ISSN 2029-2309
(online)

Lietuvos
Respublikos
valstybinis
patentų biuras

LIETUVOS RESPUBLIKOS VALSTYBINIO PATENTŲ BIURO OFICIALUS BIULETENIS

2021/11, 2021-06-10

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

IŠRADIMAI / INVENTIONS

Paraiškos / Applications – 2019 534 - 2020 543
Patentai / Patents – 6822 - 6825

11 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) 11
MK9A Baigę galioti patentai 15
Vardinė rodyklė 16
Sisteminė rodyklė 18
Numerinė išradimų rodyklė 19
Numerinė paraiškų rodyklė 20
EUROPOS PATENTAI 21
FG4D Paskelbti patentai 21
PC9D Patento perdavimas 217
PD9D, DC9D, TH9A Patento pakeitimai 219
MG9D Išplėtimo pripažinimas negaliojančiu 220
MF9D Išplėtimo pripažinimas negaliojančiu 290
MK9D Baigę galioti patentai 291
MM4D Panaikinti patentai 292
ND9D Papildomos apsaugos liudijimai 293
TK9D Atitaisymai 295
Sisteminė patentų rodyklė 298
Numerinė patentų rodyklė 303
Klasifikacijos skyriai 308

* 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	Vidaus rinkos harmonizavimo tarnyba (prekių ženklai ir dizainai)(OHIM)
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	Buvusioji Jugoslavijos Respublika 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	Bendrijos augalų veislių tarnyba (Europos Sąjunga)
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	Virdžinijos Salos (Britų)
VI	Virdžinijos 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)

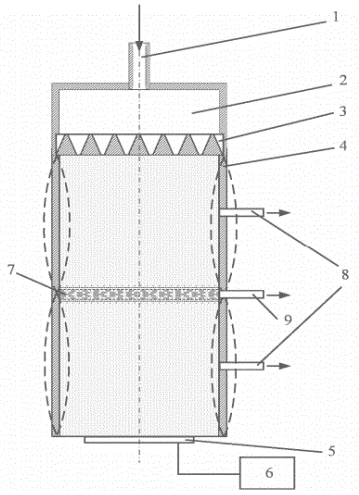
(97) Europos paraiškos paskelbimo duomenys (paraiškos paskelbimo data, patento paskelbimo data)

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): **B01D 21/00**
(21) **2019 534**
(13) A
(22) 2019-12-06
(71) Kauno technologijos universitetas, K. Donelaičio g. 73, LT-44249 Kaunas, LT
(72) Vytautas OSTAŠEVIČIUS, LT
Vytautas JŪRĖNAS, LT
Laura KIŽAUSKIENĖ, LT
Algimantas BUBULIS, LT
Rimvydas GAIDYS, LT
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Akustinis suspensijos separavimo įrenginys
(57) Pateikiamas naujas akustinis suspensijos separavimo įrenginys skystyje esančias kietas daleles sugrupuoja tam nustatytose vietose (7) ir jas pašalina panaudodamas akustinės energijos sistemą, kurios rezonatorius (4) sudarytas iš metalinio tuščiavidurio cilindro su dugne įmontuotu bimorfinio tipo pjezovykdikliu (5). Tokiu būdu kietos dalelės ne tik sugrupuojamos nustatytose vietose (7), bet ir atskiriamos iš suspensijos frakcijų (kietų dalelių ir skysčio) pašalinimo vamzdeliais (8), kurie įmontuojami metalinio tuščiavidurio cilindro šono zonose, kuriuose susiformuoja stovinčios akustinės bangos mazgai ir pūpsniai. Šis naujas akustinis separavimo įrenginys, žymiai supaprastina separavimo įrenginių konstrukcijas ir sumažina įrenginių panaudojamą galingumą.



1 pav.

Apibrėžties punktai: 4, brėžiniai: 1.

---

(51) Int. Cl. (2021.01): **B23Q 17/00**
G01N 3/00
G05B 19/00
(21) **2019 535**
(13) A
(22) 2019-12-06
(71) Kauno technologijos universitetas, K. Donelaičio g. 73, LT-44249 Kaunas, LT

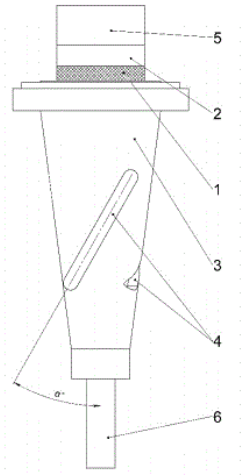
Sensitivity: Internal

(72) Vytautas OSTAŠEVIČIUS, LT
Vytautas JŪRĖNAS, LT
Paulius KARPAVIČIUS, LT
Algimantas BUBULIS, LT
Darius EIDUKYNAS, LT
Ramūnas ČESNAVIČIUS, LT
Mindaugas ČEPĖNAS, LT

(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Bevielis jutiklis besisukančių įrankių kokybei vertinti

(57) Pateikiamas naujas jutiklis skirtas besisukančių įrankių būklės stebėjimui, kuriame įrankio sukamieji virpesiai transformuojami į išilginės formos virpesius, kurie žadina ašine kryptimi pjezoelektrinį keitiklį. Pjezoelektrinio keitiklio (1) sugeneruota įtampa yra kaupiama kondensatoriuje (8), kurio užkrovimo laikas tiesiogiai priklauso nuo besisukančiame įrankyje (6) apdirbimo proceso metu sužadinamų sukamųjų virpesių amplitudės ir dažnio, siejamų su įrankio (6) kokybiniais pokyčiais. Kondensatoriaus (8) iškrovimo metu sugeneruotas signalas yra perduodamas į valdiklį (9), kuris per integruotą siųstuvą (10) yra perduodamas į išorinius įrenginius tolimesniam apdorojimui. Visas įrenginys yra integruotas į įrankio laikiklį todėl neturi įtakos metalo proceso įrangos dinamikai bei standumui ir yra apsaugotas nuo išorinių poveikių įtakos. Pjezoelektrinio keitiklio (1) sugeneruota įtampa yra panaudojama ir jutiklio elektronikos (5) maitinimui.



1 pav.

Apibrėžties punktai: 6, brėžiniai: 2.

---

(51) Int. Cl. (2021.01): **E04H 17/00**

(21) **2020 543**

(13) A

(22) 2020-08-28

(71) UAB „Statau Pats“, Baltų pr. 36, 47188 Kaunas, LT

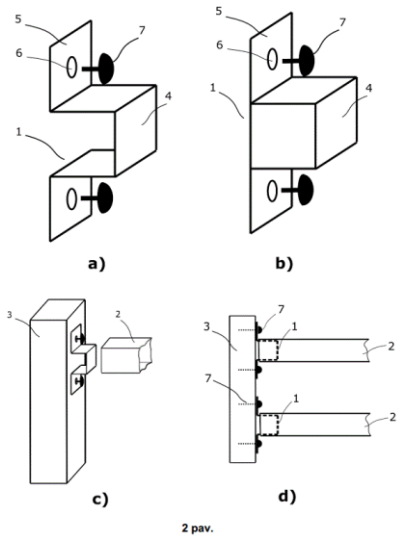
(72) Tadas JUKNA, LT

(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Tvoros konstrukcijos jungiantis elementas ir jungimo būdas

(57) Šis išradimas atskleidžia tvoros, kurioje naudojami vamzdiniai komponentai (stulpeliai, horizontalūs ir lygiagretūs skersiniai), jungimo būdą bei specialų jungiantį elementą (1), kuris yra paprastos konstrukcijos ir efektyviai pagaminamas, pavyzdžiui, išlankstomas iš lakštinio metalo juostos. Tvoros konstrukcijoje jungiami du vamzdžio, stulpelio ar skersinio formos komponentai (2, 3), kurių vienas (2) turi vamzdinį profilį, į kurį įstatomas jungiančio elemento (1) laikiklis (4), o jungiančio elemento (1) tvirtinimo auselės (5) prie antrojo tvoros komponento (3) tvirtinamos varžtais, sraigtais, kniedėmis (7) ar privirinant. Elemento (1) laikiklio ar laikančiosios kilpos (4) forma gali būti įvairi ir pritaikyta prie vamzdinio komponento (2) profilio skerspjūvio bei dydžio. Elemento (1) auselės (5) gali turėti kiaurymes (6), skirtas tvirtinti prie antro jungiamo tvoros komponento (3). Elementas (1) gali būti suformuotas iš lakštinių medžiagų arba išliejamas. Tinkamiausia medžiaga yra pakankamo storio lakštinis metalas, iš kurio išlankstomas reikiamos formos ir dydžio jungiantis elementas (1).

Sensitivity: Internal



2 pav.

Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 6.

Sensitivity: Internal

Patentai 6822-6825 paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 28 straipsnį

(51) Int. Cl. (2021.01): **C04B 28/00**
E01C 7/00

(11) **6823**

(13) B

(21) 2020 023

(22) 2020-06-29

(41) 2021-01-25

(72) Audrius VAITKUS, LT
Ovidijus ŠERNAS, LT
Judita GRAŽULYTĖ, LT

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

(54) Atviros tekstūros cementbetonio mišinys lengvojo transporto dominavimo eismo zonoms

(57) 1. Atviros tekstūros cementbetonio mišinys, į kurio sudėtį įeina užpildų mišinys iš frakcionuotos skaldos ir smėlio, cementas, vanduo ir plastiklis, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad užpildų mišinį sudaro 2-5 mm granito skaldos frakcija bei 0-2 mm smėlio frakcija, kai komponentų santykis masės % yra:
2-5 mm granito skaldos frakcija – 50,0-65,0,
0-2 mm smėlio frakcija – 10,0-25,0,
cementas – 15,0-20,0,
betono plastiklis – 0,04-0,20,
vanduo – 5,0-10,0.

2. Atviros tekstūros cementbetonio mišinys pagal 1 punktą b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėto užpildų mišinio granuliometrinė sudėtis masės % yra:
išbiros pro 8,0 mm sietą – 100,0,
išbiros pro 4,0 mm sietą – 55,0-70,0,
išbiros pro 2,0 mm sietą – 20,0-35,0,
išbiros pro 1,0 mm sietą – 15,0-30,0,
išbiros pro 0,5 mm sietą – 10,0-20,0,
išbiros pro 0,25 mm sietą – 3,0-10,0,
išbiros pro 0,125 mm sietą – 1,0-6,0.

3. Atviros tekstūros cementbetonio mišinys pagal 1 punktą b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į sudėtį įeina granito skalda, kurios dalelių dydis neviršija 8 mm.

---

(51) Int. Cl. (2021.01): **C05G 5/00**

(11) **6825**

(13) B

(21) 2019 522

(22) 2019-09-20

(41) 2021-03-25

(72) Vidmantas KUČINSKAS, LT

(73) Vidmantas KUČINSKAS, Kumelionių g. 38B, 68130 Kumelionių k., Marijampolė, LT

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

(54) Biriųjų sudėtinių trąšų gamybos būdas

(57) 1. Biriųjų sudėtinių trąšų gamybos būdas, kai birūs komponentai yra sumaišomi maišytuve, drėkinami vandeniu ir (arba) vandens garais, granuliuojami, džiovinami, frakcionuojami, smulkioji frakcija yra grąžinama į maišytuvą ir kondicionuojama, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad birūs trąšų komponentai nuo 1 iki 10 minučių

yra maišomi su drėgnais komponentais, gautais iš maišytuvo apatinėje dalyje įtaisyto vamzdinio reaktoriaus, kuriame šarminiai trąšų komponentai buvo neutralizuoti mineralinėmis rūgštimis, yra pakeliama mišinio temperatūra ne daugiau, kaip iki 140 ºC, granuliuojama apipurškiant rūgštintu vandeniu ir (arba) pašildant vandens garais, džiovinama, frakcionuojama, smulkioji granuliuoto produkto dalis yra grąžinama į maišytuvą.

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vamzdiniame reaktoriuje sumaišius šarminį komponentą su rūgštiniu vyksta egzoterminė cheminė sąveika.

3. Būdas pagal 1 ir 2 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šarminį komponentą sudaro amoniako vandeniniai tirpalai, kuriuose yra amonio nitrato, karbamido, amonio sulfato, kalcio nitrato, magnio nitrato arba jų mišinių, kalio šarmo ar kalio druskų arba jų mišinių, o rūgštinį – azoto, fosforo arba sieros rūgštys moliniu santykiu NH_3:H_3PO_4 = 1-3:1 arba NH_3:H_2SO_4 = 0,9-2:1, arba NH_3:HNO_3 = 0,9-1:1.

4. Būdas pagal 1, 2, 3 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad visų komponentų kiekiai ir santykiai yra parenkami taip, kad granuliuotame produkte azoto kiekis yra nuo 5 iki 25, o sieros kiekis yra iki 15 masės procentų.

5. Būdas pagal 1, 2, 3, 4 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į birius trąšų komponentus yra įmaišoma kalcio, magnio, boro mineralų ar jų mišinių.

---

(51) Int. Cl. (2021.01): **E04H 17/00**
(11) **6822**
(13) B
(21) 2020 531
(22) 2020-06-19
(41) 2021-04-12
(72) Artūras DONSKOJUS, LT
Danielius DONSKOJUS, LT
Marius DONSKOJUS, LT
(73) JAPE LT, UAB, Prūsų g. 1, 13264 Didžiasalio k., LT
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Segmentinės tvoros konstrukcija ir surinkimo būdas
(57) 1. Tvoros konstrukcijos sistema, apimanti:
- tvoros pamatą (2),
- tvoros stulpelius (3),
- tvoros segmentą (1), susidedantį iš prie stulpelių (3) pritvirtintų dviejų vertikalių bėgelių (6), į kuriuos iš viršaus įleidžiami vienas ar daugiau horizontalių skersinių (4) kartu su jungiančių elementų (5) poromis kiekvieno skersinio (4) galuose,
- viršutinius fiksatorius (8) ar viršutinę siją (14), užtvirtinančius ir/arba užrakinančius sustatytą horizontalių skersinių (4) steką,
b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
- horizontalusis skersinis (4) yra standi lamelė, suformuota iš lakštinės medžiagos ir turinti erdvinį profilį,
- jungiantis elementas (5) iš nugarinės pusės atitinka vertikalaus bėgelio (6) formą, o priekinėje pusėje turi išpjovas ir/arba griovelius (7), kurių forma atitinka horizontalaus skersinio (4) profilio formą, kad profilį įleisti į išpjovas/griovelius.

2. Sistema pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jungiančio elemento (5) išpjova/griovelis (7) yra tiek gilus, kad horizontaliam skersiniui (4) užtikrinamas pakankamas jo išilginio terminio poslinkio tarpas tarp jungiančių elementų (5) įleistų į vertikalius bėgelius (6).

3. Sistema pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jungiantis elementas (5) pagamintas iš polivinilo, polietileno, polipropileno plastikų ar jų kompozitų, arba iš kitų tinkamų medžiagų.

4. Sistema pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jungiantis elementas (5) gali turėti konfigūracijas, kuriose
- jungiantis elementas (5) laiko dalį vienos lamelės (4) ir dalį kitos;

- du jungiantys elementai (18) kartu laiko vieną lamelę (4);
- vienas jungiantis elementas laiko vieną lamelę (4).

5. Sistema pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad horizontalaus skersinio (4) erdviniai profiliai yra sustiprinti, panaudojant papildomus vidinius profilį stiprinančias pervaras ir elementus.

6. Sistema pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad horizontalaus skersinio (4) profilis pagamintas iš cinkuotos skardos ir padengtas poliesteriniais, medžio imitacijos ar kitais lauko sąlygoms skirtais dažais.

7. Sistema pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad horizontalaus skersinio (4) profilis pagamintas iš metalo lakštų, klijuotos drėgmei atsparios medienos, plastiko ar kitų lauko sąlygoms tinkamų medžiagų.

8. Sistema pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad vertikalusis bėgelis (6) yra sudarytas iš
- išorinio bėgelio (6.1), pritvirtinto prie tvoros stulpelio (3);
- vidinio bėgelio (6.2), kuris įdėtas į išorinį bėgelio (6.1) vidų, o į vidinio bėgelio (6.2) vidų įleidžiami horizontalūs skersiniai/lamelės (4) kartu su jungiančiais elementais (5);
- dviejų arba daugiau išlenktų spyruokliuojančių plieno plokštelių (6.3), kompensuojančių išilginius tvoros segmento (1) poslinkius, terminius lamelių (4) ilgio pokyčius, tvoros stulpelių (3) nuokrypius nuo vertikalios ašies.

9. Sistema pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad vertikalusis bėgelis (6) ir vertikalusis išorinis bėgelis (6.1) turi apatinę tvoros segmento (1) atramą (10), skirtą atremti ir laikyti horizontalius tvoros skersinius (4) kartu su juos jungiančiais elementais (5).

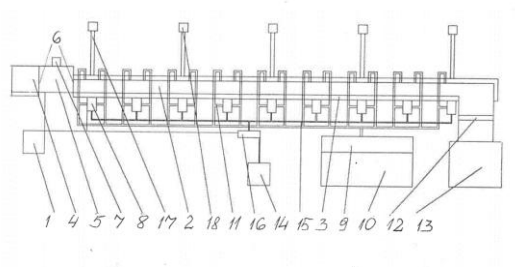
10. Sistema pagal 1-9 punktus, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad sumontuotų tvoros segmentų (1) vertikalieji bėgeliai (6) kartu su tvoros stulpeliais (3) iš šonų uždengiami apsauginiais uždengimais (17) kurie
- turi užlenktus kraštus, skirtus užsikabinti už vertikaliųjų bėgelių (6) kraštų;
- yra įrengiami nuleidžiant juos iš viršaus taip, kad uždengimo (17) užlenkti kraštai užsikabintų už vertikaliųjų bėgelių (6) kraštų;
- įrengti uždengimai (17) užtvirtinami/užrakinami viršutiniais fiksatoriais (8) ar viršutine sija (14), kartu su visa tvoros segmento (1) konstrukcija.

11. Tvoros segmento (1) turinčio konstrukciją pagal 1-10 punktus surinkimo būdas, kai įrengtas tvoros pamatas (2) ir bent du gretimi tvoros stulpeliai (3), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad apima šiuos žingsnius:
- dviejų vertikalių bėgių (6) pritvirtinimą prie tvoros stulpų (3) varžtais, sraigtais ar vinimis;
- horizontalaus skersinio (4) su dviem jungiančiais elementais (5) įleidimą į minėtus du vertikalius bėgelius (6), žingsnį kartojant su nustatytu horizontalių skersinių (4) kiekiu, arba kol tvoros segmentas (1) užsipildys;
- surinkto tvoros segmento (1) užtvirtinimas, ant vertikalių bėgelių (6) sumontavus dangtelius (8) arba segmento (1) viršaus pritvirtinus viršutinę siją arba stogelį (14).

---

(51) Int. Cl. (2021.01): **B29B 17/00**
F23G 7/00
(11) **6824**
(13) B
(21) 2020 009
(22) 2020-02-13
(41) 2021-04-26
(72) Edvinas PUŽAUSKAS, LT
(73) Edvinas PUŽAUSKAS, Praktikos takas 2, 53367 Karkiškių k., Ringaudų sen., Kauno r., LT
(74) Lyra TARNAUSKIENĖ, 26, Maironio g. 14 B-1, LT-44298 Kaunas, LT
(54) Neeksploatuojamų padangų perdirbimo į naftos produktus įranga
(57) 1. Neeksploatuojamų padangų perdirbimo į naftos produktus įranga, susidedanti iš kaitinimo ir terminio žaliavos apdorojimo kamerų, kaitinimo elementų, žaliavos padavimo ir perdirbtos žaliavos surinkimo zonų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad įrangą sudaro: technologinio proceso valdymui įrengtas valdymo pultas, technologinio proceso vyksmui pirolizės kamera, pagaminta iš metalinio kaitrai atsparaus vamzdžio, viename gale sujungta su neeksploatuojamų padangų padavimo skyriumi ir įvedimo į pirolizės kamerą skyriumi, kuris sujungtas su dujų nutraukimo ventiliatoriumi dujų sugrąžinimui į pirolizės kamerą iš

padavimo ir įvedimo skyrių; skyriai vienas nuo kito ir taip pat įvedimo skyrius nuo pirolizės kameros atskirti automatiškai atidaromomis pertvaromis; pirolizės kamera kitame gale per sklendę sujungta su perdirbtos žaliavos talpa; pirolizės kamera patalpinta į kaitinimo kamerą, kuri pagaminta iš metalinio kaitrai atsparaus vamzdžio, kurioje sumontuoti kaminai su automatiniais traukos reguliatoriais ir degikliai, į kuriuos skysto kuro padavimui iš kuro talpos per skysto kuro padavimo skirstytuvus įrengtos kuro padavimo linijos; susidariusių pirolizės kameroje dujų padavimui į degiklius ir taip pat dujų padavimui į dujų kondensatorių, kuris sujungtas su skystos žaliavos surinkimo talpa, įtaisyti dujų nutraukimo kanalai.



