 punktą, kur antikūnas prieš PD-1 apima HCVR, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 1, ir LCVR, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 2.

16. Antikūnas, skirtas naudoti būdui pagal bet kurį iš 14 arba 15 punktų, kur antikūnas prieš PD-1 apima sunkiąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 9, ir lengvąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 10.

---

(51) Int. Cl. ***C07K 16/36*** (2006.01)
C12N 1/15 (2006.01)
C12N 1/19 (2006.01)
C12N 1/21 (2006.01)

C12N 5/10 (2006.01)
C12N 15/02 (2006.01)
C12P 21/08 (2006.01)

(11) **3233921**
(13) T
(96) 15869565.0
(96) 2015-12-18
(97) 2017-10-25
(97) 2021-09-29
(86) PCT/JP2015/006321
(86) 2015-12-18
(87) WO 2016/098356
(87) 2016-06-23
(30) 2014257647, 2014-12-19, JP
(72) RUIKE, Yoshinao, SG
SAMPEI, Zenjiro, SG
(73) Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, Kita-ku Tokyo 115-8543, JP
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Anti-C5 antikūnai ir panaudojimo būdai
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.
(57) 1. Antikūnas, kuris rišasi prie C5, kur antikūnas rišasi prie epitopo, esančio fragmente, susidedančiame iš 19-180 aminorūgščių, priklausančių C5 beta grandinei (SEQ ID Nr. 40), su didesniu gimiringumu, esant neutraliam pH, nei esant rūgščiam pH, kur minėtos beta grandinės His70 ir His 110 prisideda prie priklausomybės nuo pH, ir kur antikūnas konkuruoja dėl C5 surišimo su antikūnu, apimančiu VH ir VL porą, pasirinktą iš:
(a) VH, kurios seka SEQ ID Nr. 1, ir VL, kurios seka SEQ ID Nr. 11;
(b) VH, kurios seka SEQ ID Nr. 5, ir VL, kurios seka SEQ ID Nr. 15;
(c) VH, kurios seka SEQ ID Nr. 4, ir VL, kurios seka SEQ ID Nr. 14;
(d) VH, kurios seka SEQ ID Nr. 6, ir VL, kurios seka SEQ ID Nr. 16;
(e) VH, kurios seka SEQ ID Nr. 2, ir VL, kurios seka SEQ ID Nr. 12;
(f) VH, kurios seka SEQ ID Nr. 3, ir VL, kurios seka SEQ ID Nr. 13;
(g) VH, kurios seka SEQ ID Nr. 9, ir VL, kurios seka SEQ ID Nr. 19;
(h) VH, kurios seka SEQ ID Nr. 7, ir VL, kurios seka SEQ ID Nr. 17;
(i) VH, kurios seka SEQ ID Nr. 8, ir VL, kurios seka SEQ ID Nr. 18; ir
(j) VH, kurios seka SEH ID Nr. 10, ir VL, kurios seka SEQ ID Nr. 20.

2. Antikūnas pagal 1 punktą, kur antikūnas rišasi prie C5 su didesniu gimiringumu, kai pH vertė yra 7,4, nei tada, kai pH vertė yra 5,8.

3. Antikūnas pagal 1 arba 2 punktą, kur antikūnas rišasi prie epitopo fragmente, susidedančiame iš 33-124 aminorūgščių, esančių C5 beta grandinėje (SEQ ID Nr. 40).

4. Antikūnas pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur antikūnas rišasi prie epitopo, esančio C5 beta grandinėje (SEQ ID Nr. 40), kuris apima mažiausiai vieną fragmentą, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš 47-57, 70-76 ir 107-110.

5. Antikūnas pagal bet kurį vieną iš 1-4 punktų, kur antikūnas rišasi prie epitopo, esančio C5 beta grandinėje (SEQ ID Nr. 40), kuris apima mažiausiai vieną aminorūgštį, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš Glu48, Asp51, His70, His72, Lys109 ir His110.

6. Antikūnas pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kuris slopina C5 aktyvaciją ir (arba) C5 varianto R885H aktyvaciją.

7. Antikūnas pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų, kuris yra
a) monokloninis antikūnas;
(b) žmogaus, humanizuotas arba chimerinis antikūnas; ir (arba)
c) antikūno fragmentas, kuris rišasi prie C5.

8. Antikūnas pagal bet kurį vieną iš 1-7 punktų, kuris yra viso ilgio IgG1 arba IgG4 antikūnas.

9. Izoliuota nukleorūgštis, koduojanti antikūną pagal bet kurį vieną iš 1-8 punktų.

10. Ląstelė šeimininkė, apimanti nukleorūgštį pagal 9 punktą.

11. Antikūno pagal bet kurį vieną iš 1-8 punktų gamybos būdas, apimantis ląstelės šeimininkės pagal 10 punktą kultivavimą taip, kad būtų pagamintas antikūnas.

12. Farmacinė kompozicija, apimanti antikūną pagal bet kurį vieną iš 1-8 punktų ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

13. Antikūnas pagal bet kurį vieną iš 1-8 punktų, skirtas panaudoti taikant gydymo būdą ligos, pasirinktos iš grupės, susidedančios iš reumatoidinio artrito (RA); vilkligės nefrito; išemijos-reperfuzijos pažeidimo; paroksizminės naktinės hemoglobinurijos (PNH); netipinio hemolizinio ureminio sindromo (aHUS); tankiųjų nuosėdų ligos (DDD); geltonosios dėmės degeneracijos; hemolizės, padidėjusio kepenų fermentų kiekio ir mažo trombocitų kiekio sindromo (HELLP); trombinės trombocitopeninės purpuros (TTP); spontaniško vaisiaus praradimo; pauci-imuninio vaskulito; pūslinės epidermolizės; pasikartojančio vaisiaus praradimo; išsėtinės sklerozės (MS); trauminio smegenų pažeidimo; sužalojimo, atsirandančio dėl miokardo infarkto, širdies ir plaučių šuntavimo bei hemodializės.

---

(51) Int. Cl. ***C07K 16/46*** (2006.01)
(11) **3428194**
(13) T
(96) 18183508.3
(96) 2018-07-13
(97) 2019-01-16
(97) 2021-08-18
(30) 201762532713 P, 2017-07-14, US
102017115966, 2017-07-14, DE
102017119866, 2017-08-30, DE
201862658318 P, 2018-04-16, US
102018108995, 2018-04-16, DE
(72) HOFMANN, Martin, DE
UNVERDORBEN, Felix, DE
BUNK, Sebastian, DE
MAURER, Dominik, DE
(73) Immatics Biotechnologies GmbH, 72076 Tübingen, DE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Pagerinta dvejopo savitumo polipeptido molekulė
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.
(57) 1. Dvejopo savitumo polipeptido molekulė, apimanti pirmąją polipeptido grandinę ir antrąją polipeptido grandinę, kur:
a) pirmoji polipeptido grandinė apima
ai) pirmąjį antikūno kintamąjį domeną (VD1),
aii) pirmąjį T ląstelių receptoriaus (TLR) kintamąjį domeną (VR1) ir
aiii) pirmąjį jungtuką (LINK1), sujungiantį minėtuosius domenus;
b) antroji polipeptido grandinė apima
bi) antrąjį TLR kintamąją domeną (VR2),
bii) antrąjį antikūno kintamąją domeną (VD2), ir
biii) antrąjį jungtuką (LINK2), sujungiantį minėtuosius domenus;
kur minėtasis pirmasis kintamasis domenas (VD1) ir minėtasis antrasis kintamasis domenas (VD2) susieti ir sudaro pirmąją rišimosi vietą (VD1)(VD2), kuri savituoju būdu suriša žmogaus imuninės efektorinės ląstelės paviršiaus antigeną;
kur pirmasis kintamasis domenas (VR1) yra vienas iš šių: TLR Vα domenas arba TLR Vβ domenas, o antrasis kintamasis domenas (VR2) yra vienas iš šių: TLR Vα domenas arba TLR Vβ domenas, ir minėtasis pirmasis kintamasis domenas (VR1) ir minėtasis antrasis kintamasis domenas (VR2) susieti ir sudaro antrąją rišimosi vietą (VR1)(VR2), kuri savituoju būdu suriša su žmogaus pagrindiniu audinių dermės kompleksu (angl. MHC) susietą peptido epitopą;
kur minėtosios dvi polipeptido grandinės sulietos su žmogaus IgG lanksto domenais ir (arba) žmogaus IgG Fc domenais arba jų dimerizuojančiomis dalimis;
kai minėtosios dvi polipeptido grandinės sujungtos kovalentiniais ir (arba) nekovalentiniais ryšiais, esančiais tarp minėtųjų lanksto domenų ir (arba) Fc domenų;
kai minėtoji dvejopo savitumo polipeptido molekulė geba vienu metu surišti ląstelės paviršiaus molekulę ir su MHC susietą peptido epitopą; ir
kai kintamųjų domenų eilės tvarka dviejuose polipeptidų grandinėse pasirenkama iš VD1-VR1 ir VR2-VD2 arba VD2-VR2 ir VR1-VD1.

2. Dvejopo savitumo polipeptido molekulė pagal 1 punktą, kur jungtukų sekos LINK1 ir (arba) LINK2 turi bent vieną sekų motyvą, pasirinktą iš GGGS, GGGGS, TVLRT, TVSSAS ir TVLSSAS.

3. Dvejopo savitumo polipeptido molekulė pagal bet kurį iš 1 arba 2 punktų, kur minėtosios pirmoji ir antroji polipeptidų grandinės papildomai apima bent vieną lanksto domeną ir Fc domeną (arba jų dalis), gautą iš žmogaus IgG1, IgG2 arba IgG4, kur (pageidautina) minėtasis Fc domenas apima bent vieną efektorinės ląstelės funkcijos slopinamąją mutaciją sekoje pagal SEQ ID Nr. 50 (ELLGGP) arba žmogaus imunoglobuline IgG1, (pageidautina) kur minėtąją efektorinės ląstelės funkcijos slopinamąją mutaciją generuoja E1P, L2V, L3A mutacija ir liekanos nebuvimas sekos SEQ ID Nr. 50 4-ojoje padėtyje.

4. Dvejopo savitumo polipeptido molekulė pagal 3 punktą, kur minėtasis Fc domenas apima CH3 domeną, apimantį bent vieną mutaciją, dėl kurios gali susidaryti heterodimerai, pageidautina, kur minėtosios mutacijos apima „iškyšos į įdubą tipo mutacijas.

5. Dvejopo savitumo polipeptido molekulė pagal bet kurį iš 3 arba 4 punkto, kur minėtasis Fc domenas apima CH2 ir CH3 domenus, apimančius bent dvi papildomas cisteino liekanas.

6. Dvejopo savitumo polipeptido molekulė pagal bet kurį iš 1–5 punktą, kur minėtieji iš antikūno gauti domenai VD1 ir VD2 pateikia dirbtinį disulfidinį tiltą, įvedantį kovalentinį ryšį tarp VD1 ir VD2, ir kur minėtieji cisteinai įvesti į 4-ąją karkasinę sritį (angl. FR) VL atveju ir 2-ąją karkasinę sritį VH atveju.

7. Dvejopo savitumo polipeptido molekulė pagal bet kurį iš 1–6 punktą, kur minėtoji ląstelės paviršiaus molekulė, kaip žinoma, sužadina imuninių ląstelių suaktyvinimą arba bent pasirenkama iš grupės, kurią sudaro CD3, CD4, CD7, CD8, CD10, CD11b, CD11c, CD14, CD16, CD18, CD22, CD25, CD28, CD32a, CD32b, CD33, CD41, CD41b, CD42a, CD42b, CD44, CD45RA, CD49, CD55, CD56, CD61, CD64, CD68, CD94, CD90, CD117, CD123, CD125, CD134, CD137, CD152, CD163, CD193, CD203c, CD235a, CD278, CD279, CD287, Nkp46, NKG2D, GITR, FcεRI, TCRα/β ir TCRγ/δ, HLA-DR, pageidautina, kur minėtoji ląstelės paviršiaus molekulė yra CD3γ, CD3δ arba CD3ε.

8. Dvejopo savitumo polipetido molekulė pagal bet kurį iš 1–7 punktą, kur pirmoji polipeptido grandinė apima SEQ ID Nr. 28, SEQ ID Nr. 29 ir SEQ ID Nr. 30; o antroji polipetido grandinė apima SEQ ID Nr. 31, SEQ ID Nr. 32 ir SEQ ID Nr. 30.

9. Dvejopo savitumo polipetido molekulė pagal bet kurį iš 3–8 punktą, kur pirmosios polipeptido grandinės Fc sritis apima SEQ ID Nr. 26 arba SEQ ID Nr. 47 (Fc1), o antrosios polipetido grandinės Fc sritis apima SEQ ID Nr. 27 arba SEQ ID Nr. 48 (Fc2).

10. Dvejopo savitumo polipetido molekulė pagal 1 punktą, kur pirmoji polipeptido grandinė apima SEQ ID Nr. 16, SEQ ID Nr. 43, SEQ ID Nr. 45, SEQ ID Nr. 51, SEQ ID Nr. 53, SEQ ID Nr. 55 ir SEQ ID Nr. 57; o antroji polipetido grandinė apima SEQ ID Nr.17, SEQ ID Nr. 44, SEQ ID Nr. 46, SEQ ID Nr. 52, SEQ ID Nr. 54, SEQ ID Nr. 56 arba SEQ ID Nr. 58.

11. Dvejopo savitumo polipeptido molekulė pagal bet kurį iš 1–10 punktą, kur minėtoji pirmoji rišimosi vieta (VD1)(VD2), surišanti minėtosios imuninės ląstelės paviršiaus antigeną, yra humanizuota, o (arba) antroji rišimosi vieta (VR1)(VR2), surišanti minėtąjį su MHC susijusį peptido epitopą, yra subrendusio afiniškumo ir (arba) subrendusio stabilumo.

12. Nukleorūgštis, koduojanti pirmąją polipeptido grandinę ir (arba) antrąją polipeptido grandinę pagal bet kurį iš 1–11 punktą, arba raiškos vektorius, apimantis bent vieną iš minėtųjų nukleorūgščių.

13. Ląstelė šeimininkė, apimanti ir (pasirinktinai) išreiškianti vektorių, apibūdintą 12 punkte.

14. Farmacinė kompozicija, apimanti dvejopo savitumo polipeptido molekulę pagal bet kurį iš 1–11 punktų, nukleorūgštį arba raiškos vektorių pagal 12 punktą arba ląstelę pagal 13 punktą, kartu su vienu ar keliais farmaciškai priimtinais nešikliai arba pagalbinėmis medžiagomis.

15. Dvejopo savitumo polipeptido molekulė pagal bet kurį iš 1–11 punktų, nukleorūgštis arba raiškos vektorius pagal 12 punktą, ląstelė pagal 13 punktą arba farmacinė kompozicija pagal 14 punktą, skirti naudoti ligoms arba sutrikimams gydyti, pageidautina, naudoti ligų arba sutrikimų, pasirinktų iš vėžio, infekcinių ligų ir imunologinių sutrikimų, profilaktikai arba gydymui.

---

(51) Int. Cl. ***C08G 18/08*** (2006.01)
C08G 18/48 (2006.01)
C08G 18/66 (2006.01)

C08G 18/76 (2006.01)
C08G 18/32 (2006.01)
C08G 18/40 (2006.01)
C08G 101/00 (2006.01)

(11) **3649164**
(13) T
(96) 18736911.1
(96) 2018-07-06
(97) 2020-05-13
(97) 2021-09-08
(86) PCT/EP2018/068391
(86) 2018-07-06
(87) WO 2019/008140
(87) 2019-01-10
(30) 17382442, 2017-07-07, EP
(72) MUÑOZ DE DIEGO, César, ES
BLASCO GARCÉS, Victoria Isabel, ES
LEMOINE, Olivier, FR
(73) Repsol, S.A., 28045 Madrid, ES
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Modifikuoti polimeriniai polioliai
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Modifikuotas polimerinis poliolis, apimantis bent vieną bazinį poliolį ir stabilią polimerinių dalelių dispersiją bent viename baziniame poliolyje, kur modifikuotas polimerinis poliolis yra gaunamas būdu, apimančiu polimerinių dalelių gavimą, dalyvaujant bent vienam baziniam polioliui, polikondensacijos reakcija

a) bent vieno junginio, turinčio bent vieną bazinį azoto atomą, charakterizuojamą buvimu molekulėje bent vieno vandenilio atomo, prijungto prie azoto atomo; su

b) bent vienu junginiu, turinčiu fosforo atomą, parinktu iš grupės, susidedančios iš b1) junginio, turinčio fosfino grupę ir b2) bent vieno formulės (I) junginio arba bent vieno formulės (II) junginio kondensacijos produkto ir bent vieno junginio, turinčio bent vieną bazinį azoto atomą, kur:

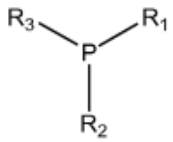
i) bent vienas junginys b1) yra parinktas iš grupės, susidedančios iš bent vieno hidroksialkilfosfino, kurio formulė (I), bent vienos hidroksialkilfosfino druskos, kurios formulė (II), bent vieno hidroksialkilfosfino oksido, kurio formulė (III) ir jų junginių;

ir

ii) bent vienas kondensacijos produktas b2) yra bent vienas kondensacijos produktas iš bent vieno hidroksialkilfosfino, kurio formulė (I) arba bent vienos hidroksialkilfosfonio druskos, kurios formulė (II) ir bent vieno junginio, turinčio bent vieną bazinį azoto atomą, charakterizuojamą bent vieno vandenilio atomo, prijungto prie azoto atomo, buvimu molekulėje;

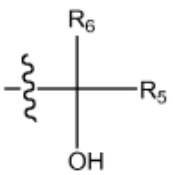
kur

A) hidroksialkilfosfinas, kurio formulė (I), yra toks:



(I)

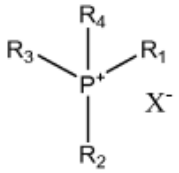
kur R_1, R_2 ir R_3 yra kiekvienas nepriklausomai parinktas iš H, linijinio arba šakoto (C_1-C_{18})alkilo, (C_3-C_{18})cikloalkilo, linijinio arba šakoto (C_2-C_{18})alkenilo, (C_6-C_{18})arilo, (C_7-C_{18})arilalkilo, linijinio arba šakoto hidroksi(C_1-C_6)alkilo, (C_7-C_{18})alkilarilo ir radikalo, kurio formulė (IV)



(IV)

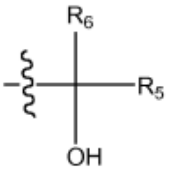
kur R_5 ir R_6 yra kiekvienas nepriklausomai parinktas iš H, linijinio arba šakoto (C_1-C_{18})alkilo, linijinio arba šakoto (C_2-C_{18})alkenilo, (C_6-C_{18})arilo, (C_7-C_{18})arilalkilo, linijinio arba šakoto hidroksi(C_1-C_6)alkilo ir (C_7-C_{18})alkilarilo; ir banguota linija reiškia formulės (IV) radikalo prijungimo tašką prie fosforo atomo;

su sąlyga, kad bent vienas iš R_1, R_2 ir R_3 yra formulės (IV) radikalas;
B) hidroksialkilfosfonio druska, kurios formulė (II), yra tokia:



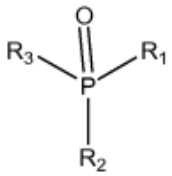
(II)

kur R_1, R_2, R_3 ir R_4 yra kiekvienas nepriklausomai parinktas iš H, linijinio arba šakoto (C_1-C_{18})alkilo, (C_3-C_{18})cikloalkilo, linijinio arba šakoto (C_2-C_{18})alkenilo, (C_6-C_{18})arilo, (C_7-C_{18})arilalkilo, linijinio arba šakoto hidroksi(C_1-C_6)alkilo, (C_7-C_{18})alkilarilo ir radikalo, kurio formulė (IV):



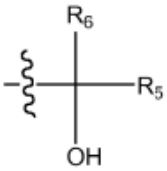
(IV)

kur R_5 ir R_6 yra kiekvienas nepriklausomai parinktas iš H, linijinio arba šakoto (C_1-C_{18})alkilo, (C_3-C_{18})cikloalkilo, linijinio arba šakoto (C_2-C_{18})alkenilo, (C_6-C_{18})arilo, (C_7-C_{18})arilalkilo, linijinio arba šakoto hidroksi(C_1-C_6)alkilo ir (C_7-C_{18})alkilarilo; ir banguota linija reiškia formulės (IV) radikalo prijungimo tašką prie fosforo atomo; ir X^- reiškia bet kokį anijoną, kuris tinka kompensuoti teigiamą fosfonio katijono krūvį;
su sąlyga, kad bent vienas iš R_1, R_2, R_3 ir R_4 yra radikalas, kurio formulė (IV); ir
C) hidroksialkilfosfino oksidas, kurio formulė (III), yra toks:



(III)

kur R_1, R_2 ir R_3 yra kiekvienas nepriklausomai parinktas iš H, linijinio arba šakoto (C_1-C_{18})alkilo, (C_3-C_{18})cikloalkilo, linijinio arba šakoto (C_2-C_{18})alkenilo, (C_6-C_{18})arilo, (C_7-C_{18})arilalkilo, linijinio arba šakoto hidroksi(C_1-C_6)alkilo, (C_7-C_{18})alkilarilo ir radikalo, kurio formulė (IV):

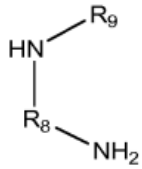


(IV)

kur R_5 ir R_6 yra kiekvienas nepriklausomai parinktas iš H, linijinio arba šakoto (C_1-C_{18})alkilo, (C_3-C_{18})cikloalkilo, linijinio arba šakoto (C_2-C_{18})alkenilo, (C_6-C_{18})arilo, (C_7-C_{18})arilalkilo, linijinio arba šakoto hidroksi(C_1-C_6)alkilo, ir (C_7-C_{18})alkilarilo; ir banguota linija reiškia formulės (IV) radikalo prijungimo tašką prie fosforo atomo;
su sąlyga, kad bent vienas iš R_1, R_2 ir R_3 yra radikalas, kurio formulė (IV);
ir kur junginys, turintis bent vieną bazinį azoto atomą, yra parinktas iš tų formulės (V) arba formulės (VI) junginių;
kur formulės (V) junginiai yra tokie

$$R_7\text{-}NH_2 \qquad (V)$$

kur R_7 yra -H, -(C_1-C_3)alkilas, (C_1-C_3)alkil-CO-, NH_2-CO-, -$(CH_2)_n$-NH_2, -CN, -NH_2, -SO_2NH_2, cikloheksilas, fenilas, -SO_2OH arba -$NHCONHNH_2$; kur n yra sveikas skaičius 1-18;
ir formulės (VI) junginiai yra tokie:



(VI)

kur R_8 yra parinktas iš NH=C< ir O=C<; S=C<; ir Rg yra parinktas iš H, -CN, -NH_2, -$CONH_2$, -$CONHCONH_2$, ir - $CONHCONHCONH_2$.

2. Modifikuotas polimerinis poliolis pagal 1 punktą, kuris gaunamas būdu, apimančiu polimerinių dalelių gavimą, dalyvaujant bent vienam baziniam polioliui, polikondensacijos reakcija a) bent vieno junginio, turinčio bent vieną bazinį azoto atomą, charakterizuojamą buvimu molekulėje, bent vieno vandenilio atomo, prijungto prie azoto atomo, ir parinkto iš šių formulės (V) arba formulės (VI) junginių, kaip apibrėžta 1 punkte, su bent vienu junginiu b1), parinktu iš grupės, susidedančiu iš bent vieno hidroksialkilfosfino, kurio formulė (I), bent vienos hidroksialkilfosfonio druskos, kurios formulė (II), bent vieno hidroksialkilfosfino oksido, kurio formulė (III) ir jų derinio.

3. Modifikuotas polimerinis poliolis pagal bet kurį iš 1-2 punktų, kuris gaunamas būdu, apimančiu polimerinių dalelių gavimą, dalyvaujant bent vienam baziniam polioliui, polikondensacijos reakcija:
a) bent vieno junginio, turinčio bent vieną bazinį azoto atomą, charakterizuojamą buvimu molekulėje bent vieno vandenilio atomo, prijungto prie azoto atomo, ir parinkto iš šių formulės (V) arba formulės (VI) junginių, kaip apibrėžta 1 punkte, su bent viena hidroksialkilfosfonio druska, kurios formulė (II), kuri prieš tai buvo veikiama baze, kad būtų gautas atitinkamas formulės (I) hidroksialkilfosfinas.

4. Modifikuotas polimerinis poliolis pagal 1 punktą, kuris gaunamas būdu, apimančiu polimerinių dalelių gavimą, dalyvaujant bent vienam baziniam polioliui, polikondensacijos reakcija:
a) bent vieno junginio, turinčio bent vieną bazinį azoto atomą, charakterizuojamą buvimu molekulėje bent vieno vandenilio atomo, prijungto prie azoto atomo, ir parinkto iš šių formulės (V) arba formulės (VI) junginių, kaip apibrėžta 1 punkte, su bent vienu kondensacijos produktu b2) iš hidroksialkilfosfino, kurio formulė (I), arba hidroksialkilfosfonio druskos, kurios formulė (II), ir bent vieno junginio, turinčio bent vieną bazinį azoto atomą, charakterizuojamą buvimu molekulėje bent vieno vandenilio atomo, prijungto prie azoto atomo, ir parinkto iš šių formulės (V) arba formulės (VI) junginių, kaip apibrėžta 1 punkte.

5. Modifikuotas polimerinis poliolis pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur
a) formulės (I) hidroksialkilfosfinai yra parinkti iš tų, kuriuose R_1, R_2 ir R_3 yra kiekvienas nepriklausomai parinkti iš H, linijinio arba šakoto (C_1-C_6)alkilo, (C_3-C_6)cikloalkilo, linijinio arba šakoto (C_2-C_6)alkenilo, (C_6-C_{12})arilo, (C_7-C_{12})arilalkilo, linijinio arba šakoto hidroksi(C_1-C_4)alkilo, (C_7-C_{12})alkilarilo ir radikalo, kurio formulė (IV); ir kur R_5 ir R_6 yra kiekvienas nepriklausomai parinkti iš H, linijinio arba šakoto (C_1-C_6)alkilo, (C_3-C_6)cikloalkilo, linijinio arba šakoto (C_2-C_6)alkenilo, (C_6-C_{12})arilo, (C_7-C_{12})arilalkilo, linijinio arba šakoto hidroksi(C_1-C_4)alkilo ir (C_7-C_{12})alkilarilo; su sąlyga, kad bent vienas iš R_1, R_2 ir R_3 yra formulės (IV) radikalas;
b) formulės (II) hidroksialkilfosfonio druskos yra parinktos iš tų, kuriose R_1, R_2, R_3 ir R_4 yra kiekvienas nepriklausomai parinkti iš H, linijinio arba šakoto (C_1-C_6)alkilo, (C_3-C_6)cikloalkilo, linijinio arba šakoto (C_2-C_6)alkenilo, (C_6-C_{12})arilo, (C_7-C_{12})arilalkilo, linijinio arba šakoto hidroksi(C_1-C_4)alkilo, (C_7-C_{12})alkilarilo ir radikalo, kurio formulė (IV); ir kur R_5 ir R_6 yra kiekvienas nepriklausomai parinkti iš H, linijinio arba šakoto (C_1-C_6)alkilo, (C_3-C_6)cikloalkilo, linijinio arba šakoto (C_2-C_6)alkenilo, (C_6-C_{12})arilo, (C_7-C_{12})arilalkilo, linijinio arba šakoto hidroksi(C_1-C_4)alkilo ir (C_7-C_{12})alkilarilo; su sąlyga, kad bent vienas iš R_1, R_2 ir R_3 yra formulės (IV) radikalas; ir kur X^- yra monovalentinis, bivalentinis arba trivalentinis ligandas, parinktas iš chlorido, bromido, jodido, sulfato, fosfato, vandenilio fosfato, divandenilio fosfato, hidroksido, acetato, oksalato ir citrato; ir
c) formulės (III) hidroksialkilfosfino oksidai yra parinkti iš tų, kuriuose R_1, R_2, R_3 ir R_4 yra kiekvienas nepriklausomai parinkti iš H, linijinio arba šakoto (C_1-C_6)alkilo, (C_3-C_6)cikloalkilo, linijinio arba šakoto (C_2-C_6)alkenilo, (C_6-C_{12})arilo, (C_7-c_{12})arilalkilo, linijinio arba šakoto hidroksi(C_1-C_4)alkilo, (C_7-C_{12})alkilarilo ir formulės (IV) radikalo; ir kur R_5 ir R_6 yra kiekvienas nepriklausomai parinkti iš H, linijinio arba šakoto (C_1-C_6)alkilo, (C_3-C_6)cikloalkilo, linijinio arba šakoto (C_2-C_6)alkenilo, (C_6-C_{12})arilo, (C_7-C_{12})arilalkilo, linijinio arba šakoto hidroksi(C_1-C_4)alkilo ir (C_7-C_{12})alkilarilo; su sąlyga, kad bent vienas iš R_1, R_2 ir R_3 yra formulės (IV) radikalas.

6. Modifikuotas polimerinis poliolis pagal bet kurį iš 1-5 punktų, kur
a) formulės (I) hidroksialkilfosfinai yra parinkti iš tri(hidroksimetil)fosfino, bis-(hidroksimetil)-metilfosfino, bis-(hidroksimetil)-etilfosfino, bis(hidroksimetil)propilfosfino, bis-(hidroksimetil)-butilfosfino,

bis(hidroksimetil)pentilfosfino, bis(hidroksimetil)heksilfosfino, (hidroksimetil)-dimetilfosfino ir (hidroksimetil)-metil-etilfosfino;
b) formulės (II) hidroksialkilfosfonio druskos yra parinktos iš tetrakis(hidroksimetil)fosfonio chlorido (THPC), tetrakis(hidroksimetil)fosfonio sulfato (THPS), tetrakis(hidroksimetil)fosfonio fosfato (THPP (3:1)), tetrakis(hidroksimetil)fosfonio monovandenilio fosfato (THPP (2:1)), tetrakis(hidroksimetil)fosfonio divandenilio fosfato (THPP (1:1)), tetrakis(hidroksimetil) fosfonio hidroksido (THPOH), tetrakis(hidroksimetil) fosfonio oksalato (THPOx) ir tetrakis(hidroksimetil) fosfonio acetato (THPA);
c) formulės (III) hidroksialkilfosfino oksidas yra trishidroksimetilfosfino oksidas.

7. Modifikuotas polimerinis poliolis pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur junginys, turintis bent vieną bazinį azoto atomą, charakterizuojamą bent vieno vandenilio atomo, prijungto prie azoto atomo, buvimu molekulėje ir yra parinktas iš šių formulės (V) junginių, kur R_7 yra parinktas iš H, metilo, -CN, CH_3 CO-, NH_2-CO-; ir šių formulės (VI), kur R_8 yra parinktas iš O=C<; S=C<; ir R_9 yra H.

8. Modifikuotas polimerinis poliolis pagal bet kurį iš 1-7 punktų, kur polimerinės dalelės bent viename baziniame poliolyje turi fosforo kiekį nuo 13 iki 35 masės %; ir azoto kiekį nuo 7 iki 30 masės %.

9. Modifikuoto polimerinio poliolio gamybos būdas, apimantis bent vieną bazinį poliolį ir stabilią polimerinių dalelių dispersiją bent viename baziniame poliolyje, kur būdas apima polimerinių dalelių gavimą, dalyvaujant bent vienam baziniam polioliui, polikondensacijos reakcija
a) bent vieno junginio, turinčio bent vieną bazinį azoto atomą, charakterizuojamą buvimu molekulėje bent vieno vandenilio atomo, prijungto prie azoto atomo, ir parinkto iš šių formulės (V) arba formulės (VI) junginių, kaip apibrėžta 1 punkte; su
b) bent vienu junginiu, turinčiu fosforo atomą, parinktą iš grupės, susidedančios iš b1) junginio, turinčio fosfino grupę ir b2) kondensacijos produkto bent vieno formulės (I) junginio arba bent vieno formulės (II) junginio ir bent vieno junginio, turinčio bazinį fosforo atomą, kur:
i) bent vienas junginys b1) yra parinktas iš grupės, susidedančios iš bent vieno hidroksialkilfosfino, kurio formulė (I), bent vienos hidroksialkilfosfonio druskos, kurios formulė (II), bent vieno hidroksialkilfosfino oksido, kurio formulė (III) ir jų derinio;
ir
ii) bent vienas kondensacijos produktas b2) yra bent vienas kondensacijos produktas hidroksialkilfosfonio druskos, kurios formulė (II), ir bent vieno junginio, turinčio bent vieną bazinį azoto atomą, charakterizuojamą buvimu molekulėje bent vieno vandenilio atomo, prijungto prie azoto atomo, ir parinkto iš šių formulės (V) arba formulės (VI) junginių, kaip apibrėžta 1 punkte;
kur bent vienas formulės (I) hidroksialkilfosfinas, bent viena formulės (II) hidroksialkilfosfonio druska ir bent vienas formulės (III) hidroksialkilfosfino oksidas yra kaip apibrėžti 1 punkte.

10. Būdas pagal 9 punktą, apimantis bent vieno formulės (I) hidroksialkilfosfino kaip apibrėžta 1 punkte, reakciją su bent vienu junginiu turinčiu bent vieną bazinį azoto atomą, charakterizuojamą buvimu molekulėje bent vieno vandenilio atomo, prijungto prie azoto atomo, ir parinkto iš šių formulės (V) arba formulės (VI) junginių, kaip apibrėžta 1 punkte; dalyvaujant bent vienam polioliui ir vandeniui; siekiant gauti modifikuotą polimerinį poliolį, apimantį polimerinių dalelių dispersiją.

11. Būdas pagal 10 punktą, papildomai apimantis papildomą ankstesnį žingsnį bent vienos formulės (II) hidroksialkilfosfonio druskos reagavimą su bent viena baze, siekiant gauti atitinkamą formulės (I) hidroksialkilfosfiną.

12. Būdas pagal 9 punktą, apimantis polikondensacijos reakciją bent vieno junginio, turinčio bent vieną bazinį azoto atomą, charakterizuojamą buvimu molekulėje bent vieno vandenilio atomo, prijungto prie azoto atomo, ir parinkto iš šių formulės (V) arba formulės (VI) junginių, kaip apibrėžta 1 punkte, ir bent vieno kondensacijos produkto b2) iš bent vieno formulės (I) hidroksialkilfosfino arba bent vienos formulės (II) hidroksialkilfosfonio druskos ir bent vieno junginio, turinčio bent vieną bazinį azoto atomą, charakterizuojamą buvimu molekulėje bent vieno vandenilio atomo, prijungto prie azoto atomo, ir parinkto iš šių formulės (V) arba formulės (VI) junginių, kaip apibrėžta 1 punkte.

13. Būdas pagal bet kurį iš 9-12 punktų, papildomai apimantis papildomą polimerinių dalelių, disperguotų bent viename baziniame poliolyje, oksidavimo etapą, įvedant į terpę bent vieną oksiduojantį agentą įvykus polikondensacijos reakcijai.

14. Poliuretano medžiagos gamybos būdas, kur poliizocianatas reaguoja su izocianatu reaguojančiu komponentu, kuris apima bent vieną modifikuotą polimerinį poliolį, kaip apibrėžta 1-8 punktuose.

15. Poliuretano medžiaga, gaunama būdu pagal 14 punktą.

(51) Int. Cl. ***C08K 3/34*** (2006.01)
C09D 133/02 (2006.01)
C09D 133/26 (2006.01)
(11) **3684855**
(13) T
(96) 18759079.9
(96) 2018-08-20
(97) 2020-07-29
(97) 2021-11-03
(86) PCT/EP2018/072435
(86) 2018-08-20
(87) WO 2019/057417
(87) 2019-03-28
(30) 102017121698, 2017-09-19, DE
(72) SENGESPEICK, Andreas, DE
(73) 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) Kompozitinė medžiaga ir jos panaudojimas
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.

(57) 1. Kompozitinė medžiaga, ypač besikeičianti funkcinė medžiaga, geriau kompozito daleles, apimanti
(a) poringą nešiklio medžiagą, ypač poringas daleles, ir
(b) brinkstančią medžiagą,
kur poringos nešiklio medžiagos poros turi brinkstančios medžiagos,
kur poringa nešiklio medžiaga yra mineralinis užpildas arba mineralinių užpildų mišinys,
kur poringa nešiklio medžiaga turi daugiausia atvirų porų sistemą, ir
kur brinkstanti medžiaga yra suformuota poringos nešiklio medžiagos porose.

2. Kompozitinė medžiaga pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kompozitinė medžiaga yra kietosios dalelės.

3. Kompozitinė medžiaga pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad poringa nešiklio medžiaga apima atvirų porų sistemą.

4. Kompozitinė medžiaga pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad mineralinis užpildas yra parinktas iš silicio dioksidų, ypač dūminio silicio dioksido, kserogelių, ypač silicio dioksido gelių, diatomitinės žemės, ceolitų, aerogelių, tufo, keramzito, vermikulito ir kitų sluoksniuotų silikatų, ypač bentonito ir (arba) kaolinito, ir jų mišinių.

5. Kompozitinė medžiaga pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad mineralinis užpildas yra parinktas iš silicio dioksidų, ypač dūminio silicio dioksido, silicio dioksido gelių, diatomitinės žemės ir jų mišinių, geriau, iš dūminio silicio dioksido, silicio dioksido gelių ir jų mišinių.

6. Kompozitinė medžiaga pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad brinkstančios medžiagos tūris brinkimo metu padidėja, lyginant su neišbrinkusios brinkstančios medžiagos tūriu, bent jau koeficientu 0,5, ypač bent jau koeficientu 1, geriau, bent jau koeficientu 2, dar geriau, bent jau koeficientu 3, ir (arba) tuo, kad brinkstančios medžiagos tūris, lyginant su neišbrinkusios brinkstančios medžiagos tūriu, brinkimo metu padidėja koeficientu nuo 0,5 iki 10, ypač nuo 1 iki 8, geriau, nuo 2 iki 7, dar geriau, nuo 3 iki 6.

7. Kompozitinė medžiaga pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad brinkstanti medžiaga yra parinkta iš gamtinių polimerų, sintetinių polimerų, mineralinių medžiagų ir jų mišinių, geriau, iš gamtinių ir sintetinių polimerų ir jų mišinių, dar geriau, iš sintetinių polimerų.

8. Kompozitinė medžiaga pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad sintetinis polimeras yra parinktas iš (met)akrilatų, poli(met)akrilo rūgšties, poli(met)akrilo rūgšties druskų, poliakrilamido, polialkoholių ir jų ko- ir ter-polimerų ir mišinių.

9. Kompozitinė medžiaga pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad brinkstanti medžiaga yra superabsorbento polimeras.

10. Kompozitinės medžiagos, ypač kompozito dalelių pagal 1-9 punktus panaudojimas dangose, ypač fasadų dangose, apsauginėse dangose nuo korozijos, dangose nuo ledo susidarymo ir (arba) medienos apsauginėse dangose.

11. Kompozitinės medžiagos, ypač kompozito dalelių, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
(a) pirmojoje būdo pakopoje pateikiama poringa nešiklio medžiaga, ir
(b) antrojoje būdo pakopoje po pirmosios būdo pakopos (a) poringos nešiklio medžiagos porose suformuojama brinkstanti medžiaga,
kur poringa nešiklio medžiaga yra mineralinis užpildas arba mineralinių užpildų mišinys.

12. Būdas pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad būdo pakopoje (a) poringa nešiklio medžiaga pateikiama visa iš karto arba dispersijos pavidale.

13. Būdas pagal 11 arba 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad būdo pakopoje (b) brinkstančios medžiagos pirmtakai į poringą nešiklio medžiagą pridedami skystame pavidale, ypač, kaip tirpalas arba dispersija.

---

(51) Int. Cl. ***C10L 5/44*** (2006.01)
C10L 9/08 (2006.01)
D21C 1/02 (2006.01)

(11) **3478803**

(13) T

(96) 17749207.1

(96) 2017-07-03

(97) 2019-05-08

(97) 2021-10-27

(86) PCT/FI2017/050499

(86) 2017-07-03

(87) WO 2018/002451

(87) 2018-01-04

(30) 20165558, 2016-07-01, FI

(72) VÄHÄSALO, Lari, FI
LAX, Nicholas, FI
VON SCHOULTZ, Sebastian, FI

(73) CH-Bioforce Oy, 02171 Espoo, FI

(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Biomasės pavertimo būdas
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.

(57) 1. Didelio šilumingumo modifikuoto biomasės mišinio gamybos būdas, apimantis šiuos etapus
- biomasės, apimančios celiuliozę, ligniną ir hemiceliuliozę, pateikimą;
- biomasės ekstrahavimą karštu vandeniu, esant didesnei nei 100 °C temperatūrai;
- tolesnį ekstrahavimo karštu vandeniu vykdymą tol, kol iš biomasės bus pašalinta ne mažiau kaip 50 % masės hemiceliuliozės ir mažiau nei 10 % masės lignino ekstrahuotai biomasei gauti;
- ekstrahuotos biomasės atgavimą; ir
- šiltos ekstrahuotos biomasės presuojamąjį džiovinimą, kol biomasės sausosios medžiagos masės dalis bus didesnė nei 50 procentinės masės,
kur biomasė apima medieną.

2. Būdas pagal 1 punktą, apimantis biomasės, kurios paviršiaus temperatūra didesnė nei 30 °C, tiksliau – ne mažesnė kaip 40 °C, presuojamąjį džiovinimą.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, apimantis biomasės, kuri nebuvo ataušinta taip, kad jos paviršiaus temperatūra nebūtų žemesnė kaip 35 °C, tiksliau – žemesnė kaip 40 °C, presuojamąjį džiovinimą tarp ekstrahavimo ir presuojamojo džiovinimo etapų.

4. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, apimantis ekstrahavimą karštu vandeniu, iki iš biomasės bus pašalinta ne mažiau kaip 60 % hemiceliuliozės, esant ne didesnei kaip 160 °C, pageidautina – esant 135-160 °C temperatūrai ir gautos biomasės presuojamąjį džiovinimą.

5. Būdas pagal bet kurį iš 1–3 punktų, apimantis ekstrahavimo karštu vandeniu etapo vykdymą, iki iš biomasės bus pašalinta ne mažiau kaip 50 %, tiksliau – ne mažiau kaip 60 % masės hemiceliuliozės.

6. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur biomasė ekstrahuojama karštu vandeniu, kai temperatūra ne mažesnė kaip 160 °C, tiksliau – iki 220 °C.

7. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, apimantis:

- ekstrahavimo karštu vandeniu etapo vykdymą
• pašalinant iš biomasės ne mažiau kaip 60 % masės hemiceliuliozės;
• ištirpusio lignino nusodinimą atgal ant ekstrahuotos biomasės; ir
- gautos biomasės presuojamąjį džiovinimą tol, kol sausosios medžiagos kiekis bus ne mažesnis kaip 60 % masės.

8. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, apimantis hemiceliuliozės šalinimą iš biomasės mažesnės deguonies koncentracijos aplinkoje, naudojant vandeninį ekstrahavimo tirpalą, tiksliau – hemiceliulioės šalinimą iš biomasės aplinkoje, kur deguonies koncentracija yra mažesnė nei 0,1 kg deguonies vienam kilogramui minėto vandeninio ekstrahavimo tirpalo oksidacijos reakcijoms biomasėje ekstrahavimo karštu vandeniu metu pristabdyti.

9. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, apimantis hemiceliuliozės ekstrahavimą iš biomasės, naudojant vandeninį tirpalą, kur deguonies koncentracija ekstrahavimo metu mažesnė nei 0,01 kg deguonies vienam kilogramui minėto vandeninio tirpalo, geriau – mažiau nei 0,005 kg deguonies vienam kilogramui minėto vandeninio tirpalo, o geriausia – mažiau kaip 0,0001 kg deguonies vienam kilogramui minėto vandeninio tirpalo.

10. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur ligninas nusodinamas į ekstrahavimo karštu vandeniu vandeninį tirpalą su hemiceliulioze arba iš jo
a) pridedant į tirpalą ligniną nusodinančių chemikalų;
b) sumažinant ekstrahavimo tirpalo temperatūrą iki žemesnės už lignino tirpimo tašką temperatūros, arba
c) derinant a ir b būdus.

11. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur ekstrahuota biomasė džiovinama presuojamuoju būdu tol, kol sausosios medžiagos dalis bus 60–90 % masės.

12. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur biomasė sudaryta iš skiedrų arba pjuvenų, pageidautina – iš smulkintų skiedrų.

13. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur biomasė yra žalia mediena.

---

(51) Int. Cl. ***C12C 5/02*** (2006.01)
C12H 1/16 (2006.01)
C12G 3/07 (2006.01)
B01F 7/00 (2006.01)

(11) **3277789**

(13) T

(96) 16717513.2

(96) 2016-04-01

(97) 2018-02-07

(97) 2021-09-15

(86) PCT/US2016/025583

(86) 2016-04-01

(87) WO 2016/161303

(87) 2016-10-06

(30) 201562141595 P, 2015-04-01, US
201662293069 P, 2016-02-09, US
201615085616, 2016-03-30, US

(72) MANCOSKY, Douglas, G., US

(73) Hydro Dynamics, Inc., Rome, GA 30165, US

(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Alkoholinių gėrimų brandinimas naudojant reguliuojamąją mechaniškai sužadinamą kavitaciją
Apibrėžties punktai: 4, brėžiniai: 3.

(57) 1. Brandinto sausojo apyniavimo alaus gamybos ekstrahoujant apynių skonines kvapiąsias medžiagas ir įliejant ekstrahuotas skonines kvapiąsias medžiagas į alų būdas, apimantis šiuos etapus:
(a) tam tikro kiekio brandinamo ir sausai apyniuojamo alaus pateikimą;
(b) reguliuojamosios kavitacijos reaktoriaus (18), apimančio cilindrinį gaubtą su vidiniu cilindriniu rotoriumi, ant kurio išorinio kraštinio paviršiaus suformuotos kavitaciją sužadinančios struktūros, pateikimą, kur tarp rotoriaus išorinio kraštinio paviršiaus ir gaubto vidinio kraštinio paviršiaus suformuota kavitacijos zona bei kur radialinės angos, esančios rotoriaus (19) išoriniame kraštiniame paviršiuje arba ant jo, naudojamos kaip kavitaciją sužadinančios struktūros;

(c) alaus kavitavimą reguliuojamosios kavitacijos reaktoriaus (18) kavitacijos zonoje, leidžiant alaus srautą per reguliuojamosios kavitacijos reaktoriaus (18) kavitacijos zoną, tuo pat metu sukant rotorių gaubto viduje elektriniu varikliu (19) tokiu greičiu, kurio pakanka kavitacijos procesams aluje sužadinti alui tekant per kavitacijos zoną; ir
(d) apynių krovimą į alaus srautą taip, kad apyniai judėtų per kavitacijos zoną kartu su alumi ir būtų veikiami kavitacijos sukeliamomis smūgio bangomis bei slėgio svyravimais kavitacijos zonoje esančiame aluje skoninėms kvapiosioms medžiagoms įlieti į alų.

2. Būdas pagal 1 punktą, apimantis alaus ir apynių praleidimą per kavitacijos zoną du ar daugiau kartų.

3. Būdas pagal 1 punktą, papildomai apimantis bent dalinio alaus brandinimo inde etapą po etapo (d).

4. Būdas pagal 1 punktą, papildomai apimantis alaus šaldymo šilumokaityje (22) etapą po etapo (d).

---

(51) Int. Cl. ***C12N 1/19*** (2006.01)
C12P 21/08 (2006.01)
C12N 1/38 (2006.01)
C12N 15/12 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
C12P 21/00 (2006.01)

(11) **2710114**

(13) T

(96) 12789187.7

(96) 2012-05-08

(97) 2014-03-26

(97) 2021-11-03

(86) PCT/US2012/036953

(86) 2012-05-08

(87) WO 2012/161956

(87) 2012-11-29

(30) 201161488660 P, 2011-05-20, US
201161496873 P, 2011-06-14, US
201161496860 P, 2011-06-14, US
201161525307 P, 2011-08-19, US

(72) MCNEILL, Patricia, Dianne, US
JANSON, Nicole, US
LESNICKI, Gary, L., US
QI, Pei, US
LATHAM, John, A., US
GARCIA-MARTINEZ, Leon, F., US

(73) H. Lundbeck A/S, 2500 Valby, DK

(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Gamyba aukšto grynumo iš keleto subvienetų sudarytų baltymų, tokių kaip antikūnai, transformuotuose mikroorganizmuose, tokiuose kaip *Pichia pastoris*
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 0.

(57) 1. Gamybos būdas komplekso, sudaryto iš keleto subvienetų, apimantis
(a) pateikimas kultūros, apimančios *Pichia pastoris* ląsteles, apimančias genus, kurie užtikrina minėto iš keleto subvienetų sudaryto komplekso subvienetų raišką;
(b) etanolio boliuso pridėjimą į minėtą kultūrą, dėl to etanolio koncentracija minėtoje kultūroje yra tarp 0,5 % iki 1,5 % (m/v); ir
(c) mitybinių medžiagų, apimančių bent vieną fermentuojamą anglies šaltinį, pridėjimą į minėtą kultūrą, ir minėtos kultūros kultivavimą tam, kad būtų pagamintas kompleksas, sudarytas iš keleto subvienetų,
kur minėtas iš keleto subvienetų sudarytas kompleksas apima visą arba viso ilgio antikūną, apimantį sunkiosios ir lengvosios grandinės polipeptidus,
kur minėtas iš keleto subvienetų sudarytas kompleksas nėra anti-NGF antikūnas, kurių polipeptidų sekos yra SEQ ID Nr. 401 ir SEQ ID Nr. 402.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur:
(i) etanolio boliusas padidina stabilių disulfidinių jungčių susidarymą, lyginant su tuo pačiu metodu, kuris atliekamas be etanolio boliuso;
(ii) kultivavimo metodas sumažina santykinę vieno arba daugiau su produktu susijusių variantų gausą, lyginant su tuo pačiu metodu, kuris atliekamas be etanolio boliuso;

(iii) kultivavimo metodas sumažina santykinę su produktu susijusių variantų, turinčių didesnę arba mažesnę tariamąją molekulinę masę nei norimas antikūnas, gausą, kaip nustatyta naudojant gelfiltracinę chromatografiją arba gelio elektroforezę, lyginant su tuo pačiu metodu, kuris atliekamas be etanolio boliuso;
(iv) kultivavimo metodas sumažina santykinę antikūnų, turinčių netipišką stechiometriją, gausą, lyginant su tuo pačiu metodu, kuris atliekamas be etanolio boliuso;
(v) kultivavimo metodas sumažina santykinę antikūnų, turinčių netipiškas disulfidines jungtis, gausą, lyginant su tuo pačiu metodu, kuris atliekamas be etanolio boliuso;
(vi) kultivavimo metodas sumažina santykinę antikūnų, turinčių sumažintą cisteinų kiekį, gausą, lyginant su tuo pačiu metodu, kuris atliekamas be etanolio boliuso;
(vii) kultivavimo metodas sumažintą santykinę antikūnų su netipišku glikozilinimu gausą, lyginant su tuo pačiu metodu, kuris atliekamas be etanolio boliuso;
(viii) kultivavimo metodas moduliuoja disulfidinių jungčių susidarymą arba stabilumą sunkiosiose grandinėse;
(ix) kultivavimo metodas moduliuoja disulfidinių jungčių, jungiančių minėto antikūno lengvąsias ir sunkiąsias grandines, susidarymą arba stabilumą;
(x) kultivavimo metodas sumažina vieno arba daugiau iš H1L1, H2L1 ir H4L4 su produktu asocijuotų variantų santykinę gausą; arba
(xi) kultivavimo metodas padidina minėto antikūno grynumą, lyginant su minėtu metodu, kuris atliekamas be minėto etanolio boliuso.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, kur:
(i) pakopoje (b) minėtoje kultūroje gaunama etanolio koncentracija yra tarp 0,7 % ir 1,5 % arba tarp 0,8 % ir 1,25 % (m/t);
(ii) pakopoje (b) minėtoje kultūroje gaunama etanolio koncentracija, kuri yra lygi 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 % arba 0,9 % (m/t);
(iii) pakopoje (b) minėtoje kultūroje gaunama etanolio koncentracija, kuri yra lygi 1,5 %, 1,4 %, 1,3 %, 1,2 %, 1,1 %, 1,0 %, 0,9 %, 0,8 %, 0,7 %, 0,6 % arba 0,5 % (m/t);
(iv) pakopa (b) apima etanolio pridėjimą į minėtą kultūrą, nešiklio, apimančio etanolį, pridėjimą į minėtą kultūrą, minėtų ląstelių pridėjimą į terpę arba nešiklio, apimančio etanolį, arba dalies kultivavimo terpės pakeitimą;
(v) etanolio boliusas įdedamas į kultivavimo terpę per laikotarpį tarp 1 ir 20 minučių;
(vi) pakopa (c) apima deguonies tiekimą minėtoms ląstelėms;
(vii) pakopa (c) apima deguonies tiekimą minėtoms ląstelėms maišant kultūrą;
(viii) pakopa (c) apima deguonies tiekimą minėtoms ląstelėms minėtai kultūrai kontaktuojant su dujų mišiniu, apimančiu deguonį;
(ix) pakopa (c) apima mitybinės medžiagos, apimančios vieną arba daugiau iš gliukozės, etanolio, citrato, sorbitolio, ksilozės, trehalozės, arabinozės, galaktozės, fruktozės, melibiozės, laktozės, maltozės, ramnozės, ribozės, manozės, manitolio ir rafinozės, pridėjimą;
(x) kultivavimo metodas papildomai apima etanolio koncentracijos palaikymą pakopoje (c) tarp viršutinės nustatytosios vertės ir apatinės nustatytos vertės;
(xi) kultivavimo metodas papildomai apima etanolio koncentracijos palaikymą pakopoje (c) tarp viršutinės nustatytosios vertės ir apatinės nustatytos vertės, kur minėta apatinė nustatyta vertė yra 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 % arba 0,9 % (m/t);
(xii) kultivavimo metodas papildomai apima etanolio koncentracijos palaikymą pakopoje (c) tarp viršutinės nustatytosios vertės ir apatinės nustatytos vertės, kur minėta viršutinė nustatyta vertė yra 1,5 %, 1,4 %, 1,3 %, 1,2 %, 1,1 %, 1,0 %, 0,9 %, 0,8 %, 0,7 % arba 0,6 % (m/t); arba
(xiii) kultivavimo metodas papildomai apima etanolio koncentracijos palaikymą pakopoje (c) tarp viršutinės nustatytosios vertės ir apatinės nustatytos vertės, kur minėta apatinė nustatyta vertė yra 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 % arba 0,9 % (m/t), ir minėta viršutinė nustatyta vertė yra 1,5 %, 1,4 %, 1,3 %, 1,2 %, 1,1 %, 1,0 %, 0,9 %, 0,8 %, 0,7 % arba 0,6 % (m/t).

4. Būdas pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur:
(i) etanolio koncentracija yra palaikoma nustatytame taške realizuojant pakopą (c);
(ii) etanolio koncentracija yra palaikoma nustatytame taške, kuris yra 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 % arba 1,5 % (m/t) realizuojant pakopą (c);
(iii) pakopa (c) apima etanolio koncentracijos palaikymą minėtoje kultūroje tarp 0,7 % ir 1,5 % arba tarp 0,8 % ir 1,25 % (m/t);
(iv) etanolio koncentracija pakopos (c) kultūroje yra palaikoma kontroliuojant etanolio gamybą minėtose ląstelėse arba į minėtą kultūrą pridedant etanolio;
(v) etanolio koncentracija pakopos (c) kultūroje yra palaikoma kontroliuojant etanolio gamybą minėtose ląstelėse arba į minėtą kultūrą pridedant etanolio, kur etanolio gamybos kontrolės pakopa apima kontrolę vieno arba daugiau iš gliukozės koncentracijos, deguonies prieinamumo, maišymo intensyvumo, dujų slėgio, tiekiamo oro arba kitokio dujų mišinio srauto greičio, kultūros tankio, deguonies koncentracijos tiekiamame ore arba kitokiame dujų mišinyje ir temperatūros;
(vi) laikas tarp pakopos (a) ir pakopos (b) yra trumpesnis negu 72 valandos, trumpesnis negu 48 valandos, trumpesnis negu 24 valandos, trumpesnis negu 12 valandų, trumpesnis negu 9 valandos, trumpesnis negu 6 valandos, trumpesnis negu 5 valandos, trumpesnis negu 4 valandos, trumpesnis negu 3 valandos,

trumpesnis negu 90 minučių, trumpesnis negu 30 minučių, trumpesnis negu 5 minutės arba trumpesnis negu 1 minutė;
(vii) laikas tarp pakopos (b) ir pakopos (c) yra trumpesnis negu 10 valandų, trumpesnis negu 9 valandos, trumpesnis negu 8 valandos, trumpesnis negu 7 valandos, trumpesnis negu 6 valandos, trumpesnis negu 5 valandos, trumpesnis negu 4 valandos, trumpesnis negu 3 valandos, trumpesnis negu 2 valandos, trumpesnis negu 90 minučių, trumpesnis negu 80 minučių, trumpesnis negu 70 minučių, trumpesnis negu 60 minučių, trumpesnis negu 50 minučių, trumpesnis negu 40 minučių, trumpesnis negu 30 minučių, trumpesnis negu 20 minučių, trumpesnis negu 10 minučių, trumpesnis negu 5 minutės arba trumpesnis negu 1 minutė;
(viii) pakopos (a) kultūra yra gaminama į minėtą kultūrą pridedant anglies šaltinio ir kultivuojant minėtą kultūrą tol, kol anglies šaltinis išsenka;
(ix) pakopos (a) kultūra yra gaminama į minėtą kultūrą pridedant anglies šaltinio ir kultivuojant minėtą kultūrą tol, kol anglies šaltinis išsenka, kur minėtas anglies šaltinis apima vieną arba daugiau iš: glicerolio, gliukozės, etanolio, citrato, sorbitolio, ksilozės, trehalozės, arabinozės, galaktozės, fruktozės, melibiozės, laktozės, maltozės, ramnozės, ribozės, manozės, manitolio ir rafinozės.
(x) pakopos (a) kultūra yra gaminama į minėtą kultūrą pridedant anglies šaltinio ir kultivuojant minėtą kultūrą tol, kol anglies šaltinis išsenka, kur anglies šaltinio išeikvojimas yra nustatomas pagal minėtų *Pichia pastoris* ląstelių metabolinio aktyvumo sumažėjimą;
(xi) pakopos (a) kultūra yra gaminama į minėtą kultūrą pridedant anglies šaltinio ir kultivuojant minėtą kultūrą tol, kol anglies šaltinis išsenka, kur anglies šaltinio išeikvojimas nustatomas pagal minėtų *Pichia pastoris* ląstelių metabolinio aktyvumo sumažėjimą, kur minėtų *Pichia pastoris* ląstelių minėtas metabolinio aktyvumo sumažėjimas yra identifikuojamas nustatant minėtų *Pichia pastoris* ląstelių deguonies suvartojimo sumažėjimą, nustatant pH padidėjimą kultūroje, nustatant drėgnos ląstelių masės stabilizavimąsi arba nustatant amoniako koncentracijos padidėjimą kultūroje; arba
(xii) pakopos (a) kultūra yra gaminama į minėtą kultūrą pridedant anglies šaltinio ir kultivuojant minėtą kultūrą tol, kol anglies šaltinis išsenka, kur anglies šaltinio išeikvojimas nustatomas pagal minėtų *Pichia pastoris* ląstelių metabolinio aktyvumo sumažėjimą, kur minėtų *Pichia pastoris* ląstelių minėtas metabolinio aktyvumo sumažėjimas yra identifikuojamas nustatant minėtų *Pichia pastoris* ląstelių deguonies suvartojimo sumažėjimą, nustatant pH padidėjimą kultūroje, nustatant drėgnos ląstelių masės stabilizavimąsi arba nustatant amoniako koncentracijos padidėjimą kultūroje, kur minėtų *Pichia pastoris* ląstelių minėtas metabolinio aktyvumo sumažėjimas yra identifikuojamas nustatant ištirpusio deguonies koncentracijos padidėjimą minėtoje kultūroje.

5. Būdas pagal bet kurį vieną iš 1-4 punktų, kur:
(i) *Pichia pastoris* ląstelės apima genus, integruotus į jų genomą, kurie užtikrina minėto antikūno raišką, kur minėti genai yra integruoti į vieną arba daugiau genomo lokusų;
(ii) *Pichia pastoris* ląstelės apima genus, integruotus į jų genomo lokusą, pasirinktą iš grupės, kurią sudaro pGAP lokusas, 3’ AOX TT lokusas; PpURA5; OCHl; AOX1; HIS4; GAP; pGAP; 3’ AOX TT; ARG; ir HIS4 TT lokusas;
(iii) antikūno subvienetus koduojantys genai yra ekspresuojami kontroliuojant indukuojamam arba konstituciniam promotoriui;
(iv) antikūno subvienetus koduojantys genai yra ekspresuojami kontroliuojant indukuojamam promotoriui, pasirinktam iš grupės, susidedančios iš AOX1, CUP1, tetraciklino indukuojamų, tiamino indukuojamų ir FLDl promotorių;
(v) mažiausiai vienas iš genų, koduojančių minėtus antikūno subvienetus, yra ekspresuojamas kontroliuojant promotoriui, pasirinktam iš grupės, susidedančios iš CUP1, AOX1, ICL1, gliceraldehido-3-fosfato dehidrogenazės (GAP), FLD1, ADH1, alkoholio dehidrogenazės II, GAL4, PHO3, PHO5 ir Pyk promotorių, tetraciklino indukuojamų promotorių, tiamino indukuojamų promotorių, chimerinių, iš jų gautų promotorių, mielių promotorių, žinduolių promotorių, vabzdžių promotorių, augalų promotorių, roplių, varliagyvių promotorių, virusų promotorių, ir paukščių promotorių; ir (arba)
(xi) *Pichia pastoris* ląstelės yra diploidinės, tetraploidinės arba poliploidinės ląstelės.

6. Būdas pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, papildomai apimantis mažiausiai vieną iš toliau nurodytų:
(i) minėto antikūno išgryninimas iš minėtų *Pichia pastoris* ląstelių arba iš kultivavimo terpės;
(ii) minėto antikūno išgryninimas iš minėtų *Pichia pastoris* ląstelių viduląstelinio komponento, citoplazmos, nukleoplazmos arba membranos;
(iii) *Pichia pastoris* ląstelės išskiria minėtą antikūną į auginimo terpę;
(iv) minėto antikūno išgryninimas iš minėtos kultivavimo terpės;
(v) antikūnas apima monospecifinį arba bispecifinį antikūną;
(vi) antikūnas apima žmogaus antikūną arba humanizuotą antikūną;
(vii) antikūnas apima humanizuotą antikūną, kur minėtas humanizuotas antikūnas yra pelės, žiurkės, triušio, ožkos, avies arba karvės kilmės;
(viii) antikūnas apima humanizuotą triušio kilmės antikūną;
(ix) antikūnas apima vienvalentį, dvivalentį arba daugiavalentį antikūną;
(x) antikūnas yra išgrynintas iš minėtos kultūros panaudojant baltymo A ir (arba) baltymo B giminingumą;
(xi) mažiausiai vienas iš genų, užtikrinančių minėto antikūno subvieneto raišką mažiausiai vienoje iš minėtų *Pichia pastoris* ląstelių minėtame rinkinyje, yra optimizuotas ekspresijai minėtoje mielių ląstelėje;

(xii) minėto antikūno grynumas įvertinamas išmatuojant minėtos mielių ląstelės gaminamo antikūno frakciją, kuri yra antikūnų kompleksuose, turinčiuose numatomą tariamą hidrodinaminį spindulį, yra antikūnų kompleksuose, kurių molekulinė masė yra numatoma ir (arba) specifiškai suriša minėto antikūno taikinį;
(xiii) minėto antikūno išeiga yra įvertinama nustatant antikūno kiekį, kurį gamina minėta mielių ląstelė, atmetus visus su produktu susijusius variantus, kurie yra netipiškai glikozilinti, kuris yra antikūnų kompleksuose, kurie yra kitokie nei kompleksai, turintys numatomą tariamą hidrodinaminį spindulį, yra antikūnų kompleksuose, kurie turi numatomą molekulinę masę, ir (arba) specifiškai suriša minėto antikūno taikinį, ir minėtų antikūnų kompleksų molekulinė masė yra pasirinktinai nustatoma neredukuojančiu SDS-PAGE metodu;
(xiv) minėtas būdas papildomai apima minėto antikūno išgryninimą;
(xv) kultūros ląstelės gamina supernatanto antikūnus, kurių titras lygus mažiausiai 100 mg/l, mažiausiai 150 mg/l, mažiausiai 200 mg/l, mažiausiai 250 mg/l, mažiausiai 300 mg/l, tarp 100 ir 300 mg/l, tarp 100 ir 500 mg/l, tarp 100 ir 1000 mg/l, mažiausiai 1000 mg/l, mažiausiai 1250 mg/litre, mažiausiai 1500 mg/litre, mažiausiai 1750 mg/litre, mažiausiai 2000 mg/litre, mažiausiai 10000 mg/litre arba didesnis;
(xvi) vienas arba daugiau minėto antikūno subvienetų yra ekspresuojami nuo daugiau negu vienos geno kopijos;
(xvii) antikūnas yra ekspresuojamas nuo geno, koduojančio minėto antikūno lengvąją grandinę, 1-10 kopijų, ir nuo geno, koduojančio minėto antikūno sunkiąją grandinę, 1-10 kopijų, pasirinktinai integruotų į minėtų ląstelių genomą;
(xviii) genai, užtikrinantys minėto antikūno raišką, yra ekstrachromosominiame elemente, plazmidėje arba dirbtinėje chromosomoje;
(xix) *Pichia pastoris* ląstelės apima daugiau geno kopijų, kurios užtikrina minėto antikūno lengvosios grandinės raišką, nei geno kopijų, kurios užtikrina minėto antikūno sunkiosios grandinės raišką;
(xx) kultūros ląstelės apima daugiau geno kopijų, kurios užtikrina minėto antikūno lengvosios grandinės raišką, nei geno kopijų, kurios užtikrina minėto antikūno sunkiosios grandinės raišką, kur yra atitinkamas geno, koduojančio minėto antikūno sunkiąją grandinę, kopijų skaičius ir minėto antikūno lengvąją grandinę koduojančio geno kopijų skaičius minėtose ląstelėse yra: 2 ir 2, 2 ir 3, 3 ir 3, 3 ir 4, 3 ir 5, 4 ir 3, 4 ir 4, 4 ir 5, 4 ir 6, 5 ir 4, 5 ir 5, 5 ir 6 arba 5 ir 7; ir
(xxi) kultūros ląstelės apima daugiau geno kopijų, kurios užtikrina minėto antikūno lengvosios grandinės raišką, nei geno kopijų, kurios užtikrina minėto antikūno sunkiosios grandinės raišką, ir papildomai, kur atitinkamas geno, koduojančio minėto antikūno sunkiąją grandinę, kopijų skaičius ir minėto antikūno lengvąją grandinę koduojančio geno kopijų skaičius minėtose ląstelėse yra: 2 ir 1, 3 ir 1, 4 ir 1, 5 ir 1, 6 ir 1, 7 ir 1, 8 ir 1, 9 ir 1, 10 ir 1, 1 ir 2, 2 ir 2, 3 ir 2, 4 ir 2, 5 ir 2, 6 ir 2, 7 ir 2, 8 ir 2, 9 ir 2, 10 ir 2, 1 ir 3, 2 ir 3, 3 ir 3, 4 ir 3, 5 ir 3, 6 ir 3, 7 ir 3, 8 ir 3, 9 ir 3, 10 ir 3, 1 ir 4, 2 ir 4, 3 ir 4, 4 ir 4, 5 ir 4, 6 ir 4, 7 ir 4, 8 ir 4, 9 ir 4, 10 ir 4, 1 ir 5, 2 ir 5, 3 ir 5, 4 ir 5, 5 ir 5, 6 ir 5, 7 ir 5, 8 ir 5, 9 ir 5, 10 ir 5, 1 ir 6, 2 ir 6, 3 ir 6, 4 ir 6, 5 ir 6, 6 ir 6, 7 ir 6, 8 ir 6, 9 ir 6, 10 ir 6, 1 ir 7, 2 ir 7, 3 ir 7, 4 ir 7, 5 ir 7, 6 ir 7, 7 ir 7, 8 ir 7, 9 ir 7, 10 ir 7, 1 ir 8, 2 ir 8, 3 ir 8, 4 ir 8, 5 ir 8, 6 ir 8, 7 ir 8, 8 ir 8, 9 ir 8, 10 ir 8, 1 ir 9, 2 ir 9, 3 ir 9, 4 ir 9, 5 ir 9, 6 ir 9, 7 ir 9, 8 ir 9, 9 ir 9, 10 ir 9, 1 ir 10, 2 ir 10, 3 ir 10, 4 ir 10, 5 ir 10, 6 ir 10, 7 ir 10, 8 ir 10, 9 ir 10, 10 ir 10.

7. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur:
(i) pakopos (c) kultūra yra auginama gamybinėje terpėje;
(ii) pakopos (c) kultūra yra auginama gamybinėje terpėje, apimančioje minimalią terpę;
(iii) pakopos (c) kultūra yra auginama gamybinėje terpėje, apimančioje minimalią terpę, kurioje nėra selektyvių agentų;
(iv) pakopos (c) kultūra yra auginama gamybinėje terpėje, apimančioje minimalią terpę, kurioje nėra iš anksto suformuotų aminorūgščių arba kitų sudėtingų biomolekulių;
(v) pakopos (c) kultūra yra auginama gamybinėje terpėje, kuri apima kompleksinę terpę;
(vi) pakopos (c) kultūra yra auginama gamybinėje terpėje, kuri apima kompleksinę terpę, kuri apima vieną arba daugiau iš mielių ekstrakto, sojos peptonų ir kitų augalinių peptonų;
(vii) pakopos (c) kultūra yra auginama iki didelio ląstelių tankio;
(viii) pakopos (c) kultūra yra auginama iki ląstelių tankio, kuris lygus mažiausiai 50 g/l;
(ix) pakopos (c) kultūra yra auginama iki ląstelių tankio, kuris lygus mažiausiai 100 g/l;
(x) pakopos (c) kultūra yra auginama iki ląstelių tankio, kuris lygus mažiausiai 300 g/l;
(xi) pakopos (c) kultūra yra auginama iki ląstelių tankio, kuris lygus mažiausiai 400 g/l;
(xii) pakopos (c) kultūra yra auginama iki ląstelių tankio, kuris lygus mažiausiai 500 g/l;
(xiii) pakopos (c) kultūra yra auginama iki ląstelių tankio, kuris lygus mažiausiai 750 g/l;
(xiv) pakopos (c) *Pichia pastoris* ląstelės yra auginami mažiausiai 20 padvigubėjimų, ir palaiko aukštą minėto antikūno raiškos lygį po minėtų mažiausiai 20 padvigubinimų;
(xv) pakopos (c) *Pichia pastoris* ląstelės yra auginami mažiausiai 50 padvigubėjimų, ir palaiko aukštą minėto antikūno raiškos lygį po minėtų mažiausiai 50 padvigubinimų; arba
(xvi) pakopos (c) *Pichia pastoris* ląstelės yra auginami mažiausiai 100 padvigubėjimų, ir palaiko aukštą minėto antikūno raiškos lygį po minėtų mažiausiai 100 padvigubinimų.

8. Būdas pagal bet kurį vieną iš 1-7 punktų, kur mažiausiai vieną antikūno subvienetą koduoja genas, apimantis sekrecijos signalą, kur, pasirinktinai, sekrecijos signalas apima vieną arba daugiau polipeptidų, pasirinktų iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 414-437 ir bet kokio jų derinio.

9. Būdas pagal bet kurį vieną iš 1-8 punktų, kur komplekse, sudarytame iš keleto subvienetų, nėra visų šešių CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 5-10, nėra visų šešių CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 15-20, nėra visų šešių CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 25-30, nėra visų šešių CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 35-40, nėra visų šešių CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 45-50, nėra visų šešių CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 55-60, nėra visų šešių CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 65-70, nėra visų šešių CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 75-80, nėra visų šešių CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 85-90, nėra visų šešių CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 95-100, nėra visų šešių CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 105-110, nėra visų šešių CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 115-120, nėra visų šešių CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 125-130, nėra visų šešių CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 135-140, nėra visų šešių CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 145-150, nėra visų šešių CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 155-160, nėra visų šešių CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 165-170, nėra visų šešių CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 175-180, nėra visų šešių CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 185-190, nėra visų šešių CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 195-200.

10. Būdas pagal bet kurį vieną iš 1-9 punktų, kur iš keleto subvienetų sudarytas kompleksas, nėra anti-NGF antikūnas.

11. Būdas pagal bet kurį iš 1-8 arba 10 punktų
kur komplekse, sudarytame iš keleto subvienetų, nėra mažiausiai vieno, mažiausiai dviejų, mažiausiai trijų, mažiausiai keturių arba mažiausiai penkių CDR esančių bet kuriame iš šių antikūnų: antikūnas, kurio sudėtyje yra CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 5-10, antikūnas, kurio sudėtyje yra CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 15-20, antikūnas, kurio sudėtyje yra CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 25-30, antikūnas, kurio sudėtyje yra CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 35-40, antikūnas, kurio sudėtyje yra CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 45-50, antikūnas, kurio sudėtyje yra CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 55-60, antikūnas, kurio sudėtyje yra CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 65-70, antikūnas, kurio sudėtyje yra CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 75-80, antikūnas, kurio sudėtyje yra CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 85-90, antikūnas, kurio sudėtyje yra CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 95-100, antikūnas, kurio sudėtyje yra CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 105-110, antikūnas, kurio sudėtyje yra CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 115-120, antikūnas, kurio sudėtyje yra CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 125-130, antikūnas, kurio sudėtyje yra CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 135-140, antikūnas, kurio sudėtyje yra CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 145-150, antikūnas, kurio sudėtyje yra CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 155-160, antikūnas, kurio sudėtyje yra CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 165-170, antikūnas, kurio sudėtyje yra CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 175-180, antikūnas, kurio sudėtyje yra CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 185-190, arba antikūnas, kurio sudėtyje yra CDR, kurių sekos SEQ ID Nr. 195-200, ir pasirinktinai turintis NGF surišimo specifiškumą.

---

(51) Int. Cl. ***C12N 5/10*** (2006.01)
A61K 35/17 (2015.01)
A61P 37/04 (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)

(11) **3444334**

(13) T

(96) 17782533.8

(96) 2017-04-14

(97) 2019-02-20

(97) 2021-08-11

(86) PCT/JP2017/015358

(86) 2017-04-14

(87) WO 2017/179720

(87) 2017-10-19

(30) 2016082410, 2016-04-15, JP

(72) KAWAMOTO, Hiroshi, JP
MAEDA, Takuya, JP
MASUDA, Kyoko, JP

(73) Kyoto University, Kyoto-shi, Kyoto 606-8501, JP

(74) Nelia JANIUŠINA, 40, UAB „Intels“, Naugarduko g. 32/2, LT-03225 Vilnius, LT

(54) Antigenui specifinių CD8 teigiamų T ląstelių indikavimo būdas
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. $CD4^-CD8^+$ T ląstelių indukavimo iš pluripotentinių kamieninių ląstelių būdas, apimantis šias 1, 2 ir 3 pakopas:
1) pluripotentinių kamieninių ląstelių diferencijavimą, siekiant gauti ląstelių kultūrą, kurią sudaro $CD4^-CD8^-$ T ląstelės ir $CD4^+CD8^+$ T ląstelės,
2) $CD4^-CD8^-$ ląstelių ir $CD4^-CD8^+$ ląstelių pašalinimą iš ląstelių kultūros, gautos 1) pakopoje, ir
3) $CD4^+CD8^+$ ląstelių diferencijavimą ląstelių kultūroje, gautoje 2) pakopoje, į $CD4^-CD8^+$ T ląsteles,
arba šias 1 ir 2' pakopas:

1) pluripotentinių kamieninių ląstelių diferencijavimą, siekiant gauti ląstelių kultūrą, kurią sudaro $CD4^-CD8^-$ T ląstelės ir $CD4^+CD8^+$ T ląstelės,
2') $CD4^+CD8^+$ T ląstelių diferencijavimą ląstelių kultūroje, gautoje 1) pakopoje, į $CD4^-CD8^+$ T ląsteles, esant medžiagai, kuri slopina $CD4^-CD8^-$ T ląstelių citotoksinį aktyvumą,
kur $CD4^-CD8^+$ T ląstelių CD8 antigenas yra heterodimeras, sudarytas iš CD8α ir CD8β grandinių.

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad apima šias pakopas:
1) pluripotentinių kamieninių ląstelių diferencijavimą, siekiant gauti ląstelių kultūrą, kurią sudaro $CD4^-CD8^-$ T ląstelės ir $CD4^+CD8^+$ T ląstelės,
2) $CD4^-CD8^-$ ląstelių ir $CD4^-CD8^+$ ląstelių pašalinimą iš ląstelių kultūros, gautos 1) pakopoje, ir
3) $CD4^+CD8^+$ ląstelių diferencijavimą ląstelių kultūroje, gautoje 2) pakopoje, į $CD4^-CD8^+$ T ląsteles.

3. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad $CD4^-CD8^+$ ląstelės su CD8 antigenu, kuris yra CD8α grandinės homodimeras, yra pašalinamos iš ląstelių kultūros 2) pakopoje.

4. Būdas pagal 2 arba 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 2) pakopoje gauta ląstelių kultūra iš esmės neturi $CD4^-CD8$ T ląstelių.

5. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad apima šias pakopas:
1) pluripotentinių kamieninių ląstelių diferencijavimą, siekiant gauti ląstelių kultūrą, kurią sudaro $CD4^-CD8^-$T ląstelės ir $CD4^+CD8^+$T ląstelės,
2') $CD4^+CD8^+$ T ląstelių diferencijavimą ląstelių kultūroje, gautoje 1) pakopoje, į $CD4^-CD8^+$ T ląsteles, esant medžiagai, kuri slopina $CD4^-CD8^-$T ląstelių citotoksinį aktyvumą.

6. Būdas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad medžiaga, slopinanti $CD4^-CD8^-$T ląstelių citotoksinį aktyvumą, yra parinkta iš grupės, susidedančios iš perforino inhibitorių, granzimo inhibitorių, Fas-kelio inhibitorių, kaspazės inhibitorių ir natūralių žudikų aktyvinimo receptorių slopinančio antikūno.

7. Būdas pagal bet kurį iš 1-6 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pluripotentinės kamieninės ląstelės yra iPS ląstelės.

8. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pluripotentinės kamieninės ląstelės yra iPS ląstelės, homozigotinės HLA haplotipui.

9. Būdas pagal bet kurį iš 1-8 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pluripotentinės kamieninės ląstelės turi pertvarkytus genus, koduojančius T ląstelių receptorių arba chimerinį antigeno receptorių, specifinį norimam antigenui, ir indukuotas CD4-CD8+ T ląsteles, turinčias antigenui specifinį citotoksinį aktyvumą.

10. Būdas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pluripotentinės kamieninės ląstelės yra T-iPS ląstelės, indukuotos iš žmogaus T ląstelių, turinčių pertvarkytus genus, koduojančius norimam antigenui specifinį T ląstelių receptorių.

11. Būdas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pluripotentinės kamieninės ląstelės yra TCR-iPS ląstelės, gautos į žmogaus T ląsteles įvedant pertvarkytus genus, koduojančius norimam antigenui specifinį T ląstelių receptorių.

12. Būdas pagal bet kurį iš 9-11 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad $CD4^+CD8^+$ ląstelių diferencijavimo į $CD4^-CD8^+$ T ląsteles pakopa yra atliekama tiesiogiai aktyvuojant bet kurį iš aktyvavimo būdų, atsirandančių stimuliuojant T ląstelių receptorių, pvz., stimuliuojant ląsteles anti-CD3 antikūnu, stimuliuojant ląsteles norimu antigenu, pvz., stimuliuojant ląsteles antigeną pateikiančiomis ląstelėmis, kurios pateikia norimą antigeną, arba stimuliuojant ląsteles tiksliniu chimerinio antigeno receptoriaus antigenu.

13. $CD4^-CD8^+$ T ląstelių, turinčių citotoksinį aktyvumą, specifinį norimam antigenui, nustatymo iš pluripotentinių kamieninių ląstelių būdas, kurį sudaro šios pakopos:
- CD4-CD8+ T ląstelių indukavimas iš pluripotentinių kamieninių ląstelių pagal bet kurį iš 1-8 punktų būdų, ir
- T ląstelių receptoriaus arba chimerinio antigeno receptoriaus, specifinio norimam antigenui, įvedimas į indukuotas $CD4^-CD8^+$ T ląsteles.

14. Būdas pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad papildomai apima gautų $CD4^-CD8^+$ T ląstelių, turinčių citotoksinį aktyvumą, specifinį norimam antigenui, proliferacijos pakopą.

15. Būdas pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gautų CD4-CD8+ T ląstelių proliferacijos pakopa yra atliekama tiesiogiai aktyvuojant bet kurią aktyvavimo būdo dalį, kuri atsiranda stimuliuojant T ląstelių receptorių, pavyzdžiui:
- stimuliuojant ląsteles anti-CD3 antikūnu,

- stimuliuojant ląsteles norimu antigenu, pvz., stimuliuojant ląsteles antigeną pateikiančiomis ląstelėmis, kurios pateikia norimą antigeną, arba
- stimuliuojant ląsteles tiksliniu chimerinio antigeno receptoriaus antigenu.

---

(51) Int. Cl. ***C12N 9/12*** (2006.01)
C12N 15/52 (2006.01)
C12N 15/62 (2006.01)
C12N 15/90 (2006.01)

(11) **3359671**

(13) T

(96) 16854354.4

(96) 2016-10-06

(97) 2018-08-15

(97) 2021-08-18

(86) PCT/US2016/055824

(86) 2016-10-06

(87) WO 2017/062668

(87) 2017-04-13

(30) 201562239109 P, 2015-10-08, US
201662325872 P, 2016-04-21, US
201662373422 P, 2016-08-11, US

(72) MINSHULL, Jeremy, US
WELCH, Mark, US
GOVINDRAJAN, Sridhar, US
LEE, Maggie, US
CAVES, Kate, US
NESS, Jon, US

(73) DNA TWOPOINTO INC., Newark, CA 94560, US

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

(54) DNR vektoriai, transpozonai ir transpozazės, skirti eukariotinio genomo modifikacijai
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Transpozazė turinti mažiausiai 90 % sekos identiškumą su SEQ ID Nr. 407 arba 415, kur transpozazė neturi natūraliai pasitaikančios sekos, apimanti mažiausiai vieną aminorūgščių pakaitalą, palyginti su SEQ ID Nr. 407, kaip parodyta 4 lentelėje, stulpelyje G arba H arba 11 lentelės stulpelyje H.

2. Transpozazė pagal 1 punktą, turinti pakaitalų derinį, palyginti su SEQ ID Nr. 407, parodyta 4 lentelėje G ir H stulpeliuose, ir didesnį aktyvumą, palyginti su SEQ ID Nr. 407.

3. Transpozazė pagal 1 punktą, turinti didesnį aktyvumą, palyginti su SEQ ID Nr. 407, pvz., didesnį 1,5, 2, 5, 10, 20, 50 arba 100 kartų.

4. Transpozazė pagal 1 punktą, kuri, kai sulieta su heterologine branduolinės lokalizacijos seka, gali (i) pašalinti transposoną iš SEQ ID Nr. 47 arba (ii) perkelti transpozoną iš sekos SEQ ID Nr. 47, pašalindama transpozoną ir integruodama jį į tikslinės ląstelės genominį DNR.

5. Transpozazė pagal 1 punktą, apimanti mažiausiai vieną aminorūgščių pakaitalą, palyginti su SEQ ID Nr. 407, kaip parodyta 11 lentelėje, H stulpelyje.

6. Transpozazė pagal 1 punktą, apimanti daugiau nei vieną aminorūgščių pakaitalą, palyginti su SEQ ID Nr. 407, kaip parodyta 11 lentelės H stulpelyje.

7. Transpozazė pagal 1 punktą, apimanti bent vieną aminorūgščių pakaitalą vienoje iš šių pozicijų (sunumeruota pagal SEQ ID Nr. 407): 92, 93, 96, 97, 165, 178, 189, 196, 200, 201, 211, 215, 235, 238, 246, 253, 258, 261, 263, 271, 303, 321, 324, 330, 373, 389, 399, 402, 403, 404, 448, 473, 484, 507, 523, 527, 528, 543, 549, 550, 557, 601, 605, 607, 609 arba 610.

8. Transpozazė pagal 1 punktą, apimanti bent vieną iš šių amino rūgščių pakaitalų, palyginti su SEQ ID Nr. 407: Q92A, V93L, V93M, P96G, F97H, F97C, H165E, H165W, E178S, E178H, C189P, A196G, L200I, A201Q, L211A, W215Y, G219S, Q235Y, Q235G, Q238L, K246I, K253V, M258V, F261L, S263K, C271S, N303R, F321W, F321D, V324K, V324H, A330V, L373C, L373V, V389L, S399N, R402K, T403L, D404Q, D404S, D404M, N441R, G448W, E449A, V469T, C473Q, R484K, T507C, G523A, I527M, Y528K, Y543I, E549A, K550M, P557S, E601V, E605H, E605W, D607H, S609H arba L610I.

9. Transpozazė pagal 1 punktą, kur transposazė apima seką, parinktą iš vienos iš SEQ ID Nr. 409-697.

10. Transpozazė pagal 1 punktą, dar apimanti heterologinę branduolio lokalizacijos seką.

11. Polinukleotidas, koduojantis transpozazę pagal bet kurį ankstesnį punktą.

12. Polinukleotidas pagal 11 punktą, kur polinukleotidas yra mRNR molekulė.

13. Polinukleotidas pagal 11 punktą, kur polinukleotidas apima promotorių, operatyviai sujungtą su polinukleotido segmentu, koduojančiu transposazę.

14. Transgeninės ląstelės sukūrimo būdas, apimantis (i) įvedimą į eukariotinę ląstelę (a) transposazės pagal 1 punktą, kur transposazė yra i) tiekiama kaip baltymas, kuris yra įvedamas į ląstelę, arba ii) tiekiama kaip polinukleotidas, pasirinktinai mRNR, koduojanti transposazė, kuri yra įvedama į ląstelę ir ekspresuoja transposazę, ir (b) polinukleotidas, apimantis transpozoną, apimantį piggyBac tipo transpozono galus, besiribojančius su heterologiniu polinukleotidu, kur vienas transpozono galas turi ne mažiau kaip 16 gretimos bazės iš SEQ ID Nr. 25 ir kitas transposono galas apima mažiausiai 16 gretimų bazių iš SEQ ID Nr. 31 ir (ii) ląstelės, kurioje transposonas yra įtrauktas į eukariotinės ląstelės genomą, identifikavimą; kur šis metodas neapima jokių žmonių lytinių ląstelių genetinės tapatybės keitimo.

15. Transpozazė pagal 1 punktą, skirta naudoti genų terapijoje, kur bet kurio žmogaus lytinių ląstelių genetinė tapatybė nėra modifikuota.

---

(51) Int. Cl. ***C12N 9/22*** (2006.01)
C12N 15/85 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)
C12N 15/11 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
C12N 15/90 (2006.01)

(11) **3019619**

(13) T

(96) 14823392.7

(96) 2014-07-11

(97) 2016-05-18

(97) 2021-08-25

(86) PCT/US2014/046434

(86) 2014-07-11

(87) WO 2015/006747

(87) 2015-01-15

(30) 201361844890 P, 2013-07-11, US
201361886545 P, 2013-10-03, US

(72) HOGE, Stephen, G., US
HUANG, Eric, Yi-chun, US
CHAKRABORTY, Tirtha, US

(73) ModernaTX, Inc., Cambridge, MA 02139, US

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

(54) Sintetinius polinukleotidus apimančios kompozicijos, koduojančios susijusius su CRISPR baltymus ir sintetines SGRNAS, ir jų naudojimo būdai
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.

(57) 1. Sintetinis polinukleotidas, kuriame uridinas yra 100 % pakeistas 1-metil-pseudouridinu, kur sintetinis polinukleotidas apima pirmąjį susietų nukleozidų regioną, kur minėtas pirmasis regionas, koduoja susijusį su CRISPR baltymą, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš susijusių su CRISPR baltymų, turinčių bet kurią vieną iš 61, 7, 8, 9, 62, 63, 64 arba 65 aminorūgščių sekų arba koduojamų bet kurios iš nukleorūgščių sekų SEQ ID Nr. 1–6 arba 110–112.

2. Sintetinis polinukleotidas pagal 1 punktą, kur sintetinis polinukleotidas apima mažiausiai dvi modifikacijas, geriausia, kai:
a) mažiausiai dvi modifikacijos yra viename ar daugiau nukleozidų ir/arba atraminėje jungtyje tarp nukleozidų arba
b) mažiausiai dvi modifikacijos yra nukleozido ir atraminėje jungtyje, arba
c) bent viena modifikacija yra atraminėje jungtyje, arba
d) viena ar daugiau atraminių jungčių yra modifikuojamos pakeičiant vieną ar daugiau deguonies atomų, arba

e) bent viena modifikacija apima bent vienos atraminės jungties pakeitimą fosforotioato jungtimi, arba
f) bent viena modifikacija yra viename ar daugiau nukleozidų, arba
g) viena ar daugiau modifikacijų yra vieno ar daugiau nukleozidų cukruje, arba
h) bent viena modifikacija yra vienoje ar daugiau nukleobazių, parinktų iš grupės, susidedančios iš citozino, guanino, adenino, timino ir uracilo.

3. Kompozicija, apimanti sintetinį polinukleotidą pagal bet kurį iš 1 arba 2 punktų, geriau:
a) papildomai apimanti farmaciškai priimtiną pagalbinę medžiagą, dar geriau, jei ji papildomai apima farmaciškai priimtiną pagalbinę medžiagą, parinktą iš grupės, susidedančios iš tirpiklio, vandeninio tirpiklio, nevandeninio tirpiklio, dispersinių terpių, skiediklio, dispersijos, suspensijos pagalbinės medžiagos, paviršinio aktyvumo medžiagos, izotoninės medžiagos, tirštiklio arba emulsiklio, konservanto, lipido, lipidoidų liposomos, lipidų nanodalelės, branduolio apvalkalo nanodalelių, polimero, lipoplekso, peptido, baltymo, ląstelės, hialuronidazės ir jų mišinių,
b) papildomai apimanti lipidą, parinktą iš DLin-DMA, DLin-K-DMA, DLin-KC2-DMA, 98N12-5, C12-200, DLin-MC3-DMA, reLNP, PLGA, PEG, PEG-DMA ir PEGiliuotų lipidų ir jų mišinių, arba
c) papildomai apimanti lipidų nanodalelę.

4. *In vitro* būdas, skirtas gaminti su CRISPR susijusį baltymą, apimantį ląstelės arba audinio kontaktą su sintetiniu polinukleotidu pagal 1 punktą arba kompoziciją pagal 3 punktą.

5. Sintetinis polinukleotidas pagal 1 punktą arba kompozicija pagal 3 punktą, skirti naudoti terapiniam būdui, kurio metu gaunamas su CRISPR susijęs baltymas, kur minėtas būdas apima sintetinio polinukleotido arba kompozicijos skyrimą organizmui, geriausia, kai sintetinis polinukleotidas yra:
a) skiriamas bendra 1 pg–1 mg paros doze,
b) skiriamas viena doze,
c) skiriamas daugiau nei viena doze,
d) skiriamas prieš gimdymą, naujagimiams ir po gimdymo,
e) vartojamas per burną, injekciniu būdu, į akis arba intranazaliai, arba
f) švirkščiamas injekcijomis, o minėta injekcija parenkama iš grupės, susidedančios iš intraveninių, intraarterinių, intraperotoninių, intraderminių, poodinių ir į raumenis leidžiamų medžiagų.

6. Sintetinis polinukleotidas pagal 1 punktą, skirtas naudoti terapiniam būdui, skirtam moduliuoti dominančio geno transkripciją ląstelėje, apimančiam ląstelės kontaktavimą su sintetiniu polinukleotidu pagal 1 punktą ir sintetine sgRNR tokiomis sąlygomis, kurių pakanka norint moduliuoti dominančio geno transkripciją, kur pirmoji sintetinio polinukleotido sritis papildomai apima efektoriaus domeną koduojančią polinukleotidų seką ir sgRNR pirmosios srities seką, papildančią dominantį geną,
kai sintetinė sgRNR yra sintetinė sgRNR, skirta nukreipti į dominantį geną, o minėtoje sintetinėje sgRNR uridinas yra 100 % pakeistas 1-metil-pseudouridinu, sgRNR apima:
a) 20–25 susietų nukleozidų pirmąją sritį, papildančią bet kurią dominančio geno 5' UTR grandinę, geriausia, kai pirmoji sritis apima tikslinę seką, kaip nurodyta SEQ ID Nr. 91, 92, 93 arba 94, ir
b) antroji šoninė sritis, esanti minėtos pirmosios srities 3’ gale, apima vadovaujančią RNR pastolių seką, kaip nustatyta SEQ ID Nr. 90,
geriau, kai:
i) sintetinis polinukleotidas ir sintetinė sgRNR nėra vienas polinukleotidas,
ii) sintetinis polinukleotidas yra sintetinis polinukleotidas pagal bet kurį iš1 arba 2 punktų,
iii) dominantis genas, parinktas iš grupės, susidedančios iš VEGF, TPO ir LDHC,
iv) sintetinis polinukleotidas pagal 1 punktą apima ląstelei būdingą miR seką, arba
v) dominantis genas yra VEGF, o ląstelė yra U-97MG ląstelė, HEK293 ląstelė, pirminis žmogaus hepatocitas arba HepG2 ląstelė, medodą sudaro sąlytis su vienu iš sintetinių polinukleotidų pagal 1 arba 2 punktą ir viena iš sgRNR, tokiomis sąlygomis, kurių pakanka VEGF geno transkripcijai moduliuoti.

7. Sintetinis polinukleotidas pagal 1 punktą, skirtas naudoti terapiniam būdui, skirtam moduliuoti dominančio geno transkripciją subjekte, apimančiam pirmos sintetinio polinukleotido pagal 1 punktą dozės ir antros sintetinės sgRNR dozės skyrimą subjektui tokiomis sąlygomis, kurių pakanka norint moduliuoti dominančio geno transkripciją, o pirmoji sintetinio polinukleotido sritis papildomai apima efektoriaus domeną koduojančią polinukleotidų seką ir sgRNR pirmosios srities seką, papildančią dominantį geną,
kai sintetinė sgRNR yra sintetinė sgRNR, skirta nukreipti į dominantį geną, o minėtoje sintetinėje sgRNR uridinas yra 100 % pakeistas 1-metil-pseudouridinu, sgRNR apima:
a) 20–25 susietų nukleozidų pirmąją sritį, papildančią bet kurią dominančio geno 5' UTR grandinę, geriausia, kai pirmoji sritis apima tikslinę seką, kaip nurodyta SEQ ID Nr. 91, 92, 93 arba 94, ir
b) antroji šoninė sritis, esanti minėtos pirmosios srities 3’ gale, apima vadovaujančią RNR pastolių seką, kaip nustatyta SEQ ID Nr. 90,
geriau, kai:
i) sintetinis polinukleotidas yra sintetinis polinukleotidas pagal 2 punktą,
ii) subjektas yra žmogus,
iii) sintetinis polinukleotidas ir (arba) sintetinė sgRNR yra sudaryti lipidų nanodalelių derinyje,

iv) sintetinis polinukleotidas yra suformuotas lipidų nanodalelių derinyje, o sgRNR nėra suformuota lipidų nanodalelių derinyje,
v) dominantis genas, parinktas iš grupės, susidedančios iš VEGF, TPO ir LDHC,
vi) sintetinis polinukleotidas pagal 1 punktą apima ląstelei būdingą miR seką, arba
vii) dominantis genas yra TPO, o subjektas – pelė, taikant metodą pelėms skiriama 0,0005/mg/kg–0,5 mg/kg sintetinio polinukleotido, apimančio SEQ ID Nr. 51, ir 0,0005/mg/kg–0,5 mg/kg sgRNR, apimančios pirmąją sritį, apimančią seką, papildančią vieną TPO geno 5' UTR grandinę.

8. Sintetinis polinukleotidas, skirtas panaudoti pagal 7 punktą, kur:
a) pirmoji dozė yra nuo 0,0005/mg/kg iki 0,5 mg/kg sintetinio polinukleotido ir (arba)
b) antroji dozė yra 0,0005/mg/kg–0,5 mg/kg sgRNR, ir (arba)
c) sintetinis polinukleotidas ir sgRNR yra skiriami kartu arba atskirai, ir (arba)
d) sintetinis polinukleotidas ir (arba) sgRNR skiriami viena arba keliomis dozėmis, ir (arba)
e) sintetinis polinukleotidas ir (arba) sgRNR skiriami vieną kartą per dieną arba daugiau nei vieną kartą per dieną, ir (arba)
f) sintetinis polinukleotidas ir (arba) sgRNR skiriami prieš gimdymą, naujagimiui, po gimdymo, per burną, į akis, į nosį ir (arba) švirkščiant į veną, į arteriją, intraperitonealiai, į odą, po oda arba į raumenis.

9. Sintetinis polinukleotidas pagal 1 punktą, skirtas naudoti subjekto ligos gydymo būdui, apimančiam skyrimą subjektui pirmos sintetinio polinukleotido pagal 1 punktą dozės ir antros sintetinės sgRNR dozės, tokiomis sąlygomis, kurių pakanka norint moduliuoti dominančio geno transkripciją, kur pirmoji sintetinio polinukleotido sritis papildomai apima efektoriaus domeną koduojančią polinukleotidų seką ir sgRNR pirmosios srities seką, papildančią vieną dominančio geno 5' UTR grandinę, kai geno išraiška yra susijusi su liga,
kur sintetinė sgRNR yra sintetinė sgRNR, skirta nukreipti į dominantį geną, o minėtoje sintetinėje sgRNR uridinas yra 100 % pakeistas 1-metil-pseudouridinu, sgRNR apima:
a) 20–25 susietų nukleozidų pirmąją sritį, papildančią bet kurią dominančio geno 5' UTR grandinę, geriausia, kai pirmoji sritis apima tikslinę seką, kaip nurodyta SEQ ID Nr. 91, 92, 93 arba 94 ir
b) antroji šoninė sritis, esanti minėtos pirmosios srities 3’ gale, apima vadovaujančią RNR pastolių seką, kaip nustatyta SEQ ID Nr. 90,
geriau, kai:
i) liga yra vėžys ir genas yra apoptozės arba senėjimo genas,
ii) sintetinis polinukleotidas yra sintetinis polinukleotidas pagal 2 punktą,
iii) subjektas yra žmogus,
iv) sintetinis polinukleotidas ir (arba) sintetinė sgRNR yra sudaryta lipidų nanodalelių derinyje,
v) sintetinis polinukleotidas yra suformuotas lipidų nanodalelių derinyje, o sgRNR nėra suformuota lipidų nanodalelių derinyje,
vi) dominantis genas, parinktas iš grupės, susidedančios iš VEGF, TPO ir LDHC arba
vii) sintetinis polinukleotidas pagal 1 punktą apima miR seką.

10. Skirtas naudoti sintetinis polinukleotidas arba sintetinė sgRNR pagal 9 punktą, kur:
a) pirmoji dozė yra nuo 0,0005/mg/kg iki 0,5 mg/kg sintetinio polinukleotido ir (arba)
b) antroji dozė yra 0,0005/mg/kg–0,5 mg/kg sgRNR, ir (arba)
c) sintetinis polinukleotidas ir sgRNR yra skiriami kartu arba atskirai, ir (arba)
d) sintetinis polinukleotidas ir (arba) sgRNR skiriami viena arba keliomis dozėmis, ir (arba)
e) sintetinis polinukleotidas ir (arba) sgRNR skiriami vieną kartą per dieną arba daugiau nei vieną kartą per dieną, ir (arba)
f) sintetinis polinukleotidas ir (arba) sgRNR skiriami prieš gimdymą, naujagimiui, po gimdymo, per burną, į akis, į nosį ir (arba) švirkščiant į veną, į arteriją, intraperitonealiai, į odą, po oda arba į raumenis.

11. Sintetinis polinukleotidas pagal 1 punktą, kur pirmoji sritis:
i) koduoja SEQ ID Nr. 61,
ii) toliau koduoja efektoriaus domeną,
iii) toliau koduoja efektoriaus domeną, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš KRAB, VP64, p65AD ir Mxi,
iv) toliau koduoja KRAB arba VP64, kaip nurodyta lentelėje 6, arba
v) toliau koduoja efektoriaus domeną ir apima nukleotidų seką, parinktą iš grupės, susidedančios iš 6 lentelėje nurodytų efektorinių domenų.

12. Sintetinis polinukleotidas pagal 1 punktą, kur sintetinį polinukleotidą sudaro pirmoji šoninė sritis, esanti minėtos pirmosios srities 5 ’gale, apimanti susietų nukleozidų seką, parinktą iš grupės, susidedančios iš 5’ neišverstos srities (UTR) sekų SEQ ID Nr. 71, 72 ir 15–18; kai pasirinktinai pirmoji šoninė sritis apima SEQ ID Nr. 71.

13. Sintetinis polinukleotidas pagal 1 punktą, kur sintetinį polinukleotidą sudaro antroji šoninė sritis, esanti minėtos pirmosios srities 3’ gale, apimanti susietų nukleozidų seką, parinktą iš grupės, susidedančios iš 3’ neišverstos srities (UTR) sekų SEQ ID Nr. 81, 82 ir 19–35; kai pasirinktinai antroji šoninė sritis:

i) apima SEQ ID Nr. 81,
ii) apima SEQ ID Nr. 82,
iii) dar apima susietų nukleozidų 3' uodegos seką,
iv) dar apima poli-A uodegą,
v) dar apima 80–140 nukleotidų ilgio poli-A uodegą arba
vi) dar apima 100 nukleotidų poli-A uodegą.

14. Sintetinis polinukleotidas pagal 1 punktą, kur sintetinis polinukleotidas:
i) yra modifikuotas RNR polinukleotidas,
ii) iš sekos, pasirinktos iš SEQ ID Nr. 51–56,
iii) taip pat apima bent vieną 5' kepurės struktūrą,
iv) apima bent vieną 5'-metilcitidiną,
v) yra iš esmės išgrynintas arba
vi) pagaminamas naudojant *in vitro* transkripcijos metodą arba cheminės sintezės metodą.

---

(51) Int. Cl. ***C12N 15/10*** (2006.01)
C12Q 1/68 (2018.01)
C40B 40/06 (2006.01)
C40B 50/06 (2006.01)

(11) **3018206**

(13) T

(96) 15188924.3

(96) 2006-12-01

(97) 2016-05-11

(97) 2021-08-11

(30) 200501704, 2005-12-01, DK
741490 P, 2005-12-02, US

(72) FRANCH, Thomas, DK
LUNDORF, Mikkel Dybro, DK
JAKOBSEN, Søren Nyboe, DK
OLSEN, Eva Kampmann, DK
ANDERSEN, Anne Lee, DK
HOLTMANN, Anette, DK
HANSEN, Anders Holm, DK
SØRENSEN, Anders Malling, DK
GOLDBECH, Anne, DK
DE LEON, Dean, US
KALDOR, Ditte Kievsmose, DK
SLØK, Frank Abildgaard, DK
HUSEMOEN, Gitte Nystrup, DK
DOLBERG, Johannes, DK
JENSEN, Kim Birkebæk, DK
PETERSEN, Lene, DK
NØRREGAARD-MADSEN, Mads, DK
GODSKESEN, Michael Anders, DK
GLAD, Sanne Schrøder, DK
NEVE, Søren, DK
THISTED, Thomas, DK
SAMS, Christian Klarner, DK
FELDING, Jakob, DK
KRONBERG, Tine Titilola Akinleminu, DK
FRESKGÅRD, Per-Ola, CH
GOLIAEV, Alex Haahr, DK
PEDERSEN, Henrik, DK

(73) Nuevolution A/S, 2100 Copenhagen, DK

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

(54) Fermentiniai kodavimo būdai, skirti didelių bibliotekų efektyviai sintezei
Apibrėžties punktai: 30, brėžiniai: 0.

(57) 1. Skaidymo ir sumaišymo būdas mažų molekulių bibliotekos sintezei,
kur susidarantys bifunkciniai kompleksai yra paskirstomi atskirose sekcijose ir kiekvienoje sekcijoje yra veikiami skirtingu reagentu,
kur minėtas skirtingas reagentas reaguoja su susidarančio bifunkcinio komplekso cheminės reakcijos vietos bent viena reaktyviąja grupe,

kur viengrandžių nukleorūgščių žymos (uodegos), identifikuojančios reagentus, yra iš anksto paruoštos ir cheminiu arba fermentiniu ligavimu sujungtos į galutinį viengrandį identifikatoriaus oligonukleotidą, ir
kur viengrandis identifikatoriaus oligonukleotidas yra bent iš dalies hibridizuotas su viengrandės nukleorūgšties priešingomis žymomis, kur nukleorūgšties priešingos žymos nėra kovalentiškai sujungtos viena su kita.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur priešingos žymos galinėje padėtyje esanti nukleorūgštis neturi 5'-P arba 3'-OH reaktyviosios grupės.

3. Būdas pagal bet kurį iš 1 ir 2 punktų, kur eksponuojamo oligonukleotido, apimančio 3'-OH arba 5'-fosfato grupę, praimingo vieta yra sujungta su žyma fermentu, pasižyminčiu ligazės aktyvumu.

4. Būdas pagal 3 punktą, kur eksponuojamas oligonukleotidas ir (arba) žymos apima nukleotidus, pasirinktus iš grupės, kurią sudaro DNR, RNR, PNR, LNA ir morfolino (oligomero) sekos, įskaitant bet kurį jų analogą arba darinį, ir priešingos žymos apima nukleotidus, pasirinktus iš grupės, kurią sudaro DNR, RNR, PNR, LNA ir morfolino (oligomero) sekos, įskaitant bet kurį jų analogą arba darinį.

5. Būdas pagal 4 punktą, kur žyma yra atskirta nuo gretimos žymos jungiančiąja seka, turinčia nuo 1 iki 20 nukleotidų, kur jungiančioji seka:
a) yra substratas fermentui, arba
b) apima informaciją, kuri leidžia nustatyti žymos, su kuria jungiančioji seka yra susijusi, padėtį, arba
c) reguliuoja hibridizacijos tarp žymų ir priešingų žymų temperatūrą iki norimo lygio,
kur jungiančiosios sekos nukleotidai yra pasirinkti iš grupės, kurią sudaro nukleotidai, turintys ribozės fragmento 2'-O-metilo pakaitų, peptido nukleorūgštys (PNR) ir nukleotidai, pasižymintys ribozės fragmento 2'-4' O-metileno ciklizacija (LNA).

6. Būdas pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur žymos fermentinį ligavimą vykdo viengrandėje arba dvigrandėje ligavimo būsenoje, priklausomai nuo naudojamo ligazės fermento.

7. Būdas pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur žymos fermentinį ligavimą vykdo dvigrandėje ligavimo būsenoje.

8. Būdas pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur žymos prijungimas prie praimingo vietos arba prie žymos, ankstesniame sintezės cikle reagavusios su praimingo vieta ar kita žyma, apima fermentinio ilginimo reakciją.

9. Būdas pagal 8 punktą, kur ilginimo reakciją vykdo su polimeraze arba su polimeraze derinyje su ligaze.

10. Būdas pagal bet kurį iš 8 ir 9 punktų, kur ilginimo reakciją vykdo, naudojant žymą, hibridizuotą su priešingos žymos oligonukleotidu, kaip prailginimo reakcijos matricą.

11. Būdas pagal bet kurį iš 8-10 punktų, kur tarpas kitu atveju dvigrandžio identifikatoriaus oligonukleotide užpildomas polimeraze, ir ilginimo produkto žymos dalis liguojama ligaze.

12. Būdas pagal 1 punktą, kur cheminės reakcijos vietos apima karkasą, turintį vieną ar daugiau prijungtų reaktyvių grupių.

13. Būdas pagal 12 punktą, kur karkasas yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro chinazolinas, triciklinis chinazolinas, purinas, pirimidinas, fenilamino-pirimidinas, ftalazinas, benzilideno malononitrilas, aminorūgštis, tretinis aminas, peptidas, laktamas, sultamas, laktonas, pirolas, pirolidinas, pirolinonas, oksazolas, izoksazolas, oksazolinas, izoksazolinas, oksazolinonas, izoksazolinonas, tiazolas, tiozolidinonas, hidantoinas, pirazolas, pirazolinas, pirazolonas, imidazolas, imidazolidinas, imidazolonas, triazolas, tiadiazolas, oksadiazolas, benzofuranas, izobenzofuranas, dihidrobenzofuranas, dihidroizobenzofuranas, indolas, indolinas, benzoksazolas, oksindolas, indolizinas, benzimidazolas, benzimidazolonas, piridinas, piperidinas, piperidinonas, pirimidinonas, piperazinas, piperazinonas, diketopiperazinas, metatiazanonas, morfolinas, tiomorfolinas, fenolis, dihidropiranas, chinolinas, izochinolinas, chinolinonas, izochinolinonas, chinolonas, chinazolinonas, chinoksalinonas, benzopiperazinonas, chinazolindionas, benzazepinas ir azepinas.

14. Būdas pagal 13 punktą, kur karkaso reaktyviosios grupės yra pasirinktos iš grupės, kurią sudaro hidroksilo, karboksilo, amino, tiolio, aldehido, halogeno, nitro, ciano, amido, karbamido, karbonato, karbamato, izocianato, sulfono, sulfonato, sulfonamido, sulfoksido, aminorūgšties, arilo, cikloalkilo, heterociklilo ir heteroarilo radikalai.

15. Būdas pagal bet kurį iš 13 ir 14 punktų, kur reakcijos chemija yra pasirinkta iš grupės, kurią sudaro aminų acilinimas, redukcinis alkilinimas, aromatinė redukcija, aromatinis acilinimas, aromatinė ciklizacija, aril-arilo kopuliavimas, [3+2] ciklų jungimasis, Mitsunobu reakcija, nukleofilinis aromatinis pakeitimas, sulfonilinimas, aromatinių halogenidų išstūmimas, Michaelio prisijungimo reakcija, Vitigo (Wittig) reakcija, Knoevenagelio kondensacija, redukcinis aminimas, Heko (Heck) reakcija, Stilio (Stille) reakcija, Suzuki reakcija, aldolinė

kondensacija, Klaizeno (Claisen) kondensacija, aminorūgščių kopuliavimas, amidinės jungties susidarymas, acetalio susidarymas, Dielso-Alderio (Diels-Alder) reakcija, [2+2] ciklų jungimasis (cikloadicija), enamino susidarymas, esterinimas, Friedelio-Kraftso (Friedel-Crafts) reakcija, glikozilinimas, Grinjaro (Grignard) reakcija, Hornerio-Emonso (Horner-Emmons) reakcija, hidrolizė, imino susidarymas, metatezės reakcija, nukleofilinis pakeitimas, oksidacija, Pikte-Špenglerio (Pictet-Spengler) reakcija, Sonogashira reakcija, tiazolidino susidarymas, tiokarbamido susidarymas ir karbamido susidarymas.

16. Būdas pagal 1 punktą, kur mažos molekulės apima žiedų sistemą, pasirinktą iš vieno žiedo sistemos ir kondensuotų žiedų sistemos, kur žiedo sistemoje nebūtinai esama vieno ar daugiau heteroatomų.

17. Būdas pagal 16 punktą, kur vieno žiedo sistema yra pasirinkta iš grupės, kurią sudaro cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo ir heteroarilo žiedas, turintis nuo trijų iki aštuonių žiedo atomų.

18. Būdas pagal 16 punktą, kur kondensuotų žiedų sistema yra kondensuotas arilo arba ciklilo žiedas, nepriklausomai pasirinktas iš grupės, kurią sudaro arilas, heteroarilas, cikloalkilas, heterocikloalkilas, cikloalkenilas ir heterocikloalkenilas, kur kiekvienas žiedas nepriklausomai gali turėti pakaitų arba neturėti pakaitų, ir turėti nuo keturių iki keturiolikos žiedo atomų.

19. Būdas pagal 16 punktą, kur vienas arba daugiau heteroatomų, kai jų esama, yra pasirinkti iš grupės, kurią sudaro N, O, S ir P ir apima bet kurią oksiduotą azoto, sieros ir fosforo formą, o taip pat bazinio azoto ketvirtinę formą.

20. Būdas pagal 16 punktą, kur mažos molekulės žiedo sistema yra pasirinkta iš grupės, kurią sudaro nebūtinai kondensuotas arilas, nebūtinai kondensuotas heteroarilas, kondensuotas cikloalkilas, nebūtinai kondensuotas heterocikloalkilas ir nebūtinai kondensuotas heterocikloalkenilas,
kur arilas reiškia aromatinį žiedą, turintį šešis žiedo anglies atomus,
kur kondensuotas arilas reiškia kondensuotus du ar tris aromatinius žiedus, kurių kiekvienas turi nuo šešių iki keturiolikos žiedo anglies atomus,
kur heteroarilas reiškia aromatinį žiedą, apimantį anglies atomus ir vieną arba daugiau heteroatomų,
kur kondensuotas heteroarilas reiškia du arba tris kondensuotus heteroarilo žiedus, kur mažiausiai vienas iš žiedų yra heteroarilas, kiekvienam žiedui turint nuo penkių iki keturiolikos žiedo atomus,
kur kondensuotas cikloalkilas reiškia kondensuotą sistemą iš dviejų arba trijų cikloalkilo žiedų, kurių kiekvienas turi nuo keturių iki keturiolikos anglies atomų,
kur heterocikloalkilas reiškia cikloalkilą, apimantį vieną arba daugiau heteroatomų vietoje anglies atomų žiede,
kur kondensuotas heterocikloalkilas reiškia du arba tris heterocikloalkilo žiedus, kur mažiausiai vienas iš žiedų yra heterocikloalkilas, kiekvienam žiedui turint nuo keturių iki keturiolikos žiedo atomus,
kur heterocikloalkenilas reiškia cikloalkenilą, apimantį vieną arba daugiau heteroatomų vietoje anglies atomų žiede.

21. Būdas pagal 1 punktą, kur nukleorūgščių žymos yra dezoksiribonukleotido uodegos.

22. Būdas pagal 1 punktą, kur identifikatoriaus oligonukleotidas gali būti amplifikuojamas.

23. Būdas pagal 1 punktą, kur linkeris tarp nukleozidų jungia ankstesnio nukleotido monomero 3’ galą su sekančio nukleotido monomero 5’ galu, kai identifikatoriaus oligonukleotido karkaso cukraus fragmentas yra pentozė, įskaitant ribozę arba 2-dezoksiribozę.

24. Būdas pagal 23 punktą, kur linkeris tarp nukleozidų yra gamtinio fosfodiesterio linkeris arba jo darinys, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro fosfortioato linkeris, metilfosfonato linkeris, fosforamidato linkeris, fosfotriesterio linkeris, fosfoditioato linkeris ir fosforo neturintis linkeris.

25. Būdas pagal 1 punktą, kuris apima papildomą stadiją skirtingų bifunkcinių kompleksų bibliotekos paskirstymo vieną ar daugiau nei vieną kartų, naudojant tuos pačius arba skirtingus paskirstymo parametrus, įskaitant bibliotekos mažų molekulių afiniškumą prisijungiant prie tikslinio junginio iš anksto nustatytomis tyrimo sąlygomis, kur minėto paskirstymo rezultatu yra bifunkcinių kompleksų, apimančių mažas molekules, pasižyminčias viena ar daugiau pageidaujamų savybių, atranka.

26. Būdas pirmaujančio kandidato, pasižyminčio aktyvumu dominančio molekulinio taikinio atžvilgiu, sukūrimui, kur minėtas būdas apima tokias stadijas:
i) skirtingų bifunkcinių kompleksų bibliotekos sintezę pagal 1 punktą;
ii) vienos ar kelių bibliotekoje esančių molekulių struktūros nustatymą, ir
iii) bent vieno pirmaujančio kandidato konstravimą pagal nustatytą(-as) struktūrą(-as).

27. Būdas pagal 26 punktą, apimantis papildomą stadiją pirmaujančio kandidato struktūros nustatymo, susiejant su biologinio taikinio molekule.

28. Būdas pagal 26 punktą, kur vienos ar kelių bibliotekoje esančių molekulių struktūros nustatymo stadija apima kompiuterio procesoriaus vykdytinų komandų vykdymą viename ar keliuose kompiuteriu nuskaitomuose saugojimo įrenginiuose, kur instrukcijos sukelia vienos arba daugiau bibliotekos molekulių atvaizdavimą ir (arba) manipuliavimą per kompiuterio išvesties įrenginį.

29. Būdas pagal 28 punktą, kur molekulės yra karkaso molekulės.

30. Būdas pagal 26 punktą, kur procesoriaus vykdomos instrukcijos sukelia analizei skirtų molekulių struktūrų derinio atvaizdavimą ir (arba) manipuliavimą per kompiuterio išvesties įrenginį, kur derinys apima struktūras iš vienos ar daugiau molekulių ir biologinio taikinio molekulę.

---

(51) Int. Cl. ***C12N 15/10*** (2006.01)
C40B 40/06 (2006.01)
(11) **3645717**
(13) T
(96) 18734550.9
(96) 2018-06-27
(97) 2020-05-06
(97) 2021-08-11
(86) PCT/EP2018/067246
(86) 2018-06-27
(87) WO 2019/002366
(87) 2019-01-03
(30) 201762525595 P, 2017-06-27, US
(72) KLASS, Daniel, US
LOVEJOY, Alexander, US
MIREBRAHIM, Seyed Hamid, US
PATI, Amrita, US
(73) F. Hoffmann-La Roche AG, 4070 Basel, CH
Roche Diagnostics GmbH, 68305 Mannheim, DE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Moduliniai nukleorūgščių adapteriai
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.
(57) 1. Rinkinys, skirtas nukleorūgščių, turinčių sekoskaitai skirtas adapterių sekas, bibliotekai paruošti, kur rinkinys apima:
pirmąjį oligonukleotidą, turintį pirmąją uodegos seką, pirmąją bendrąją seką, pirmąją unikalaus identifikatoriaus seką ir pirmąjį kintamo ilgio skyrybos ženklą;
antrąjį oligonukleotidą, turintį antrąją uodegos seką, antrąją bendrąją seką, komplementarią pirmajai bendrajai sekai, antrąją unikalaus identifikatoriaus seką, komplementarią pirmajai unikalaus identifikatoriaus sekai, ir antrąjį kintamo ilgio skyrybos ženklą, komplementarų pirmajam kintamo ilgio skyrybos ženklui;
pirmąjį pradmenį, turintį pirmąją mėginio identifikatoriaus seką ir pirmąją pradmens seką pirmojo pradmens 3’ gale, kur pirmoji pradmens seka apima pirmąją pirmojo oligonukleotido uodegos seką; ir
antrąjį pradmenį, turintį antrąją mėginio identifikatoriaus seką ir antrąją pradmens seką antrojo pradmens 3’ gale, kur antroji pradmens seka yra komplementari antrajai antrojo oligonukleotido uodegos sekai.

2. Rinkinys pagal 1 punktą, kur kiekvienas pirmosios mėginio identifikatoriaus sekos nukleotidas susietas su vienu antrosios mėginio identifikatoriaus sekos nukleotidu.

3. Rinkinys pagal 2 punktą, kur pirmasis kintamo ilgio skyrybos ženklas yra 2–4 nukleotidų ilgio.

4. Rinkinys pagal 2 punktą, kur pirmasis kintamo ilgio skyrybos ženklas apima bent vieną iš G ir C nukleotidų.

5. Rinkinys pagal 1 punktą, kur pirmoji unikalaus identifikatoriaus seka yra mažiausiai 5 nukleotidų ilgio.

6. Rinkinys pagal 5 punktą, kur pirmosios unikalaus identifikatoriaus sekos redagavimo atstumas yra mažiausiai 3 poros.

7. Rinkinys, skirtas nukleorūgščių, turinčių sekoskaitai skirtas adapterių sekas, bibliotekai paruošti, kur rinkinys apima:
oligonukleotidų porų visumą, kur kiekviena iš šių oligonukleotidų porų apima:
pirmąjį oligonukleotidą, turintį pirmąją uodegos seką, pirmąją bendrąją seką, pirmąją unikalaus identifikatoriaus seką ir pirmąjį kintamo ilgio skyrybos ženklą; ir

antrąjį oligonukleotidą, turintį antrąją uodegos seką, antrąją bendrąją seką, komplementarią pirmajai bendrajai sekai, antrąją unikalaus identifikatoriaus seką, komplementarią pirmajai unikalaus identifikatoriaus sekai, ir antrąjį kintamo ilgio skyrybos ženklą, komplementarų pirmajam kintamo ilgio skyrybos ženklui,
pirmąjį pradmenį, turintį pirmąją mėginio identifikatoriaus seką ir pirmąją pradmens seką pirmojo pradmens 3' gale, kur pirmoji pradmens seka apima pirmąją pirmojo oligonukleotido uodegos seką; ir
antrąjį pradmenį, turintį antrąją mėginio identifikatoriaus seką ir antrąją pradmens seką antrojo pradmens 3' gale, kur antroji pradmens seka yra komplementari antrajai antrojo oligonukleotido uodegos sekai.

8. Rinkinys pagal 7 punktą, kur kiekvienos iš oligonukleotidų porų visumos kiekviena pirmoji unikalaus identifikatoriaus seka yra skirtinga.

9. Rinkinys pagal 7 punktą, kur kiekvienos iš oligonukleotidų porų visumos kiekviena pirmoji uodegos seka yra tokia pati.

10. Rinkinys pagal 7 punktą, kur kiekvienos iš oligonukleotidų porų visumos kiekviena antroji uodegos seka yra tokia pati.

11. Rinkinys pagal 7 punktą, kur kiekviena iš oligonukleotidų porų visumos yra hibridizuota prijungiant pradmenį, kad susidarytų dvišakas adapteris.

12. Rinkinys pagal 7 punktą, kur kiekvienas pirmosios mėginio identifikatoriaus sekos nukleotidas susietas su vienu antrosios mėginio identifikatoriaus sekos nukleotidu.

13. Rinkinys pagal 7 punktą, kur kiekviena iš pirmųjų unikalaus identifikatoriaus sekų yra mažiausiai 5 nukleotidų ilgio.

14. Rinkinys pagal 15 punktą, kur kiekvienos iš pirmųjų unikalaus identifikatoriaus sekų redagavimo atstumas yra mažiausiai 3 poros.

15. Nukleorūgščių molekulių bibliotekos paruošimo būdas, apimantis:
vieno iš oligonukleotidų adapterių visumos prijungimą prie kiekvieno tikslinės nukleorūgšties galo tam, kad susidarytų adapterio-tikslinės nukleorūgšties-adapterio struktūra, kur kiekvienas iš oligonukleotidų adapterių visumos turi:
pirmąjį oligonukleotidą, turintį pirmąją uodegos seką, pirmąją bendrąją seką, pirmąją unikalaus identifikatoriaus seką ir pirmąjį kintamo ilgio skyrybos ženklą; ir
antrąjį oligonukleotidą, turintį antrąją uodegos seką, antrąją bendrąją seką, komplementarią pirmajai bendrajai sekai, antrąją unikalaus identifikatoriaus seką, komplementarią pirmajai unikalaus identifikatoriaus sekai, ir antrąjį kintamo ilgio skyrybos ženklą, komplementarų pirmajam kintamo ilgio skyrybos ženklui;
pirmojo pradmens prijungimą prie adapterio-tikslinės nukleorūgšties-adapterio struktūros, kur pirmasis pradmuo turi pirmąją mėginio identifikatoriaus seką ir pirmąją pradmens seką pirmojo pradmens 3' gale, kur pirmoji pradmens seka apima pirmąją pirmojo oligonukleotido uodegos seką; ir
kiekvieno iš pirmojo pradmens ir antrojo pradmens pratęsimą tam, kad susidarytų pratęsimo produktai, komplementarūs kiekvienai adapterio-tikslinės nukleorūgšties-adapterio struktūros grandinei.

---

(51) Int. Cl. ***C12N 15/113*** (2010.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01)
(11) **3052625**
(13) T
(96) 14777525.8
(96) 2014-09-30
(97) 2016-08-10
(97) 2021-08-25
(86) PCT/EP2014/002655
(86) 2014-09-30
(87) WO 2015/043768
(87) 2015-04-02
(30) 13004722, 2013-09-30, EP
(72) SCHREIBER, Sören, DE
(73) Soluventis GmbH, 44801 Bochum, DE
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis", Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT

(54) NOTCH 1 specifinės siRNR molekulės
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Nukleorūgšties molekulė, apimanti dvigubos grandinės struktūrą, kur dvigubos grandinės struktūra yra sudaryta iš pirmos grandinės ir antros grandinės, kur pirmą grandinę sudaro pirmoji gretimų nukleotidų atkarpa, o antrą grandinę sudaro antroji gretimų nukleotidų atkarpa,
kur pirmoji gretimų nukleotidų atkarpa apima nukleotidų seką
5’ ACGAGCUGGACCACUGGUC 3’ (SEQ ID Nr.: 1);
ir kur nukleorūgšties molekulė gali sukelti potranskripcinį geno nutildymą, ir kur genas yra žmogaus NOTCH 1.

2. Nukleorūgšties molekulė pagal 1 punktą, kur antroji gretimų nukleotidų atkarpa yra bent iš dalies komplementari pirmosios gretimų nukleotidų atkarpos daliai.

3. Nukleorūgšties molekulė pagal bet kurį vieną iš 1-2 punktų, kur pirmoji gretimų nukleotidų atkarpa apima 19 - 25 nukleotidų, geriau 19 - 23 nukleotidų ir(arba) kur antroji gretimų nukleotidų atkarpa apima 13 - 29 nukleotidų, geriau 17 - 25 arba 19 - 25 nukleotidų, ir dar geriau 19 - 23 nukleotidų.

4. Nukleorūgšties molekulė pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur nukleorūgšties molekulės bent vienas galas yra bukas, arba kur nukleorūgšties molekulės bent vienas galas yra išsikišęs.

5. Nukleorūgšties molekulė pagal bet kurį vieną iš 1-4 punktų, kur pirmoji gretimų nukleotidų atkarpa apima nukleotidų seką 5’ ACGAGCUGGACCACUGGUCdTdT 3’ (SEQ ID Nr.: 4).

6. Nukleorūgšties molekulė pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kur antroji gretimų nukleotidų atkarpa apima nukleotidų seką 5’ GACCAGUGGUCCAGCUCGUdTdT 3’ (SEQ ID Nr.: 5).

7. Nukleorūgšties molekulė pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų, kur vienas arba daugiau iš nukleotidų, formuojančių pirmąją gretimų nukleotidų atkarpą, yra modifikuoti ir(arba) kur vienas arba daugiau iš nukleotidų, formuojančių antrąją gretimų nukleotidų atkarpą, yra modifikuoti.

8. Nukleorūgšties molekulė pagal 7 punktą, kur vieno arba kelių nukleotidų modifikacija yra vieno arba daugiau nukleotidų cukraus fragmento modifikacija ir(arba) vieno arba kelių nukleotidų modifikacija yra fosfato fragmento modifikacija.

9. Nukleorūgšties molekulė pagal 8 punktą, kur cukraus fragmento modifikacija yra pasirinkta iš grupės, apimančios 2’O-metilą ir 2’-F.

10. Nukleorūgšties molekulė pagal bet kurį vieną iš 8 - 9 punktų, kur fosfato fragmento modifikacija yra tokia, kad tarp dviejų nukleotidų susidaro fosfortioato jungtis.

11. Nukleorūgšties molekulė pagal bet kurį vieną iš 1-10 punktų, kur nukleorūgšties molekulė yra sudaryta iš
a) pirmosios gretimų nukleotidų atkarpos, apimančios tokią nukleotidų seką:
5’ acGaGcUgGaCcAcUgGuCdTsdT 3’ (SEQ ID Nr.: 69), ir
antrosios gretimų nukleotidų atkarpos, apimančios tokią nukleotidų seką:
5’ GAcCaGuGgUcCaGcUcGudTsdT 3’ (SEQ ID Nr.: 70), arba
b) pirmosios gretimų nukleotidų atkarpos, apimančios tokią nukleotidų seką:
5’ acGaGcUgGaCcAcUgGuCdTsdT 3’ (SEQ ID Nr.: 69), ir
antrosios gretimų nukleotidų atkarpos, apimančios tokią nukleotidų seką:
5’ ACcAgUgGuCcAgCuCgdTsdT 3’ (SEQ ID Nr.: 72),
kur mažesne raide pažymėtas nukleotidas nurodo, kad nukleotidas yra 2'-F-modifikuotas, o pabrauktas nukleotidas nurodo, kad nukleotidas yra 2'-O-metil-modifikuotas, ir
kur dTsdT nurodo, kad 3’ gale yra prijungtas dinukleotidas, susidedantis iš dviejų dT, kur minėti du dT yra kovalentiškai sujungti per fosfortioato jungtį.

12. Nukleorūgšties molekulė pagal bet kurį vieną iš 1-11 punktų, skirta naudoti ligos gydymo ir(arba) profilaktikos būde arba naudoti vėžinių ląstelių jautrumo vaistams atkūrimo būde.

13. Nanoemulsija, apimanti netolygią fazę ir tolygią vandeninę fazę, ir nukleorūgšties molekulę pagal bet kurį vieną iš 1-11 punktų.

14. Nanoemulsija pagal 13 punktą, skirta naudoti ligos gydymo ir(arba) profilaktikos būde arba naudoti vėžinių ląstelių jautrumo vaistams atkūrimo būde.

15. Farmacinė kompozicija, apimanti nukleorūgštį pagal bet kurį vieną iš 1-11 punktų ir(arba) nanoemulsiją pagal 13 punktą ir farmaciniu požiūriu priimtiną ekscipientą.

(51) Int. Cl. ***C12N 15/864*** (2006.01)
(11) **3325632**
(13) T
(96) 16744704.4
(96) 2016-07-22
(97) 2018-05-30
(97) 2021-09-22
(86) PCT/EP2016/067549
(86) 2016-07-22
(87) WO 2017/013252
(87) 2017-01-26
(30) 15177828, 2015-07-22, EP
(72) AEBISCHER, Julianne, CH
SCHNEIDER, Bernard, CH
ROCHAT, Cylia, CH
(73) Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), 1015 Lausanne, CH
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Bicistroninis AAV vektorius, skirtas RNR vykdomai interferencijai ALS atveju
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Bicistroninis raiškos vektorius, skirtas geno astrocituose ir neuronuose nuslopinimui, apimantis dvi raiškos kasetes, kur pirmoji kasetė apima "astrocitams specifinį promotorių-potranskripcinį reguliatorinį elementą-pirmąją slopiklio seką-poli(A) uodegą", ir antroji kasetė apima "neuronams specifinį promotorių-potranskripcinį reguliatorinį elementą-antrąją slopiklio seką-poli(A) uodegą".

2. Bicistroninis vektorius pagal 1 punktą, kur minėtos pirmoji ir antroji slopiklio sekos abi yra SOD1 slopiklio sekos.

3. Bicistroninis vektorius pagal 2 punktą, kur minėtos SOD1 slopiklio sekos yra nepriklausomai parinktos iš grupės, apimančios RNR sekas, kurios gali būti transkribuojamos nuo DNR, skirtos interferuoti su SOD1 raiška, apimant trumpas segtuko formos RNR (shRNR), nukreiptas prieš SOD1, mikro RNR (miRNR), nukreiptas prieš SOD1, priešprasmės RNR sekas, nukreiptas prieš SOD1 ir nukreipiančios RNR sekas, skirtas CRISPR/Cas9 medijuojamam nukreipimui į SOD1 geną.

4. Bicistroninis vektorius pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur minėtos pirmoji ir antroji slopiklio sekos abi yra miRNR, sukurtos slopinti SOD1 raišką (miR SOD1).

5. Bicistroninis vektorius pagal 4 punktą, kur minėtos miR SOD1 yra nukreiptos į žmogaus SOD1 koduojančią seką, Genbank, prieiga NM 000454.4, nt 209-229 (miR SOD1).

6. Bicistroninis vektorius pagal bet kurį iš 4, 5 punktų, kur minėta miRNR seka apima 6 arba 7 nukleotidų ilgio "pradmens" seką, kuri yra visiškai homologiška žmogaus SOD1 mRNR transkriptui, Genbank, prieiga NM_000454.4.

7. Bicistroninis vektorius pagal bet kurį iš 4-6 punktų, kur minėta miR SOD1 subrendusi seka pasižymi bent 50%, 60%, 80%, dar geriau, 90% sekos identiškumu atitinkamai koduojančiai sekai, nurodytai SEQ ID Nr. 1: 5'-ATT ACT TTC CTT CTG CTC GAA-3' (SEQ ID. Nr. 1).

8. Bicistroninis vektorius pagal 7 punktą, kur minėta miR SOD1 subrendusi seka atitinka koduojančią seką: 5'-ATT ACT TTC CTT CTG CTC GAA-3' (SEQ ID. Nr. 1).

9. Bicistroninis vektorius pagal bet kurį iš 1-8 punktų, kur minėtas astrocitams specifinis promotorius yra parinktas iš grupės, apimančios GFAP promotorių, glutamino sintazės promotorių, geriau, yra minimalus GFAP promotorius gfaABC$_1$D.

10. Bicistroninis vektorius pagal bet kurį iš 1-8 punktų, kur minėtas neuronams specifinis promotorius yra parinktas iš grupės, apimančios sinapsiną, cmv, trombocitų kilmės augimo faktoriaus B grandinę (PDGF-β), metil-CpG surišantį baltymą 2 (MeCP2), pageidautina, kad tai būtų žmogaus sinapsino I promotorius hSyn1.

11. Bicistroninis vektorius pagal bet kurį iš 1-10 punktų, kur minėtas vektorius yra adenoasocijuotas virusinis (AAV) vektorius.

12. Bicistroninis vektorius pagal 11 punktą, kur minėtas AAV vektorius yra tokio serotipo, kuris yra suderinamas su plataus mąsto transgeno pernaša į astrocitus ir motoneuronus, pageidautina, 9 serotipo arba 6 serotipo.

13. Bicistroninis raiškos vektorius pagal bet kurį iš 2-12 punktų, skirtas naudoti ALS gydymui, kur minėtos pirmoji ir antroji slopiklio sekos abi yra SOD1 slopiklio sekos.

14. Farmacinė kompozicija, apimanti bicistroninį AAV vektorių pagal bet kurį iš ankstesnių 1-12 punktų, apimantį dvi raiškos kasetes, apimančias pirmąją ir antrąją genų slopiklio sekas, kur minėtos pirmosios slopiklio sekos raiška astrocituose yra reguliuojama astrocitams specifinio promotoriaus, ir minėtos antrosios slopiklio sekos raiška neuronuose yra reguliuojama neuronams specifinio promotoriaus, ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

15. Farmacinė kompozicija pagal 14 punktą, skirta naudoti ALS gydymui, kur minėtos pirmoji ir antroji slopiklio sekos abi yra SOD1 slopiklio sekos.

---

(51) Int. Cl. ***D02G 1/18*** (2006.01)
D01D 5/16 (2006.01)
D02G 1/16 (2006.01)
D02J 1/08 (2006.01)
D02G 1/02 (2006.01)
D02G 1/08 (2006.01)
D01D 5/08 (2006.01)
D01D 10/00 (2006.01)
D01D 13/02 (2006.01)

(11) **3423618**

(13) T

(96) 16900338.1

(96) 2016-12-27

(97) 2019-01-09

(97) 2021-08-11

(86) PCT/IB2016/058010

(86) 2016-12-27

(87) WO 2017/187248

(87) 2017-11-02

(30) 201621014375, 2016-04-25, IN

(72) Gupta, Ronak Rajendra, IN

(73) Gupta, Ronak Rajendra, Mumbai, Maharashtra 400034, IN

(74) Stanislava TELEIŠIENĖ, 31, UAB „Brainera“, Taikos 235-17, LT-05213 Vilnius, LT

(54) Daugiasluoksnių atskiriamų gijų siūlų ir daugiasluoksnių atskiriamų tekstūrinių siūlų gamybos būdas
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 7.

(57) 1. Atskiriamų daugiasluoksnių tempiamų tekstūruotų siūlų gamybos būdas, kurį sudaro:
dviejų ar daugiau atskiriamų susipynusių siūlų, kurių kiekvienas susipynęs pakankamai, kad išlaikytų atskiriamumą tekstūravimo metu ir po jo, įvedimas į verpstą tekstūravimo įrenginyje;
atskiriamų daugiasluoksnių tempiamų tekstūruotų siūlų ištraukimas iš verpsto, kai atskiriami daugiasluoksniai tempiami tekstūruoti siūlai yra atskiriami į tokį patį skaičių atskiriamų, tempiamų tekstūruotų siūlų, kiek buvo panaudota atskiriamų susipynusių siūlų;
bent vieno atskiriamo, tempiamo tekstūruoto siūlo iš grupės suvyniojimas ant ritės.

2. Būdas pagal 1 punktą, prieš įvedant siūlą į verpstą tekstūravimo įrenginyje, kurį taip pat sudaro:
polimero lydalo perleidimas per verpimo įrenginį, kad susidarytų didelis išlydytas srautas;
išlydyto srauto vėsinimas aušinimo zonoje, kad susidarytų daug polimerinių gijų;
gijų grupavimas, kad susidarytų siūlas, ir siūlo perleidimas bent per vieną perpynimo purkštuką, kad gijos persipintų į siūlą, kad susiformuotų atskiriamas susipynusių gijų siūlas.