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

Patento numeris	Galiojimo baigties data
4997	2021-05-02

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
BUBULIS Algimantas, LT	I	B01D 21/00	2019 534	A
BUBULIS Algimantas, LT	I	B23Q 17/00 G01N 3/00 G05B 19/00	2019 535	A
DONSKOJUS Artūras, LT	I	E04H 17/00	6822	B
DONSKOJUS Danielius, LT	I	E04H 17/00	6822	B
DONSKOJUS Marius, LT	I	E04H 17/00	6822	B
EIDUKYNAS Darius, LT	I	B23Q 17/00 G01N 3/00 G05B 19/00	2019 535	A
GAIDYS Rimvydas, LT	I	B01D 21/00	2019 534	A
GRAŽULYTĖ Judita, LT	I	C04B 28/00 E01C 7/00	6823	B
JAPE LT, UAB, LT	S, P	E04H 17/00	6822	B
JUKNA Tadas, LT	I	E04H 17/00	2020 543	A
JŪRĖNAS Vytautas, LT	I	B01D 21/00	2019 534	A
JŪRĖNAS Vytautas, LT	I	B23Q 17/00 G01N 3/00 G05B 19/00	2019 535	A
KARPAVIČIUS Paulius, LT	I	B23Q 17/00 G01N 3/00 G05B 19/00	2019 535	A
KIŽAUSKIENĖ Laura, LT	I	B01D 21/00	2019 534	A
KUČINSKAS Vidmantas, LT	S, P, I	C05G 5/00	6825	B
Kauno technologijos universitetas, LT	P	B01D 21/00	2019 534	A
Kauno technologijos universitetas, LT	P	B23Q 17/00 G01N 3/00 G05B 19/00	2019 535	A
OSTAŠEVIČIUS Vytautas, LT	I	B01D 21/00	2019 534	A
OSTAŠEVIČIUS Vytautas, LT	I	B23Q 17/00	2019 535	A

(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
		G01N 3/00 G05B 19/00		
PUŽAUSKAS Edvinas, LT	S, P, I	F23G 7/00 B29B 17/00	6824	B
UAB „Statau Pats“, LT	P	E04H 17/00	2020 543	A
VAITKUS Audrius, LT	I	C04B 28/00 E01C 7/00	6823	B
Vilniaus Gedimino technikos universitetas, LT	S, P	C04B 28/00 E01C 7/00	6823	B
ČEPĖNAS Mindaugas, LT	I	B23Q 17/00 G01N 3/00 G05B 19/00	2019 535	A
ČESNAVIČIUS Ramūnas, LT	I	B23Q 17/00 G01N 3/00 G05B 19/00	2019 535	A
ŠERNAS Ovidijus, LT	I	C04B 28/00 E01C 7/00	6823	B

SISTEMINĖ IŠRADIMŲ RODYKLĖ

(51) Klasifikacijos indeksas	(21) Paraiškos numeris (11) Patento numeris	(13) Dokumento rūšies kodas
B01D 21/00	2019 534	A
B23Q 17/00	2019 535	A
B29B 17/00	6824	B
C04B 28/00	6823	B
C05G 5/00	6825	B
E01C 7/00	6823	B
E04H 17/00	2020 543	A
E04H 17/00	6822	B
F23G 7/00	6824	B
G01N 3/00	2019 535	A
G05B 19/00	2019 535	A

Sensitivity: Internal

NUMERINĖ IŠRADIMŲ RODYKLĖ

(21) Paraiškos numeris	(11) Patento numeris
2020 531	6822
2020 023	6823
2020 009	6824
2019 522	6825

NUMERINĖ IŠRADIMŲ PARAIŠKŲ RODYKLĖ

(21) Paraiškos numeris	(51) Klasifikacijos indeksas
2019 534	B01D 21/00
2019 535	B23Q 17/00
2019 535	G01N 3/00
2019 535	G05B 19/00
2020 543	E04H 17/00

Europos patentai, paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 79 straipsnį

(51) Int. Cl. ***A01K 67/027*** (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)

(11) **3597037**

(13) T

(96) 19190845.8

(96) 2013-03-07

(97) 2020-01-22

(97) 2021-04-28

(30) 201261658466 P, 2012-06-12, US
201261663131 P, 2012-06-22, US

(72) MACDONALD, Lynn, US
MCWHIRTHER, John, US
TU, Naxin, US
STEVENS, Sean, US
MURPHY, Andrew J, 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) Humanizuoti gyvūnai, išskyrus žmones, su apribotu imunoglobulino sunkiosios grandinės lokusu
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Žmogaus imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamosios srities sekos gavimo iš pelės būdas, kur žmogaus imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamosios srities seka yra gauta iš žmogaus V_H1-69 geno segmento arba žmogaus V_H1-2 geno segmento, kur būdas apima:

(a) pelės imunizavimą dominančiu antigenu, kur pelė savo genome apima:

(i) nepertvarkytą žmogaus genomo seką, apimančią vieną žmogaus V_H geno segmentą, vieną arba daugiau žmogaus D_H geno segmentų, ir vieną arba daugiau žmogaus J_H geno segmentų, kur vienas žmogaus V_H geno segmentas, vienas arba daugiau žmogaus D_H geno segmentų, ir vienas arba daugiau žmogaus J_H geno segmentų yra funkciškai surištas su pelės imunoglobulino sunkiosios grandinės pastoviosios srities genu, ir kur vienas žmogau V_H geno segmentas yra V_H1-2, V_H1-69 arba jų polimorfinis variantas; ir

(ii) seką, kuri koduoja pelės ADAM6a baltymą arba funkcinį jo fragmentą, ir seką, kuri koduoja pelės ADAM6b baltymą arba funkcinį jo fragmentą, kur pelės ADAM6a baltymas arba funkcinis jo fragmentas ir pelės ADAM6b baltymas arba funkcinis jo fragmentas yra funkcionalūs pelės patinėlyje, kur minėtos koduojančios sekos yra lokalizuotos padėtyje, skirtingoje nei ADAM6 lokusas laukinio tipo pelėje; ir

kur pelė negeba suformuoti imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamosios srities sekos, kuri nėra gauta iš žmogaus V_H1-69 geno segmento arba žmogaus V_H1-2 geno segmento;

(b) leidimą pelei sukurti imuninį atsaką dominančio antigeno atžvilgiu; ir

(c) žmogaus imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamosios srities sekos identifikavimą arba išskyrimą iš pelės, kur žmogaus imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamosios srities seka koduoja antikūno žmogaus imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamąjį domeną, kuris rišasi su dominančiu antigenu.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur pelė savo genome papildomai apima:

nepertvarkytą žmogaus genomo seką, apimančią vieną arba daugiau žmogaus V_L geno segmentų, ir vieną arba daugiau žmogaus J_L geno segmentų, funkciškai surištų su pelės imunoglobulino lengvosios grandinės pastoviosios srities genu.

3. Pilnai žmogaus antikūno, specifinio dominančio antigeno atžvilgiu generavimo būdas, apimantis pelės imunizavimą, kaip pareikšta 2 punkte, minėtu antigenu, išskyrimą bent vienos ląstelės iš pelės, produkuojančios atvirkštinį chimerinį pelės ir žmogaus antikūną, specifinį antigeno atžvilgiu, generavimą bent vienos ląstelės, produkuojančios pilnai žmogaus antikūną, gautą iš atvirkštinio chimerinio pelės ir žmogaus antikūno, specifinį antigeno atžvilgiu, kultivavimą bent vienos ląstelės, produkuojančios pilnai žmogaus antikūną, ir minėto pilnai žmogaus antikūno gavimą.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1-3 punktą, kur vienas žmogaus V_H geno segmentas yra V_H1-2 arba V_H1-69 polimorfinis variantas.

5. Būdas pagal bet kurį iš 1-4 punktą, kur seka, kuri koduoja pelės ADAM6a baltymą arba funkcinį jo fragmentą, ir seka, kuri koduoja pelės ADAM6b baltymą arba funkcinį jo fragmentą, yra:
(i) yra pelės genome pozicijoje, skirtingoje nei endogeninis pelės imunoglobulino sunkiosios grandinės lokusas; arba
(ii) sugretinta su arba gretima nepertvarkytai žmogaus genomo sekai.

6. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur nepertvarkyta žmogaus genomo seka, apimanti vieną žmogaus V_H geno segmentą, vieną arba daugiau žmogaus D_H geno segmentų, ir vieną arba daugiau žmogaus J_H geno segmentų, egzistuoja endogeninio pelės imunoglobulino sunkiosios grandinės lokuse.

7. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur:
nepertvarkyta žmogaus genomo seka, apimanti vieną žmogaus V_H geno segmentą, vieną arba daugiau žmogaus D_H geno segmentų, ir vieną arba daugiau žmogaus J_H geno segmentų, egzistuoja endogeninio pelės imunoglobulino sunkiosios grandinės lokuse ir
seka, kuri koduoja ADAM6a baltymą arba funkcinį jo fragmentą, ir seka, kuri koduoja pelės ADAM6b baltymą arba funkcinį jo fragmentą, yra pelės genomo padėtyje, skirtingoje nei endogeninio pelės imunoglobulino sunkiosios grandinės lokusas.

8. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur pelė turi deleciją visuose funkciniuose endogeniniuose V_H geno segmentuose.

9. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur pelės imunoglobulino sunkiosios grandinės pastoviosios srities genas yra endogeninio pelės imunoglobulino sunkiosios grandinės lokuse.

10. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur vienas žmogaus VH geno segmentas yra V_H1-69.

11. Būdas pagal bet kurį iš 1-9 punktą, kur vienas žmogaus VH geno segmentas yra V_H1-2.

12. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur:
(i) nepertvarkyta žmogaus genomo seka, apimanti vieną žmogaus V_H geno segmentą, vieną arba daugiau žmogaus D_H geno segmentų, ir vieną arba daugiau žmogaus J_H geno segmentų, apima žmogaus V_H1-69 geno segmentą, dvidešimt septynis žmogaus D_H geno segmentus ir šešis žmogaus J_H geno segmentus; arba
(ii) nepertvarkyta žmogaus genomo seka, apimanti vieną žmogaus V_H geno segmentą, vieną arba daugiau žmogaus D_H geno segmentų, ir vieną arba daugiau žmogaus J_H geno segmentų, apima žmogaus V_H1-2 geno segmentą, dvidešimt septynis žmogaus D_H geno segmentus ir šešis žmogaus J_H geno segmentus.

13. Būdas pagal 12 punktą, kur vienas arba daugiau žmogaus V_L geno segmentų ir vienas arba daugiau žmogaus J_L geno segmentų yra vienas arba daugiau žmogaus Vκ geno segmentų arba vienas arba daugiau žmogaus Jκ geno segmentų.

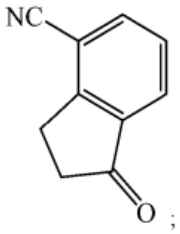
14. Būdas pagal 13 punktą, kur vienas arba daugiau Vκ žmogaus geno segmentų ir vienas arba daugiau žmogaus Jκ geno segmentų yra endogeninio pelės imunoglobulino lengvosios grandinės lokuse.

15. Būdas pagal 3 punktą arba pagal bet kurį iš 4-14, kaip priklausomus nuo 3 punkto, kur bent viena ląstelė, išskirta iš pelės, produkuojančios atvirkštinį chimerinį pelės-žmogaus antikūną, specifinį antigeno atžvilgiu, yra splenocitas arba ląstelė B.

---

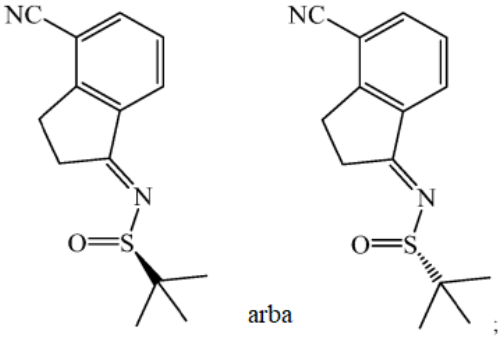
(51) Int. Cl. ***A01N 43/78*** (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
(11) **3406142**
(13) T
(96) 18160667.4
(96) 2010-11-15
(97) 2018-11-28

(97) 2020-12-23
(30) 262474 P, 2009-11-18, US
261301 P, 2009-11-13, US
(72) Martinborough, Esther, US
Boehm, Marcus F., US
Yeager, Adam Richard, US
Tamiya, Junko, US
Huang, Liming, US
Brahmachary, Enugurthi, US
Moorjani, Manisha, US
Timony, Gregg Alan, US
Brooks, Jennifer L., US
Peach, Robert, US
Scott, Fiona Lorraine, US
Hanson, Michael Allen, US
(73) RECEPTOS LLC, New York, NY 10016, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Selektyvūs sfingozino 1 fosfato receptoriaus moduliatoriai ir chiralinės sintezės būdai
Apibrėžties punktai: 24, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginio, apimančio indano fragmentą, turintį chiralinę anglį penkianariame indano fragmento žiede, sintezės būdas, kur junginys yra enantiomeriškai praturtintas chiralinės anglies atžvilgiu, kur būdas apima pakopas:
(i) paruošimą indano fragmento, kur indano fragmento penkianario žiedo žiedo anglis, prie kurios pageidaujamas chiralinis pakeitimas, yra okso pakeista, kur junginys turi tokią struktūrą:



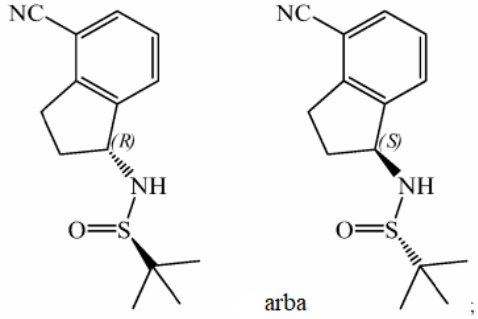
;

(ii) (i) pakopos junginio reagavimą su chiraliniu reagentu, kur chiralinis agentas yra t-Bu-S(=O)NH_2, tokiu būdu susidarant vienos iš šių struktūrų junginiui:



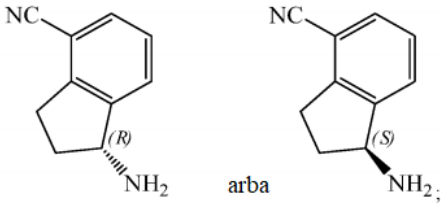
;

(iii) suformavimą chiralinio centro prie indano fragmento anglies, prieš tai sujungtos su okso grupe, reaguojant (ii) pakopos junginiui su reduktoriumi, tokiu būdu susidarant vienos iš šių struktūrų junginiui:

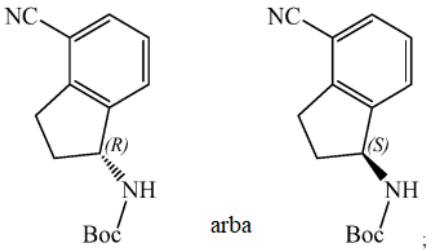


;

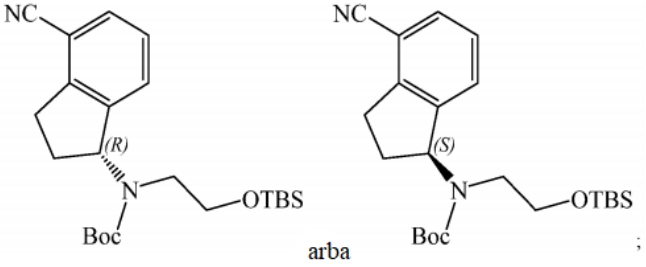
(iv) (iii) pakopos junginio konvertavimą į chiralinį aminą, tokiu būdu susidarant vienos iš šių struktūrų junginiui:



(v) (iv) pakopos junginio konvertavimą į apsaugotą chiralinį aminą, tokiu būdu susidarant vienos iš šių struktūrų junginiui:

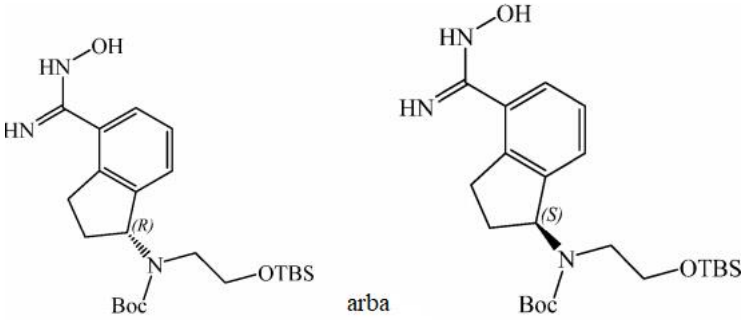


(vi) (v) pakopos junginio reagavimą su R''-halidu, kur R'' yra -CH_2CH_2OTBS, tokiu būdu susidarant vienos iš šių struktūrų junginiui:



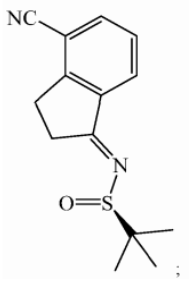
ir

(vii) (vi) pakopos junginio poveikį hidroksilaminu arba hidroksilamino hidrochloridu, kad indano fragmento 4-oje padėtyje ciano pakaitas būtų pakeistas hidroksiamidinu, tokiu būdu susidarant vienos iš šių struktūrų junginiui:

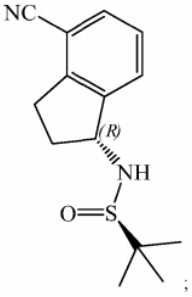


2. Būdas pagal 1 punktą, kur:

(ii) pakopoje susidaręs junginys yra:

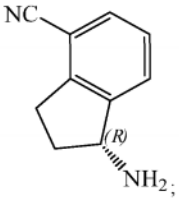


(iii) pakopoje susidaręs junginys yra:



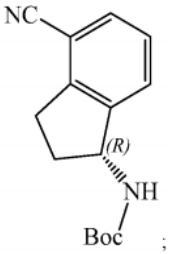
;

(iv) pakopoje susidaręs junginys yra:



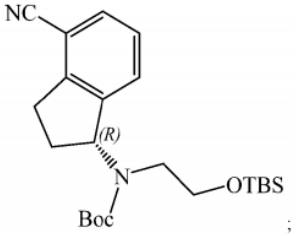
;

(v) pakopoje susidaręs junginys yra:



;

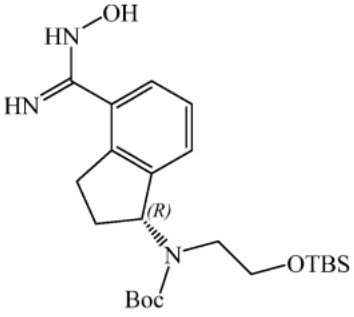
(vi) pakopoje susidaręs junginys yra:



;

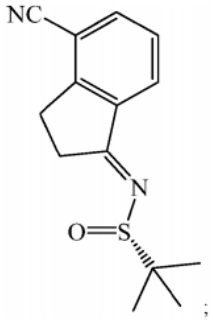
ir

(vii) pakopoje susidaręs junginys yra:

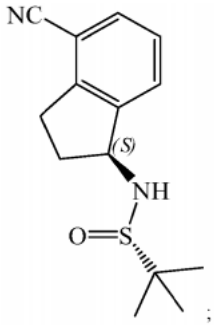


3. Būdas pagal 1 punktą, kur

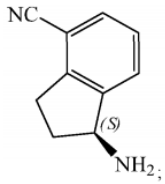
(ii) pakopoje susidaręs junginys yra:



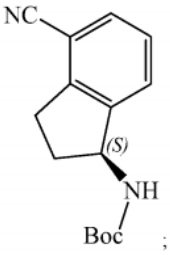
(iii) pakopoje susidaręs junginys yra:



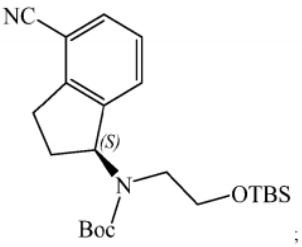
(iv) pakopoje susidaręs junginys yra:



(v) pakopoje susidaręs junginys yra:

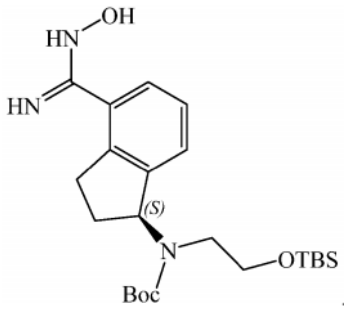


(vi) pakopoje susidaręs junginys yra:



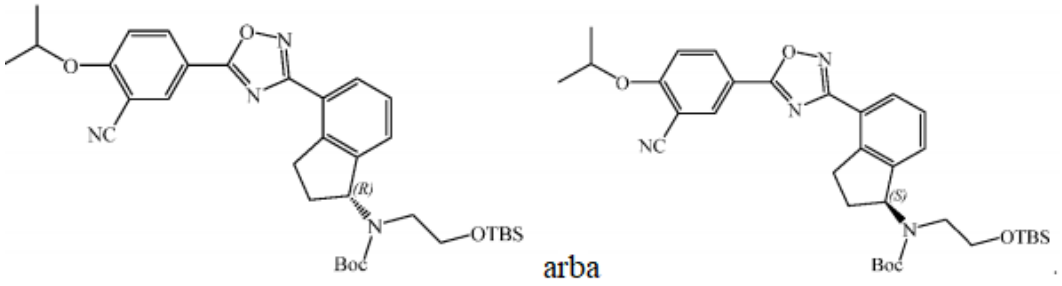
ir

(vii) pakopoje susidaręs junginys yra:



4. Būdas pagal 1 punktą, kur (vii) pakopa atliekama dalyvaujant bazei.

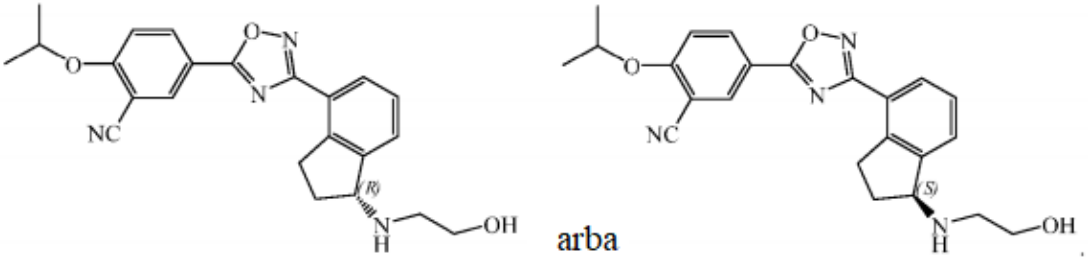
5. Būdas pagal 1 punktą, kur būdas dar apima pakopą:
(viii) (vii) pakopos junginio sąveiką su pakeista benzenkarboksirūgštimi ir sujungiančiu reagentu, kad susidarytų vienos iš šių struktūrų junginys:



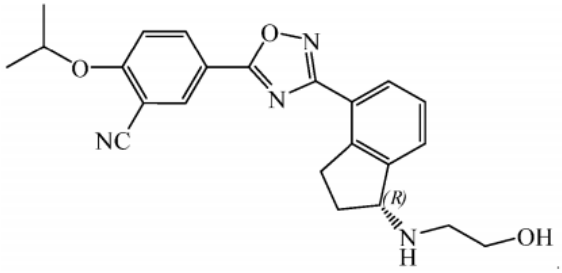
6. Būdas pagal 5 punktą, kur sujungiantis reagentas yra mišinys, apimantis hidroksibenzotriazolą (HOBt) ir 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-karbodiimidą (EDC).