3. Būdas pagal 2 punktą, kai kiekvienas siūlas sudarytas iš polimero, kuris yra pasirinktas iš poliesterio, poliamido, polipropileno, polibutileno ir politrimetileno tereftalato;
kai gijų skaičius kiekviename siūle yra nuo 7 iki 24;
kai kiekvienos gijos tipas yra dalinai, vidutiniškai arba visiškai orientuotas; kai dtex yra nuo 3,5 iki 35 (nuo 3 iki 32 denjė);
kai bent vienas perpynimo purkštukas sudarytas iš vieno ar daugiau antgalių;
kai kiekvieno antgalio skersmuo siekia nuo 0,9 mm iki 1,6 mm;
kai skystis, tekantis pro antgalius, yra oras;
kai skysčio slėgis siekia nuo 1 105 Pa iki 7 105 Pa (nuo 1 iki 7 bar).

4. Būdas pagal 2 punktą, kai kiekvienas siūlas pereina per 1–2 perpynimo purkštukus, kad supintų gijas į siūlą, kad būtų gautas atskiriamas persipynusių gijų siūlas, ir
kai kiekvieną siūlą sudaro polimeras, kuris yra poliesteris arba poliamidas; kai gijų skaičius kiekviename siūle yra nuo 7 iki 24;
kai kiekvienos gijos tipas yra dalinai, vidutiniškai arba visiškai orientuotas; kai dtex yra nuo 3,5 iki 35 (nuo 3 iki 32 denjė);
kai perpynimo purkštukai sudaryti iš vieno ar daugiau antgalių;
kai kiekvieno antgalio skersmuo siekia nuo 0,9 mm iki 1,6 mm;
kai skystis, tekantis pro antgalius, yra oras;
kai skysčio slėgis siekia nuo 1 105 Pa iki 7 105 Pa (nuo 1 iki 7 bar).

5. Būdas pagal 2 punktą, kai kiekvienas siūlas pereina per 1–2 perpynimo purkštukus, kad supintų gijas į siūlą, kad būtų gautas atskiriamas persipynusių gijų siūlas;
kai kiekvienas siūlas sudarytas iš poliesterio;
kai gijų skaičius kiekviename siūle yra nuo 7 iki 24;
kai kiekvienos gijos tipas yra dalinai arba visiškai orientuotas;
kai dtex yra nuo 5,5 iki 28 (nuo 5 iki 25 denjė);
kai 1 arba 2 perpynimo purkštukai turi po vieną antgalį;
kai kiekvieno antgalio skersmuo siekia nuo 0,9 mm iki 1,6 mm;
kai skystis, tekantis pro kiekvieną antgalį, yra oras;
kai skysčio slėgis siekia nuo 1 105 Pa iki 7 105 Pa (nuo 1 iki 7 bar).

6. Būdas pagal 1 punktą, prieš įvedant siūlą į verpstą tekstūravimo įrenginyje, į kurį taip pat įeina:
siūlo perleidimas bent per vieną perpynimo purkštuką, kad gijos susipintų į siūlą, kad būtų gautas atskiriamas persipynusių gijų siūlas;
dviejų ar daugiau atskiriamų susipynusių gijų siūlų grupavimas į daugiasluoksnius atskiriamus susipynusių gijų siūlus, kai kiekvieną atskiriamą susipynusį gijų siūlą galima atskirti nuo kitų atskiriamų susipynusių gijų siūlų grupėje.

7. Būdas pagal 1 punktą, kai (denjė) svoris kilometrui atskiriamo, tempiamo tekstūruoto siūlo atskiriamų, tempiamų tekstūruotų siūlų grupėje siekia nuo 3,3 iki 11 dtex (nuo 3 iki 10 denjė).

8. Būdas pagal 1 punktą, kai naudojama medžiaga parenkama iš:
(a) bent vienos grupės atskiriamų susipynusių gijų siūlų, kai kiekviena atskiriamų susipynusių gijų siūlų grupė yra atskiriama į bent du atskiriamus susipynusių gijų siūlus;
(b) bent vienos grupės atskiriamų susipynusių gijų siūlų bei vieno ar daugiau atskiriamų susipynusių gijų siūlų derinio, kai atskiriamų susipynusių gijų siūlų grupė yra atskiriama į bent du atskiriamus susipynusių gijų siūlus.

---

(51) Int. Cl. ***D07B 1/06*** (2006.01)
(11) **3017108**
(13) T
(96) 13753670.2
(96) 2013-07-04
(97) 2016-05-11
(97) 2021-09-29
(86) PCT/FR2013/000176
(86) 2013-07-04
(87) WO 2015/001199
(87) 2015-01-08
(72) COUTAZ, Benjamin, FR
COURTEBRAS, Marc, FR
BARON, Pierre-François, FR
(73) Arcelormittal Wire France, 01000 Bourg en Bresse, FR
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Vilkimo lynas, apimantis vientisą šerdį
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 3.
(57) 1. Vilkimo lynas (1), apimantis vientisą šerdį (2), sudarytą iš centrinės vidinės šerdies (4), kurios pakraščiuose vienodais tarpais išdėstytos mentės (5), tarp kurių suformuoti bent iš dalies apvalaus skerspjūvio įstatymo grioveliai (6), ir gijas (3), išdėstytas aplink minėtą šerdį (2) įstatant jas į kiekvieną iš minėtų įstatymo griovelių (6) taip, kad iš minėtos šerdies (2) ir minėtų gijų (3) gaunamas iš esmės cilindrinės formos apvalkalas, kur gijos (3) įleistos į įstatymo griovelius (6) taip, jog gijos (5), kurios juos skiria, neplazdentų, kur įstatymo grioveliai (6) yra mažesnio skersmens nei gijos (3).

2. Lynas pagal 1 punktą, kur minėtų briaunų (5) tamprumo modulis mažesnis nei minėtos centrinės vidinės šerdies (4).

3. Lynas pagal 1 arba 2 punktą, kur centrinė vidinė šerdis (4) papildomai apima giją (8), įleistą į minėtą vidinę šerdį (4), kur minėtos gijos (8) dydis parinktas taip, kad ji sugertų lyno perduodamą vilkimo apkrovą ir kad jis nenusvirtų.

4. Lynas pagal bet kurį iš 1–3 punktų, kurio centrinė šerdis papildomai apima skaidulas, parinktas taip, kad jos taip pat iš dalies sugertų lyno perduodamą vilkimo apkrovą ir kad jis nenusvirtų.

5. Lynas pagal bet kurį iš 1–4 punktų, kur medžiagos, iš kurių sudaryta minėta šerdis (2), yra polimerai, apkrauti jų mechaninėms savybėms tamprumo požiūriu pagerinti ir (arba) atsparumui ultravioletiniams spinduliams suteikti bei (arba) paversti juos laidžiais elektrai ir (arba) tepamosioms savybėms suteikti.

6. Lynas pagal bet kurį iš 1–5 punktų, kur gijų yra nuo 3 iki 16, pageidautina – 6.

7. Lynas pagal bet kurį iš 1–6 punktų, kur gijos (3) yra atskirai sutankintos prieš montuojant jas su vientisa šerdimi (2).

8. Lyno pagal bet kurį iš 1–7 punktų, kaip vien tiktai vilkimo lyno arba transportavimo lyno, naudojimas.

---

(51) Int. Cl. ***E01C 23/09*** (2006.01)
(11) **3266935**
(13) T
(96) 17178006.7
(96) 2017-06-27
(97) 2018-01-10
(97) 2021-08-11
(30) 20165532, 2016-06-27, FI
(72) Pyykkö, Tommi, FI
(73) Pyykkö, Tommi, 41340 Laukaa, FI
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Pjovimo įrenginys, sistema ir metodas, skirtas kelio ženklams ant kelio dangos pjauti
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 10.
(57) 1. Pjovimo įtaisas (10), skirtas pjauti kelio ženklus (100) ant kelio dangos (102), pjovimo įtaisas (10) apima rėmą (12), skirtą pjovimo agregatui (14) pakabinti ant kelių transporto priemonės (1), prie rėmo (12) prijungtą pjovimo agregatą (14) ir atraminę įrangą (35), skirtą pjovimo agregatui (14) pritvirtinti prie rėmo (12) vertikalia kryptimi, minėtas pjovimo agregatas (14) apimantis
- pjaustytuvo rėmą (16),
- prie pjovimo įtaiso rėmo (16) guoliais pritvirtintą besisukantį pjovimo peilį (18), skirtą pjauti kelio ženklus (100) ant kelio dangos (102) ir
- atraminį ratą (20), prijungtą prie pjovimo įtaiso rėmo (16), skirtą atremti pjovimo agregatą (14) į kelio paviršių (102),
kai pjovimo įtaise papildomai yra
- aukščio reguliavimo įranga (15), įrengta šalia pjovimo aparato rėmo (16), skirta perkelti pjovimo rėmą (16) vertikalia kryptimi rėmo (12) ir kelio paviršiaus (102) atžvilgiu, kad būtų galima reguliuoti pjovimo peilio (18) pjovimo gylį,
- šalia pjovimo rėmo (16), tarp pjovimo rėmo (16) ir rėmo (12) arba tarp pjovimo rėmo (16) ir kelių transporto priemonės (1) įrengta prispaudimo įranga (25), skirta pjovimo metu prispausti pjovimo peilius(18) prie kelio paviršiaus (102),
- šoninio perstūmimo įranga (45), skirta perkelti pjovimo agregatą (14) skersai kelių transporto priemonės (1) po kelių transporto priemone (1) iš darbinės padėties į laikymo padėtį,
b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pjovimo įtaisas (10) papildomai apima
- siurbimo įrenginys (22), įrengtas bent iš dalies šalia minėto pjovimo agregato (14), skirtas siurbti kelio dangos (102) medžiagą, kuri pjovimo metu atsiskiria nuo kelio dangos (102),
- traukos įranga, užtikrinanti trauką su atraminiu ratu (20), kad atraminis ratas (20) suktųsi iš esmės tokiu greičiu, kuris atitinka kelių transporto priemonės (1), prie kurios tvirtinamas pjovimo įtaisas (10), važiavimo greitį,
o minėtas atraminis ratas (20) yra asimetriškas, skirtas atremti pjovimo įtaisą (14) į nenupjautą kelio paviršių taip, kad besisukantis pjovimo peilis (18) periodiškai liestųsi su kelio paviršiumi (102), o atraminio rato (20) profilis eitų pagal kelio paviršių (102), kad ant kelio paviršiaus (102) būtų galima pjauti pasikartojančius kelio ženklus (100).

2. Pjovimo įtaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atraminis ratas (20) guoliais pritvirtintas prie pjovimo rėmo (16), o minėtoje aukščio reguliavimo įrangoje yra pavara, skirta atraminio rato (20) padėčiai pjovimo rėmo (16) atžvilgiu reguliuoti.

3. Pjovimo įtaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šoninio perstūmimo įrangą (45) sudaro skersinės kreipiančiosios (76), įrengtos tarp kelių transporto priemonės (1) ir pjovimo rėmo (16), ir užfiksuojamas priešpriešinis elementas (82), skirtas judėti išilgai minėtų kreipiančiųjų (82), taip pat šoninio poslinkio pavaros (48), įrengtos tarp pjovimo rėmo (16) ir rėmo (12) arba tarp pjovimo rėmo (16) ir kelių eismo transporto priemonės (1), kad naudojant šoninio poslinkio įrangą (48) būtų galima perkelti pjovimo rėmą (16) skersai kelių eismo transporto priemonės (1), naudojant kreipiamąsias (76) ir priešpriešinę dalį (84).

4. Pjovimas įtaisas pagal bet kurį iš 1–3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pjovimo įtaiso (14) aukštis yra 20–50 cm, geriausiai 30–40 cm.

5. Pjovimo įtaisas pagal bet kurį iš 1–4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pjovimo įtaisas (10) turi prie rėmo (12) pritvirtintą ir su pjovimo įtaisu (14) sujungtą šarnyrinę svirtį (32), skirtą prijungti pjovimo įtaisą (14) prie rėmo (12).

6. Sistema, skirta kelio ženklams ant kelio paviršiaus pjauti, sistema (11), kurią sudaro pjovimo įtaisas (10), skirtas kelio ženklams (100) pjauti, ir kelių eismo transporto priemonė (1), kuria vežamas pjovimo įtaisas (10), b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas pjovimo įtaisas (10) yra pjovimo įtaisas pagal 1–5 punktus.

7. Sistema pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas pjovimo įtaisas (10) įrengtas taip, kad būtų išdėstytas atstumu tarp kelių transporto priemonės (1) ratų (4) išilgai kelių transporto priemonės (1), daugiausia po kelių transporto priemonės (1) rėmu (3).

8. Sistema pagal 6 arba 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad siurbimo įranga (22) apima siurbimo konteinerį (26), prijungtą prie kelių transporto priemonių (1), skirtą pjovimo metu atsiskyrusiai kelio dangos medžiagai surinkti, siurbimo įrenginys (44), skirtas siurbti, ir siurbimo žarna (46), skirta pjovimo metu atsiskyrusiai kelio dangos medžiagai siurbti iš pjovimo peilių (18) aplinkos į siurbimo konteinerį (26), siurbiant siurbimo įrenginiui (44).

9. Sistema pagal 7 arba 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kelių transporto priemonė (1) yra sunkvežimis.

10. Kelio ženklų pjovimo ant kelio dangos metodas, kurį sudaro
- pjovimo įtaisas (10), kaip nurodyta bet kuriame iš 1-5 punktų, pakabinimas ant kelių transporto priemonės (1), kai pjovimo agregato (10) pjovimo įtaisas (14) yra judamai pakabinamas vertikalia kryptimi nuo rėmo (12) naudojant atraminę įrangą (35), o atraminis ratas (20) remiasi į kelio dangą (102) taip, kad pjovimo peiliai (18) liestųsi su kelio danga (102),
- kelio transporto priemonei važiuojant kelio danga ir pjovimo agregatui (14) perkelti,
- reguliuojant pjovimo peilio (18) pjovimo gylį aukščio reguliavimo įtaisu (15), vertikaliai judinant pjovimo rėmą (16) rėmo (12) atžvilgiu,
- prispaudimo įranga (25) prispaudžiant pjovimo agregatą (14) prie kelio dangos (102),
- pjovimo įrenginio (10) pjovimo agregatu (14) pjaunant kelio ženklus (100) ant kelio dangos (102), ir
- siurbiant kelio dangos (102) medžiagą, kuri pjovimo proceso metu atsiskiria nuo kelio dangos (102) kartu su pjovimu, o siurbimas atliekamas pjovimo įrenginyje (10) esančiu siurbimo įrenginiu (22), kai pjovimo įrenginys (14) asimetriniu atraminiu ratu (20) pritvirtinamas prie kelio dangos (102) taip, kad pjovimo peiliai (18) periodiškai liestųsi su kelio danga (102), o atraminio rato (20) profilis atitiktų kelio dangą (102),
o atraminis ratas (20) sukasi iš esmės tokiu greičiu, kuris atitinka kelių transporto priemonės (1), prie kurios pritvirtintas pjovimo įtaisas (10), važiavimo greitį, naudojant traukos įrangą, kad atraminis ratas (20) suteiktų trauką.

11. Būdas pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 30–80 %, pageidautina 60–70 % įsiurbiamo oro kiekio grįžta atgal, kad oras pūstų netoli pjovimo ašmenų ir pakeltų nuo kelio dangos nupjautą medžiagą, o likusi oro kiekio dalis įsiurbiama į talpyklą biriai medžiagai surinkti.

---

(51) Int. Cl. ***E04B 2/74*** (2006.01)
E04H 17/16 (2006.01)
E04F 11/18 (2006.01)

(11) **3592912**

(13) T

(96) 18712661.0

(96) 2018-03-01

(97) 2020-01-15

(97) 2021-06-16
(86) PCT/IB2018/051311
(86) 2018-03-01
(87) WO 2018/163029
(87) 2018-09-13
(30) 201700024060, 2017-03-06, IT
(72) MILO, Sara, IT
(73) Protezioni S.r.l., 73010 Veglie (LE), IT
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Judamasis ekranas
Apibrėžties punktai: 9, brėžiniai: 18.
(57) 1. Ekranas (1) lauko pertvaroms realizuoti, apimantis:
- nejudamą apatinį elementą (10);
- tarpinį elementą (20), vertikaliai stumdomą minėto pirmojo nejudamo elemento (10) atžvilgiu tarp pirmosios padėties, kurioje jis beveik iki galo išsikiša iš minėto pirmojo nejudamo elemento (10), ir antrosios padėties, kurioje jis nuleidžiamas taip, jog žiūrint iš priekio, sutaptų su minėtu pirmuoju nejudamu elementu (10);
- galinį judamą elementą (30), vertikaliai stumdomą minėto tarpinio elemento (20) atžvilgiu tarp pirmosios padėties, kurioje jis beveik iki galo išsikiša, ir antrosios padėties, kurioje jis, žiūrint iš priekio, sutampa su minėtu tarpiniu elementu (20), kur kiekvienas iš minėtų elementų (10, 20, 30) apima skaidrų skydą (11, 21, 31), kuris pritvirtintas prie rėmo, sudaryto iš dviejų vertikalių statramsčių (12, 22, 32),
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
kiekvienas iš minėtų statramsčių (12, 22, 32) apima korpusą (121, 221, 321), teikiantį galimybę sujungti naudojant minėto atitinkamo skaidraus skydo (11, 21, 31) varžtus, ir priglundantį paviršių, gretimą minėtam korpusui (121, 221, 321) bei lygiagretų atitinkamam skaidriam skydui, ir tuo, kad minėto pirmojo nejudamo elemento (10) vertikalūs statramsčiai (12) apima kiaurines vertikalias išėmas (122), nukreiptas į ekrano centrą, kurių forma bei matmenys pasirinkti taip, jog į jas būtų galima slankiai įstatyti tarpinio elemento (20) rūšinius profilius (22), ir minėto tarpinio elemento (20) vertikalūs statramsčiai (22) apima kiaurines vertikalias išėmas (222), nukreiptas į ekrano centrą, kurių forma bei matmenys parinkti taip, jog į jas būtų galima slankiai įstatyti galinio elemento (30) rūšinius profilius (32).

2. Ekranas (1) lauko pertvaroms realizuoti pagal 1 punktą, apimantis pirmąją ir antrąją porą pneumatinių spyruoklių (15, 25), įtaisytų atitinkamai minėto nejudamo elemento (10) ir minėto tarpinio elemento (20) rūšinių profilių (12, 22) viduje,
kur minėta pirmoji pora pneumatinių spyruoklių (15) išdėstytos vertikaliai minėtų kiaurinių išėmų (122) viduje ir savo jėga veikia tarp nejudamo elemento (10) rūšinio profilio (12) apatinių galinių plokštelių (14) ir tarpinio elemento (20) galinės plokštelės (23),
bei kur minėta antroji pora pneumatinių spyruoklių (25) išdėstytos vertikaliai minėtų kiaurinių išėmų (222) viduje ir savo jėga veikia tarp tarpinio elemento (20) rūšinių profilių (22) galinių kaiščių (24) ir galinio elemento (30) galinės plokštelės (33).

3. Ekranas (1) pagal 2 punktą, papildomai apimantis minėto galinio elemento (30) automatinio suvaržymo ir prijungimo prie minėto tarpinio elemento (20) sistemą, kur minėta suvaržymo sistema apima nejudamą plokštelę (40), neatskiriamą nuo minėto tarpinio elemento (20), bei judamą plokštelę (50), neatskiriamą nuo minėto galinio elemento (30), kur minėta judama plokštelė (50) apima slankiklį (52), kuris apima iškyšą su trikampe sekcija (51), horizontaliai slankiojančia judamos plokštelės (50) kiaurinėje išėmoje (53),
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
minėta nejudama plokštelė apima figūrinę išėmą (41) ir ribojantįjį elementą (42) su įgauba (43), nukreipta žemyn, kur minėta figūrinė išėma (41) bei minėta trikampė iškyša (41) suformuota taip, jog kai minėtos trikampės iškyšos (51) sukimba su minėta įgauba (43), nuleidus žemyn judamą plokštę (50) iškyša (51) pasislenka horizontaliai tam, jog ji galėtų slinkti aukštyn, nebesukibdama su minėta įgauba (43).

4. Ekranas (1) pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta figūrinė išėma (41) ir minėta trikampė iškyša (51) taip pat suformuota taip, kad minėta judama plokštelė (50) slenka apversta minėtos nejudamos plokštelės (40) atžvilgiu, kur minėta trikampė iškyša (51) pasislenka horizontaliai, kad sukibtų su minėta įgauba (43) kito judėjimo žemyn metu.

5. Ekranas (1) pagal 4 punktą, papildomai apimantis minėto tarpinio elemento (20) suvaržymo ir sujungimo su minėtu nejudamu elementu (10) sistemą, kur minėta suvaržymo sistema analogiška suvaržymo sistemai, esančiai tarp minėto galinio elemento (30) ir minėto tarpinio elemento (20).

6. Ekranas (1) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėti skaidrūs skydai (11, 21, 31) yra plokšti.

7. Ekranas (1) pagal bet kurį iš 1–5 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėti skaidrūs skydai (11, 21, 31) yra kampiniai skydai.

8. Lauko pertvara, apimanti daugybę ekranų (1) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, išdėstytų vienas šalia kito ir (arba) kampu pagal poreikį.

9. Parapetas, realizuotas naudojant vieną ar daugiau įtaisų pagal bet kurį iš ankstesnių punktų.

---

(51) Int. Cl. ***E04F 13/08*** (2006.01)
E04F 13/18 (2006.01)

(11) **2829667**

(13) T

(96) 13461538.4

(96) 2013-07-23

(97) 2015-01-28

(97) 2021-08-11

(72) Wdowiak, Tomasz, PL
Bernacki, Ireneusz, PL

(73) Profile VOX Sp. z o.o. Sp. K, 62-004 Czerwonak, PL

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

(54) Dailiosios apkalos profiliai
Apibrėžties punktai: 9, brėžiniai: 15.

(57) 1. Dvijuostis dailiosios apkalos profilis (1), pritaikytas sienoms apkalti tam tikruose pastatuose (1), apimantis
- viduriniąją dalį, pagamintą iš kietos, putų arba sluoksniuotos medžiagos, ir išorinio paviršiaus sluoksnį, dekoratyvinį sluoksnį, dažų sluoksnį arba kitą jo funkciją atliekantį ploną dekoratyvinį elementą, bei
- įvairių tarpusavyje suderinamų galinių elementų, suformuotų kaip skersiniai griebtuvai (13, 14, 20, 21) su iškyšomis (15, 16, 24, 25, 35, 36, 42, 43) ir grioveliais (17, 18, 22, 23, 33, 34, 44, 45, 46, 47), pavidalo jungiamąsias ir tvirtinimo priemones,
kur skersiniai griebtuvai (13, 14) tęsiasi už profilio (1) pagrindinės dalies ribų ir nukreipti į profilio paviršiaus sluoksnį (11), o vienu galu skersiniai griebtuvai (20, 21) nukreipti priešinga kryptimi nuo paviršiaus sluoksnio (11), kur minėtas profilis (1) papildomai apima
- viršutinę ir apatinę juostą (10, 10’), atskirtą tarpine juostele (9), kur tarpinė juostelė (9) yra griovelis, kuris dalija profilio (1) paviršių, suformuojant minėtas dvi juostas (10, 10’), per visą profilio ilgį
- apatinės juostos (10) apatinė dalis apima išilginį L formos griebtuvą (6), sudarytą iš išilginio griebtuvo ir griebtuvo pagrindo, kur pagrindas jungiasi su išilginiu griebtuvu profilio viduriniąja dalimi, bei
- viršutinės juostos (10’) viršutinė dalis apima griovelį (3), kurio apačia yra sujungimo juostelės (4) apačia, ir pagalbinę surinkimo juostelę (8), savo forma atitinkančią tarpinę juostelę (9), bei
- viršutinės juostos (10’) apatinė dalis vidinėje pusėje apima išilginę atraminę iškyšą (7), atitinkančią tarpinės juostelės (4) formą,
- kur skersiniai griebtuvai (13, 20) ant apatinės juostos (10) yra ne ilgesni už juostos (10) plotį tarp tarpinės juostelės (9) ir išilginio griebtuvo (6) pagrindo vidinės briaunos, atėmus išilginio griebtuvo (6) plotį, bei
- skersiniai griebtuvai (14, 21) ant viršutinės juostos (10’) yra ne ilgesni už viršutinės juostos (10) plotį tarp pagalbinės surinkimo juostelės (8) ir tarpinės juostelės (9) vidinės briaunos, atėmus išilginės atraminės iškyšos (7) plotį, bei
kur kiekvienas atskiras skersinis griebtuvas (13, 14, 20, 21) papildomai apima nuo 0,6 % iki 30 %, tačiau ne mažiau kaip 6 mm ir ne daugiau kaip 200 mm profilio (1) ilgio, kur iškyšos (15, 16, 24, 25) apima ne daugiau kaip 50 %, tačiau ne mažiau kaip 3 mm griebtuvo (13, 14, 20, 21) pločio.

2. Profilis pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad iškyšos (35, 36, 42, 43) padalytos į sekcijas, kur minėtos iškyšų sekcijos (35, 36, 42, 43) atskirtos tarpeliais (37, 38, 46, 47 ...), lygiais iškyšų (35, 36, 42, 43) sekcijų ilgiui skersiniuose griebtuvuose (31,32, 40,41).

3. Profilis pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad viena iškyšos (35, 36, 42, 43) sekcija yra ne trumpesnė kaip 3 mm.

4. Profilis pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vieno griovelio (33, 34, 44, 45) gylis ne mažesnis kaip 5 % ir ne didesnis kaip 95 % profilio (1) storio, kur, nepriklausomai nuo profilio (1) storio, profilio (1) storis ties grioveliu (33, 34, 44, 45) ne mažesnis kaip 1 mm.

5. Profilis pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad griovelio (33, 34, 44, 45) gylis lygus nuo 50 iki 80 % profilio (1) storio.

6. Profilis pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad griovelio (33, 34, 44, 45) gylis lygus nuo 50 iki 75 % profilio (1) storio.

7. Profilis pagal 2, 3, 4, 5 arba 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad griebtuvo (31, 32, 40, 41) storis yra nuo 5 % iki 90 % profilio (1) storio ir, papildomai, profilio (I) storis ties grioveliu (33, 34, 44, 45) (A) bei iškyšos (35, 36, 42, 43) (B) storis turi tenkinti formulę B - A > 1 mm, kur, nepriklausomai nuo profilio (1) storio, iškyšos (35, 36, 42,43) storis ne mažesnis kaip 2 mm.

8. Profilis pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad iškyšos (35, 36, 42, 43) storis atitinka, pageidautina, nuo 30 % iki 80 % profilio (1) storio.

9. Profilis pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad iškyšos (35, 36, 42, 43) storis atitinka, pageidautina, nuo 50 % iki 80 % profilio (1) storio.

---

(51) Int. Cl. ***E04F 19/04*** (2006.01)
E04F 15/02 (2006.01)

(11) **3440278**

(13) T

(96) 17721852.6

(96) 2017-04-04

(97) 2019-02-13

(97) 2021-08-11

(86) PCT/IB2017/051905

(86) 2017-04-04

(87) WO 2017/175121

(87) 2017-10-12

(30) 41675516, 2016-04-05, PL

(72) Galas, Adam, PL

(73) Galas, Adam, 16-400 Suwalki, PL

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

(54) Elastingas tvirtinimo elementas ir grindjuosčių tvirtinimo sistema, apimanti grindjuostę bei minėtą tvirtinimo elementą

Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 15.

(57) 1. Elastingas tvirtinimo elementas (1) grindjuostei elastingai tvirtinti prie grindų dangos, kur tvirtinimo elementas (1) apima pirmąją atšaką (2), fiksuojamą po grindų danga, ir antrąją atšaką (3), fiksuojamą virš grindų dangos bei sukabinamą su grindjuoste, ir jungiamąjį paviršių (4), jungiantį pirmąją atšaką (2) su antrąja atšaka (3), kur tvirtinimo elementas (1) papildomai apima bent vieną elastingą atraminį elementą (6, 6’), esantį vidinėje erdvėje tarp atšakų (2, 3), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent vienas elastingas atraminis elementas (6, 6’) gali būti pirmojoje padėtyje, kur jis suvaržytas ir užblokuotas palei jungiamąjį paviršių (4), bei antrojoje padėtyje, kur jis tęsiasi į minėtą vidinę erdvę, kur tvirtinimo elementas (1) apima bent vieną sukabinimo priemonę (7), teikiančią galimybę užblokuoti atraminį elementą (6, 6’) pirmojoje padėtyje ir atlaisvinti atraminį elementą (6, 6’) į antrąją padėtį.

2. Tvirtinimo elementas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atraminis elementas (6) yra neatskiriama tvirtinimo elemento (1) dalis ir suformuotas pjaunant jungiamojo paviršiaus (4) medžiagos juostą, kur antrojoje padėtyje atraminis elementas (6) yra lenktas link tvirtinimo elemento (1) minėtos vidinės erdvės.

3. Tvirtinimo elementas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atraminis elementas (6’) yra atskira medžiagos juostelė, prijungta prie paviršiaus (4).

4. Tvirtinimo elementas pagal 1, 2 arba 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sukabinimo priemonė (7) yra neatskiriama tvirtinimo elemento (1) dalis ir suformuota pjaunant tvirtinimo elemento (1) medžiagos juostą, kur minėta medžiagos juosta yra lenkta, tad jos laisvasis galas sukimba su atraminiu elementu (6, 6’) pirmojoje padėtyje.

5. Tvirtinimo elementas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atraminis elementas (6, 6’) apima sukabinimo priemonės (7) blokavimo stabdiklį (9).

6. Tvirtinimo elementas pagal 1, 2 arba 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sukabinimo priemonė (7) yra neatskiriama tvirtinimo elemento (1) dalis ir suformuota pjaunant tvirtinimo elemento (1) medžiagos juostą, kur sukabinimo priemonė (7) apima papildomą blokavimo stabdiklį (10) atraminiam elementui (6, 6’) laikyti.

7. Tvirtinimo elementas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sukabinimo priemonė (7) yra stabdiklis (7’), besitęsiantis į tvirtinimo elemento (1) minėtą vidinę erdvę, kur tvirtinimo elementas (1) apima

išpjovą (12), teikiančią galimybę atlaisvinti atraminį elementą (6, 6') į antrąją padėtį iš tvirtinimo elemento (1) išorės.

8. Tvirtinimo elementas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad stabdiklis (7') suformuotas iš įkarpos tvirtinimo elemento (1) medžiagoje.

9. Tvirtinimo elementas pagal 7 arba 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis papildomai apima reguliavimo elementą (11), sąveikaujantį su atraminiu elementu (6, 6') jam atlaisvinti į antrąją padėtį.

10. Tvirtinimo elementas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad stabdiklis (7') yra atskiras elementas, prijungtas prie tvirtinimo elemento (1).

11. Tvirtinimo elementas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima kelis tarpais atskirtus atraminius elementus (6, 6') ir kelias sukabinimo priemones (7), kiekviena iš kurių sąveikauja su atitinkamu atraminiu elementu (6, 6').

12. Tvirtinimo elementas pagal 1 arba 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima bent vieną tvirtinimo stabdiklį (13) tvirtinimo elementui (1) fiksuoti, kur tvirtinimo stabdikliai (13), pageidautina, sudaryti iš į išorę lenktų kampinių įkarpų tvirtinimo elemento medžiagoje.

13. Grindjuosčių sistema, apimanti grindjuostę ir tvirtinimo elementą pagal bet kurį iš 1–12 punktų, kur grindjuostė sudaryta iš prie sienos priglundančios atšakos (11) ir prie grindų priglundančios atšakos (12), kur prie grindų priglundanti atšaka (12) sukimba su tvirtinimo elementu (1), b e s i s k i r i a n t i tuo, kad surinkta sistema, kai tvirtinimo elementas (1) jungia grindjuostę su grindų danga, kuri yra prie sienos, atraminis elementas (6, 6') yra antrojoje padėtyje ir spaudžia grindų dangos priekinę pusę, kur spaudimas nukreiptas išilgai tvirtinimo elemento (1) atšakų (2, 3).

---

(51) Int. Cl. ***E21B 7/04*** (2006.01)
E21B 7/02 (2006.01)

(11) **3705683**

(13) T

(96) 20161566.3

(96) 2020-03-06

(97) 2020-09-09

(97) 2021-08-25

(30) 202019101322 U, 2019-03-08, DE

(72) DEKENA, Wilfried, DE
DEKENA, Marvin, DE

(73) Dekena, Marvin, 26427 Esens, DE

(74) Nelia JANIUŠINA, 40, UAB „Intels“, Naugarduko g. 32/2, LT-03225 Vilnius, LT

(54) Horizontali gręžimo sistema
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 3.

(57) 1. Įrenginys, skirtas horizontaliam gręžimui atlikti grąžtu, kurį sudaro bent viena pavara grąžtui stumti ir bent viena grąžto kampinio išlyginimo pavara, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad abi pavaros yra sudarytos iš elektros variklių (8, 12), kur elektros varikliai (8, 12) yra žemos įtampos varikliai ir bent vienas akumuliatorius (14, 16) yra numatytas kaip elektros variklių (8, 12) elektros energijos šaltinis.

2. Įrenginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad elektrinis variklis (12) grąžtui (19) stumti yra jėgą perduodančioje operatyvinėje jungtyje su į priekį judančiu slankikliu (6), kuriame grąžto (19) tvirtinimo priemonė yra išdėstyta ant slankiklio (6).

3. Įrenginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jėgą perduodanti operatyvinė jungtis tarp elektros variklio (12) ir slankiklio (6) yra įgyvendinta per krumplinės pavaros mechanizmą (13).

4. Įrenginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad krumplinės pavaros mechanizmas (13) ir slankiklis (6) yra sujungti vienas su kitu stygos formos traukos priemone (5).

5. Įrenginys pagal bet kurį iš 2-4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad slankiklis (6) yra įtaisytas laikančiame rėme (1).

6. Įrenginys pagal bet kurį iš 2-5 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad elektrinis variklis (8), skirtas grąžto (19) kampiniam išlyginimui, yra sumontuotas ant slankiklio (6).

7. Įrenginys pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis turi važiuoklę (2).

8. Įrenginys pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad laikantis rėmas (1) važiuoklėje (2) yra pasukamas apie horizontalią ašį, skersai važiuoklės (2) judėjimo krypčiai, kur laikantysis rėmas (1) remiasi ant važiuoklės (2) reguliuojamo ilgio atramine sija (4).

9. Įrenginys pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reguliuojamo ilgio atraminė sija (4) yra žemos įtampos varoma tiesinė pavara.

10. Įrenginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atskiras akumuliatorius (14, 16) yra numatytas kaip kiekvieno elektros variklio (8, 12) elektros energijos šaltinis.

11. Įrenginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tuo atveju, kai grąžtas (19) yra suformuotas iš gręžimo sekcijų (11), laikančiame rėme (1) yra numatyta vieta gręžimo sekcijoms (11) laikyti.

---

(51) Int. Cl. ***F01C 21/08*** (2006.01)
F04C 2/344 (2006.01)

(11) **3277928**

(13) T

(96) 16724465.6

(96) 2016-03-30

(97) 2018-02-07

(97) 2021-06-23

(86) PCT/IB2016/051790

(86) 2016-03-30

(87) WO 2016/157090

(87) 2016-10-06

(30) 201502233, 2015-03-31, ZA

(72) SPENCER, Michael John David, ZA
NICHOLSON, Stephen Reuben, ZA

(73) Magnevane Portugal Lda., 430 Trofa, PT

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

(54) Rotorius rotoriniam mentiniam įrenginiui
Apibrėžties punktai: 9, brėžiniai: 4.

(57) 1. Rotorius (11), tinkamas naudoti rotoriniame įtaise (10), apimant rotorių; cilindrinis rotoriaus korpusas (20), apimantis daugybę išilgai besitęsiančių priėmimo skylių (22), o cilindrinis rotoriaus korpusas papildomai apima tuščiavidurę šerdį (25), esančią radialiniu būdu į vidų nuo priėmimo skylių; ir daugybė menčių (30), su kiekviena mentimi, slankiojančiai nustatoma priėmimo skylės viduje; b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad mentės yra nukreiptos nuo cilindrinio rotoriaus per magnetinį išdėstymą (23, 33), apimant mentėse esančius mentės magnetus (33) ir priešingus rotoriaus magnetus (23), esančius tuščiavidurėje rotoriaus korpuso šerdyje; ir kur bent du priešingo poliškumo rotoriaus magnetai (23) yra išdėstyti šerdies viduje tam, kad du magnetai (23) būtų nustumiami vienas nuo kito šerdies viduje.

2. Rotorius pagal 1 punktą, kuriame mažiausiai vienas mentės magnetas (33) yra nukreiptas link kiekvienos mentės funkciškai vidinės galinės zonos.

3. Rotorius pagal 1 arba 2 punktą, kuriame kiekvienas iš dviejų rotoriaus magnetų (23) šerdyje apima atskirų magnetų rinkinį, sudėtą galas į galą tam, kad būtų nustatytas funkciškai vienetinis magnetas.

4. Rotorius pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kuriame rotoriaus korpusas yra iš esmės vientisos cilindrinės struktūros formos, su priėmimo skylėmis ir tuščiavidure šerdimi, esančia vientisoje cilindrinėje konstrukcijoje.

5. Rotorius pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kuriame rotoriaus korpusas yra pagamintas iš nemagnetinės medžiagos.

6. Rotorius pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kuriame angos (27) tęsiasi tarp tuščiavidurės šerdies ir priėmimo skylių.

7. Rotorius pagal 6 punktą, kuriame angos tęsiasi radialiniu būdu į išorę nuo tuščiavidurės šerdies iki priėmimo skylių pagrindo.

8. Rotorius pagal 6 arba 7 punktą, kuriame kiekvienoje priėmimo skylėje yra numatytos mažiausiai dvi angos, su kiekviena anga esančia arti mentės magneto padėties, viduje mentės, patalpintos priėmimo skylėje tam, kad apribotų skydinį efektą, kurį sudaro rotoriaus korpusas.

9. Rotorinis mentinis įrenginys (10), apimantis rotorių (11) pagal bet kurį vieną iš 1-8 punktų.

---

(51) Int. Cl. ***F01N 3/20*** (2006.01)
F01N 3/035 (2006.01)
F01N 13/02 (2010.01)

(11) **2597279**

(13) T

(96) 11009222.8

(96) 2011-11-22

(97) 2013-05-29

(97) 2021-08-04

(72) Schraml, Stephan, Dr., DE
Roos, Meike, Dr., DE
Müller, Markus, Dr., DE

(73) DEUTZ Aktiengesellschaft, 51149 Köln, DE

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

(54) Dyzelinio variklio išmetamųjų dujų valymo būdas ir įtaisas
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 3.

(57) 1. Anglies monoksido, angliavandenilių, azoto oksidų ir suodžių dalelių dyzelinio variklio išmetamosiose dujose mažinimo prietaisas, apimantis išmetamųjų dujų kanalą (10) ir kaip jo sudedamąją dalį derinyje ir išmetamųjų dujų srauto kryptimi tokia seka:
1. dyzelino oksidacijos katalizatorių (20) anglies monoksido, angliavandenilių ir azoto monoksido oksidavimui;
2. pirmąjį prietaisą, skirtą pridėti amoniakui (30) ir (arba) junginiui, suskylančiam iki amoniako, kad išmetamosios dujos būtų išvalytos;
3. kataliziškai aktyvuotą dalelių filtrą (40), turintį per filtro sieneles galintį prasiskverbti substratą, apimantį kataliziškai aktyvią medžiagą, skatinančią atrankinę katalizinę azoto oksidų redukciją į azotą;
4. antrąjį prietaisą, skirtą pridėti amoniakui (30 ’) ir (arba) junginiui, suskylančiam iki amoniako, kad išmetamosios dujos būtų išvalytos;
5. katalizatorių (50), skirtą atrankiniam kataliziniam azoto oksidų redukavimui į azotą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmasis jutiklis, skirtas azoto oksido kiekiui išmetamosiose dujose, kurias reikia išvalyti, nustatyti, yra įrengtas prieš arba po dyzelino oksidacijos katalizatoriaus (20) išmetamųjų dujų srauto kryptimi, tuo tarpu antrasis jutiklis, skirtas azoto oksido kiekio nustatymui išmetamosiose dujose, kurias reikia išvalyti, yra išdėstytas tarp kataliziškai aktyvuoto dalelių filtro (40) ir antrojo prietaiso, skirto tam, kad būtų pridėtas amoniakas (30’) ir (arba) junginys, suskylantis iki amoniako taip, kad išmetamosios dujos būtų išvalytos.

2. Prietaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kataliziškai aktyvuota medžiaga, esanti kataliziškai aktyvuotų dalelių filtre (40), yra kataliziškai aktyvi danga, kuri skatina atrankinę katalizinę azoto oksidų redukciją į azotą.

3. Prietaisas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad filtras su substratui pralaidžiomis sienelėmis (1) turi įtekėjimo kanalus (4), dujoms nepralaidžiu būdu sandariai uždarytus ištekėjimo pusėje, ir ištekėjimo kanalus, kurie dujoms nepralaidžiu būdu sandarinami įtekėjimo pusėje, ir akytą sieną, kuri erdviniu būdu atskiria įtekėjimo ir ištekėjimo kanalus vieną nuo kito ir yra pralaidi valomoms išmetamosioms dujoms ir apima kataliziškai aktyvią dangą, skirtą atrankinei katalizinei azoto oksidų redukcijai į azotą.

4. Prietaisas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad filtras su substratui pralaidžiomis sienelėmis (1) turi įtekėjimo kanalus, dujoms nepralaidžiu būdu sandarinamus ištekėjimo pusėje, ir ištekėjimo kanalus, dujoms nepralaidžiu būdu sandarinamus įtekėjimo pusėje, ir akytą sieną, kuri erdviniu būdu atskiria įtekėjimo ir ištekėjimo kanalus vieną nuo kito ir yra pralaidi valomoms išmetamosioms dujoms ir kur kataliziškai aktyvi danga atrankinei katalizinei azoto oksidų redukcijai į azotą buvo uždėta ištekėjimo kanaluose ant akytosios sienelės.

5. Prietaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad išmetamųjų dujų srauto kryptimi trečias jutiklis azoto oksido kiekiui išmetamosiose dujose nustatyti yra įrengtas po SCR katalizatoriaus (50).

6. Prietaisas pagal bet kurį 1 arba 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad oksidacijos katalizatorius, kuris skatina amoniako oksidaciją, yra įrengtas ištekėjimo pusėje kataliziškai aktyvuoto dalelių filtro (40) atžvilgiu, ir įtekėjimo pusėje atžvilgiu antrojo jutiklio, kuris skirtas azoto kiekiui valomosiose išmetamosiose dujose nustatyti.

7. Prietaisas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad amoniako oksidacijos katalizatorius yra sumontuotas ištekėjimo pusėje, katalizatoriaus, skirto atrankinei katalizinei azoto oksidų redukcijai, atžvilgiu.

8. Prietaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kataliziškai aktyvuotas dalelių filtras papildomai turi bent vieną kataliziškai aktyvią dangą, kuri skatina anglies monoksido ir angliavandenilių oksidaciją į anglies dioksidą ir azoto monoksido oksidaciją į azoto dioksidą.

9. Anglies monoksido, angliavandenilių, azoto oksidų ir suodžių dalelių dyzelinio variklio išmetamosiose dujose mažinimo būdas, apimantis:
1. valomų dyzelinio variklio išmetamųjų dujų praleidimą per dyzelino oksidacijos katalizatorių, kur anglies monoksidas ir angliavandeniliai yra bent iš dalies oksiduojami į anglies dioksidą, ir azoto monoksidas yra bent iš dalies oksiduojamas į azoto dioksidą;
2. pirmą pridėjimą amoniako (30) ir (arba) junginio, skaidomo iki amoniako, į išmetamąsias dujas, kurios turi būti valomos, ištekėjimo pusėje, dyzelino oksidacijos katalizatoriaus atžvilgiu;
3. po pirmojo amoniako ir (arba) junginio, skaidomo iki amoniako, pridėjimo, išmetamosios dujos, kurios turi būti valomos, praeina per kataliziškai aktyvuotą dalelių filtrą (40), kur suodžių dalelės yra nusodinamos dalelių filtre ir bent iš dalies oksiduojamos į anglies monoksidą ir (arba) anglies dioksidą, kai azoto dioksidas yra išmetamosiose dujose ir kur azoto oksidai, esantys valomosiose išmetamosiose dujose ir (arba) susidarę kaip šalutinis produktas suodžių oksidacijos metu, bent iš dalies yra redukuojami į azotą amoniaku;
4. antrą amoniako (30 ’) ir (arba) junginio, skaidomo iki amoniako pridėjimą į išmetamąsias dujas, kurios turi būti valomos, ištekėjimo pusėje dalelių filtro atžvilgiu; ir
5. antrą kartą pridėjus amoniako ir (arba) junginio, skaidomo iki amoniako, išmetamosios dujos, kurios turi būti valomos, praeina per katalizatorių (50), skirtą atrankinei katalizinei azoto oksidų redukcijai, kur azoto monoksidas ir azoto dioksidas yra bent iš dalies redukuojami į azotą amoniaku, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmasis jutiklis, skirtas azoto oksido kiekiui išmetamosiose dujose, kurias reikia išvalyti, nustatyti, yra įrengtas prieš arba po dyzelino oksidacijos katalizatoriaus (20) išmetamųjų dujų srauto kryptimi, tuo tarpu antrasis jutiklis, skirtas azoto oksido kiekio nustatymui išmetamosiose dujose, kurias reikia išvalyti, yra išdėstytas tarp kataliziškai aktyvuoto dalelių filtro (40) ir antrojo prietaiso, skirto tam, kad būtų pridėtas amoniakas (30’) ir (arba) junginys, suskylantis iki amoniako taip, kad išmetamosios dujos būtų išvalytos;

10. Būdas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmasis papildomas amoniako ir (arba) junginio, suskaidomo į amoniaką, pridėjimas prie valomų išmetamųjų dujų yra atliekamas taip, kad pridėto/susidarančio iš junginio amoniako kiekis būtų didesnis nei amoniako kiekis, reikalingas išmetamosiose dujose esantiems azoto oksidams redukuoti iki azoto pagal atitinkamą reakcijos stechiometriją.

11. Būdas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmasis papildomas amoniako ir (arba) junginio, suskaidomo į amoniaką, pridėjimas prie valomų išmetamųjų dujų yra atliekamas taip, kad pridėto/susidarančio iš junginio amoniako kiekis būtų mažesnis nei amoniako kiekis, reikalingas išmetamosiose dujose esantiems azoto oksidams redukuoti iki azoto pagal atitinkamą reakcijos stechiometriją.

---

(51) Int. Cl. ***F01N 13/04*** (2010.01)
F01N 13/08 (2010.01)
F01N 1/16 (2006.01)
F01N 1/18 (2006.01)
F16K 1/00 (2006.01)
F16K 11/08 (2006.01)

(11) **3660290**

(13) T

(96) 18208611.6

(96) 2018-11-27

(97) 2020-06-03

(97) 2021-07-28

(72) Penca, Jure, SI
Akrapovic, Igor, SI

(73) Akrapovic d.d., 1295 Ivancna Gorica, SI

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

(54) Dujų srauto ir triukšmo reguliavimo vožtuvas ir išmetamųjų dujų sistema
Apibrėžties punktai: 17, brėžiniai: 13.

(57) 1. Vidaus degimo variklio išmetamųjų dujų sistemos dujų srauto ir triukšmo reguliavimo vožtuvas (1), apimantis Y formos korpusą (3) su įleidimo anga (5), pirmąja išleidimo anga (10) bei antrąja išleidimo anga (20) ir uždaromuoju elementu (7), įrengtu korpuso viduje (3) pirmajam vamzdžiui (11), jungiančiam įleidimo

angą (5) su pirmąja išleidimo anga (10), ir (arba) antrajam vamzdžiui (21) nuo įleidimo angos (5) į antrąja išleidimo angą (20) suformuoti, kur uždaromasis elementas (7) gali judėti korpuso (3) atžvilgiu tarp pirmosios nustatytos padėties, kurioje uždaromasis elementas (7) uždaro antrąjį vamzdį (21), ir antrosios nustatytos padėties, kurioje uždaromasis elementas (7) uždaro pirmąjį vamzdį (11), kur uždaromasis elementas (7) apima šaukšto formos sekciją (71) išmetamosioms dujoms nukreipti iš įleidimo angos (5) per pirmąjį vamzdį (11) ir (arba) antrąjį vamzdį (21), kur šaukšto formos sekcija (71) riboja vidinį paviršių (75), kuris pirmojoje arba antrojoje nustatytoje padėtyje susilieja su atitinkamai atidaryto pirmojo arba antrojo vamzdžio (11, 21) vidiniu paviršiumi (15, 25) išmetamųjų dujų srauto kelio, primenančio lenktą vamzdį, ribai apibrėžti, ir kur uždaromasis elementas (7) sukiojasi aplink vožtuvo ašį (A_v) lygiagrečią įleidimo angos (5) vidurio linijai (A_5), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
uždaromasis elementas (7) pasukamai sumontuotas ant korpuso (3), kur centrinis guolis (37) yra korpuso viduje (3) tarp pirmosios išleidimo angos (10) ir antrosios išleidimo angos (20), kur uždaromasis elementas (7) apima ašies sekciją (77), bendraašę vožtuvo ašiai (A_v) ir besitęsiančią per centrinį guolį (37) bei per korpusą (3), ir tuo, kad uždaromasis elementas (7) apima pleišto formos pereinamąją sekciją (76) tarp šaukšto formos sekcijos (71) ir ašies sekcijos (77), kur pereinamoji sekcija (76) pirmojoje bei antrojoje nustatytoje padėtyje tęsiasi spinduline kryptimi nuo šaukšto formos sekcijos (71) įėjimo galo į atitinkamą atidarytą vamzdį (11, 21) bei apima pereinamąjį paviršių (79), kurio forma atitinka atidaryto vamzdžio (11, 21) formą ir kuris jungia vamzdžio (11, 21) paviršių (15, 25) su vidiniu paviršiumi (75).

2. Dujų srauto ir triukšmo reguliavimo vožtuvas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šaukšto formos sekcijos (71) matmenys parinkti taip, jog ji dengia antrąjį vamzdį (21) nustatytoje pirmojoje padėtyje ir dengia pirmąjį vamzdį (11) nustatytoje antrojoje padėtyje.

3. Dujų srauto ir triukšmo reguliavimo vožtuvas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šaukšto formos sekcija (71) tęsiasi apskritimo kryptimi aplink vožtuvo ašį (A_v) bent 170° išilgai ašinio tęsinio palei vožtuvo ašį (A_v) daugiau nei 3 cm.

4. Dujų srauto ir triukšmo reguliavimo vožtuvas pagal 2 arba 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šaukšto formos sekcijos (71) vidinis paviršius (75) riboja lenktą išmetamųjų dujų srauto kelią, kuris riboja kreivumo spindulį (R_7), kur šaukšto formos sekcija (71) suformuota taip, jog ji riboja apytikriai nekintamą srauto kelio skerspjūvį pirmojoje ir antrojoje nustatytoje padėtyje.

5. Dujų srauto ir triukšmo reguliavimo vožtuvas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad išleidimo angų (10, 20) vidurio linijos (A_{10}, A_{20}) įrengtos su 10–120° kampiniu poslinkiu įleidimo angos (5) vidurio linijos (A_5) ir (arba) vožtuvo ašies (A_v) atžvilgiu, kur korpusas (3) riboja pirmąjį kreivumo spindulį (R_{10}), besitęsiantį nuo įleidimo angos (5) iki pirmosios išleidimo angos (10), ir antrąjį kreivumo spindulį (R_{20}), besitęsiantį nuo įleidimo angos (5) iki antrosios išleidimo angos (20), kur pirmojoje arba antrojoje nustatytoje padėtyje uždaromojo elemento (7) kreivumo spindulys (R_7) atitinkamai atitinka pirmąjį arba antrąjį kreivumo spindulį (R_{10}, R_{20}).

6. Dujų srauto ir triukšmo reguliavimo vožtuvas pagal bet kurį iš 2–5 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vidinis paviršius (75) pirmojoje ir antrojoje nustatytoje padėtyje susilieja su atitinkamo atidaryto pirmojo arba antrojo vamzdžio (11, 21) vidiniu paviršiumi (15, 25) išmetamųjų dujų srauto keliui, primenančiam lenktą vamzdį, kuris apima būtent vieną linkį ir (arba) yra suformuotas be kliūčių atitinkamame atidarytame pirmajame arba antrajame vamzdyje (11, 21).

7. Dujų srauto ir triukšmo reguliavimo vožtuvas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad išmetamųjų dujų srauto kelias, einantis iš įleidimo angos (5) palei uždaromąjį elementą (7) į pirmąją arba antrąją išleidimo angą (10, 20) per atitinkamą vamzdį (11, 21) riboja iš esmės nekintamą skerspjūvio plotą, kur prieš įleidimo angą (5) įrengtas įleidimo piltuvas kitokio skerspjūvio, pavyzdžiui, elipsinio skerspjūvio keliui nukreipti į įleidimo angos skerspjūvio plotą.

8. Dujų srauto ir triukšmo reguliavimo vožtuvas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad spinduline vožtuvo ašies (A) atžvilgiu kryptimi yra apribotas tarpas (35) tarp šaukšto formos sekcijos (71) išorinio spinduline kryptimi paviršiaus (74) ir korpuso (3), bent iš dalies besitęsiantis palei šaukšto formos (71) ašinį tęsinį.

9. Dujų srauto ir triukšmo reguliavimo vožtuvas (1) pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad uždaromasis elementas (7) pasukamai sumontuotas ant korpuso (3) su įėjimo guoliu, pavyzdžiui, slankiąja įvore (32), ties įleidimo anga (5), kur uždaromasis elementas (7) apima žiedinę sekciją (73), bendraašę vožtuvo ašiai (A_v) ir besitęsiančią aplink ją bei sukimbančią su įėjimo guoliu.

10. Dujų srauto ir triukšmo reguliavimo vožtuvas (1) pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pereinamoji sekcija (76) riboja briauną (78), platesnę už ašies sekciją (77) ir sukimbančią su centriniu guoliu (37).

11. Dujų srauto ir triukšmo reguliavimo vožtuvas (1) pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra pavara (8) uždaromajam elementui (7) valdyti, kur pavara (8) pritaikyta uždaromajam elementui

(7) perjungti į bent vieną tarpinę padėtį tarp pirmosios ir antrosios nustatytų padėčių taip, jog uždaromasis vožtuvas (7) būtų nustatytas į padėtį išmetamųjų dujų srautui bei triukšmui nukreipti iš įleidimo angos (5) į pirmąją išleidimo angą (10) ir antrąją išleidimo angą (20), iš dalies uždengiant pirmąjį vamzdį (11) bei antrąjį vamzdį (21).

12. Dujų srauto ir triukšmo reguliavimo vožtuvas (1) pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad uždaromojo elemento (7) ir įleidimo angos (5) įėjimo galai koncentriniai bei (arba), pageidautina, jų vienas kitą atitinkantys vidiniai skersmenys (D_5, D_7) yra vienodi.

13. Vidaus degimo variklio išmetamųjų dujų sistema (100, 200, 300, 400), apimanti:
bent vieną išmetamųjų dujų srauto ir triukšmo reguliavimo vožtuvą (1, 1a, 1b) pagal vieną iš ankstesnių punktų, įrengtą ties variklio ir bent vieno akustinio elemento (41, 43, 45, 47) skirstomąja sandūra, kur pirmasis traktas (13, 13a, 13b) prijungtas prie pirmosios išleidimo angos (10), o antrasis traktas (23, 23a, 23b) prijungtas prie antrosios išleidimo angos (20), kur kiekvienas traktas (13, 13a, 13b, 23, 23a, 23b) apima bent vieną akustinį elementą (41, 43, 45, 47), pavyzdžiui, rezonatorių, plėtimosi kamerą, Helmholco rezonatorių, duslintuvą, arba sugeriamojo tipo duslintuvą.

14. Išmetamųjų dujų sistema (100, 200, 300) pagal 13 punktą, papildomai apimanti bent vieną suvienodinimo sandūrą (50, 50a, 50b) už skirstomosios sandūros, kur vėl susijungia pirmasis ir antrasis traktai (13, 13a, 13b, 23, 23a, 23b).

15. Išmetamųjų dujų sistema (200, 300) pagal 13 arba 14 punktą, apimanti dešinįjį išmetimo traktą (5a) išmetamosioms dujoms išmesti iš pirmosios variklio cilindrų grupės ir kairįjį išmetimo traktą (5b) išmetamosioms dujoms išmesti iš antrosios variklio cilindrų grupės, kur dešinysis ir kairysis išmetimo traktai (5a, 5b) apima bent po vieną dujų srauto bei triukšmo reguliavimo vožtuvą (1a, 1b), išmetamųjų dujų sistema papildomai apima bent vieną bendrą išmetamųjų dujų valdymo įtaisą (43), pavyzdžiui, išmetamųjų dujų valymo ir (arba) triukšmo slopinimo įtaisą, prijungtą prie kairiojo ir dešiniojo išmetimo trakto (5a, 5b) atitinkamo vožtuvo (1) pirmųjų išleidimo angų (10) tam, jog išmetamosios dujos iš dešiniojo bei kairiojo išmetimo trakto (5a, 5b) susieitų į minėtą bendrą išmetamųjų dujų valdymo įtaisą (43).

16. Išmetamųjų dujų sistema (200, 300) pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad dešinysis išmetimo traktas (5a) ir kairysis išmetimo traktas (5b) apima bent po vieną apylankos liniją (23a, 23b), prijungtą prie atitinkamo vožtuvo (1a, 1b) atitinkamų antrųjų išleidimo angų (20), kur bendras dujų valdymo įtaisas (43) prijungtas prie bent vienos išmetimo linijos (44a, 44b), einančios į bent vieną iš apylankos linijų.

17. Išmetamųjų dujų sistema (400) pagal bet kurį iš 13–16 punktų, kur aklinosios pusės trakte (5'), suprojektuotame kaip aklinasis kanalas išmetamosioms dujoms nukreipti į dujų srauto ir triukšmo reguliavimo vožtuvą ir per jį, įrengtas ir įleidimo puse prijungtas prie pagrindinio trakto (55), o kiekviena išleidimo anga (10, 20) – prie bent vieno atitinkamo akustinio elemento (45, 47) bent vienas dujų srauto ir triukšmo reguliavimo vožtuvas (1), kur kiekvienas iš aklinųjų akustinių elementų (45, 47) gali išimtinai išleisti dujas į atmosferą per pagrindinį traktą (55) išmetamųjų dujų srauto apgręžimo nuo aklinojo akustinio elemento (45, 47) būdu per bent vieną dujų srauto reguliavimo vožtuvą (1).

---

(51) Int. Cl. ***F02M 27/04*** (2006.01)
F02B 51/04 (2006.01)
F23K 5/08 (2006.01)
H01F 5/06 (2006.01)
H01F 5/02 (2006.01)
H01F 7/20 (2006.01)

(11) **3585996**
(13) T
(96) 18710100.1
(96) 2018-02-22
(97) 2020-01-01
(97) 2021-07-07
(86) PCT/FR2018/050415
(86) 2018-02-22
(87) WO 2018/154241
(87) 2018-08-30
(30) 17305201, 2017-02-24, EP
(72) Allemeersch, Jean Marc, FR
(73) Allemeersch, Jean Marc, 54630 Richardmenil, FR
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai", LT-03163 Vilnius, LT

(54) Įtaisas variklio degalų sąnaudoms sumažinti
Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 8.

(57) 1. Įtaisas šiluminio variklio, ypač motorinės transporto priemonės, degalų sąnaudoms sumažinti, apimantis iš esmės vamzdinį indukcinį elementą (1), skirtą sumontuoti aplink vamzdį (5), kuriame cirkuliuoja degalai, siekiant viduje sukurti elektromagnetinį lauką iš kintamosios srovės, gaunamos iš elektros energijos šaltinio, minėtas indukcinis elementas (1) apima movą (3), aplink kurią yra apvyniota bent viena laido apvija (4), prijungta prie minėto elektros energijos šaltinio jungtimi (2), minėta mova (3) yra vamzdiniame apvalkale (7), suprojektuotame taip, kad minėtas įtaisas atitiktų elektromagnetinio suderinamumo standartus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta mova (300, 21) yra sudaryta iš dviejų pusinių movos dalių (301, 302, 24), kurių kiekviena turi pusės cilindro pavidalo centrinę dalį (303), ribojamą dviejų jungių (304, 305, 22, 23), kiekviena jų turi griovelį (306), kurio ašis lygiagreti pusinių movos dalių (301, 302, 24) ašiai (Y) ir yra vienoje linijoje su kitos jungės (304, 305, 22, 23) grioveliu (306).

2. Įtaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta mova (3) yra su spiraline vaga (6), sudarančia skaičių n apskritiminių ruožų ir besitęsiančia išilgai bent jos išorinio paviršiaus.

3. Įtaisas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas apvalkalas (7) yra pagamintas vien tik iš aliuminio arba turi metalinį žiedą (72).

4. Įtaisas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas metalinis žiedas (72) yra tarp minėto apvalkalo (7) vidinio korpuso (70) ir išorinio korpuso (71).

5. Įtaisas pagal ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas išorinis korpusas (71) yra pagamintas iš standžios plastikinės medžiagos, o minėtas vidinis korpusas (70) yra pagamintas iš lanksčios plastikinės medžiagos.

6. Įtaisas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta mova (3) ir minėtas apvalkalas (7) turi bent vieną išilginį plyšį (8, 10), ribojantį bent du išilginius kraštus (30, 31, 11, 12) ir jų konfigūracija tokia, kad galėtų užimti atvirą padėtį, kurioje išilginiai kraštai (30, 31, 11, 12) yra atskirti, ir uždarą padėtį, kurioje išilginiai kraštai (30, 31, 11, 12) yra arti vienas kito.

7. Įtaisas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta mova (3) ir apvalkalas (7) turi išilginį plyšį, kuris tęsiasi priešais minėtą išilginį plyšį (8, 10) ir jis nustato lenkimo liniją (9, 13), leidžiančią šioms dalims judėti tarp uždaros ir atviros padėčių.

8. Įtaisas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas apvalkalas (700) yra sudarytas iš dviejų pusinių apvalkalų (701, 702), sujungtų vienas su kitu bent vienu vyriu (703).

9. Įtaisas pagal bet kurį iš 6-8 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent du išilginiai minėto apvalkalo (7, 700) ir (arba) minėtos movos (3) kraštai (11, 12, 110, 120) apima papildomas tvirtinimo priemones (14, 15).

10. Įtaisas pagal bet kurį iš 6-9 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas apvalkalas (700) apima užfiksavimo priemones uždaroje padėtyje.

11. Įtaisas pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtos fiksavimo priemonės apima pirmąjį vamzdinį apvalkalą (13), kurio ašis lygiagreti apvalkalo (700) ašiai (X), besitęsiančiai pirmojo išilginio krašto (110) centrinės zonos (18) tęsinyje, antrąjį ir trečiąjį vamzdinius apvalkalus (16, 17), kurių ašys lygiagrečios apvalkalo (700) ašiai (X), besitęsiančiai antrojo išilginio krašto (120) tęsinyje abiejose centrinės zonos (19) pusėse, jų ilgis ne mažesnis kaip pirmojo išilginio krašto (110) centrinė zona (18), ir ašis (20) suprojektuota taip, kad ją būtų galima prakišti per pirmąjį, antrąjį ir trečiąjį apvalkalus (13, 16, 17), sulygiuotus minėto apvalkalo (700) uždaroje padėtyje.

12. Įtaisas pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad fiksavimo priemonės apima bent vieną elastingą žiedą, suprojektuotą taip, kad jį būtų galima įdėti į bent vieną žiedinį griovelį, besitęsiantį ant išorinio apvalkalo paviršiaus, suformavus apvalkalą iš dviejų pusinių apvalkalo dalių.

13. Įtaisas pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtos jungės (22, 23) apima papildomas tvirtinimo priemones pirmojo pusinio apvalkalo (24) jungės (22) tvirtinimui su antrojo pusinio apvalkalo (24) junge (22).

14. Įtaisas pagal bet kurį iš 2-13 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad spiralinės vagos (6) apskritiminių ruožų skaičius n yra nuo 1 iki 100 ir, pageidautina, lygus 15.

15. Įtaisas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta mova (3) yra pagaminta iš polipropileno.

16. Įtaisas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad elektros energijos šaltinis yra suprojektuotas taip, kad galėtų tiekti kintamąją srovę, kurios dažnis yra nuo 501 kHz iki 4 MHz, geriau 600 kHz.

---

(51) Int. Cl. ***F16B 12/10*** (2006.01)
A47B 47/00 (2006.01)
A47B 61/00 (2006.01)
A47B 47/04 (2006.01)
F16B 12/26 (2006.01)
F16B 12/46 (2006.01)

(11) **3470690**

(13) T

(96) 18210703.7

(96) 2014-09-15

(97) 2019-04-17

(97) 2021-11-03

(30) 1351060, 2013-09-16, SE

(72) BRÄNNSTRÖM, Hans, SE
DERELÖV, Peter, SE
PÅLSSON, Agne, SE

(73) Välinge Innovation AB, 263 64 Viken, SE

(74) Stanislava TELEIŠIENĖ, 31, UAB „Brainera“, Taikos 235-17, LT-05213 Vilnius, LT

(54) Surinktas produktas
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 7.

(57) 1. Surinktas produktas apima mažiausiai tris elementus, išdėstytus trijose skirtingose plokštumose, kurios iš esmės yra statmenos viena kitai, įskaitant:
pirmąjį elementą (1), statmenai prijungtą prie antrojo elemento (2), ir
trečiąjį elementą (4), statmenai prijungtą prie antrojo elemento ir statmeną pirmajam elementui (1),
kur surinktas produktas apima užrakinimo įtaisus, kurie kiekvienas apima lankstų liežuvėlį (30), esantį įterpimo griovelyje (20) mažiausiai viename iš trijų elementų,
kur nurodytas lankstus liežuvėlis sąveikauja su liežuvėlio grioveliu (10), esančiu gretimame mažiausiai viename iš trijų elementų, kad surakintų vieną elementą ir gretimą elementą kartu pirmąja kryptimi,
kad kiekvienas iš nurodytų užrakinimo įtaisų apima krašto dalies griovelį (21) viename iš elementų arba gretimame viename iš elementų, kur krašto dalis (22) kito vieno iš elementų arba vieno gretimo elemento sąveikauja su nurodytu krašto dalies grioveliu, kad surakintų vieną elementą ir vieną gretimą elementą kartu antrąja kryptimi, kuri yra statmena pirmajai krypčiai, ir
kur pirmojo elemento (1) pirmasis kraštas yra prijungtas prie antrojo elemento (2) pirmojo krašto šeštuoju vienu iš nurodytų užrakinimo įtaisų, b e s i s k i r i a n t i s tuo
kad antrojo elemento (2) antrasis kraštas yra prijungtas prie trečiojo elemento (4) pirmojo krašto pirmuoju iš nurodytų užrakinimo įtaisų,
kad trečiojo elemento (4) antrasis kraštas yra prijungtas prie pirmojo elemento (1) antrojo krašto antruoju iš nurodytų užrakinimo įtaisų,
kad pasirinktinai ketvirtasis elementas yra prijungtas statmenai prie pirmojo elemento (1) ir trečiojo elemento (4) trečiasis kraštas yra prijungtas prie ketvirtojo elemento antrojo krašto trečiuoju iš nurodytų užrakinimo įtaisų,
kad pasirinktinai trečiojo elemento (4) ketvirtasis kraštas yra griovelyje ties penktojo elemento (6) antruoju kraštu ir penktasis elementas (6) yra prijungtas statmenai prie antrojo elemento (2) ir prie ketvirtojo elemento (5),
kad pasirinktinai penktojo elemento (6) pirmasis kraštas yra prijungtas prie antrojo elemento trečiojo krašto ketvirtuoju iš nurodytų užrakinimo įtaisų ir penktojo elemento trečiasis kraštas yra prijungtas prie ketvirtojo elemento (5) trečiojo krašto penktuoju iš nurodytų užrakinimo įtaisų.

2. Surinktas produktas pagal 1 punktą, kur ketvirtojo elemento (5) pirmasis kraštas yra prijungtas prie pirmojo elemento trečiojo krašto septintuoju iš nurodytų užrakinimo įtaisų.

3. Surinktas produktas pagal 1 arba 2 punktą, kur įterpimo griovelis mažiausiai viename iš nurodytų užrakinimo įtaisų iš esmės tęsiasi per visą vieno iš mažiausiai trijų nurodytų elementų kraštinės ilgį.

4. Surinktas produktas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur liežuvėlio griovelis mažiausiai viename iš nurodytų užrakinimo įtaisų iš esmės tęsiasi per visą vieno gretimo iš mažiausiai trijų elementų kraštinės ilgį.

5. Surinktas produktas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur lankstus liežuvėlis mažiausiai viename iš nurodytų užrakinimo įtaisų yra paslenkamas įterpimo griovelyje.

6. Surinktas produktas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur kito vieno elemento arba vieno gretimo elemento krašto dalis pateikiama su kalibravimo grioveliu (40).

7. Surinktas produktas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur trečiasis elementas pateikiamas su išmontavimo grioveliu (33) arba įpjova (34), kur nurodytas išmontavimo griovelis naudojamas išmontavimo įrankiui įstatyti.