7. Būdas pagal 1 punktą, kur (vii) pakopos junginys yra enantiomeriškai praturtintas mažiausiai 90 %, mažiausiai 95 %, mažiausiai 98 % arba mažiausiai 99 %.

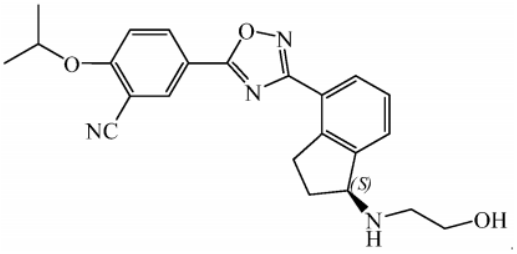
8. Būdas pagal 5 punktą, kur būdas dar apima pakopą:
(ix) (viii) pakopos junginio apsaugos pašalinimą, kad susidarytų vienos iš šių struktūrų junginys:



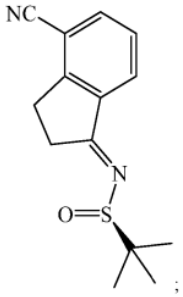
9. Būdas pagal 8 punktą, kur (ix) pakopos junginys yra:



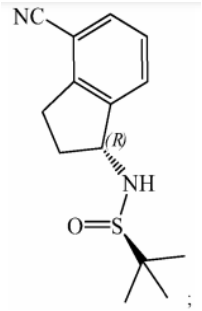
10. Būdas pagal 8 punktą, kur (ix) pakopos junginys yra:



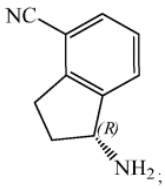
11. Būdas pagal 1 punktą, kur:
junginys, susidaręs (ii) pakopoje yra:



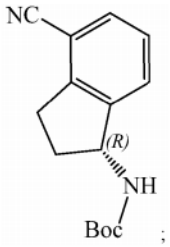
junginys, susidaręs (iii) pakopoje yra:



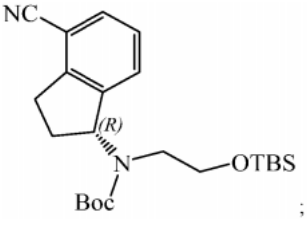
junginys, susidaręs (iv) pakopoje yra:



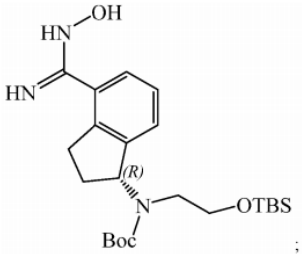
junginys, susidaręs (v) pakopoje, yra:



junginys, susidaręs (vi) pakopoje, yra:

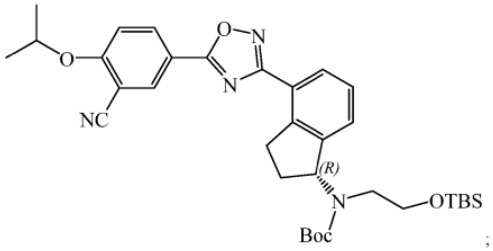


kur R''-halidas yra (2-brometoksi)(tert-butil)dimetilsilanas; junginys, susidaręs (vii) pakopoje, yra:



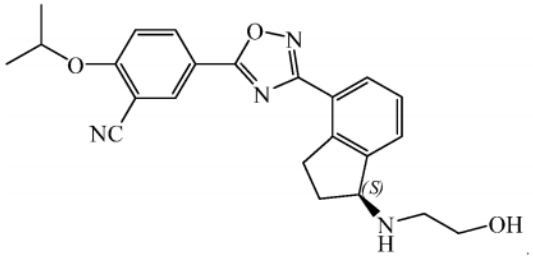
kur būdas dar apima pakopas:

(viii) (vii) pakopos junginio sąveiką su pakeista benzenkarboksirūgštimi ir sujungiančiu reagentu, kad susidarytų šios struktūros junginys:



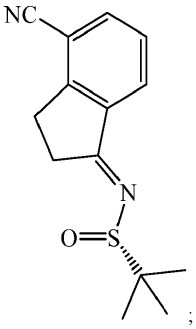
ir

(ix) (viii) pakopos junginio apsaugos pašalinimą, kad susidarytų šios struktūros junginys:

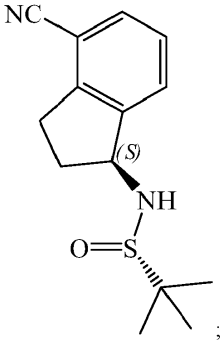


12. Būdas pagal 1 punktą, kur:

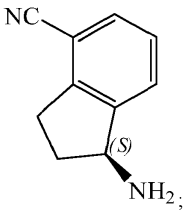
junginys, susidaręs (ii) pakopoje yra:



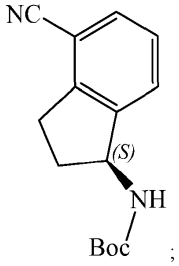
junginys, susidaręs (iii) pakopoje yra:



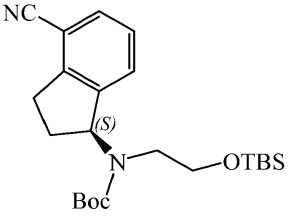
junginys, susidaręs (iv) pakopoje yra:



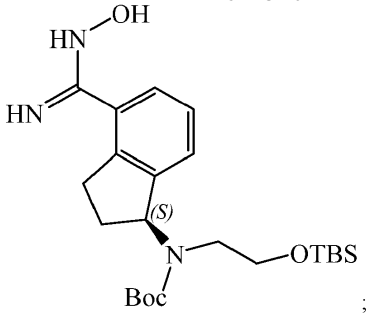
junginys, susidaręs (v) pakopoje yra:



junginys, susidaręs (vi) pakopoje yra:

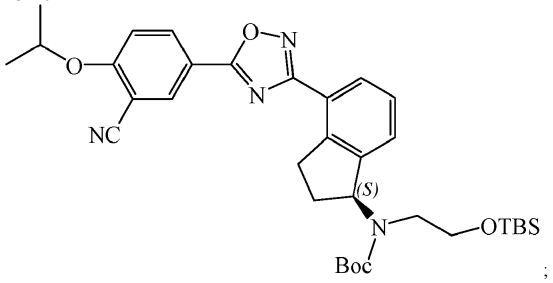


kur R''-halidas yra (2-brometoksi)(teet-butil)dimetilsilanas; junginys, susidaręs (vii) pakopoje, yra:



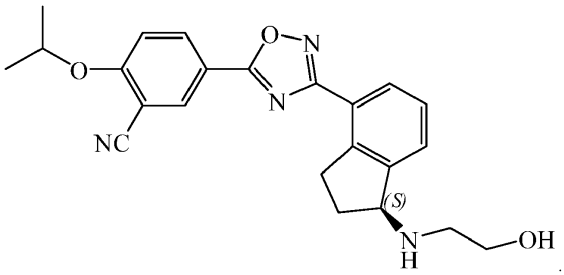
kur būdas dar apima pakopas:

(viii) (vii) pakopos junginio sąveiką su pakeista benzenkarboksirūgštimi ir sujungiančiu reagentu, kad susidarytų šios struktūros junginys:



ir

(ix) (viii) pakopos junginio apsaugos pašalinimą, kad susidarytų šios struktūros junginys:



13. Būdas pagal bet kurį iš 11 ir 12 punktų, kur (ii) pakopa yra atliekama dalyvaujant $Ti(OEt)_4$.

14. Būdas pagal bet kurį iš 11 ir 12 punktų, kur (iii) pakopos redukuojantis agentas yra natrio borhidridas.

15. Būdas pagal bet kurį iš 11 ir 12 punktų, kur (iv) pakopa atliekama esant druskos rūgščiai.

16. Būdas pagal bet kurį iš 11 ir 12 punktų, kur (v) pakopa atliekama pridedant di-tret-butilo dikarbonato (Boc_2O).

17. Būdas pagal bet kurį iš 11 ir 12 punktų, kur (vi) pakopa atliekama dalyvaujant natrio hidridui.

18. Būdas pagal bet kurį iš 11 ir 12 punktų, kur (vii) pakopa atliekama dalyvaujant hidroksilamino hidrochloridui ir trietilaminui.

19. Būdas pagal bet kurį iš 11 ir 12 punktų, kur (viii) pakopos sujungiantis reagentas yra mišinys, apimantis hidroksibenzotriazolą (HOBt) ir l-etil-3 (3-dimetilaminopropil)-karbodiimidą (EDC).

20. Būdas pagal 19 punktą, kur šiluma yra naudojama po sujungiančio agento pridėjimo.

21. Būdas pagal bet kurį iš 11 ir 12 punktų, kur (ix) pakopa atliekama dalyvaujant druskos rūgščiai.

22. Būdas pagal bet kurį iš 11-21 punktų, kur (viii) pakopos junginys yra enantiomeriškai praturtintas mažiausiai 90 %, mažiausiai 95 %, mažiausiai 98 %, arba mažiausiai 99 %.

23. Būdas pagal 1 punktą, kur R''-halidas yra (2-brometoksi)-tret-butildimetilsilanas.

24. Būdas pagal bet kurį iš 1, 11 arba 12 punktų, kur (vii) pakopoje (vi) pakopos junginys yra apdorojamas hidroksilamino hidrochloridu.

---

(51) Int. Cl. ***A61B 5/145*** (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)
A61B 5/1486 (2006.01)
(11) **3494882**
(13) T
(96) 18198466.7
(96) 2006-10-31
(97) 2019-06-12
(97) 2021-03-24
(30) 265787, 2005-11-01, US
(72) PEYSER, Thomas, US
HELLER, Adam, US
(73) Abbott Diabetes Care, Inc., Alameda, CA 94502, US
(74) Vitalija BANAITIENĖ, 55, UAB TARPINĖ, A.P.Kavoliuko g. 24-152, LT-04328 Vilnius, LT
(54) Analitinis stebėsenos įtaisas
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 35.

(57) 1. Sistema (40), apimanti: bent iš dalies implantuotą gliukozės jutiklį (42), kuris nepertraukiamai stebi gliukozės koncentraciją ir generuoja signalus, susijusius su gliukozės koncentracija;
virš jutiklio (42) esantį biologiškai suderinamą sluoksnį (74, 75), skirtą vienos ar daugiau biomolekulių, turinčių vieną ar daugiau iš anksto nustatytų dydžių, įsiskverbimui užkirsti, kur minėto biologiškai suderinamo sluoksnio (74, 75) porų dydis yra mažesnis negu vienas ar daugiau iš anksto nustatytų dydžių;
procesorių (96, 97, 109), kuris apdoroja sugeneruotus signalus gliukozės koncentracijai nustatyti; ir
vartotojo sąsajos įtaisą (46, 48, 94), kuris pateikia informaciją, susijusią su nepertraukiamu gliukozės koncentracijos stebėjimu;
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sistema yra sukonfigūruota taip, kad pradinis kalibravimas būtų atidėtas iki po iš anksto nustatyto jutiklio stabilizavimo laikotarpio, kad bent iš dalies implantuoto gliukozės jutiklio (42) sugeneruoti signalai turėtų tokį tikslumo lygį, kuris didėtų per jutiklio dėvėjimo laikotarpį, išmatuotą po iš anksto nustatyto jutiklio stabilizavimo laikotarpio.

2. Sistema pagal 1 punktą, kur vienas ar daugiau pamatinių matavimų, susijusių su vidutinės absoliutaus santykinio skirtumo vertės apskaičiavimu, yra gliukozės kiekio kraujyje matavimai.

3. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur tikslumo lygis yra vidutinė absoliutaus santykinio skirtumo vertė.

4. Sistema pagal 3 punktą, kur vidutinė absoliutaus santykinio skirtumo vertė mažėja per jutiklio dėvėjimo laikotarpį.

5. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur sugeneruotų signalų, susijusių su gliukozės koncentracija, skaičius didėja per jutiklio dėvėjimo laikotarpį.

6. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur sugeneruoti signalai, susiję su gliukozės koncentracija, turi tikslumo lygį, atitinkantį pirmąją vidutinę absoliutaus santykinio skirtumo vertę per pirmąjį jutiklio dėvėjimo laikotarpį, ir tikslumo lygį, atitinkantį antrąją vidutinę absoliutaus santykinio skirtumo vertę, esant gliukozės koncentracijai per antrąjį laikotarpį.

7. Sistema pagal 6 punktą, kur jutiklio dėvėjimo laikotarpio metu pirmasis laikotarpis yra prieš antrąjį laikotarpį.

8. Sistema pagal bet kurį 6 arba 7 punktą, kur pirmoji vidutinė absoliutaus santykinio skirtumo vertė yra didesnė, negu antroji vidutinė absoliutaus santykinio skirtumo vertė.

9. Sistema pagal bet kurį 6-8 punktą, kur vienas ar daugiau pamatinių matavimų, susiję su pirmosios vidutinės absoliutaus santykinio skirtumo vertės skaičiavimu ir antrosios vidutinės absoliutaus santykinio skirtumo vertės skaičiavimu, yra gliukozės kiekio kraujyje matavimai.

10. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur biologiškai suderinamas sluoksnis (74, 75) yra sukonfigūruotas taip, kad neleistų bent vienam iš baltymų ar kraujo krešulių prilipti prie gliukozės jutiklio (42).

11. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur biologiškai suderinamas sluoksnis (74, 75) yra sukonfigūruotas taip, kad neleistų vienai ar daugiau biomolekulių prilipti prie gliukozės jutiklio (42) bent elektrodo (58, 60, 62) ar jutiklinio sluoksnio (64).

12. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur bent iš dalies implantuotas gliukozės jutiklis (42) nepertraukiamai stebi gliukozės koncentraciją automatiškai.

13. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, papildomai apimanti siųstuvą, skirtą bent iš dalies implantuoto gliukozės jutiklio (42) sugeneruotiems signalams perduoti į priėmimo įtaisą (44).

14. Sistema pagal 13 punktą, kur siųstuvas yra sukonfigūruotas induktyviai perduodamai galiai priimti.

---

(51) Int. Cl. ***A61F 5/01*** (2006.01)
(11) **3463214**
(13) T
(96) 17728923.8
(96) 2017-06-06

(97) 2019-04-10
(97) 2021-04-28
(86) PCT/GB2017/051628
(86) 2017-06-06
(87) WO 2017/212242
(87) 2017-12-14
(30) 201609908, 2016-06-07, GB
(72) COONEY, Tim, GB
(73) Thuasne UK Limited, North Farm Road Tunbridge Wells Kent TN2 3XF, GB
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Ortezas
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 11.

(57) 1. Ortezas, apimantis pirmąją dalį, kuri apima polimerą, sutvirtintą daugeliu pirmųjų pluoštų, ir priderinamą antrąją dalį, kuri yra išdėstyta aplink ortezo bent periferinio krašto dalį ir apima polimerą, sutvirtintą daugybe antrųjų pluoštų, kur pirmoji dalis turi didesnį atsparumą tempimui ir yra sunkesnė už antrąją dalį,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad antroji dalis apima pigmentą ir (arba) dažus, kurie veikia antrosios dalies spalvą, kur pigmentas ir (arba) dažai yra pasirinkti užtikrinant, kad antroji dalis būtų vizualiai atskiriama nuo pirmosios.

2. Ortezas pagal 1 punktą, kur:
- pirmieji pluoštai apima anglies pluoštus, geriau, kai vieninteliai pluoštai pirmojoje dalyje yra anglies pluoštai;
- antrieji pluoštai apima stiklo pluoštus, pasirinktinai kur vieninteliai pluoštai antroje dalyje yra stiklo pluoštai; ir (arba)
- ortezas apima trečią dalį, išdėstytą tarp pirmosios ir antrosios dalių, ir apimančią polimerą, sutvirtintą daugeliu pirmojo ir antrojo pluoštų.

3. Ortezas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur polimeras apima termoplastinę medžiagą arba termoreaktyvią medžiagą, pasirinktinai kur termoplastinė medžiaga arba termoreaktyvi medžiaga yra parinkta iš grupės, susidedančios iš:
polietileno; polipropileno; modifikuoto polietileno tereftalato; poliamido; polietileno tereftalato; polieterio imido; polieterio sulfono; polieterio ketono; epoksidinės termoreaktyvios dervos; fenolio termoreaktyvios dervos; poliesterio termoreaktyvios dervos; termoreaktyvios poliuretano dervos; ir silicio termoreaktyvios dervos.

4. Ortezas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur pirmoji dalis yra iš esmės matinė ir (arba) antroji dalis yra iš esmės permatoma arba skaidri.

5. Ortezas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur pigmentas yra poliesteris ir (arba) epoksidinis pigmentas, patalpintas į polimerą.

6. Ortezas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur pigmento ir (arba) dažų kiekis polimere antroje dalyje gali būti tarp 0,01 masės % ir 20 masės %, tarp 0,05 masės % ir 10 masės %, tarp 0,1 masės ir 5 masės %, tarp 0,02 masės % ir 4 masės %, tarp 0,03 masės % ir 3 masės %, tarp 0,04 masės % ir 2 masės % arba tarp 0,5 masės % ir 1,5 masės %.

7. Ortezas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur ortezas apima viršutinės galūnės ortezą, apatinės galūnės ortezą arba stuburo ortezą.

8. Ortezas pagal 7 punktą, kur ortezas apima apatinių galūnių ortezą, o apatinių galūnių ortezas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš pėdos ortezo, kulkšnies-pėdos ortezo (AFO), kelio-kulkšnies-pėdos ortezo (KAFO), kelio ortezo ir klubo-kelio-kulkšnies-pėdos ortezo (HKAFO), geriau, kai ortezas apima kulkšnies-pėdos ortezą (AFO).

9. Ortezas pagal 8 punktą, kur ortezas apima pėdos plokštę, sukonfigūruotą taip, kad tęstųsi po subjekto pėdos padu, o pėdos plokštė apima priekinę dalį, kuri tęsiasi po subjekto kojų pirštais, galinę dalį, kuri tęsiasi po subjekto kulnu ir du šonus, kurie driekiasi tarp priekinės ir galinės dalių, geriau, kai sritis, bent jau gretima ir (arba) link pėdos plokštės priekinės dalies apima antrąją dalį, taip nustatant pratęsimą pagal pėdos plokštės ilgį, dar geriau, kur pratęsimas pagal pėdos plokštės ilgį padidina pėdos plokštės ilgį mažiausiai 0,5 cm, 1,0 cm, 1,5 cm, 2,0 cm arba 2,5 cm ilgiausioje vietoje.

10. Ortezas pagal 9 punktą, kur plotas, esantis bent jau greta ir (arba) link vienos arba abiejų padų plokštės pusių srities, apima antrąją dalį, tokiu būdu nustatant pločio pratęsimą bent vienoje pado plokštės pusėje, geriau, kai:
- plotas, esantis bent jau greta ir (arba) link vienos ar abiejų pėdos plokštės pusių srities, taip pat yra bent jau greta ir (arba) link pėdos plokštės priekio;
- išplėtus pėdos plokštės plotį, pėdos plokštės plotis padidėja mažiausiai 0,25 cm, 0,5 cm, 1,0 cm arba 1,5 cm jos plačiausioje vietoje; ir (arba)
- antroji dalis nustato pratęsimą abiejose pėdos plokštės pusėse, o pėdos plokštės pločio prailginimas padidina pėdos plokštės plotį bent 0,125 cm, 0,25 cm, 0,5 cm arba 0,75 cm kiekvienoje pusėje jos plačiausioje vietoje.

11. Ortezas pagal 9 arba 10 punktą, kur sritis bent jau greta ir (arba) link pėdos plokštės galinės dalies apima pirmąją dalį, geriausia, kur daugybė pirmųjų pluoštų apima vienakrypčius pluoštus, o vienakrypčiai pluoštai yra išdėstyti pėdos plokštėje ir iš esmės išlygiuoti lygiagrečiai ilgajai subjekto pėdos ašiai.

12. Ortezo gamybos būdas, apimantis:
- įrankio, atitinkančio subjekto kūno dalį, pateikimą;
- pirmosios kietinamosios medžiagos, apimančios daugybę pirmųjų pluoštų, išdėstymą ant pirmosios įrankio dalies;
- antros kietinamosios medžiagos, apimančios daugybę antrųjų pluoštų ir dažų ir (arba) pigmento, išdėstymą ant antrosios įrankio dalies; ir
- pirmosios ir antrosios kietinamosios medžiagų sukietinimą taip, kad jos suformuotų ortezą, apimantį pirmąją dalį, apimančią polimerą, sutvirtintą daugeliu pirmųjų pluoštų, ir apipjaustomą antrąją dalį, apimančią polimerą, sutvirtintą daugeliu antrųjų pluoštų;
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmoji dalis turi didesnį atsparumą tempimui ir yra kietesnė už antrąją dalį, o pigmentas ir (arba) dažai turi įtakos antrosios dalies spalvai, kur pigmentas ir (arba) dažai yra parinkti taip, kad būtų užtikrinta, jog antroji dalis būtų vizualiai skirtinga nuo pirmosios dalies.

13. Būdas pagal 12 punktą, kur pirmosios kietinamosios medžiagos, apimančios daugybę pirmųjų pluoštų, išdėstymas ant pirmosios įrankio dalies apima:
- kompozicinio lakšto, kuriame yra daugelio pirmųjų pluoštų, įmirkytų polimerine derva, austinė vidinė šerdis, išdėstymą ant pirmosios įrankio dalies;
- bent vieno kompozicinio lakšto, kuriame yra daugelio pirmųjų pluoštų, įmirkytų polimerine derva, neaustinė vidinė šerdis, išdėstymą ant pirmosios įrankio dalies; ir
- papildomo kompozicinio lakšto, turinčio daugelio pirmųjų pluoštų, įmirkytų polimerine derva, austinę vidinę šerdį, išdėstymą ant pirmosios įrankio dalies.

14. Būdas pagal 12 arba 13 punktą, kur būdas apima pirmosios kietinamosios medžiagos ir antrosios kietinamosios medžiagos išdėstymą ant trečiosios įrankio dalies, išdėstytos tarp pirmosios ir antrosios dalių, pasirinktinai, kai būdas apima:
- įrankio, atitinkančio subjekto kūno dalį, pateikimą;
- pirmosios kietinamosios medžiagos, apimančios daugybę pirmųjų pluoštų, išdėstymą ant įrankio pirmosios dalies ir trečiosios dalies;
- antrosios kietinamosios medžiagos, apimančios daugybę antrųjų pluoštų, išdėstymą ant įrankio antrosios dalies ir trečiosios dalies; ir
- pirmosios ir antrosios kietinamosios medžiagos kietinimą.

15. Būdas pagal bet kurį iš 12-14 punktų, kur būdas apima:
a) įrankio, padengto polimerine medžiaga, pateikimą, kur įrankis atitinka subjekto kūno dalį;
b) kompozicinio lakšto, apimančio daugelio antrųjų pluoštų, įmirkytų polimerine derva, austinę vidinę šerdį, išdėstymą ant įrankio antrosios dalies ir trečiosios dalies;
c) kompozicinio lakšto, kuriame yra daugelio pirmųjų pluoštų, įmirkytų polimerine derva, austinė vidinė šerdis, išdėstymą ant įrankio pirmosios dalies ir trečiosios dalies;
d) bent vieno kompozicinio lakšto, apimančio daugelio pirmųjų pluoštų, impregnuotų polimerine derva, neaustinę vidinę šerdį, išdėstymą ant įrankio pirmosios dalies ir trečiosios dalies;
e) papildomo kompozicinio lakšto, kuriame yra daugelio pirmųjų pluoštų, įmirkytų polimerine derva, austinė vidinė šerdis, išdėstymą ant įrankio pirmosios dalies ir trečiosios dalies;
f) papildomo kompozicinio lakšto, kuriame yra daugelio antrų pluoštų, įmirkytų polimerine derva, austinė vidinė šerdis, išdėstymą ant įrankio antrosios dalies ir trečiosios dalies; ir
g) pirmosios ir antrosios kietinamosios medžiagos kietinimą.

(51) Int. Cl. ***A61F 5/443*** (2006.01)
A61F 5/448 (2006.01)
(11) **3518841**
(13) T
(96) 17787722.2
(96) 2017-10-03
(97) 2019-08-07
(97) 2021-05-19
(86) PCT/US2017/054903
(86) 2017-10-03
(87) WO 2018/067539
(87) 2018-04-12
(30) 201662403449 P, 2016-10-03, US
(72) CZAPLEWSKI, Gregory, J., US
NIELSEN, Kenneth, DK
GRUM-SCHWENSEN, Christen, DK
PARK, Ryan, S., US
TRAN, Tuan, US
LEADINGHAM, Brian, T., US
TETZLAFF, Patrick, C., US
(73) Hollister Incorporated, Libertyville, IL 60048, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Reguliuojamo išgaubtumo ostomijos maišelio barjeras
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 16.

(57) 1. Ostomijos maišelio barjeras (10, 100), skirtas priklijuoti ostomijos maišelį prie aplink stomą esančios peristominės odos, ostomijos maišelio barjeras apima:
odos barjerą (12), apimantį klijus;
įleidimo angą (28), apibrėžtą odos barjere ir skirtą stomai; ir
išgaubtumą reguliuojančią priemonę, išdėstytą prie odos barjero (12);
kur išgaubtumą reguliuojanti priemonė apima fiksuotą įdėklą (18, 108) ir reguliuojamą įdėklą (20, 110), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad išgaubtumą reguliuojanti priemonė yra konfigūruota reguliuoti odos barjero išgaubtumą, sukant reguliuojamą įdėklą (20, 110) fiksuoto įdėklo (18, 108) atžvilgiu.

2. Ostomijos maišelio barjeras (10, 100) pagal 1 punktą, kur fiksuotą įdėklą (18, 108) sudaro daug pirmųjų sriegių (44, 46, 48, 50) ir reguliuojamą įdėklą (20, 110) sudaro daug antrųjų sriegių (52, 54), kur daug pirmųjų ir antrųjų sriegių yra konfigūruoti susijungti vieni su kitais taip, kad reguliuojamas įdėklas (20, 110) būtų įsriegiamas per fiksuoto įdėklo (18, 108) vidinį periferinį paviršių (34) taip, kad judėtų skersine kryptimi, sukant reguliuojamą įdėklą (20, 110).

3. Ostomijos maišelio barjeras (10, 100) pagal 2 punktą, kur daug pirmųjų sriegių yra įgaubti sriegiai (44, 46, 48, 50) ir daug antrųjų sriegių yra išgaubti sriegiai (52, 54), kur fiksuoto įdėklo (18, 108) dalis yra pritvirtinta prie odos barjero į maišelį nukreipto paviršiaus (12).

4. Ostomijos maišelio barjeras (10, 100) pagal 1 punktą, kur fiksuotą įdėklą (18, 108) sudaro skersai besitęsiantis vidinis periferinis paviršius (132) su daug iškyšų (134), ir reguliuojamą įdėklą (20, 110) sudaro ratas (122) su daug griovelių (140) ir daug stipinų (124), kur daug stipinų (124) yra konfigūruoti taip, kad tęstųsi skersai, kai reguliuojamas įdėklas (20, 110) yra sukamas, kur reguliuojamas įdėklas (20, 110) yra išdėstytas prie fiksuoto įdėklo (18, 108) taip, kad daug iškyšų (134) būtų patalpinta grioveliuose (140).

5. Ostomijos maišelio barjeras (10, 100) pagal 4 punktą, kur išgaubtumą reguliuojanti priemonė yra konfigūruota taip, kad reguliuojamas įdėklas (20, 110) būtų sukamas, kai sudaromos sukimo jėgos pakanka paslinkti daug griovelių (140) per daug iškyšų (134), kur reguliuojamas įdėklas (20, 110) yra toliau sukamas, siekiant dar kartą išdėstyti daug iškyšų (134) grioveliuose (140), kur reguliuojamas įdėklas (20, 110) yra konfigūruotas išlaikyti padėtį ir odos barjero išgaubtumą, kai daug iškyšų (134) yra grioveliuose (140).

6. Ostomijos maišelio barjeras (10, 100) pagal 4 arba 5 punktą, kur reguliuojamą įdėklą (20, 110) dar sudaro jungė (126), kur kiekvienas iš daug stipinų (124) yra prijungti prie rato (122) ir jungės (126), naudojant judančius vyrius (142).

7. Ostomijos maišelio barjeras (10, 100) pagal bet kurį iš 4–6 punktų, kur ostomijos maišelio barjerą dar sudaro juostelė (104), prijungta prie išorinės odos barjero periferinės dalies, kur fiksuotą įdėklą (18, 108) sudaro išorinė jungė, kuri yra prijungta prie juostelės (104) vidinės periferinės dalies, kur reguliuojamo įdėklo jungė (126) yra prijungta prie fiksuoto įdėklo išorinės jungės, esančios prie juostelės (104).

8. Ostomijos maišelio barjeras (10, 100) pagal bet kurį iš 1–7 punktų, kur ostomijos maišelio barjerą dar sudaro sutvirtinanti plėvelė (40, 130), išdėstyta tarp reguliuojamo įdėklo (20, 110) ir odos barjero taip, kad reguliuojamas įdėklas (20, 110) būtų sukamas link sutvirtinančios plėvelės (40, 130), kur sutvirtinanti plėvelė yra konfigūruota sumažinti sukamąją trintį ir palengvinti reguliuojamo įdėklo (20, 110) sukimą.

9. Ostomijos maišelio barjeras (10, 100) pagal bet kurį iš 1–8 punktų, kur reguliuojamą įdėklą (20, 110) sudaro daug kilpų (42), konfigūruotų palengvinti reguliuojamo įdėklo (20, 110) sukimą ranka ar įrankiu su daug sugretintų raktų.

10. Ostomijos maišelio barjeras (200), skirtas priklijuoti ostomijos maišelį prie aplink stomą esančios peristominės odos, ostomijos maišelio barjeras (200) apima:
odos barjerą (202), apimantį klijus;
įleidimo angą (218), apibrėžtą odos barjere ir skirtą stomai; ir
išgaubtumą reguliuojančią priemonę, išdėstytą prie odos barjero (202),
kur išgaubtumą reguliuojanti priemonė yra konfigūruota reguliuoti odos barjero (202) išgaubtumą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad išgaubtumą reguliuojančią priemonę sudaro pripučiama pūslė (224), kur išgaubtumą reguliuojanti priemonė yra konfigūruota padidinti tūrį, kai į pripučiamą pūslę (224) įterpiama terpė, kur odos barjeras (202) yra konfigūruotas išlįsti skersa kryptimi taip, kad suteiktų išgaubtumą, kai didėja pripučiamos pūslės (224) tūris.

11. Ostomijos maišelio barjeras (200) pagal 10 punktą, kur pripučiamą pūslę (224) sudaro vožtuvas (214), kur per vožtuvą (214) į pripučiamą pūslę (224) įterpiama terpė.

12. Ostomijos maišelio barjeras (200) pagal 10 punktą, kur ostomijos maišelio barjerą sudaro oro pompa su pompos ausele (228), kur oro pompa yra konfigūruota pripūsti pripučiamą pūslę (224), spaudžiant pompos auselę (228).

13. Ostomijos maišelio barjeras (300), skirtas priklijuoti ostomijos maišelį prie aplink stomą esančios peristominės odos, ostomijos maišelio barjeras apima:
odos barjerą (302), apimantį klijus;
įleidimo angą (318), apibrėžtą odos barjere ir skirtą stomai; ir
išgaubtumą reguliuojančią priemonę, išdėstytą prie odos barjero (302);
kur išgaubtumą reguliuojančią priemonę sudaro fiksuotas įdėklas (308) ir reguliuojamas įdėklas (310), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad fiksuotą įdėklą (308) sudaro daug pirmųjų dantytų struktūrų (314) ir reguliuojamą įdėklą (310) sudaro daug antrųjų dantytų struktūrų (312), kur daug pirmųjų ir antrųjų struktūrų (314, 312) yra konfigūruotos susijungti vienos su kitomis taip, kad spaudžiamas reguliuojamas įdėklas (310) slinktų žemyn per fiksuotą įdėklą (308) link ostomijos maišelio barjero korpuso pusės.

14. Ostomijos maišelio barjeras (10, 100, 300) pagal 13 punktą, kur išgaubtumą reguliuojanti priemonė yra konfigūruota suteikti nesimetrišką išgaubtumą, kur išgaubtumą reguliuojančią priemonę sudaro daug jungiamųjų sekcijų (320, 322, 324), kur kiekvieną iš jungiamųjų sekcijų sudaro daug pirmųjų ir antrųjų dantytų konstrukcijų (314, 312), kur kiekviena iš jungiamųjų sekcijų yra konfigūruota taip, kad būtų reguliuojama atskirai, siekiant sudaryti reikiamą išgaubtumą.

15. Ostomijos maišelio barjeras (400), skirtas priklijuoti ostomijos maišelį prie aplink stomą esančios peristominės odos, ostomijos maišelio barjeras apima:
odos barjerą (402), apimantį klijus;
įleidimo angą, apibrėžtą odos barjere ir skirtą stomai; ir
išgaubtumą reguliuojančią priemonę, išdėstytą prie odos barjero (402),
kur išgaubtumą reguliuojanti priemonė yra konfigūruota reguliuoti odos barjero išgaubtumą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad išgaubtumą reguliuojančią priemonę sudaro išgaubtam įdėklui įterpti skirta konstrukcija (408), prijungta prie odos barjero maišelio pusės paviršiaus, ir išgaubtas įdėklas (410), kur išgaubtas įdėklas (410) yra konfigūruotas patekti į įdėklui įterpti skirtą konstrukciją (408), siekiant suteikti odos barjero (402) išgaubtumą, kur odos barjero (402) išgaubtumas yra reguliuojamas pasirenkant reikiamo gylio išgaubtą įdėklą (410).

(51) Int. Cl. ***A61K 9/10*** (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(11) **3370697**

(13) T

(96) 16805507.7

(96) 2016-10-28

(97) 2018-09-12

(97) 2021-02-17

(86) PCT/IB2016/056496

(86) 2016-10-28

(87) WO 2017/077436

(87) 2017-05-11

(30) UB20155193, 2015-11-03, IT

(72) COLOMBO, Giuseppe, IT
ARTICO, Roberta, IT
MASCAGNI, Paolo, ES
MONZANI, Maria Valmen, IT
PUCCIANTI, Silvia, IT

(73) Italfarmaco SpA, 20126 Milano, IT

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

(54) Fiziškai ir chemiškai stabilios geriamosios givinostato suspensijos
Apibrėžties punktai: 17, brėžiniai: 0.

(57) 1. Vandeninė suspensija, apimanti givinostatą ir (arba) jo farmaciškai priimtinas druskas, mažiausiai vieną drėkinantį agentą ir (arba) mažiausiai vieną tankinantį agentą.

2. Suspensija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad papildomai apima mažiausiai vieną buferinį agentą.

3. Suspensija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad givinostato ir (arba) jo farmaciškai priimtinų druskų kiekis yra nuo 0,1 % iki 20 % m/t, geriau nuo 0,2 % iki% 10 % m/t, dar geriau nuo 0,3 iki 5 % m/t.

4. Suspensija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad givinostatas ir (arba) jo farmaciškai priimtinos druskos yra dalelių pavidalu, kurių vidutinis dalelių dydis yra mažesnis nei 200 µm, geriau nuo 100 µm iki 1 mm, dar geriau nuo 50 µm iki 5 µm.

5. Suspensija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad mažiausiai vienas drėkinantis agentas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš anijoninių paviršinio aktyvumo medžiagų, nejoninių paviršinio aktyvumo medžiagų ir jų mišinių, geriau parinktas iš grupės, susidedančios iš karboksilatų, natūralių emulsiklių, sieros rūgšties esterių, sulfonatų ir nejoninių eterių.

6. Suspensija pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad mažiausiai vienas drėkinantis agentas yra nejoninė paviršiaus aktyvioji medžiaga, parinkta iš grupės, susidedančios iš polioksietileno sorbitano riebalų rūgščių esterių, polioksietileno riebalų rūgščių, polioksietileno alkilo eterių, etoksilintų riebalų alkoholių ir poloksamerų, geriau polioksietileno sorbitano riebalų rūgščių esterio, dar geriau parinkta iš polisorbato 20 ir polisorbato 80.

7. Suspensija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad mažiausiai vieno drėkinančio agento kiekis yra nuo 0,00025 % m/t iki 2 % m/t, geriau nuo 0,0005 % iki 0,5 % m/t, dar geriau nuo 0,001 % iki 0,2 % m/t.

8. Suspensija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad mažiausiai vienas tankinantis agentas yra parinktas iš cukrų ir poliolių arba jų mišinio, geriau sacharozės, sorbitolio arba jų mišinio, dar geriau sorbitolio.

9. Suspensija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad mažiausiai vieno tankinančio agento kiekis yra nuo 5 % iki 70 % m/t, geriau nuo 10 % iki 60 % m/t, dar geriau nuo 20 % iki 50 % m/t.

10. Suspensija pagal bet kurį iš 2-9 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad mažiausiai vienas buferinis agentas yra neorganinio arba organinio tipo, geriau parinktas iš grupės, susidedančios iš fosfato buferio, citrato buferio, tartrato buferio ir acetato buferio, dar geriau tartrato buferio.

11. Suspensija pagal bet kurį iš 2-10 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad mažiausiai vieno buferinio agento kiekis yra nuo 0,05 % iki 5 % m/t, geriau nuo 0,1 % iki 2,5 % m/t, dar geriau nuo 0,5 % iki 2 % m/t.

12. Suspensija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad papildomai apima mažiausiai vieną suspenduojantį agentą.

13. Suspensija pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad mažiausiai vieno suspenduojančio agento kiekis yra nuo 0,01 % iki 5 % m/t, geriau nuo 0,05 % iki 2 % m/t.

14. Suspensija pagal 12 arba 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad mažiausiai vienas suspenduojantis agentas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš neorganinių molių, ksantano dervos, agaro agaro, alginatų, tragakanto dervos, guaro dervos, celiuliozės darinių, karbomerų, maltodekstrino, povidono ir jų derinių, geriau tragakanto dervos.

15. Suspensija pagal bet kurį iš 1-14 punktų, skirta naudoti neurologinių ir psichinių ligų, vėžio, uždegiminių ligų, ŽIV/AIDS, stuburo raumenų atrofijos, sisteminio jaunatvinio idiopatinio artrito, policitemijos vera, esminės trombocitemijos, leukemijos, mielomos, mielofibrozės, Diušeno raumenų distrofijos, Bekerio raumenų distrofijos ir kitų raumenų distrofijos formų gydymui.

16. Suspensija, skirta naudoti pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra skiriama žinduoliams, ypač žmogui, geriau vartojimui per burną.

17. Suspensijos pagal bet kurį iš 1-14 punktų gamybos būdas, apimantis šias pakopas:
a) dispergavimo aparato paruošimą;
b) givinostato dispergavimą vandeniniame tirpale, apimančiame mažiausiai vieną drėkinantį agentą;
c) minėtos paruoštos dispersijos įdėjimą į minėtą dispergavimo aparatą, kad būtų gauta suspensija.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 9/20*** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(11) **3089741**

(13) T

(96) 15700082.9

(96) 2015-01-02

(97) 2016-11-09

(97) 2021-03-10

(86) PCT/GB2015/050001

(86) 2015-01-02

(87) WO 2015/101791

(87) 2015-07-09

(30) 201400034, 2014-01-02, GB

(72) WILSON, David, GB
FINNIE, Cindy, GB
RAW, Steven Anthony, GB

(73) Astrazeneca AB, 151 85 Södertälje, SE

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

(54) Farmacinės kompozicijos apimančios AZD9291
Apibrėžties punktai: 18, brėžiniai: 0.

(57) 1. Farmacinė kompozicija, apimanti:
(a) nuo 2 iki 70 agento dalių;

(b) nuo 5 iki 96 dalių dviejų ar daugiau farmacijoje naudojamų skiediklių;
(c) nuo 2 iki 15 dalių vieno ar daugiau farmacijoje naudojamų dezintegrantų;
(d) nuo 0 iki 0,75 dalių vieno ar daugiau farmacijoje naudojamų tirpinimo agentų; ir
(e) nuo 0,5 iki 3 dalių vieno arba daugiau farmacijoje naudojamų lubrikantų;
kur visos dalys pagal masę ir dalių sumą yra: (a) + (b) + (c) + (d) + (e) = 100; kur vienas iš dviejų ar daugiau farmacijoje naudojamų skiediklių yra mikrokristalinė celiuliozė, kur mikrokristalinė celiuliozė sudaro nuo 7 iki 30 masės % dviejų arba daugiau farmacijoje naudojamų skiediklių (b); ir kur agentas yra *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoksi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamidas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

2. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, kur farmacinė kompozicija apima nuo 1 iki 2,5 dalių vieno arba daugiau farmacijoje naudojamų lubrikantų (e).

3. Farmacinė kompozicija pagal 1 arba 2 punktą, kurioje vienas ar daugiau farmacijoje naudojamų lubrikantų (e) apima natrio stearilfumaratą ir/arba vieną ar daugiau glicerino behenato esterių.

4. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur farmacinė kompozicija apima nuo 2 iki 10 dalių vieno arba daugiau farmacijoje naudojamų dezintegrantų (c).

5. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kurioje vienas ar daugiau farmacijoje naudojami dezintegrantai (c) apima mažai pakeistą hidroksipropilceliuliozę.

6. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-5 punktų, kur farmacinė kompozicija apima nuo 0 iki 0,25 dalių vieno ar daugiau farmacijoje naudojamų tirpinimo agentų (d).

7. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kurioje nėra farmacijoje naudojamo tirpinimo agento (d).

8. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-7 punktų, kur farmacinė kompozicija apima nuo 5 iki 50 agento (a) dalių.

9. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-7 punktų, kurioje farmacinė kompozicija apima nuo 7 iki 30 agento (a) dalių.

10. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-9 punktų, kurioje agentas yra *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoksi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamido mezilato druska.

11. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, apimanti:
a) nuo 5 iki 50 agento dalių;
(b) nuo 5 iki 96 dalių dviejų ar daugiau farmacijoje naudojamų skiediklių;
c) nuo 2 iki 15 dalių vieno ar daugiau farmacijoje naudojamų dezintegrantų;
(d) nuo 0 iki 0,75 dalių vieno ar daugiau farmacijoje naudojamų tirpinimo agentų; ir
(e) nuo 0,5 iki 3 dalių vieno arba daugiau farmacijoje naudojamų lubrikantų;
kur visos dalys pagal masę ir dalių sumą yra: (a) + (b) + (c) + (d) + (e) = 100; kur vienas iš dviejų ar daugiau farmacijoje naudojamų skiediklių yra mikrokristalinė celiuliozė, kur mikrokristalinė celiuliozė sudaro nuo 7 iki 30 masės % dviejų arba daugiau farmacijoje naudojamų skiediklių (b) ir kur be mikrokristalinės celiuliozės kitas ar kiti farmaciniai skiedikliai, iš dviejų ar daugiau farmacinių skiediklių, yra parinkti iš celiuliozės acetato, eritritolio, etilceliuliozės, fruktozės, inulino, izomalto, laktitolio, laktozės, maltitolio, maltodekstrino, maltozės, manitolio, polidekstrozės, polietilenglikolio, pululano, simetikono, natrio chlorido, sorbitolio, krakmolo, sacharozės, trehalozės ir ksilitolio; ir kur vienas ar daugiau farmacijoje naudojamų dezintegrantų (c) apima mažai pakeistą hidroksipropilceliuliozę, ir kur vienas ar daugiau farmacijoje naudojamų lubrikantų (e) apima natrio stearilfumaratą ir/arba vieną ar daugiau glicerino behenato esterių; ir kur agentas yra *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoksi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2- il]amino}fenil)prop-2-enamido mezilato druska.

12. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, kur farmacinė kompozicija yra tabletės pagrindas, susidedantis iš:
(i) 19,07 masės % *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoksi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamido mezilato druskos;
(ii) 58,93 masės % manitolio;
(iii) 15,00 masės % mikrokristalinės celiuliozės;

(iv) 5, 000 masės % mažai pakeistos hidroksipropilceliuliozės; ir
(v) 2,00 masės % natrio stearilfumarato.

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

14. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 13 punktą, kur naudojimas yra vėžio gydymas.

15. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 14 punktą, kur vėžys yra nesmulkialąstelinis plaučių vėžys.

16. Vaisto tabletė, apimanti farmacinę kompoziciją pagal bet kurį iš 1-12 punktų.

17. Vaisto tabletė, apimanti tabletės pagrindą, kur tabletės pagrindas apima farmacinę kompoziciją pagal bet kurį iš 1-12 punktų, kur tabletės pagrindas yra apvilktas.

18. Vaisto tabletė pagal 16 arba 17 punktą, skirta naudoti vėžio gydymui.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 9/20*** (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61P 15/18 (2006.01)
A61P 5/24 (2006.01)
(11) **3310346**
(13) T
(96) 16733352.5
(96) 2016-06-20
(97) 2018-04-25
(97) 2021-03-24
(86) PCT/EP2016/064181
(86) 2016-06-20
(87) WO 2016/203044
(87) 2016-12-22
(30) 15172755, 2015-06-18, EP
(72) JASPART, Séverine Francine Isabelle, BE
PLATTEEUW, Johannes Jan, NL
VAN DEN HEUVEL, Denny Johan Marijn, NL
(73) Estetra SPRL, 4000 Liege, BE
(74) Jelena GERASIMOVIČ, 52, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
(54) Burnoje disperguojama tabletė, turinti estetrolio
Apibrėžties punktai: 26, brėžiniai: 0.
(57) 1. Burnoje disperguojamas kietas farmacinis dozavimo vienetas, kurio svoris yra tarp 30 ir 1000 mg, kur minėtas dozavimo vienetas turi sudėtyje bent 100 µg estetrolio, pasirinkto iš estetrolio, estetrolio esterių ir jų derinių; kur kietas dozavimo vienetas gali būti gautas būdu, apimančiu tokias stadijas:
- paruošia nešiklio daleles, kurių tūrio vidutinis skersmuo yra nuo 10 µm iki 400 µm;
- paruošia vandeningą skystį, turintį bent 60 masės % vandens, 1-40 masės % estetrolio komponento ir nebūtinai 0-40 masės % vieno arba daugiau kitų farmaciniu požiūriu priimtinų ingredientų;
- sumaišo 1 masės dalį vandeningo skysčio su 0,5 – 20 nešiklio dalelių masės dalimis, kad gautų drėgnas daleles;
- iš drėgnų dalelių pašalina vandenį, kad pagamintų pakrautas daleles;
- nebūtinai sumaišo pakrautas daleles su viena arba daugiau tabletavimo pagalbinėmis medžiagomis; ir
- formuoja pakrautas daleles arba pakrautų dalelių ir vienos arba daugiau tabletavimo pagalbinių medžiagų mišinį į kietą dozavimo vienetą.

2. Dozavimo vienetas pagal 1 punktą, kur dozavimo vieneto masė yra ribose tarp 40 ir 500 mg.

3. Dozavimo vienetas pagal 1 arba 2 punktą, kur dozavimo vienetas turi 0,3 – 100 mg estetrolio komponento.

4. Dozavimo vienetas pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur estetrolio komponentas yra estetrolis.

5. Dozavimo vienetas pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur dozavimo vienetas turi bent 20 masės % manitolio.

6. Dozavimo vienetas pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur dozavimo vienetas turi 0,1 – 20 masės % desintegruojančio agento, pasirinkto iš modifikuotų krakmolų, tinklinto polivinilpirolidono, kroskarmeliozės ir jų derinių.

7. Kietas dozavimo vienetas pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, skirtas naudoti medicininiam gydymui, kur minėtas naudojimas apima dozavimo vieneto skyrimą po liežuviu, už žando arba sublabialiai.

8. Kietas dozavimo vienetas pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų, skirtas naudoti moterų pakaitinėje hormonų terapijoje, kur minėtas naudojimas apima dozavimo vieneto skyrimą po liežuviu, už žando arba sublabialiai.

9. Kietas dozavimo vienetas, skirtas naudoti pagal 7 arba 8 punktą, kur minėtas naudojimas apima skyrimą kartą per dieną bent vienos savaitės laikotarpiu.

10. Moterų kontracepcijos būdas, kur šis būdas apima dozavimo vieneto pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų skyrimą po liežuviu, už žando arba sublabialiai.

11. Būdas pagal 10 punktą, kur minėtas būdas apima skyrimą kartą per dieną bent vienos savaitės laikotarpiu.

12. Kieto dozavimo vieneto pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų gamybos būdas, kur šis būdas apima tokias stadijas:
- paruošia nešiklio daleles, kurių tūrio vidutinis skersmuo yra nuo 10 μm iki 400 μm;
- paruošia vandeningą skystį, turintį bent 60 masės % vandens, 1-40 masės % estetrolio komponento ir nebūtinai 0-40 masės % vieno arba daugiau kitų farmaciniu požiūriu priimtinų ingredientų;
- sumaišo 1 masės dalį vandeningo skysčio su 0,5 – 20 nešiklio dalelių masės dalimis, kad gautų drėgnas daleles;
- iš drėgnų dalelių pašalina vandenį, kad pagamintų pakrautas daleles;
- nebūtinai sumaišo pakrautas daleles su viena arba daugiau tabletavimo pagalbinėmis medžiagomis; ir
- formuoja pakrautas daleles arba pakrautų dalelių ir vienos arba daugiau tabletavimo pagalbinių medžiagų mišinį į kietą dozavimo vienetą.

13. Būdas pagal 12 punktą, kur nešiklio dalelės turi bent 30 masės % vandenyje tirpaus angliavandenio, pasirinkto iš monosacharidų, disacharidų, trisacharidų, C_4-C_{12} cukraus alkoholio ir jų derinių.

14. Būdas pagal 13 punktą, kur nešiklio dalelės turi bent 50 masės % vandenyje tirpių angliavandenių.

15. Būdas pagal 13 arba 14 punktą, kur vandenyje tirpus angliavandenis yra pasirinktas iš maltozės, fruktozės, sacharozės, laktozės, gliukozės, galaktozės, trehalozės, ksilitolio, sorbitolio, eritritolio, maltitolio, manitolio ir jų derinių.

16. Būdas pagal bet kurį vieną iš 13-15 punktų, kur nešiklio dalelės turi bent 20 masės % manitolio.

17. Būdas pagal bet kurį vieną iš 13-16 punktų, kur nešiklio dalelės turi bent 10 masės % laktozės.

18. Būdas pagal bet kurį vieną iš 13-17 punktų, kur vandeningo skysčio sudėtyje yra disperguoto estetrolio, kurio tūrio vidutinis skersmuo yra mažesnis negu 50 μm.

19. Būdas pagal bet kurį vieną iš 13-18 punktų, kur vandeningas skystis turi 1,5 – 30 masės % estetrolio komponento.

20. Būdas pagal bet kurį vieną iš 13-19 punktų, kur vandeningas skystis turi 0,5 – 40 masės % rišančios medžiagos, pasirinktos iš celiuliozės darinių, iš anksto gelinto krakmolo, polivinilo alkoholio, polivinilpirolidono, agaro, želatinos, guaro dervos, gumiarabiko, alginato, polietilenglikolio, gliukozės, sacharozės, sorbitolio ir jų derinių.

21. Būdas pagal bet kurį vieną iš 13-20 punktų, kur drėgnas daleles gauna sujungiant vandeningąjį skystį ir nešiklio daleles didelės šlyties granuliatoriuje, mažos šlyties granuliatoriuje arba verdančio sluoksnio granuliatoriuje.

22. Būdas pagal bet kurį vieną iš 13-21 punktų, kur drėgnas daleles paruošia, sumaišant vandeningąjį skystį su nešiklio dalelėmis masės santykiu ribose nuo 1:0,8 iki 1:12.

23. Būdas pagal bet kurį vieną iš 13-22 punktų, kur pakrautų dalelių tūrio vidutinis skersmuo yra 100 – 4000 µm ribose.

24. Būdas pagal bet kurį vieną iš 13-23 punktų, kur tabletavimo pagalbinės medžiagos turi 0 – 15 % dozavimo vieneto masės desintegruojančio agento, pasirinkto iš modifikuotų krakmolų, tinklinto polivinilpirolidono, kroskarmeliozės ir jų derinių.

25. Būdas pagal bet kurį vieną iš 13-24 punktų, kur viena arba daugiau tabletavimo pagalbinių medžiagų turi bent 30 masės % tabletavimo pagalbinių medžiagų, pasirinktų iš laktozės, manitolio, ksilitolio, mikrokristalinės celiuliozės, krakmolo, natrio kroskarmeliozės, polivinilpirolidono ir jų derinių.

26. Būdas pagal bet kurį vieną iš 13-25 punktų, kur kietas dozavimo vienetas yra suformuotas tiesioginio presavimo būdu arba kompresinio formavimo būdu.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 31/05*** (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
C07D 207/09 (2006.01)
C07D 211/26 (2006.01)
C07C 271/52 (2006.01)

(11) **3223805**

(13) T

(96) 15863380.0

(96) 2015-11-24

(97) 2017-10-04

(97) 2021-02-24

(86) PCT/US2015/062531

(86) 2015-11-24

(87) WO 2016/086063

(87) 2016-06-02

(30) 201462084515 P, 2014-11-25, US
201514743375, 2015-06-18, US

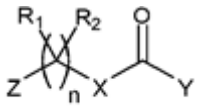
(72) HUSFELD, Craig, US
DONOVAN, John, F., US

(73) Concentric Analgesics, Inc., Los Altos, California 94022, US

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

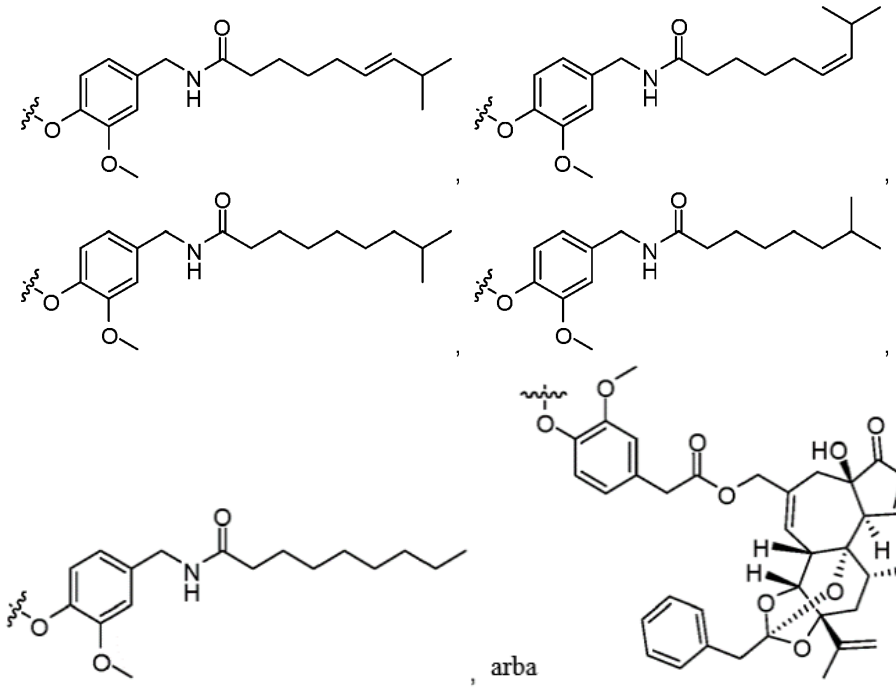
(54) Fenolinių TRPV1 agonistų provaistai
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, kurio struktūra pagal formulę (I):



Formulė (I)

kur:
Y yra:



arba ;

X yra -N(R_5)-;
n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 10;
Z yra -NR_3R_4 arba -CO_2H;
R_5 yra vandenilis, pakeistas arba nepakeistas alkilas, arba pakeistas arba nepakeistas arilas, ir kiekvienas R_1 ir R_2, kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, pakeistas arba nepakeistas alkilas, pakeistas arba nepakeistas arilas, arba pakeistas arba nepakeistas acilas, arba dvi R_1 arba R_2 grupės, esančios ant gretimų anglies atomų, kartu su anglies atomais, prie kurių jos yra prijungtos, sudaro pakeistą arba nepakeistą cikloalkilo grupę arba R_1 ir R_5 grupės, esančios ant gretimų atomų, kartu su atomais, prie kurių jos yra prijungtos, sudaro pakeistą arba nepakeistą heterocikloalkilo grupę; ir
R_3 ir R_4 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, pakeistas arba nepakeistas alkilas arba pakeistas arba nepakeistas arilas;
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, jo farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas arba hidratas;
kur pakeista grupė yra pakeista viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš alkilo, cikloalkilo, arilo, heteroarilo, heterocikloalkilo, -OH, alkoksi, ariloksi, alkiltio, ariltio, alkilsulfoksido, arilsulfoksido, alkilsulfono, arilsulfono, -CN, alkino, C_1-C_6alkilalkino, halogeno, acilo, aciloksi, -CO_2H, -CO_2-alkilo, nitrogrupės, halogenalkilo, fluoralkilo, fluoralkoksi ir amino grupės.

2. Junginys pagal 1 punktą, kur Z yra -NR_3R_4.

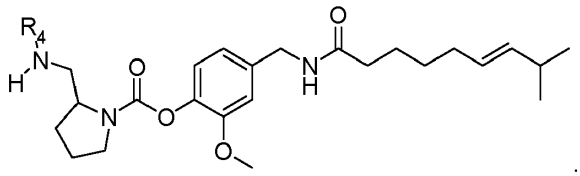
3. Junginys pagal bet kurį iš 1-2 punktų, kur R_3 yra vandenilis ir R_4 yra vandenilis arba pakeistas arba nepakeistas alkilas.

4. Junginys pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur R_1 ir R_5 grupės, esančios ant gretimų atomų, kartu su atomais, prie kurių jos yra prijungtos, sudaro pakeistą arba nepakeistą heterocikloalkilo grupę.

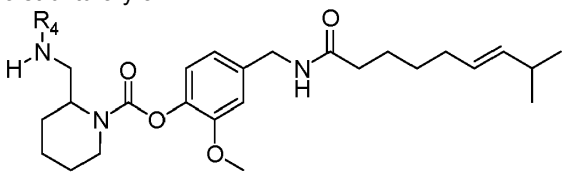
5. Junginys pagal 4 punktą, kur heterocikloalkilo grupė yra pakeistas arba nepakeistas pirolidino žiedas, pakeistas arba nepakeistas piperidino žiedas arba pakeistas arba nepakeistas piperazino žiedas.

6. Junginys pagal 4 punktą, kur heterocikloalkilo grupė yra nepakeistas pirolidino žiedas, nepakeistas piperidino žiedas arba nepakeistas piperazino žiedas.

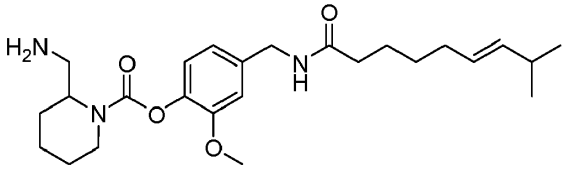
7. Junginys pagal 4 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, jo farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas arba hidratas, kurio struktūra yra:



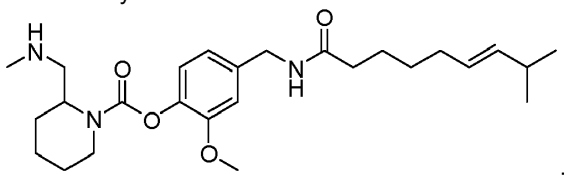
8. Junginys pagal 4 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, jo farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas arba hidratas, kurio struktūra yra:



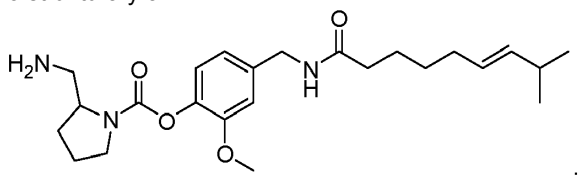
9. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, jo farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas arba hidratas, kurio struktūra yra:



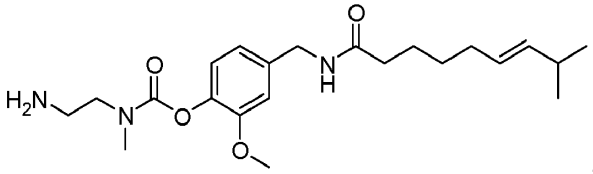
10. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, jo farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas arba hidratas, kurio struktūra yra:



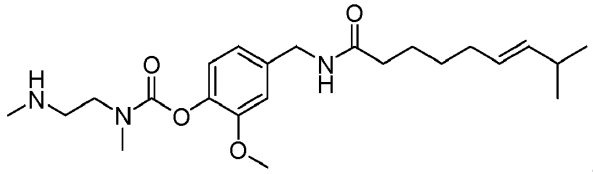
11. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, jo farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas arba hidratas, kurio struktūra yra:



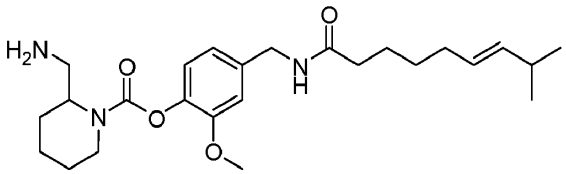
12. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, jo farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas arba hidratas, kurio struktūra yra:

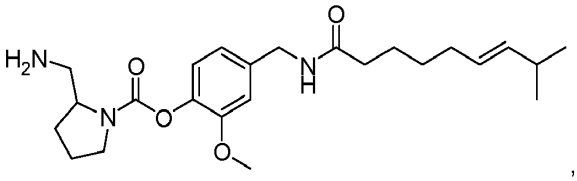


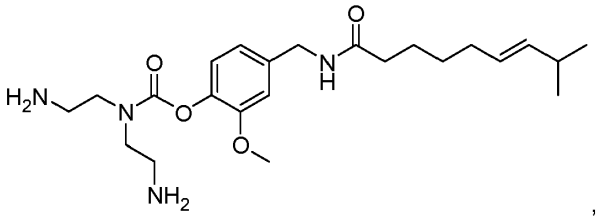
,

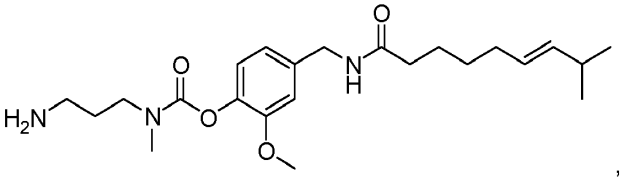


,

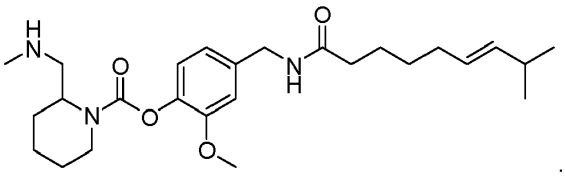

,


,


,


,

arba


.

13. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską, jo farmaciniu požiūriu priimtiną solvatą arba hidratą pagal bet kurį iš 1-12 punktų ir farmaciniu požiūriu priimtiną skiediklį, pagalbinę medžiagą arba rišamąją medžiagą.

14. Junginys pagal bet kurį iš 1-12 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, jo farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas arba hidratas, skirti naudoti terapijos būdui.

15. Junginys pagal bet kurį iš 1-12 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, jo farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas arba hidratas, skirti naudoti skausmo gydymo būdui.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 31/519*** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(11) **3513793**

(13) T

(96) 18215449.2

(96) 2012-08-31

(97) 2019-07-24

(97) 2021-03-10

(30) 201161530866 P, 2011-09-02, US
201261594882 P, 2012-02-03, US
201261677445 P, 2012-07-30, US

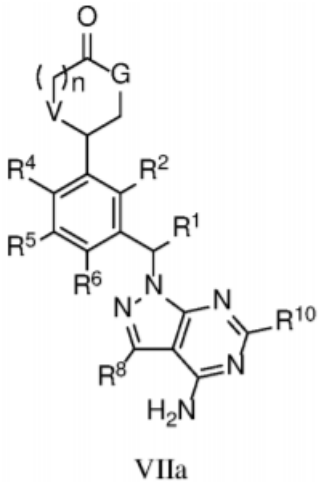
(72) LI, Yun-Long, US
YAO, Wenqing, US
COMBS, Andrew, P., US
YUE, Eddy, W., US
MEI, Song, US
ZHU, Wenyu, US
GLENN, Joseph, US
MADUSKUIE, Thomas, P., Jr., US
SPARKS, Richard, B., US
DOUTY, Brent, US
HE, Chunhong, US

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

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

(54) Heterociklilaminai, kaip PI3K inhibitoriai
Apibrėžties punktai: 20, brėžiniai: 0.