8. Surinktas produktas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur surinktas produktas yra baldo komponentas.

9. Surinktas produktas pagal bet kurį iš 1–7 punktų, kur surinktas produktas yra baldo produktas.

10. Surinktas produktas pagal bet kurį iš 1–7 punktų, kur surinktas produktas yra įmontuotas virtuvės įtaisas.

11. Surinktas produktas pagal 8 punktą, kur baldo komponentas yra stalčius.

---

(51) Int. Cl. ***F25B 9/00*** (2006.01)
F25B 25/00 (2006.01)
F25B 21/02 (2006.01)

(11) **3320279**

(13) T

(96) 16744310.0

(96) 2016-07-01

(97) 2018-05-16

(97) 2021-09-01

(86) PCT/EP2016/065561

(86) 2016-07-01

(87) WO 2017/005643

(87) 2017-01-12

(30) 102015110994, 2015-07-08, DE

(72) Pfütze-Rämsch, Uwe, DE

(73) ReEnPro GmbH, 04109 Leipzig, DE

(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Terpės temperatūros reguliavimo įrenginys ir būdas
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 3.

(57) 1. Terpės temperatūros reguliavimo būdas, kur pirmasis šilumnešis leidžiamas per pirmąjį uždarą šilumnešio kontūrą ir cirkuliacija šilumai imti bei išskirti jame palaikoma pirmosiomis transportavimo priemonėmis, kur pirmasis šilumnešis pirmajame šilumnešio kontūre nukreipiamas per pirmąjį šilumokaitį šilumos mainams su aplinka vykdyti ir kur pirmasis šilumnešis nukreipiamas per antrąjį šilumokaitį šilumos mainams su terpe, kurios temperatūra reguliuojama, vykdyti, kur pirmasis šilumnešis pirmajame šilumnešio kontūre nukreipiamas pirmajame šilumnešio kontūre be fazinių virsmų, t. y. terpei, kurios temperatūra reguliuojama, šildyti pirmasis šilumnešis leidžiamas naudojant transportavimo priemones per pirmąjį šilumokaitį šilumai įgerti, po to pirmasis šilumnešis leidžiamas per trečiąjį šilumokaitį, kuris yra antrajame šilumokaičio kontūre, kuriame be fazinių virsmų cirkuliuoja antrasis dujinis šilumnešis, kur antrajame šilumnešio kontūre yra kompresorius, įrengtas prieš trečiąjį šilumokaitį, žiūrint antrojo šilumnešio srauto kryptimi, kuris suslegia ir šildo antrąjį šilumnešį, kur pirmasis šilumnešis trečiajame šilumokaityje ima šilumą iš antrojo šilumnešio, t. y. pirmasis šilumnešis, praleistas per trečiąjį šilumokaitį, nukreipiamas per antrąjį šilumokaitį, kuriame jis atiduoda šilumą šildomai terpei, po to pirmasis šilumnešis išplečiamas ir (arba) ataušinamas bei grąžinamas į pirmąjį šilumokaitį, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmasis šilumnešis po antrojo šilumokaičio ir prieš vėl patekdamas į pirmąjį šilumokaitį leidžiamas per ketvirtąjį šilumokaitį, kuris yra antrajame šilumnešio kontūre ir per kurį antrasis šilumnešis teka prieš tai, kai jį suslegia kompresorius, bei per kurį pirmasis šilumnešis leidžiamas tolesnėje pirmojo šilumnešio kontūro sekcijoje, tiksliau – po pirmojo šilumokaičio ir prieš trečiąjį šilumokaitį, kur pirmasis šilumnešis minėtos tolesnės pirmojo šilumokaičio sekcijos minėtame ketvirtajame šilumokaityje ima šilumą tiek iš antrojo šilumnešio, tiek iš pirmojo šilumnešio, kuris pakartotinai leidžiamas link pirmojo šilumokaičio sekcijoje tarp antrojo šilumokaičio ir pirmojo šilumokaičio.

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmasis šilumnešis išplečiamas ir (arba) ataušinamas, prieš jam paliekant ketvirtąjį šilumokaitį bei prieš jam vėl patenkant į pirmąjį šilumokaitį.

3. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad terpei, kurios temperatūra reguliuojama, ausinti transportavimo terpės transportavimo kryptis, ir, tuo pačiu, pirmojo šilumnešio srauto kryptis keičiama į priešingą, bei antrasis šilumnešio kontūras pertraukiamas ir (arba) atjungiamas, kur pirmasis šilumnešis leidžiamas per antrąjį šilumokaitį šilumai įgerti iš terpės, kurios temperatūra reguliuojama, po to teka per trečiąjį šilumokaitį be tolesnių šilumos mainų arba nukreipiamas aplink trečiąjį šilumokaitį, po

to teka per pirmąjį šilumokaitį, kuriame jis atiduoda šilumą aplinkai, ir grąžinamas į antrąjį šilumokaitį šilumai įgerti iš terpės, kurios temperatūra reguliuojama, kur pirmasis šilumnešis leidžiamas per šį kontūrą be fazinių virsmų.

4. Būdas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmasis šilumnešis aktyviai aušinamas pirmojo šilumnešio kontūro sekcijoje srauto kryptimi už pirmojo šilumokaičio ir prieš antrąjį šilumokaitį.

5. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip pirmasis šilumnešis naudojamas skystis, kurio temperatūra, esant normaliam slėgiui, bet kuriuo atveju patenka į intervalą nuo -50°C iki +60°C.

6. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip pirmasis šilumnešis naudojamas hidrofluoreteris.

7. Įrenginys terpės temperatūros reguliavimo būdui pagal bet kurį iš ankstesnių punktų įgyvendinti, apimantis šiuos komponentus:
a. pirmąjį uždarą šilumnešio kontūrą (3), kuriame cirkuliuoja pirmasis šilumnešis, kur pirmasis šilumnešis parinktas taip, kad cirkuliuotų pirmajame šildymo kontūre be fazinių virsmų,
b. antrąjį uždarą šilumnešio kontūrą (20), kuriame cirkuliuoja antrasis dujinis šilumnešis, kur antrasis dujinis šilumnešis parinktas taip, kad cirkuliuotų antrajame šilumnešio kontūre be fazinių virsmų,
c. pirmąjį šilumokaitį (1; 1'), įrengtą pirmajame šilumnešio kontūre (3), kur pirmasis šilumnešis gali būti naudojamas šilumos mainams su aplinka vykdyti,
d. antrąjį šilumokaitį (5; 5'), įrengtą pirmajame šilumnešio kontūre (3), kur pirmasis šilumnešis gali būti naudojamas šilumos mainams su terpe, kurio temperatūra reguliuojama, vykdyti,
e. pirmąsias transportavimo priemones (12), įrengtas pirmajame šilumnešio kontūre (3) pirmajam šilumokaičiui transportuoti pirmajame šilumnešio kontūre (3),
f. kompresorių (22), įrengtą antrajame uždarame šildymo kontūre (20) antrajam dujiniam šilumnešiui suslėgti,
g. trečiąjį šilumokaitį (9), kuris įrengtas už kompresoriaus (22), žiūrint srauto kryptimi, ir liečiasi su antruoju šilumnešio kontūru (20) bei vykdo šilumos mainus su pirmuoju šilumnešiu pirmajame šilumnešio kontūre (3),
h. priemones (18, 19) pirmajam šilumnešiui aušinti ir (arba) išplėsti pirmajame šilumnešio kontūre (3), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
i. yra ketvirtasis šilumokaitis (7), kuris integruotas į antrąjį šilumnešio kontūrą (20) ir įrengtas prieš kompresorių (22), žiūrint srauto kryptimi, ir susietas su pirmojo šilumnešio šilumos mainais, vykstančiais pirmajame šilumokaičio kontūre (3).

8. Įrenginys pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
kaip pirmasis šilumnešis naudojamas skystis, kurio temperatūra, esant normaliam slėgiui, patenka bent į intervalą nuo -50°C iki +60°C.

9. Įrenginys pagal 7 arba 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmasis šilumnešis yra hidrofluoreteris.

10. Įrenginys pagal bet kurį iš 7–9 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip priemonė pirmajam šilumnešiui aušinti naudojamas bent vienas Peltjė elementas (19).

11. Įrenginys pagal bet kurį iš 7–10 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ketvirtasis šilumokaitis (7) apima tris savitarpio šilumos mainų atskirus kanalus, kur pirmasis kanalas priklauso antrajam šilumnešio kontūrui (20), antrasis kanalas priklauso pirmojo šilumnešio kontūro (3) pirmajai daliai (4, 21), o trečiasis kanalas (16, 17) priklauso pirmojo šilumnešio kontūro (3) antrajai daliai.

12. Įrenginys pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmojo šilumnešio kontūro antroji sekcija, kuriai priklauso trečiasis kanalas (16, 17), gali būti įtrauktą į pirmąjį šilumokaičio kontūrą (3) per atitinkamus vožtuvus (14, 15), arba atskirta ir atšakota nuo jo.

13. Įrenginys pagal 11 arba 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad antrojoje sekcijoje (16, 17) įrengtas reguliuojamas plėtimosi vožtuvas (18).

14. Įrenginys pagal bet kurį iš 7–13 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmosios transportavimo priemonės (12) apgręžiamos transportavimo krypties atžvilgiu.

15. Įrenginys pagal bet kurį iš 7–14 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kompresorius (22) yra turbokompresorius.

(51) Int. Cl. ***F42B 12/06*** (2006.01)
F42B 12/20 (2006.01)
F42B 12/74 (2006.01)
F42B 12/78 (2006.01)

(11) **3679315**

(13) T

(96) 18762548.8

(96) 2018-09-10

(97) 2020-07-15

(97) 2021-08-18

(86) PCT/EP2018/074315

(86) 2018-09-10

(87) WO 2019/048678

(87) 2019-03-14

(30) PCT/IB2017/055447, 2017-09-09, WO

(72) MUSTER, Michael, CH

(73) RUAG Ammotec AG, 3602 Thun, CH

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

(54) Saugi kulka su ištisu metaliniu apvalkalu, iš esmės skirta naudoti įvairiose srityse
Apibrėžties punktai: 17, brėžiniai: 6.

(57) 1. Saugi kulka su ištisu metaliniu apvalkalu (1) ir centrine skvarbiąja šerdimi (6) su priekine aklinosios skylės pavidalo įduba (5), kuri užpildyta sprogstamąja medžiaga (5’), centruota ištiso metalinio apvalkalo viduje, kur skvarbioji šerdis (6) apima bent pirmąjį bei antrąjį pleišto formos susiaurėjimą (10, 11), kur ištisas metalinis apvalkalas (1) apima žiedinius griovelius (1’) skvarbiosios šerdies (6) priekinėje srityje (6’), kur centrinė smūgio banga, kuri kyla susidūrus su taikiniu, veikia sprogstamąją medžiagą (5’) iš priekio ir įduba skvarbiojoje šerdyje (6) suskyla taikinio viduje, kur ties žiediniais grioveliais (1’) bei (arba) pleišto formos susiaurėjimais (11, 12) smūgio bangos (S1, S2) atspindimos į ištisą metalinį apvalkalą (1) ir (arba) skvarbiąją šerdį (6) ir jos paveikia sprogstamąją medžiagą (5) priešingos krypties smūgio bangomis (S1, S3; S2’), tad dėl jų priešpriešos susidaro spaudimas, kuris tiesiogiai sukelia sprogstamosios medžiagos (5) detonaciją.

2. Saugi kulka su ištisu metaliniu apvalkalu pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad dalis išorinių smūgio bangų (S1) nukreipiama nuo ištiso metalinio apvalkalo (1) žiedinių griovelių (1’) į įdubą (5b).

3. Saugi kulka su ištisu metaliniu apvalkalu pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad dalis išorinių smūgio bangų (S1) atspindima į skvarbiosios šerdies (6) antrojo susiaurėjimo (11) priekinį paviršių (11’) ir nukreipiama į įdubos (5) užpakalinį galą (5b).

4. Saugi kulka su ištisu metaliniu apvalkalu pagal bet kurį iš 1–3 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pirmosios ir (arba) antrosios konstrukcijos (11) priekinis paviršius (11’) yra viršutinis plokščias arba iškilas pleišto paviršius.

5. Saugi kulka su ištisu metaliniu apvalkalu pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad antrosios konstrukcijos priekinis paviršius (11’) yra statmenas numatomai atspindėtos smūgio bangos (S2’) krypčiai.

6. Saugi kulka su ištisu metaliniu apvalkalu pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad iš įdubos (5) suformuotas užpakalinis kūgio paviršius (5a) su galiuku (5b), kur kūgio kampas yra nuo 90° iki 130°, pageidautina – 120°.

7. Saugi kulka su ištisu metaliniu apvalkalu pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pirmasis pleišto formos susiaurėjimas (10) suformuotas taip, jog jis praleidžia atspindėtos smūgio bangos (S2’) pagrindines amplitudes ir jis yra optimaliai nustatytas lūžio taškas (Z).

8. Saugi kulka su ištisu metaliniu apvalkalu pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad plieninis antgalis (4) yra grūdintas ir apima centrinį titaninį kaištį (3).

9. Saugi kulka su ištisu metaliniu apvalkalu pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad skvarbioji šerdis (6) apima aklosios skylės pavidalo įdubą (12) galinėje pusėje, į kurią įstatoma metalinė įvorė (14) su žymimuoju užtaisu (13).

10. Saugi kulka su ištisu metaliniu apvalkalu pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad elastinga įvorė (7) apima pirotechninį mišinį, kur polimerinė matrica, pageidautina – polieterketonas, apima metalo, tokio kaip titanas, magnis, aliuminis arba cirkonis ar jų mišinys, miltelius.

11. Saugi kulka su ištisu metaliniu apvalkalu pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad skvarbioji šerdis (6) ir priekinė dalis (6'), iš kurios suformuota priekinė aklosios skylės pavidalo įduba (5), yra vientisa metalinė detalė, kur vientisa skvarbioji šerdis (6) suformuota iš plieno, pageidautina – be magnio ir kobalto priemaišų.

12. Saugi kulka su ištisu metaliniu apvalkalu pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad skvarbiosios šerdies užpakalinės pusės priekinis paviršius suformuotas tolygiai arba iškiliai, tiksliau – tuo, kad smūgio bangos (S2) sufokusuotos į įdubą (5).

13. Saugios kulkos su ištisu metaliniu apvalkalu pagal bet kurį iš 1–8 punktų naudojimas sprunkantiems automobiliams sulaikyti.

14. Saugios kulkos su ištisu metaliniu apvalkalu pagal bet kurį iš 1–12 punktų, kaip universalios kulkos prieš lengvai šarvuotus automobilius, naudojimas.

15. Saugios kulkos su ištisu metaliniu apvalkalu pagal bet kurį iš 1–12 punktų naudojimas gamybos, remonto ar gelbėjimo srityse gauti kiaurymėms, nenaudojant gręžimo staklių.

16. Saugios kulkos su ištisu metaliniu apvalkalu pagal bet kurį iš 1–12 punktų naudojimas kalnakasybos ir statybos srityse sprogdinimo skylėms, išleidimo angoms, įšvirkštimo ir slėgio mažinimo angoms gauti.

17. Saugios kulkos su ištisu metaliniu apvalkalu pagal bet kurį iš 1–12 punktų naudojimas gręžiniams laipsniškai daryti žaliavų tyrimo srityje.

---

(51) Int. Cl. ***G01D 4/00*** (2006.01)
G01F 15/00 (2006.01)
E03B 7/07 (2006.01)
G05D 7/00 (2006.01)
G08B 21/10 (2006.01)
H02H 5/00 (2006.01)
G01M 3/28 (2006.01)
G01M 3/26 (2006.01)
G05D 7/06 (2006.01)
G01F 15/06 (2006.01)

(11) **3591341**

(13) T

(96) 18181935.0

(96) 2018-07-05

(97) 2020-01-08

(97) 2021-09-01

(72) Rømer, Daniel Beck, DK

(73) Kamstrup A/S, 8660 Skanderborg, DK

(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai", LT-03163 Vilnius, LT

(54) Vandentiekio skaitiklis su išmaniojo prisijungimo iš naujo funkcija
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 4.

(57) 1. Vandentiekio skaitiklis, pritaikytas į vartojimo vietą per skirstomąjį tinklą tiekiamam vandens kiekiui registruoti, apimantis:
- srauto jutiklį (305), pritaikytą į vartojimo vietą tiekiamo vandens srauto greičiui ir (arba) kiekiui matuoti;
- vožtuvą (302) vartojimo vietai prijungti prie skirstomojo tinklo bei atjungti nuo jo;
- pavarą vožtuvui atidaryti ir uždaryti;
- valdymo bloką (300), pritaikytą pavarai valdyti, ir
- ryšio sąsają (304),
kur vandentiekio skaitiklis pritaikytas vartojimo vietai iš naujo prijungti prie vandentiekio skirstomojo tinklo gavus pranešimą per ryšio sąsają, kur valdymo blokas papildomai pritaikytas:
- vartojimo vietai prijungti prie skirstomojo tinklo, siunčiant komandą pavarai atidaryti vožtuvą;
- iš srauto jutiklio gautiems srauto greičio ir (arba) kiekio matavimams analizuoti, jei nominalinis profilis (400) yra pažeistas, ir
- nominalinio profilio pažeidimo atveju, vartojimo vietai atjungti nuo skirstomojo tinklo, uždarant vožtuvą,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nominalinis profilis apima:
- didžiausio srauto greičio ribą (401) ir mažiausio srauto greičio ribą (402) bei sąlygą, kuria apibrėžiama, kad nominalinis profilis yra pažeistas, jei srauto greitis viršija didžiausio srauto greičio ribą ar nesiekia mažiausio srauto greičio ribos, arba

- mažiausio srauto greičio ribą ir didžiausią kiekį (403) bei kur nominalinis profilis yra pažeistas, jei po prisijungimo iš naujo vartojimo vietoje viršijamas didžiausias kiekis, kol srauto greitis yra žemiau mažiausio srauto greičio ribos.

2. Vandentiekio skaitiklis pagal 1 punktą, kur nominalinis profilis apima didžiausio srauto greičio ribą, kuri dalijama į pirmąjį laikotarpį ir vieną ar daugiau vėlesnių laikotarpių, ir kur dviejų ar daugiau laikotarpių didžiausio srauto greičio riba yra skirtinga.

3. Vandentiekio skaitiklis pagal 2 punktą, kur didžiausio srauto greičio riba yra aukštesnė pirmuoju laikotarpiu, nei bet kuriuo iš vėlesnių laikotarpių.

4. Vandentiekio skaitiklis pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur nominalinis profilis apima mažiausio srauto greičio ribą, kuri dalijama į pirmąjį laikotarpį ir vieną ar daugiau vėlesnių laikotarpių, ir kur pirmuoju laikotarpiu mažiausio srauto greičio riba yra nulinė.

5. Vandentiekio skaitiklis pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur nominalinis profilis apima laiko ribą (404) ir sąlygą, kuria apibrėžiama, kad nominalinis profilis yra pažeistas, jei laiko riba viršijama, kol srauto greitis yra mažesnis už mažiausio srauto greičio ribą.

6. Vandentiekio skaitiklis pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur didžiausio srauto greičio riba yra dinamiška ir priklauso nuo vandentiekio skaitiklio išmatuotos istorinės srauto greičio vertės.

7. Vandentiekio skaitiklis pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur mažiausio srauto greičio riba yra dinamiška ir priklauso nuo vandentiekio skaitiklio išmatuotos istorinės srauto greičio vertės.

8. Vandentiekio skaitiklis pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur valdymo blokas pritaikytas vožtuvui atidaryti tik iš dalies, kol srauto greitis netampa žemesnis už mažiausio srauto greičio ribą.

9. Vandentiekio skaitiklis pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur valdymo blokas pritaikytas nominaliniam profiliui naujinti nuotoliniu būdu per ryšio sąsają.

10. Vandentiekio skaitiklis pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur nominalinis profilis parenkamas per ryšio sąsają ryšio seanso, susijusio su vandentiekio skaitiklio prijungimu iš naujo, metu.

11. Vandentiekio skaitiklis pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur valdymo blokas pritaikytas bendram į vartojimo vietą tiekiamo vandens kiekiui registruoti ir vožtuvo padėčiai reguliuoti.

12. Vandentiekio skaitiklis pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur valdymo blokas pritaikytas srauto greičiui analizuoti tam, kad būtų nustatyta, ar nominalinis profilis pažeistas pradedant nuo momento, kai srauto greitis pirmą kartą viršija mažiausio srauto greičio ribą.

---

(51) Int. Cl. ***G01F 1/66*** (2006.01)
G01N 29/50 (2006.01)
G01N 29/22 (2006.01)
G01N 29/032 (2006.01)
G01M 3/28 (2006.01)
G01M 3/24 (2006.01)
G01D 4/00 (2006.01)

(11) **3317618**

(13) T

(96) 16733998.5

(96) 2016-07-04

(97) 2018-05-09

(97) 2021-09-01

(86) PCT/EP2016/065697

(86) 2016-07-04

(87) WO 2017/005687

(87) 2017-01-12

(30) 15175269, 2015-07-03, EP
15175270, 2015-07-03, EP
15175271, 2015-07-03, EP

(72) NIELSEN, Søren Tønnes, DK
LAURSEN, Peter Schmidt, DK

SØRENSEN, Jens Lykke, DK
KRISTENSEN, René Gajda, DK
PETERSEN, Martin Christian Høj, DK

(73) Kamstrup A/S, 8660 Skanderborg, DK

(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Skysčio sąnaudų skaitiklis su triukšmo jutikliu
Apibrėžties punktai: 9, brėžiniai: 14.

(57) 1. Sąnaudų skaitiklis, pritaikytas skysčio srauto greičiui matuoti, apimantis:
- srauto matuoklio vamzdį su kanalu skysčiui praleisti tarp įėjimo ir išėjimo;
- pirmąjį ir antrąjį ultragarsinius keitiklius (T1, T2), įrengtus prie srauto matuoklio vamzdžio per skystį perduodamiems ultragarsiniams signalams perduoti bei priimti, kur iš srauto matuoklio vamzdžio suformuotas jungiamasis paviršius tarp ultragarsinių keitiklių ir srauto matuoklio vamzdžiu tekančio skysčio,
- valdymo schemą, apimančią srauto matavimo grandinę (CC1), pritaikytą pirmajam ir antrajam ultragarsiniams keitikliams (T1, T2) valdyti bei pritaikytą signalui, atspindinčiam skysčio srauto greitį (FR) generuoti pagal perduodamus ir priimamus ultragarsinius signalus, kurie perduodami per skystį,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
valdymo schema papildomai apima triukšmo matavimo grandinę (CC2), pritaikytą signalui, atspindinčiam srauto matuoklio vamzdžio arba jame esančio skysčio triukšmo lygį (NL) generuoti, naudojant bent pirmąjį ir antrąjį ultragarsinius keitiklius (T1, T2) srauto matuoklio vamzdžio arba skysčio akustiniams signalams aptikti.

2. Sąnaudų skaitiklis pagal 1 punktą, kur triukšmo matavimo grandinė (CC2) apima pilnutinės pereinamosios varžos stiprintuvą srovės stiprumui, atspindinčiam srauto matuoklio vamzdžio arba skysčio jame triukšmo lygį, versti įtampa, atspindinčia srauto matuoklio vamzdžio arba skysčio jame triukšmo lygį.

3. Sąnaudų skaitiklis pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur tiek pirmasis, tiek antrasis ultragarsiniai keitikliai (T1, T2) naudojami srauto matuoklio vamzdžio arba skysčio jame ultragarsiniams signalams aptikti, kur pirmasis ultragarsinis keitiklis (T1) yra pirmasis pjezoelektrinis keitiklis, apimantis pirmosios poliarizacijos krypties pirmąjį pjezoelektrinį elementą, o antrasis ultragarsinis keitiklis (T2) yra antrasis pjezoelektrinis keitiklis, apimantis antrosios poliarizacijos krypties, priešingos pirmajai poliarizacijos krypčiai, antrąjį pjezoelektrinį elementą.

4. Sąnaudų skaitiklis pagal 3 punktą, kur triukšmo matavimo grandinė (CC2) apima pirmąjį pilnutinės pereinamosios varžos stiprintuvą, prijungtą prie pirmojo ultragarsinio keitiklio (T1) pirmajam srovės stiprumui, atspindinčiam srauto matuoklio vamzdžio arba skysčio jame triukšmo lygį, versti pirmąja įtampa, atspindinčia srauto matuoklio vamzdžio arba skysčio jame triukšmo lygį, ir antrąjį pilnutinės pereinamosios varžos stiprintuvą, prijungtą prie antrojo ultragarsinio keitiklio (T2) antrajam srovės stiprumui, atspindinčiam srauto matuoklio vamzdžio arba skysčio jame triukšmo lygį, versti antrąja įtampa, atspindinčia srauto matuoklio vamzdžio arba skysčio jame triukšmo lygį, bei kur triukšmo matavimo grandinė (CC2) papildomai apima skirtuminį stiprintuvą skirtumui tarp pirmosios ir antrosios įtampų, atspindinčių srauto matuoklio vamzdžio arba skysčio jame triukšmo lygį, stiprinti signalo, atspindinčio srauto matuoklio vamzdžio arba skysčio jame triukšmo lygį (NL), generavimo tikslu.

5. Sąnaudų skaitiklis pagal bet kurį iš 3-4 punktų, kur pirmasis ir (arba) antrasis ultragarsiniai keitikliai (T1, T2) apima pirmąjį keitiklio segmentą ir antrąjį keitiklio segmentą, pirmąjį keitiklio segmentą srauto matavimo grandinė (CC1) naudoja signalui, atspindinčiam skysčio srauto greitį, generuoti, o antrąjį keitiklio segmentą triukšmo matavimo grandinė (CC2) naudoja srauto matuoklio vamzdžio ir skysčio jame akustiniams signalams aptikti.

6. Sąnaudų skaitiklis pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur signalo, atspindinčio srauto matuoklio vamzdžio arba skysčio jame triukšmo lygį (NL), generavimas apima akustinio signalo juostinį filtravimą akustiniams signalams, nepatenkantiems į 10–500 Hz dažnių ruožą, pašalinti.

7. Skysčio srauto greičio matavimo, naudojant sąnaudų skaitiklį pagal bet kurį ankstesnį punktą būdas, apimantis:
- pirmojo ir antrojo ultragarsinių keitiklių (T1, T2) naudojimą su srauto matavimo grandine (CC1) ultragarsiniams signalas perduoti bei priimti per skystį, esantį srauto matuoklio vamzdyje;
- signalo, atspindinčio skysčio srauto greitį (FR), generavimą, naudojant srauto matavimo grandinę (CC1);
- pirmojo ir (arba) antrojo ultragarsinių keitiklių (T1, T2) naudojimą su triukšmo matavimo grandine (CC2) srauto matuoklio vamzdžio arba skysčio jame akustiniams signalams aptikti, ir
- signalo, atspindinčio srauto matuoklio vamzdžio arba skysčio jame triukšmo lygį (NL), generavimą, naudojant triukšmo matavimo grandinę (CC2);

8. Būdas pagal 7 punktą, kur srauto matavimo grandinė (CC1) naudojama pirmąjį laiko tarpą, o triukšmo matavimo grandinė (CC2) naudojama antrąjį laiko tarpą ir kur pirmasis bei antrasis laiko tarpas yra nepersidengiantys laiko tarpai.

9. Sistema, apimanti daugybę sąnaudų skaitiklių pagal bet kurį iš 1–6 punktų, kur daugybė sąnaudų skaitiklių erdvėje paskirstyti inžinerinio tinklo vartotojų objektuose, kur kiekvienas iš daugybės sąnaudų skaitiklių

papildomai apima ryšio priemones, pritaikytas duomenims, atspindintiems srauto matuoklio vamzdžio ir skysčio jame triukšmo lygį, perduoti, bei kur sistema apima pagrindinį kolektorių minėtiems duomenims, atspindintiems srauto matuoklio vamzdžio ir skysčio jame triukšmo lygį, priimti iš daugybės sąnaudų skaitiklių, bei duomenų procesorių, pritaikytą minėtiems duomenims, atspindintiems srauto matuoklio vamzdžio ir skysčio jame triukšmo lygį, iš daugybės inžinerinio tinklo sąnaudų skaitiklių apdoroti bei skysčio nuotėkio inžineriniame tinkle vietos matui nustatyti priklausomai nuo minėtų duomenų ir informacijos apie kiekvieno iš daugybės sąnaudų skaitiklių vietą inžineriniame tinkle.

---

(51) Int. Cl. ***G01N 1/30*** (2006.01)
G01N 33/557 (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)

(11) **3132247**

(13) T

(96) 15720620.2

(96) 2015-04-16

(97) 2017-02-22

(97) 2021-08-18

(86) PCT/EP2015/058339

(86) 2015-04-16

(87) WO 2015/158868

(87) 2015-10-22

(30) 201461980506 P, 2014-04-16, US

(72) GERMEROTH, Lothar, DE
STEMBERGER, Christian, DE

(73) Juno Therapeutics GmbH, 81675 Munich, DE

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

(54) Ląstelių populiacijos padauginimo būdai, rinkiniai ir priemonės
Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 0.

(57) 1. Ląstelių populiacijos padauginimo būdas *in vitro* sąlygomis, būdas, apimantis mėginio, apimančio ląstelių populiaciją, inkubavimą, dalyvaujant multimerizacijos reagentui, kuris yra grįžtamai prisirišęs prie pirmojo agento ir antrojo agento,
kur pirmasis agentas prisiriša prie receptoriaus molekulės, esančios populiacijos ląstelių paviršiuje, ir gali pateikti ląstelėms pirminį aktyvinimo signalą, ir
kur antrasis agentas prisiriša prie pagalbinės molekulės, esančios populiacijos ląstelių paviršiuje, ir gali stimuliuoti ląsteles,
kur pirmasis agentas (i) apima mažiausiai vieną prisirišimo partnerį C1, kuris gali grįžtamai prisirišti prie multimerizacijos reagento surišimo vietos Z1 tam, kad susiformuotų grįžtamasis ryšys tarp prisirišimo partnerio C1 ir prisirišimo vietos Z1, ir
kur antrasis agentas (i) apima mažiausiai vieną prisirišimo partnerį C2, kuris gali grįžtamai prisirišti prie multimerizacijos reagento surišimo vietos Z2 tam, kad susidarytų grįžtamasis ryšys tarp prisirišimo partnerio C2 ir prisirišimo vietos Z2.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur ląstelių populiacija yra limfocitų populiacija.

3. Būdas pagal 2 punktą, kur limfocitų populiacija yra B ląstelių populiacija, T ląstelių populiacija, NK ląstelių populiacija arba jų mišinys.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur pirmasis agentas ląstelėms pateikia pirminį signalą.

5. Būdas pagal 3 punktą, kur:
ląstelių populiaciją apima T ląstelių populiaciją, ir pirmasis agentas apima MHC I : peptido kompleksą arba stimuliuoja su TCR/CD3 kompleksu susijusį signalą T ląstelėse, ir (arba) apima prisirišimo reagentą, kuris rišasi prie CD3.

6. Būdas pagal 3 punktą, kur:
ląstelių populiacija apima B ląstelių populiacija, ir receptoriaus molekulė yra CD40 arba CD137, ir (arba) pirmasis agentas apima prisirišimo reagentą, kuris rišasi prie CD40 arba CD137.

7. Būdas pagal 5 punktą, kur ląstelių populiaciją apima T ląsteles, ir pagalbinė molekulė yra CD28 arba CD137, ir (arba) antrasis agentas apima prisirišimo reagentą, kuris rišasi prie CD28 arba CD137, arba yra mišinys dviejų skirtingų prisirišimo reagentų, kurie abu specifiškai rišasi prie CD28 arba CD137.

8. Būdas pagal bet kurį iš 1-7 punktų, kur multimerizacijos reagentas yra imobilizuotas ant kieto paviršiaus.

9. Būdas pagal bet kurį iš 1-8 punktų, kur multimerizacijos reagentas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš streptavidino, avidino, streptavidino analogo, kuris grįžtamai prisiriša prie biotino, avidino analogo, kuris grįžtamai prisiriša prie biotino, reagento, kuris apima mažiausiai dvi chelatinimo grupes K, kur mažiausiai dvi chelatinimo grupės gali prisirišti prie pereinamojo metalo jono, tokiu būdu A dalis gali prisirišti prie oligohistidino gimiringumo žymės, multimerinės glutationo-S-transferazės, multimerinio kalmodulino ir biotinilinto nešiklio baltymo.

10. Būdas pagal bet kurį iš 1-7 punktų, kur multimerizacijos reagentas yra tirpios formos.

11. Būdas pagal 10 punktą, kur multimerizacijos reagentas apima oligomerą arba streptavidino polimerą, oligomerą arba avidino polimerą, streptavidino analogo oligomerą arba polimerą, kuris grįžtamai prisiriša prie biotino, avidino analogo oligomerą arba polimerą, kuris grįžtamai prisiriša prie biotino, reagentą, kurį apima mažiausiai dvi chelatinimo grupes K, kur mažiausiai dvi chelatinimo grupės gali prisirišti prie pereinamojo metalo jono, tokiu būdu reagentas įgyja gebėjimą prisirišti prie oligohistidino gimiringumo žymės, multimerinio glutationo-S-transferazės, multimerinio kalmodulino ir biotinilinto nešiklio baltymo.

12. Būdas pagal bet kurį iš 1-11 punktų, kur
(a) minėtas prisirišimo partneris C1 ir (arba) minėtas prisirišimo partneris C2 apima biotiną, ir minėtas multimerizacijos reagentas apima streptavidino analogą arba avidino analogą, kuris grįžtamai prisiriša prie biotino;
(b) minėtas prisirišimo partneris C1 ir (arba) minėtas prisirišimo partneris C2 apima biotino analogą, kuris grįžtamai prisiriša prie streptavidino arba avidino, ir minėtas multimerizacijos reagentas apima streptavidiną arba avidiną, arba streptavidino analogą, arba avidino analogą, kuris grįžtamai prisiriša prie minėto biotino analogo; arba
(c) minėtas prisirišimo partneris C1 ir (arba) minėtas prisirišimo partneris C2 apima streptavidiną arba avidiną surišantį peptidą, ir minėtas multimerizacijos reagentas apima streptavidiną arba avidiną, arba streptavidino analogą, arba avidino analogą, kuris grįžtamai prisiriša prie minėto streptavidiną arba avidiną surišančio peptido.

13. Būdas pagal 12 punktą, kur minėtas prisirišimo partneris C1 ir (arba) minėtas prisirišimo partneris C2 apima streptavidiną surišantį peptidą Trp-Ser-His-Pro-Gln-Phe-Glu-Lys, ir minėtas multimerizacijos reagentas apima streptavidino analogą, kuris apima aminorūgščių seką Val^{44}-Thr^{45}-Ala^{46}-Arg^{47} laukinio tipo streptavidino arba streptavidino analogo sekos pozicijose nuo 44 iki 47, apimančiose aminorūgščių seką Ile^{44}-Gly^{45}-Ala^{46}-Arg^{47} laukinio tipo streptavidino sekos pozicijose nuo 44 iki 47.

14. Būdas pagal bet kurį iš 2-13 punktų, kur prisirišimo partneriai C1 ir C2 yra identiški arba skirtingi.

15. Būdas pagal bet kurį iš 1-14 punktų, papildomai apimantis prisirišimo tarp pirmojo agento minėto prisirišimo partnerio C1 ir (arba) antrojo agento minėto prisirišimo partnerio C2, ir minėto multimerizacijos reagento minėtų prisirišimo vietų Z1 ir (arba) Z2 suardymą, kur minėtas suardymas nulemia ląstelių stimuliacijos baigtį.

16. Būdas pagal 15 punktą, kur grįžtamasis prisirišimas yra suardomas ląstelėms kontaktuojant su biotinu arba biotino analogu, kur
a) minėtas prisirišimo partneris C1 ir C2 nepriklausomai vienas nuo kito apima biotiną, ir minėtas multimerizacijos reagentas apima streptavidino analogą arba avidino analogą, kuris grįžtamai prisiriša prie biotino,
(b) minėtas prisirišimo partneris C1 ir C2 nepriklausomai vienas nuo kito apima biotino analogą, kuris grįžtamai prisiriša prie streptavidino arba avidino, ir minėtas multimerizacijos reagentas apima streptavidina arba avidiną, arba streptavidino analogą, arba avidino analogą, kuris grįžtamai prisiriša prie minėto biotino analogo, arba
(c) minėtas prisirišimo partneris C1 ir C2 nepriklausomai vienas nuo kito apima streptavidiną arba avidiną surišantį peptidą, ir minėtas multimerizacijos reagentas apima streptavidiną arba avidiną, arba streptavidino analogą, arba avidino analogą, kuris grįžtamai prisiriša prie minėto streptavidino arba avidino surišančio peptido.

---

(51) Int. Cl. ***G01N 33/49*** (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
(11) **2856152**
(13) T
(96) 13729629.9
(96) 2013-06-04

(97) 2015-04-08
(97) 2021-08-04
(86) PCT/EP2013/061519
(86) 2013-06-04
(87) WO 2013/182579
(87) 2013-12-12
(30) 12170756, 2012-06-04, EP
(72) VERMEER, Cornelis, NL
DE BORST, Martin, NL
(73) NattoPharma ASA, 0283 Oslo, NO
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Nauji biologiniai žymenys alogeninio transplantato netinkamumo ir pacientų mirtingumo rizikos įvertinimui po organų transplantacijos
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 0.

(57) 1. Aligeninio transplantato netinkamumo ir pacientų mirtingumo, susijusio su alogeninio transplantato netinkamumu, rizikos pacientui po organų transplantacijos įvertinimo būdas, kuris apima
a) vitamino K būklės kraujyje, plazmoje arba serume, ištrauktuose arba paimtuose iš minėto paciento po transplantacijos, įvertinimą, matuojant cirkuliuojančių ekstrahepatinių Gla-baltymų karboksilinimo laipsnį,
b) atskaitos schemos, rodančios vitamino K būklę sveikų žmonių atskaitos populiacijoje pateikimą, kur cirkuliuojančių ekstrahepatinių Gla-baltymų karboksilinimo laipsnis yra išmatuotas tokiu pat būdu, kaip pakopoje a),
c) vertės, gautos pakopoje a), palyginimą su pakopos b) atskaitos schema, kur vertė, esanti už minėtos atskaitos schemos normalaus diapazono, rodo alogeninio transplantato netinkamumo ir (arba) paciento mirtingumo riziką.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur Gla-baltymas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš MGP, protrombino, bet kurio iš krešėjimo faktorių VII, IX ir X, koaguliaciją inhibuojančių baltymų C, S ir Z, osteokalcino, matrikso Gla-baltymo, GRP, Gas6, periostino, į periostiną panašaus faktoriaus ir bet kurio iš keturių transmembraninių Gla-baltymų.

3. Būdas pagal 2 punktą, kur Gla-baltymas yra MGP.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1-3 punktą, kur minėtas cirkuliuojančių ekstrahepatinių Gla-baltymų karboksilinimo laipsnis yra vertinamas pagal vieną iš pilnai nekarboksilinto MGP (t-ucMGP), fosfo-nekarboksilinto MGP (p-ucMGP), desfosfo-nekarboksilinto MGP (dp-ucMGP), ucOC ir ucGRP.

5. Būdas pagal bet kurį iš 1-4 punktą, kur dp-ucMGP vertė, esanti žemiau normalaus diapazono minėtoje atskaitos schemoje, rodo žemą rizikos laipsnį, o dp-ucMGP vertė, didesnė už minėtos atskaitos schemos normalaus diapazono vertes, rodo didesnį rizikos laipsnį, kurio mastas koreliuoja su nukrypimu nuo normalaus diapazono.

6. Būdas pagal bet kurį iš 1-5 punktą, kur minėta organo transplantacija yra inkstų transplantacija, ir minėtas pacientas yra inkstų transplantacijos pacientas.

7. Būdas pagal bet kurį iš 1-3 punktą, kur minėtas cirkuliuojančių ekstrahepatinių Gla-baltymų karboksilinimo laipsnis yra vertinamas pagal vieną iš cOC, dp-cMGP ir cGRP.

8. Būdas pagal bet kurį iš 1-7 punktą, kur nekarboksilintų Gla baltymų tyrimai duoda didėjančias vertes didėjant vitamino K nepakankamumui, ir karboksilintų Gla baltymų tyrimai duoda mažėjančias vertes didėjant vitamino K nepakankamumui.

---

(51) Int. Cl. ***G01N 33/564*** (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
(11) **3465207**
(13) T
(96) 17725620.3
(96) 2017-05-29
(97) 2019-04-10
(97) 2021-09-01
(86) PCT/EP2017/062841
(86) 2017-05-29

(87) WO 2017/207460
(87) 2017-12-07
(30) 16172000, 2016-05-30, EP
(72) SKIRYCZ, Aleksandra, DE
KIERSZNIOWSKA, Sylwia, DE
VEYEL, Daniel, DE
WILLMITZER, Lothar, DE
CHODASIEWICZ, Monika, DE
(73) Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V., 80539 München, DE
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Ligando identifikavimas bendru frakcionavimu
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 0.

(57) 1. Makromolekulių ligandų nustatymo mėginyje būdas, kur minėtas mėginys yra ląstelių ekstraktas be ląstelių, minėtas būdas apima arba susideda iš
(a) minėtam mėginiui, apimančiam (i) kompleksus, suformuotus iš minėtų makromolekulių ir minėtų ligandų, ir (ii) nesurištus ligandus, metodo taikymo, kuris atskiria minėtus kompleksus nuo minėtų nesurištų ligandų, kur minėtas metodas duoda frakcijas, ir kur minėtas metodas yra gelfiltracijos chromatografija (SEC);
(b) ligandų atpalaidavimo iš kompleksų, gautų pakopoje (a); ir
(c) atpalaiduotam ligandui, gautam pakopoje (b), cheminės analizės metodo taikymo, tokiu būdu nustatant minėtų makromolekulių ligandus;
(d) nustatymo cheminės analizės metodu vienos arba daugiau makromolekulių, kurios buvo surištos su ligandais;
kur minėtas metodas papildomai apima pakopą:
(e) nustatymą, kuris ligandas su kuria makromolekule rišasi, nustatant nurodyto ligando kiekį kiekvienoje iš minėtų frakcijų, tokiu būdu gaunant minėto ligando eliuavimo profilį, nustatymą nurodytos makromolekulės kiekį kiekvienoje iš minėtų frakcijų, tokiu būdu gaunant minėtos makromolekulės eliuavimo profilį, ir gautų ligandų eliuavimo profilių palyginimą su gautais makromolekulių eliuavimo profiliais.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur minėtas ląstelių ekstraktas yra ląstelių lizatas.

3. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur
(i) minėtos frakcijos apima molekulinės masės intervalą nuo maždaug 10 kDa iki maždaug 10 000 kDa; ir (arba)
ii) surenkama 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 arba daugiau frakcijų.

4. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kuris yra skirtas vaistams tinkamų makromolekulių identifikavimui, ir kuriame makromolekulė, kuri suriša ligandą, yra identifikuojama kaip vaistams tinkama makromolekulė.

5. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur
minėtas cheminės analizės metodas yra masės spektrometrija (MS), branduolinis magnetinis rezonansas (BMR), sekoskaita ir (arba) aptikimas antikūnų pagalba.

6. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur minėtas ligandas yra nekovalentinis ligandas.

7. Būdas pagal 6 punktą, kur minėtas atpalaidavimas pakopoje (b) yra vykdomas denatūruojant minėtus kompleksus.

8. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur minėtas būdas papildomai apima vieną, daugiau arba visas toliau nurodytas pakopas:
(aa) prieš pakopą (a) ląstelių, apimančių minėtas makromolekules ir, pasirinktinai, minėtus ligandus, suardymas, po to netirpios medžiagos pašalinimas;
(ab) po pakopos (a) ir prieš pakopą (b) atliekamas plovimas;
(ca) po pakopos (b) ir prieš pakopą (c) pašalinamos makromolekulės, ekstrahuojami ligandai ir (arba) atliekama ligandų arba, jei taikoma, ekstrahuotų ligandų skystinė chromatografija (LC) arba dujų chromatografija (GC), skysčių chromatografija (LC), kur, pageidautina, kad minėta LC arba GC tokia apimtimi, kokia ji atliekama, būtų vykdoma LC/MS pajungtame įrenginyje, LC/NMR pajungtame įrenginyje ir GC/MS pajungtame įrenginyje arba GC/NMR pajungtame įrenginyje;
(da) po pakopos (b) ir prieš pakopą (d) makromolekulių ekstrahavimas ir, pasirinktinai, atliekama ekstrahuotų makromolekulių LC, kur pageidautina, kad LC būtų vykdoma LC/MS pajungtame įrenginyje arba LC/BMR pajungtame įrenginyje.

9. Makromolekulių ligando (-ų) identifikavimo metodas iš daugelio tiriamųjų junginių visumos, minėtas metodas apima arba susideda iš:
(a) minėtų makromolekulių kontaktavimą su bandomųjų junginių visuma;

(b) mišiniui, gautam pakopoje (a), taikymą metodo, kuris atskiria kompleksus, jei tokių yra, susidariusius tarp minėtų makromolekulių ir (a) ligando (-ų) nuo nesurištų tiriamųjų junginių, kur minėtu būdu gaunamos frakcijos, ir kur minėtas metodas yra gelfiltracijos chromatografija (SEC);
(c) kompleksų disociacija, tokiu būdu iš makromolekulių atpalaiduojant surištus ligandus, jei tokių yra;
(d) atpalaiduotam (-ų) ligandui (-ų), gautam pakopoje (c), jei tokių yra, taikymą cheminės analizės metodo, tokiu būdu identifikuojant minėtų makromolekulių ligandą (-us);
(e) vienos arba daugiau makromolekulių, kurios buvo surištos su ligandais, nustatymas cheminės analizės metodu;
kur minėtas metodas papildomai apima pakopą:
(f) nustatymą, kuris ligandas prie kurios makromolekulės rišasi, nustatant nurodyto ligando kiekį kiekvienoje iš minėtų frakcijų, tokiu būdu gaunant minėto nurodyto ligando eliuavimo profilį, nustatant nurodytos makromolekulės kiekį kiekvienoje iš minėtų frakcijų, tokiu būdu gaunant minėtos makromolekulės eliuavimo profilį ir lyginant gautus ligandų eliuavimo profilius su taip gautais makromolekulių eliuavimo profiliais.

10. Būdas pagal 9 punktą, kur
(i) minėta (-os) makromolekulė (-ės) yra baltymas (-ai) arba (a) nukleorūgštis (-ės), pageidautina, RNR; ir (arba)
(ii) minėta makromolekulių visuma yra 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 makromolekulių.

11. Būdas pagal 9 arba 10 punktą, kur
minėtas pakopos (d) arba (e) cheminės analizės metodas yra masių spektrometrija (MS) arba branduolinis magnetinis rezonansas (BMR).

---

(51) Int. Cl. ***G02B 15/02*** (2006.01)
G02B 17/06 (2006.01)
G02B 27/30 (2006.01)

(11) **3081972**

(13) T

(96) 16157597.2

(96) 2016-02-26

(97) 2016-10-19

(97) 2021-10-06

(30) 102015105673, 2015-04-14, DE

(72) Moritz, Jens, DE
Kiontke, Sven, DE
Fuchs, Ulrike, DE

(73) asphericon GmbH, 07747 Jena, DE

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

(54) Atspindintis spindulio formuotuvas
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 10.

(57) 1. Atspindintis spindulio formuotuvas vizuotojo šviesos spindulio skersmeniui keisti, apimantis pagrindinę atramą (13), suformuotą iš monolitinio elemento, sudaryto iš medžiagos, kuri praleidžia šviesos spindulio šviesą ir kurios lūžio rodiklis didesnis nei oro, kur ant pagrindinės atramos vienas už kito spindulio kelyje suformuoti (i) bent vienas pirmojo išlinkimo pirmasis veidrodinis paviršius (1), (ii) bent vienas antrasis veidrodinis paviršius ir (iii) bent vienas antrojo išlinkio trečiasis lenktas veidrodinis paviršius (3), kur vienas iš išlinkių yra iškilusis, o kitas – įgaubtasis,
- kur veidrodinių paviršių formos suderintos viena su kita taip, kad vizuotasis šviesos spindulys, patenkantis į spindulio formuotuvą per pirmąjį veidrodinį paviršių (1) arba trečiąjį veidrodinį paviršių (3), išeina iš spindulio formuotuvo kaip vizuotasis šviesos spindulys atitinkamai per trečiąjį veidrodinį paviršių (3) arba pirmąjį veidrodinį paviršių (1),
- kur bent vienas antrasis veidrodinis paviršius suformuotas kaip plokščiasis paviršius (14) nustatytu atstumu nuo pagrindinės atramos plokštumos (15) bei įrengtas spindulio kelyje tarp pirmojo veidrodinio paviršiaus (1) ir bent vieno trečiojo veidrodinio paviršiaus (3) taip, kad pirmasis veidrodinis paviršius (1) ir trečiasis veidrodinis paviršius (3) būtų su bendru židiniu vienas kito atžvilgiu, ir
- ant pagrindinės atramos (13) spindulio kelyje ir statmenai spindulio krypčiai šviesos spinduliui įeiti į pagrindinę atramą (13) prieš bent vieną pirmąjį veidrodinį paviršių (1) suformuotas bent vienas ribinis paviršius bei spindulio kelyje ir statmenai spindulio krypčiai šviesos spinduliui išeiti ašyje iš pagrindinės atramos (13) už bent vieno trečiojo veidrodinio paviršiaus (3) suformuotas antrasis ribinis paviršius.

2. Atspindintis spindulio formuotuvas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima daugybę trečiųjų lenktų veidrodinių paviršių (3, 3’), kurie skiriasi savo išlinkiu,

- daugybę plokščių veidrodinių paviršių (14, 14’), suformuotų lygiagrečiai vienas kitam skirtingais atstumais nuo pagrindinės atramos (13) plokštumos, kiekvienas iš kurių priskirtas skirtingam trečiajam veidrodiniam paviršiui (3, 3’), ir
- tuo, kad norint pasirinkti vieną iš plokščių veidrodinių paviršių (14, 14’) bei, tuo pačiu, vieną iš trečiųjų veidrodinių paviršių (3, 3’), pagrindinė atrama (13) gali būti paslenkama statmenai krintančio šviesos spindulio optinei ašiai (I) pastarosios atžvilgiu.

3. Atspindintis spindulio formuotuvas pagal bet kurį iš 1–2 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad taikomos pirmojo išlinkio pirmojo veidrodinio paviršiaus (1) ir bent vieno antrojo išlinkio trečiojo veidrodinio paviršiaus (3) veidrodinio krašto paviršiaus atitinkamo kito išlinkio asferinės korekcijos arba laisvos formos korekcijos.

4. Atspindintis spindulio formuotuvas pagal 2 arba 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmasis lenktas veidrodinis paviršius (1) ir daugybė trečiųjų lenktų veidrodinių paviršių (3, 3’) suformuoti kaip paraboloidų arba parabolinio skerspjūvio cilindrinių veidrodžių nupjautiniai paviršiai arba laisvos formos paviršiai.

5. Atspindintis spindulio formuotuvas pagal bet kurį iš 1–4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad krintančio šviesos spindulio optinė ašis, išeinančio šviesos spindulio optinė ašis ir plokščiojo veidrodžio ašys yra lygiagrečios viena kitai.

6. Atspindintis spindulio formuotuvas pagal bet kurį iš 1–5 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad krintančio šviesos spindulio optinė ašis ir išeinančio šviesos spindulio optinė ašis yra vienoje tiesėje ir statmenos plokščiojo veidrodžio ašiai.

7. Atspindinčio spindulio formuotuvo arba kelių nuosekliai išdėstytų ir nustatytu kampu pasuktų vienas kito atžvilgiu spindulio formuotuvų pagal bet kurį iš 1–6 punktų naudojimas vizuotam šviesos spinduliui platinti ar siaurinti.

8. Atspindinčio spindulio formuotuvo naudojimas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nustatytas kampas yra 90°.

---

(51) Int. Cl. ***G07C 9/00*** (2020.01)
(11) **3622490**
(13) T
(96) 18733156.6
(96) 2018-05-09
(97) 2020-03-18
(97) 2021-07-07
(86) PCT/AT2018/060090
(86) 2018-05-09
(87) WO 2018/204962
(87) 2018-11-15
(30) 102017110346, 2017-05-12, DE
(72) KIRCHTAG, Harald, AT
SCHEBA, Franz, AT
(73) KEBA AG, 4041 Linz, AT
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Išdavimo automato naudojimo būdas
Apibrėžties punktai: 9, brėžiniai: 4.
(57) 1. Daiktų išdavimo, perdavimo, laikino saugojimo ir automatinio pardavimo išdavimo automato (1) naudojimo būdas, kur išdavimo aparatas (1) apima skyrių sistemą (4) su daugybe priėmimo skyrių (2), kur priėmimo skyriams (2) priskirtos skyrių durelės (5) bei užrakinimo įtaisai (6) priėmimo skyriams (2) užrakinti, kur kiekvienas užrakinimo įtaisas (6) apima pavarą (18), kuri įjungiama sužadinimo signalu ir taip užrakinimo įtaisai (6) automatiškai atsirakina taip, jog kiekvienos skyriaus durelės (5) gali būti atidaromos atskirai vienos nuo kitų ir įgaliotieji asmenys gali įdėti daiktus į priėmimo skyrius (2) bei (arba) išimti juos iš priėmimo skyrių (2), kur išdavimo automatas (1) apima elektroninį valdiklį (11), kur valdiklis (11) valdo išdavimo automato (1) procesus, kur įgyvendinami šie būdo etapai:
- naudotojo vykdomas komandos įvedimas į valdiklį (11) ir priėmimo skyriaus (2), kurį gali atidaryti naudotojas arba kurį automatiškai atidaro valdiklis (11), pasirinkimas;
- pasirinkto priėmimo skyriaus (2) durelių (5) automatinis atrakinimas, perduodant sužadinimo signalą pasirinkto priėmimo skyriaus (2) užrakinimo įtaiso (6) pavarai (18), kur pasirinkto priėmimo skyriaus (2) durelės (5) bent iš dalies atidaromos, naudojant pagalbinę atidarymo priemonę (9);
- indikacija garsiniu signalu apie priėmimo skyriaus (2) atrakinimą,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

indikacija garsiniu signalu apie priėmimo skyriaus (2) atrakinimą skamba tada, kai pasirinkto priėmimo skyriaus (2) užrakinimo įtaiso (6) pavarai (18) kartotinai arba, ribotą laiko tarpą – nenutrūkstamai perduodamas sužadinimo signalas, kur indikacija garsiniu signalu apie priėmimo skyriaus (2) atidarymą nutildoma, aptikimo elementui (16) nustačius, kad pasirinkto priėmimo skyriaus (2) durelės (5) vėl yra uždarytos.

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atidaryto priėmimo skyriaus (2) indikacijos garsiniam signalui įjungti naudojamo sužadinimo signalo dažnis yra nuo 20 Hz iki 20 kHz, tiksliau – nuo 40 Hz iki 6 kHz.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atidaryto priėmimo skyriaus (2) indikacijos garsiniam signalui įjungti naudojamo sužadinimo signalo dažnis ir (arba) charakteristika kinta signalizavimo laikotarpio metu.

4. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad garsinio indikacijos signalo įjungimo sužadinimo signalas perduodamas su pertrūkiais, tiksliau – sužadinimo signalas perduodamas 0,1–4 sekundes, po to neperduodamas 0,1–4 sekundes.

5. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pavara (18) apima elektromagnetą ir sužadinimo signalas yra elektros srovė, kuria įmagnetinamas elektromagnetas.

6. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atrakinto priėmimo skyriaus (2) garsinio signalo atveju sužadinimo signalo dažnio arba sužadinimo energijos vertė parenkama taip, jog pavara (18) ne iki galo įjungia užrakinimo įtaisą (6), tad užrakinimo įtaisas (6) yra ties atidarymo būsenos riba.

7. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sužadinimo signalas siunčiamas užrakinimo įtaisams (6) su tam tikru uždelsimu, tad garso kelias formuojamas nuo centrinės vartotojo sąsajos (12) link atidaryto priėmimo skyriaus (2).

8. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad formuojant garso kelią, sužadinimo signalas pirmiausiai perduodamas užrakinimo įtaisui (6), esančiam arčiausiai vartotojo sąsajos (12), ir sužadinimo signalas nuosekliai perduodamas užrakinimo įtaisams (6) link atidaryto priėmimo skyriaus (2), kur, kai sužadinimo signalas perduodamas tolesniam užrakinimo įtaisui (6), jis nebeperduodamas ankstesniam užrakinimo įtaisui (6).

9. Būdas pagal 7 arba 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atrakinto priėmimo skyriaus (2) užrakinimo įtaisui (6) ir užrakinimo įtaisams (6), kurie formuoja garso kelią, perduodamų sužadinimo signalų dažniai skiriasi.

---

(51) Int. Cl. ***G07C 9/10*** (2020.01)
G07C 9/00 (2020.01)
(11) **3669335**
(13) T
(96) 18792998.9
(96) 2018-09-26
(97) 2020-06-24
(97) 2021-09-08
(86) PCT/IB2018/057454
(86) 2018-09-26
(87) WO 2019/064196
(87) 2019-04-04
(30) 201700108361, 2017-09-27, IT
(72) MICHIELAN, Gianni, IT
CEGLIA, Giovanni, IT
SAMIOLO, Riccardo, IT
PANDOLFI, Marco, IT
CALABRO', Francesco, IT
(73) Leonardo S.p.A., 00195 Roma, IT
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Automatinė sistema asmenims identifikuoti bei kontroliuoti ir prieigai į draudžiamąsias zonas reguliuoti
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 6.
(57) 1. Automatinė sistema asmenims identifikuoti bei kontroliuoti ir prieigai į draudžiamąsias zonas reguliuoti, apimanti identifikavimo modulį ir daugybę elektroninių identifikavimo prietaisų, susietų su minėtu identifikavimo moduliu, kur minėtas identifikavimo modulis apima rėmą (2), sudarytą iš atraminių statramsčių

(3), su ratukais (21) apačioje kilnojimo tikslams, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas identifikavimo modulis papildomai apima priešingus nuimamus šoninius skydus (4), išdėstytus tarp minėtų statramsčių (3) identifikavimo modulio šoninėms sienelėms suformuoti, ir taip pat nuimamą stogą (5), dengiantį visą identifikavimo modulį, kur identifikavimo modulio atraminė plokštuma suformuota iš pagrindo plokščių (6), kurios jungtimis užfiksuotos ant rėmo ir gali būti lankstomis išilgai tiesės, kertančios identifikavimo modulį, identifikavimo modulis taip pat apima duris (7), išdėstytas šonuose statmenai minėtiems skydams, iš kurių sudarytas identifikavimo modulio įėjimas ir išėjimas, kur minėtas identifikavimo modulis gali būti sudedamas iš darbinės atidarymo padėties į uždarymo padėtį atlaisvinant skydus (4) ir stogą (5) nuo rėmo, ištraukiant ratus (21) ir akordeono principu sudedant minėtą rėmą (2) bei pagrindo plokštes (6), ir sudedant skydus bei stogą vertikaliai prie akordeono principu sudėto rėmo mažų matmenų lengvai pernešamam „kubui“ gauti.

2. Sistema pagal 1 punktą, kur ratukai (21) išdėstyti ties rėmo (2) atraminių statramsčių (3) apatiniais galais ir gali būti įtraukiami į atraminių statramsčių (3) vidų, tad identifikavimo modulį galima užfiksuoti, kai ratukai yra atraminių statramsčių viduje (3), bei kilnoti, kai jie ištraukti.

3. Sistema pagal 1 punktą, kur šoniniai skydai (4) įstatomi į kreipiamąsias, esančias ant atraminių statramsčių (3).

4. Sistema pagal 1 punktą, kur pagrindo plokštės (6) gali būti lankstomos atraminių statramsčių (3) atžvilgiu.

5. Sistema pagal 1 punktą, kur automatinės durys (7) yra dvivėrės.

6. Sistema pagal 1 punktą, kur sudėtas identifikavimo modulis gali būti pakraunamas ant padėklo (P).

7. Sistema pagal 1 punktą, kur ant stogo (5) sumontuotos saulės baterijos visiems identifikavimo modulio elektroniniams ir (arba) mechaniniams prietaisams maitinti.

8. Sistema pagal 1 punktą, kur minėti identifikavimo prietaisai yra identifikavimo modulio viduje ir apima bent: vaizdo kameras, garsiakalbius, monitorius, vartotojo sąsajas, pavyzdžiui, nedideles klaviatūras arba jutiklinius ekranus, tinklainės arba veido atpažinimo skenerius, prietaisus narkotikams ar sprogmenims aptikti, lustinių kortelių skaitytuvus, QR kodų skaitytuvus arba brūkšninių kodų skaitytuvus.

9. Sistema pagal 1 punktą, kur identifikavimo modulis apima garso ir (arba) šviesos signalizacijos įtaisus.

10. Sistema pagal 1 punktą, kur ties identifikavimo modulio įėjimu prie automatinių įėjimo durų (7) įrengtas metalo detektorius ir (arba) prieigos skaitytuvas į identifikavimo modulį įeinantiems asmenims skaičiuoti.

---

(51) Int. Cl. ***G09F 3/00*** (2006.01)
F16L 11/12 (2006.01)
G06K 19/077 (2006.01)
(11) **3522138**
(13) T
(96) 19155174.6
(96) 2019-02-01
(97) 2019-08-07
(97) 2021-07-21
(30) 42445418, 2018-02-01, PL
(72) Futera, Konrad, PL
Weinar, Remigiusz, PL
(73) Smart Textiles Sp. z o.o, 02-013 Warszawa, PL
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Termoplastinė vamzdžių sistema
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 8.
(57) 1. Termoplastinė vamzdžių sistema, kurią sudaro termoplastinis vamzdis (1), turintis bent vieną sluoksnį, ir bent viena RFID (radijo dažnio identifikavimo) sistema (4), apimanti RFID etiketę (6), apimančią elektroninę grandinę (8), prijungtą prie antenos grandinės (7), kur bent viena RFID sistema (4) yra pritvirtinta išorinėje vamzdžio (1) viršutinio sluoksnio pusėje ir išorėje padengta termoplastine medžiaga, parinkta iš grupės, apimančios polietileną, polipropileną, polikarbonatą, polivinilchloridą PVC, sudarant dangą (2) taip, kad RFID etiketė (6) nebūtų matoma iš išorės, kur danga (2) yra sudaryta iš tos pačios medžiagos, iš kurios pagamintas vamzdis (1),
kur RFID sistema (4) yra visiškai išorėje už vamzdžio (1) viršutinio sluoksnio išorinio kontūro ir kai vamzdis (1) turi daugiau nei vieną sluoksnį, visi vamzdžio (1) sluoksniai yra pagaminti iš tos pačios medžiagos rūšies.

2. Vamzdžių sistema pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad vamzdis (1) yra pagamintas iš bent vieno polietileno sluoksnio.

3. Vamzdžių sistema pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad bent viena RFID sistema (4) yra uždėta ant juostos (3), kuri tęsiasi virš vamzdžio (1) viršutinio sluoksnio spirališkai arba išilgai pagrindinės vamzdžio (1) ašies atžvilgiu.

4. Vamzdžių sistema pagal bet kurį iš ankstesnių 1-3 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad RFID sistema (4) yra imobilizuota tarp viršutinio išorinio vamzdžio (1) sluoksnio ir dangos (2), pagamintos iš termoplastinės medžiagos.

5. Vamzdžių sistema pagal bet kurį iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad danga (2), pagaminta iš termoplastinės medžiagos, yra pritvirtinta prie išorinio vamzdžio (1) sluoksnio viršaus kraštais, sudarančiais jungiamąsias sritis, pageidautina, suvirinant, kur sujungimo sričių jungiamasis paviršius yra išorėje už RFID etikečių (6).

6. Vamzdžių sistema pagal bet kurį iš ankstesnių 1-5 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad antenos grandinė (7) apima dipolinę arba ritinę anteną.

7. Vamzdžių sistema pagal bet kurį iš ankstesnių 1-6 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad elektroninė grandinė (8) turi pirmąją porą elektros jungčių (10), prijungtų prie antenos grandinės (7), ir bent vieną papildomą porą elektros jungčių (9), sujungtų su laidžios medžiagos kilpine grandine (5), su tikslu galuose išmatuoti potencialų skirtumą.

8. Vamzdžių sistema pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad juosta (3) turi bent dvi periodiškai išdėstytas RFID sistemas (4), įskaitant RFID etiketes (6) ir kilpines grandines (5) iš laidžios medžiagos.

9. Vamzdžių sistema pagal bet kurį iš ankstesnių 7-8 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad antenos grandinė (7) yra laidžios medžiagos kilpinės grandinės (5) viduje arba išorėje.

10. Vamzdžių sistema pagal bet kurį iš ankstesnių 7-9 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad antenos grandinė (7) yra atskirta nuo laidžios medžiagos kilpinės grandinės (5) arba prijungta prie jos.

11. Vamzdžių sistema pagal bet kurį iš ankstesnių 7-9 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad laidžios medžiagos kilpinė grandinė (5) yra RFID etiketės (6) dalis arba yra atskiras elektros elementas, prijungtas prie elektroninės grandinės (8), naudojant bent vieną papildomą elektroninės grandinės (8) elektros jungčių (9) porą.

12. Vamzdžių sistema pagal bet kurį iš ankstesnių 1-11 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad RFID etiketė (6) iš vienos arba abiejų pusių yra padengta medžiaga, neleidžiančia jai prilipti prie vamzdžio (1) išorinio sluoksnio, pvz., polipropileno plėvele, PTFE (politetrafluoretileno) plėvele, talku, metaline folija.

13. Vamzdžių sistema pagal bet kurį iš ankstesnių 1-12 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad vamzdį (1) galima kloti žemėje, po kelio paviršiumi, sienose, lubose arba pastato grindyse.

---

(51) Int. Cl. ***H01R 13/11*** (2006.01)
H01R 43/16 (2006.01)
H01R 101/00 (2006.01)

(11) **3477783**

(13) T

(96) 18201937.2

(96) 2018-10-23

(97) 2019-05-01

(97) 2021-10-13

(30) 202017106421 U, 2017-10-24, DE

(72) Ramm, Andreas, DE

(73) Bals Elektrotechnik GmbH & Co. Kg, 57399 Kirchhundem-Albaum, DE

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

(54) Elektrinės jungties kontaktinis šepetėlis
Apibrėžties punktai: 5, brėžiniai: 6.

(57) 1. Elektrinės jungties lizdinis gnybtas (100), apimantis pailgą lizdo dalį (101), kuri yra iš esmės cilindro formos, pagamintą iš laidžiosios medžiagos, ir riboja išilginę ašį bei tęsiasi nuo pirmosios galinės dalies (102) iki atvirojo galo (103), skirtą su elektrine jungtimi jungiamos jungties kaištinio gnybto kontaktiniam galui įstatyti

bei mechaniškai ir elektriškai prijungti, kur kaištinis gnybtas suformuotas taip, kad papildytų lizdinį gnybtą bei įstatomas per atvirąjį galą (103);
kur lizdinė dalis (101) apima vidų (104), kuriame link atvirojo galo (103) yra kontaktinės juostos (110), kurios tęsiasi palei vidinį pakraštį lygiagrečiai, pasvirai ar kaip sriegis ašinės krypties atžvilgiu, kur kontaktinės juostos (110) palei vidinį pakraštį tęsiasi iki atvirojo galo (103) ir kur lizdinė dalis (101) pagaminta štampavimo ar lenkimo būdu,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
lizdinė dalis (101) paslankiai palaikoma, naudojant medžiaginę sankabą (109) taip, jog vidus (104), pagal kurio vidinį pakraštį tęsiasi kontaktinės juostos (110), gali ribota apimtimi stangriai išsiplėsti, būtent tada, kai į lizdinio gnybto atvirąjį galą įstumiamas ar įstatomas kaištinis gnybtas, ir kur pusėje (109), iš esmės nukreiptoje nuo medžiaginės sankabos, lizdinė dalis (101) iš dalies suformuota iš ašine kryptimi besitęsiančio lizdo (107), kuris prasideda nuo atvirojo galo.

2. Elektrinis lizdinis gnybtas (100) pagal 1 punktą, kur ties atviruoju galu (103) lizdinė dalis (101) apima įdėjimo nuosklembą (105), kurioje gali nebūti kontaktinių juostų (110).

3. Elektrinis lizdinis gnybtas (100) pagal 1 arba 2 punktą, apimantis medžiaginę iškyšą (109'), suformuotą vienoje pusėje, ir atitinkamą atvirąją sekciją (109"), suformuotą kitoje pusėje ant medžiagos kraštų, kurie lenkti vienas link kito, kur medžiaginė iškyša sukimba su atvirąja sekcija taip, kad galėtų judėti tarp dviejų padėčių.

4. Elektrinis lizdinis gnybtas (100) pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur pirmojoje galinėje dalyje (102) yra jungiamoji priemonė (200), prie kurios gali būti tvirtinamas elektros laidininkas, tiksliau – kur elektros laidininkas gali būti tvirtinamas prie jungiamosios priemonės (200) prisukant, spyruokliniu arba užspaudimo būdu ir (arba) litavimo ar suvirinimo būdu.

5. Jungtis, apimanti lizdinį gnybtą (100) pagal bet kurį iš 1–4 punktų.

---

(51) Int. Cl. ***H04B 7/14*** (2006.01)
H04W 4/10 (2009.01)
H04M 1/253 (2006.01)
H04W 88/04 (2009.01)
H04B 1/3827 (2015.01)
H04B 1/44 (2006.01)
H04M 1/02 (2006.01)
H04M 1/725 (2021.01)

(11) **3494651**

(13) T

(96) 17850376.9

(96) 2017-09-12

(97) 2019-06-12

(97) 2021-08-18

(86) PCT/IB2017/055472

(86) 2017-09-12

(87) WO 2018/051224

(87) 2018-03-22

(30) 201662394621 P, 2016-09-14, US

(72) RUBENS, Herbert, B., US
ZAK, Artur, US

(73) Persistent Systems LLC, New York, NY 10001, US

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

(54) Radijo ryšio naudojant tarptinklinį protokolą prietaisai ir sąveikos su antžeminiais radijo ryšio prietaisais būdai
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 8.

(57) 1. Prijungtas prie tinklo radijo ryšio prietaisas, apimantis:
(a) belaidžio ryšio tinklo siųstuvą-imtuvą (104);
(b) antžeminio mobiliojo radijo ryšio (LMR) signalo jungtį (105);
(c) keitiklį „analogas-kodas" / „kodas-analogas" (ADC/DAC) (302), pritaikytą duomenims įvesti / išvesti, naudojant LMR signalo jungtį (105), ir
(d) kompiuterio procesorių (310), apimantį:
(i) garso architektūrą (312), pritaikytą duomenims įvesti / išvesti, naudojant ADC/DAC (302), bei
(ii) serverį (320), apimantį:

(1) skaitmeninę buferinę garso atmintį (322), pritaikytą duomenims įvesti / išvesti, naudojant garso architektūrą (312);
(2) kalbos aktyvumo detektorių (324), pritaikytą duomenims įvesti iš skaitmeninės buferinės garso atminties (322);
(3) pirmąją tarnybą (328), pritaikytą duomenims įvesti iš kalbos aktyvumo detektoriaus (324), duomenims išvesti į skaitmeninę buferinę garso atmintį (322) ir duomenims įvesti / išvesti, naudojant belaidžio ryšio tinklo siųstuvą-imtuvą (104), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmoji tarnyba (328) pritaikyta:
(A) rinkti duomenims apie vieną ar daugiau kintamųjų, turinčių įtakos geriausio pasirinkimo sprendimo priėmimui ryšio signalui, kuris skirtas retransliuoti į vieną ar daugiau LMR prietaisų, perduoti, ir
(B) geriausio pasirinkimo sprendimui priimti pagal surinktus duomenis.

2. Prijungtas prie tinklo radijo ryšio prietaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad surinkti duomenys apima pirmumo kintamąjį, kurio svorio rodiklis didesnis už bet kokį kitą galimą svorio rodiklį.

3. Prijungtas prie tinklo radijo ryšio prietaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad duomenų rinkimas apima liekamojo veikimo ciklo bendro svorio apskaičiavimą.

4. Prijungtas prie tinklo radijo ryšio prietaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad geriausio pasirinkimo sprendimas priimamas, remiantis skelbimo paketais, apimančiais duomenis apie vieną ar daugiau kintamųjų, artumos metriką ir liekamojo veikimo ciklo įrašą.

5. Prijungtas prie tinklo radijo ryšio prietaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad serveris (320) papildomai apima antrąją tarnybą (326), pritaikytą duomenims įvesti / išvesti, naudojant skaitmeninę buferinę garso atmintį (322) ir duomenims įvesti / išvesti, naudojant belaidžio ryšio tinklo siųstuvą-imtuvą (104).

6. Prijungtas prie tinklo radijo ryšio prietaisas pagal 1 punktą, papildomai apimantis antžeminio mobiliojo radijo ryšio prietaisą (102), funkciškai sujungtą su LMR signalo jungtimi (105).

7. Ryšio signalo perdavimo būdas, apimantis:
(a) analoginio ryšio signalo priėmimą iš antžeminio mobiliojo radijo ryšio prietaiso (LMR);
(b) analoginio ryšio signalo keitimą į skaitmeninius duomenis;
(c) skaitmeninių duomenų įvedimą į garso architektūrą (312);
(d) duomenų, išvestų iš garso architektūros (312), įvedimą į skaitmeninę buferinę garso atmintį (322);
(e) duomenų, išvestų iš skaitmeninės buferinės garso atminties (322), įvedimą į kalbos aktyvumo detektorių (324);
(f) duomenų, išvestų iš kalbos aktyvumo detektoriaus (324), įvedimą į pirmąją tarnybą (328), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmoji tarnyba (328) pritaikyta:
(i) rinkti duomenis (402) apie vieną ar daugiau kintamųjų, turinčių įtakos geriausio pasirinkimo sprendimo priėmimui ryšio signalui, kuris skirtas retransliuoti į vieną ar daugiau LMR prietaisų, perduoti; ir
(ii) priimti geriausią sprendimą (702-718) pagal surinktus duomenis; ir
(g) iš pirmosios tarnybos (328) išvestų duomenų įvedimą į belaidžio ryšio tinklo siųstuvą-imtuvą (104), susietą su geriausiu pasirinktu sprendimu.

8. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad surinkti duomenys apima pirmumo kintamąjį, kurio svorio rodiklis didesnis už bet kokį kitą galimą svorio rodiklį.

9. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad duomenų rinkimas apima liekamojo veikimo ciklo bendro svorio apskaičiavimą.

10. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad geriausio pasirinkimo sprendimas priimamas, remiantis skelbimo paketais, apimančiais duomenis apie vieną ar daugiau kintamųjų, artumos metriką ir liekamojo veikimo ciklo įrašą.

11. Būdas pagal 7 punktą, papildomai apimantis: duomenų įvedimą / išvedimą tarp antrosios tarnybos (326) ir skaitmeninio garso atminties (322) bei duomenų įvedimą / išvedimą tarp antrosios tarnybos (326) ir belaidžio ryšio tinklo siųstuvo-imtuvo (104).

---

(51) Int. Cl. ***H04N 19/13*** (2014.01)
H04N 19/513 (2014.01)
H04N 19/50 (2014.01)
H04N 19/61 (2014.01)
H04N 19/91 (2014.01)
H03M 7/00 (2006.01)
H03M 5/00 (2006.01)

(11) **3471415**
(13) T
(96) 18203401.7
(96) 2012-06-18
(97) 2019-04-17
(97) 2021-08-04
(30) 201161497794 P, 2011-06-16, US
201161508506 P, 2011-07-15, US
(72) GEORGE, Valeri, DE
BROSS, Benjamin, DE
KIRCHHOFFER, Heiner, DE
MARPE, Detlev, DE
NGUYEN, Tung, DE
PREISS, Matthias, DE
SIEKMANN, Mischa, DE
STEGEMANN, Jan, DE
WIEGAND, Thomas, DE
(73) GE Video Compression, LLC, Niskayuna NY 12309, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Judėjimo vektorių skirtumų entropinis kodavimas
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 22.

(57) 1. Dekoderis dekoduoti vaizdui iš duomenų srauto (401), į kurį, naudojant vertikaliųjų bei horizontaliųjų dedamųjų binarizacijas, koduojamos judėjimo vektorių skirtumų (800) horizontaliosios ir vertikaliosios dedamosios, kur binarizuojant sulyginamas horizontaliųjų ir vertikaliųjų dedamųjų nupjautinis unarusis kodas (806) atitinkamai horizontaliųjų bei vertikaliųjų dedamųjų srities (804) pirmajame intervale žemiau ribinės vertės ir kombinuojamas prefiksas ribinės vertės nupjautinio unariojo kodo pavidalu bei horizontaliųjų ir vertikaliųjų dedamųjų sufiksas eksponentinio Golombo kodo (808) pavidalu atitinkamai horizontaliųjų bei vertikaliųjų dedamųjų srities (804) antrajame intervale, įskaitant ribinę vertę bei aukščiau jos, kur ribinė vertė yra du, o eksponentinis Golombo kodas yra pirmosios eilės, apimantis

entropinį dekoderį (409), pritaikytą judėjimo vektoriaus skirtumų (800) horizontaliųjų ir vertikaliųjų dedamųjų nupjautiniam unariajam kodui (806) išvesti iš duomenų srauto (401), naudojant kontekstinį prietaikųjį dvejetainį aritmetinį dekodavimą su būtent vienu kontekstu nupjautinio unariojo kodo (806) dėklo pozicijai, kuris yra bendras judėjimo vektorių skirtumų (800) vertikaliosioms ir horizontaliosioms dedamosioms, ir eksponentiniam Golombo kodui (808) išvesti, naudojant nuolatinio lygiųjų tikimybių apėjimo režimą judėjimo vektorių skirtumų (800) binarizacijoms gauti;

desimbolizatorių (314), pritaikytą judėjimo vektorių skirtumų sintaksės elementų binarizacijoms debinarizuoti judėjimo vektorių skirtumų (800) horizontaliųjų ir vertikaliųjų dedamųjų sveikosioms vertėms gauti;

rekonstruktorių (404), pritaikytą vaizdui atkurti pagal judėjimo vektorių skirtumų (800) horizontaliųjų ir vertikaliųjų dedamųjų sveikąsias vertes.

2. Dekoderis pagal 1 punktą, kur entropinis dekoderis (409) pritaikytas einamojo dėklo, išvesto iš nupjautinio unariojo kodo (806) tikimybės būsenai atnaujinti, pereinant iš einamosios tikimybės būsenos, susietos su einamojo išvesto dėklo pasirinktu kontekstu, į naują tikimybės būseną priklausomai nuo einamojo išvesto dėklo.

3. Dekoderis pagal 1 arba 2 punktą, kur entropinis dekoderis (409) pritaikytas kiekvieno judėjimo vektoriaus skirtumo (800) atveju atitinkamo judėjimo vektoriaus skirtumo horizontaliosios ir vertikaliosios dedamųjų nupjautiniam unariajam kodui (806) išvesti iš duomenų srauto (401) prieš atitinkamo judėjimo vektoriaus skirtumo horizontaliosios ir vertikaliosios dedamųjų eksponentinį Golombo kodą (808).

4. Dekoderis pagal bet kurį iš 1–3 punktų, kur rekonstruktorius (404) pritaikytas judėjimo vektorių horizontaliųjų ir vertikaliųjų dedamųjų erdviniam bei (arba) laikiniam prognozavimui vykdyti judėjimo vektorių horizontaliųjų ir vertikaliųjų dedamųjų prediktorių (826) gavimo tikslu bei judėjimo vektorių horizontaliosioms ir vertikaliosioms dedamosioms atkurti prediktorių (826) tikslinimo būdu, naudojant judėjimo vektorių skirtumų (800) horizontaliąsias bei vertikaliąsias dedamąsias.

5. Dekoderis pagal bet kurį iš 1–4 punktų, kur rekonstruktorius (404) pritaikytas judėjimo vektorių horizontaliosioms ir vertikaliosioms dedamosioms prognozuoti įvairiais būdais siekiant gauti judėjimo vektorių horizontaliųjų bei vertikaliųjų dedamųjų prediktorių tvarkųjį sąrašą, gauti indeksų sąrašą iš duomenų srauto (401) ir atkurti judėjimo vektorių horizontaliąsias bei vertikaliąsias dedamąsias, tikslinant prediktorių iš prediktorių sąrašo, kuris nurodomas indeksų sąrašu, šiam tikslui naudojant judėjimo vektorių skirtumų (800) horizontaliąsias ir vertikaliąsias dedamąsias.

6. Dekoderis pagal bet kurį iš 1–5 punktų, kur duomenų srautas (401) apima jame užkoduotą gylio planą.

7. Koduotuvas vaizdui koduoti į duomenų srautą (401), apimantis
konstruktorių (504), pritaikytą vaizdui (505) prognozuojamai koduoti prognozavimo su judėjimo kompensavimu būdu, naudojant judėjimo vektorius ir prognozuojamai koduojant judėjimo vektorius judėjimo vektorių prognozavimo bei judėjimo vektorių skirtumų (800) horizontaliųjų ir vertikaliųjų dedamųjų sveikųjų verčių (506), kurios atspindi prognozuojamų judėjimo vektorių prognozavimo paklaidą, nustatymo būdu;
simbolizatorių (507), pritaikytą sveikosioms vertėms binarizuoti judėjimo vektorių skirtumų horizontaliųjų ir vertikaliųjų dedamųjų binarizacijų (508) gavimo tikslu, kur binarizacijomis sulyginamas horizontaliųjų ir vertikaliųjų dedamųjų nupjautinis unarusis kodas (806) atitinkamai horizontaliųjų ir vertikaliųjų dedamųjų srities (804) pirmajame intervale žemiau ribinės vertės ir kombinuojamas prefiksas ribinės vertės nupjautinio unariojo kodo pavidalu bei horizontaliosios ir vertikaliosios dedamųjų sufiksas eksponentinio Golombo kodo (808) pavidalu atitinkamai horizontaliosios ir vertikaliosios dedamųjų srities (804) antrajame intervale, įskaitant ribinę bei aukščiau jos, kur ribinė vertė yra du, o eksponentinis Golombo kodas yra pirmosios eilės; ir
entropinį koduotuvą (513), pritaikytą judėjimo vektorių skirtumų horizontaliųjų ir vertikaliųjų dedamųjų nupjautiniam unariajam kodui (806) koduoti į duomenų srautą (401), naudojant prietaikųjį kontekstinį dvejetainį aritmetinį kodavimą su būtent vienu kontekstu nupjautinio unariojo kodo dėklo pozicijai, kuris yra bendras judėjimo vektorių skirtumų vertikaliosioms ir horizontaliosioms dedamosioms, ir eksponentiniam Golombo kodui (808) koduoti, naudojant nuolatinio lygiųjų tikimybių apėjimo režimą.

8. Koduotuvas pagal 7 punktą, kur duomenų srautas (401) apima jame užkoduotą gylio planą.

9. Būdas vaizdui (405) dekoduoti iš duomenų srauto (401), į kurį, naudojant horizontaliųjų ir vertikaliųjų dedamųjų binarizacijas, koduojamos judėjimo vektorių skirtumų (800) horizontaliosios bei vertikaliosios dedamosios, kur binarizacijomis sulyginamas horizontaliųjų ir vertikaliųjų dedamųjų nupjautinis unarusis kodas (806) atitinkamai horizontaliųjų ir vertikaliųjų dedamųjų srities (804) pirmajame intervale žemiau ribinės vertės ir kombinuojamas prefiksas ribinės vertės nupjautinio unariojo kodo pavidalu bei horizontaliosios ir vertikaliosios dedamųjų sufiksas eksponentinio Golombo kodo (808) pavidalu atitinkamai horizontaliosios ir vertikaliosios dedamųjų srities (804) antrajame intervale, įskaitant ribinę vertę bei aukščiau jos, kur ribinė vertė yra du, o eksponentinis Golombo kodas yra pirmosios eilės, apimantis
judėjimo vektorių skirtumų horizontaliųjų ir vertikaliųjų dedamųjų nupjautinio unariojo kodo (806) išvedimą iš duomenų srauto (401), naudojant prietaikųjį kontekstinį dvejetainį aritmetinį dekodavimą su būtent vienu kontekstu nupjautinio unariojo kodo dėklo pozicijai, kuris yra bendras judėjimo vektorių skirtumų vertikaliosioms ir horizontaliosioms dedamosioms, ir eksponentinio Golombo kodo (808) išvedimą, naudojant nuolatinio lygiųjų tikimybių apėjimo režimą;
judėjimo vektorių skirtumų sintaksės elementų binarizacijų debinarizavimą judėjimo vektorių skirtumų horizontaliųjų ir vertikaliųjų dedamųjų sveikosioms vertėms gauti;
vaizdo atkūrimą pagal judėjimo vektorių skirtumų horizontaliųjų ir vertikaliųjų dedamųjų sveikąsias vertes.

10. Būdas vaizdui koduoti į duomenų srautą (401), apimantis vaizdo prognozuojamąjį kodavimą prognozavimo su judėjimo kompensavimu būdu, naudojant judėjimo vektorius ir prognozuojamai koduojant judėjimo vektorius bei nustatant judėjimo vektorių horizontaliųjų ir vertikaliųjų dedamųjų skirtumų (800) sveikąsias vertes, kurios atspindi prognozuojamų judėjimo vektorių prognozavimo paklaidą;
sveikųjų verčių binarizavimą judėjimo vektorių skirtumų horizontaliųjų ir vertikaliųjų dedamųjų binarizacijų gavimo tikslu, kur binarizacijomis sulyginamas horizontaliųjų ir vertikaliųjų dedamųjų nupjautinis unarusis kodas (806) atitinkamai horizontaliųjų ir vertikaliųjų dedamųjų srities (804) pirmajame intervale žemiau ribinės vertės ir kombinuojamas prefiksas ribinės vertės nupjautinio unariojo kodo pavidalu bei horizontaliosios ir vertikaliosios dedamųjų sufiksas eksponentinio Golombo kodo (808) pavidalu atitinkamai horizontaliosios ir vertikaliosios dedamųjų srities (804) antrajame intervale įskaitant ribinę vertę bei aukščiau jos, kur ribinė vertė yra du, o eksponentinis Golombo kodas yra pirmosios eilės; ir
judėjimo vektorių skirtumų horizontaliųjų ir vertikaliųjų dedamųjų nupjautinio unariojo kodo (806) kodavimą į duomenų srautą (401), naudojant prietaikųjį kontekstinį dvejetainį aritmetinį kodavimą su būtent vienu kontekstu nupjautinio unariojo kodo dėklo pozicijai, kuris yra bendras judėjimo vektorių skirtumų vertikaliosioms ir horizontaliosioms dedamosioms, ir eksponentiniam Golombo kodui (808) koduoti, naudojant nuolatinio lygiųjų tikimybių apėjimo režimą.

11. Kompiuterio programa su programiniu kodu, kurį vykdant kompiuteryje įgyvendinamas būdas pagal bet kurį iš 9–10 punktų.

---

(51) Int. Cl. ***H04N 19/70*** (2014.01)
(11) **2636218**
(13) T
(96) 11781501.9
(96) 2011-11-04
(97) 2013-09-11
(97) 2021-06-30

(86) PCT/EP2011/069408
(86) 2011-11-04
(87) WO 2012/059577
(87) 2012-05-10
(30) 410246 P, 2010-11-04, US
(72) SCHWARZ, Heiko, DE
KIRCHHOFFER, Heiner, DE
HELLE, Philipp, DE
OUDIN, Simon, DE
STEGEMANN, Jan, DE
BROSS, Benjamin, DE
MARPE, Detlev, DE
WIEGAND, Thomas, DE
(73) GE Video Compression, LLC, Niskayuna NY 12309, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Kadrų kodavimas, suderinamas su blokų suliejimo ir praleidimo režimu
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 16.

(57) 1. Aparatas, pritaikytas dekoduoti bitų srautui (30), į kurį koduojamas kadras (20), išreikštas kaip ėminių masyvas, kur kadro ėminių masyvas suskaidytas į kadro ėminių rinkinius, iš kurių kiekvienas susietas su atitinkamais kodavimo parametrais, kur aparatas pritaikytas einamojo ėminių rinkinio kodavimo parametrams, susietiems su einamuoju ėminių rinkiniu, nustatyti pagal suliejimo kandidatą, suliejant su suliejimo kandidatu arba kodavimo parametrams, susietiems su einamuoju ėminių rinkiniu, išrinkti iš bitų srauto (30) ir pritaikytas kadro (20) einamajam ėminių rinkiniui (40) atkurti pagal prognozavimo signalą priklausomai nuo kodavimo parametrų, susietų su einamuoju ėminių rinkiniu (40), be jokių liekamųjų duomenų, arba einamajam ėminių rinkiniui atkurti, tikslinant prognozavimo signalą priklausomai nuo kodavimo parametrų, susietų su einamuoju ėminių rinkiniu (40), naudojant bitų sraute (30) esančius liekamuosius duomenis,
kur aparatas pritaikytas paprastai reaguoti į pirmosios žymos būsenos pirmąją žymą bitų sraute (30) kodavimo parametrams, susietiems su einamuoju ėminių rinkiniu (40), gauti, suliejant su suliejimo kandidatu ir kadro (20) einamajam ėminių rinkiniui (40) atkurti pagal prognozavimo signalą priklausomai nuo kodavimo parametrų be jokių liekamųjų duomenų, bei
kur aparatas pritaikytas reaguoti į antrosios žymos būsenos pirmąją žymą antrajai žymai dekoduoti iš bitų srauto (30), jei pirmoji žyma yra antrosios žymos būsenos, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aparatas pritaikytas reaguoti į pirmosios žymos būsenos antrąją žymą bitų sraute kodavimo parametrams, susietiems su einamuoju ėminių rinkiniu (40), išrinkti iš bitų srauto (30), einamojo ėminių rinkinio (40) liekamiesiems duomenims gauti iš bitų srauto (30) ir kadro (20) einamajam ėminių rinkiniui (40) atkurti pagal prognozavimo signalą bei liekamuosius duomenis, ir
į antrosios žymos būsenos antrąją žymą kodavimo parametrams, susietiems su einamuoju ėminių rinkiniu (40), gauti, nustatant minėtus kodavimo parametrus suliejimo su suliejimo kandidatu būdu, einamojo ėminių rinkinio (40) liekamiesiems duomenims gauti iš bitų srauto (30) bei kadro (20) einamajam ėminių rinkiniui (40) atkurti pagal prognozavimo signalą ir liekamuosius duomenis.

2. Aparatas pagal 1 punktą, kur jei pirmąja žyma bitų sraute signalizuojama, kad kodavimo parametrai, susieti su einamuoju ėminių rinkiniu, turi būti nustatomi suliejant su suliejimo kandidatu,
aparatas pritaikytas nustatytajam iš palaikomų einamojo ėminių rinkinio skaidymo šablonų taikyti, o
jei pirmąja žyma bitų sraute nesignalizuojama, kad kodavimo parametrai, susieti su einamuoju ėminių rinkiniu, turi būti nustatomi suliejant su suliejimo kandidatu,
aparatas pritaikytas bitų sraute esančiai informacijai skaidyti ir signalizuoti apie vieną iš einamojo ėminių rinkinio palaikomų skaidymo šablonų.

3. Aparatas pagal 2 punktą, kur jei nustatytasis iš palaikomų skaidymo šablonų yra neskaidymo režimo ir jei pirmąja žyma bitų sraute signalizuojama, kad kodavimo parametrai, susieti su einamuoju ėminių rinkiniu, turi būti nustatomi suliejant su suliejimo kandidatu,
aparatas pritaikytas kodavimo parametrams, susietiems su einamuoju ėminių rinkiniu, gauti, nustatant minėtus parametrus suliejimo su suliejimo kandidatu būdu ir kadro einamajam ėminių rinkiniui atkurti tik pagal prognozavimo signalą priklausomai nuo kodavimo parametrų be jokių liekamųjų duomenų, o
jei pirmąja žyma bitų sraute nesignalizuojama, kad kodavimo parametrai, susieti su einamuoju ėminių rinkiniu, turi būti nustatomi suliejant su suliejimo kandidatu, aparatas pritaikytas bitų sraute esančiai informacijai skaidyti ir signalizuoti apie vieną iš einamojo ėminių rinkinio palaikomų skaidymo šablonų,
einamojo ėminių rinkinio liekamiesiems duomenims gauti iš bitų srauto, kiekvieno einamojo ėminių rinkinio signalizuoto remiamo skaidymo šablono ėminių porinkinio atveju aparatas pritaikytas reaguoti į tolesnę žymą bitų sraute, tad aparatas, priklausomai nuo tolesnės žymos, pritaikytas
kodavimo parametrams, susietiems su atitinkamu ėminių porinkiniu, gauti nustatant kodavimo parametrus suliejimo su suliejimo kandidatu būdu, arba
kodavimo parametrams, susietiems su atitinkamu ėminių porinkiniu, išrinkti iš bitų srauto; ir
kadro einamajam ėminių rinkiniui atkurti pagal prognozavimo signalą priklausomai nuo kiekvieno ėminių porinkinio kodavimo parametrų bei liekamųjų duomenų.

4. Aparatas pagal 3 punktą, kur aparatas pritaikytas
jei signalizuojamas remiamas skaidymo šablonas nurodo einamojo ėminių rinkinio skaidymą į du ar daugiau ėminių porinkinių,
visiems ėminių porinkiniams, išskyrus pirmąjį iš ėminių porinkinių, pašalinti kodavimo tvarka iš atitinkamo ėminių porinkinio suliejimo kandidatų rinkinio,
kur visi suliejimo kandidatai, kurių kodavimo parametrai yra tokie pat, kaip ir kodavimo parametrai, susieti su bet kuriuo iš ėminių porinkinių, suliejus juos su atitinkamu ėminių porinkiniu, būtų gautas vienas iš palaikomų skaidymo šablonų.

5. Aparatas pagal bet kurį iš 1–4 punktų, kur su kadru, kaip papildoma informacija, yra susietas gylio planas.

6. Aparatas pagal bet kurį iš 1–4 punktų, kur informacinių ėminių masyvas yra vienas iš ėminių masyvų, susijusių skirtingomis kadro plokštumomis, kurios koduojamos atskirai viena nuo kitos.

7. Aparatas kadrui (20), kuris išreikštas kaip ėminių masyvas, koduoti į bitų srautą (30), kur kadro (20) ėminių masyvas suskaidytas į kadro ėminių rinkinius (40), kiekvienas iš kurių susietas su atitinkamais kodavimo parametrais, kur aparatas pritaikytas einamojo ėminių rinkinio kodavimo parametrams, susietiems su einamuoju ėminių rinkiniu (40), nustatyti pagal suliejimo kandidatą, suliejant su suliejimo kandidatu arba kodavimo parametrams, susietiems su einamuoju ėminių rinkiniu, išrinkti iš bitų srauto (30) ir pritaikytas kadro (20) einamajam ėminių rinkiniui (40) koduoti pagal prognozavimo signalą priklausomai nuo kodavimo parametrų, susietų su einamuoju ėminių rinkiniu (40), be jokių liekamųjų duomenų, arba einamajam ėminių rinkiniui koduoti, tikslinant prognozavimo signalą priklausomai nuo kodavimo parametrų, susietų su einamuoju ėminių rinkiniu (40), naudojant bitų sraute (30) esančius liekamuosius duomenis,
kur aparatas pritaikytas pirmajai žymai koduoti į bitų srautą (30), kur pirmoji žyma yra pirmosios žymos būsenos, tad paprastai signalizuoja, kad kodavimo parametrai, susieti su einamuoju ėminių rinkiniu (40), turi būti gaunami suliejant su suliejimo kandidatu ir kadro (20) einamasis ėminių rinkinys (40) turi būti atkuriamas pagal prognozavimo signalą priklausomai nuo kodavimo parametrų be jokių liekamųjų duomenų,
kur aparatas pritaikytas antrajai žymai koduoti į bitų srautą (30), jei pirmoji žyma yra antrosios žymos būsenos, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad antrąja žyma signalizuojama, jog kodavimo parametrai, susieti su einamuoju ėminių rinkiniu (40), turi būti išrenkami iš bitų srauto (30), einamojo ėminių rinkinio (40) liekamieji duomenys turi būti gaunami iš bitų srauto (30) ir kadro (20) einamasis ėminių rinkinys (40) turi būti atkuriamas pagal prognozavimo signalą bei liekamuosius duomenis, jei antroji žymą yra pirmosios žymos būsenos, ir kodavimo parametrai, susieti su einamuoju ėminių rinkiniu (40), turi būti gaunami, nustatant minėtus kodavimo parametrus suliejimo su suliejimo kandidatu būdu, einamojo ėminių rinkinio (40) liekamieji duomenys turi būti gaunami iš bitų srauto (30) ir kadro (20) einamasis ėminių rinkinys (40) turi būti atkuriamas pagal prognozavimo signalą bei liekamuosius duomenis, jei antroji žyma yra antrosios žymos būsenos.

8. Aparatas pagal 7 punktą, kur su kadru, kaip papildoma informacija, yra susietas gylio planas.

9. Aparatas pagal 7 punktą, kur informacinių ėminių masyvas yra vienas iš ėminių masyvų, susijusių skirtingomis kadro plokštumomis, kurios koduojamos atskirai viena nuo kitos.

10. Bitų srauto (30), į kurį koduojamas kadras (20), išreikštas kaip ėminių masyvas, dekodavimo būdas, kur kadro ėminių masyvas suskaidytas į kadro ėminių rinkinius, kiekvienas iš kurių susietas su atitinkamais kodavimo parametrais, kur būdas apima einamojo ėminių rinkinio kodavimo parametrų, susietų su einamuoju ėminių rinkiniu, nustatymą pagal suliejimo kandidatą, suliejant su suliejimo kandidatu arba kodavimo parametrų, susietų su einamuoju ėminių rinkiniu, išrinkimą iš bitų srauto (30) ir kadro (20) einamojo ėminių rinkinio (40) atkūrimą vien tiktai pagal prognozavimo signalą priklausomai nuo kodavimo parametrų, susietų su einamuoju ėminių rinkiniu (40), be jokių liekamųjų duomenų, arba einamojo ėminių rinkinio atkūrimą, tikslinant prognozavimo signalą priklausomai nuo kodavimo parametrų, susietų su einamuoju ėminių rinkiniu (40), naudojant bitų sraute (30) esančius liekamuosius duomenis,
kur būdas apima pirmosios žymos dekodavimą ir, jei pirmoji žyma yra pirmosios žymos būsenos,
kodavimo parametrų, susietų su einamuoju ėminių rinkiniu (40), gavimą suliejimo su suliejimo kandidatu būdu ir kadro (20) einamojo ėminių rinkinio (40) atkūrimą pagal prognozavimo signalą priklausomai nuo kodavimo parametrų be jokių liekamųjų duomenų,
kur būdas apima antrosios žymos dekodavimą iš bitų srauto (30), jei pirmoji žyma yra antrosios žymos būsenos, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima
jei antroji žyma bitų sraute yra pirmosios žymos būsenos –
kodavimo parametrams, susietų su einamuoju ėminių rinkiniu (40), išrinkimą iš bitų srauto (30), einamojo ėminių rinkinio (40) liekamųjų duomenų gavimą iš bitų srauto (30) bei kadro (20) einamojo ėminių rinkinio (40) atkūrimą pagal prognozavimo signalą ir liekamuosius duomenis, o
jei antroji žyma yra antrosios žymos būsenos – kodavimo parametrų, susietų su einamuoju ėminių rinkiniu (40), gavimą, nustatant minėtus kodavimo parametrus suliejimo su suliejimo kandidatu būdu, einamojo ėminių rinkinio (40) liekamųjų duomenų gavimą iš bitų srauto (30) bei kadro (20) einamojo ėminių rinkinio (40) atkūrimą pagal prognozavimo signalą ir liekamuosius duomenis.

11. Kadro (20), kuris išreikštas kaip ėminių masyvas, kodavimo į bitų srautą (30) būdas, kur kadro (20) ėminių masyvas suskaidytas į kadro ėminių rinkinius (40), kiekvienas iš kurių susietas su atitinkamais kodavimo parametrais, kur būdas apima einamojo ėminių rinkinio kodavimo parametrų, susietų su einamuoju ėminių rinkiniu (40), nustatymą pagal suliejimo kandidatą, suliejant su suliejimo kandidatu arba kodavimo parametrų, susietų su einamuoju ėminių rinkiniu, išrinkimą iš bitų srauto (30) ir kadro (20) einamojo ėminių rinkinio (40) kodavimą pagal prognozavimo signalą priklausomai nuo kodavimo parametrų, susietų su einamuoju ėminių rinkiniu (40), be jokių liekamųjų duomenų, arba einamojo ėminių rinkiniui kodavimą, tikslinant prognozavimo signalą priklausomai nuo kodavimo parametrų, susietų su einamuoju ėminių rinkiniu (40), naudojant bitų sraute (30) esančius liekamuosius duomenis,
kur būdas apima pirmosios žymos kodavimą į bitų srautą (30), jei pirmoji žyma yra pirmosios žymos būsenos, kuria paprastai signalizuojama, jog
kodavimo parametrai, susieti su einamuoju ėminių rinkiniu (40), turi būti nustatomi suliejimo su suliejimo kandidatu būdu ir kadro (20) einamasis ėminių rinkinys (40) turi būti atkuriamas vien tiktai pagal prognozavimo signalą priklausomai nuo kodavimo parametrų be jokių liekamųjų duomenų,
kur būdas apima antrosios žymos kodavimą į bitų srautą (30), jei pirmoji žyma yra antrosios žymos būsenos, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad antroji žyma signalizuoja, jog
kodavimo parametrai, susieti su einamuoju ėminių rinkiniu (40), turi būti išrenkami iš bitų srauto (30), einamojo ėminių rinkinio (40) liekamieji duomenys turi būti gaunami iš bitų srauto (30) bei kadro (20) einamasis ėminių rinkinys (40) turi būti atkuriamas pagal prognozavimo signalą ir liekamuosius duomenis, jei antroji žyma yra pirmosios žymos būsenos, ir
kodavimo parametrai, susieti su einamuoju ėminių rinkiniu (40), turi būti gaunami, nustatant minėtus kodavimo parametrus suliejimo su suliejimo kandidatu būdu, einamojo ėminių rinkinio (40) liekamieji duomenys turi būti gaunami iš bitų srauto (30) bei kadro (20) einamasis ėminių rinkinys (40) turi būti atkuriamas pagal prognozavimo signalą ir liekamuosius duomenis, jei antroji žyma yra antrosios žymos būsenos.

12. Bitų srautas, koduotas kadro (20) kodavimo būdu pagal 11 punktą.

13. Bitų srautas pagal 12 punktą, kur su kadru kaip papildoma informacija yra susietas gylio planas.

14. Bitų srautas pagal 12 punktą, kur informacinių ėminių masyvas yra vienas iš ėminių masyvų, susijusių skirtingomis kadro plokštumomis, kurios koduojamos atskirai viena nuo kitos.

15. Kompiuterio programa su programiniu kodu, kurį vykdant, kompiuteryje įgyvendinamas būdas pagal 10 arba 11 punktą.

Patento perdavimas pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 42 straipsnį

(11) **1589956**
(51) Int. Cl. ***A61K 9/70*** (2006.01)
(13) T
(54) Transderminis granisetronas
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data
(73) Kyowa Kirin Services Ltd, 1st Floor Sackville House, 143-149 Fenchurch Street, London, EC3M 6BL, GB
2021-11-11

---

(11) **1750733**
(51) Int. Cl. ***A61K 35/14*** (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)
C07K 14/00 (2006.01)
C07K 14/755 (2006.01)
(13) T
(54) Kiaulės FVIII, neturinčio B domeno, įvedimo būdas
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data
(73) Takeda Pharmaceutical Company Limited, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, JP
2021-11-22

---

(11) **2235041**
(51) Int. Cl. ***C07K 5/08*** (2006.01)
A61K 38/06 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
(13) T
(54) Antimikrobiniai junginiai
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data
(73) Pharma Holdings AS, Sykehusvegen 23, 9019 Tromso, NO
2021-11-24

---

(11) **2235041**
(51) Int. Cl. ***C07K 5/08*** (2006.01)
A61K 38/06 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
(13) T
(54) Antimikrobiniai junginiai
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data
(73) Peptide Patents AS, Sykehusvegen 23, NO-9019 Tromso, NO
2021-11-24

---

(11) **2249869**
(51) Int. Cl. ***A61K 47/10*** (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 38/24 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
(13) T
(54) FSP skystoji kompozicija
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data
(73) THERAMEX HQ UK LIMITED, 75 King William Street, London, EC4N 7BE, GB
2021-11-10

---

(11) **3258964**

(51) Int. Cl. ***A61K 39/395*** (2006.01)
C12Q 1/68 (2018.01)
G01N 33/574 (2006.01)

(13) T

(54) CNS piktybinių navikų nustatymas ir gydymas

Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data

(73) Targinta AB, Medicon Village, 22381 Lund, SE
2021-11-12

---

(11) **3379947**

(51) Int. Cl. ***A23N 1/02*** (2006.01)
A47J 19/02 (2006.01)

(13) T

(54) Prietaisas sultims spausti iš vaisių ir (arba) daržovių dalių

Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data

(73) Zummo Innovaciones Mecanicas, S.A.U., Calle Cadiz, 4, CP 46113 Moncada, Valencia, ES
2021-11-17

Europos patento pakeitimai, paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 71 ir 79 straipsnius

(11) **1589956**
(51) Int. Cl. ***A61K 9/70*** (2006.01)
(13) **T**
(54) Transderminis granisetronas
(46) 2007-09-25
(73) Strakan International S.A., 6, rue Eugene Ruppert, L-2453 Luxembourg, Grand-Duchy of Luxembourg, LU
Ankstesnis savininko pavadinimas / vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Strakan International S.a.r.l., 13-15 Avenue de la Liberte, L-1931 Luxembourg, Grand-Duchy of Luxembourg, LU
2021-11-11

---

(11) **1750733**
(51) Int. Cl. ***A61K 35/14*** (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)
C07K 14/00 (2006.01)
C07K 14/755 (2006.01)
(13) **T**
(54) Kiaulės FVIII, neturinčio B domeno, įvedimo būdas
(46) 2014-03-25
(74) Reda ŽABOLIENĖ, METIDA, Verslo centras "VERTAS", Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
Buvusio patentinio patikėtinio / atstovo vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Jurga PETNIŪNAITĖ, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras "Dvyniai", LT-03163 Vilnius, LT
2021-11-16

---

(11) **2249869**
(51) Int. Cl. ***A61K 47/10*** (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 38/24 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
(13) **T**
(54) FSP skystoji kompozicija
(46) 2012-01-25
(73) Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, DE
Ankstesnis savininko pavadinimas / vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
BioGeneriX GmbH, High-Tech-Park Mannheim Janderstrasse 3, 68199 Mannheim, DE
2021-11-10

---

(11) **2249869**
(51) Int. Cl. ***A61K 47/10*** (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 38/24 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
(13) **T**
(54) FSP skystoji kompozicija
(46) 2012-01-25
(73) THERAMEX HQ UK LIMITED, Sloane Square House, 1 Holbein Place, Belgravia, London, SW1W8NS, GB
Ankstesnis savininko pavadinimas / vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
THERAMEX HQ UK LIMITED, 75 King William Street, London, EC4N 7BE, GB
2021-11-10

---

(11) **3379947**
(51) Int. Cl. ***A23N 1/02*** (2006.01)
A47J 19/02 (2006.01)
(13) **T**
(54) Prietaisas sultims spausti iš vaisių ir (arba) daržovių dalių
(46) 2020-02-10
(73) Thompe B.V., Pascalstraat 10, 1446 TX Purmerend, NL
Ankstesnis savininko pavadinimas / vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Thompe B.V., Visserijweg 45A, 1446 AR Purmerend, NL
2021-11-17

---

(11) **3379947**
(51) Int. Cl. ***A23N 1/02*** (2006.01)
A47J 19/02 (2006.01)
(13) **T**
(54) Prietaisas sultims spausti iš vaisių ir (arba) daržovių dalių
(46) 2020-02-10
(74) Reda ŽABOLIENĖ, METIDA, Verslo centras "VERTAS", Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
Buvusio patentinio patikėtinio / atstovo vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Otilija KLIMAITIENĖ, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras "Dvyniai", LT-03163 Vilnius, LT
2021-11-17

Europos patentai,
laikomi negaliojančiais
pagal Lietuvos Respublikos
patentų įstatymo 71 straipsnio 5 dalį

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3103809	2021-08-18

Europos patentai,
kurių galiojimas pasibaigęs
pagal Lietuvos Respublikos
patentų įstatymo 36 straipsnį

(11) EPT paskelbimo numeris	Galiojimo baigties data
1724284	2021-11-29
2348133	2021-11-29
2348134	2021-11-29
2351852	2021-11-29
2813582	2021-11-29

Europos patentų galiojimo Lietuvos Respublikoje panaikinimas pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 81 straipsnį

(11) EPT paskelbimo numeris	Panaikinimo data
1743029	2021-05-05
1752164	2021-05-13
1879572	2021-05-10
2021006	2021-05-07
2027244	2021-05-14
2027245	2021-05-16
2119726	2021-05-14
2282994	2021-05-11
2291395	2021-05-14
2407451	2021-05-12
2427303	2021-05-05
2429490	2021-05-12
2429581	2021-05-07
2429882	2021-05-06
2430452	2021-05-14
2571343	2021-05-16
2662847	2021-05-11
2705125	2021-05-06
2707031	2021-05-08
2707477	2021-05-09
2709638	2021-05-16
2847304	2021-05-10
2847836	2021-05-08
2913153	2021-05-05
2992575	2021-05-06
2994465	2021-05-12
2994479	2021-05-05
3090856	2021-05-06
3140319	2021-05-08
3154374	2021-05-15
3275892	2021-05-14

(11) EPT paskelbimo numeris	Panaikinimo data
3406672	2021-05-08

Europos patentai,
laikomi ab initio negaliojančiais
pagal Lietuvos Respublikos patentų
įstatymo 79 straipsnio 5 dalį

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
1709365	2021-08-18
1737375	2021-08-11
1766863	2021-08-25
1804172	2021-08-11
1834206	2021-08-25
1853962	2021-08-11
1873317	2021-08-11
1882886	2021-08-11
1885899	2021-08-11
1888739	2021-08-11
1907198	2021-08-11
1915558	2021-08-11
1952480	2021-08-18
1955045	2021-08-25
1972945	2021-08-25
1988945	2021-08-18
1993936	2021-08-18
2036183	2021-08-11
2048548	2021-08-18
2076763	2021-08-11
2088536	2021-08-11
2094147	2021-08-25
2101386	2021-08-11
2102671	2021-08-11
2115547	2021-08-11
2116300	2021-08-25
2121201	2021-08-25
2125100	2021-08-25
2131072	2021-08-11
2148146	2021-08-11
2149812	2021-08-25
2156179	2021-08-18
2162689	2021-08-25
2169244	2021-08-25
2183910	2021-08-25
2199775	2021-08-25
2204396	2021-08-25
2206382	2021-08-11
2219433	2021-08-11
2221104	2021-08-18
2228470	2021-08-18
2238080	2021-08-25
2239828	2021-08-11
2240136	2021-08-11
2245974	2021-08-11
2251130	2021-08-11
2258952	2021-08-11
2259105	2021-08-25
2260501	2021-08-25
2261701	2021-08-18
2267304	2021-08-18
2271383	2021-08-18
2280296	2021-08-18
2288883	2021-08-18
2297244	2021-08-18
2298509	2021-08-25
2299895	2021-08-11
2304654	2021-08-25
2306204	2021-08-11
2309199	2021-08-18
2323565	2021-08-18
2326023	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2328632	2021-08-11
2337259	2021-08-25
2342086	2021-08-18
2344890	2021-08-11
2345285	2021-08-18
2345635	2021-08-25
2355269	2021-08-25
2355737	2021-08-11
2356908	2021-08-25
2357040	2021-08-11
2358926	2021-08-25
2359296	2021-08-18
2363575	2021-08-18
2376882	2021-08-11
2376947	2021-08-25
2378955	2021-08-25
2382661	2021-08-11
2384270	2021-08-25
2385608	2021-08-11
2387844	2021-08-25
2388557	2021-08-18
2390014	2021-08-11
2390562	2021-08-18
2390742	2021-08-11
2391869	2021-08-18
2392976	2021-08-25
2394628	2021-08-25
2395256	2021-08-25
2398143	2021-08-18
2401239	2021-08-25
2401600	2021-08-11
2401803	2021-08-18
2402974	2021-08-11
2406589	2021-08-25
2407263	2021-08-18
2413355	2021-08-11
2413845	2021-08-18
2416160	2021-08-18
2417548	2021-08-11
2419387	2021-08-18
2422169	2021-08-11
2424295	2021-08-11
2427100	2021-08-11
2427652	2021-08-11
2427775	2021-08-11
2430413	2021-08-25
2430548	2021-08-11
2431338	2021-08-25
2432699	2021-08-18
2434073	2021-08-11
2437040	2021-08-18
2438373	2021-08-11
2438428	2021-08-18
2440649	2021-08-11
2443436	2021-08-11
2444232	2021-08-11
2448102	2021-08-25
2448485	2021-08-25
2448486	2021-08-25
2448975	2021-08-11
2449057	2021-08-11
2450221	2021-08-18
2451741	2021-08-25
2453559	2021-08-25
2454090	2021-08-25
2455327	2021-08-25
2457302	2021-08-18
2458224	2021-08-18
2468562	2021-08-25
2471943	2021-08-25
2476199	2021-08-25
2481555	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2484791	2021-08-25
2486702	2021-08-11
2487875	2021-08-25
2490866	2021-08-25
2492531	2021-08-11
2492832	2021-08-18
2496748	2021-08-11
2496751	2021-08-11
2497903	2021-08-18
2504099	2021-08-11
2506302	2021-08-11
2506400	2021-08-25
2507516	2021-08-25
2507754	2021-08-25
2508340	2021-08-11
2509016	2021-08-11
2509113	2021-08-11
2509193	2021-08-11
2510159	2021-08-11
2510312	2021-08-11
2511482	2021-08-11
2512327	2021-08-25
2514701	2021-08-18
2515981	2021-08-18
2515987	2021-08-25
2519169	2021-08-11
2521981	2021-08-18
2523755	2021-08-25
2525391	2021-08-11
2525948	2021-08-25
2526474	2021-08-11
2527256	2021-08-18
2528074	2021-08-25
2529553	2021-08-11
2530824	2021-08-18
2531533	2021-08-25
2531898	2021-08-11
2532706	2021-08-11
2534527	2021-08-18
2534991	2021-08-11
2536641	2021-08-11
2538222	2021-08-25
2538535	2021-08-11
2539146	2021-08-25
2540014	2021-08-25
2540175	2021-08-11
2545011	2021-08-25
2547247	2021-08-18
2547362	2021-08-25
2547501	2021-08-18
2548315	2021-08-25
2548402	2021-08-11
2548520	2021-08-25
2550930	2021-08-25
2551046	2021-08-25
2551141	2021-08-25
2551660	2021-08-25
2552338	2021-08-18
2553940	2021-08-25
2554136	2021-08-11
2556211	2021-08-18
2558032	2021-08-18
2558879	2021-08-18
2559010	2021-08-18
2564181	2021-08-25
2564379	2021-08-11
2565806	2021-08-11
2566246	2021-08-25
2567016	2021-08-25
2568321	2021-08-25
2568881	2021-08-25
2569102	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2569968	2021-08-18
2570472	2021-08-25
2571812	2021-08-18
2572460	2021-08-18
2574976	2021-08-11
2576935	2021-08-11
2577705	2021-08-11
2577856	2021-08-18
2578314	2021-08-18
2581797	2021-08-18
2582590	2021-08-11
2584224	2021-08-11
2584366	2021-08-25
2585075	2021-08-18
2585775	2021-08-11
2587270	2021-08-18
2587600	2021-08-25
2587991	2021-08-18
2590339	2021-08-25
2592506	2021-08-25
2593172	2021-08-25
2593932	2021-08-25
2594677	2021-08-18
2595050	2021-08-25
2600075	2021-08-11
2604986	2021-08-11
2608739	2021-08-11
2608972	2021-08-25
2610333	2021-08-11
2611345	2021-08-25
2611453	2021-08-18
2613470	2021-08-25
2613471	2021-08-11
2613714	2021-08-11
2614333	2021-08-11
2615006	2021-08-25
2615245	2021-08-25
2617239	2021-08-18
2617840	2021-08-11
2617921	2021-08-18
2618376	2021-08-25
2618529	2021-08-18
2618650	2021-08-11
2619563	2021-08-25
2619618	2021-08-25
2622219	2021-08-11
2623237	2021-08-25
2624444	2021-08-25
2625571	2021-08-18
2626730	2021-08-18
2628278	2021-08-18
2628460	2021-08-11
2628638	2021-08-11
2629445	2021-08-18
2629631	2021-08-25
2630532	2021-08-25
2631969	2021-08-25
2633284	2021-08-25
2633802	2021-08-11
2634369	2021-08-18
2635178	2021-08-11
2637044	2021-08-18
2637730	2021-08-25
2639918	2021-08-25
2640265	2021-08-11
2641471	2021-08-11
2643433	2021-08-18
2643943	2021-08-18
2645170	2021-08-18
2645181	2021-08-11
2645195	2021-08-11
2645542	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2645605	2021-08-11
2647756	2021-08-11
2647984	2021-08-11
2648386	2021-08-25
2650039	2021-08-25
2652527	2021-08-25
2652657	2021-08-18
2652810	2021-08-11
2652911	2021-08-18
2654387	2021-08-11
2654803	2021-08-18
2656122	2021-08-25
2656182	2021-08-18
2656322	2021-08-25
2656488	2021-08-11
2656703	2021-08-25
2659506	2021-08-25
2659824	2021-08-11
2660038	2021-08-25
2660514	2021-08-11
2660885	2021-08-18
2661725	2021-08-18
2662017	2021-08-25
2662041	2021-08-25
2662794	2021-08-18
2663229	2021-08-11
2664443	2021-08-25
2664886	2021-08-11
2665408	2021-08-11
2666008	2021-08-11
2666157	2021-08-25
2666894	2021-08-18
2666968	2021-08-18
2667490	2021-08-18
2668466	2021-08-11
2668718	2021-08-11
2668827	2021-08-11
2669744	2021-08-25
2670403	2021-08-18
2670508	2021-08-25
2670924	2021-08-11
2672150	2021-08-11
2672327	2021-08-18
2673601	2021-08-25
2674118	2021-08-25
2676184	2021-08-11
2678936	2021-08-11
2679346	2021-08-18
2681341	2021-08-11
2681534	2021-08-11
2682550	2021-08-25
2682709	2021-08-25
2683251	2021-08-25
2683483	2021-08-18
2683802	2021-08-25
2685958	2021-08-18
2686669	2021-08-25
2686777	2021-08-18
2686940	2021-08-18
2688206	2021-08-18
2689707	2021-08-11
2691016	2021-08-25
2691355	2021-08-25
2692403	2021-08-18
2693841	2021-08-18
2694314	2021-08-18
2695241	2021-08-18
2695631	2021-08-25
2696677	2021-08-11
2696788	2021-08-18
2696835	2021-08-11
2696954	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2696994	2021-08-18
2698459	2021-08-11
2698900	2021-08-25
2698981	2021-08-18
2701044	2021-08-25
2701124	2021-08-11
2701764	2021-08-11
2703631	2021-08-11
2705006	2021-08-18
2705591	2021-08-18
2706513	2021-08-18
2706526	2021-08-25
2706630	2021-08-18
2708955	2021-08-25
2709262	2021-08-25
2709588	2021-08-25
2711323	2021-08-18
2711697	2021-08-25
2711926	2021-08-11
2712333	2021-08-25
2712376	2021-08-11
2712411	2021-08-11
2712939	2021-08-25
2713922	2021-08-11
2713944	2021-08-11
2715429	2021-08-18
2715675	2021-08-18
2717045	2021-08-11
2717885	2021-08-11
2717992	2021-08-11
2718681	2021-08-25
2718708	2021-08-25
2718776	2021-08-11
2719043	2021-08-25
2719075	2021-08-11
2719076	2021-08-11
2719115	2021-08-11
2719451	2021-08-25
2719959	2021-08-25
2720013	2021-08-18
2720628	2021-08-11
2721118	2021-08-11
2721520	2021-08-11
2722128	2021-08-18
2722488	2021-08-18
2723479	2021-08-11
2724575	2021-08-11
2725333	2021-08-18
2725426	2021-08-25
2726250	2021-08-11
2727332	2021-08-25
2728242	2021-08-25
2728401	2021-08-25
2730374	2021-08-18
2732140	2021-08-11
2732919	2021-08-18
2733312	2021-08-18
2734608	2021-08-25
2736655	2021-08-18
2737287	2021-08-11
2737932	2021-08-25
2739799	2021-08-11
2743026	2021-08-25
2743238	2021-08-25
2743434	2021-08-11
2746973	2021-08-11
2747218	2021-08-25
2747556	2021-08-11
2748713	2021-08-25
2748855	2021-08-11
2749219	2021-08-25
2749386	2021-08-18

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2749431	2021-08-25
2751545	2021-08-11
2754230	2021-08-11
2754251	2021-08-18
2755548	2021-08-11
2755625	2021-08-18
2757299	2021-08-25
2757428	2021-08-25
2757661	2021-08-18
2758871	2021-08-11
2761050	2021-08-25
2762770	2021-08-25
2763958	2021-08-25
2764364	2021-08-18
2764609	2021-08-11
2765116	2021-08-11
2766850	2021-08-25
2767915	2021-08-18
2767963	2021-08-25
2768599	2021-08-11
2769210	2021-08-25
2771183	2021-08-11
2771648	2021-08-25
2771730	2021-08-25
2773946	2021-08-25
2775349	2021-08-11
2776018	2021-08-25
2776261	2021-08-25
2776959	2021-08-11
2777153	2021-08-18
2777752	2021-08-25
2777780	2021-08-25
2778884	2021-08-18
2779008	2021-08-25
2779343	2021-08-18
2779383	2021-08-25
2780866	2021-08-11
2781899	2021-08-11
2781906	2021-08-18
2784243	2021-08-11
2784331	2021-08-11
2786119	2021-08-18
2786293	2021-08-18
2786411	2021-08-25
2787657	2021-08-25
2787927	2021-08-18
2789993	2021-08-25
2790755	2021-08-11
2791224	2021-08-18
2791738	2021-08-25
2792041	2021-08-18
2792110	2021-08-25
2794033	2021-08-18
2794107	2021-08-11
2795308	2021-08-25
2795369	2021-08-11
2796607	2021-08-11
2797073	2021-08-11
2798320	2021-08-11
2798364	2021-08-11
2799536	2021-08-11
2800469	2021-08-25
2800951	2021-08-11
2801699	2021-08-11
2803912	2021-08-11
2805352	2021-08-11
2806553	2021-08-11
2806864	2021-08-25
2807396	2021-08-11
2807594	2021-08-25
2807794	2021-08-18
2808719	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2808848	2021-08-18
2809375	2021-08-11
2809501	2021-08-25
2809721	2021-08-25
2810063	2021-08-25
2810227	2021-08-25
2811168	2021-08-18
2811202	2021-08-25
2812648	2021-08-11
2812729	2021-08-18
2814261	2021-08-18
2814451	2021-08-18
2815129	2021-08-25
2815465	2021-08-25
2816153	2021-08-18
2816205	2021-08-18
2816709	2021-08-18
2817672	2021-08-18
2817749	2021-08-11
2819405	2021-08-11
2819717	2021-08-25
2819966	2021-08-25
2820501	2021-08-18
2820538	2021-08-18
2822694	2021-08-18
2822843	2021-08-18
2823215	2021-08-18
2823606	2021-08-18
2824663	2021-08-25
2825054	2021-08-25
2825179	2021-08-11
2825897	2021-08-25
2826992	2021-08-25
2827000	2021-08-11
2828508	2021-08-25
2828795	2021-08-25
2830381	2021-08-25
2830525	2021-08-18
2830653	2021-08-11
2830699	2021-08-18
2831015	2021-08-25
2831862	2021-08-25
2831934	2021-08-11
2832005	2021-08-11
2832021	2021-08-11
2832528	2021-08-25
2832672	2021-08-11
2834678	2021-08-25
2834695	2021-08-25
2835031	2021-08-18
2836671	2021-08-18
2836746	2021-08-11
2836823	2021-08-25
2837049	2021-08-18
2837166	2021-08-11
2837977	2021-08-11
2838024	2021-08-25
2838766	2021-08-18
2839690	2021-08-25
2839862	2021-08-18
2841389	2021-08-18
2841510	2021-08-11
2841670	2021-08-11
2841874	2021-08-25
2842117	2021-08-25
2842791	2021-08-25
2842976	2021-08-25
2843486	2021-08-18
2844311	2021-08-25
2844320	2021-08-11
2844981	2021-08-11
2845301	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2845431	2021-08-18
2845445	2021-08-11
2848097	2021-08-11
2848901	2021-08-18
2849660	2021-08-25
2850364	2021-08-11
2850442	2021-08-25
2850676	2021-08-25
2852882	2021-08-18
2853135	2021-08-25
2853941	2021-08-18
2854641	2021-08-11
2854686	2021-08-25
2855325	2021-08-25
2855599	2021-08-18
2856087	2021-08-11
2856756	2021-08-18
2856937	2021-08-18
2857174	2021-08-11
2857830	2021-08-25
2858610	2021-08-18
2859332	2021-08-11
2859424	2021-08-11
2859488	2021-08-18
2859749	2021-08-18
2859936	2021-08-25
2861154	2021-08-25
2861327	2021-08-11
2862040	2021-08-18
2862191	2021-08-11
2862581	2021-08-11
2863440	2021-08-25
2864063	2021-08-11
2864109	2021-08-25
2864691	2021-08-11
2864869	2021-08-18

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2865199	2021-08-25
2865316	2021-08-18
2865505	2021-08-18
2865782	2021-08-11
2865854	2021-08-18
2866269	2021-08-18
2866654	2021-08-11
2867356	2021-08-18
2867572	2021-08-18
2868080	2021-08-11
2868168	2021-08-11
2869450	2021-08-18
2869746	2021-08-25
2870403	2021-08-18
2870609	2021-08-25
2870916	2021-08-25
2871527	2021-08-11
2872871	2021-08-18
2873151	2021-08-25
2873233	2021-08-18
2877281	2021-08-18
2877821	2021-08-18
2879154	2021-08-25
2880077	2021-08-25
2880195	2021-08-25
2884329	2021-08-25
2884597	2021-08-25
2885614	2021-08-11
2886704	2021-08-11
2887047	2021-08-18
2887048	2021-08-18
2887524	2021-08-11
2887681	2021-08-25
2888428	2021-08-25
2888713	2021-08-18
2888726	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2889354	2021-08-11
2889844	2021-08-11
2889912	2021-08-11
2891856	2021-08-18
2892916	2021-08-25
2893267	2021-08-18
2893427	2021-08-11
2893497	2021-08-18
2893709	2021-08-25
2894528	2021-08-11
2894954	2021-08-11
2895752	2021-08-18
2895870	2021-08-11
2896268	2021-08-18
2896320	2021-08-25
2896456	2021-08-18
2896671	2021-08-18
2896739	2021-08-18
2897498	2021-08-25
2897685	2021-08-18
2898053	2021-08-25
2898683	2021-08-11
2898748	2021-08-25
2899824	2021-08-18
2900551	2021-08-11
2901070	2021-08-18
2901408	2021-08-25
2901706	2021-08-11
2902777	2021-08-25
2903177	2021-08-11
2903448	2021-08-18
2903953	2021-08-18
2904135	2021-08-18
2904292	2021-08-11
2904419	2021-08-25
2904792	2021-08-25
2904797	2021-08-11
2905173	2021-08-25
2906889	2021-08-11
2906933	2021-08-11
2907264	2021-08-11
2907733	2021-08-25
2907803	2021-08-18
2907947	2021-08-18
2909764	2021-08-25
2910346	2021-08-18
2911016	2021-08-11
2912018	2021-08-25
2912759	2021-08-25
2912799	2021-08-18
2912807	2021-08-25
2913016	2021-08-25
2913104	2021-08-11
2913259	2021-08-18
2913766	2021-08-25
2913903	2021-08-25
2914233	2021-08-18
2914286	2021-08-18
2914439	2021-08-18
2915085	2021-08-11
2915423	2021-08-11
2915586	2021-08-25
2916205	2021-08-25
2916469	2021-08-11
2916778	2021-08-11
2916890	2021-08-18
2917145	2021-08-11
2917912	2021-08-11
2918016	2021-08-25
2918265	2021-08-11
2918715	2021-08-18
2919263	2021-08-18

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2919275	2021-08-18
2919406	2021-08-11
2919497	2021-08-25
2920868	2021-08-25
2920981	2021-08-11
2921680	2021-08-11
2921859	2021-08-18
2922812	2021-08-11
2922829	2021-08-11
2922888	2021-08-18
2923026	2021-08-18
2923257	2021-08-18
2923389	2021-08-11
2923686	2021-08-25
2925530	2021-08-11
2925551	2021-08-11
2925690	2021-08-11
2925771	2021-08-18
2926004	2021-08-25
2928067	2021-08-25
2928134	2021-08-11
2928147	2021-08-18
2928403	2021-08-11
2929608	2021-08-18
2930213	2021-08-25
2930496	2021-08-25
2930985	2021-08-11
2931462	2021-08-18
2931744	2021-08-18
2932072	2021-08-25
2932301	2021-08-25
2932641	2021-08-11
2932758	2021-08-25
2932940	2021-08-11
2933068	2021-08-18
2933566	2021-08-18
2933686	2021-08-11
2933824	2021-08-18
2934382	2021-08-11
2935066	2021-08-25
2936107	2021-08-18
2936254	2021-08-11
2936702	2021-08-25
2936718	2021-08-18
2937237	2021-08-11
2937296	2021-08-11
2937528	2021-08-11
2938586	2021-08-18
2938679	2021-08-18
2938788	2021-08-18
2939565	2021-08-18
2939757	2021-08-18
2940464	2021-08-18
2940701	2021-08-11
2940844	2021-08-18
2941219	2021-08-25
2941253	2021-08-11
2941271	2021-08-18
2941999	2021-08-11
2942261	2021-08-11
2943086	2021-08-25
2943454	2021-08-18
2943759	2021-08-25
2944274	2021-08-25
2945018	2021-08-11
2945530	2021-08-11
2945577	2021-08-11
2947161	2021-08-18
2947606	2021-08-18
2947607	2021-08-25
2947941	2021-08-25
2948204	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2948241	2021-08-18
2948634	2021-08-25
2948934	2021-08-25
2948943	2021-08-25
2948980	2021-08-25
2948987	2021-08-11
2949271	2021-08-25
2949413	2021-08-11
2949439	2021-08-11
2949479	2021-08-25
2951205	2021-08-11
2952057	2021-08-18
2953132	2021-08-18
2953611	2021-08-18
2954057	2021-08-25
2955814	2021-08-18
2956150	2021-08-11
2956978	2021-08-25
2957700	2021-08-11
2957967	2021-08-25
2958194	2021-08-11
2958434	2021-08-25
2958969	2021-08-25
2959414	2021-08-18
2959652	2021-08-11
2961122	2021-08-11
2961711	2021-08-18
2962045	2021-08-11
2962097	2021-08-18
2962191	2021-08-11
2962512	2021-08-25
2962544	2021-08-11
2962790	2021-08-25
2963373	2021-08-11
2963388	2021-08-25
2963434	2021-08-11
2965612	2021-08-18
2966477	2021-08-11
2966617	2021-08-25
2967620	2021-08-18
2968052	2021-08-11
2968597	2021-08-18
2968619	2021-08-11
2968919	2021-08-25
2969118	2021-08-11
2969404	2021-08-11
2970568	2021-08-18
2971517	2021-08-18
2972482	2021-08-11
2972535	2021-08-18
2972549	2021-08-18
2972868	2021-08-11
2973379	2021-08-11
2973675	2021-08-11
2974010	2021-08-18
2974331	2021-08-25
2974408	2021-08-11
2974904	2021-08-25
2976352	2021-08-18
2976505	2021-08-11
2976730	2021-08-11
2977015	2021-08-25
2977364	2021-08-11
2977767	2021-08-25
2978502	2021-08-11
2978687	2021-08-11
2978719	2021-08-18
2978720	2021-08-18
2978996	2021-08-11
2979341	2021-08-18
2979690	2021-08-25
2980325	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2981270	2021-08-25
2981986	2021-08-18
2982150	2021-08-25
2983035	2021-08-18
2984567	2021-08-18
2984737	2021-08-11
2984761	2021-08-18
2985597	2021-08-25
2986639	2021-08-11
2986684	2021-08-18
2986868	2021-08-18
2987036	2021-08-11
2987129	2021-08-11
2987259	2021-08-18
2988660	2021-08-18
2988972	2021-08-11
2989322	2021-08-25
2989546	2021-08-11
2989627	2021-08-18
2989730	2021-08-18
2991129	2021-08-18
2991308	2021-08-25
2991748	2021-08-11
2992356	2021-08-11
2992383	2021-08-18
2992816	2021-08-11
2992857	2021-08-18
2993819	2021-08-18
2994377	2021-08-25
2994512	2021-08-18
2995235	2021-08-11
2996008	2021-08-18
2996562	2021-08-25
2996870	2021-08-11
2997230	2021-08-11
2997488	2021-08-18
2997599	2021-08-11
2998364	2021-08-25
2998865	2021-08-18
2999072	2021-08-25
2999140	2021-08-11
2999440	2021-08-25
3000021	2021-08-11
3000400	2021-08-18
3000501	2021-08-11
3000650	2021-08-11
3001862	2021-08-25
3002441	2021-08-11
3002638	2021-08-18
3003125	2021-08-11
3003206	2021-08-18
3003489	2021-08-18
3003626	2021-08-25
3003693	2021-08-18
3003720	2021-08-18
3004234	2021-08-18
3004241	2021-08-11
3004287	2021-08-18
3004432	2021-08-25
3004512	2021-08-25
3004558	2021-08-25
3005402	2021-08-18
3005961	2021-08-11
3006260	2021-08-25
3006792	2021-08-18
3007188	2021-08-25
3007517	2021-08-18
3007734	2021-08-11
3008792	2021-08-18
3008844	2021-08-18
3009072	2021-08-11
3009139	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3009469	2021-08-25
3009544	2021-08-25
3011194	2021-08-25
3011379	2021-08-18
3011792	2021-08-11
3011895	2021-08-11
3012733	2021-08-25
3013079	2021-08-11
3013117	2021-08-11
3013246	2021-08-11
3013366	2021-08-25
3014203	2021-08-18
3014214	2021-08-11
3014422	2021-08-25
3014584	2021-08-11
3014763	2021-08-11
3015106	2021-08-11
3015477	2021-08-18
3015740	2021-08-25
3015902	2021-08-18
3016315	2021-08-18
3016760	2021-08-11
3016791	2021-08-25
3016820	2021-08-25
3017319	2021-08-25
3017446	2021-08-25
3017636	2021-08-25
3017881	2021-08-11
3018941	2021-08-18
3019065	2021-08-25
3019849	2021-08-18
3020025	2021-08-25
3020357	2021-08-18
3020530	2021-08-11
3020532	2021-08-11
3021755	2021-08-25
3022250	2021-08-25
3022403	2021-08-25
3022615	2021-08-25
3023166	2021-08-18
3023208	2021-08-18
3023879	2021-08-25
3024049	2021-08-25
3024258	2021-08-25
3024384	2021-08-25
3024862	2021-08-25
3025062	2021-08-25
3025415	2021-08-25
3027688	2021-08-25
3027696	2021-08-18
3027949	2021-08-25
3029189	2021-08-11
3029471	2021-08-11
3029959	2021-08-11
3030514	2021-08-11
3030538	2021-08-25
3031439	2021-08-25
3031534	2021-08-11
3031767	2021-08-25
3031805	2021-08-25
3032021	2021-08-11
3032283	2021-08-25
3032507	2021-08-25
3032518	2021-08-11
3032803	2021-08-25
3033019	2021-08-18
3033249	2021-08-25
3033984	2021-08-18
3035087	2021-08-18
3035794	2021-08-11
3036048	2021-08-18
3036416	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3037745	2021-08-11
3037867	2021-08-11
3038442	2021-08-18
3038539	2021-08-18
3039148	2021-08-18
3039299	2021-08-11
3039491	2021-08-25
3039540	2021-08-11
3039547	2021-08-11
3040044	2021-08-25
3040068	2021-08-18
3041120	2021-08-18
3041504	2021-08-25
3041853	2021-08-11
3041911	2021-08-25
3042399	2021-08-25
3042743	2021-08-11
3042993	2021-08-18
3043291	2021-08-18
3043966	2021-08-18
3044026	2021-08-25
3044472	2021-08-18
3044604	2021-08-18
3044635	2021-08-11
3045527	2021-08-11
3045889	2021-08-11
3046278	2021-08-11
3046285	2021-08-18
3046585	2021-08-25
3046660	2021-08-18
3046870	2021-08-11
3046944	2021-08-11
3047013	2021-08-18
3047026	2021-08-18
3047259	2021-08-11
3047324	2021-08-18
3047475	2021-08-18
3047782	2021-08-25
3048019	2021-08-25
3048135	2021-08-25
3048690	2021-08-25
3049235	2021-08-25
3049818	2021-08-11
3049897	2021-08-18
3050023	2021-08-25
3050033	2021-08-25
3050478	2021-08-25
3050743	2021-08-18
3051069	2021-08-25
3051370	2021-08-25
3053196	2021-08-11
3053415	2021-08-11
3053753	2021-08-25
3053780	2021-08-25
3054566	2021-08-18
3054637	2021-08-11
3055158	2021-08-11
3055272	2021-08-11
3055846	2021-08-18
3055972	2021-08-11
3056001	2021-08-18
3056071	2021-08-25
3056208	2021-08-18
3056537	2021-08-25
3056987	2021-08-11
3057007	2021-08-11
3057487	2021-08-11
3057740	2021-08-18
3057781	2021-08-25
3058808	2021-08-18
3059022	2021-08-11
3059290	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3059300	2021-08-11
3059562	2021-08-25
3059587	2021-08-11
3059641	2021-08-11
3059805	2021-08-18
3060074	2021-08-25
3060237	2021-08-18
3060940	2021-08-25
3060978	2021-08-11
3061024	2021-08-11
3061126	2021-08-11
3061326	2021-08-11
3061377	2021-08-11
3061378	2021-08-25
3061592	2021-08-11
3062169	2021-08-11
3062870	2021-08-18
3063180	2021-08-18
3063251	2021-08-25
3063325	2021-08-18
3063696	2021-08-25
3063795	2021-08-18
3064500	2021-08-25
3064612	2021-08-18
3064954	2021-08-11
3065062	2021-08-25
3065122	2021-08-25
3065497	2021-08-11
3065653	2021-08-25
3065688	2021-08-11
3066515	2021-08-11
3066702	2021-08-25
3066966	2021-08-11
3066967	2021-08-18
3067079	2021-08-18
3067930	2021-08-11
3067969	2021-08-25
3068129	2021-08-11
3068331	2021-08-18
3068480	2021-08-25
3068595	2021-08-25
3068614	2021-08-18
3068853	2021-08-18
3069070	2021-08-25
3069071	2021-08-18
3069124	2021-08-18
3069171	2021-08-25
3070011	2021-08-11
3070684	2021-08-25
3070843	2021-08-11
3071122	2021-08-11
3071208	2021-08-11
3071402	2021-08-25
3071551	2021-08-25
3071576	2021-08-18
3071625	2021-08-18
3071739	2021-08-18
3071839	2021-08-25
3072188	2021-08-25
3072458	2021-08-25
3072763	2021-08-25
3073174	2021-08-11
3073335	2021-08-18
3073373	2021-08-25
3073485	2021-08-18
3074358	2021-08-25
3074431	2021-08-25
3074461	2021-08-18
3074698	2021-08-11
3075013	2021-08-18
3075028	2021-08-25
3075132	2021-08-18