(57) 1. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti ligos gydymo būde, kur kompozicija apima junginį, kurio formulė VIIa:

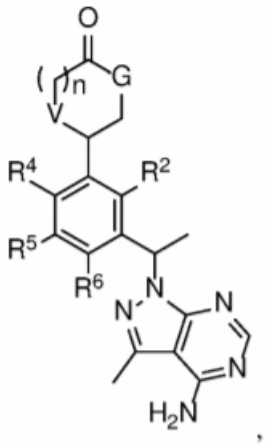


VIIa

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:
G yra NH, n yra 1, ir V yra O; arba
G yra NH, n yra 0, ir V yra CH_2; arba
G yra O, n yra 0 ir V yra NH;
R^1 yra C_{1-3} alkilas;
R^2 yra halogenas, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} halogenalkilas, C_{1-6} halogenalkoksi, fenilas arba 5-6 -naris heteroarilas; kur minėtas fenilas ir 5-6 -naris heteroarilas kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 pakaitais, nepriklausomai parinktais iš halogeno, OH, CN, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi ir C_{1-4} halogenalkoksi;
R^4 yra H, halogenas, OH, CN, C_{1-4} alkilas, C_{1-4} halogenalkilas, C_{1-4} alkoksi arba C_{1-4} halogenalkoksi;
R^5 yra halogenas, OH, CN, C_{1-4} alkilas, C_{1-4} halogenalkilas, C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} halogenalkoksi arba ciklopropilas;
R^6 yra H, halogenas, OH, CN, C_{1-4} alkilas, C_{1-4} halogenalkilas, C_{1-4} alkoksi arba C_{1-4} halogenalkoksi;
R^8 yra H, halogenas, -OH, -CN, C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{1-6} halogenalkilas, Cy^2, -(C_{1-3} alkilen)-Cy^2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $OC(=O)R^{b2}$, $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)R^{b2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, $S(=O)_2R^{b2}$ arba $S(=O)_2NR^{c2}Rd^2$; kur minėtas C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktomis R^{11} grupėmis;
R^{10} yra H arba C_{1-4} alkilas;
kiekvienas R^e yra nepriklausomai parinktas iš H, CN, OH, C_{1-4} alkilo ir C_{1-4} alkoksi;
kiekvienas Cy^2 yra nepriklausomai parinktas iš C_{3-7} cikloalkilo, 4-7 -nario heterocikloalkilo, fenilo, 5-6 -nario heteroarilo arba 9-10-nario biciklinio heteroarilo, kiekvienas iš kurių yra pasirinktinai pakeistas 1, 2, 3 arba 4 nepriklausomai pasirinktomis R^{11} grupėmis;

kiekvienas $R^{a2,}$ $R^{b2,}$ R^{c2} ir R^{d2} yra nepriklausomai parinktas iš H, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} halogenalkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{2-6} alkinilo, C_{3-7} cikloalkilo, 4-7 -nario heterocikloalkilo, fenilo ir 5-6 -nario heteroarilo; kur minėtas C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{3-7} cikloalkilas, 4-7 -naris heterocikloalkilas, fenilas ir 5-6 -naris heteroarilas kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas 1, 2 arba 3 nepriklausomai pasirinktomis R^{11} grupėmis;
arba R^{c2} ir R^{d2} kartu su N atomu, prie kurio jie yra prijungti, susidaro 4-, 5-, 6- arba 7 -narę heterocikloalkilo grupę, kuri yra pasirinktinai pakeista -OH arba C_{1-3} alkilu; ir
kiekvienas R^{11} yra nepriklausomai parinktas iš OH, $NO_{2,}$ CN, halogeno, C_{1-3} alkilo, C_{2-3} alkenilo, C_{2-3} alkinilo, C_{1-3} halogenalkilo, ciano-C_{1-3} alkilo, HO-C_{1-3} alkilo, C_{1-3} alkoksi-C_{1-3} alkilo, C_{3-7} cikloalkilo, C_{1-3} alkoksi, C_{1-3} halogenalkoksi, amino, C_{1-3} alkilamino, di(C_{1-3} alkil)amino, tio, C_{1-3} alkiltio, C_{1-3} alkilsulfinilo, C_{1-3} alkilsulfonilo, karbamilo, C_{1-3} alkilkarbamilo, di(C_{1-3} alkil)karbamilo, karboksi, C_{1-3} alkilkarbonilo, C_{1-4} alkoksikarbonilo, C_{1-3} alkilkarbonilamino, C_{1-3} alkilsulfonilamino, aminosulfonilo, C_{1-3} alkilaminosulfonilo, di(C_{1-3} alkil)aminosulfonilo, aminosulfonllamino, C_{1-3} alkilaminosulfonilamino, di(C_{1-3} alkil)aminosulfonylamino, aminokarbonilamino, C_{1-3} alkilaminokarbonilamino ir di(C_{1-3} alkil)aminokarbonilamino; ir
mažiausiai vienas farmacinis agentas, parinktas iš grupės, susidedančios iš chemoterapinių vaistų, priešuždegiminių agentų, steroidų, imunosupresantų, citostatinių agentų, terapinių antikūnų, Bcr-Abl kinazės inhibitorių, Flt3 kinazės inhibitorių, EGFR kinazės inhibitorių, HER2 kinazės inhibitorių, c-MET kinazės inhibitorių, VEGFR kinazės inhibitorių, PDGFR kinazės inhibitorių, cKit kinazės inhibitorių, IGF-1R kinazės inhibitorių, RAF kinazės inhibitorių, FAK kinazės inhibitorių, mTOR kinazės inhibitorių, PIM kinazės inhibitorių ir AKT kinazės inhibitorių.

2. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur junginys, kurio formulė VIIa yra junginys, kurio formulė VIIb:



VIIb

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

3. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 arba 2 punktą, arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:
G yra NH;
n yra 0;
V yra CH_2;
R^2 yra C_{1-3} alkoksi;
R^4 yra halogenas, CN arba C_{1-4} alkilas;
R^5 yra halogenas; ir
R^6 yra H.

4. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 arba 2 punktą, arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:
G yra NH;
n yra 1;
V yra O;
R^2 yra C_{1-3} alkoksi;
R^4 yra halogenas, CN arba C_{1-4} alkilas;
R^5 yra halogenas; ir
R^6 yra H.

5. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 arba 2 punktą, arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:
G yra O;

n yra 0;
V yra NH;
R^2 yra C_{1-3} alkoksi;
R^4 yra halogenas;
R^5 yra halogenas; ir
R^6 yra H.

6. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur junginys, kurio formulė VIIa, yra parinktas iš:
4-{3-[1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)etil]-5-chlor-2-etoksi-6-metilfenil}pirolidin-2-ono;
6-{3-[1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)etil]-5-chlor-2-metoksi-6-metilfenil}morfolin-3-ono;
4-{3-[1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)etil]-5-chlor-2-etoksi-6-fluorfenil})pirolidin-2-ono;
4-[1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)etil]-6-chlor-3-etoksi-2-(5-oksopirolidin-3-il)benzonitrilo; ir
4-{3-[1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)etil]-5-chlor-2-etoksi-6-fluorfenil}-1,3-oksazolidin-2-ono;
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska iš bet kurio iš aukščiau paminėtų.

7. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur junginys, kurio formulė VIIa, yra 4-{3-[1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-chlor-2-etoksi-6-fluorfenil}pirolidin-2-onas, arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

8. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur junginys, kurio formulė VIIa, yra (S)-4-(3-((S)-1-(4-amino3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-chlor-2-etoksi-6-fluorfenil)pirolidin-2-onas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

9. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur junginys, kurio formulė VIIa, yra (R)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-chlor-2-etoksi-6-fluorfenil)pirolidin-2-onas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

10. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur junginys, kurio formulė VIIa, yra (S)-4-(3-((R)-1-(4-amino3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-chlor-2-etoksi-6-fluorfenil)pirolidin-2-onas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

11. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur junginys, kurio formulė VIIa, yra (R)-4-(3-((R)-1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-chlor-2-etoksi-6-fluorfenil)pirolidin-2-onas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

12. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-11 punktų, apimanti mažiausiai vieną farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

13. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-12 punktų, kur minėta liga yra osteoartritas, restenozė, aterosklerozė, kaulų sutrikimai, artritas, diabetinė retinopatija, psoriazė, gerybinė prostatos hipertrofija, uždegimas, angiogenezė, pankreatitas, inkstų liga, uždegiminė žarnyno liga , *myasthenia gravis,* išsėtinė sklerozė arba Sjögreno sindromas.

14. . Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-12 punktų, skirta naudoti gydant imuninio pagrindo ligą.

15. Kompozicija, skirta naudoti pagal 14 punktą, kur minėta imuninio pagrindo liga yra reumatoidinis artritas, alergija, astma, glomerulonefritas, vilkligė arba uždegimas, susijęs su bet kuriuo iš aukščiau paminėtų.

16. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-12 punktų, skirta naudoti vėžio gydymui.

17. Kompozicija, skirta naudoti pagal 16 punktą, kur minėtas vėžys yra krūties, prostatos, storosios žarnos, endometriumo, smegenų, šlapimo pūslės, odos, gimdos, kiaušidžių, plaučių, kasos, inkstų, skrandžio arba hematologinis vėžys.

18. Kompozicija, skirta naudoti pagal 17 punktą, kur minėtas hematologinis vėžys yra ūminė mieloblastinė leukemija, lėtinė mieloidinė leukemija arba B ląstelių limfoma.

19. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-12 punktų, skirta naudoti paciento plaučių ligos gydymui.

20. Kompozicija, skirta naudoti pagal 19 punktą, kur minėta plaučių liga yra ūminis plaučių pažeidimas (ALI) arba suaugusiųjų kvėpavimo distreso sindromas (ARDS).

---

(51) Int. Cl. ***A61K 31/722*** (2006.01)
(11) **3429600**
(13) T
(96) 17711627.4
(96) 2017-03-15
(97) 2019-01-23
(97) 2021-03-03
(86) PCT/EP2017/056146
(86) 2017-03-15
(87) WO 2017/158040
(87) 2017-09-21
(30) 16160534, 2016-03-15, EP
(72) Polyakov, Igor, DE
Ivanova, Liudmila, DE
(73) Polyakov, Igor, 89073 Ulm, DE
Ivanova, Liudmila, 89073 Ulm, DE
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Nauji imunobiologiniai produktai
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.
(57) 1. Modifikuoto chitozano, chitozano varianto arba chitozano darinio gamybos būdas, kur būdas apima pakopas:
(a) inkubavimą chitozano organinės karboksirūgšties arba jos druskos vandeniniame tirpale, kur organinė karboksirūgštis yra parinkta iš grupės, susidedančios iš valerijono rūgšties, *para*-aminobenzenkarboksirūgšties, gliukurono rūgšties arba bet kurios iš minėtų rūgščių druskos, ypač valerijono rūgšties chlorido,
kur chitozano deacetilinimo laipsnis yra nuo 62 iki 98 %.

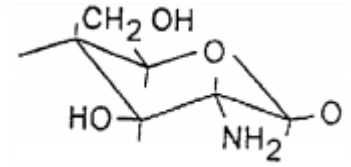
2. Būdas pagal 1 punktą, kur chitozano deacetilinimo laipsnis yra nuo 80 iki 95 % ir (arba) kur chitozanas turi molekulinę masę arba vidutinę molekulinę masę nuo 80 kDa iki 700 kDa.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, kur būdas apima šias pakopas prieš (a) pakopą:
(i) ištirpinimą chitozano vandeniniame rūgšties tirpale, ypač vandeniniame acto rūgšties tirpale,
(ii) pH reikšmės padidinimą, ypač iki pH reikšmės nuo 8,0 iki 8,5, kol chitozanas yra nusodinamas, ir
(iii) nusodinto chitozano išgavimą,
kur (iii) pakopoje išgautas chitozanas yra naudojamas (a) pakopoje.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1 – 3 punktų, kur (a) pakopa papildomai apima mineralinės rūgšties pridėjimą arba buvimą, ypač HCl arba H_2SO_4, arba organinės rūgšties, ypač pieno rūgšties, *para*-aminobenzoinės rūgšties arba gliukurono rūgšties.

5. Hidrokoloidas, apimantis:
(i) nuo 0,1 iki 5 % (m/t) chitozano ir nuo 0,001 iki 5 % (m/t) valerijono rūgšties arba jo druskos, geriau valerijono rūgšties chlorido arba
(ii) nuo 0,1 iki 5 % (m/m) chitozano ir nuo 0,001 to 5 % (m/m) gliukurono rūgšties arba *para*-aminobenzenkarboksirūgšties arba jos .

6. Formulės [X]n junginys, kuriame n reiškia sveiką skaičių nuo 1 iki 5000, ypač sveiką skaičių nuo 300 iki 4000, ir X turi tokią formulę (1):,



kur nuo 2 iki 38 %, dar geriau nuo 5 iki 20 % X liekanų, sudarančių minėtą junginį, yra modifikuotos acetilinimu ir kur visos arba dalis X liekanų, sudarančių minėtą junginį, yra modifikuotos organine karboksirūgštimi, parinkta iš grupės, susidedančios iš valerijono rūgšties, *para*-aminobenzenkarboksirūgšties, gliukurono rūgšties arba bet kurios iš minėtų rūgščių druskos, ypač valerijono rūgšties chlorido.

7. Kompozicija, apimanti hidrokoloidą pagal 5 punktą arba junginį pagal 6 punktą, ypač kur kompozicija yra farmacinė kompozicija ir apima farmaciniu požiūriu priimtiną skiediklį, pagalbinę medžiagą ir (arba) nešiklį.

8. Kompozicija pagal 7 punktą, kur kompozicija apima papildomą antigeninę medžiagą iš mikroorganizmų ir (arba) fermentų, ypač antigeninę medžiagą iš keratinofilinių grybų ir (arba) keratinofilinių mielių, konservantų ir (arba) antibiotikų.

9. Kompozicija pagal 8 punktą, kur antigeninė medžiaga yra gaunta iš vieno ar daugiau iš *Candida,* ypač iš *Candida albicans, Trichophyton,* ypač *Trichophyton verrucosum, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton equinum, Trichophyton sarkisovii, Trichophyton rubrum* ir (arba) *Trichophyton mentagrophytes, Microsporum,* ypač *Microsporum canis* tokių kaip *Microsporum canis var. obesum* ir (arba) *Microsporum canis var. Distortum* ir (arba) *Microsporum gypseum,* ir (arba) *Chrisporium,* ypač *Chrisporium tropicum*.

10. Kompozicija pagal 8 punktą, kur antigeninė medžiaga yra gaunta iš vieno ar daugiau iš šių kamienų: *Trichophyton mentagrophytes* DSM - 7279, *Trichophyton verrucosum* DSM - 28406, *Trichophyton rubrum* DSM - 9469, *Trichophyton rubrum* DSM - 9470, *Trichophyton rubrum* DSM - 9471, *Trichophyton rubrum* DSM - 9472, *Candida albicans* DSM - 9456, *Candida albicans* DSM - 9457, *Candida albicans* DSM - 9458, *Candida albicans* DSM - 9459, *Chrisporium tropicum* DSM-28405 ir *Microsporum canis* DSM-32271.

11. Kompozicija pagal bet kurį iš 7 – 10 punktų, kur modifikuoto chitozano, chitozano varianto arba chitozano darinio arba junginio koncentracija yra nuo 0,1 iki 2,0 % (m/t), ypač nuo 0,1 iki 1,4 % (m/t), dar geriau nuo 0,1 iki 0,3 % (m/t).

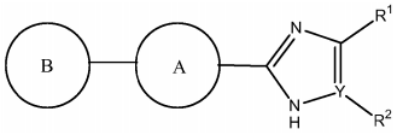
12. Hidrokoloidas pagal 5 punktą, junginys pagal 6 punktą, arba kompozicija pagal bet kurį iš 7 – 11 punktų, skirti naudoti žmonių medicinoje ir (arba) veterinarijoje, ypač kaip vakcina.

13. Junginys pagal 6 arba 12 punktą, hidrokoloidas pagal 5 arba 12 punktą, arba kompozicija pagal bet kurį iš 7 – 12 punktų, skirti panaudoti gydymo ir (arba) prevencijos būde mastito, geriau latentinio mastito ir (arba) ūmaus mastito, endometrito, geriau lėtinio, ūmaus ir (arba) pūlingo-katarinio endometrito, kanopų ir nagų ligos, šlubavimo, pažeidimų tarpupirščių srityje, pirštų dermatito, tarpupirščių dermatito, tarpdigitalinės flegmonos, trichofitozės, mikrosporozės, odos mikozės, alergijos, taip pat alergijos komplikuotų ligų, ypač alerginės obstrukcinės plaučių ligos, alerginių odos ligų, alerginės ausų eritemos, alerginio rinito, alerginio konjunktyvito, ūmaus alerginio kontaktinio dermatito, lėtinės alerginės kontaktinės egzemos arba atopinės egzemos, obstrukcinės plaučių ligos, ypač lėtinės obstrukcinės plaučių ligos, odos ligų, ypač dermatito, ausies eritemos, rinito, konjunktyvito, dermatofitozės ar karpų, ypač paprastųjų karpų, paciente ir paciento imuninio atsako moduliavimui ir (arba) siekiant padidinti reprodukcijos efektyvumą, ypač, reprodukcijos efektyvumą veisiant gyvūnus.

(51) Int. Cl. ***A61K 31/4164*** (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 31/08 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)

(11) **3226858**
(13) T
(96) 15804777.9
(96) 2015-12-03
(97) 2017-10-11
(97) 2021-02-03
(86) PCT/EP2015/078587
(86) 2015-12-03
(87) WO 2016/087618
(87) 2016-06-09
(30) 14196335, 2014-12-04, EP
(72) ÖNDER, Kamil, AT
DATEMA, Roelf, NL
MITCHELL, Dale, GB
KONDRATOV, Ivan, UA
(73) Procomcure Biotech GmbH, 5303 Thalgau, AT
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Imidazolo pagrindo antimikrobiniai agentai
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

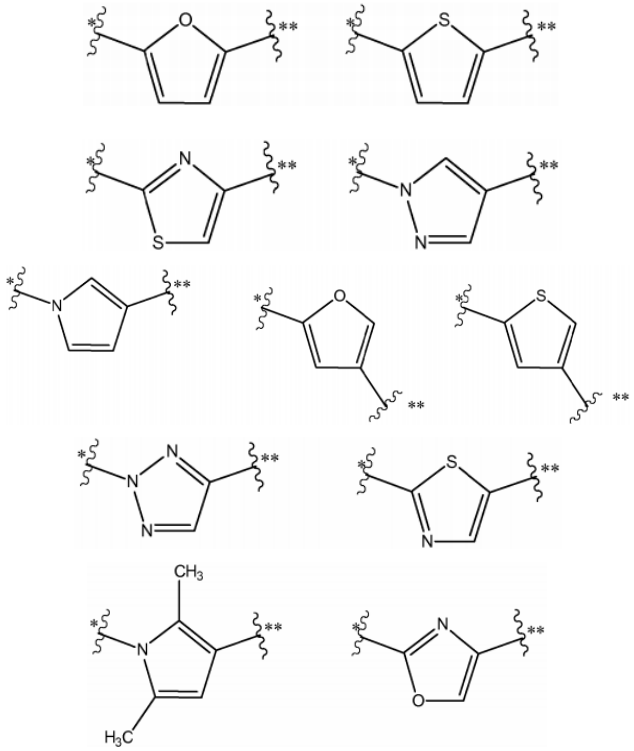
(57) 1. Junginys, susidedantis iš (I) formulės struktūrinio fragmento arba farmaciniu požiūriu priimtina minėto junginio druska, skirtas naudoti kaip vaistas



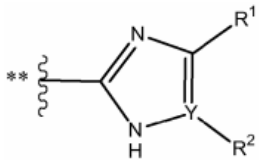
(I)

kur
(i) Y yra C;
(ii) R^1 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:
H, -CH_3, C_{2-6}alkilo, C_{3-6}cikloalkilo, halogeno, -$(CH_2)_nN(CH_3)_2$, kur n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 3, benzilo, pasirinktinai pakeisto fenilo žiede, heteroarilo ir arilo, ir
R^2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:
H, -CH_3, C_{2-6}alkilo, C_{3-6}cikloalkilo, halogeno, -$(CH_2)_nN(CH_3)_2$, kur n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 3,
su sąlyga, kad bent vienas iš R^1 arba R^2 turi 3 arba daugiau anglies atomų;
arba
R^1 ir R^2 yra sujungti, sudarydami keturia-, penkia- arba šešianarį nearomatinį karbociklinį žiedą, tokiu būdu gaunant kondensuotą biciklinį fragmentą, kuriame vienas arba daugiau žiedo, apimančio R^1 ir R^2 grupes, anglies atomų yra pasirinktinai pakeisti heteroatomu, parinktu iš O, N arba S, ir kur vienas arba daugiau žiedo, apimančio R^1 ir R^2 grupes, atomų yra pasirinktinai pakeisti vienu arba daugiau pakaitų, nepriklausomai

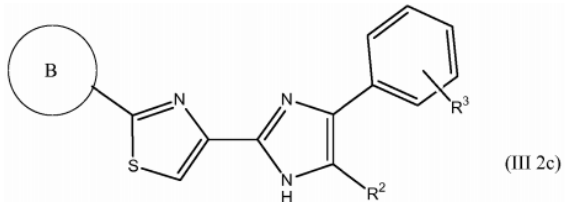
parinktų iš grupės, susidedančios iš -CH_3, C_{2-4}alkilo, halogeno, hidroksilo, -OCH_3, -OC_{2-4}alkilo, etinilo, -OCF_3, ir -CF_3; su sąlyga, kad R^1 ir R^2 negali būti sujungti, sudarydami pilnai aromatinį kondensuotą biciklinį fragmentą, t.y. biciklą, kuriame abu žiedai yra aromatiniai;
ir
(iii) A yra 5-naris heteroarilas ir yra parinktas iš grupės, susidedančios iš
(a) pirolilo, imidazolilo, izoksazolilo, tiazolilo, izotiazolilo, triazolilo, oksadiazolilo, tiadiazolilo, ir
(b)



kur * yra jungties taškas su atitinkamai pažymėtu B atomu ir ** yra jungties taškas su atitinkamai pažymėtu atomu

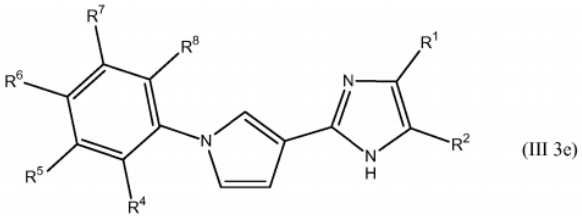


ir kur aromatinis žiedas A yra pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš -CH_3, C_{2-4}alkilo, halogeno, -OCH_3, ir -OC_{2-4}alkilo, geriau pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, nepriklausomai parinktų iš -CH_3, C_{2-4}alkilo ir halogeno, dar geriau vienu arba daugiau -CH_3 pakaitų;
ir
(iv) B yra arilas, heteroarilas, biciklinė sistema, apimanti bent vieną aromatinį žiedą, arba stirilas;
kur (I) formulės struktūra nėra