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3075175	2021-08-25
3075442	2021-08-11
3076017	2021-08-25
3076735	2021-08-11
3076806	2021-08-25
3077046	2021-08-18
3077831	2021-08-25
3077876	2021-08-11
3078470	2021-08-25
3078557	2021-08-11
3078587	2021-08-25
3078748	2021-08-11
3079325	2021-08-25
3079701	2021-08-11
3079961	2021-08-18
3080927	2021-08-25
3080934	2021-08-25
3080971	2021-08-11
3081132	2021-08-25
3081294	2021-08-25
3081350	2021-08-18
3081668	2021-08-25
3081744	2021-08-11
3081765	2021-08-11
3081766	2021-08-18
3082219	2021-08-25
3082339	2021-08-25
3082865	2021-08-11
3082946	2021-08-11
3083100	2021-08-25
3083188	2021-08-25
3083200	2021-08-11
3083652	2021-08-11
3083962	2021-08-18
3083994	2021-08-18
3084172	2021-08-11
3084360	2021-08-25
3084855	2021-08-18
3085006	2021-08-18
3085385	2021-08-25
3085587	2021-08-11
3085645	2021-08-18
3087270	2021-08-11
3087388	2021-08-18
3087595	2021-08-11
3088141	2021-08-25
3088159	2021-08-11
3088527	2021-08-11
3088614	2021-08-25
3089345	2021-08-18
3089821	2021-08-25
3090544	2021-08-25
3091313	2021-08-11
3091315	2021-08-11
3091727	2021-08-11
3091978	2021-08-18
3092822	2021-08-25
3093529	2021-08-25
3093557	2021-08-25
3093574	2021-08-18
3093586	2021-08-25
3093858	2021-08-18
3094090	2021-08-18
3094252	2021-08-25
3094758	2021-08-25
3094929	2021-08-11
3095468	2021-08-11
3095667	2021-08-18
3095708	2021-08-11
3096198	2021-08-25
3096350	2021-08-11
3096747	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3096939	2021-08-25
3097015	2021-08-11
3097135	2021-08-18
3097199	2021-08-25
3097338	2021-08-18
3097434	2021-08-11
3097453	2021-08-25
3098083	2021-08-25
3098131	2021-08-18
3098150	2021-08-18
3098167	2021-08-25
3098229	2021-08-11
3098660	2021-08-25
3098980	2021-08-11
3099042	2021-08-18
3099232	2021-08-18
3099371	2021-08-25
3099380	2021-08-11
3099473	2021-08-18
3099765	2021-08-25
3099821	2021-08-11
3099848	2021-08-25
3099904	2021-08-25
3099938	2021-08-25
3100047	2021-08-11
3100208	2021-08-18
3100345	2021-08-25
3100451	2021-08-25
3100698	2021-08-11
3100825	2021-08-25
3101150	2021-08-18
3101690	2021-08-18
3102088	2021-08-18
3102163	2021-08-18
3102495	2021-08-11
3102583	2021-08-18
3102728	2021-08-25
3102859	2021-08-25
3103002	2021-08-11
3103559	2021-08-11
3103576	2021-08-18
3103668	2021-08-25
3103674	2021-08-18
3103796	2021-08-25
3103807	2021-08-25
3104005	2021-08-11
3104043	2021-08-18
3104162	2021-08-11
3104451	2021-08-18
3104723	2021-08-18
3105015	2021-08-18
3105081	2021-08-25
3105245	2021-08-18
3105510	2021-08-11
3105567	2021-08-18
3105589	2021-08-11
3105787	2021-08-25
3106158	2021-08-25
3106347	2021-08-11
3106483	2021-08-25
3106498	2021-08-11
3106638	2021-08-18
3106907	2021-08-25
3107296	2021-08-18
3107393	2021-08-18
3107598	2021-08-11
3108053	2021-08-25
3108991	2021-08-18
3109396	2021-08-18
3109539	2021-08-25
3109554	2021-08-11
3109657	2021-08-18

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3109751	2021-08-25
3109916	2021-08-25
3110154	2021-08-25
3110206	2021-08-11
3110786	2021-08-25
3110894	2021-08-18
3111209	2021-08-18
3111252	2021-08-25
3111269	2021-08-11
3111426	2021-08-25
3111571	2021-08-25
3111634	2021-08-25
3111950	2021-08-25
3112184	2021-08-11
3112706	2021-08-25
3113011	2021-08-11
3113712	2021-08-18
3113716	2021-08-18
3113720	2021-08-25
3113990	2021-08-11
3114019	2021-08-18
3114075	2021-08-11
3114080	2021-08-25
3114771	2021-08-18
3115425	2021-08-25
3115859	2021-08-25
3115979	2021-08-11
3116096	2021-08-25
3116229	2021-08-25
3116330	2021-08-11
3116376	2021-08-11
3116555	2021-08-25
3116990	2021-08-25
3117370	2021-08-11
3117567	2021-08-18
3117910	2021-08-25
3118386	2021-08-11
3118572	2021-08-25
3118628	2021-08-25
3119103	2021-08-25
3119489	2021-08-25
3119596	2021-08-18
3120176	2021-08-25
3120203	2021-08-11
3120419	2021-08-25
3120551	2021-08-25
3120563	2021-08-25
3120598	2021-08-18
3120621	2021-08-11
3120747	2021-08-25
3120831	2021-08-25
3120973	2021-08-11
3121440	2021-08-25
3121557	2021-08-25
3121721	2021-08-11
3123191	2021-08-11
3123331	2021-08-25
3123460	2021-08-25
3123569	2021-08-11
3124349	2021-08-11
3124789	2021-08-25
3124965	2021-08-18
3124981	2021-08-25
3125258	2021-08-25
3125375	2021-08-11
3125445	2021-08-25
3126528	2021-08-18
3126868	2021-08-25
3127323	2021-08-25
3127428	2021-08-25
3127578	2021-08-25
3127767	2021-08-18

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3127811	2021-08-25
3127898	2021-08-25
3127923	2021-08-18
3127971	2021-08-18
3128120	2021-08-11
3128225	2021-08-11
3128274	2021-08-25
3128349	2021-08-18
3128432	2021-08-11
3128548	2021-08-11
3128555	2021-08-18
3128674	2021-08-25
3129036	2021-08-11
3129733	2021-08-18
3129969	2021-08-25
3129980	2021-08-25
3130472	2021-08-11
3130665	2021-08-18
3130904	2021-08-18
3130951	2021-08-11
3130985	2021-08-25
3131131	2021-08-25
3131670	2021-08-25
3131859	2021-08-11
3132049	2021-08-25
3132298	2021-08-11
3132434	2021-08-11
3132913	2021-08-18
3132987	2021-08-25
3133922	2021-08-25
3133932	2021-08-11
3134447	2021-08-25
3134906	2021-08-11
3134932	2021-08-25
3134988	2021-08-11
3135033	2021-08-18
3135074	2021-08-25
3135365	2021-08-11
3135447	2021-08-18
3135682	2021-08-25
3135975	2021-08-18
3136088	2021-08-25
3136422	2021-08-18
3136438	2021-08-25
3136588	2021-08-25
3136918	2021-08-25
3137231	2021-08-11
3137461	2021-08-11
3137923	2021-08-18
3138077	2021-08-18
3138080	2021-08-11
3138182	2021-08-11
3138887	2021-08-18
3139190	2021-08-11
3139227	2021-08-25
3139231	2021-08-18
3139405	2021-08-11
3139801	2021-08-11
3139854	2021-08-25
3140377	2021-08-25
3140692	2021-08-25
3140838	2021-08-25
3140873	2021-08-25
3141774	2021-08-25
3142007	2021-08-11
3142035	2021-08-25
3142041	2021-08-11
3142560	2021-08-18
3142574	2021-08-11
3142652	2021-08-25
3143164	2021-08-11
3143322	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3143621	2021-08-25
3144001	2021-08-11
3144098	2021-08-25
3144217	2021-08-11
3144424	2021-08-25
3144632	2021-08-11
3144706	2021-08-25
3144814	2021-08-25
3145281	2021-08-18
3145682	2021-08-11
3145740	2021-08-25
3145901	2021-08-18
3146099	2021-08-25
3146165	2021-08-25
3146670	2021-08-18
3146825	2021-08-11
3147694	2021-08-18
3147866	2021-08-18
3148060	2021-08-11
3148368	2021-08-18
3148571	2021-08-18
3148712	2021-08-18
3150064	2021-08-25
3150174	2021-08-11
3150732	2021-08-18
3151056	2021-08-18
3151081	2021-08-18
3151233	2021-08-11
3151354	2021-08-11
3151655	2021-08-18
3151722	2021-08-25
3151945	2021-08-25
3152024	2021-08-25
3152052	2021-08-11
3152235	2021-08-25
3152255	2021-08-18
3152341	2021-08-11
3152787	2021-08-18
3152870	2021-08-25
3152927	2021-08-11
3152981	2021-08-11
3153151	2021-08-11
3153160	2021-08-11
3153428	2021-08-11
3153731	2021-08-11
3153927	2021-08-18
3154145	2021-08-25
3154413	2021-08-25
3154437	2021-08-11
3154525	2021-08-25
3154557	2021-08-25
3154688	2021-08-11
3154849	2021-08-25
3155023	2021-08-25
3155083	2021-08-11
3155554	2021-08-25
3155594	2021-08-18
3155639	2021-08-25
3156017	2021-08-18
3156144	2021-08-25
3156167	2021-08-18
3156205	2021-08-18
3156293	2021-08-25
3156866	2021-08-11
3156892	2021-08-11
3157151	2021-08-11
3157449	2021-08-18
3157611	2021-08-18
3157674	2021-08-11
3157712	2021-08-11
3157766	2021-08-11
3157978	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3158123	2021-08-18
3158344	2021-08-18
3158355	2021-08-18
3158878	2021-08-25
3159045	2021-08-18
3159386	2021-08-25
3159451	2021-08-11
3159685	2021-08-11
3159760	2021-08-11
3159872	2021-08-11
3159947	2021-08-11
3160263	2021-08-11
3160388	2021-08-11
3160565	2021-08-18
3160672	2021-08-11
3161312	2021-08-18
3161501	2021-08-11
3161540	2021-08-11
3162015	2021-08-11
3162183	2021-08-18
3162451	2021-08-11
3162483	2021-08-18
3162646	2021-08-11
3162653	2021-08-11
3162663	2021-08-25
3163147	2021-08-25
3163323	2021-08-25
3163339	2021-08-25
3163487	2021-08-18
3163596	2021-08-25
3163643	2021-08-18
3163648	2021-08-18
3163789	2021-08-18
3164196	2021-08-18
3164413	2021-08-25
3164448	2021-08-18
3164885	2021-08-25
3165004	2021-08-18
3165233	2021-08-18
3165528	2021-08-18
3165612	2021-08-18
3165644	2021-08-18
3165668	2021-08-18
3165843	2021-08-25
3165936	2021-08-18
3165949	2021-08-25
3166219	2021-08-25
3166525	2021-08-25
3166749	2021-08-25
3166829	2021-08-11
3166984	2021-08-25
3167138	2021-08-25
3167260	2021-08-11
3167365	2021-08-18
3167473	2021-08-25
3167700	2021-08-25
3168036	2021-08-11
3168183	2021-08-11
3168335	2021-08-18
3168347	2021-08-18
3168449	2021-08-11
3168613	2021-08-25
3168701	2021-08-25
3168756	2021-08-25
3169147	2021-08-11
3169836	2021-08-18
3169982	2021-08-25
3170072	2021-08-18
3170417	2021-08-25
3170516	2021-08-18
3170798	2021-08-25
3170883	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3170970	2021-08-25
3171082	2021-08-11
3171167	2021-08-25
3171179	2021-08-11
3171190	2021-08-25
3171424	2021-08-25
3171584	2021-08-11
3171590	2021-08-25
3171921	2021-08-11
3172497	2021-08-18
3172615	2021-08-11
3172866	2021-08-11
3173014	2021-08-18
3173485	2021-08-25
3173532	2021-08-25
3173687	2021-08-25
3174100	2021-08-18
3174104	2021-08-11
3174159	2021-08-18
3174486	2021-08-25
3174868	2021-08-25
3175101	2021-08-25
3175207	2021-08-25
3175238	2021-08-25
3175393	2021-08-25
3175590	2021-08-11
3175635	2021-08-25
3175851	2021-08-18
3176331	2021-08-11
3176365	2021-08-11
3176675	2021-08-25
3177010	2021-08-18
3177112	2021-08-25
3177194	2021-08-25
3177494	2021-08-11
3177913	2021-08-25
3178097	2021-08-18
3178236	2021-08-25
3178421	2021-08-11
3179175	2021-08-25
3179289	2021-08-11
3179729	2021-08-25
3179835	2021-08-11
3180365	2021-08-18
3181267	2021-08-11
3182036	2021-08-11
3182378	2021-08-11
3182503	2021-08-11
3182945	2021-08-11
3183393	2021-08-25
3183813	2021-08-18
3184037	2021-08-25
3184566	2021-08-11
3184734	2021-08-11
3184764	2021-08-25
3185362	2021-08-11
3185448	2021-08-25
3185604	2021-08-11
3185644	2021-08-11
3185843	2021-08-11
3185857	2021-08-18
3185918	2021-08-18
3185948	2021-08-11
3185989	2021-08-11
3186233	2021-08-25
3186625	2021-08-11
3186862	2021-08-18
3186905	2021-08-18
3187386	2021-08-25
3187431	2021-08-25
3187602	2021-08-25
3187808	2021-08-18

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3187861	2021-08-25
3187954	2021-08-11
3187972	2021-08-25
3188208	2021-08-18
3188221	2021-08-18
3189004	2021-08-11
3189599	2021-08-18
3189680	2021-08-11
3190063	2021-08-18
3190162	2021-08-11
3190206	2021-08-18
3190413	2021-08-11
3190464	2021-08-11
3190570	2021-08-25
3190969	2021-08-18
3191267	2021-08-18
3191446	2021-08-25
3191784	2021-08-18
3191800	2021-08-18
3192197	2021-08-18
3192272	2021-08-11
3192450	2021-08-18
3192534	2021-08-18
3192631	2021-08-11
3192682	2021-08-18
3193283	2021-08-25
3193719	2021-08-25
3193805	2021-08-18
3193856	2021-08-11
3194238	2021-08-25
3194367	2021-08-18
3194903	2021-08-18
3195038	2021-08-11
3195157	2021-08-25
3195176	2021-08-18
3195540	2021-08-25
3195777	2021-08-25
3195778	2021-08-25
3196105	2021-08-18
3196381	2021-08-25
3196594	2021-08-11
3196649	2021-08-18
3196686	2021-08-11
3196947	2021-08-18
3197053	2021-08-11
3197337	2021-08-18
3197348	2021-08-25
3197470	2021-08-18
3197748	2021-08-11
3197979	2021-08-18
3198001	2021-08-11
3198353	2021-08-25
3198458	2021-08-18
3198533	2021-08-18
3198659	2021-08-18
3198697	2021-08-18
3198768	2021-08-11
3198832	2021-08-25
3199260	2021-08-18
3199518	2021-08-11
3199608	2021-08-11
3199676	2021-08-11
3199808	2021-08-11
3199828	2021-08-25
3200280	2021-08-25
3200547	2021-08-18
3200935	2021-08-25
3201193	2021-08-25
3201743	2021-08-18
3201940	2021-08-11
3202039	2021-08-11
3202214	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3202351	2021-08-25
3202352	2021-08-25
3202359	2021-08-25
3202361	2021-08-25
3202392	2021-08-25
3202562	2021-08-18
3202799	2021-08-25
3202801	2021-08-18
3202842	2021-08-11
3203041	2021-08-25
3203088	2021-08-11
3203093	2021-08-25
3203160	2021-08-25
3203295	2021-08-25
3203489	2021-08-18
3203597	2021-08-11
3203748	2021-08-25
3204016	2021-08-25
3204018	2021-08-25
3204231	2021-08-18
3204702	2021-08-11
3204846	2021-08-18
3204891	2021-08-18
3205070	2021-08-11
3205249	2021-08-11
3205525	2021-08-18
3205639	2021-08-11
3206046	2021-08-25
3206085	2021-08-18
3206315	2021-08-25
3206643	2021-08-25
3206772	2021-08-25
3206820	2021-08-18
3207087	2021-08-11
3207092	2021-08-11
3207104	2021-08-25
3207329	2021-08-11
3207564	2021-08-18
3207610	2021-08-11
3207615	2021-08-18
3207750	2021-08-25
3208022	2021-08-25
3208163	2021-08-11
3208380	2021-08-11
3208607	2021-08-25
3208623	2021-08-25
3209435	2021-08-25
3209609	2021-08-11
3210329	2021-08-11
3210525	2021-08-18
3211384	2021-08-18
3211490	2021-08-25
3211604	2021-08-25
3211652	2021-08-11
3211829	2021-08-11
3211918	2021-08-25
3211991	2021-08-18
3212150	2021-08-11
3212223	2021-08-18
3212294	2021-08-11
3212702	2021-08-25
3213049	2021-08-18
3213280	2021-08-18
3213357	2021-08-18
3213475	2021-08-11
3213748	2021-08-18
3213815	2021-08-11
3213996	2021-08-18
3214134	2021-08-18
3214330	2021-08-11
3214488	2021-08-25
3214530	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3214660	2021-08-11
3215252	2021-08-18
3215291	2021-08-11
3215339	2021-08-11
3215370	2021-08-18
3215380	2021-08-18
3215638	2021-08-11
3216046	2021-08-11
3216367	2021-08-18
3216388	2021-08-11
3216395	2021-08-18
3216473	2021-08-18
3216538	2021-08-25
3216860	2021-08-11
3217187	2021-08-25
3217521	2021-08-11
3217528	2021-08-25
3217733	2021-08-18
3218132	2021-08-18
3218170	2021-08-25
3218721	2021-08-18
3218883	2021-08-18
3219243	2021-08-25
3219410	2021-08-25
3219504	2021-08-25
3219712	2021-08-18
3220016	2021-08-25
3220417	2021-08-25
3220535	2021-08-25
3220801	2021-08-11
3220978	2021-08-11
3221006	2021-08-18
3221135	2021-08-11
3221165	2021-08-25
3221318	2021-08-25
3221592	2021-08-25
3221757	2021-08-25
3222121	2021-08-18
3222186	2021-08-18
3222375	2021-08-18
3222446	2021-08-25
3222941	2021-08-18
3223280	2021-08-25
3223609	2021-08-25
3223911	2021-08-11
3224238	2021-08-11
3224409	2021-08-18
3224418	2021-08-18
3224585	2021-08-11
3224592	2021-08-25
3224597	2021-08-18
3224685	2021-08-18
3224766	2021-08-11
3225028	2021-08-25
3225112	2021-08-18
3225201	2021-08-25
3225710	2021-08-18
3225779	2021-08-18
3225855	2021-08-25
3225927	2021-08-11
3226024	2021-08-25
3226217	2021-08-25
3226367	2021-08-11
3226979	2021-08-25
3227217	2021-08-25
3227268	2021-08-11
3227739	2021-08-18
3227805	2021-08-18
3227812	2021-08-25
3227902	2021-08-11
3227905	2021-08-18
3228197	2021-08-18

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3228206	2021-08-25
3228250	2021-08-25
3228628	2021-08-18
3228946	2021-08-25
3228973	2021-08-25
3229221	2021-08-18
3229273	2021-08-18
3229633	2021-08-18
3230001	2021-08-18
3230012	2021-08-25
3230381	2021-08-25
3230425	2021-08-25
3230433	2021-08-25
3230576	2021-08-25
3230717	2021-08-18
3231022	2021-08-11
3231035	2021-08-11
3231143	2021-08-11
3231168	2021-08-11
3231217	2021-08-25
3231264	2021-08-25
3231598	2021-08-18
3231607	2021-08-11
3231644	2021-08-18
3231780	2021-08-11
3231884	2021-08-18
3231897	2021-08-25
3231903	2021-08-11
3232266	2021-08-18
3232288	2021-08-18
3232315	2021-08-25
3233084	2021-08-25
3233429	2021-08-11
3233895	2021-08-18
3233984	2021-08-18
3234173	2021-08-18
3234377	2021-08-18
3234490	2021-08-18
3234602	2021-08-25
3234848	2021-08-11
3234923	2021-08-18
3235004	2021-08-25
3235045	2021-08-25
3235218	2021-08-25
3235349	2021-08-18
3235379	2021-08-25
3235458	2021-08-11
3235593	2021-08-25
3235701	2021-08-18
3236092	2021-08-18
3236115	2021-08-18
3236343	2021-08-25
3236425	2021-08-25
3236614	2021-08-11
3236705	2021-08-18
3236794	2021-08-11
3237003	2021-08-11
3237182	2021-08-25
3237260	2021-08-18
3237583	2021-08-18
3237658	2021-08-18
3237961	2021-08-25
3238139	2021-08-11
3238243	2021-08-25
3238505	2021-08-25
3238800	2021-08-25
3239325	2021-08-25
3239368	2021-08-11
3239478	2021-08-25
3239489	2021-08-11
3239588	2021-08-11
3239996	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3240030	2021-08-18
3240044	2021-08-25
3240250	2021-08-11
3240582	2021-08-25
3240664	2021-08-11
3240906	2021-08-25
3241081	2021-08-25
3241096	2021-08-11
3241140	2021-08-18
3241189	2021-08-18
3241249	2021-08-25
3241529	2021-08-25
3241856	2021-08-18
3242035	2021-08-18
3242069	2021-08-11
3242122	2021-08-11
3242316	2021-08-25
3242344	2021-08-25
3242434	2021-08-25
3242658	2021-08-18
3242891	2021-08-18
3242934	2021-08-18
3244504	2021-08-11
3244520	2021-08-18
3244521	2021-08-11
3244606	2021-08-18
3244912	2021-08-18
3245049	2021-08-18
3245070	2021-08-18
3245435	2021-08-25
3245499	2021-08-11
3245748	2021-08-18
3246032	2021-08-11
3246065	2021-08-25
3246166	2021-08-25
3246315	2021-08-25
3246324	2021-08-25
3246515	2021-08-18
3246606	2021-08-11
3247054	2021-08-25
3247285	2021-08-11
3247360	2021-08-25
3247440	2021-08-25
3247521	2021-08-18
3247599	2021-08-11
3248212	2021-08-18
3248246	2021-08-25
3248726	2021-08-25
3248764	2021-08-11
3249029	2021-08-18
3249162	2021-08-18
3249332	2021-08-11
3249539	2021-08-18
3249563	2021-08-11
3249668	2021-08-11
3249670	2021-08-11
3249678	2021-08-11
3249989	2021-08-25
3250168	2021-08-11
3250287	2021-08-18
3250293	2021-08-25
3250346	2021-08-18
3250564	2021-08-25
3250639	2021-08-25
3250676	2021-08-11
3250708	2021-08-11
3250799	2021-08-11
3250900	2021-08-18
3250992	2021-08-25
3251176	2021-08-25
3251310	2021-08-11
3251341	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3251390	2021-08-11
3251472	2021-08-18
3251606	2021-08-11
3251739	2021-08-11
3251824	2021-08-25
3252029	2021-08-11
3252249	2021-08-11
3252271	2021-08-11
3252357	2021-08-25
3252574	2021-08-11
3252658	2021-08-11
3252697	2021-08-11
3252809	2021-08-11
3253039	2021-08-25
3253104	2021-08-25
3253184	2021-08-11
3253540	2021-08-11
3253549	2021-08-18
3253634	2021-08-25
3253651	2021-08-11
3253682	2021-08-25
3253777	2021-08-11
3254073	2021-08-25
3254104	2021-08-25
3254193	2021-08-11
3254882	2021-08-25
3255100	2021-08-18
3255417	2021-08-18
3255442	2021-08-25
3255533	2021-08-11
3255629	2021-08-11
3256029	2021-08-18
3256239	2021-08-18
3256715	2021-08-11
3256747	2021-08-25
3256897	2021-08-18
3257102	2021-08-25
3257261	2021-08-25
3257421	2021-08-18
3257665	2021-08-25
3257973	2021-08-18
3258136	2021-08-11
3258290	2021-08-25
3258382	2021-08-11
3258403	2021-08-18
3258495	2021-08-18
3258591	2021-08-11
3259039	2021-08-11
3259186	2021-08-11
3259220	2021-08-11
3259643	2021-08-25
3259781	2021-08-25
3259818	2021-08-18
3259830	2021-08-18
3259887	2021-08-11
3259902	2021-08-11
3260336	2021-08-25
3260511	2021-08-11
3260535	2021-08-11
3260724	2021-08-11
3260735	2021-08-11
3261127	2021-08-18
3261274	2021-08-18
3261322	2021-08-25
3261364	2021-08-11
3261379	2021-08-11
3261654	2021-08-11
3261695	2021-08-25
3261890	2021-08-18
3261893	2021-08-11
3261954	2021-08-25
3262339	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3262440	2021-08-25
3262688	2021-08-11
3263097	2021-08-25
3263137	2021-08-18
3263568	2021-08-25
3263578	2021-08-18
3263658	2021-08-11
3263714	2021-08-25
3264154	2021-08-11
3264297	2021-08-11
3264377	2021-08-11
3264398	2021-08-11
3264477	2021-08-25
3264615	2021-08-25
3264688	2021-08-18
3264725	2021-08-25
3265073	2021-08-18
3265251	2021-08-11
3265314	2021-08-25
3265413	2021-08-25
3265725	2021-08-11
3265765	2021-08-11
3266189	2021-08-18
3266191	2021-08-25
3266554	2021-08-11
3266566	2021-08-11
3266696	2021-08-18
3266767	2021-08-25
3266890	2021-08-25
3266901	2021-08-25
3266930	2021-08-18
3267039	2021-08-25
3267129	2021-08-25
3267301	2021-08-11
3267560	2021-08-25
3267977	2021-08-11
3268023	2021-08-18
3268103	2021-08-11
3268205	2021-08-11
3268271	2021-08-18
3268274	2021-08-18
3268304	2021-08-25
3268327	2021-08-18
3268356	2021-08-25
3268428	2021-08-25
3268462	2021-08-11
3268580	2021-08-18
3268624	2021-08-11
3268736	2021-08-18
3268744	2021-08-11
3269009	2021-08-11
3269087	2021-08-25
3269091	2021-08-11
3269162	2021-08-11
3269182	2021-08-11
3269560	2021-08-25
3269632	2021-08-11
3269910	2021-08-11
3269930	2021-08-25
3270026	2021-08-18
3270097	2021-08-11
3270121	2021-08-18
3270130	2021-08-25
3270447	2021-08-18
3270576	2021-08-11
3270608	2021-08-18
3270633	2021-08-11
3270912	2021-08-18
3270930	2021-08-18
3271150	2021-08-25
3271164	2021-08-11
3271167	2021-08-18

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3271329	2021-08-18
3271380	2021-08-11
3271528	2021-08-11
3271615	2021-08-18
3271701	2021-08-25
3271906	2021-08-25
3271967	2021-08-11
3272202	2021-08-11
3272330	2021-08-18
3272805	2021-08-11
3273147	2021-08-18
3273528	2021-08-11
3273586	2021-08-25
3274315	2021-08-18
3274448	2021-08-11
3274454	2021-08-25
3274688	2021-08-11
3275086	2021-08-18
3275355	2021-08-11
3275369	2021-08-25
3275377	2021-08-18
3275402	2021-08-25
3275546	2021-08-25
3275651	2021-08-11
3275670	2021-08-25
3275747	2021-08-25
3275895	2021-08-25
3275993	2021-08-25
3276019	2021-08-18
3276172	2021-08-18
3276266	2021-08-25
3276300	2021-08-25
3276391	2021-08-18
3276861	2021-08-25
3277065	2021-08-11
3277120	2021-08-18
3277176	2021-08-18
3277193	2021-08-25
3277722	2021-08-18
3277848	2021-08-25
3278037	2021-08-25
3278085	2021-08-18
3278301	2021-08-11
3278315	2021-08-25
3278372	2021-08-18
3278393	2021-08-18
3278814	2021-08-18
3278977	2021-08-18
3279286	2021-08-25
3279682	2021-08-25
3279909	2021-08-18
3280186	2021-08-25
3280199	2021-08-25
3280210	2021-08-11
3280401	2021-08-25
3280528	2021-08-11
3280589	2021-08-11
3280597	2021-08-25
3280610	2021-08-11
3281135	2021-08-18
3281289	2021-08-25
3281412	2021-08-25
3281780	2021-08-18
3282181	2021-08-25
3282203	2021-08-25
3282341	2021-08-11
3282729	2021-08-25
3282923	2021-08-11
3283230	2021-08-18
3283253	2021-08-18
3283261	2021-08-18
3283304	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3283484	2021-08-25
3283751	2021-08-18
3283793	2021-08-18
3284091	2021-08-18
3284223	2021-08-11
3284276	2021-08-18
3284629	2021-08-11
3285080	2021-08-25
3285544	2021-08-11
3285581	2021-08-11
3285654	2021-08-25
3285709	2021-08-11
3286183	2021-08-25
3286428	2021-08-18
3286571	2021-08-18
3286700	2021-08-11
3286945	2021-08-11
3286970	2021-08-11
3287016	2021-08-18
3287072	2021-08-11
3287099	2021-08-18
3287139	2021-08-11
3287141	2021-08-18
3287369	2021-08-11
3287415	2021-08-25
3287567	2021-08-11
3288402	2021-08-11
3288416	2021-08-18
3288899	2021-08-25
3289014	2021-08-11
3289080	2021-08-25
3289271	2021-08-11
3289477	2021-08-25
3289673	2021-08-25
3289779	2021-08-18
3289949	2021-08-18
3290146	2021-08-18
3290310	2021-08-18
3290334	2021-08-11
3290451	2021-08-18
3290743	2021-08-25
3291209	2021-08-18
3291300	2021-08-11
3291325	2021-08-11
3291809	2021-08-25
3291959	2021-08-18
3292178	2021-08-25
3292232	2021-08-11
3292604	2021-08-25
3292635	2021-08-25
3292990	2021-08-11
3293036	2021-08-25
3293145	2021-08-18
3293257	2021-08-11
3293325	2021-08-25
3293483	2021-08-25
3293746	2021-08-25
3293989	2021-08-18
3294017	2021-08-25
3294078	2021-08-25
3294263	2021-08-18
3294372	2021-08-25
3294408	2021-08-25
3294421	2021-08-11
3294681	2021-08-25
3294809	2021-08-11
3294855	2021-08-11
3294904	2021-08-18
3294948	2021-08-11
3295311	2021-08-11
3295342	2021-08-25
3295601	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3295691	2021-08-11
3295845	2021-08-18
3296116	2021-08-25
3296138	2021-08-18
3296177	2021-08-11
3296232	2021-08-11
3296256	2021-08-25
3296257	2021-08-11
3296771	2021-08-11
3296824	2021-08-25
3296874	2021-08-25
3296879	2021-08-18
3296955	2021-08-11
3297014	2021-08-11
3297022	2021-08-18
3297556	2021-08-11
3297563	2021-08-18
3297668	2021-08-25
3297985	2021-08-11
3298044	2021-08-25
3298297	2021-08-25
3298344	2021-08-25
3298485	2021-08-18
3298500	2021-08-25
3298638	2021-08-25
3298764	2021-08-11
3298974	2021-08-11
3299011	2021-08-18
3299267	2021-08-25
3299285	2021-08-18
3299324	2021-08-18
3299371	2021-08-25
3299467	2021-08-11
3299558	2021-08-25
3299921	2021-08-11
3300066	2021-08-25
3300774	2021-08-11
3300888	2021-08-11
3301024	2021-08-11
3301473	2021-08-25
3302112	2021-08-11
3302179	2021-08-18
3302227	2021-08-11
3302260	2021-08-11
3302589	2021-08-11
3302703	2021-08-25
3302876	2021-08-18
3302928	2021-08-25
3302929	2021-08-25
3302930	2021-08-25
3303043	2021-08-11
3303146	2021-08-18
3303324	2021-08-25
3303712	2021-08-18
3303870	2021-08-18
3303963	2021-08-18
3304132	2021-08-11
3304712	2021-08-11
3304825	2021-08-25
3304827	2021-08-25
3305232	2021-08-25
3305881	2021-08-11
3306163	2021-08-25
3306357	2021-08-18
3306493	2021-08-11
3306580	2021-08-25
3306822	2021-08-11
3306863	2021-08-11
3306871	2021-08-11
3307036	2021-08-11
3307063	2021-08-11
3307068	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3307171	2021-08-11
3307173	2021-08-18
3307366	2021-08-11
3307415	2021-08-25
3307986	2021-08-11
3308086	2021-08-11
3308123	2021-08-18
3308148	2021-08-18
3308242	2021-08-11
3308263	2021-08-11
3308595	2021-08-18
3308643	2021-08-11
3308739	2021-08-25
3308800	2021-08-25
3308949	2021-08-11
3309398	2021-08-11
3309576	2021-08-11
3309593	2021-08-25
3309640	2021-08-11
3309661	2021-08-18
3309961	2021-08-25
3310086	2021-08-25
3310255	2021-08-25
3310290	2021-08-18
3310309	2021-08-25
3310417	2021-08-18
3310549	2021-08-25
3310769	2021-08-18
3310838	2021-08-18
3311274	2021-08-18
3311327	2021-08-18
3311361	2021-08-11
3311586	2021-08-11
3311594	2021-08-11
3311688	2021-08-25
3311961	2021-08-11
3312072	2021-08-18
3312252	2021-08-11
3312268	2021-08-18
3312459	2021-08-11
3312462	2021-08-11
3312463	2021-08-25
3312466	2021-08-11
3312467	2021-08-11
3312468	2021-08-18
3312469	2021-08-18
3312470	2021-08-18
3312471	2021-08-18
3312505	2021-08-11
3312528	2021-08-25
3312540	2021-08-11
3312559	2021-08-18
3312612	2021-08-11
3312710	2021-08-25
3312841	2021-08-18
3312858	2021-08-18
3313155	2021-08-25
3313225	2021-08-11
3313594	2021-08-11
3313662	2021-08-11
3313674	2021-08-18
3313706	2021-08-25
3313908	2021-08-11
3313931	2021-08-25
3314119	2021-08-11
3314149	2021-08-11
3314157	2021-08-18
3314306	2021-08-25
3314356	2021-08-18
3314363	2021-08-11
3314518	2021-08-11
3314550	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3314616	2021-08-25
3314629	2021-08-11
3314646	2021-08-25
3314933	2021-08-11
3315688	2021-08-11
3315748	2021-08-11
3316056	2021-08-11
3316057	2021-08-11
3316080	2021-08-25
3316298	2021-08-11
3316360	2021-08-18
3316394	2021-08-18
3316450	2021-08-11
3316477	2021-08-25
3316498	2021-08-11
3316631	2021-08-11
3316635	2021-08-25
3316796	2021-08-25
3317010	2021-08-25
3317022	2021-08-25
3317199	2021-08-18
3317410	2021-08-25
3317544	2021-08-11
3317572	2021-08-25
3317693	2021-08-11
3317797	2021-08-25
3318000	2021-08-25
3318022	2021-08-18
3318107	2021-08-18
3318265	2021-08-18
3318324	2021-08-25
3318385	2021-08-25
3318671	2021-08-11
3318722	2021-08-25
3318832	2021-08-11
3318931	2021-08-25
3319105	2021-08-25
3319285	2021-08-11
3319360	2021-08-18
3319552	2021-08-25
3319679	2021-08-25
3319834	2021-08-18
3319897	2021-08-25
3319923	2021-08-11
3320035	2021-08-18
3320101	2021-08-11
3320186	2021-08-25
3320270	2021-08-11
3320440	2021-08-11
3320490	2021-08-11
3320745	2021-08-25
3320839	2021-08-25
3321355	2021-08-25
3321372	2021-08-25
3321647	2021-08-18
3321681	2021-08-25
3321850	2021-08-18
3321933	2021-08-25
3322075	2021-08-11
3322154	2021-08-18
3322257	2021-08-25
3322269	2021-08-18
3322575	2021-08-25
3322690	2021-08-11
3322832	2021-08-25
3323245	2021-08-25
3323248	2021-08-25
3323455	2021-08-11
3323609	2021-08-18
3323616	2021-08-25
3323669	2021-08-25
3323759	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3323915	2021-08-18
3323922	2021-08-18
3324155	2021-08-11
3324420	2021-08-25
3324434	2021-08-18
3324666	2021-08-25
3324727	2021-08-18
3324866	2021-08-25
3324964	2021-08-11
3325053	2021-08-11
3325203	2021-08-25
3325210	2021-08-18
3325431	2021-08-25
3325470	2021-08-18
3325569	2021-08-25
3325910	2021-08-11
3325939	2021-08-18
3326225	2021-08-25
3326640	2021-08-25
3326666	2021-08-18
3326888	2021-08-25
3327039	2021-08-11
3327068	2021-08-18
3327113	2021-08-18
3327203	2021-08-25
3327235	2021-08-18
3327295	2021-08-11
3327603	2021-08-11
3327682	2021-08-18
3327863	2021-08-11
3328110	2021-08-25
3328425	2021-08-25
3328509	2021-08-18
3328602	2021-08-25
3328887	2021-08-18
3329027	2021-08-11
3329095	2021-08-25
3329159	2021-08-11
3329160	2021-08-18
3329295	2021-08-18
3329506	2021-08-25
3329751	2021-08-11
3329884	2021-08-25
3329983	2021-08-11
3329984	2021-08-18
3330040	2021-08-11
3330244	2021-08-18
3330507	2021-08-11
3330637	2021-08-25
3330831	2021-08-25
3331047	2021-08-11
3331117	2021-08-25
3331130	2021-08-18
3331284	2021-08-25
3331296	2021-08-18
3331451	2021-08-25
3331617	2021-08-25
3331739	2021-08-18
3332306	2021-08-18
3332327	2021-08-18
3332427	2021-08-11
3332591	2021-08-18
3332663	2021-08-18
3332684	2021-08-11
3333422	2021-08-11
3333439	2021-08-25
3333468	2021-08-25
3333514	2021-08-25
3333587	2021-08-11
3333757	2021-08-11
3333846	2021-08-25
3334240	2021-08-18

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3334261	2021-08-25
3334363	2021-08-11
3334646	2021-08-25
3335008	2021-08-18
3335278	2021-08-11
3335385	2021-08-11
3335944	2021-08-11
3335961	2021-08-25
3336058	2021-08-11
3336098	2021-08-11
3336336	2021-08-11
3336406	2021-08-18
3336585	2021-08-18
3336589	2021-08-25
3336698	2021-08-18
3338113	2021-08-25
3338638	2021-08-25
3338667	2021-08-11
3338827	2021-08-11
3338857	2021-08-11
3338873	2021-08-25
3338952	2021-08-11
3338974	2021-08-18
3338978	2021-08-25
3339084	2021-08-18
3339176	2021-08-25
3339263	2021-08-18
3339267	2021-08-18
3339293	2021-08-11
3339402	2021-08-18
3339483	2021-08-18
3339730	2021-08-18
3339962	2021-08-18
3339982	2021-08-25
3340098	2021-08-11
3340220	2021-08-11
3340432	2021-08-11
3340632	2021-08-11
3341725	2021-08-18
3341726	2021-08-25
3341817	2021-08-11
3341823	2021-08-25
3341896	2021-08-18
3342015	2021-08-18
3342118	2021-08-18
3342172	2021-08-18
3342303	2021-08-25
3342378	2021-08-25
3342417	2021-08-18
3342500	2021-08-18
3342547	2021-08-25
3342741	2021-08-25
3342759	2021-08-25
3343106	2021-08-25
3343147	2021-08-25
3343156	2021-08-18
3343188	2021-08-18
3343191	2021-08-25
3343286	2021-08-18
3343394	2021-08-25
3343549	2021-08-18
3343968	2021-08-11
3344299	2021-08-11
3344421	2021-08-18
3344692	2021-08-18
3344955	2021-08-25
3345020	2021-08-25
3345189	2021-08-11
3345286	2021-08-11
3345292	2021-08-18
3345347	2021-08-25
3345936	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3346018	2021-08-18
3346116	2021-08-25
3346207	2021-08-11
3346280	2021-08-18
3346493	2021-08-18
3346659	2021-08-18
3346835	2021-08-11
3346880	2021-08-18
3346940	2021-08-18
3347039	2021-08-11
3347223	2021-08-11
3347322	2021-08-18
3347508	2021-08-25
3347634	2021-08-25
3347831	2021-08-11
3347959	2021-08-25
3347960	2021-08-11
3348235	2021-08-25
3348409	2021-08-18
3348489	2021-08-11
3348764	2021-08-11
3348847	2021-08-25
3348910	2021-08-11
3349154	2021-08-18
3349199	2021-08-25
3349221	2021-08-18
3349365	2021-08-11
3349411	2021-08-25
3349450	2021-08-25
3349582	2021-08-11
3349762	2021-08-25
3349763	2021-08-11
3349793	2021-08-11
3350068	2021-08-18
3350072	2021-08-18
3350131	2021-08-25
3350341	2021-08-11
3350434	2021-08-25
3350458	2021-08-11
3350487	2021-08-11
3350597	2021-08-11
3350729	2021-08-25
3350777	2021-08-18
3350884	2021-08-11
3350959	2021-08-18
3351001	2021-08-11
3351149	2021-08-18
3351235	2021-08-18
3351326	2021-08-18
3351366	2021-08-11
3351430	2021-08-18
3351443	2021-08-11
3351915	2021-08-11
3351922	2021-08-11
3351960	2021-08-11
3351967	2021-08-18
3352037	2021-08-25
3352111	2021-08-11
3352215	2021-08-25
3352281	2021-08-11
3352316	2021-08-11
3352421	2021-08-25
3352463	2021-08-25
3352534	2021-08-25
3352783	2021-08-25
3352856	2021-08-18
3352879	2021-08-25
3352884	2021-08-11
3352959	2021-08-18
3353003	2021-08-11
3353181	2021-08-11
3353214	2021-08-18

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3353247	2021-08-25
3353267	2021-08-18
3353399	2021-08-25
3353453	2021-08-18
3353520	2021-08-11
3353712	2021-08-25
3354008	2021-08-11
3354030	2021-08-18
3354034	2021-08-11
3354117	2021-08-11
3354140	2021-08-18
3354843	2021-08-18
3355040	2021-08-18
3355065	2021-08-18
3355170	2021-08-18
3355188	2021-08-25
3355452	2021-08-11
3355523	2021-08-25
3355669	2021-08-18
3355678	2021-08-18
3355975	2021-08-18
3356009	2021-08-11
3356100	2021-08-18
3356145	2021-08-18
3356267	2021-08-11
3356370	2021-08-18
3356524	2021-08-18
3356526	2021-08-25
3356654	2021-08-11
3356745	2021-08-25
3356755	2021-08-11
3356946	2021-08-25
3356956	2021-08-11
3357269	2021-08-11
3357309	2021-08-18
3357473	2021-08-25
3357533	2021-08-11
3357545	2021-08-11
3357704	2021-08-18
3357759	2021-08-25
3358142	2021-08-18
3358168	2021-08-25
3358239	2021-08-18
3358618	2021-08-11
3358836	2021-08-25
3358886	2021-08-25
3359036	2021-08-18
3359075	2021-08-18
3359100	2021-08-11
3359160	2021-08-25
3359351	2021-08-25
3359366	2021-08-11
3359433	2021-08-18
3359837	2021-08-11
3359890	2021-08-18
3359967	2021-08-18
3360240	2021-08-11
3360265	2021-08-18
3360301	2021-08-11
3360302	2021-08-11
3360454	2021-08-25
3360600	2021-08-11
3360610	2021-08-25
3360893	2021-08-18
3360895	2021-08-11
3361008	2021-08-11
3361335	2021-08-11
3361501	2021-08-18
3361527	2021-08-18
3361562	2021-08-25
3361615	2021-08-11
3361849	2021-08-18

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3362050	2021-08-25
3362156	2021-08-18
3362443	2021-08-25
3362582	2021-08-25
3362693	2021-08-25
3362943	2021-08-11
3363119	2021-08-25
3363131	2021-08-18
3363405	2021-08-11
3363416	2021-08-11
3363572	2021-08-18
3363738	2021-08-11
3363851	2021-08-18
3364003	2021-08-25
3364158	2021-08-11
3364657	2021-08-11
3364669	2021-08-18
3364680	2021-08-25
3364900	2021-08-18
3364996	2021-08-25
3365094	2021-08-25
3365113	2021-08-18
3365217	2021-08-25
3365382	2021-08-11
3365648	2021-08-11
3365688	2021-08-11
3365698	2021-08-25
3365808	2021-08-25
3365810	2021-08-18
3365823	2021-08-25
3365869	2021-08-25
3365908	2021-08-11
3366132	2021-08-18
3366233	2021-08-25
3366333	2021-08-25
3366374	2021-08-18
3366400	2021-08-11
3366417	2021-08-18
3366425	2021-08-11
3366447	2021-08-11
3366748	2021-08-18
3366830	2021-08-18
3367139	2021-08-25
3367246	2021-08-25
3367284	2021-08-18
3367466	2021-08-11
3367500	2021-08-11
3367568	2021-08-18
3367607	2021-08-25
3367655	2021-08-18
3367712	2021-08-11
3367730	2021-08-25
3367925	2021-08-25
3367949	2021-08-11
3367960	2021-08-11
3368012	2021-08-11
3368116	2021-08-18
3368394	2021-08-18
3368514	2021-08-18
3368524	2021-08-18
3368754	2021-08-11
3368895	2021-08-11
3368946	2021-08-25
3369144	2021-08-25
3369217	2021-08-25
3369257	2021-08-18
3369341	2021-08-11
3369405	2021-08-25
3369430	2021-08-11
3369477	2021-08-11
3369570	2021-08-25
3369589	2021-08-18

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3369617	2021-08-25
3369883	2021-08-11
3370076	2021-08-25
3370204	2021-08-18
3370334	2021-08-18
3370422	2021-08-11
3371048	2021-08-11
3371110	2021-08-11
3371122	2021-08-11
3371240	2021-08-18
3371324	2021-08-18
3371631	2021-08-18
3371666	2021-08-18
3371909	2021-08-25
3371952	2021-08-11
3372039	2021-08-11
3372246	2021-08-11
3372298	2021-08-25
3372321	2021-08-11
3372342	2021-08-25
3372373	2021-08-11
3372404	2021-08-25
3372784	2021-08-11
3373001	2021-08-11
3373190	2021-08-18
3373404	2021-08-25
3373755	2021-08-11
3374018	2021-08-18
3374571	2021-08-11
3374582	2021-08-18
3374645	2021-08-11
3374912	2021-08-11
3374923	2021-08-25
3374953	2021-08-18
3375017	2021-08-11
3375043	2021-08-18
3375135	2021-08-18
3375214	2021-08-25
3375243	2021-08-11
3375597	2021-08-11
3375614	2021-08-11
3375852	2021-08-18
3375922	2021-08-25
3375936	2021-08-11
3375963	2021-08-11
3376005	2021-08-18
3376363	2021-08-18
3376375	2021-08-11
3376419	2021-08-11
3376427	2021-08-18
3376511	2021-08-25
3376695	2021-08-11
3376822	2021-08-18
3376870	2021-08-11
3376897	2021-08-25
3376933	2021-08-25
3377162	2021-08-11
3377262	2021-08-11
3377501	2021-08-18
3377701	2021-08-18
3377847	2021-08-18
3377874	2021-08-11
3378084	2021-08-25
3378096	2021-08-11
3378108	2021-08-25
3378116	2021-08-18
3378460	2021-08-11
3378570	2021-08-11
3378613	2021-08-11
3378779	2021-08-25
3378907	2021-08-18
3378909	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3378910	2021-08-11
3378922	2021-08-18
3378943	2021-08-11
3379133	2021-08-11
3379134	2021-08-11
3379155	2021-08-18
3379219	2021-08-25
3379254	2021-08-18
3379408	2021-08-11
3379676	2021-08-25
3379751	2021-08-25
3379847	2021-08-11
3380119	2021-08-25
3380266	2021-08-11
3380331	2021-08-18
3380632	2021-08-11
3380652	2021-08-25
3380707	2021-08-11
3380755	2021-08-25
3380776	2021-08-11
3380881	2021-08-25
3381211	2021-08-11
3381247	2021-08-18
3381564	2021-08-25
3381580	2021-08-11
3381744	2021-08-11
3381894	2021-08-18
3381960	2021-08-25
3382035	2021-08-11
3382067	2021-08-18
3382126	2021-08-25
3382488	2021-08-11
3382527	2021-08-25
3382567	2021-08-11
3382595	2021-08-25
3382802	2021-08-25
3382863	2021-08-11
3382901	2021-08-11
3383023	2021-08-18
3383233	2021-08-11
3383266	2021-08-11
3383361	2021-08-11
3383422	2021-08-11
3383521	2021-08-11
3383603	2021-08-18
3383677	2021-08-25
3383718	2021-08-18
3383737	2021-08-18
3384053	2021-08-11
3384342	2021-08-25
3384343	2021-08-11
3384377	2021-08-11
3384496	2021-08-25
3384558	2021-08-18
3384608	2021-08-11
3384630	2021-08-18
3384645	2021-08-18
3384652	2021-08-11
3384744	2021-08-11
3384867	2021-08-25
3385212	2021-08-18
3385387	2021-08-25
3385459	2021-08-25
3385501	2021-08-18
3385536	2021-08-25
3385537	2021-08-25
3386027	2021-08-25
3386216	2021-08-25
3386220	2021-08-11
3386222	2021-08-11
3386240	2021-08-11
3386420	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3386586	2021-08-11
3386661	2021-08-11
3386680	2021-08-25
3386740	2021-08-18
3386809	2021-08-18
3386862	2021-08-18
3386866	2021-08-11
3386984	2021-08-11
3387211	2021-08-25
3387293	2021-08-25
3387355	2021-08-25
3387421	2021-08-11
3387484	2021-08-18
3387678	2021-08-18
3387687	2021-08-25
3387777	2021-08-18
3387807	2021-08-18
3388039	2021-08-18
3388170	2021-08-11
3388270	2021-08-11
3388412	2021-08-18
3388438	2021-08-11
3388625	2021-08-25
3388712	2021-08-11
3388796	2021-08-25
3388905	2021-08-25
3389021	2021-08-11
3389241	2021-08-18
3389283	2021-08-18
3389305	2021-08-18
3389434	2021-08-25
3389781	2021-08-11
3389803	2021-08-11
3389961	2021-08-11
3390060	2021-08-18
3390147	2021-08-18
3390318	2021-08-18
3390427	2021-08-25
3390555	2021-08-25
3390830	2021-08-11
3390882	2021-08-11
3390908	2021-08-18
3390983	2021-08-25
3391083	2021-08-11
3391127	2021-08-25
3391266	2021-08-18
3391268	2021-08-25
3391296	2021-08-18
3391382	2021-08-25
3391387	2021-08-25
3391426	2021-08-11
3391468	2021-08-11
3391581	2021-08-18
3391628	2021-08-25
3391658	2021-08-25
3391777	2021-08-25
3392114	2021-08-11
3392227	2021-08-25
3392234	2021-08-18
3392249	2021-08-25
3392253	2021-08-25
3392262	2021-08-18
3392368	2021-08-11
3392588	2021-08-18
3392629	2021-08-18
3392730	2021-08-25
3392738	2021-08-18
3392811	2021-08-18
3393115	2021-08-18
3393517	2021-08-11
3393545	2021-08-18
3393562	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3393613	2021-08-18
3394136	2021-08-25
3394236	2021-08-11
3394254	2021-08-11
3394433	2021-08-18
3394480	2021-08-25
3394697	2021-08-11
3394882	2021-08-11
3395044	2021-08-25
3395189	2021-08-11
3395205	2021-08-11
3395458	2021-08-18
3395696	2021-08-18
3395760	2021-08-18
3395799	2021-08-25
3395971	2021-08-25
3396278	2021-08-18
3396481	2021-08-18
3396523	2021-08-18
3396671	2021-08-18
3396828	2021-08-18
3397036	2021-08-11
3397325	2021-08-25
3397615	2021-08-18
3397637	2021-08-11
3397777	2021-08-25
3397888	2021-08-18
3398011	2021-08-18
3398068	2021-08-11
3398158	2021-08-11
3398316	2021-08-18
3398317	2021-08-11
3398321	2021-08-18
3398353	2021-08-18
3398575	2021-08-25
3398770	2021-08-11
3398932	2021-08-11
3398950	2021-08-11
3399145	2021-08-25
3399157	2021-08-18
3399165	2021-08-11
3399190	2021-08-11
3399239	2021-08-11
3399258	2021-08-25
3399271	2021-08-18
3399718	2021-08-11
3399812	2021-08-11
3399819	2021-08-11
3399826	2021-08-18
3400088	2021-08-18
3400425	2021-08-25
3400650	2021-08-18
3400733	2021-08-25
3401157	2021-08-18
3401168	2021-08-11
3401256	2021-08-18
3401416	2021-08-11
3401514	2021-08-11
3401540	2021-08-18
3401701	2021-08-11
3401928	2021-08-18
3402009	2021-08-11
3402246	2021-08-18
3402515	2021-08-11
3402753	2021-08-11
3402851	2021-08-11
3402911	2021-08-25
3402916	2021-08-25
3402983	2021-08-18
3403064	2021-08-11
3403077	2021-08-18
3403310	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3403374	2021-08-18
3403639	2021-08-25
3403687	2021-08-25
3403844	2021-08-11
3403846	2021-08-18
3404102	2021-08-11
3404133	2021-08-11
3404174	2021-08-25
3404307	2021-08-25
3404718	2021-08-18
3404862	2021-08-11
3404975	2021-08-11
3404994	2021-08-11
3405026	2021-08-25
3405045	2021-08-11
3405312	2021-08-11
3405315	2021-08-18
3405330	2021-08-18
3405836	2021-08-11
3405875	2021-08-18
3405899	2021-08-11
3406070	2021-08-18
3406117	2021-08-25
3406293	2021-08-25
3406398	2021-08-18
3406458	2021-08-18
3406625	2021-08-25
3406861	2021-08-11
3406883	2021-08-11
3407083	2021-08-11
3407119	2021-08-11
3407161	2021-08-25
3407205	2021-08-25
3407430	2021-08-18
3407544	2021-08-18
3407548	2021-08-25
3407558	2021-08-25
3407601	2021-08-11
3407883	2021-08-25
3407904	2021-08-25
3407930	2021-08-25
3407950	2021-08-11
3407975	2021-08-18
3408000	2021-08-25
3408015	2021-08-11
3408511	2021-08-18
3408849	2021-08-25
3408909	2021-08-11
3408962	2021-08-18
3409040	2021-08-18
3409249	2021-08-11
3409547	2021-08-11
3409556	2021-08-18
3409731	2021-08-11
3409878	2021-08-18
3410012	2021-08-25
3410071	2021-08-11
3410091	2021-08-11
3410196	2021-08-11
3410281	2021-08-18
3410537	2021-08-11
3410557	2021-08-18
3410862	2021-08-25
3410891	2021-08-11
3410922	2021-08-25
3410943	2021-08-18
3411102	2021-08-25
3411140	2021-08-18
3411175	2021-08-18
3411212	2021-08-11
3411266	2021-08-25
3411319	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3411454	2021-08-11
3411670	2021-08-25
3411790	2021-08-25
3412021	2021-08-11
3412166	2021-08-25
3412253	2021-08-25
3412312	2021-08-25
3412344	2021-08-25
3412364	2021-08-11
3412444	2021-08-11
3412474	2021-08-18
3412482	2021-08-18
3412491	2021-08-11
3412528	2021-08-11
3412641	2021-08-11
3412644	2021-08-25
3412786	2021-08-25
3413510	2021-08-18
3413643	2021-08-25
3413661	2021-08-25
3413688	2021-08-11
3413810	2021-08-18
3413991	2021-08-11
3414128	2021-08-11
3414298	2021-08-25
3414351	2021-08-11
3414695	2021-08-11
3414783	2021-08-18
3414798	2021-08-11
3414800	2021-08-11
3414804	2021-08-25
3414824	2021-08-25
3414909	2021-08-25
3414983	2021-08-18
3414985	2021-08-11
3415150	2021-08-18
3415160	2021-08-18
3415178	2021-08-11
3415398	2021-08-11
3415546	2021-08-18
3415584	2021-08-11
3415717	2021-08-18
3415784	2021-08-18
3415798	2021-08-11
3415909	2021-08-11
3416170	2021-08-11
3416245	2021-08-25
3416319	2021-08-25
3416329	2021-08-25
3416601	2021-08-11
3416623	2021-08-11
3416770	2021-08-18
3417143	2021-08-18
3417296	2021-08-25
3417457	2021-08-25
3417536	2021-08-25
3417562	2021-08-25
3417651	2021-08-25
3417653	2021-08-25
3417755	2021-08-11
3417887	2021-08-18
3417946	2021-08-11
3417960	2021-08-25
3418083	2021-08-11
3418102	2021-08-11
3418136	2021-08-11
3418198	2021-08-11
3418332	2021-08-25
3418636	2021-08-11
3418810	2021-08-18
3418834	2021-08-18
3418941	2021-08-18

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3419139	2021-08-18
3419163	2021-08-18
3419248	2021-08-25
3419301	2021-08-18
3419322	2021-08-25
3419409	2021-08-18
3419853	2021-08-25
3419946	2021-08-18
3420402	2021-08-11
3420502	2021-08-11
3420616	2021-08-11
3420677	2021-08-11
3421119	2021-08-18
3421120	2021-08-18
3421267	2021-08-18
3421308	2021-08-11
3421344	2021-08-25
3421364	2021-08-11
3421371	2021-08-25
3421699	2021-08-25
3421769	2021-08-11
3421786	2021-08-18
3421918	2021-08-18
3422040	2021-08-11
3422174	2021-08-18
3422183	2021-08-25
3422243	2021-08-18
3422258	2021-08-11
3422313	2021-08-25
3422314	2021-08-11
3422355	2021-08-18
3422448	2021-08-11
3422477	2021-08-11
3422520	2021-08-25
3422577	2021-08-11
3422597	2021-08-11
3422603	2021-08-18
3422615	2021-08-25
3422650	2021-08-11
3422731	2021-08-25
3422758	2021-08-11
3422996	2021-08-25
3423139	2021-08-11
3423303	2021-08-18
3423401	2021-08-18
3423459	2021-08-11
3423470	2021-08-18
3423616	2021-08-18
3423664	2021-08-25
3423924	2021-08-11
3423968	2021-08-18
3424072	2021-08-11
3424137	2021-08-18
3424187	2021-08-25
3424283	2021-08-11
3424327	2021-08-25
3424518	2021-08-11
3424736	2021-08-11
3424823	2021-08-18
3424845	2021-08-11
3424935	2021-08-11
3425029	2021-08-25
3425030	2021-08-11
3425105	2021-08-11
3425180	2021-08-25
3425210	2021-08-25
3425252	2021-08-11
3425342	2021-08-25
3425369	2021-08-18
3425541	2021-08-25
3425606	2021-08-18
3425725	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3425796	2021-08-25
3425848	2021-08-11
3425860	2021-08-25
3425875	2021-08-25
3425914	2021-08-18
3426017	2021-08-11
3426386	2021-08-11
3426511	2021-08-25
3426762	2021-08-11
3426859	2021-08-18
3426882	2021-08-25
3427013	2021-08-25
3427080	2021-08-25
3427121	2021-08-25
3427143	2021-08-18
3427248	2021-08-18
3427335	2021-08-25
3427389	2021-08-18
3427919	2021-08-11
3427974	2021-08-11
3428050	2021-08-11
3428070	2021-08-25
3428077	2021-08-25
3428192	2021-08-11
3428232	2021-08-11
3428235	2021-08-11
3428394	2021-08-25
3428421	2021-08-25
3428481	2021-08-25
3428543	2021-08-11
3428594	2021-08-11
3428839	2021-08-11
3429020	2021-08-18
3429084	2021-08-25
3429087	2021-08-25
3429111	2021-08-25
3429399	2021-08-25
3429407	2021-08-18
3429514	2021-08-11
3429699	2021-08-18
3429832	2021-08-25
3429847	2021-08-18
3429848	2021-08-18
3429849	2021-08-18
3429851	2021-08-18
3429901	2021-08-25
3430193	2021-08-11
3430356	2021-08-18
3430512	2021-08-18
3430676	2021-08-11
3430703	2021-08-25
3430712	2021-08-25
3430823	2021-08-18
3430840	2021-08-11
3430848	2021-08-18
3431380	2021-08-18
3431863	2021-08-25
3431923	2021-08-25
3431926	2021-08-11
3431991	2021-08-11
3432035	2021-08-25
3432111	2021-08-25
3432615	2021-08-25
3432764	2021-08-11
3432872	2021-08-25
3433074	2021-08-11
3433079	2021-08-25
3433244	2021-08-25
3433414	2021-08-18
3433671	2021-08-18
3433737	2021-08-11
3433912	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3434015	2021-08-11
3434141	2021-08-18
3434176	2021-08-25
3434215	2021-08-11
3434587	2021-08-11
3434659	2021-08-11
3434722	2021-08-18
3434924	2021-08-25
3435018	2021-08-18
3435051	2021-08-25
3435171	2021-08-25
3435264	2021-08-25
3435334	2021-08-25
3435366	2021-08-25
3435802	2021-08-18
3436079	2021-08-25
3436459	2021-08-25
3436460	2021-08-18
3436574	2021-08-25
3437178	2021-08-18
3437244	2021-08-25
3437383	2021-08-11
3437676	2021-08-11
3437905	2021-08-18
3438109	2021-08-25
3438453	2021-08-25
3438588	2021-08-18
3438595	2021-08-11
3438618	2021-08-18
3438678	2021-08-25
3438987	2021-08-18
3439349	2021-08-25
3439772	2021-08-11
3439864	2021-08-11
3439878	2021-08-25
3440119	2021-08-25
3440262	2021-08-11
3440311	2021-08-18
3440373	2021-08-25
3440392	2021-08-25
3440423	2021-08-18
3440442	2021-08-25
3440690	2021-08-11
3440693	2021-08-25
3440765	2021-08-25
3440920	2021-08-25
3441250	2021-08-25
3441664	2021-08-25
3442248	2021-08-18
3442375	2021-08-18
3442513	2021-08-11
3442581	2021-08-11
3442587	2021-08-18
3442609	2021-08-25
3442610	2021-08-18
3442611	2021-08-11
3442823	2021-08-25
3442865	2021-08-18
3443038	2021-08-18
3443080	2021-08-11
3443123	2021-08-11
3443156	2021-08-25
3443189	2021-08-11
3443252	2021-08-11
3443738	2021-08-25
3443744	2021-08-25
3443861	2021-08-18
3444143	2021-08-11
3444186	2021-08-18
3444504	2021-08-18
3444514	2021-08-11
3444819	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3444844	2021-08-25
3445018	2021-08-18
3445025	2021-08-11
3445061	2021-08-18
3445074	2021-08-11
3445153	2021-08-11
3445157	2021-08-11
3445260	2021-08-18
3445422	2021-08-25
3445451	2021-08-18
3445584	2021-08-11
3445585	2021-08-18
3446035	2021-08-18
3446185	2021-08-25
3446249	2021-08-18
3446312	2021-08-11
3446315	2021-08-11
3446417	2021-08-25
3446440	2021-08-11
3446458	2021-08-11
3446768	2021-08-25
3446770	2021-08-25
3446896	2021-08-18
3447091	2021-08-18
3447103	2021-08-11
3447131	2021-08-18
3447273	2021-08-25
3447432	2021-08-11
3447584	2021-08-25
3447591	2021-08-11
3447752	2021-08-18
3447902	2021-08-25
3448094	2021-08-11
3448804	2021-08-18
3448838	2021-08-11
3448924	2021-08-18
3449009	2021-08-18
3449316	2021-08-18
3449348	2021-08-11
3449425	2021-08-11
3449544	2021-08-18
3449617	2021-08-18
3449636	2021-08-11
3449640	2021-08-11
3449658	2021-08-25
3449693	2021-08-25
3449746	2021-08-11
3449768	2021-08-25
3449819	2021-08-25
3449880	2021-08-18
3450107	2021-08-18
3450155	2021-08-11
3450217	2021-08-11
3450299	2021-08-18
3450345	2021-08-25
3450433	2021-08-18
3450514	2021-08-11
3450647	2021-08-11
3450716	2021-08-18
3450928	2021-08-11
3451007	2021-08-18
3451051	2021-08-18
3451145	2021-08-25
3451197	2021-08-25
3451452	2021-08-25
3451722	2021-08-18
3451727	2021-08-11
3451741	2021-08-18
3451747	2021-08-25
3451836	2021-08-25
3451837	2021-08-25
3451981	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3452323	2021-08-18
3453027	2021-08-25
3453109	2021-08-11
3453132	2021-08-18
3453141	2021-08-11
3453173	2021-08-25
3453423	2021-08-11
3453620	2021-08-11
3453711	2021-08-18
3453925	2021-08-18
3454029	2021-08-25
3454213	2021-08-18
3454367	2021-08-25
3454411	2021-08-18
3454434	2021-08-18
3454532	2021-08-18
3454585	2021-08-25
3454712	2021-08-18
3454759	2021-08-18
3454820	2021-08-25
3455425	2021-08-11
3455518	2021-08-18
3455566	2021-08-18
3455757	2021-08-25
3455882	2021-08-11
3455900	2021-08-11
3455912	2021-08-11
3455939	2021-08-11
3456044	2021-08-18
3456082	2021-08-25
3456085	2021-08-11
3456476	2021-08-25
3456567	2021-08-11
3456570	2021-08-25
3456620	2021-08-25
3456640	2021-08-18
3456743	2021-08-18
3456745	2021-08-25
3456998	2021-08-11
3457295	2021-08-18
3457309	2021-08-25
3457666	2021-08-25
3457754	2021-08-25
3457790	2021-08-18
3457910	2021-08-25
3458109	2021-08-18
3458265	2021-08-11
3458771	2021-08-11
3458909	2021-08-25
3459095	2021-08-11
3459277	2021-08-18
3459290	2021-08-18
3459298	2021-08-25
3459318	2021-08-25
3459369	2021-08-18
3459648	2021-08-11
3459835	2021-08-11
3459925	2021-08-11
3459947	2021-08-25
3460157	2021-08-11
3460267	2021-08-11
3460349	2021-08-11
3460458	2021-08-11
3460683	2021-08-11
3460786	2021-08-11
3461028	2021-08-18
3461034	2021-08-25
3461120	2021-08-11
3461178	2021-08-25
3461257	2021-08-25
3461613	2021-08-25
3461676	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3461824	2021-08-25
3461997	2021-08-25
3462056	2021-08-18
3462353	2021-08-11
3462621	2021-08-18
3462767	2021-08-11
3463024	2021-08-11
3463173	2021-08-25
3463335	2021-08-11
3464114	2021-08-25
3464255	2021-08-25
3464286	2021-08-18
3464631	2021-08-18
3464805	2021-08-11
3464854	2021-08-18
3464948	2021-08-18
3464962	2021-08-11
3465008	2021-08-25
3465359	2021-08-18
3465735	2021-08-18
3465751	2021-08-18
3465805	2021-08-18
3465858	2021-08-11
3465895	2021-08-18
3465954	2021-08-11
3466034	2021-08-25
3466103	2021-08-25
3466355	2021-08-11
3466782	2021-08-25
3467131	2021-08-11
3467176	2021-08-18
3467388	2021-08-25
3467443	2021-08-18
3467492	2021-08-25
3467570	2021-08-11
3467830	2021-08-25
3467954	2021-08-18
3467966	2021-08-18
3468127	2021-08-18
3468146	2021-08-18
3468170	2021-08-11
3468202	2021-08-11
3468228	2021-08-11
3468241	2021-08-25
3468319	2021-08-18
3468380	2021-08-11
3468527	2021-08-25
3468679	2021-08-11
3468681	2021-08-11
3468768	2021-08-18
3468829	2021-08-18
3468912	2021-08-18
3468925	2021-08-25
3468949	2021-08-25
3469030	2021-08-11
3469223	2021-08-11
3469619	2021-08-25
3469708	2021-08-11
3469772	2021-08-11
3470109	2021-08-11
3470202	2021-08-18
3470215	2021-08-18
3470235	2021-08-25
3470292	2021-08-25
3470359	2021-08-18
3470476	2021-08-11
3470537	2021-08-25
3470647	2021-08-25
3470791	2021-08-25
3470898	2021-08-25
3470915	2021-08-25
3470930	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3470967	2021-08-25
3471056	2021-08-18
3471073	2021-08-25
3471162	2021-08-18
3471173	2021-08-25
3471226	2021-08-11
3471280	2021-08-11
3471308	2021-08-11
3471327	2021-08-11
3471481	2021-08-11
3471497	2021-08-18
3471529	2021-08-11
3471691	2021-08-11
3471787	2021-08-18
3471966	2021-08-11
3471981	2021-08-11
3472244	2021-08-11
3472248	2021-08-11
3472257	2021-08-18
3472345	2021-08-11
3472358	2021-08-18
3472587	2021-08-18
3472740	2021-08-25
3472813	2021-08-18
3472852	2021-08-11
3472879	2021-08-18
3472893	2021-08-11
3472942	2021-08-18
3473036	2021-08-18
3473062	2021-08-11
3473068	2021-08-25
3473089	2021-08-25
3473223	2021-08-11
3473435	2021-08-11
3473510	2021-08-11
3473805	2021-08-11
3474295	2021-08-25
3474438	2021-08-11
3474531	2021-08-25
3474593	2021-08-11
3474635	2021-08-18
3474644	2021-08-25
3474749	2021-08-18
3474756	2021-08-25
3474806	2021-08-11
3474902	2021-08-11
3475046	2021-08-18
3475132	2021-08-11
3475143	2021-08-25
3475247	2021-08-11
3475283	2021-08-11
3475472	2021-08-11
3475662	2021-08-11
3475706	2021-08-11
3475788	2021-08-11
3475819	2021-08-11
3475847	2021-08-18
3475945	2021-08-18
3476087	2021-08-18
3476216	2021-08-11
3476391	2021-08-11
3476410	2021-08-18
3476741	2021-08-25
3476814	2021-08-25
3476922	2021-08-25
3476923	2021-08-18
3476930	2021-08-18
3477048	2021-08-18
3477168	2021-08-11
3477468	2021-08-18
3477637	2021-08-11
3477738	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3477771	2021-08-11
3477893	2021-08-18
3477908	2021-08-11
3477960	2021-08-25
3478025	2021-08-18
3478052	2021-08-25
3478074	2021-08-18
3478126	2021-08-11
3478357	2021-08-25
3478379	2021-08-25
3478423	2021-08-25
3478545	2021-08-11
3478599	2021-08-18
3478660	2021-08-11
3478748	2021-08-25
3478775	2021-08-18
3478878	2021-08-18
3478945	2021-08-11
3479070	2021-08-18
3479080	2021-08-11
3479083	2021-08-25
3479093	2021-08-11
3479220	2021-08-18
3479223	2021-08-18
3479249	2021-08-25
3479419	2021-08-18
3479460	2021-08-25
3479476	2021-08-18
3479513	2021-08-18
3479751	2021-08-18
3479865	2021-08-11
3479900	2021-08-25
3479905	2021-08-25
3479995	2021-08-11
3480103	2021-08-18
3480153	2021-08-18
3480241	2021-08-25
3480462	2021-08-18
3480471	2021-08-11
3480497	2021-08-18
3480522	2021-08-18
3480649	2021-08-25
3481095	2021-08-25
3481116	2021-08-18
3481120	2021-08-11
3481166	2021-08-18
3481228	2021-08-25
3481515	2021-08-25
3481529	2021-08-11
3481530	2021-08-25
3481903	2021-08-11
3481920	2021-08-11
3482038	2021-08-25
3482097	2021-08-25
3482167	2021-08-11
3482269	2021-08-11
3482411	2021-08-18
3482443	2021-08-25
3482464	2021-08-11
3482730	2021-08-25
3483005	2021-08-18
3483290	2021-08-25
3483348	2021-08-18
3483361	2021-08-11
3483397	2021-08-25
3483493	2021-08-25
3483513	2021-08-18
3483569	2021-08-25
3483695	2021-08-18
3483865	2021-08-11
3484049	2021-08-11
3484117	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3484183	2021-08-11
3484196	2021-08-25
3484476	2021-08-25
3484545	2021-08-25
3484605	2021-08-18
3484614	2021-08-18
3484687	2021-08-25
3484952	2021-08-18
3485034	2021-08-18
3485112	2021-08-25
3485362	2021-08-11
3485363	2021-08-11
3485379	2021-08-25
3485458	2021-08-25
3485613	2021-08-25
3485616	2021-08-25
3485700	2021-08-25
3485710	2021-08-11
3485851	2021-08-25
3485908	2021-08-18
3486020	2021-08-25
3486052	2021-08-25
3486081	2021-08-11
3486108	2021-08-11
3486193	2021-08-11
3486285	2021-08-25
3486392	2021-08-11
3486465	2021-08-25
3486470	2021-08-18
3486489	2021-08-18
3486512	2021-08-11
3486536	2021-08-25
3486654	2021-08-18
3486800	2021-08-11
3487042	2021-08-11
3487188	2021-08-18
3487233	2021-08-11
3487568	2021-08-18
3487569	2021-08-25
3487570	2021-08-25
3487601	2021-08-11
3487632	2021-08-25
3487645	2021-08-18
3487656	2021-08-11
3487819	2021-08-25
3487840	2021-08-11
3487921	2021-08-25
3487940	2021-08-18
3488100	2021-08-25
3488191	2021-08-18
3488202	2021-08-25
3488277	2021-08-25
3488290	2021-08-18
3488304	2021-08-25
3488356	2021-08-18
3488439	2021-08-11
3488563	2021-08-25
3488588	2021-08-18
3488594	2021-08-11
3488624	2021-08-18
3488737	2021-08-18
3488773	2021-08-11
3488800	2021-08-11
3488874	2021-08-11
3488899	2021-08-11
3489014	2021-08-18
3489021	2021-08-11
3489084	2021-08-18
3489252	2021-08-25
3489264	2021-08-25
3489466	2021-08-25
3489483	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3489495	2021-08-18
3489528	2021-08-25
3489600	2021-08-25
3489629	2021-08-18
3489723	2021-08-25
3489725	2021-08-11
3489744	2021-08-11
3489862	2021-08-11
3490051	2021-08-25
3490135	2021-08-25
3490397	2021-08-25
3490580	2021-08-25
3490700	2021-08-18
3490802	2021-08-11
3490928	2021-08-11
3490964	2021-08-25
3491125	2021-08-25
3491204	2021-08-25
3491577	2021-08-25
3491763	2021-08-18
3491879	2021-08-25
3491924	2021-08-18
3491966	2021-08-11
3492086	2021-08-25
3492162	2021-08-18
3492224	2021-08-18
3492248	2021-08-25
3492287	2021-08-25
3492355	2021-08-25
3492474	2021-08-11
3492618	2021-08-18
3492722	2021-08-18
3492730	2021-08-11
3492814	2021-08-25
3492863	2021-08-18
3492935	2021-08-11
3493008	2021-08-25
3493092	2021-08-11
3493370	2021-08-18
3493449	2021-08-25
3493498	2021-08-25
3493520	2021-08-11
3493547	2021-08-11
3493618	2021-08-11
3493664	2021-08-18
3493764	2021-08-25
3493867	2021-08-11
3494090	2021-08-18
3494511	2021-08-25
3494642	2021-08-25
3494777	2021-08-18
3494832	2021-08-25
3495052	2021-08-11
3495151	2021-08-11
3495299	2021-08-11
3495324	2021-08-25
3495759	2021-08-25
3495933	2021-08-18
3495981	2021-08-25
3495987	2021-08-11
3496287	2021-08-18
3496420	2021-08-25
3496659	2021-08-25
3496779	2021-08-25
3496930	2021-08-25
3497576	2021-08-25
3497593	2021-08-18
3497885	2021-08-11
3497888	2021-08-11
3497948	2021-08-11
3498443	2021-08-18
3498644	2021-08-18

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3498660	2021-08-18
3498797	2021-08-11
3499020	2021-08-25
3499026	2021-08-25
3499158	2021-08-18
3499221	2021-08-11
3499461	2021-08-18
3499560	2021-08-18
3499652	2021-08-18
3499653	2021-08-18
3500391	2021-08-18
3500455	2021-08-25
3500582	2021-08-11
3500611	2021-08-11
3500735	2021-08-18
3500970	2021-08-18
3501025	2021-08-11
3501026	2021-08-25
3501066	2021-08-18
3501154	2021-08-11
3501162	2021-08-11
3501214	2021-08-18
3501310	2021-08-25
3501317	2021-08-25
3501597	2021-08-11
3501654	2021-08-25
3501839	2021-08-11
3501919	2021-08-11
3501971	2021-08-18
3501977	2021-08-11
3502169	2021-08-25
3502329	2021-08-25
3502392	2021-08-18
3502407	2021-08-25
3502487	2021-08-25
3502711	2021-08-25
3502759	2021-08-25
3502831	2021-08-11
3502837	2021-08-11
3502878	2021-08-11
3502882	2021-08-25
3503242	2021-08-25
3503243	2021-08-25
3503307	2021-08-25
3503424	2021-08-18
3503534	2021-08-18
3503660	2021-08-11
3503708	2021-08-11
3503861	2021-08-11
3504013	2021-08-11
3504157	2021-08-25
3504165	2021-08-11
3504194	2021-08-18
3504340	2021-08-11
3504545	2021-08-18
3504561	2021-08-25
3504665	2021-08-11
3504753	2021-08-11
3504830	2021-08-18
3504902	2021-08-11
3505005	2021-08-11
3505088	2021-08-11
3505170	2021-08-11
3505195	2021-08-18
3505207	2021-08-18
3505221	2021-08-11
3505273	2021-08-25
3505307	2021-08-11
3505317	2021-08-18
3505324	2021-08-11
3505372	2021-08-11
3505373	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3505394	2021-08-25
3505481	2021-08-18
3505540	2021-08-18
3505593	2021-08-11
3505655	2021-08-11
3505666	2021-08-11
3505675	2021-08-11
3505695	2021-08-25
3505762	2021-08-18
3505808	2021-08-11
3505840	2021-08-11
3505854	2021-08-18
3506040	2021-08-18
3506108	2021-08-11
3506123	2021-08-11
3506209	2021-08-18
3506468	2021-08-11
3506591	2021-08-11
3506983	2021-08-25
3507131	2021-08-18
3507207	2021-08-11
3507253	2021-08-11
3507260	2021-08-11
3507453	2021-08-25
3507667	2021-08-18
3507966	2021-08-11
3508018	2021-08-18
3508106	2021-08-18
3508139	2021-08-11
3508192	2021-08-11
3508207	2021-08-11
3508246	2021-08-11
3508463	2021-08-11
3508606	2021-08-25
3508645	2021-08-25
3508718	2021-08-25
3508770	2021-08-11
3509016	2021-08-18
3509237	2021-08-18
3509274	2021-08-11
3509318	2021-08-25
3509464	2021-08-18
3509675	2021-08-18
3509705	2021-08-25
3509713	2021-08-25
3509742	2021-08-25
3509871	2021-08-18
3510114	2021-08-25
3510206	2021-08-18
3510225	2021-08-25
3510251	2021-08-25
3510476	2021-08-25
3510738	2021-08-25
3510804	2021-08-18
3511089	2021-08-11
3511251	2021-08-18
3511386	2021-08-25
3511474	2021-08-11
3511545	2021-08-25
3511554	2021-08-18
3511587	2021-08-25
3511588	2021-08-11
3511740	2021-08-25
3512131	2021-08-25
3512158	2021-08-18
3512178	2021-08-25
3512218	2021-08-25
3512290	2021-08-25
3512315	2021-08-11
3512326	2021-08-25
3512479	2021-08-18
3512556	2021-08-18

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3512736	2021-08-18
3512959	2021-08-11
3512968	2021-08-25
3513068	2021-08-18
3513190	2021-08-25
3513205	2021-08-18
3513525	2021-08-25
3513552	2021-08-25
3513691	2021-08-11
3513825	2021-08-25
3513880	2021-08-25
3513968	2021-08-18
3513976	2021-08-18
3514053	2021-08-25
3514056	2021-08-11
3514112	2021-08-11
3514122	2021-08-18
3514134	2021-08-18
3514160	2021-08-11
3514188	2021-08-18
3514357	2021-08-11
3514359	2021-08-18
3514360	2021-08-11
3514374	2021-08-25
3514377	2021-08-11
3514559	2021-08-25
3514599	2021-08-25
3514683	2021-08-11
3514769	2021-08-11
3514802	2021-08-18
3514828	2021-08-25
3514932	2021-08-25
3514957	2021-08-25
3515107	2021-08-25
3515118	2021-08-25
3515244	2021-08-25
3515432	2021-08-25
3515895	2021-08-11
3515897	2021-08-18
3515900	2021-08-11
3515920	2021-08-25
3516050	2021-08-11
3516140	2021-08-18
3516246	2021-08-18
3516361	2021-08-18
3516362	2021-08-18
3516479	2021-08-11
3516653	2021-08-11
3516859	2021-08-18
3516993	2021-08-18
3517041	2021-08-11
3517090	2021-08-18
3517119	2021-08-11
3517196	2021-08-18
3517300	2021-08-25
3517334	2021-08-11
3517339	2021-08-25
3517406	2021-08-11
3517424	2021-08-11
3517460	2021-08-25
3517461	2021-08-18
3517756	2021-08-25
3517807	2021-08-25
3517818	2021-08-25
3517894	2021-08-25
3517908	2021-08-11
3518004	2021-08-11
3518077	2021-08-18
3518206	2021-08-25
3518344	2021-08-11
3518374	2021-08-18
3518376	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3518444	2021-08-25
3518493	2021-08-25
3518532	2021-08-25
3518736	2021-08-18
3518921	2021-08-11
3519213	2021-08-25
3519269	2021-08-25
3519340	2021-08-25
3519387	2021-08-11
3519596	2021-08-18
3519636	2021-08-25
3519719	2021-08-18
3519903	2021-08-25
3520156	2021-08-18
3520281	2021-08-18
3520355	2021-08-25
3520495	2021-08-18
3520575	2021-08-25
3520588	2021-08-18
3520663	2021-08-25
3520867	2021-08-11
3521050	2021-08-18
3521065	2021-08-11
3521354	2021-08-11
3521361	2021-08-18
3521383	2021-08-11
3521447	2021-08-11
3521489	2021-08-18
3521636	2021-08-18
3521637	2021-08-18
3521677	2021-08-18
3521688	2021-08-25
3521715	2021-08-25
3521738	2021-08-25
3521925	2021-08-25
3522058	2021-08-11
3522067	2021-08-11
3522122	2021-08-25
3522129	2021-08-11
3522146	2021-08-25
3522264	2021-08-11
3522304	2021-08-18
3522398	2021-08-11
3522477	2021-08-11
3522616	2021-08-11
3522639	2021-08-11
3522665	2021-08-25
3522745	2021-08-11
3522820	2021-08-11
3522872	2021-08-11
3523151	2021-08-11
3523154	2021-08-25
3523384	2021-08-18
3523542	2021-08-11
3523603	2021-08-25
3523745	2021-08-25
3523800	2021-08-18
3524146	2021-08-11
3524230	2021-08-11
3524330	2021-08-11
3524402	2021-08-11
3524495	2021-08-11
3524615	2021-08-11
3524711	2021-08-25
3524776	2021-08-18
3524893	2021-08-11
3525058	2021-08-25
3525165	2021-08-25
3525227	2021-08-25
3525288	2021-08-25
3525336	2021-08-11
3525348	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3525388	2021-08-25
3525530	2021-08-25
3525614	2021-08-18
3525768	2021-08-11
3525968	2021-08-11
3526160	2021-08-11
3526294	2021-08-25
3526324	2021-08-25
3526379	2021-08-11
3526404	2021-08-18
3526444	2021-08-18
3526537	2021-08-18
3526574	2021-08-25
3526643	2021-08-11
3526783	2021-08-18
3526818	2021-08-18
3526867	2021-08-25
3526876	2021-08-11
3526899	2021-08-18
3527013	2021-08-11
3527035	2021-08-25
3527201	2021-08-18
3527265	2021-08-25
3527301	2021-08-25
3527380	2021-08-11
3527473	2021-08-25
3527503	2021-08-18
3527569	2021-08-25
3527897	2021-08-18
3528056	2021-08-11
3528065	2021-08-18
3528253	2021-08-25
3528382	2021-08-18
3528438	2021-08-11
3528444	2021-08-11
3528538	2021-08-18

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3529247	2021-08-18
3529448	2021-08-18
3529563	2021-08-11
3529579	2021-08-25
3529832	2021-08-25
3530052	2021-08-18
3530239	2021-08-18
3530258	2021-08-18
3530475	2021-08-25
3530486	2021-08-25
3530569	2021-08-18
3530658	2021-08-25
3530663	2021-08-11
3530678	2021-08-18
3530781	2021-08-25
3530786	2021-08-25
3530813	2021-08-11
3530997	2021-08-11
3531029	2021-08-11
3531219	2021-08-18
3531277	2021-08-25
3531292	2021-08-25
3531314	2021-08-25
3531324	2021-08-25
3531328	2021-08-25
3531375	2021-08-18
3531452	2021-08-25
3531516	2021-08-18
3531580	2021-08-11
3531661	2021-08-25
3531689	2021-08-18
3531705	2021-08-11
3531709	2021-08-25
3531730	2021-08-11
3531785	2021-08-25
3532008	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3532138	2021-08-11
3532212	2021-08-25
3532261	2021-08-25
3532365	2021-08-25
3532819	2021-08-25
3533070	2021-08-18
3533088	2021-08-25
3533228	2021-08-11
3533253	2021-08-18
3533320	2021-08-18
3533379	2021-08-11
3533457	2021-08-11
3533478	2021-08-11
3533555	2021-08-18
3533642	2021-08-25
3533679	2021-08-25
3533709	2021-08-18
3533714	2021-08-11
3533811	2021-08-11
3533881	2021-08-25
3533971	2021-08-25
3533973	2021-08-11
3534037	2021-08-11
3534039	2021-08-11
3534251	2021-08-18
3534269	2021-08-18
3534421	2021-08-11
3534500	2021-08-18
3534515	2021-08-11
3534612	2021-08-25
3534703	2021-08-25
3534812	2021-08-18
3535170	2021-08-25
3535336	2021-08-11
3535482	2021-08-11
3535637	2021-08-11
3535657	2021-08-11
3535787	2021-08-11
3535912	2021-08-18
3535937	2021-08-25
3535942	2021-08-11
3536082	2021-08-25
3536367	2021-08-11
3536432	2021-08-25
3536571	2021-08-25
3536704	2021-08-25
3536790	2021-08-18
3537000	2021-08-11
3537057	2021-08-18
3537076	2021-08-11
3537108	2021-08-25
3537547	2021-08-18
3537562	2021-08-11
3537660	2021-08-25
3537714	2021-08-25
3537717	2021-08-11
3537992	2021-08-18
3538178	2021-08-11
3538321	2021-08-18
3538481	2021-08-18
3538503	2021-08-18
3538670	2021-08-11
3538737	2021-08-11
3538781	2021-08-18
3538804	2021-08-18
3539015	2021-08-25
3539044	2021-08-18
3539137	2021-08-11
3539235	2021-08-18
3539249	2021-08-25
3539278	2021-08-25
3539354	2021-08-18

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3539365	2021-08-11
3539369	2021-08-18
3539423	2021-08-18
3539545	2021-08-11
3539604	2021-08-11
3539618	2021-08-25
3539666	2021-08-11
3539690	2021-08-25
3539743	2021-08-11
3539787	2021-08-25
3539849	2021-08-25
3540005	2021-08-11
3540073	2021-08-25
3540146	2021-08-25
3540178	2021-08-25
3540200	2021-08-18
3540223	2021-08-25
3540230	2021-08-18
3540264	2021-08-11
3540282	2021-08-25
3540358	2021-08-11
3540553	2021-08-25
3540574	2021-08-11
3540721	2021-08-11
3540837	2021-08-25
3540869	2021-08-11
3540925	2021-08-18
3541092	2021-08-11
3541125	2021-08-18
3541132	2021-08-25
3541162	2021-08-11
3541249	2021-08-25
3541264	2021-08-11
3541283	2021-08-11
3541291	2021-08-11
3541298	2021-08-18
3541522	2021-08-18
3541567	2021-08-25
3541645	2021-08-18
3541668	2021-08-11
3541709	2021-08-11
3541765	2021-08-18
3541981	2021-08-18
3542052	2021-08-25
3542376	2021-08-18
3542445	2021-08-25
3542594	2021-08-11
3542607	2021-08-25
3542684	2021-08-18
3542841	2021-08-25
3542916	2021-08-18
3542918	2021-08-25
3542994	2021-08-18
3543145	2021-08-18
3543167	2021-08-18
3543300	2021-08-18
3543463	2021-08-11
3543539	2021-08-25
3543673	2021-08-18
3543815	2021-08-18
3543881	2021-08-11
3543903	2021-08-11
3543971	2021-08-25
3543979	2021-08-18
3544021	2021-08-18
3544042	2021-08-11
3544052	2021-08-25
3544174	2021-08-25
3544392	2021-08-11
3544402	2021-08-11
3544493	2021-08-18
3544576	2021-08-18

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3544594	2021-08-25
3544709	2021-08-18
3544710	2021-08-25
3544770	2021-08-18
3544961	2021-08-18
3545203	2021-08-18
3545592	2021-08-25
3545734	2021-08-11
3545903	2021-08-11
3545948	2021-08-11
3546045	2021-08-18
3546070	2021-08-11
3546146	2021-08-18
3546169	2021-08-11
3546224	2021-08-11
3546243	2021-08-11
3546281	2021-08-25
3546526	2021-08-18
3546625	2021-08-25
3546745	2021-08-18
3546765	2021-08-11
3547079	2021-08-25
3547144	2021-08-25
3547205	2021-08-11
3547249	2021-08-25
3547538	2021-08-11
3547593	2021-08-18
3547765	2021-08-18
3547791	2021-08-11
3547888	2021-08-18
3547912	2021-08-25
3548295	2021-08-25
3548324	2021-08-11
3548365	2021-08-11
3548407	2021-08-18
3548631	2021-08-25
3548733	2021-08-25
3548823	2021-08-18
3548834	2021-08-11
3548876	2021-08-18
3548885	2021-08-18
3548994	2021-08-11
3549022	2021-08-18
3549025	2021-08-25
3549054	2021-08-25
3549065	2021-08-11
3549266	2021-08-25
3549307	2021-08-18
3549309	2021-08-18
3549404	2021-08-18
3549629	2021-08-25
3549732	2021-08-11
3549767	2021-08-11
3549821	2021-08-11
3549850	2021-08-25
3550170	2021-08-18
3550193	2021-08-25
3550209	2021-08-25
3550311	2021-08-11
3550633	2021-08-11
3550649	2021-08-11
3550677	2021-08-25
3550748	2021-08-11
3550751	2021-08-18
3550756	2021-08-11
3550759	2021-08-25
3550829	2021-08-11
3550860	2021-08-18
3551011	2021-08-25
3551101	2021-08-11
3551256	2021-08-11
3551610	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3551614	2021-08-25
3551740	2021-08-11
3551900	2021-08-25
3552108	2021-08-18
3552292	2021-08-18
3552342	2021-08-11
3552370	2021-08-18
3552474	2021-08-18
3552733	2021-08-11
3552832	2021-08-11
3552913	2021-08-18
3552928	2021-08-25
3552929	2021-08-25
3552949	2021-08-25
3553251	2021-08-11
3553297	2021-08-25
3553321	2021-08-11
3553323	2021-08-11
3553367	2021-08-25
3553438	2021-08-11
3553519	2021-08-11
3553725	2021-08-18
3553742	2021-08-25
3553746	2021-08-25
3553780	2021-08-11
3553869	2021-08-11
3554032	2021-08-18
3554174	2021-08-25
3554217	2021-08-25
3554298	2021-08-25
3554434	2021-08-11
3554601	2021-08-25
3554652	2021-08-25
3554716	2021-08-18
3554865	2021-08-25
3554875	2021-08-11
3555099	2021-08-18
3555118	2021-08-18
3555357	2021-08-25
3555651	2021-08-11
3555723	2021-08-25
3555749	2021-08-25
3555891	2021-08-11
3555921	2021-08-18
3555985	2021-08-18
3556043	2021-08-11
3556044	2021-08-11
3556059	2021-08-11
3556084	2021-08-18
3556189	2021-08-25
3556218	2021-08-11
3556233	2021-08-18
3556258	2021-08-18
3556269	2021-08-18
3556303	2021-08-18
3556309	2021-08-18
3556484	2021-08-11
3556606	2021-08-11
3556806	2021-08-11
3556907	2021-08-18
3557013	2021-08-11
3557033	2021-08-11
3557039	2021-08-11
3557104	2021-08-18
3557368	2021-08-18
3557390	2021-08-11
3557659	2021-08-11
3557701	2021-08-25
3557720	2021-08-11
3557882	2021-08-11
3557926	2021-08-11
3557961	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3558143	2021-08-18
3558193	2021-08-18
3558195	2021-08-18
3558385	2021-08-11
3558503	2021-08-11
3558561	2021-08-25
3558663	2021-08-25
3558735	2021-08-11
3558757	2021-08-11
3558783	2021-08-25
3558784	2021-08-25
3558907	2021-08-18
3559084	2021-08-25
3559245	2021-08-25
3559603	2021-08-25
3559628	2021-08-18
3559690	2021-08-18
3559770	2021-08-25
3559816	2021-08-11
3559847	2021-08-11
3559900	2021-08-18
3559939	2021-08-18
3560172	2021-08-11
3560218	2021-08-25
3560263	2021-08-18
3560289	2021-08-18
3560325	2021-08-18
3560376	2021-08-18
3560385	2021-08-25
3560464	2021-08-25
3560482	2021-08-18
3560667	2021-08-11
3561086	2021-08-25
3561111	2021-08-18
3561117	2021-08-25
3561121	2021-08-18
3561168	2021-08-11
3561170	2021-08-25
3561308	2021-08-18
3561317	2021-08-11
3561618	2021-08-11
3561790	2021-08-18
3561805	2021-08-25
3561957	2021-08-25
3561974	2021-08-25
3562098	2021-08-25
3562123	2021-08-11
3562187	2021-08-25
3562202	2021-08-25
3562311	2021-08-18
3562481	2021-08-25
3562484	2021-08-25
3562564	2021-08-25
3562794	2021-08-18
3562832	2021-08-11
3562851	2021-08-18
3562870	2021-08-11
3562895	2021-08-18
3562933	2021-08-18
3563203	2021-08-11
3563460	2021-08-11
3563480	2021-08-25
3563494	2021-08-18
3563497	2021-08-18
3563591	2021-08-18
3563615	2021-08-11
3563628	2021-08-25
3563718	2021-08-18
3563934	2021-08-25
3564078	2021-08-25
3564145	2021-08-18
3564445	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3564631	2021-08-18
3564674	2021-08-25
3564676	2021-08-11
3564726	2021-08-18
3564924	2021-08-18
3564980	2021-08-11
3565104	2021-08-11
3565247	2021-08-18
3565276	2021-08-25
3565300	2021-08-11
3565335	2021-08-18
3565360	2021-08-11
3565686	2021-08-25
3565854	2021-08-18
3565859	2021-08-11
3565927	2021-08-18
3565979	2021-08-11
3566066	2021-08-25
3566280	2021-08-11
3566357	2021-08-11
3566365	2021-08-18
3566382	2021-08-18
3566389	2021-08-18
3566392	2021-08-25
3566767	2021-08-25
3566853	2021-08-18
3566859	2021-08-11
3566971	2021-08-18
3567086	2021-08-18
3567148	2021-08-11
3567189	2021-08-18
3567317	2021-08-25
3567448	2021-08-11
3567478	2021-08-11
3567666	2021-08-11
3567756	2021-08-25
3567776	2021-08-18
3567810	2021-08-18
3567838	2021-08-11
3567873	2021-08-18
3567923	2021-08-25
3568105	2021-08-11
3568287	2021-08-18
3568336	2021-08-11
3568338	2021-08-25
3568489	2021-08-25
3568553	2021-08-18
3568583	2021-08-18
3568670	2021-08-11
3569030	2021-08-25
3569124	2021-08-18
3569156	2021-08-25
3569298	2021-08-11
3569378	2021-08-18
3569455	2021-08-25
3569628	2021-08-11
3569756	2021-08-25
3569769	2021-08-11
3569800	2021-08-11
3569821	2021-08-11
3569896	2021-08-11
3570018	2021-08-18
3570153	2021-08-11
3570291	2021-08-11
3570384	2021-08-18
3570385	2021-08-18
3570418	2021-08-11
3570427	2021-08-11
3570482	2021-08-18
3570487	2021-08-25
3570562	2021-08-18
3570797	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3570858	2021-08-25
3570903	2021-08-18
3570972	2021-08-18
3570978	2021-08-11
3571016	2021-08-11
3571025	2021-08-11
3571236	2021-08-11
3571333	2021-08-18
3571418	2021-08-25
3571505	2021-08-11
3571717	2021-08-18
3571754	2021-08-18
3571802	2021-08-25
3571804	2021-08-25
3571812	2021-08-18
3572140	2021-08-25
3572145	2021-08-25
3572202	2021-08-11
3572219	2021-08-25
3572237	2021-08-11
3572304	2021-08-18
3572360	2021-08-11
3572367	2021-08-11
3572453	2021-08-11
3572604	2021-08-25
3572681	2021-08-18
3572691	2021-08-11
3572701	2021-08-18
3572967	2021-08-25
3573032	2021-08-11
3573039	2021-08-18
3573240	2021-08-25
3573247	2021-08-18
3573290	2021-08-11
3573372	2021-08-11
3573409	2021-08-18
3573470	2021-08-18
3573578	2021-08-11
3573673	2021-08-18
3573721	2021-08-11
3574436	2021-08-11
3574661	2021-08-11
3574740	2021-08-18
3574862	2021-08-18
3574954	2021-08-25
3574989	2021-08-11
3575064	2021-08-11
3575183	2021-08-25
3575218	2021-08-11
3575429	2021-08-25
3575612	2021-08-25
3575724	2021-08-18
3575826	2021-08-11
3576323	2021-08-18
3576333	2021-08-25
3576358	2021-08-11
3576359	2021-08-25
3576433	2021-08-11
3576516	2021-08-18
3576627	2021-08-11
3577452	2021-08-18
3577565	2021-08-18
3577627	2021-08-11
3577670	2021-08-18
3577726	2021-08-18
3577776	2021-08-25
3578273	2021-08-11
3578342	2021-08-18
3578390	2021-08-25
3578395	2021-08-25
3578404	2021-08-18
3578485	2021-08-18

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3578496	2021-08-25
3578698	2021-08-25
3578727	2021-08-18
3578767	2021-08-25
3579135	2021-08-11
3579203	2021-08-11
3579343	2021-08-18
3579346	2021-08-11
3579355	2021-08-18
3579483	2021-08-11
3579518	2021-08-18
3579660	2021-08-25
3579661	2021-08-25
3579739	2021-08-25
3580116	2021-08-18
3580258	2021-08-11
3580441	2021-08-18
3580446	2021-08-18
3580473	2021-08-18
3580500	2021-08-11
3580537	2021-08-11
3580667	2021-08-25
3580687	2021-08-11
3580884	2021-08-25
3580906	2021-08-18
3581065	2021-08-25
3581359	2021-08-18
3581365	2021-08-11
3581380	2021-08-18
3581382	2021-08-18
3581433	2021-08-18
3581521	2021-08-11
3581525	2021-08-18
3581531	2021-08-11
3581878	2021-08-11
3582211	2021-08-25
3582339	2021-08-25
3582346	2021-08-11
3582360	2021-08-18
3582397	2021-08-25
3582491	2021-08-25
3582562	2021-08-11
3582713	2021-08-18
3583274	2021-08-11
3583550	2021-08-25
3583720	2021-08-11
3583750	2021-08-25
3583790	2021-08-18
3583863	2021-08-25
3583934	2021-08-25
3583975	2021-08-18
3584013	2021-08-11
3584170	2021-08-11
3584174	2021-08-11
3584213	2021-08-18
3584224	2021-08-18
3584286	2021-08-25
3584288	2021-08-18
3584418	2021-08-11
3584527	2021-08-11
3584535	2021-08-18
3584735	2021-08-18
3584904	2021-08-25
3585025	2021-08-18
3585263	2021-08-18
3585337	2021-08-25
3585365	2021-08-25
3585536	2021-08-25
3585694	2021-08-11
3585695	2021-08-11
3585704	2021-08-25
3585929	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3586179	2021-08-18
3586369	2021-08-25
3586453	2021-08-18
3586478	2021-08-18
3586567	2021-08-11
3586579	2021-08-18
3586840	2021-08-18
3586941	2021-08-25
3586998	2021-08-11
3587000	2021-08-18
3587034	2021-08-11
3587122	2021-08-18
3587153	2021-08-11
3587203	2021-08-11
3587348	2021-08-11
3587462	2021-08-11
3587603	2021-08-11
3587649	2021-08-25
3587741	2021-08-11
3587760	2021-08-18
3588006	2021-08-11
3588025	2021-08-11
3588192	2021-08-11
3588229	2021-08-18
3588286	2021-08-11
3588353	2021-08-18
3588447	2021-08-11
3588561	2021-08-11
3588571	2021-08-25
3588695	2021-08-18
3588778	2021-08-18
3588985	2021-08-18
3589009	2021-08-25
3589017	2021-08-18
3589381	2021-08-18
3589481	2021-08-11
3589817	2021-08-11
3589884	2021-08-18
3590238	2021-08-11
3590310	2021-08-25
3590384	2021-08-18
3590541	2021-08-11
3590597	2021-08-11
3591095	2021-08-11
3591172	2021-08-25
3591173	2021-08-25
3591193	2021-08-25
3591289	2021-08-11
3591370	2021-08-25
3591485	2021-08-25
3591531	2021-08-25
3591634	2021-08-25
3591668	2021-08-25
3591936	2021-08-18
3591977	2021-08-25
3592093	2021-08-11
3592277	2021-08-25
3592327	2021-08-11
3592479	2021-08-25
3592716	2021-08-18
3592959	2021-08-25
3592991	2021-08-18
3593167	2021-08-11
3593223	2021-08-25
3593270	2021-08-18
3593516	2021-08-18
3593678	2021-08-25
3593755	2021-08-18
3593964	2021-08-25
3593977	2021-08-11
3594088	2021-08-25
3594130	2021-08-18

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3594131	2021-08-25
3594147	2021-08-11
3594202	2021-08-11
3594304	2021-08-18
3594465	2021-08-25
3594482	2021-08-25
3594515	2021-08-25
3594518	2021-08-25
3594556	2021-08-25
3594669	2021-08-25
3595159	2021-08-18
3595173	2021-08-11
3595201	2021-08-18
3595202	2021-08-25
3595300	2021-08-18
3595303	2021-08-25
3595343	2021-08-18
3595385	2021-08-11
3595432	2021-08-18
3595444	2021-08-18
3595453	2021-08-25
3595457	2021-08-11
3595614	2021-08-25
3595637	2021-08-18
3595732	2021-08-25
3595742	2021-08-25
3595750	2021-08-11
3595852	2021-08-25
3595959	2021-08-25
3595967	2021-08-11
3596091	2021-08-25
3596106	2021-08-11
3596405	2021-08-18
3596464	2021-08-11
3596799	2021-08-11
3596893	2021-08-18
3596943	2021-08-11
3596993	2021-08-25
3597097	2021-08-25
3597421	2021-08-18
3597435	2021-08-11
3597437	2021-08-18
3597517	2021-08-25
3597605	2021-08-25
3597710	2021-08-18
3597806	2021-08-18
3597883	2021-08-25
3597903	2021-08-25
3597911	2021-08-25
3598016	2021-08-18
3598488	2021-08-25
3598512	2021-08-11
3598660	2021-08-25
3598673	2021-08-25
3598779	2021-08-18
3598819	2021-08-18
3598823	2021-08-25
3598911	2021-08-25
3599049	2021-08-25
3599205	2021-08-25
3599253	2021-08-25
3599325	2021-08-25
3599330	2021-08-25
3599614	2021-08-25
3599732	2021-08-18
3599818	2021-08-25
3599952	2021-08-11
3600050	2021-08-18
3600214	2021-08-25
3600252	2021-08-11
3600467	2021-08-25
3600673	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3600728	2021-08-18
3600784	2021-08-25
3601148	2021-08-18
3601447	2021-08-18
3601612	2021-08-25
3601755	2021-08-25
3601877	2021-08-11
3601979	2021-08-11
3602227	2021-08-18
3602301	2021-08-11
3602549	2021-08-25
3602582	2021-08-18
3602599	2021-08-25
3602861	2021-08-11
3602912	2021-08-18
3602924	2021-08-11
3602966	2021-08-18
3602980	2021-08-18
3603112	2021-08-18
3603299	2021-08-11
3603347	2021-08-25
3603389	2021-08-11
3603593	2021-08-11
3603595	2021-08-11
3603596	2021-08-11
3603713	2021-08-11
3603809	2021-08-18
3603877	2021-08-11
3603964	2021-08-18
3604148	2021-08-25
3604242	2021-08-18
3604382	2021-08-18
3604468	2021-08-25
3604808	2021-08-11
3604831	2021-08-11
3604888	2021-08-11
3604975	2021-08-18
3605505	2021-08-25
3605668	2021-08-25
3605716	2021-08-18
3605796	2021-08-18
3606231	2021-08-11
3606273	2021-08-18
3606381	2021-08-18
3606476	2021-08-11
3606502	2021-08-25
3606573	2021-08-25
3606647	2021-08-25
3606774	2021-08-18
3606873	2021-08-11
3606901	2021-08-11
3606923	2021-08-11
3606967	2021-08-11
3607051	2021-08-25
3607060	2021-08-11
3607214	2021-08-25
3607247	2021-08-11
3607351	2021-08-11
3607616	2021-08-25
3607625	2021-08-11
3607645	2021-08-11
3607703	2021-08-11
3607717	2021-08-25
3607756	2021-08-11
3607811	2021-08-11
3607898	2021-08-11
3608005	2021-08-11
3608163	2021-08-18
3608165	2021-08-18
3608190	2021-08-25
3608315	2021-08-11
3608324	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3608529	2021-08-18
3608820	2021-08-18
3608909	2021-08-25
3608910	2021-08-25
3609115	2021-08-11
3609214	2021-08-11
3609263	2021-08-18
3609514	2021-08-11
3609594	2021-08-11
3609612	2021-08-18
3609636	2021-08-25
3609671	2021-08-25
3609684	2021-08-25
3609690	2021-08-18
3610067	2021-08-11
3610367	2021-08-25
3610538	2021-08-11
3610600	2021-08-25
3610607	2021-08-25
3610640	2021-08-18
3610643	2021-08-18
3610856	2021-08-18
3610884	2021-08-18
3611106	2021-08-25
3611399	2021-08-11
3611509	2021-08-25
3611885	2021-08-11
3611927	2021-08-18
3611960	2021-08-18
3611986	2021-08-25
3612143	2021-08-25
3612406	2021-08-18
3612418	2021-08-11
3612449	2021-08-18
3612475	2021-08-11
3612521	2021-08-25
3612773	2021-08-18
3612780	2021-08-11
3613317	2021-08-11
3613454	2021-08-18
3613455	2021-08-25
3613582	2021-08-25
3613734	2021-08-25
3613884	2021-08-25
3613914	2021-08-18
3614050	2021-08-25
3614176	2021-08-18
3614490	2021-08-11
3614583	2021-08-11
3614593	2021-08-25
3614597	2021-08-25
3614607	2021-08-11
3614686	2021-08-11
3614715	2021-08-25
3614756	2021-08-11
3614803	2021-08-11
3614848	2021-08-18
3614882	2021-08-18
3614990	2021-08-25
3615109	2021-08-25
3615110	2021-08-25
3615211	2021-08-18
3615296	2021-08-25
3615377	2021-08-25
3615378	2021-08-18
3615384	2021-08-11
3615667	2021-08-11
3615710	2021-08-25
3615713	2021-08-18
3615722	2021-08-11
3615843	2021-08-25
3615931	2021-08-18

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3616052	2021-08-25
3616163	2021-08-18
3616379	2021-08-18
3616493	2021-08-11
3616558	2021-08-25
3616861	2021-08-18
3616937	2021-08-18
3617035	2021-08-11
3617072	2021-08-11
3617237	2021-08-25
3617254	2021-08-18
3617357	2021-08-18
3617425	2021-08-25
3617889	2021-08-11
3618021	2021-08-11
3618100	2021-08-18
3618150	2021-08-18
3618158	2021-08-11
3618404	2021-08-25
3618478	2021-08-11
3618491	2021-08-11
3618513	2021-08-11
3618569	2021-08-11
3618669	2021-08-18
3618751	2021-08-18
3618903	2021-08-11
3618978	2021-08-11
3618994	2021-08-11
3619052	2021-08-18
3619071	2021-08-11
3619405	2021-08-25
3619803	2021-08-11
3619924	2021-08-18
3620056	2021-08-25
3620072	2021-08-18
3620097	2021-08-25
3620315	2021-08-18
3620341	2021-08-18
3620518	2021-08-18
3620569	2021-08-18
3620636	2021-08-25
3621059	2021-08-25
3621089	2021-08-25
3621091	2021-08-11
3621183	2021-08-18
3621227	2021-08-25
3621508	2021-08-18
3621736	2021-08-18
3621787	2021-08-11
3621825	2021-08-11
3622166	2021-08-18
3622568	2021-08-11
3622569	2021-08-11
3622668	2021-08-25
3622747	2021-08-11
3622779	2021-08-11
3622799	2021-08-11
3622801	2021-08-18
3623030	2021-08-11
3623104	2021-08-11
3623106	2021-08-25
3623161	2021-08-25
3623361	2021-08-18
3623547	2021-08-18
3623561	2021-08-11
3623576	2021-08-11
3623579	2021-08-25
3623620	2021-08-18
3623770	2021-08-11
3623850	2021-08-25
3623976	2021-08-11
3624114	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3624261	2021-08-25
3624298	2021-08-11
3624312	2021-08-11
3624344	2021-08-25
3624550	2021-08-18
3624637	2021-08-25
3624644	2021-08-11
3624734	2021-08-18
3624963	2021-08-25
3624986	2021-08-18
3625019	2021-08-18
3625041	2021-08-18
3625223	2021-08-11
3625239	2021-08-18
3625385	2021-08-11
3625386	2021-08-11
3625417	2021-08-25
3625489	2021-08-18
3625627	2021-08-25
3625782	2021-08-11
3626107	2021-08-18
3626147	2021-08-11
3626188	2021-08-18
3626214	2021-08-25
3626282	2021-08-18
3626416	2021-08-11
3626454	2021-08-11
3626457	2021-08-18
3626515	2021-08-25
3626573	2021-08-11
3626577	2021-08-25
3626580	2021-08-18
3626612	2021-08-25
3626622	2021-08-18
3626634	2021-08-25
3626644	2021-08-18
3626875	2021-08-11
3626890	2021-08-18
3627005	2021-08-25
3627035	2021-08-11
3627090	2021-08-18
3627120	2021-08-18
3627345	2021-08-18
3627346	2021-08-18
3627404	2021-08-18
3627595	2021-08-25
3627708	2021-08-18
3627794	2021-08-11
3627796	2021-08-11
3627941	2021-08-25
3628149	2021-08-18
3628181	2021-08-25
3628410	2021-08-11
3628447	2021-08-25
3628467	2021-08-25
3628523	2021-08-18
3628524	2021-08-25
3628598	2021-08-11
3628603	2021-08-18
3628701	2021-08-25
3628709	2021-08-18
3628767	2021-08-25
3628777	2021-08-25
3628795	2021-08-11
3628989	2021-08-25
3628990	2021-08-25
3629007	2021-08-11
3629015	2021-08-11
3629179	2021-08-11
3629217	2021-08-18
3629411	2021-08-25
3629526	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3629554	2021-08-25
3629653	2021-08-18
3629696	2021-08-11
3629855	2021-08-11
3630057	2021-08-18
3630188	2021-08-25
3630302	2021-08-25
3630314	2021-08-18
3630459	2021-08-11
3630460	2021-08-11
3630493	2021-08-11
3630569	2021-08-25
3630645	2021-08-25
3630646	2021-08-25
3630764	2021-08-18
3631343	2021-08-11
3631430	2021-08-25
3631595	2021-08-18
3631666	2021-08-18
3631734	2021-08-18
3631826	2021-08-11
3631831	2021-08-25
3631962	2021-08-25
3632454	2021-08-11
3632567	2021-08-25
3632588	2021-08-18
3632635	2021-08-18
3632785	2021-08-11
3632802	2021-08-18
3633283	2021-08-18
3633315	2021-08-25
3633337	2021-08-25
3633427	2021-08-11
3633606	2021-08-25
3633703	2021-08-25
3633742	2021-08-18
3633908	2021-08-11
3634031	2021-08-11
3634062	2021-08-18
3634206	2021-08-11
3634300	2021-08-25
3634527	2021-08-11
3634547	2021-08-18
3634707	2021-08-25
3634776	2021-08-25
3634797	2021-08-11
3634799	2021-08-11
3634840	2021-08-25
3634850	2021-08-11
3634896	2021-08-11
3635101	2021-08-18
3635128	2021-08-25
3635198	2021-08-25
3635219	2021-08-18
3635235	2021-08-18
3635240	2021-08-11
3635256	2021-08-18
3635338	2021-08-18
3635471	2021-08-25
3635784	2021-08-25
3635812	2021-08-11
3635978	2021-08-11
3636008	2021-08-25
3636023	2021-08-18
3636038	2021-08-25
3636100	2021-08-25
3636308	2021-08-25
3636376	2021-08-25
3636420	2021-08-11
3636438	2021-08-11
3636460	2021-08-25
3636515	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3636731	2021-08-11
3636774	2021-08-25
3636844	2021-08-11
3636877	2021-08-11
3636883	2021-08-11
3636903	2021-08-25
3636942	2021-08-11
3636974	2021-08-25
3636999	2021-08-25
3637025	2021-08-25
3637245	2021-08-11
3637495	2021-08-25
3637510	2021-08-11
3637651	2021-08-25
3637666	2021-08-25
3637682	2021-08-11
3637735	2021-08-18
3637824	2021-08-18
3637850	2021-08-11
3637853	2021-08-11
3637857	2021-08-11
3637922	2021-08-11
3637952	2021-08-18
3637974	2021-08-18
3637975	2021-08-18
3637991	2021-08-18
3637994	2021-08-18
3638101	2021-08-18
3638187	2021-08-11
3638189	2021-08-18
3638291	2021-08-18
3638330	2021-08-25
3638376	2021-08-11
3638475	2021-08-11
3638531	2021-08-11
3638595	2021-08-18
3638676	2021-08-25
3638724	2021-08-18
3638725	2021-08-25
3638742	2021-08-11
3638769	2021-08-25
3639315	2021-08-11
3639522	2021-08-11
3639546	2021-08-11
3639655	2021-08-11
3639690	2021-08-18
3639709	2021-08-18
3639723	2021-08-11
3639944	2021-08-18
3640013	2021-08-25
3640033	2021-08-11
3640119	2021-08-11
3640120	2021-08-18
3640136	2021-08-18
3640430	2021-08-18
3640502	2021-08-11
3640538	2021-08-11
3640623	2021-08-25
3640649	2021-08-11
3640961	2021-08-25
3641013	2021-08-25
3641150	2021-08-18
3641161	2021-08-18
3641171	2021-08-25
3641205	2021-08-25
3641207	2021-08-11
3641221	2021-08-25
3641225	2021-08-11
3641281	2021-08-18
3641410	2021-08-25
3641413	2021-08-18
3641907	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3641963	2021-08-25
3642024	2021-08-11
3642061	2021-08-25
3642081	2021-08-25
3642099	2021-08-11
3642131	2021-08-25
3642147	2021-08-25
3642165	2021-08-18
3642249	2021-08-11
3642437	2021-08-25
3642447	2021-08-18
3642503	2021-08-25
3642504	2021-08-18
3642546	2021-08-18
3642586	2021-08-25
3642689	2021-08-18
3642824	2021-08-11
3642926	2021-08-11
3642954	2021-08-25
3643012	2021-08-25
3643016	2021-08-11
3643127	2021-08-25
3643193	2021-08-18
3643369	2021-08-18
3643372	2021-08-11
3643377	2021-08-11
3643421	2021-08-11
3643628	2021-08-11
3643742	2021-08-18
3643828	2021-08-11
3643860	2021-08-18
3643914	2021-08-11
3643983	2021-08-11
3644057	2021-08-11
3644064	2021-08-18
3644076	2021-08-25
3644133	2021-08-18
3644238	2021-08-11
3644361	2021-08-11
3644546	2021-08-18
3644547	2021-08-11
3644574	2021-08-11
3644654	2021-08-25
3644694	2021-08-25
3644714	2021-08-11
3644796	2021-08-11
3644818	2021-08-18
3644859	2021-08-11
3644864	2021-08-18
3644910	2021-08-25
3644943	2021-08-11
3645074	2021-08-11
3645172	2021-08-18
3645173	2021-08-25
3645307	2021-08-11
3645318	2021-08-18
3645330	2021-08-11
3645358	2021-08-11
3645400	2021-08-11
3645507	2021-08-11
3645615	2021-08-11
3645641	2021-08-11
3645743	2021-08-18
3645755	2021-08-25
3645774	2021-08-18
3645776	2021-08-25
3645783	2021-08-11
3645786	2021-08-11
3645902	2021-08-25
3645943	2021-08-11
3646100	2021-08-11
3646382	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3646398	2021-08-18
3646436	2021-08-25
3646510	2021-08-18
3646513	2021-08-11
3646630	2021-08-11
3646650	2021-08-18
3646673	2021-08-11
3646679	2021-08-11
3646700	2021-08-11
3646711	2021-08-25
3646958	2021-08-25
3646960	2021-08-18
3647062	2021-08-11
3647080	2021-08-25
3647136	2021-08-11
3647203	2021-08-11
3647254	2021-08-25
3647498	2021-08-25
3647548	2021-08-25
3647742	2021-08-25
3647780	2021-08-18
3648009	2021-08-18
3648113	2021-08-18
3648126	2021-08-25
3648304	2021-08-11
3648363	2021-08-18
3648441	2021-08-11
3648489	2021-08-18
3648551	2021-08-18
3648683	2021-08-25
3648696	2021-08-25
3648723	2021-08-18
3648842	2021-08-11
3648966	2021-08-18
3648974	2021-08-25
3649022	2021-08-11
3649030	2021-08-11
3649052	2021-08-25
3649111	2021-08-25
3649160	2021-08-25
3649176	2021-08-25
3649179	2021-08-11
3649229	2021-08-25
3649272	2021-08-25
3649276	2021-08-11
3649289	2021-08-11
3649365	2021-08-25
3649380	2021-08-11
3649434	2021-08-18
3649441	2021-08-11
3649664	2021-08-18
3649833	2021-08-11
3649850	2021-08-25
3649857	2021-08-25
3649891	2021-08-18
3649980	2021-08-11
3650135	2021-08-18
3650226	2021-08-11
3650242	2021-08-18
3650263	2021-08-11
3650270	2021-08-25
3650291	2021-08-11
3650293	2021-08-11
3650351	2021-08-11
3650372	2021-08-18
3650596	2021-08-18
3650603	2021-08-11
3650657	2021-08-25
3650721	2021-08-25
3650746	2021-08-18
3650772	2021-08-25
3650852	2021-08-18

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3650864	2021-08-18
3650958	2021-08-11
3651089	2021-08-18
3651145	2021-08-25
3651185	2021-08-11
3651340	2021-08-25
3651385	2021-08-25
3651449	2021-08-11
3651531	2021-08-11
3651616	2021-08-11
3651617	2021-08-11
3651661	2021-08-18
3651687	2021-08-25
3651820	2021-08-25
3651869	2021-08-25
3651871	2021-08-11
3651946	2021-08-25
3651953	2021-08-18
3651957	2021-08-25
3651962	2021-08-11
3651979	2021-08-18
3652002	2021-08-11
3652030	2021-08-25
3652045	2021-08-18
3652114	2021-08-25
3652141	2021-08-11
3652148	2021-08-25
3652165	2021-08-25
3652172	2021-08-25
3652217	2021-08-25
3652221	2021-08-11
3652232	2021-08-25
3652288	2021-08-25
3652388	2021-08-25
3652410	2021-08-25
3652526	2021-08-25
3652530	2021-08-25
3652563	2021-08-11
3652652	2021-08-25
3652756	2021-08-25
3652772	2021-08-25
3652808	2021-08-18
3652815	2021-08-18
3653016	2021-08-25
3653052	2021-08-25
3653104	2021-08-25
3653164	2021-08-25
3653195	2021-08-25
3653223	2021-08-25
3653315	2021-08-25
3653402	2021-08-18
3653407	2021-08-18
3653418	2021-08-25
3653518	2021-08-11
3653565	2021-08-25
3653651	2021-08-11
3653814	2021-08-18
3653815	2021-08-25
3653825	2021-08-25
3653837	2021-08-11
3653851	2021-08-18
3653880	2021-08-25
3653894	2021-08-25
3654394	2021-08-11
3654405	2021-08-25
3654421	2021-08-25
3654422	2021-08-25
3654463	2021-08-25
3654485	2021-08-11
3654523	2021-08-18
3654601	2021-08-11
3654602	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3654755	2021-08-25
3654808	2021-08-25
3654847	2021-08-18
3654909	2021-08-18
3654914	2021-08-25
3655091	2021-08-25
3655250	2021-08-18
3655267	2021-08-11
3655304	2021-08-11
3655348	2021-08-11
3655353	2021-08-25
3655381	2021-08-25
3655413	2021-08-11
3655414	2021-08-25
3655453	2021-08-25
3655498	2021-08-25
3655532	2021-08-18
3655575	2021-08-25
3655603	2021-08-18
3655609	2021-08-25
3655618	2021-08-25
3655905	2021-08-11
3655992	2021-08-18
3656016	2021-08-18
3656117	2021-08-25
3656194	2021-08-25
3656201	2021-08-11
3656202	2021-08-18
3656240	2021-08-25
3656275	2021-08-25
3656293	2021-08-25
3656304	2021-08-18
3656345	2021-08-11
3656348	2021-08-25
3656357	2021-08-11
3656561	2021-08-11
3656613	2021-08-25
3656617	2021-08-11
3656648	2021-08-25
3656666	2021-08-25
3656682	2021-08-25
3656711	2021-08-11
3656880	2021-08-18
3656903	2021-08-11
3656918	2021-08-18
3656925	2021-08-25
3656936	2021-08-18
3657002	2021-08-11
3657034	2021-08-25
3657039	2021-08-18
3657067	2021-08-18
3657072	2021-08-11
3657166	2021-08-18
3657245	2021-08-18
3657440	2021-08-11
3657475	2021-08-25
3657620	2021-08-18
3657651	2021-08-25
3657711	2021-08-11
3657715	2021-08-11
3658215	2021-08-18
3658221	2021-08-25
3658395	2021-08-18
3658413	2021-08-18
3658471	2021-08-18
3658518	2021-08-25
3658528	2021-08-18
3658545	2021-08-11
3658592	2021-08-25
3658723	2021-08-25
3658788	2021-08-11
3658789	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3658795	2021-08-18
3658810	2021-08-25
3658861	2021-08-25
3658887	2021-08-25
3659165	2021-08-11
3659200	2021-08-18
3659217	2021-08-18
3659249	2021-08-11
3659410	2021-08-11
3659429	2021-08-18
3659513	2021-08-11
3659553	2021-08-25
3659560	2021-08-11
3659620	2021-08-11
3659745	2021-08-25
3659760	2021-08-18
3659811	2021-08-11
3659821	2021-08-25
3659837	2021-08-18
3659857	2021-08-25
3659889	2021-08-11
3659894	2021-08-18
3659948	2021-08-25
3660070	2021-08-11
3660071	2021-08-11
3660077	2021-08-11
3660112	2021-08-25
3660203	2021-08-11
3660218	2021-08-25
3660252	2021-08-11
3660309	2021-08-18
3660361	2021-08-11
3660445	2021-08-18
3660456	2021-08-18
3660508	2021-08-18
3660588	2021-08-25
3660704	2021-08-18
3660890	2021-08-11
3660936	2021-08-25
3661017	2021-08-11
3661020	2021-08-11
3661069	2021-08-18
3661204	2021-08-18
3661211	2021-08-25
3661317	2021-08-18
3661330	2021-08-18
3661388	2021-08-25
3661474	2021-08-18
3661773	2021-08-25
3661793	2021-08-25
3661835	2021-08-25
3662089	2021-08-18
3662418	2021-08-25
3662512	2021-08-25
3662560	2021-08-11
3662630	2021-08-25
3662818	2021-08-25
3662950	2021-08-25
3662971	2021-08-25
3662972	2021-08-25
3662991	2021-08-25
3663046	2021-08-25
3663053	2021-08-11
3663109	2021-08-18
3663112	2021-08-25
3663154	2021-08-11
3663221	2021-08-25
3663430	2021-08-25
3663458	2021-08-18
3663494	2021-08-11
3663524	2021-08-25
3663650	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3663695	2021-08-18
3663705	2021-08-25
3663728	2021-08-18
3663864	2021-08-11
3663870	2021-08-11
3663959	2021-08-11
3664086	2021-08-11
3664141	2021-08-25
3664301	2021-08-18
3664408	2021-08-11
3664411	2021-08-18
3664522	2021-08-25
3664659	2021-08-18
3664671	2021-08-25
3664727	2021-08-18
3664913	2021-08-18
3664924	2021-08-18
3664929	2021-08-25
3665440	2021-08-25
3665609	2021-08-25
3665646	2021-08-25
3665708	2021-08-11
3665761	2021-08-25
3665960	2021-08-18
3665973	2021-08-18
3666059	2021-08-25
3666077	2021-08-25
3666112	2021-08-25
3666117	2021-08-11
3666121	2021-08-11
3666373	2021-08-18
3666384	2021-08-18
3666455	2021-08-11
3666515	2021-08-25
3666608	2021-08-18
3666854	2021-08-25
3666872	2021-08-11
3666911	2021-08-18
3667022	2021-08-25
3667091	2021-08-18
3667092	2021-08-18
3667261	2021-08-11
3667276	2021-08-11
3667313	2021-08-11
3667338	2021-08-18
3667736	2021-08-11
3667809	2021-08-25
3667999	2021-08-11
3668026	2021-08-25
3668040	2021-08-18
3668080	2021-08-18
3668133	2021-08-25
3668193	2021-08-11
3668230	2021-08-11
3668302	2021-08-11
3668732	2021-08-25
3668733	2021-08-25
3668772	2021-08-11
3668776	2021-08-25
3668921	2021-08-18
3668960	2021-08-11
3669013	2021-08-11
3669108	2021-08-25
3669239	2021-08-25
3669523	2021-08-11
3669561	2021-08-11
3669626	2021-08-18
3669634	2021-08-18
3669640	2021-08-11
3669702	2021-08-18
3669859	2021-08-18
3669915	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3670015	2021-08-18
3670071	2021-08-18
3670241	2021-08-11
3670276	2021-08-11
3670279	2021-08-25
3670299	2021-08-11
3670367	2021-08-11
3670372	2021-08-18
3670398	2021-08-25
3670523	2021-08-11
3670542	2021-08-25
3670698	2021-08-11
3670733	2021-08-25
3670763	2021-08-18
3670830	2021-08-11
3670842	2021-08-25
3670846	2021-08-18
3670913	2021-08-25
3670944	2021-08-18
3670949	2021-08-11
3670967	2021-08-18
3670993	2021-08-11
3671118	2021-08-25
3671240	2021-08-18
3671303	2021-08-25
3671465	2021-08-11
3671644	2021-08-18
3671749	2021-08-11
3672020	2021-08-25
3672063	2021-08-18
3672140	2021-08-18
3672242	2021-08-18
3672308	2021-08-25
3672326	2021-08-11
3672374	2021-08-25
3672456	2021-08-11
3672518	2021-08-25
3672862	2021-08-25
3673006	2021-08-18
3673084	2021-08-11
3673117	2021-08-11
3673223	2021-08-25
3673306	2021-08-25
3673307	2021-08-25
3673332	2021-08-25
3673446	2021-08-18
3673455	2021-08-11
3673460	2021-08-25
3673467	2021-08-25
3673614	2021-08-25
3673631	2021-08-18
3673761	2021-08-11
3673785	2021-08-25
3674014	2021-08-18
3674045	2021-08-18
3674082	2021-08-18
3674104	2021-08-11
3674149	2021-08-18
3674150	2021-08-18
3674172	2021-08-25
3674201	2021-08-25
3674286	2021-08-11
3674646	2021-08-18
3674767	2021-08-25
3674946	2021-08-11
3674950	2021-08-18
3675038	2021-08-25
3675040	2021-08-11
3675510	2021-08-25
3675584	2021-08-25
3675795	2021-08-18
3675931	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3675995	2021-08-25
3676106	2021-08-18
3676199	2021-08-25
3676218	2021-08-11
3676322	2021-08-11
3676452	2021-08-11
3676478	2021-08-11
3676487	2021-08-25
3676497	2021-08-11
3676506	2021-08-11
3676507	2021-08-18
3676511	2021-08-11
3676543	2021-08-25
3676573	2021-08-18
3676585	2021-08-11
3677012	2021-08-11
3677020	2021-08-11
3677428	2021-08-18
3677466	2021-08-18
3677646	2021-08-18
3677647	2021-08-25
3677853	2021-08-11
3678077	2021-08-11
3678268	2021-08-25
3678288	2021-08-11
3678293	2021-08-18
3678322	2021-08-11
3678328	2021-08-25
3678353	2021-08-18
3678414	2021-08-25
3678642	2021-08-18
3678716	2021-08-25
3678777	2021-08-11
3678798	2021-08-11
3678847	2021-08-25
3678859	2021-08-25
3678864	2021-08-25
3678876	2021-08-11
3678910	2021-08-11
3678995	2021-08-11
3679017	2021-08-25
3679271	2021-08-18
3679304	2021-08-11
3679572	2021-08-25
3679602	2021-08-25
3679616	2021-08-11
3679620	2021-08-11
3679688	2021-08-11
3679788	2021-08-11
3679898	2021-08-18
3680016	2021-08-11
3680090	2021-08-11
3680147	2021-08-25
3680214	2021-08-25
3680284	2021-08-11
3680434	2021-08-18
3680553	2021-08-25
3680554	2021-08-25
3680599	2021-08-18
3680694	2021-08-18
3680854	2021-08-11
3680895	2021-08-11
3680928	2021-08-25
3681065	2021-08-25
3681113	2021-08-25
3681123	2021-08-11
3681250	2021-08-18
3681354	2021-08-11
3681644	2021-08-25
3681662	2021-08-25
3681666	2021-08-11
3681734	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3681760	2021-08-18
3681805	2021-08-18
3681855	2021-08-11
3681867	2021-08-11
3681890	2021-08-18
3682081	2021-08-11
3682208	2021-08-18
3682342	2021-08-18
3682446	2021-08-25
3682679	2021-08-11
3682727	2021-08-25
3682944	2021-08-25
3682992	2021-08-18
3683062	2021-08-11
3683097	2021-08-25
3683102	2021-08-25
3683135	2021-08-11
3683142	2021-08-25
3683168	2021-08-25
3683173	2021-08-18
3683283	2021-08-25
3683418	2021-08-25
3683532	2021-08-18
3683559	2021-08-25
3683956	2021-08-25
3684058	2021-08-11
3684115	2021-08-18
3684140	2021-08-18
3684266	2021-08-11
3684487	2021-08-25
3684575	2021-08-18
3684629	2021-08-18
3684695	2021-08-11
3684739	2021-08-18
3684925	2021-08-18
3684946	2021-08-25
3685141	2021-08-25
3685315	2021-08-18
3685411	2021-08-11
3685551	2021-08-25
3685623	2021-08-11
3685923	2021-08-11
3685944	2021-08-11
3686052	2021-08-25
3686059	2021-08-18
3686066	2021-08-18
3686240	2021-08-11
3686368	2021-08-11
3686400	2021-08-18
3686401	2021-08-18
3686636	2021-08-18
3686672	2021-08-25
3686694	2021-08-18
3686949	2021-08-25
3687006	2021-08-11
3687071	2021-08-11
3687354	2021-08-18
3687471	2021-08-18
3687694	2021-08-25
3687725	2021-08-25
3687726	2021-08-25
3687765	2021-08-18
3687824	2021-08-25
3687859	2021-08-18
3687979	2021-08-18
3688002	2021-08-11
3688073	2021-08-18
3688254	2021-08-18
3688284	2021-08-18
3688288	2021-08-11
3688300	2021-08-25
3688336	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3688406	2021-08-11
3688641	2021-08-25
3688866	2021-08-11
3689278	2021-08-18
3689283	2021-08-18
3689379	2021-08-11
3689446	2021-08-11
3689484	2021-08-18
3689487	2021-08-25
3689594	2021-08-25
3689620	2021-08-25
3689644	2021-08-18
3689660	2021-08-25
3690100	2021-08-11
3690116	2021-08-18
3690153	2021-08-18
3690196	2021-08-18
3690205	2021-08-25
3690245	2021-08-18
3690272	2021-08-18
3690375	2021-08-25
3690573	2021-08-18
3690691	2021-08-25
3691170	2021-08-18
3691191	2021-08-25
3691220	2021-08-25
3691410	2021-08-25
3691418	2021-08-11
3691487	2021-08-18
3691700	2021-08-11
3691876	2021-08-25
3691923	2021-08-11
3691945	2021-08-25
3691997	2021-08-11
3692011	2021-08-18
3692126	2021-08-11
3692127	2021-08-11
3692131	2021-08-11
3692135	2021-08-25
3692215	2021-08-18
3692307	2021-08-25
3692341	2021-08-25
3692524	2021-08-11
3692703	2021-08-25
3692891	2021-08-18
3692908	2021-08-11
3692974	2021-08-25
3693201	2021-08-25
3693335	2021-08-18
3693437	2021-08-25
3693520	2021-08-18
3693663	2021-08-11
3693860	2021-08-11
3694146	2021-08-18
3694185	2021-08-11
3694214	2021-08-25
3694598	2021-08-18
3694705	2021-08-25
3694969	2021-08-18
3695043	2021-08-25
3695078	2021-08-11
3695106	2021-08-25
3695306	2021-08-18
3695450	2021-08-11
3695454	2021-08-11
3695571	2021-08-18
3695790	2021-08-25
3695793	2021-08-25
3695807	2021-08-25
3695889	2021-08-11
3695955	2021-08-11
3695972	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3696016	2021-08-25
3696036	2021-08-18
3696053	2021-08-25
3696132	2021-08-25
3696232	2021-08-25
3696462	2021-08-11
3696576	2021-08-18
3696829	2021-08-11
3697109	2021-08-18
3697201	2021-08-11
3697215	2021-08-11
3697217	2021-08-11
3697606	2021-08-18
3697663	2021-08-11
3697686	2021-08-25
3697744	2021-08-11
3697843	2021-08-11
3697989	2021-08-11
3697993	2021-08-18
3698057	2021-08-18
3698381	2021-08-25
3698438	2021-08-18
3698455	2021-08-25
3698466	2021-08-11
3698482	2021-08-18
3698738	2021-08-25
3699035	2021-08-18
3699119	2021-08-18
3699491	2021-08-18
3699505	2021-08-25
3699758	2021-08-18
3700619	2021-08-18
3700652	2021-08-11
3700663	2021-08-11
3700694	2021-08-11
3700702	2021-08-18
3700751	2021-08-11
3700769	2021-08-25
3700800	2021-08-18
3700988	2021-08-18
3701156	2021-08-11
3701164	2021-08-11
3701180	2021-08-25
3701458	2021-08-11
3701599	2021-08-18
3701671	2021-08-25
3701866	2021-08-25
3701984	2021-08-25
3702180	2021-08-25
3702199	2021-08-11
3702205	2021-08-25
3702472	2021-08-11
3702517	2021-08-18
3702526	2021-08-18
3702561	2021-08-18
3703064	2021-08-11
3703131	2021-08-25
3703193	2021-08-25
3703424	2021-08-11
3703949	2021-08-11
3703958	2021-08-18
3704049	2021-08-25
3704116	2021-08-25
3704278	2021-08-25
3704320	2021-08-25
3704373	2021-08-18
3704573	2021-08-25
3704811	2021-08-11
3704815	2021-08-18
3704986	2021-08-11
3705684	2021-08-18
3705705	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3705900	2021-08-25
3706935	2021-08-25
3706971	2021-08-18
3706994	2021-08-18
3707031	2021-08-25
3707188	2021-08-18
3707190	2021-08-11
3707204	2021-08-11
3707357	2021-08-18
3707371	2021-08-18
3707406	2021-08-25
3707413	2021-08-25
3707480	2021-08-25
3707742	2021-08-25
3707816	2021-08-18
3708016	2021-08-25
3708037	2021-08-18
3708419	2021-08-18
3708856	2021-08-11
3708877	2021-08-11
3709167	2021-08-18
3709294	2021-08-25
3709306	2021-08-25
3709324	2021-08-18
3709466	2021-08-18
3709492	2021-08-11
3709769	2021-08-11
3710177	2021-08-18
3710239	2021-08-18
3710258	2021-08-18
3710259	2021-08-25
3710284	2021-08-25
3710299	2021-08-18
3710492	2021-08-11
3710543	2021-08-25
3710544	2021-08-11
3710566	2021-08-11
3710688	2021-08-25
3710733	2021-08-25
3710763	2021-08-25
3710845	2021-08-11
3711669	2021-08-18
3711676	2021-08-25
3711940	2021-08-25
3711986	2021-08-11
3712018	2021-08-18
3712500	2021-08-11
3712501	2021-08-25
3712526	2021-08-11
3712794	2021-08-11
3712841	2021-08-11
3713318	2021-08-18
3713460	2021-08-18
3713759	2021-08-11
3713761	2021-08-25
3713842	2021-08-18
3714139	2021-08-25
3714208	2021-08-25
3714261	2021-08-18
3714341	2021-08-11
3714626	2021-08-11
3715039	2021-08-11
3715040	2021-08-18
3715221	2021-08-11
3715267	2021-08-18
3715717	2021-08-11
3715814	2021-08-25
3716664	2021-08-11
3716671	2021-08-25
3717048	2021-08-18
3717248	2021-08-11
3717313	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3717314	2021-08-11
3717369	2021-08-11
3717584	2021-08-25
3717802	2021-08-11
3717850	2021-08-25
3718039	2021-08-18
3718207	2021-08-25
3718482	2021-08-25
3718917	2021-08-11
3719247	2021-08-11
3719287	2021-08-18
3719506	2021-08-11
3719684	2021-08-25
3719899	2021-08-18
3719986	2021-08-11
3720174	2021-08-18
3720193	2021-08-18
3720556	2021-08-18
3720669	2021-08-11
3720911	2021-08-11
3720976	2021-08-25
3721087	2021-08-25
3721093	2021-08-25
3721113	2021-08-18
3721213	2021-08-25
3721452	2021-08-11
3721742	2021-08-25
3721977	2021-08-25
3722047	2021-08-18
3722061	2021-08-18
3722097	2021-08-25
3722130	2021-08-11
3722472	2021-08-11
3722483	2021-08-25
3722528	2021-08-18
3723548	2021-08-11
3723665	2021-08-11
3723986	2021-08-18
3724482	2021-08-18
3724520	2021-08-18
3724529	2021-08-18
3725575	2021-08-25
3725577	2021-08-11
3725579	2021-08-18
3725619	2021-08-18
3725695	2021-08-18
3725905	2021-08-25
3726313	2021-08-18
3726423	2021-08-18
3726730	2021-08-25
3727007	2021-08-11
3727008	2021-08-18
3727011	2021-08-25
3727215	2021-08-18
3727788	2021-08-25
3727817	2021-08-11
3727916	2021-08-25
3727938	2021-08-25
3728083	2021-08-11
3728394	2021-08-25
3728399	2021-08-18
3728657	2021-08-11
3728803	2021-08-11
3728892	2021-08-18
3728975	2021-08-18
3729004	2021-08-25
3729270	2021-08-18
3729366	2021-08-25
3729641	2021-08-18
3729664	2021-08-18
3730017	2021-08-25
3730020	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3730080	2021-08-11
3730193	2021-08-11
3730314	2021-08-18
3730404	2021-08-18
3730596	2021-08-11
3730716	2021-08-11
3730797	2021-08-18
3730894	2021-08-18
3731116	2021-08-11
3731117	2021-08-11
3731255	2021-08-18
3731380	2021-08-18
3731450	2021-08-18
3731659	2021-08-11
3731915	2021-08-25
3732068	2021-08-25
3732109	2021-08-25
3733997	2021-08-25
3734138	2021-08-11
3734180	2021-08-18
3734481	2021-08-25
3734692	2021-08-25
3734747	2021-08-25
3734856	2021-08-25
3734946	2021-08-18
3735331	2021-08-11
3735734	2021-08-25
3735787	2021-08-18
3735985	2021-08-25
3736030	2021-08-18
3736243	2021-08-18
3736894	2021-08-11
3737108	2021-08-25
3738199	2021-08-18
3738327	2021-08-25
3738469	2021-08-11
3738490	2021-08-11
3738491	2021-08-18
3738893	2021-08-18
3739252	2021-08-25
3739288	2021-08-11
3739446	2021-08-11
3739479	2021-08-11
3740291	2021-08-18
3740616	2021-08-11
3741472	2021-08-18
3741763	2021-08-18
3741892	2021-08-11
3741910	2021-08-11
3742598	2021-08-18
3742642	2021-08-25
3742865	2021-08-25
3743251	2021-08-18
3743489	2021-08-18
3743490	2021-08-18
3743576	2021-08-11
3743930	2021-08-18
3744068	2021-08-11
3744390	2021-08-25
3744606	2021-08-11
3744631	2021-08-11
3744949	2021-08-25
3745918	2021-08-11
3746205	2021-08-25
3746863	2021-08-25
3747030	2021-08-11
3747117	2021-08-25
3747405	2021-08-11
3747681	2021-08-25
3748032	2021-08-11
3748075	2021-08-18
3748156	2021-08-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3749103	2021-08-11
3749388	2021-08-25
3749514	2021-08-11
3750679	2021-08-18
3750735	2021-08-11
3750811	2021-08-18
3751082	2021-08-18
3751197	2021-08-18
3751225	2021-08-25
3751902	2021-08-11
3752068	2021-08-18
3752552	2021-08-18
3752896	2021-08-11
3754680	2021-08-18
3754971	2021-08-25
3755383	2021-08-18
3755495	2021-08-11
3755496	2021-08-11
3755508	2021-08-25
3755854	2021-08-25
3757000	2021-08-25
3757003	2021-08-11
3757289	2021-08-11
3758425	2021-08-18
3758685	2021-08-11
3759444	2021-08-25
3759455	2021-08-11
3759595	2021-08-25
3759964	2021-08-11
3760008	2021-08-18
3763144	2021-08-18
3763242	2021-08-18
3763346	2021-08-25
3763586	2021-08-11
3763587	2021-08-11
3763646	2021-08-11
3763845	2021-08-18
3763962	2021-08-25
3764984	2021-08-18
3765114	2021-08-25
3765774	2021-08-18
3766110	2021-08-11
3766325	2021-08-11
3766484	2021-08-25
3766742	2021-08-25
3767511	2021-08-25
3768107	2021-08-11
3768246	2021-08-25
3768604	2021-08-11
3768825	2021-08-11
3770010	2021-08-11
3770021	2021-08-11
3771140	2021-08-25
3772077	2021-08-25
3772343	2021-08-25
3772344	2021-08-25
3772360	2021-08-18
3772474	2021-08-25
3773223	2021-08-11
3773231	2021-08-11
3773351	2021-08-25
3774246	2021-08-18
3774288	2021-08-18
3774442	2021-08-25
3774726	2021-08-25
3775047	2021-08-11
3775955	2021-08-11
3776463	2021-08-25
3776547	2021-08-11
3776900	2021-08-11
3777462	2021-08-25
3778595	2021-08-25

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3779239	2021-08-11
3781292	2021-08-11
3782665	2021-08-25
3782666	2021-08-11
3782668	2021-08-11
3783343	2021-08-25
3783446	2021-08-11
3784190	2021-08-11
3784486	2021-08-18
3784571	2021-08-11
3784969	2021-08-25
3785974	2021-08-18
3789200	2021-08-11
3790160	2021-08-11
3790356	2021-08-25
3791395	2021-08-11
3793031	2021-08-25
3795725	2021-08-18
3796745	2021-08-11
3797226	2021-08-18
3797315	2021-08-11
3798340	2021-08-18
3799529	2021-08-11
3800231	2021-08-11
3800714	2021-08-18
3802169	2021-08-11
3805091	2021-08-25
3805176	2021-08-25
3806412	2021-08-25
3807138	2021-08-25
3812940	2021-08-25
3814016	2021-08-18
3814533	2021-08-11
3817809	2021-08-18
3819100	2021-08-11
3822323	2021-08-18
3825240	2021-08-18

Paraiškos papildomos apsaugos liudijimui gauti, paskelbtos pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 37 straipsnį

(68) **2330193**
(21) PA 2021 013
(22) 2021-11-17
(71) Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, 5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku Tokyo 115-8543, JP
(54) Patobulinta antikūno prieš IL-6 receptorių molekulė
(93) EU/1/21/1559, 2021-06-24
(95) Satralizumabas

---

(68) **2456444**
(21) PA 2021 526
(22) 2021-11-11
(71) Intellikine, LLC, 10931 North Torrey Pines Road, Suite 103, La Jolla CA 92037, US
(54) Adenino dariniai, kaip P13K inhibitoriai
(93) EU/1/21/1542, 2021-05-19
(95) Duvelisibas

---

(68) **2914296**
(21) PA 2021 527
(22) 2021-11-12
(71) Infinity Pharmaceuticals, Inc., 780 Memorial Drive, Cambridge, MA 02139, US
(54) Vėžio gydymas, panaudojant P13 kinazės izoformos moduliatorius
(93) EU/1/21/1542, 2021-05-19
(95) Duvelisibas

---

(68) **1591446**
(21) PA 2021 529
(22) 2021-11-24
(71) Takeda Pharmaceutical Company Limited, 1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP
(54) Tienopirimidino junginiai ir jų panaudojimas
(93) EU/1/21/1565, 2021-07-16
(95) Relugoliksas arba jo druska

Papildomos apsaugos liudijimai, paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 37 straipsnį

(11) **C 2474557**
(94) 2033-07-15
(21) PA 2020 523
(22) 2020-07-15
(68) 2474557
(93) EU/1/19/1388, 2020-01-16
(95) Polatuzumabas vedotinas
(24) 2028-07-16
(73) Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Anti-CD79b antikūnai ir imunokonjugatai ir jų panaudojimo būdai
Paraiškos liudijimui gauti paskelbimo data
2020-08-10

Atitaisymai

(11) **2152108**

(51) Int. Cl. ***A43B 3/10*** (2006.01)
A43B 7/14 (2006.01)
A43B 13/16 (2006.01)
A43B 13/18 (2006.01)
B29D 35/12 (2010.01)

(13) T

(54) Avalynės gaminys
Atitaisymas savininkui paprašius
Paskelbta: Išradimai 2021/10

(73) AURELIUS FINANCE COMPANY LIMITED, 6th Floor, 33 Glasshouse Street, London W1B 5DG, GB

(15) Atitaisymas

(73) Fitflop Limited, Eighth Floor, 6 New Street Square, EC4A 3AQ Londen, GB

(48) 2021-11-15

Informacija apie Lietuvos Respublikoje galiojančio Europos patento įkeitimą užsienio valstybėje

(11) EPT paskelbimo numeris	Įkeitimo data	Valstybė, kurioje registruotas įkeitimas
2152108	2020-07-14	Jungtinė Karalystė

SISTEMINĖ EUROPOS PATENTŲ RODYKLĖ

(51)	(11)
A01K 31/18	3648582
A01K 43/00	3648582
A01N 25/34	3562304
A01N 33/12	3562304
A01N 33/12	3562304
A23C 19/076	3349590
A23C 19/076	3349590
A23C 21/06	3349590
A23C 21/10	3349590
A23C 9/152	3349590
A23C 9/154	3349590
A23C 9/154	3349590
A23C 9/1522	3349590
A23C 9/1526	3349590
A23L 13/60	3442353
A23L 2/66	3442353
A23L 23/00	3442353
A23L 3/10	3442353
A47B 47/00	3470690
A47B 47/04	3470690
A47B 47/042	3470690
A47B 61/00	3470690
A47B2230/0081	3470690
A47B2230/0096	3470690
A47C 7/50	3426095
A61B 5/00	3267886
A61B 5/0004	3267886
A61B 5/11	3267886
A61B 5/024	3267886
A61B 5/30	3267886
A61B 5/349	3267886
A61B 5/1102	3267886
A61B 5/02405	3267886
A61B 5/6823	3267886

(51)	(11)
A61B 5/7203	3267886
A61B 5/7246	3267886
A61B 5/7257	3267886
A61B 5/7267	3267886
A61B 5/7282	3267886
A61B2562/0219	3267886
A61F 13/15	3423012
A61F 13/53	3423012
A61F 13/532	3423012
A61F 13/533	3423012
A61F 2/30	3170476
A61F 2/32	3170476
A61F 2/34	3170476
A61F 2/36	3170476
A61F 2/38	3170476
A61J 1/10	3701928
A61J 1/10	3701928
A61J 1/14	3701928
A61J 1/20	3701928
A61J 1/201	3701928
A61J 1/1406	3701928
A61J 1/1481	3701928
A61J 1/2089	3701928
A61J 1/2096	3701928
A61K 31/18	3038656
A61K 31/23	3334705
A61K 31/23	3334705
A61K 31/27	3666771
A61K 31/40	3515887
A61K 31/41	3515887
A61K 31/41	3666771
A61K 31/42	3440062
A61K 31/42	3440062
A61K 31/42	3433234

(51)	(11)
A61K 31/47	3150198
A61K 31/53	3536324
A61K 31/53	3341368
A61K 31/53	3341368
A61K 31/65	3200748
A61K 31/65	3200748
A61K 31/69	3251678
A61K 31/135	3043785
A61K 31/137	3518911
A61K 31/145	3038656
A61K 31/185	3190115
A61K 31/337	3518911
A61K 31/415	3038656
A61K 31/415	3433234
A61K 31/421	3433234
A61K 31/423	3191461
A61K 31/423	3191461
A61K 31/426	3433234
A61K 31/433	3433234
A61K 31/436	3402792
A61K 31/437	3400225
A61K 31/437	3288942
A61K 31/437	3402790
A61K 31/437	3723807
A61K 31/437	3723807
A61K 31/443	3150198
A61K 31/444	3400225
A61K 31/444	3723807
A61K 31/444	3723807
A61K 31/445	3038656
A61K 31/454	3666771
A61K 31/454	3038656
A61K 31/465	3728215
A61K 31/495	3697789
A61K 31/497	3723807
A61K 31/497	3723807

(51)	(11)
A61K 31/505	3638198
A61K 31/506	3400225
A61K 31/506	3515887
A61K 31/506	3518911
A61K 31/506	3723807
A61K 31/506	3723807
A61K 31/506	2892535
A61K 31/506	2892535
A61K 31/517	3575288
A61K 31/517	3575288
A61K 31/517	3527563
A61K 31/519	3400225
A61K 31/519	3400225
A61K 31/519	3820446
A61K 31/519	3820446
A61K 31/519	3518911
A61K 31/519	3341368
A61K 31/519	3341368
A61K 31/519	2892535
A61K 31/519	2892535
A61K 31/546	3190115
A61K 31/549	3575288
A61K 31/549	3575288
A61K 31/555	3050878
A61K 31/573	3038656
A61K 31/635	3038656
A61K 31/713	3052625
A61K 31/728	3038656
A61K 31/4192	3666771
A61K 31/4192	3666771
A61K 31/4192	3433234
A61K 31/4245	3433234
A61K 31/4412	3638198
A61K 31/4427	3402790
A61K 31/4439	3515887
A61K 31/4439	3666771

(51)	(11)
A61K 31/4704	3402792
A61K 31/4985	3372281
A61K 31/4985	3697789
A61K 31/5025	3341368
A61K 31/5377	3402792
A61K 31/5377	3672571
A61K 31/5377	3575288
A61K 31/5377	3575288
A61K 31/5513	3402792
A61K 31/7028	3046537
A61K 31/7068	3038656
A61K 31/7076	3341368
A61K 35/16	3484502
A61K 35/17	3444334
A61K 35/28	3504229
A61K 35/28	3504229
A61K 38/00	3504229
A61K 38/00	3504229
A61K 38/00	2968443
A61K 38/00	2968443
A61K 38/17	3456339
A61K 38/24	3675894
A61K 38/24	3675894
A61K 38/46	3626257
A61K 38/46	3626258
A61K 38/47	3626257
A61K 38/47	3626258
A61K 38/1709	3456339
A61K 39/00	3689899
A61K 39/00	3456339
A61K 39/0011	3689899
A61K 39/0011	3456339
A61K 39/00115	3689899
A61K 39/00117	3689899
A61K 39/00118	3689899
A61K 39/395	3303379

(51)	(11)
A61K 39/395	3570882
A61K 39/395	3570882
A61K 39/001104	3689899
A61K 39/001106	3689899
A61K 39/001109	3689899
A61K 39/001112	3689899
A61K 39/001113	3689899
A61K 39/001119	3689899
A61K 39/001122	3689899
A61K 39/001124	3689899
A61K 39/001128	3689899
A61K 39/001129	3689899
A61K 39/001138	3689899
A61K 39/001166	3689899
A61K 39/001168	3689899
A61K 39/001171	3689899
A61K 39/001174	3689899
A61K 39/001182	3689899
A61K 39/001184	3689899
A61K 39/001186	3689899
A61K 39/001188	3689899
A61K 39/001189	3689899
A61K 39/001193	3689899
A61K 39/001195	3689899
A61K 39/39541	3455258
A61K 45/06	3518911
A61K 45/06	3723807
A61K 45/06	3723807
A61K 45/06	3200748
A61K 45/06	3200748
A61K 47/02	3190115
A61K 47/06	3820446
A61K 47/06	3820446
A61K 47/20	3672571
A61K 47/20	3672571
A61K 47/26	3672571

(51)	(11)
A61K 47/40	3672571
A61K 47/40	3672571
A61K 47/61	3038656
A61K 47/6849	3455258
A61K 48/00	3689899
A61K 48/00	3019619
A61K 51/04	3050878
A61K 51/0455	3050878
A61K 51/0478	3050878
A61K 51/0482	3050878
A61K 8/34	3638198
A61K 8/49	3638198
A61K 8/63	3638198
A61K 9/00	3820446
A61K 9/00	3672571
A61K 9/00	3200748
A61K 9/06	3200748
A61K 9/008	3820446
A61K 9/10	3820446
A61K 9/10	3820446
A61K 9/14	3131667
A61K 9/14	3200748
A61K 9/16	3150198
A61K 9/16	3200748
A61K 9/19	3626257
A61K 9/19	3626258
A61K 9/19	3672571
A61K 9/0019	3672571
A61K 9/19	3672571
A61K 9/19	3190115
A61K 9/20	3150198
A61K 9/20	3366283
A61K 9/0024	3200748
A61K 9/28	3150198
A61K 9/70	3200748
A61K 9/70	3200748

(51)	(11)
A61K 9/127	3046537
A61K 9/146	3200748
A61K 9/148	3200748
A61K 9/1623	3150198
A61K 9/1652	3150198
A61K 9/1676	3200748
A61K 9/1682	3200748
A61K 9/2054	3150198
A61K 9/2077	3150198
A61K 9/2866	3150198
A61K2039/505	3689899
A61K2039/505	3303379
A61K2039/505	3455258
A61K2039/507	3303379
A61K2039/507	3455258
A61K2039/545	3455258
A61L 29/08	3740256
A61L 29/16	3740256
A61M 5/142	3170476
A61M2039/1061	3701928
A61N 1/04	3081256
A61N 1/08	3081256
A61N 1/36	3081256
A61N 1/36021	3081256
A61N 1/36034	3081256
A61N 5/00	3455258
A61N 5/10	3455258
A61N2005/1098	3455258
A61P 1/10	3150198
A61P 1/10	3575288
A61P 1/10	3575288
A61P 1/16	3515887
A61P 1/16	3150198
A61P 1/18	3150198
A61P 11/00	3515887
A61P 11/00	3150198

(51)	(11)
A61P 11/02	3150198
A61P 11/06	3150198
A61P 11/06	3666771
A61P 11/06	3666771
A61P 11/06	3575288
A61P 11/06	3575288
A61P 11/08	3820446
A61P 11/08	3820446
A61P 11/14	3515887
A61P 13/02	3150198
A61P 13/02	3233921
A61P 13/10	3515887
A61P 13/12	3150198
A61P 13/12	3233921
A61P 15/00	3150198
A61P 15/06	3233921
A61P 15/08	3675894
A61P 15/10	3150198
A61P 15/10	3402790
A61P 17/00	3233921
A61P 17/00	3191461
A61P 17/00	2892535
A61P 19/00	3150198
A61P 19/02	3366283
A61P 19/02	3233921
A61P 19/02	3334705
A61P 19/08	3150198
A61P 19/10	3150198
A61P 19/10	3366283
A61P 21/00	3536324
A61P 21/00	3150198
A61P 21/02	3150198
A61P 21/04	3150198
A61P 25/00	3536324
A61P 25/00	3150198
A61P 25/00	3233921

(51)	(11)
A61P 25/00	3191461
A61P 25/00	3191461
A61P 25/00	3626257
A61P 25/00	3626258
A61P 25/00	3723807
A61P 25/00	3723807
A61P 25/00	3043785
A61P 25/02	3150198
A61P 25/02	3191461
A61P 25/04	3536324
A61P 25/08	3150198
A61P 25/14	3150198
A61P 25/16	3150198
A61P 25/16	3433234
A61P 25/18	3536324
A61P 25/18	3723807
A61P 25/18	3723807
A61P 25/18	3433234
A61P 25/18	3043785
A61P 25/20	3536324
A61P 25/20	3043785
A61P 25/22	3536324
A61P 25/22	3723807
A61P 25/22	3723807
A61P 25/22	3043785
A61P 25/24	3536324
A61P 25/24	3723807
A61P 25/24	3723807
A61P 25/24	3043785
A61P 25/28	3484502
A61P 25/28	3536324
A61P 25/28	3150198
A61P 25/28	3191461
A61P 25/28	3626257
A61P 25/28	3626258
A61P 25/28	3723807

(51)	(11)
A61P 25/28	3723807
A61P 25/28	3697789
A61P 25/28	3697789
A61P 25/28	3433234
A61P 25/30	3536324
A61P 25/34	3728215
A61P 25/34	3728215
A61P 27/02	3150198
A61P 27/02	3233921
A61P 29/00	3233921
A61P 29/00	3575288
A61P 3/00	3366283
A61P 3/00	2968443
A61P 3/00	2968443
A61P 3/04	3536324
A61P 3/04	3366283
A61P 3/06	3150198
A61P 3/10	3150198
A61P 3/10	3366283
A61P 3/10	3575288
A61P 3/10	3575288
A61P 3/12	2968443
A61P 3/12	2968443
A61P 31/00	3200748
A61P 31/00	3200748
A61P 31/00	3251678
A61P 31/02	3200748
A61P 31/02	3200748
A61P 31/04	3190115
A61P 31/04	3200748
A61P 31/04	3200748
A61P 31/04	3251678
A61P 31/04	3251678
A61P 31/06	3251678
A61P 31/12	3400225
A61P 31/14	3288942
A61P 31/16	3400225
A61P 31/16	3288942
A61P 31/18	3372281
A61P 33/00	3440062
A61P 33/00	3440062
A61P 35/00	3484502
A61P 35/00	3050878
A61P 35/00	3050878
A61P 35/00	3150198
A61P 35/00	3386997
A61P 35/00	3689899
A61P 35/00	3689899
A61P 35/00	3518911
A61P 35/00	3666771
A61P 35/00	3666771
A61P 35/00	3341368
A61P 35/00	3052625
A61P 35/00	2714735
A61P 35/00	3038656
A61P 35/00	2892535
A61P 35/00	2892535
A61P 35/00	3303379
A61P 35/00	3303379
A61P 35/00	3402792
A61P 35/00	3455258
A61P 35/00	3672571
A61P 35/00	3672571
A61P 35/00	3697789
A61P 35/00	3697789
A61P 35/00	3456339
A61P 35/00	3527563
A61P 35/02	3386997
A61P 35/02	3689899
A61P 35/02	3689899
A61P 35/02	3038656
A61P 35/02	3672571

(51)	(11)
A61P 35/02	3672571
A61P 35/02	3575288
A61P 35/02	3575288
A61P 35/04	3689899
A61P 35/04	3518911
A61P 35/04	3455258
A61P 37/02	3150198
A61P 37/02	3233921
A61P 37/02	2714735
A61P 37/02	3334705
A61P 37/04	3444334
A61P 37/04	3689899
A61P 37/04	3689899
A61P 37/04	2714735
A61P 37/04	3303379
A61P 37/04	3303379
A61P 37/04	3456339
A61P 37/06	2856152
A61P 37/06	3575288
A61P 37/06	3575288
A61P 37/08	3366283
A61P 41/00	3200748
A61P 41/00	3200748
A61P 43/00	3536324
A61P 43/00	3150198
A61P 43/00	3689899
A61P 43/00	3689899
A61P 43/00	3366283
A61P 43/00	3233921
A61P 43/00	3191461
A61P 43/00	2714735
A61P 43/00	2892535
A61P 43/00	3433234
A61P 43/00	3043785
A61P 43/00	3575288
A61P 43/00	3251678

(51)	(11)
A61P 5/14	3150198
A61P 5/18	3150198
A61P 7/00	3150198
A61P 7/00	3504229
A61P 7/00	3504229
A61P 7/00	3233921
A61P 7/02	3570882
A61P 7/02	3570882
A61P 7/04	3150198
A61P 7/06	3504229
A61P 7/06	3504229
A61P 7/12	3150198
A61P 9/00	3515887
A61P 9/00	3050878
A61P 9/00	3050878
A61P 9/00	3150198
A61P 9/00	3233921
A61P 9/00	3191461
A61P 9/00	3334705
A61P 9/00	3575288
A61P 9/04	2714735
A61P 9/06	3575288
A61P 9/06	3575288
A61P 9/08	2714735
A61P 9/10	3402790
A61P 9/10	3233921
A61P 9/10	2714735
A61P 9/12	2714735
A61P 9/14	2714735
A61Q 7/00	3638198
B01F 3/00	3131667
B01F 7/00	3131667
B01F 7/00	3277789
B01F 7/02	3131667
B01F 7/04	3131667
B01F 7/00816	3277789

(51)	(11)
B06B 1/06	3544745
B06B 1/064	3544745
B06B 1/0614	3544745
B21D 51/44	2825334
B23K 26/06	3466598
B23K 26/067	3466598
B23K 26/352	3466598
B41J 2/04	3511165
B42D 25/41	3077216
B42D 25/41	3077216
B42D 25/43	3077216
B42D 25/43	3077216
B42D 25/373	3077216
B42D 25/373	3077216
B42D 25/378	3077216
B42D 25/378	3077216
B42D2035/24	3077216
B42D2035/36	3077216
B65G 1/04	3473562
B65G 1/06	3473562
B67D 1/12	3650405
B67D 1/14	3650405
C01B 33/44	3562304
C05F 17/00	2718248
C05F 17/05	2718248
C05F 17/10	2718248
C05F 17/20	2718248
C07C 217/84	3518911
C07C 273/04	3661913
C07C 273/04	3661913
C07C 67/08	3334705
C07C 67/08	3334705
C07C 69/24	3334705
C07C 69/533	3334705
C07D 207/16	3366283
C07D 207/48	3515887

(51)	(11)
C07D 213/64	3402790
C07D 213/64	3402790
C07D 213/73	3050878
C07D 213/73	3050878
C07D 213/75	3050878
C07D 213/75	3050878
C07D 213/75	3150198
C07D 227/06	3190115
C07D 231/12	3402790
C07D 231/12	3402790
C07D 231/12	3433234
C07D 231/12	3433234
C07D 231/18	3402790
C07D 231/18	3402790
C07D 231/54	3402790
C07D 231/54	3402790
C07D 233/64	3433234
C07D 233/64	3433234
C07D 239/06	3402790
C07D 239/94	3575288
C07D 239/94	3575288
C07D 239/95	3575288
C07D 239/95	3575288
C07D 241/44	3527563
C07D 249/04	3433234
C07D 249/06	3666771
C07D 249/06	3666771
C07D 249/06	3433234
C07D 249/06	3433234
C07D 249/08	3433234
C07D 249/08	3433234
C07D 253/08	3536324
C07D 261/04	3440062
C07D 261/04	3440062
C07D 261/08	3433234
C07D 261/08	3433234

(51)	(11)
C07D 263/32	3433234
C07D 263/32	3433234
C07D 263/57	3191461
C07D 263/57	3191461
C07D 271/06	3433234
C07D 271/06	3433234
C07D 271/10	3433234
C07D 271/107	3433234
C07D 277/26	3433234
C07D 277/26	3433234
C07D 285/08	3433234
C07D 285/08	3433234
C07D 285/12	3433234
C07D 285/12	3433234
C07D 401/04	3666771
C07D 401/04	3666771
C07D 401/04	3728215
C07D 401/04	3728215
C07D 401/12	3515887
C07D 401/12	3050878
C07D 401/12	3050878
C07D 401/12	3402790
C07D 401/12	3402790
C07D 401/12	3575288
C07D 401/12	3575288
C07D 401/14	3050878
C07D 401/14	3050878
C07D 401/14	3402790
C07D 401/14	3402790
C07D 401/14	3666771
C07D 401/14	3666771
C07D 401/14	3575288
C07D 401/14	3575288
C07D 403/04	3402792
C07D 403/04	3575288
C07D 403/12	3515887
C07D 403/12	3575288
C07D 403/12	3575288
C07D 403/12	3527563
C07D 403/14	3402792
C07D 405/12	3150198
C07D 405/12	3150198
C07D 405/12	3575288
C07D 405/12	3575288
C07D 405/12	3527563
C07D 405/14	3150198
C07D 405/14	3150198
C07D 407/12	3575288
C07D 407/12	3575288
C07D 407/14	3402792
C07D 413/04	3433234
C07D 413/04	3433234
C07D 413/04	3527563
C07D 413/06	3433234
C07D 413/06	3433234
C07D 413/10	3433234
C07D 413/10	3433234
C07D 413/12	3515887
C07D 413/12	3402790
C07D 413/12	3402790
C07D 413/14	3402792
C07D 413/14	3575288
C07D 413/14	3575288
C07D 417/04	3433234
C07D 417/04	3433234
C07D 417/12	3575288
C07D 417/12	3527563
C07D 417/14	3402792
C07D 417/14	3575288
C07D 417/14	3575288
C07D 451/02	3150198
C07D 453/04	3440062

(51)	(11)
C07D 453/04	3440062
C07D 471/04	3400225
C07D 471/04	3400225
C07D 471/04	3050878
C07D 471/04	3050878
C07D 471/04	3402790
C07D 471/04	3402790
C07D 471/04	3341368
C07D 471/04	3341368
C07D 471/04	3575288
C07D 471/04	3575288
C07D 471/12	3402790
C07D 471/12	3402790
C07D 487/04	3400225
C07D 487/04	3400225
C07D 487/04	3288942
C07D 487/04	3288942
C07D 487/04	3402792
C07D 487/04	3697789
C07D 487/04	3697789
C07D 487/10	3402792
C07D 491/052	3527563
C07D 495/04	3433234
C07D 495/04	3433234
C07D 497/10	3402792
C07D 498/04	3372281
C07D 498/10	3515887
C07D 501/16	3190115
C07D 501/46	3190115
C07D 513/04	3402790
C07D 513/04	3402790
C07D 513/04	3190115
C07D 513/04	3575288
C07D 513/04	3575288
C07D 519/00	3288942
C07D 519/00	3288942

(51)	(11)
C07D 519/00	3050878
C07D 519/00	3050878
C07F 15/00	3386997
C07F 5/02	3251678
C07F 5/025	3251678
C07K 14/47	3303379
C07K 14/47	3440106
C07K 14/575	2968443
C07K 14/575	2968443
C07K 14/705	3689899
C07K 14/725	3689899
C07K 14/725	3440106
C07K 16/00	2710114
C07K 16/00	2710114
C07K 16/18	3303379
C07K 16/22	2714735
C07K 16/28	3689899
C07K 16/28	3303379
C07K 16/28	3303379
C07K 16/28	3455258
C07K 16/30	3689899
C07K 16/36	3233921
C07K 16/36	3570882
C07K 16/36	3570882
C07K 16/46	3428194
C07K 16/2803	3689899
C07K 16/2803	3303379
C07K 16/2818	3303379
C07K 16/2818	3455258
C07K 16/2827	3303379
C07K 16/2878	3455258
C07K 5/062	3050878
C07K 5/0606	3050878
C07K 7/06	3456339
C07K 7/06	3456339
C07K 7/08	3456339

(51)	(11)
C07K2317/14	2710114
C07K2317/21	3455258
C07K2317/24	3303379
C07K2317/41	3303379
C07K2317/76	3303379
C07K2317/76	3455258
C07K2317/92	3303379
C07K2317/94	3303379
C07K2317/622	3689899
C07K2317/732	3303379
C07K2319/00	3689899
C07K2319/09	3504229
C07K2319/81	3504229
C08F 220/06	3684855
C08G 101/00	3649164
C08G 18/08	3649164
C08G 18/32	3649164
C08G 18/40	3649164
C08G 18/48	3649164
C08G 18/66	3649164
C08G 18/76	3649164
C08K 3/34	3684855
C08K 7/24	3684855
C08K 9/08	3684855
C08K 9/12	3684855
C09C 1/62	3077216
C09C 1/62	3077216
C09D 133/02	3684855
C09D 133/02	3684855
C09D 133/26	3684855
C09D 133/26	3684855
C09D 5/14	3562304
C09D 5/14	3562304
C09D 5/082	3684855
C09D 7/40	3684855
C09D 7/48	3562304

(51)	(11)
C09D 7/62	3562304
C09D 7/66	3684855
C10L 5/44	3478803
C10L 5/442	3478803
C10L 9/08	3478803
C10L 9/08	3478803
C10L2230/14	3478803
C10L2230/22	3478803
C10L2290/08	3478803
C10L2290/28	3478803
C10L2290/30	3478803
C10L2290/146	3478803
C10L2290/148	3478803
C10L2290/544	3478803
C11C 3/00	3334705
C11C 3/003	3334705
C11C 3/08	3334705
C11D 3/12	3562304
C12C 5/02	3277789
C12C 5/026	3277789
C12G 3/07	3277789
C12G 3/07	3277789
C12H 1/16	3277789
C12H 1/16	3277789
C12H 1/165	3277789
C12N 1/15	3233921
C12N 1/19	3233921
C12N 1/19	2710114
C12N 1/21	3233921
C12N 1/38	2710114
C12N 15/02	3233921
C12N 15/10	3018206
C12N 15/10	3645717
C12N 15/11	3019619
C12N 15/12	2710114
C12N 15/52	3359671

(51)	(11)
C12N 15/62	3359671
C12N 15/63	3019619
C12N 15/85	3689899
C12N 15/85	3504229
C12N 15/85	3019619
C12N 15/86	3689899
C12N 15/86	3325632
C12N 15/90	3359671
C12N 15/90	3504229
C12N 15/90	3504229
C12N 15/90	3019619
C12N 15/113	3052625
C12N 15/864	3325632
C12N 5/00	3689899
C12N 5/10	3444334
C12N 5/10	3233921
C12N 5/071	3689899
C12N 5/0638	3456339
C12N 5/0783	3444334
C12N 5/0783	3132247
C12N 5/0783	3689899
C12N 5/0783	3456339
C12N 7/00	3689899
C12N 9/12	3359671
C12N 9/22	3504229
C12N 9/22	3504229
C12N 9/22	3019619
C12N 9/6491	3456339
C12N2750/14141	3325632
C12N2750/14143	3325632
C12N2830/008	3325632
C12N2830/20	3325632
C12N2830/42	3325632
C12N2830/48	3325632
C12N2830/50	3325632
C12P 21/00	2710114

(51)	(11)
C12P 21/00	2710114
C12P 21/08	3233921
C12P 21/08	2710114
C12Q 1/68	3018206
C12Y 304/24065	3456339
C40B 40/06	3018206
C40B 40/06	3645717
C40B 50/06	3018206
D01D 10/00	3423618
D01D 13/02	3423618
D01D 5/08	3423618
D01D 5/16	3423618
D02G 1/02	3423618
D02G 1/08	3423618
D02G 1/16	3423618
D02G 1/18	3423618
D02J 1/08	3423618
D07B 1/06	3017108
D07B 1/144	3017108
D07B 1/147	3017108
D07B 1/0686	3017108
D07B2201/2019	3017108
D07B2201/2049	3017108
D07B2201/2053	3017108
D07B2201/2055	3017108
D07B2201/2061	3017108
D07B2201/2062	3017108
D07B2201/2065	3017108
D07B2201/2068	3017108
D07B2201/2073	3017108
D07B2201/2076	3017108
D07B2205/201	3017108
D07B2401/205	3017108
D21C 1/02	3478803
D21C 1/02	3478803
E01C 23/09	3266935

(51)	(11)
E03B 7/07	3591341
E04B 2/74	3592912
E04F 11/18	3592912
E04F 13/08	2829667
E04F 13/18	2829667
E04F 15/02	3440278
E04F 19/04	3440278
E04H 17/16	3592912
E21B 7/02	3705683
E21B 7/04	3705683
F01C 21/08	3277928
F01N 1/16	3660290
F01N 1/18	3660290
F01N 13/02	2597279
F01N 13/04	3660290
F01N 13/08	3660290
F01N 3/20	2597279
F01N 3/035	2597279
F02B 51/04	3585996
F02M 27/04	3585996
F04C 2/344	3277928
F16B 12/10	3470690
F16B 12/26	3470690
F16B 12/26	3470690
F16B 12/46	3470690
F16B 12/46	3470690
F16B2012/466	3470690
F16K 1/00	3660290
F16K 11/08	3660290
F16L 11/12	3522138
F23K 5/08	3585996
F25B 21/02	3320279
F25B 25/00	3320279
F25B 9/00	3320279
F42B 12/06	3679315
F42B 12/20	3679315
F42B 12/74	3679315
F42B 12/78	3679315
G01D 4/00	3591341
G01D 4/00	3317618
G01F 1/66	3317618
G01F 15/00	3591341
G01F 15/06	3591341
G01M 3/24	3317618
G01M 3/26	3591341
G01M 3/28	3591341
G01M 3/28	3317618
G01N 1/30	3132247
G01N 29/22	3317618
G01N 29/032	3317618
G01N 29/50	3317618
G01N 33/49	2856152
G01N 33/68	3465207
G01N 33/557	3132247
G01N 33/564	3465207
G01N 33/6863	3233921
G02B 15/02	3081972
G02B 15/02	3081972
G02B 17/06	3081972
G02B 17/0615	3081972
G02B 17/0663	3081972
G02B 17/0694	3081972
G02B 27/30	3081972
G02B 27/30	3081972
G05D 16/10	3650405
G05D 7/00	3591341
G05D 7/06	3591341
G06K 19/077	3522138
G07C 9/00	3622490
G07C 9/00	3669335
G07C 9/10	3669335
G08B 21/10	3591341

(51)	(11)
G09F 3/00	3522138
G10K 11/02	3544745
G10K 11/02	3544745
G16H 50/70	3267886
H01F 5/02	3585996
H01F 5/06	3585996
H01F 7/20	3585996
H01R 101/00	3477783
H01R 13/11	3477783
H01R 13/111	3477783
H01R 43/16	3477783
H01R 43/16	3477783
H01R2101/00	3477783
H02H 5/00	3591341
H03M 5/00	3471415
H03M 7/00	3471415
H04B 1/44	3494651
H04B 1/3827	3494651
H04B 7/14	3494651
H04M 1/02	3494651
H04M 1/253	3494651
H04M 1/725	3494651
H04N 19/13	3471415
H04N 19/50	3471415
H04N 19/61	3471415
H04N 19/70	2636218
H04N 19/91	3471415
H04N 19/513	3471415
H04W 4/10	3494651
H04W 88/04	3494651
Y02A 50/30	3303379
Y02E 50/10	3478803
Y02E 50/30	3478803
Y02P 20/55	3050878
Y02P 20/582	3334705
Y10T 403/443	3470690

(51)	(11)
Y10T 403/447	3470690
Y10T 403/1666	3470690

NUMERINĖ EUROPOS PATENTŲ RODYKLĖ

(11)	(51)
2597279	F01N 3/20
2597279	F01N 3/035
2597279	F01N 13/02
2636218	H04N 19/70
2710114	C12N 1/19
2710114	C12P 21/08
2710114	C12N 1/38
2710114	C12N 15/12
2710114	C07K 16/00
2710114	C12P 21/00
2710114	C07K 16/00
2710114	C07K2317/14
2710114	C12P 21/00
2714735	A61P 35/00
2714735	A61P 43/00
2714735	A61P 37/02
2714735	A61P 9/04
2714735	A61P 9/08
2714735	A61P 9/10
2714735	A61P 9/12
2714735	A61P 37/04
2714735	A61P 9/14
2714735	C07K 16/22
2718248	C05F 17/00
2718248	C05F 17/10
2718248	C05F 17/20
2718248	C05F 17/05
2825334	B21D 51/44
2829667	E04F 13/08
2829667	E04F 13/18
2856152	G01N 33/49
2856152	A61P 37/06
2892535	A61K 31/519

(11)	(51)
2892535	A61K 31/506
2892535	A61P 35/00
2892535	A61K 31/506
2892535	A61P 35/00
2892535	A61P 17/00
2892535	A61P 43/00
2892535	A61K 31/519
2968443	A61P 3/00
2968443	A61P 3/12
2968443	C07K 14/575
2968443	A61K 38/00
2968443	A61P 3/00
2968443	A61K 38/00
2968443	A61P 3/12
2968443	C07K 14/575
3017108	D07B 1/06
3017108	D07B2201/2049
3017108	D07B2201/2073
3017108	D07B2401/205
3017108	D07B2201/2053
3017108	D07B2201/2065
3017108	D07B 1/147
3017108	D07B2205/201
3017108	D07B2201/2068
3017108	D07B2201/2076
3017108	D07B 1/0686
3017108	D07B2201/2062
3017108	D07B2201/2061
3017108	D07B2201/2019
3017108	D07B 1/144
3017108	D07B2201/2055
3018206	C12N 15/10
3018206	C12Q 1/68

(11)	(51)
3018206	C40B 40/06
3018206	C40B 50/06
3019619	C12N 9/22
3019619	C12N 15/85
3019619	C12N 15/63
3019619	C12N 15/11
3019619	A61K 48/00
3019619	C12N 15/90
3038656	A61K 47/61
3038656	A61P 35/00
3038656	A61P 35/02
3038656	A61K 31/145
3038656	A61K 31/18
3038656	A61K 31/415
3038656	A61K 31/445
3038656	A61K 31/454
3038656	A61K 31/573
3038656	A61K 31/635
3038656	A61K 31/7068
3038656	A61K 31/728
3043785	A61K 31/135
3043785	A61P 25/24
3043785	A61P 25/00
3043785	A61P 25/18
3043785	A61P 25/20
3043785	A61P 25/22
3043785	A61P 43/00
3046537	A61K 9/127
3046537	A61K 31/7028
3050878	C07D 471/04
3050878	C07D 401/12
3050878	C07D 401/14
3050878	C07D 519/00
3050878	C07K 5/062
3050878	A61K 31/555
3050878	A61K 51/04

(11)	(51)
3050878	A61P 35/00
3050878	A61P 9/00
3050878	C07D 213/73
3050878	C07D 213/75
3050878	A61K 51/0478
3050878	C07D 213/75
3050878	A61K 51/0482
3050878	A61P 35/00
3050878	C07K 5/0606
3050878	C07D 213/73
3050878	C07D 401/12
3050878	A61P 9/00
3050878	Y02P 20/55
3050878	A61K 51/0455
3050878	C07D 471/04
3050878	C07D 519/00
3050878	C07D 401/14
3052625	C12N 15/113
3052625	A61P 35/00
3052625	A61K 31/713
3077216	B42D 25/41
3077216	B42D 25/43
3077216	B42D 25/373
3077216	B42D 25/378
3077216	C09C 1/62
3077216	B42D 25/43
3077216	B42D 25/373
3077216	B42D2035/36
3077216	B42D 25/378
3077216	C09C 1/62
3077216	B42D 25/41
3077216	B42D2035/24
3081256	A61N 1/08
3081256	A61N 1/36
3081256	A61N 1/04
3081256	A61N 1/36021

(11)	(51)
3081256	A61N 1/36034
3081972	G02B 15/02
3081972	G02B 17/06
3081972	G02B 27/30
3081972	G02B 17/0615
3081972	G02B 15/02
3081972	G02B 17/0663
3081972	G02B 17/0694
3081972	G02B 27/30
3131667	B01F 7/00
3131667	B01F 3/00
3131667	B01F 7/02
3131667	B01F 7/04
3131667	A61K 9/14
3132247	G01N 1/30
3132247	G01N 33/557
3132247	C12N 5/0783
3150198	A61K 9/16
3150198	A61K 9/20
3150198	A61K 9/28
3150198	C07D 213/75
3150198	C07D 405/12
3150198	C07D 405/14
3150198	A61P 25/16
3150198	A61P 3/10
3150198	A61P 25/00
3150198	A61P 5/14
3150198	A61P 19/10
3150198	A61P 25/28
3150198	C07D 405/12
3150198	A61P 25/02
3150198	A61P 25/14
3150198	A61P 13/02
3150198	A61P 15/00
3150198	A61P 19/08
3150198	A61P 5/18

(11)	(51)
3150198	A61P 15/10
3150198	A61P 7/04
3150198	A61K 31/47
3150198	C07D 405/14
3150198	A61K 31/443
3150198	A61P 3/06
3150198	A61P 11/00
3150198	A61K 9/1623
3150198	A61P 9/00
3150198	A61P 25/08
3150198	A61P 11/02
3150198	A61P 1/16
3150198	A61P 43/00
3150198	A61P 7/12
3150198	A61P 35/00
3150198	A61P 37/02
3150198	A61K 9/2077
3150198	A61K 9/1652
3150198	A61P 27/02
3150198	A61K 9/2054
3150198	A61P 11/06
3150198	A61P 13/12
3150198	A61P 1/18
3150198	A61P 21/04
3150198	A61P 21/00
3150198	A61P 19/00
3150198	A61P 7/00
3150198	A61P 21/02
3150198	A61P 1/10
3150198	A61K 9/2866
3150198	C07D 451/02
3170476	A61F 2/30
3170476	A61M 5/142
3170476	A61F 2/32
3170476	A61F 2/34
3170476	A61F 2/36

(11)	(51)
3170476	A61F 2/38
3190115	C07D 501/46
3190115	A61K 9/19
3190115	A61K 31/546
3190115	A61K 47/02
3190115	A61P 31/04
3190115	C07D 227/06
3190115	A61K 31/185
3190115	C07D 501/16
3190115	C07D 513/04
3191461	C07D 263/57
3191461	A61K 31/423
3191461	A61P 25/00
3191461	A61P 25/02
3191461	A61P 17/00
3191461	A61P 43/00
3191461	C07D 263/57
3191461	A61K 31/423
3191461	A61P 9/00
3191461	A61P 25/28
3191461	A61P 25/00
3200748	A61K 9/00
3200748	A61K 9/06
3200748	A61K 9/14
3200748	A61K 9/16
3200748	A61K 9/70
3200748	A61P 31/00
3200748	A61P 31/02
3200748	A61P 41/00
3200748	A61K 45/06
3200748	A61K 31/65
3200748	A61P 31/04
3200748	A61P 31/00
3200748	A61P 31/04
3200748	A61K 9/0024
3200748	A61P 41/00

(11)	(51)
3200748	A61P 31/02
3200748	A61K 9/146
3200748	A61K 9/70
3200748	A61K 9/1682
3200748	A61K 9/148
3200748	A61K 9/1676
3200748	A61K 45/06
3200748	A61K 31/65
3233921	C07K 16/36
3233921	C12N 1/15
3233921	C12N 1/19
3233921	C12N 1/21
3233921	C12N 5/10
3233921	C12N 15/02
3233921	C12P 21/08
3233921	A61P 37/02
3233921	A61P 9/00
3233921	A61P 13/02
3233921	A61P 15/06
3233921	A61P 27/02
3233921	A61P 13/12
3233921	A61P 43/00
3233921	A61P 25/00
3233921	A61P 19/02
3233921	G01N 33/6863
3233921	A61P 29/00
3233921	A61P 7/00
3233921	A61P 9/10
3233921	A61P 17/00
3251678	A61K 31/69
3251678	C07F 5/02
3251678	A61P 31/04
3251678	A61P 31/04
3251678	A61P 31/00
3251678	C07F 5/025
3251678	A61P 43/00

(11)	(51)
3251678	A61P 31/06
3266935	E01C 23/09
3267886	A61B 5/11
3267886	A61B 5/00
3267886	A61B 5/024
3267886	G16H 50/70
3267886	A61B 5/7246
3267886	A61B 5/7282
3267886	A61B 5/30
3267886	A61B 5/1102
3267886	A61B 5/349
3267886	A61B 5/7257
3267886	A61B 5/6823
3267886	A61B2562/0219
3267886	A61B 5/0004
3267886	A61B 5/7203
3267886	A61B 5/7267
3267886	A61B 5/02405
3277789	C12C 5/02
3277789	C12H 1/16
3277789	C12G 3/07
3277789	B01F 7/00
3277789	C12H 1/16
3277789	B01F 7/00816
3277789	C12G 3/07
3277789	C12H 1/165
3277789	C12C 5/026
3277928	F01C 21/08
3277928	F04C 2/344
3288942	C07D 487/04
3288942	C07D 519/00
3288942	A61K 31/437
3288942	A61P 31/16
3288942	C07D 487/04
3288942	C07D 519/00
3288942	A61P 31/14

(11)	(51)
3303379	C07K 14/47
3303379	C07K 16/18
3303379	A61K 39/395
3303379	A61P 35/00
3303379	A61P 37/04
3303379	C07K 16/28
3303379	C07K 16/28
3303379	C07K 16/2803
3303379	C07K 16/2818
3303379	C07K2317/24
3303379	A61P 37/04
3303379	A61P 35/00
3303379	C07K2317/41
3303379	A61K2039/507
3303379	C07K2317/732
3303379	C07K2317/94
3303379	C07K2317/76
3303379	C07K 16/2827
3303379	A61K2039/505
3303379	C07K2317/92
3303379	Y02A 50/30
3317618	G01F 1/66
3317618	G01N 29/50
3317618	G01N 29/22
3317618	G01N 29/032
3317618	G01M 3/28
3317618	G01M 3/24
3317618	G01D 4/00
3320279	F25B 9/00
3320279	F25B 25/00
3320279	F25B 21/02
3325632	C12N 15/864
3325632	C12N2750/14141
3325632	C12N2830/42
3325632	C12N2830/008
3325632	C12N2830/48

(11)	(51)
3325632	C12N2750/14143
3325632	C12N2830/20
3325632	C12N2830/50
3325632	C12N 15/86
3334705	C07C 67/08
3334705	C11C 3/08
3334705	A61K 31/23
3334705	C07C 69/533
3334705	C07C 69/24
3334705	C11C 3/00
3334705	A61K 31/23
3334705	A61P 9/00
3334705	A61P 19/02
3334705	A61P 37/02
3334705	C07C 67/08
3334705	C11C 3/003
3334705	Y02P 20/582
3341368	C07D 471/04
3341368	A61K 31/519
3341368	A61K 31/53
3341368	A61P 35/00
3341368	C07D 471/04
3341368	A61K 31/5025
3341368	A61K 31/53
3341368	A61K 31/519
3341368	A61K 31/7076
3349590	A23C 19/076
3349590	A23C 21/06
3349590	A23C 21/10
3349590	A23C 9/152
3349590	A23C 9/154
3349590	A23C 9/1526
3349590	A23C 19/076
3349590	A23C 9/154
3349590	A23C 9/1522
3359671	C12N 9/12
3359671	C12N 15/52
3359671	C12N 15/62
3359671	C12N 15/90
3366283	A61K 9/20
3366283	C07D 207/16
3366283	A61P 3/00
3366283	A61P 3/04
3366283	A61P 3/10
3366283	A61P 19/02
3366283	A61P 19/10
3366283	A61P 37/08
3366283	A61P 43/00
3372281	A61P 31/18
3372281	A61K 31/4985
3372281	C07D 498/04
3386997	C07F 15/00
3386997	A61P 35/02
3386997	A61P 35/00
3400225	C07D 471/04
3400225	C07D 487/04
3400225	A61K 31/437
3400225	A61K 31/519
3400225	A61P 31/16
3400225	C07D 487/04
3400225	A61K 31/444
3400225	A61K 31/519
3400225	A61P 31/12
3400225	C07D 471/04
3400225	A61K 31/506
3402790	C07D 401/14
3402790	A61K 31/437
3402790	A61K 31/4427
3402790	C07D 231/12
3402790	C07D 231/18
3402790	C07D 231/54
3402790	C07D 401/12

(11)	(51)
3402790	C07D 413/12
3402790	C07D 471/04
3402790	C07D 471/12
3402790	C07D 513/04
3402790	C07D 213/64
3402790	C07D 239/06
3402790	C07D 471/12
3402790	C07D 231/18
3402790	C07D 401/12
3402790	C07D 231/12
3402790	C07D 401/14
3402790	A61P 15/10
3402790	C07D 413/12
3402790	C07D 231/54
3402790	C07D 513/04
3402790	C07D 471/04
3402790	C07D 213/64
3402790	A61P 9/10
3402792	C07D 413/14
3402792	C07D 403/04
3402792	C07D 403/14
3402792	C07D 407/14
3402792	C07D 417/14
3402792	C07D 487/04
3402792	C07D 487/10
3402792	C07D 497/10
3402792	A61K 31/436
3402792	A61K 31/4704
3402792	A61K 31/5377
3402792	A61K 31/5513
3402792	A61P 35/00
3423012	A61F 13/15
3423012	A61F 13/532
3423012	A61F 13/533
3423012	A61F 13/53
3423618	D02G 1/18

(11)	(51)
3423618	D01D 5/16
3423618	D02G 1/16
3423618	D02J 1/08
3423618	D02G 1/02
3423618	D02G 1/08
3423618	D01D 5/08
3423618	D01D 10/00
3423618	D01D 13/02
3426095	A47C 7/50
3428194	C07K 16/46
3433234	C07D 231/12
3433234	C07D 233/64
3433234	C07D 413/04
3433234	C07D 413/06
3433234	C07D 413/10
3433234	C07D 417/04
3433234	C07D 249/06
3433234	C07D 249/08
3433234	C07D 261/08
3433234	C07D 263/32
3433234	C07D 271/06
3433234	C07D 495/04
3433234	C07D 277/26
3433234	C07D 285/08
3433234	C07D 285/12
3433234	C07D 271/10
3433234	C07D 249/04
3433234	A61P 43/00
3433234	A61P 25/16
3433234	C07D 271/06
3433234	C07D 271/107
3433234	C07D 277/26
3433234	C07D 417/04
3433234	C07D 413/10
3433234	C07D 413/04
3433234	C07D 263/32

(11)	(51)
3433234	C07D 249/08
3433234	A61K 31/415
3433234	C07D 495/04
3433234	C07D 233/64
3433234	A61K 31/42
3433234	A61P 25/18
3433234	A61P 25/28
3433234	C07D 285/12
3433234	C07D 285/08
3433234	C07D 261/08
3433234	A61K 31/4245
3433234	A61K 31/426
3433234	C07D 249/06
3433234	C07D 231/12
3433234	A61K 31/421
3433234	A61K 31/433
3433234	A61K 31/4192
3433234	C07D 413/06
3440062	C07D 261/04
3440062	C07D 453/04
3440062	A61K 31/42
3440062	A61P 33/00
3440062	C07D 261/04
3440062	A61K 31/42
3440062	C07D 453/04
3440062	A61P 33/00
3440106	C07K 14/725
3440106	C07K 14/47
3440278	E04F 19/04
3440278	E04F 15/02
3442353	A23L 3/10
3442353	A23L 13/60
3442353	A23L 2/66
3442353	A23L 23/00
3444334	C12N 5/10
3444334	A61K 35/17
3444334	A61P 37/04
3444334	C12N 5/0783
3455258	C07K 16/28
3455258	A61N 5/00
3455258	A61N 5/10
3455258	A61K2039/545
3455258	A61P 35/04
3455258	C07K2317/76
3455258	A61K2039/505
3455258	A61N2005/1098
3455258	C07K 16/2818
3455258	C07K 16/2878
3455258	A61K2039/507
3455258	A61K 47/6849
3455258	C07K2317/21
3455258	A61K 39/39541
3455258	A61P 35/00
3456339	A61K 38/17
3456339	A61K 39/00
3456339	C07K 7/06
3456339	C12N 5/0783
3456339	C12N 9/6491
3456339	C12Y 304/24065
3456339	C07K 7/06
3456339	A61P 37/04
3456339	A61K 38/1709
3456339	C12N 5/0638
3456339	A61P 35/00
3456339	C07K 7/08
3456339	A61K 39/0011
3465207	G01N 33/564
3465207	G01N 33/68
3466598	B23K 26/06
3466598	B23K 26/067
3466598	B23K 26/352
3470690	F16B 12/10

(11)	(51)
3470690	A47B 47/00
3470690	A47B 61/00
3470690	A47B 47/04
3470690	F16B 12/26
3470690	F16B 12/46
3470690	A47B2230/0096
3470690	F16B 12/46
3470690	A47B2230/0081
3470690	A47B 47/042
3470690	F16B 12/26
3470690	Y10T 403/443
3470690	Y10T 403/1666
3470690	F16B2012/466
3470690	Y10T 403/447
3471415	H04N 19/13
3471415	H04N 19/513
3471415	H04N 19/50
3471415	H04N 19/61
3471415	H04N 19/91
3471415	H03M 7/00
3471415	H03M 5/00
3473562	B65G 1/04
3473562	B65G 1/06
3477783	H01R 13/11
3477783	H01R 43/16
3477783	H01R 101/00
3477783	H01R 43/16
3477783	H01R2101/00
3477783	H01R 13/111
3478803	C10L 5/44
3478803	C10L 9/08
3478803	D21C 1/02
3478803	Y02E 50/10
3478803	C10L2290/08
3478803	C10L2290/148
3478803	C10L2290/544
3478803	C10L 9/08
3478803	Y02E 50/30
3478803	C10L2290/146
3478803	C10L2230/22
3478803	D21C 1/02
3478803	C10L2230/14
3478803	C10L 5/442
3478803	C10L2290/28
3478803	C10L2290/30
3484502	A61K 35/16
3484502	A61P 35/00
3484502	A61P 25/28
3494651	H04B 7/14
3494651	H04W 4/10
3494651	H04M 1/253
3494651	H04W 88/04
3494651	H04B 1/3827
3494651	H04B 1/44
3494651	H04M 1/02
3494651	H04M 1/725
3504229	A61K 35/28
3504229	A61K 38/00
3504229	A61P 7/00
3504229	A61P 7/06
3504229	C12N 9/22
3504229	C12N 15/90
3504229	C07K2319/81
3504229	A61P 7/06
3504229	A61P 7/00
3504229	C12N 15/90
3504229	A61K 38/00
3504229	C07K2319/09
3504229	A61K 35/28
3504229	C12N 9/22
3504229	C12N 15/85
3511165	B41J 2/04

(11)	(51)
3515887	C07D 207/48
3515887	C07D 401/12
3515887	C07D 403/12
3515887	C07D 413/12
3515887	C07D 498/10
3515887	A61K 31/40
3515887	A61K 31/4439
3515887	A61K 31/41
3515887	A61K 31/506
3515887	A61P 9/00
3515887	A61P 1/16
3515887	A61P 11/00
3515887	A61P 11/14
3515887	A61P 13/10
3518911	A61K 31/137
3518911	A61K 31/337
3518911	A61K 31/506
3518911	A61K 31/519
3518911	A61K 45/06
3518911	A61P 35/00
3518911	A61P 35/04
3518911	C07C 217/84
3522138	G09F 3/00
3522138	F16L 11/12
3522138	G06K 19/077
3527563	C07D 403/12
3527563	C07D 405/12
3527563	C07D 413/04
3527563	C07D 241/44
3527563	C07D 417/12
3527563	C07D 491/052
3527563	A61K 31/517
3527563	A61P 35/00
3536324	A61K 31/53
3536324	A61P 21/00
3536324	A61P 25/30
3536324	A61P 25/24
3536324	A61P 25/04
3536324	A61P 43/00
3536324	A61P 25/22
3536324	A61P 25/28
3536324	A61P 3/04
3536324	A61P 25/20
3536324	C07D 253/08
3536324	A61P 25/00
3536324	A61P 25/18
3544745	B06B 1/06
3544745	G10K 11/02
3544745	G10K 11/02
3544745	B06B 1/0614
3544745	B06B 1/064
3562304	C01B 33/44
3562304	C09D 5/14
3562304	C11D 3/12
3562304	A01N 33/12
3562304	A01N 25/34
3562304	C09D 7/48
3562304	C09D 5/14
3562304	A01N 33/12
3562304	C09D 7/62
3570882	A61K 39/395
3570882	C07K 16/36
3570882	A61P 7/02
3570882	A61P 7/02
3570882	A61K 39/395
3570882	C07K 16/36
3575288	C07D 239/95
3575288	C07D 401/12
3575288	C07D 401/14
3575288	C07D 403/12
3575288	C07D 407/12
3575288	C07D 413/14

(11)	(51)
3575288	C07D 417/14
3575288	A61K 31/517
3575288	A61K 31/5377
3575288	A61K 31/549
3575288	C07D 239/94
3575288	C07D 405/12
3575288	C07D 471/04
3575288	C07D 513/04
3575288	A61P 1/10
3575288	A61P 3/10
3575288	A61P 9/06
3575288	A61P 11/06
3575288	A61P 37/06
3575288	A61P 35/02
3575288	A61P 35/02
3575288	A61P 3/10
3575288	A61P 37/06
3575288	A61P 11/06
3575288	A61P 9/00
3575288	C07D 417/12
3575288	A61P 9/06
3575288	A61P 29/00
3575288	A61P 43/00
3575288	C07D 401/14
3575288	A61P 1/10
3575288	C07D 405/12
3575288	C07D 239/95
3575288	C07D 471/04
3575288	C07D 403/12
3575288	A61K 31/549
3575288	C07D 401/12
3575288	A61K 31/517
3575288	C07D 413/14
3575288	C07D 407/12
3575288	A61K 31/5377
3575288	C07D 417/14

(11)	(51)
3575288	C07D 513/04
3575288	C07D 403/04
3575288	C07D 239/94
3585996	F02M 27/04
3585996	F02B 51/04
3585996	F23K 5/08
3585996	H01F 5/06
3585996	H01F 5/02
3585996	H01F 7/20
3591341	G01D 4/00
3591341	G01F 15/00
3591341	E03B 7/07
3591341	G05D 7/00
3591341	G08B 21/10
3591341	H02H 5/00
3591341	G01M 3/28
3591341	G01M 3/26
3591341	G05D 7/06
3591341	G01F 15/06
3592912	E04B 2/74
3592912	E04H 17/16
3592912	E04F 11/18
3622490	G07C 9/00
3626257	A61K 38/47
3626257	A61P 25/00
3626257	A61P 25/28
3626257	A61K 9/19
3626257	A61K 38/46
3626258	A61K 38/47
3626258	A61P 25/00
3626258	A61P 25/28
3626258	A61K 9/19
3626258	A61K 38/46
3638198	A61K 8/63
3638198	A61K 8/34
3638198	A61K 8/49

(11)	(51)
3638198	A61Q 7/00
3638198	A61K 31/4412
3638198	A61K 31/505
3645717	C12N 15/10
3645717	C40B 40/06
3648582	A01K 31/18
3648582	A01K 43/00
3649164	C08G 18/08
3649164	C08G 18/48
3649164	C08G 18/66
3649164	C08G 18/76
3649164	C08G 18/32
3649164	C08G 18/40
3649164	C08G 101/00
3650405	B67D 1/14
3650405	B67D 1/12
3650405	G05D 16/10
3660290	F01N 13/04
3660290	F01N 13/08
3660290	F01N 1/16
3660290	F01N 1/18
3660290	F16K 1/00
3660290	F16K 11/08
3661913	C07C 273/04
3661913	C07C 273/04
3666771	C07D 401/14
3666771	C07D 401/04
3666771	C07D 249/06
3666771	A61K 31/4192
3666771	A61K 31/4439
3666771	A61P 11/06
3666771	A61P 35/00
3666771	C07D 401/04
3666771	A61K 31/454
3666771	A61K 31/27
3666771	C07D 401/14

(11)	(51)
3666771	A61P 11/06
3666771	A61K 31/41
3666771	C07D 249/06
3666771	A61K 31/4192
3666771	A61P 35/00
3669335	G07C 9/10
3669335	G07C 9/00
3672571	A61K 9/00
3672571	A61K 9/19
3672571	A61K 47/20
3672571	A61K 47/40
3672571	A61P 35/00
3672571	A61P 35/02
3672571	A61K 31/5377
3672571	A61K 47/20
3672571	A61K 9/0019
3672571	A61K 47/40
3672571	A61K 47/26
3672571	A61K 9/19
3672571	A61P 35/02
3672571	A61P 35/00
3675894	A61K 38/24
3675894	A61P 15/08
3675894	A61K 38/24
3679315	F42B 12/06
3679315	F42B 12/20
3679315	F42B 12/74
3679315	F42B 12/78
3684855	C08K 3/34
3684855	C09D 133/02
3684855	C09D 133/26
3684855	C08F 220/06
3684855	C09D 7/66
3684855	C09D 7/40
3684855	C09D 133/02
3684855	C08K 9/08

(11)	(51)
3684855	C08K 9/12
3684855	C08K 7/24
3684855	C09D 133/26
3684855	C09D 5/082
3689899	C07K 14/705
3689899	C07K 16/30
3689899	C12N 15/85
3689899	C12N 5/00
3689899	C12N 5/071
3689899	C07K 16/28
3689899	A61K 39/00
3689899	A61K 48/00
3689899	C07K 14/725
3689899	C12N 5/0783
3689899	C12N 7/00
3689899	C12N 15/86
3689899	A61P 35/00
3689899	A61P 35/02
3689899	A61P 35/04
3689899	A61P 43/00
3689899	A61P 37/04
3689899	A61K 39/001112
3689899	C07K2317/622
3689899	C07K 16/2803
3689899	C07K2319/00
3689899	A61K 39/0011
3689899	A61K2039/505
3689899	A61K 39/001184
3689899	A61K 39/001124
3689899	A61K 39/001122
3689899	A61K 39/001193
3689899	A61K 39/001119
3689899	A61K 39/001186
3689899	A61K 39/001128
3689899	A61P 35/00
3689899	A61P 35/02

(11)	(51)
3689899	A61P 37/04
3689899	A61P 43/00
3689899	A61K 39/00117
3689899	A61K 39/001109
3689899	A61K 39/001168
3689899	A61K 39/001174
3689899	A61K 39/001189
3689899	A61K 39/001182
3689899	A61K 39/001113
3689899	A61K 39/001171
3689899	A61K 39/00115
3689899	A61K 39/001188
3689899	A61K 39/00118
3689899	A61K 39/001106
3689899	A61K 39/001195
3689899	A61K 39/001104
3689899	A61K 39/001138
3689899	A61K 39/001129
3689899	A61K 39/001166
3697789	C07D 487/04
3697789	A61P 25/28
3697789	A61P 35/00
3697789	A61K 31/4985
3697789	A61K 31/495
3697789	A61P 25/28
3697789	A61P 35/00
3697789	C07D 487/04
3701928	A61J 1/20
3701928	A61J 1/10
3701928	A61J 1/14
3701928	A61J 1/201
3701928	A61J 1/2089
3701928	A61J 1/1406
3701928	A61J 1/2096
3701928	A61M2039/1061
3701928	A61J 1/1481

(11)	(51)
3701928	A61J 1/10
3705683	E21B 7/04
3705683	E21B 7/02
3723807	A61K 31/506
3723807	A61K 31/497
3723807	A61K 31/437
3723807	A61K 31/444
3723807	A61K 45/06
3723807	A61P 25/18
3723807	A61P 25/28
3723807	A61P 25/22
3723807	A61P 25/24
3723807	A61P 25/00
3723807	A61K 31/497
3723807	A61P 25/00
3723807	A61P 25/28
3723807	A61K 31/437
3723807	A61K 45/06
3723807	A61K 31/506
3723807	A61K 31/444
3723807	A61P 25/24
3723807	A61P 25/22
3723807	A61P 25/18
3728215	C07D 401/04
3728215	A61K 31/465
3728215	A61P 25/34
3728215	C07D 401/04
3728215	A61P 25/34
3740256	A61L 29/08
3740256	A61L 29/16
3820446	A61K 9/00
3820446	A61K 9/10
3820446	A61K 31/519
3820446	A61K 47/06
3820446	A61P 11/08
3820446	A61K 9/10

(11)	(51)
3820446	A61K 9/008
3820446	A61K 47/06
3820446	A61P 11/08
3820446	A61K 31/519

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
2021 m. Nr. 23, 1 dalis „Išradimai“
Lietuvos Respublikos valstybinis patentų biuras,
Kalvarijų g. 3, LT-09310 Vilnius