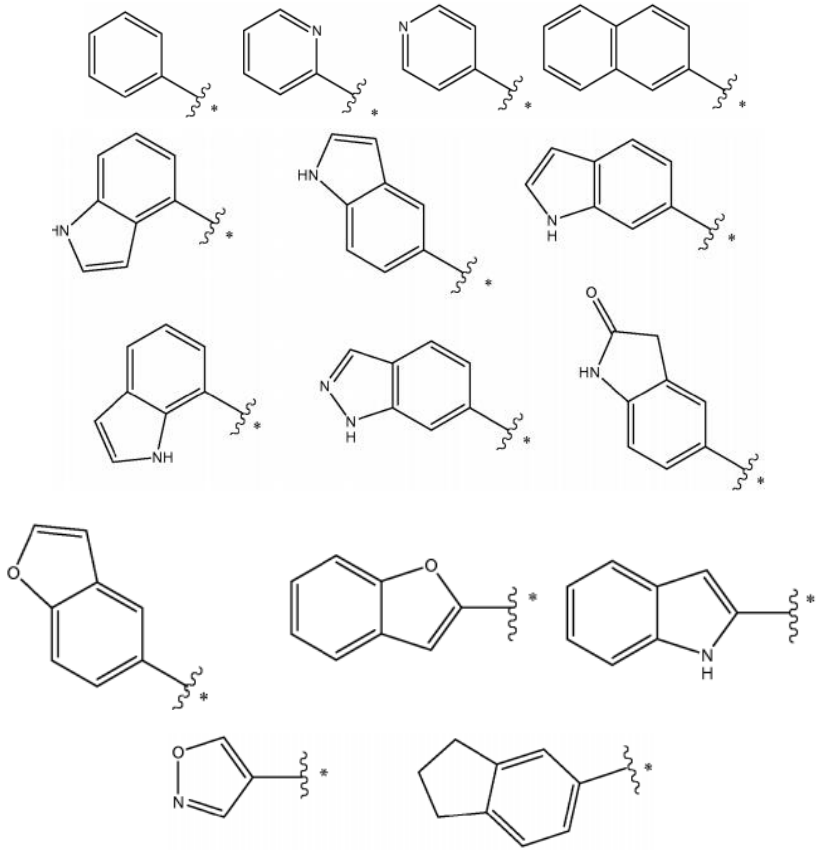


kur R^2 yra H; ir kur
jeigu R^2 yra H (I) formulės struktūroje, A negali būti tiazolilas; ir kur
jeigu (I) formulės struktūrinis fragmentas turi struktūrą, pavaizduotą formulėje (III 3e), žiedas atitinkantis (I) formulės A žiedą, gali būti pasirinktinai pakeistas, ir kai jis yra pakeistas, jis yra pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, nepriklausomai parinktų iš -CH_3, C_{2-4}alkil, halogen, -OCH_3, ir -OC_{2-4}alkil; R^1 ir R^2 yra kaip apibrėžti (I) formulei ir R^4-R^8 yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš H, -CH_3, C_{2-4}alkilo, halogeno,

hidroksilo, -OCH_3, -OC_{2-4}alkil, -CF_3, -OCF_3, -NH_2, -CH_2NH_2, -$N(CH_3)_2$, -NO_2, -CH_2OH, -CO_2CH_3, -CO_2C_{2-4}alkilo, - CO_2H, -$N(alkil)_2$ kur dvi alkilo grupės yra nepriklausomai parinktos iš -CH_3 arba C_{2-4}alkilo, -NH(alkil), kur alkilo grupė yra parinkta iš -CH_3 arba C_{2-4}alkilo, 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 4H-piperazinilo, 4-C_{1-4}alkil-piperazinilo ir 4-C_{3-6}cikloalkil-piperazinilo

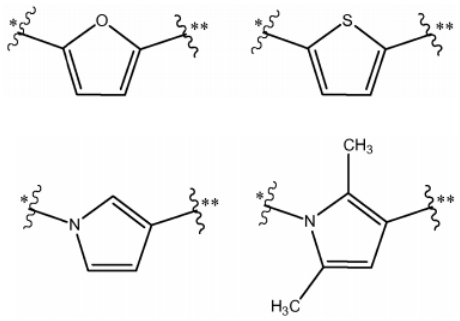


2. Junginys, skirtas panaudoti pagal 1 punktą, kur B yra parinktas iš grupės, susidedančios iš

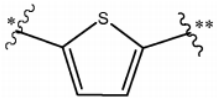


kur * yra jungties taškas su atitinkamai pažymėtu A atomu; ir kur B yra pasirinktinai pakeistas.

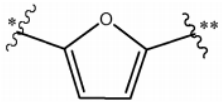
3. Junginys, skirtas panaudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur grupė A yra parinkta iš formulių



ir pageidautina yra



arba



kur * ir ** yra kaip apibrėžti aukščiau.

4. Junginys, skirtas panaudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur B yra fenilo žiedas, pasisirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš -CH_3, C_{2-4}alkilo, halogeno, hidroksilo, -OCH_3, -OC_{2-4}alkilo, -CF_3, -OCF_3, -NH_2, -CH_2NH_2, -$N(CH_3)_2$, -NO_2, -CH_2OH, -CO_2CH_3 , -CO_2C_{2-4}alkilo, -CO_2H, -N(alkil)$_2$, kur dvi alkilo grupės yra nepriklausomai parinktos iš -CH_3 arba C_{2-4}alkilo, -NH(alkil), kur alkilo grupė yra parinkta iš -CH_3 arba C_{2-4}alkilo, 4-morfolinilo, 1-piperidiniol, 4H-piperazinilo, 4-C_{1-4}alkil-piperazinilo ir 4-C_{3-6}cikloalkil-piperazinilo, pageidautina, nepriklausomai parinkta iš grupės, susidedančios iš H, -CH_3, C_{2-4}alkilo, izopropilo, tret-butilo, halogeno, kur halogenas yra pageidautinai F arba Cl arba Br, hidroksilas, -OCH_3, -CF_3, -OCF_3, -$N(CH_3)_2$, -NO_2 ir 4-metilpiperazinilas, dar geriau, nepriklausomai, parinktas iš grupės, susidedančios iš H, -CH_3, -CH_2CH_3, izopropilo, -$N(CH_3)_2$, halogeno, kur halogenas yra pageidautinai F arba Cl arba Br, -OCH_3, -CF_3, ir -OCF_3.

5. Junginys, skirtas panaudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur R^1 yra fenilas, pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš -CH_3, C_{2-4}alkilo, halogeno, hidroksilo, -OCH_3, -OC_{2-4}alkilo, etinilo, -OCF_3 ir -CF_3, dar vienu arba daugiau pakaitų, nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš -CH_3, -CH_2CH_3, -OH, -CF_3, -OCF_3, etinilo ir halogeno, kur halogenas pageidautina yra F arba Cl arba Br, dar geriau vienu arba daugiau pakaitų, nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš -CH_3, -CH_2CH_3, -CF_3, -OCF_3, etinilo ir halogeno, kur halogenas pageidautina yra F arba Cl arba Br.

6. Junginys, skirtas panaudoti pagal bet kurį iš 1-5 punktų, kur R^1 yra arilas, heteroarilas, arba benzilas, arba benzilas, pakeistas fenilo žiede, ir R^2 yra parinktas iš H, -CH_3, -$CH_2N(CH_3)_2$ ir halogeno, kur halogenas pageidautina yra Cl.

7. Junginys, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1-6 punktų, skirtas panaudoti gydymui mikrobinės infekcijos ir (arba) susirgimo, skausmo arba ligos, kurią bent iš dalies sukėlė mikrobinė infekcija, ypač kai minėta mikrobinė infekcija yra bakterinė infekcija ir ypač bakterinė infekcija, kurią bent iš dalies sukėlė viena ar daugiau gramteigiamų bakterijų rūšių, ypač kur minėta viena arba daugiau gramteigiamų bakterijų rūšių yra gramteigiamos bakterijų rūšys, atsparios esamiems antibiotikams, įskaitant ypač daugeliui vaistų atsparius streptokokus, daugeliui vaistų atsparius stafilokokus, arba daugeliui vaistų atsparius enterokokus, kur minėtos mikrobinės infekcijos gali apimti mišrias infekcijas, kurios apima abi gramteigiamas bakterijų rūšis, atsparias ir gramteigiamas bakterijų rūšis jautrias esamiems antibiotikams ir (arba) bakterijų rūšių mišinį, apimantį bent vieną bakterijų rūšį, kuri rodo atsparumą esamoms terapijoms; ir kur minėti esami antibiotikai ir esamos terapijos yra parinktos iš vienos arba daugiau antibiotikų grupės, susidedančios iš cefalosporinų, chinolonų, makrolidų, vankomicino, daptomicino, linezolido, moenomicino, platensimicino ir betalaktaminių antibiotikų, įskaitant penicilinus.

8. Junginys, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1-6 punktų, skirtas panaudoti kaip antibiotikas gydymui bakterinės infekcijos ir (arba) susirgimo, skausmo arba ligos, kurią bent iš dalies sukėlė bakterinė infekcija, kur minėta bakterinė infekcija pageidautinai pasirinkta iš vienos arba daugiau infekcijų ir infekcinių ligų iš sąrašo, įskaitant kvėpavimo takų infekcijas, komplikuotas odos ir minkštųjų audinių infekcijas, komplikuotas pilvo ertmės infekcijas, bendruomenėje įgytą plaučių uždegimą, ligoninėje įgytą plaučių uždegimą, su ventiliatoriumi susijusį plaučių uždegimą, šlapimo takų infekcijas, bakterinį meningitą, infekcinį endokarditą, sepsį, osteomielitą, septinį artritą, septicemiją, juodligę, osteomielitą, tuberkuliozę, raupsus, nekrotizuojantį fascitą, skarlatiną, reumatinę karštinę, pogimdyvinę karštinę ir streptokokinio toksinio šoko sindromą, ir papildomas hospitalines infekcijas, pavyzdžiui, infekcijas, kurias sukelia intravaskuliniai kateteriai.

9. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį iš 1-8 punktų ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

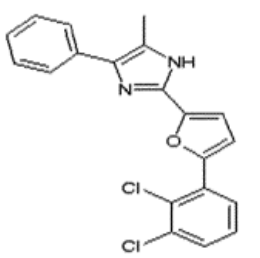
10. Junginys, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1-6 punktų, skirtas panaudoti gydymui mikrobinės infekcijos ir (arba) sutrikimo, skausmo arba ligos, kurią bent iš dalies sukėlė mikrobinė infekcija, kur minėta mikrobinė

infekcija yra bakterinė infekcija, sukelta arba bent iš dalies sukelta daptomicinui atsparios, meticilinui atsparios *Staphylococcus aureus*.

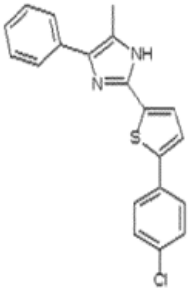
11. Derinys mažiausiai vieno junginio, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1-6 punktų ir bent vieno bakterinių lipidų biosintezės inhibitoriaus, kur minėtas inhibitorius yra platensimicinas, skirtas panaudoti gydymui mikrobinės infekcijos ir (arba) susirgimo, skausmo arba ligos, kurią sukėlė arba bent iš dalies sukėlė mikrobinė infekcija, ypatingai kur mikrobinė infekcija yra bakterinė infekcija, ypač bakterinė infekcija sukelta arba bent iš dalies sukelta meticilinui atsparios *Staphylococcus aureus*.

12. Derinys, skirtas panaudoti kaip apibrėžta 11 punkte, kur mažiausiai vieno junginio, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1-6 punktų, ir mažiausiai vieno vieno bakterinių lipidų biosintezės inhibitoriaus, kur minėtas inhibitorius yra platensimicinas, yra paruošiamas sujungiant du aktyvius agentus vienoje kompozicijoje prieš dozavimą arba dozuopjant du aktyvius agentus atskirai.

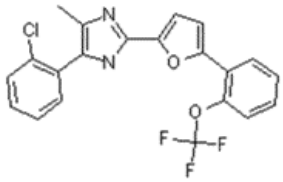
13. Junginys arba derinys, skirtas panaudoti kaip apibrėžta bet kuriame iš 10-12 punktų, kur junginys kaip apibrėžta bet kuriame iš 1-6 punktų, yra parinktas iš



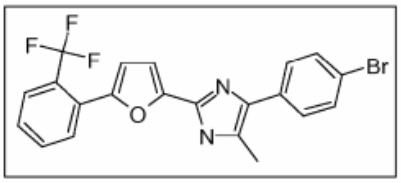
2



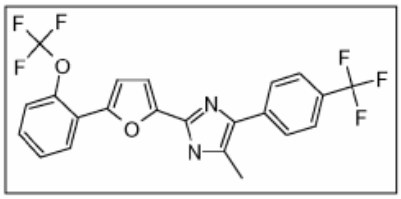
6



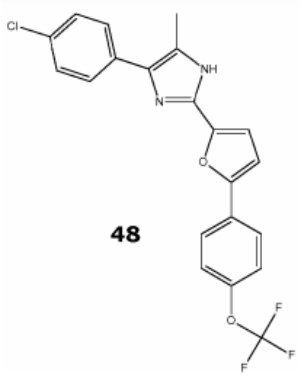
19



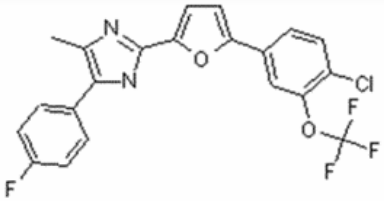
25



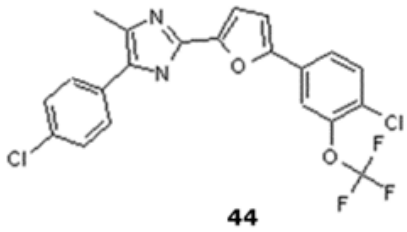
26

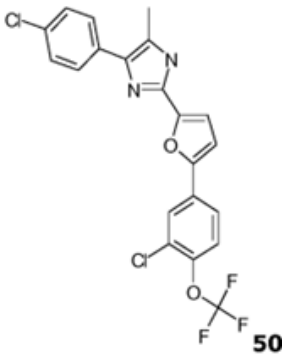


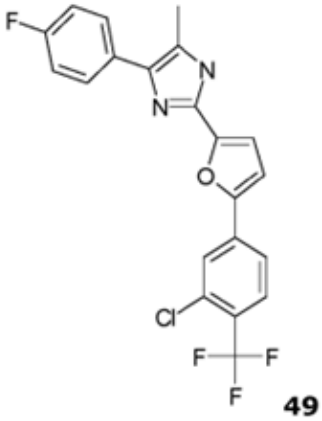
48

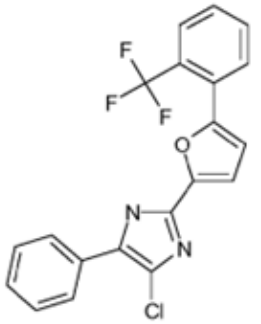


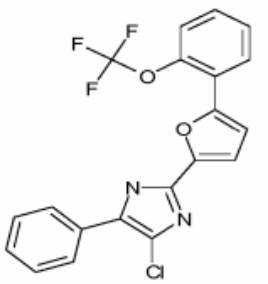
43

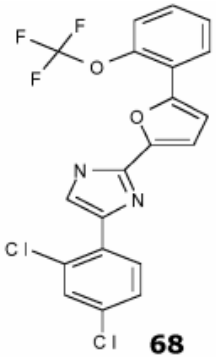

44


50


49


65


64


68

arba jų derinių.

14. Junginys arba derinys, skirtas panaudoti kaip apibrėžta 13 punkte, kur junginys, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1-6 punktų yra parinktas iš 2, 6, 19, 25, 26, 48 ir 50 junginių arba jų derinių.

15. Kompozicija, apimanti (i) bent vieną junginį kaip apibrėžta bet kuriame iš 1-14 punktų, ypač bent vieną junginį, parinktą iš junginių 2, 6, 19, 25, 26, 48, 43, 44, 49, 50, 64, 65 ir 68, geriau bent vieną junginį, parinktą iš junginių 2, 6, 19, 25, 26, 48 ir 50, ir (ii) bent vieną bakterinių lipidų biosintezės inhibitorių, kur minėtas inhibitorius yra platensimicinas.

(51) Int. Cl. ***A61K 31/6615*** (2006.01)
A61K 47/60 (2017.01)
A61P 3/14 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07F 9/06 (2006.01)

(11) **3386548**

(13) T

(96) 16819297.9

(96) 2016-12-12

(97) 2018-10-17

(97) 2021-03-17

(86) PCT/EP2016/080657

(86) 2016-12-12

(87) WO 2017/098047

(87) 2017-06-15

(30) 15199682, 2015-12-11, EP
16164299, 2016-04-07, EP
16173422, 2016-06-07, EP

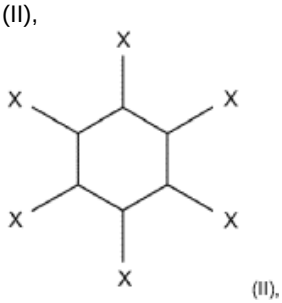
(72) IVARSSON, Mattias, CH
CASTAGNER, Bastien, CA
LEROUX, Jean-Christophe, CH
PASCH, Andreas, CH

(73) ETH Zürich, 8092 Zürich, CH
Universität Bern, 3012 Bern, CH

(74) Vytautas GUOBYS, 10, Ateities g. 3-9, LT-08306 Vilnius, LT

(54) Inozitolio dariniai, skirti naudoti patologinėje kristalizacijoje
Apibrėžties punktai: 3, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, aprašytas bendrąja formule (II),

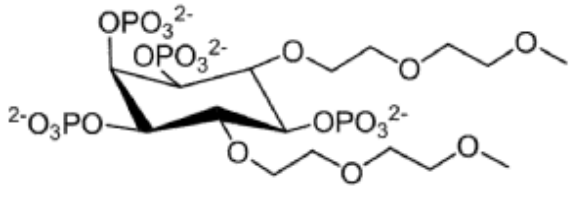


(II),

kur
- du arba trys X yra $R^{1,}$ o likę X yra OPO_3^{2-}; ir
- kiekvienas R^1 yra polietilenglikolis.

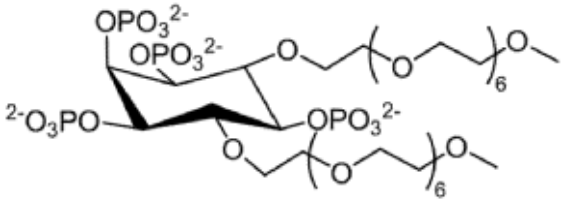
2. Junginys pagal 1 punktą, kuriame R^1 yra polietilenglikolis ir turi molinę masę tarp 100 g/mol ir 3000 g/mol, ypač tarp 100 g/mol ir 2500 g/mol, ypač apie 100 g/mol iki 2000 g/mol.

3. Junginys pagal 1 punktą, aprašytas bet kuria iš formulių:
a)



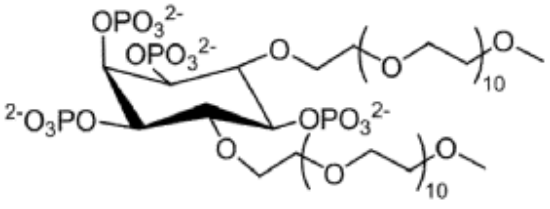
(IV f),

b)



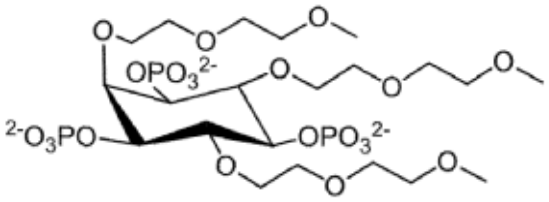
(IV g),

c)



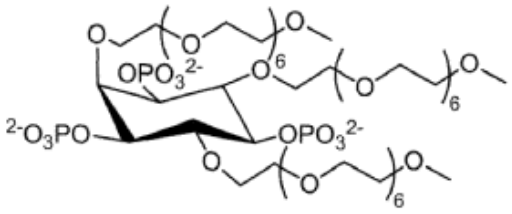
(IV h),

d)



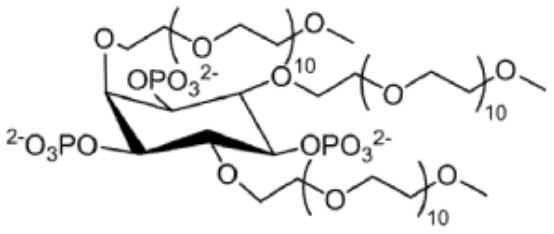
(V d),

e)



(V e),

f)



(V f).

---

(51) Int. Cl. ***A61K 35/74*** (2015.01)
C12N 1/20 (2006.01)
A23L 33/135 (2016.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(11) **3630136**
(13) T
(96) 18727408.9
(96) 2018-05-22
(97) 2020-04-08
(97) 2021-04-21
(86) PCT/GB2018/051386
(86) 2018-05-22

(87) WO 2018/215757
(87) 2018-11-29
(30) 201708176, 2017-05-22, GB
201714305, 2017-09-06, GB
201714309, 2017-09-06, GB
201714298, 2017-09-06, GB
201716493, 2017-10-09, GB
201718551, 2017-11-09, GB
(72) SAVIGNAC, Helene, GB
MULDER, Imke Elisabeth, GB
STEVENSON, Alexander James, GB
(73) 4D Pharma Research Limited, Aberdeen, Aberdeenshire AB25 2ZS, GB
(74) Vitalija BANAITIENĖ, 55, UAB TARPINĖ, A.P.Kavoliuko g. 24-152, LT-04328 Vilnius, LT
(54) Kompozicijos, apimančios bakterines padermes
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.

(57) 1. Kompozicija, apimanti *Blautia* genties bakterinę padermę, skirta naudoti smegenų pažeidimo gydymo būdui.

2. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur smegenų pažeidimas yra insultas.

3. Kompozicija, skirta naudoti pagal 2 punktą, kur insultas yra:
a) smegenų išemija;
b) židininė smegenų išemija;
c) išeminis insultas; arba
d) hemoraginis insultas.

4. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur kompozicija yra skirta gydyti smegenų pažeidimą subjektui, kuriam diagnozuota insulto rizika.

5. Kompozicija, skirta naudoti pagal 4 punktą, kur subjektas turi bent vieną insulto rizikos veiksnį.

6. Kompozicija, skirta naudoti pagal 5 punktą, kur bent vienas rizikos veiksnys yra aukštas kraujospūdis arba diabetas.

7. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 4-6 punktų, kur subjektas patyrė bent vieną trumpalaikį išemijos priepuolį.

8. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur bakterijų padermė yra:
a) *Blautia hydrogenotrophica;*
b) *Blautia stercoris;* arba
c) *Blautia wexlerae.*

9. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-7 punktų, kur bakterijų padermė turi 16s rRNR seką, kuri yra:
a) bent jau 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% arba 99,9% identiška *Blautia hydrogenotrophica* bakterinės padermės 16s rRNR sekai, pasirinktinai kai bakterijos padermė turi 16s rRNR seką, kuri yra mažiausiai 97%, 98%, 99%, 99,5% arba 99,9% identiška SEQ ID Nr. 5 arba kuri turi SEQ ID Nr. 5 16s rRNR seką;
b) bent jau 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% arba 99,9% identiška *Blautia stercoris* bakterinės padermės 16s rRNR sekai; arba
(c) bent jau 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% arba 99,9% identiška *Blautia wexlerae* bakterinės padermės 16s rRNA sekai.

10. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur kompozicija apima:
a) *Blautia hydrogenotrophica* rūšies bakterinę padermę, skirtą smegenų pažeidimo gydymo būdui;
b) *Blautia stercoris* rūšies bakterinę padermę, skirtą smegenų pažeidimo gydymo būdui; arba
c) *Blautia wexlerae* rūšies bakterinę padermę, skirtą smegenų pažeidimo gydymo būdui.

11. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur:
a) kompozicija skirta vartoti per burną;

(b) kompozicija apima vieną arba daugiau farmaciniu požiūriu priimtinų užpildų arba nešiklių;
c) bakterijų padermė yra liofilizuota; ir (arba)
d) bakterijų padermė yra gyvybinga.

12. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur kompozicija apima vieną *Blautia* genties padermę.

13. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kuri apima *Blautia* bakterijų padermę kaip mikrobų konsorciumo dalį.

14. Maisto produktas, apimantis kompoziciją pagal bet kurį ankstesnį punktą, skirtą naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 35/74*** (2015.01)
A61K 35/741 (2015.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(11) **3723777**

(13) T

(96) 19755806.7

(96) 2019-06-25

(97) 2020-10-21

(97) 2021-03-31

(86) PCT/EP2019/066905

(86) 2019-06-25

(87) WO 2020/002370

(87) 2020-01-02

(30) 18179641, 2018-06-25, EP
201814836, 2018-09-12, GB
201905000, 2019-04-09, GB

(72) YUILLE, Samantha, GB
REICHARDT, Nicole, GB
REID, Sarah, GB
AHMED, Suaad, GB
SAVIGNAC, Helene, GB
MULDER, Imke Elisabeth, GB
ETTORRE, Anna, GB

(73) 4D Pharma Research Limited, Aberdeen, Aberdeenshire AB25 2ZS, GB

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

(54) Kompozicijos, apimančios bakterines padermes
Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 0.

(57) 1. Kompozicija, apimanti bakterinę *Bariatricus* genties padermę, skirta panaudoti terapijoje.

2. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, skirta naudoti ligos arba būklės, kurią sąlygoja padidėjęs histono deacetilazės (HDAC) aktyvumas, gydymui arba prevencijai.

3. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, skirta gydyti ar užkirsti kelią ligai ar būklei, kurią sąlygoja padidėjęs I klasės HDAC aktyvumas.

4. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, skirta naudoti selektyvaus I klasės HDAC aktyvumo slopinimo būdui gydant būklę, kurią sąlygoja padidėjęs I klasės HDAC aktyvumas.

5. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur kompozicija yra skirta selektyviai slopinti HDAC1, HDAC2 ar HDAC3 ligoje ar būklėje, kurią sąlygoja padidėjęs HDAC1, HDAC2 ar HDAC3 aktyvumas.

6. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, skirta naudoti pacientui, turinčiam padidėjusį HDAC aktyvumą.

7. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, skirta gydyti ar užkirsti kelią ligai ar būklei, parinktai iš sąrašo, susidedančio iš: neurodegeneracinės ligos, tokios kaip Alzheimerio liga, Hantingtono liga ar Parkinsono liga; smegenų pažeidimo, tokio kaip insultas; elgesio ar psichikos sutrikimas, toks kaip dėmesio deficito hiperaktyvumo sutrikimas, obsesinis kompulsinis sutrikimas, nerimo sutrikimas, bipolinis sutrikimas arba potrauminio streso sutrikimas; uždegiminės ar autoimuninės ligos, tokios kaip astma, artritas, psoriazė, išsėtinė sklerozė, diabetas, alotransplantato atmetimas, transplantato prieš šeimininką liga arba uždegiminė žarnyno liga, tokia kaip Krono liga; arba vėžio, tokio kaip prostatos vėžys, kolorektalinis vėžys, krūties vėžys, plaučių vėžys, kepenų vėžys ar skrandžio vėžys.

8. Kompozicija, apimanti *Bariatricus* genties bakterinę padermę, skirta gydyti ar užkirsti kelią ligai ar būklei, parinktai iš sąrašo, susidedančio iš: neurodegeneracinės ligos, tokios kaip Alzheimerio liga, Hantingtono liga ar Parkinsono liga, smegenų pažeidimo, tokio kaip insultas, uždegiminės ar autoimuninės ligos, tokios kaip astma, artritas, psoriazė, išsėtinė sklerozė, diabetas, alotransplantato atmetimas, transplantato prieš šeimininką liga arba uždegiminė žarnyno liga, tokia kaip Krono liga ar opinis kolitas; arba vėžio, tokio kaip prostatos vėžys, kolorektalinis vėžys, krūties vėžys, plaučių vėžys, kepenų vėžys ar skrandžio vėžys.

9. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur bakterinė padermė yra *Bariatricus massiliensis* rūšies.

10. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur bakterinė padermė turi 16s rRNR genų seką, kuri yra mažiausiai 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% arba 99,9% identiška SEQ ID Nr. 1 arba SEQ ID Nr. 2, arba kur bakterinė padermė turi 16s rRNR geno seką, pavaizduotą SEQ ID Nr. 1 arba SEQ ID Nr. 2.

11. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur kompozicija skirta vartoti per burną.

12. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur bakterinė padermė yra liofilizuota.

13. Maisto produktas, turintis kompoziciją pagal bet kurį ankstesnį punktą, skirtą naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą.

14. *Bariatricus massiliensis* padermės ląstelė, deponuota prieigos numeriu NCIMB 43042.

15. *Bariatricus massiliensis* padermės ląstelė, deponuota prieigos numeriu NCIMB 43042, skirta naudoti terapijoje, geriausia naudoti gydant ar prevencijai ligos ar būklės pagal bet kurį iš 2-8 punktų.

16. *Bariatricus massiliensis* padermės ląstelė, deponuota prieigos numeriu NCIMB 43171, skirta naudoti terapijoje, geriausia naudoti gydant ar prevencijai ligos ar būklės pagal bet kurį iš 2-8 punktų.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 38/18*** (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
(11) **3669886**
(13) T
(96) 19220066.5
(96) 2015-07-09
(97) 2020-06-24
(97) 2021-02-24
(30) 201412290, 2014-07-10, GB
(72) MORRELL, Nicholas W, GB
LI, Wei, GB
UPTON, Paul D, GB
(73) Cambridge Enterprise, Ltd., Cambridge Cambridgeshire CB2 1TN, GB
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Kaulų morfogenetiniai baltymai

Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 0.

(57) 1. Polipeptidas, kuris yra kaulų morfogenetinio baltymo 9 (BMP9) variantas, turintis endotelio ląstelių signalinį aktyvumą ir neturintis osteogeninio aktyvumo, kur skirtumas tarp BMP9 varianto aminorūgščių sekos ir SEQ ID Nr. 4 aminorūgščių sekos susideda iš pakaito, parinkto iš grupės, susidedančios iš F362A, I375A, L379A, S402A, Y416A ir Y418A.

2. Polipeptidas pagal 1 punktą, kur skirtumas tarp BMP9 varianto aminorūgščių sekos ir SEQ ID Nr. 4 aminorūgščių sekos susideda iš pakaito F362A.

3. Polipeptidas pagal 1 punktą, kur skirtumas tarp BMP9 varianto aminorūgščių sekos ir SEQ ID Nr. 4 aminorūgščių sekos susideda iš pakaito I375A.

4. Polipeptidas pagal 1 punktą, kur skirtumas tarp BMP9 varianto aminorūgščių sekos ir SEQ ID Nr. 4 aminorūgščių sekos susideda iš pakaito L379A.

5. Polipeptidas pagal 1 punktą, kur skirtumas tarp BMP9 varianto aminorūgščių sekos ir SEQ ID Nr. 4 aminorūgščių sekos susideda iš pakaito S402A.

6. Polipeptidas pagal 1 punktą, kur skirtumas tarp BMP9 varianto aminorūgščių sekos ir SEQ ID Nr. 4 aminorūgščių sekos susideda iš pakaito Y416A.

7. Polipeptidas pagal 1 punktą, kur skirtumas tarp BMP9 varianto aminorūgščių sekos ir SEQ ID Nr. 4 aminorūgščių sekos susideda iš pakaito Y418A.

8. Farmacinė kompozicija, apimanti polipeptidą, kuris yra kaulų morfogenetinio baltymo 9 (BMP9) variantas, turintis endotelio ląstelių signalinį aktyvumą ir neturintis osteogeninio aktyvumo pagal bet kurį iš 1-7 punktų.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 39/08*** (2006.01)
C07K 14/245 (2006.01)
C07K 14/33 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(11) **3082855**

(13) T

(96) 14828499.5

(96) 2014-12-18

(97) 2016-10-26

(97) 2021-02-24

(86) PCT/GB2014/053748

(86) 2014-12-18

(87) WO 2015/092406

(87) 2015-06-25

(30) 201322463, 2013-12-18, GB

(72) TITBALL, Richard William, GB
FERNANDES DA COSTA, Sergio Paulo, DE
VAN IMMERSEEL, Filip, BE
DUCATELLE, Richard, BE
MOT, Dorien, BE

(73) University of Exeter, Exeter EX4 4QJ, GB
Universiteit Gent, 9000 Gent, BE

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

(54) Kompozicija
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.

(57) 1. Kompozicija, apimanti:
a) sumažinto toksiškumo NetB epitopo polipeptidą, apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 2 arba apimantį funkcionalų SEQ ID Nr. 2 fragmentą, pasižymintį bent apie 95% bendru sekos identiškumu SEQ ID Nr. 2, ir apimantį ETTQARGTNK (SEQ ID Nr. 17); ir

b) sumažinto toksiškumo *Clostridium perfringens* alfa-toksino epitopo polipeptidą, apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 3, arba apimantį funkcionalų SEQ ID Nr. 3 fragmentą, pasižymintį bent apie 95% bendru sekos identiškumu SEQ ID Nr. 3, ir apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 16.

2. Kompozicija pagal 1 punktą, kurioje NetB epitopo polipeptidas apima bent vieną iš sekų:
a) YHAIXGNQLF (SEQ ID Nr. 4), kur X yra bet kuri aminorūgštis, išskyrus Y;
b) FMKSXLYNNG (SEQ ID Nr. 6), kur X yra bet kuri amino rūgštis, išskyrus R; arba
c) YILNXETTQW (SEQ ID Nr. 8), kur X yra bet kuri amino rūgštis, išskyrus W; pasirinktinai, kur bet kuris X yra A.

3. Kompozicija pagal bet kurį ankstesnį punktą, kurioje alfa-toksino epitopo polipeptidas apima sekos SEQ ID Nr. 18 bent 5-ių iš eilės einančių aminorūgščių seką.

4. Kompozicija pagal bet kurį ankstesnį punktą, kurioje alfa-toksino epitopo polipeptidas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 18 arba jos funkcionalų fragmentą arba jos variantą, pasižymintį bent 34% bendru sekos identiškumu SEQ ID Nr. 18.

5. Kompozicija pagal bet kurį ankstesnį punktą, kurioje bent vienas polipeptidas yra rekombinantinis polipeptidas, pasirinktinai, kur alfa-toksino epitopo polipeptidas yra ekspresuotas kaip baltymas, sulietas su GST arba His-uodega ir/arba kur NetB epitopo polipeptidas yra ekspresuotas su His-uodega arba kaip su GST sulietas baltymas ir/arba kuri apima sulietą baltymą, apimantį sumažinto toksiškumo NetB epitopo polipeptidą ir sumažinto toksiškumo *C. perfringens* alfa-toksino epitopo polipeptidą.

6. Polinukleotidas, koduojantis:
a) sumažinto toksiškumo NetB epitopo polipeptidą, apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 2 arba apimantį funkcionalų SEQ ID Nr. 2 fragmentą, pasižymintį bent apie 95% bendru sekos identiškumu SEQ ID Nr. 2, ir apimantį ETTQARGTNK (SEQ ID Nr. 17); ir
b) sumažinto toksiškumo *C. perfringens* alfa-toksino epitopo polipeptidą, apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 3, arba apimantį funkcionalų SEQ ID Nr. 3 fragmentą, pasižymintį bent apie 95% bendru sekos identiškumu SEQ ID Nr. 3, ir apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 16.

7. Vektorius, apimantis polinukleotidą pagal 6 punktą.

8. Ląstelė, apimanti kompoziciją pagal bet kurį iš 1-5 punktų ir/arba polinukleotidą pagal 6 punktą ir/arba vektorių pagal 7 punktą, pasirinktinai, kuri yra *Salmonella, Bacillus, Lactococcus* arba *Lactobacillus* ląstelė.

9. Vakcinos kompozicija, apimanti kompoziciją pagal bet kurį iš 1-5 punktų ir/arba polinukleotidą pagal 6 punktą ir/arba vektorių pagal 7 punktą ir/arba ląstelę pagal 8 punktą, pasirinktinai, apimanti subvieneto vakciną, kuri dar pasirinktinai yra gyvūnų pašaras.

10. Kompozicija pagal bet kurį iš 1-5 arba 9 punktų, arba polinukleotidas pagal 6 punktą, arba vektorius pagal 7 punktą, arba ląstelė pagal 8 punktą, skirti naudoti (i) terapijoje, (ii) imuninio atsako prieš *C. perfringens* sukėlimui ir/arba (iii) subjekto skiepijimo nuo infekcijos, kurią sukelia *C. perfringens,* būde, pasirinktinai, kur subjektas yra naminiai paukščiai, pavyzdžiui, *Gallus* genties, pavyzdžiui, *Gallus gallus* rūšies.

11. Sumažinto toksiškumo NetB epitopo polipeptidas derinyje su sumažinto toksiškumo *C. perfringens* alfa-toksino epitopo polipeptidu, skirti naudoti (i) imuninio atsako prieš *C. Perfringens* sukėlimui ir/arba (ii) subjekto skiepijimui nuo infekcijos, kurią sukelia *C. Perfringens,* kur sumažinto toksiškumo NetB epitopo polipeptidas, apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 2 arba apima funkcionalų SEQ ID Nr. 2 fragmentą, pasižymintį bent apie 95% bendru sekos identiškumu SEQ ID Nr. 2, ir apimantį ETTQARGTNK (SEQ ID Nr. 17); ir
kur sumažinto toksiškumo *C. perfringens* alfa-toksino epitopo polipeptidas, apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 3, arba apima funkcionalų SEQ ID Nr. 3 fragmentą, pasižymintį bent apie 95% bendu sekos identiškumu SEQ ID Nr. 3, ir apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 16.

12. Sumažinto toksiškumo NetB epitopo polipeptidas derinyje su sumažinto toksiškumo *C. perfringens* alfa-toksino epitopo polipeptidu pagal 1 punktą, skirti naudoti būde pagal 11 punktą, kur polipeptidai subjektui yra skiriami paeiliui.

13. Rinkinys, apimantis:

a) kompoziciją pagal bet kurį iš 1-5 arba 9 arba 10 punktų, arba polinukleotidą pagal 6 punktą, arba vektorių pagal 7 punktą, arba ląstelę pagal 8 punktą; arba
b) sumažinto toksiškumo NetB epitopo polipeptidą, ir sumažinto toksiškumo *C. perfringens* alfa-toksino epitopo polipeptidą, kur sumažinto toksiškumo NetB epitopo polipeptidas, apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 2 arba apima funkcionalų SEQ ID Nr. 2 fragmentą, pasižymintį bent apie 95% bendru sekos identiškumu SEQ ID Nr. 2, ir apimantį ETTQARGTNK (SEQ ID Nr. 17); ir kur sumažinto toksiškumo *C. perfringens* alfa-toksino epitopo polipeptidas, apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 3, arba apima funkcionalų SEQ ID Nr. 3 fragmentą, pasižymintį bent apie 95% bendru sekos identiškumu SEQ ID Nr. 3, ir apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 16.

14. Kompozicija pagal bet kurį iš 1-5, arba 9 arba 10 punktų, arba sumažinto toksiškumo NetB epitopo polipeptidas derinyje su sumažinto toksiškumo *C. perfringens* alfa-toksino epitopo polipeptidu, skirti naudoti antikūnų, gebančių prisijungti prie SEQ ID Nr. 1, ir antikūnų, gebančių prisijungti prie SEQ ID Nr. 18 ir/arba 3, gamybos būdui subjekte, kuriam tai yra rekalinga, kur sumažinto toksiškumo NetB epitopo polipeptidas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 2 arba apima funkcionalų SEQ ID Nr. 2 fragmentą, pasižymintį bent apie 95% bendru sekos identiškumu SEQ ID Nr. 2, ir apimantį ETTQARGTNK (SEQ ID Nr. 17); ir kur sumažinto toksiškumo *C. perfringens* alfa-toksino epitopo polipeptidas, apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 3, arba apima funkcionalų SEQ ID Nr. 3 fragmentą, pasižymintį bent apie 95% bendru sekos identiškumu SEQ ID Nr. 3, ir apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 16.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 39/09*** (2006.01)
C07K 16/12 (2006.01)
(11) **3313436**
(13) T
(96) 16753710.9
(96) 2016-06-21
(97) 2018-05-02
(97) 2020-12-23
(86) PCT/IN2016/000157
(86) 2016-06-21
(87) WO 2016/207905
(87) 2016-12-29
(30) 3140CH2015, 2015-06-23, IN
(72) MATUR, RAMESH Venkat, IN
THIRUMENI, Nagarajan, IN
BURKI, Rajendar, IN
MANTENA, NARENDER, Dev, IN
DATLA, Mahima, IN
(73) Biological E Limited, Telangana, Hyderabad 500020, IN
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Daugiavalentė pneumokokinė konjuguota vakcina
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 0.
(57) 1. Daugiavalentės pneumokokinės konjuguotos vakcinos (PCV) kompozicija, susidedanti iš:
a1) mažiausiai 12 kapsulinių polisacharidų, pasirinktų iš S. pneumoniae 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9N, 9V, 15B, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F ir 33F serotipų, aktyvintų CDAP ir konjuguotų su baltymu nešikliu, pasirinktu iš CRM197, pneumokoko paviršinio baltymo A (PspA), pneumokoko adhezinio baltymo (PsaA) arba jų derinio, ir pasirinktinai, vieno arba daugiau serotipų, pasirinktų iš S. pneumoniae 6C, 8, 10A, 11A, 12F, 15A, 23A, 23B ir 35B serotipų; arba
a2) mažiausiai 14 kapsulinių polisacharidų, pasirinktų iš S. pneumoniae 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9N, 9V, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F ir 33F serotipų, suaktyvintų CDAP ir konjuguotų su CRM197, PspA, PsaA arba jų deriniu, ir pasirinktinai, vieno arba daugiau serotipų, pasirinktų iš S. pneumoniae 6C, 8, 10A, 11A, 12F, 15A, 23A, 23B ir 35B serotipų; ir
b) farmaciniu požiūriu priimtino nešiklio; ir
pasirinktinai, farmaciniu požiūriu priimtino skiediklio arba nešiklio; ir
pasirinktinai, sudedamųjų dalių,
kur kompozicijoje yra kapsulės polisacharidai iš 22F ir 33F serotipų ir nėra kapsulės polisacharidų iš 6A serotipo.

2. Kompozicija pagal 1 punktą, kur polisacharidų kiekis iš kiekvieno serotipo yra nuo 1 iki 10 µg.

3. Kompozicija pagal 1 punktą, kur nešiklio baltymo, konjuguoto su polisacharidais, kiekis yra nuo 3 iki 30 µg.

4. Kompozicija pagal 1 punktą, kur vienoje 0,5 ml dozėje yra 2 µg kiekvieno polisacharido; 30-40 µg baltymo-nešiklio CRM197; 0,2-1 mg aliuminio fosfato adjuvanto; natrio chlorido ir buferio.

5. 14-valentė sterili skysta pneumokokinės konjuguotos vakcinos (PCV) kompozicija, apimanti 2 µg kiekvieno 1, 3, 4, 5, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F ir 33F serotipo kapsulinių polisacharidų, 4 µg 6B serotipų, kurių kiekvienas atskirai konjuguotas su 32 µg CRM197; 0,125 mg elementinio aliuminio (0,5 mg aliuminio fosfato) adjuvanto; ir natrio chloridą ir L-histidino buferį, kur kompozicija neturi kapsulinio polisacharido iš 6A serotipo.

6. 13-valentė sterili skysta pneumokokinės konjuguotos vakcinos (PCV) kompozicija, apimanti 2 µg kiekvieno 1, 3, 4, 5, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F ir 33F serotipo kapsulinių polisacharidų, 4 µg 6B serotipų, kurių kiekvienas atskirai konjuguotas su 32 µg CRM197; 0,125 mg elementinio aliuminio (0,5 mg aliuminio fosfato) adjuvanto; ir natrio chloridą ir L-histidino buferį, kur kompozicija neturi kapsulinio polisacharido iš 6A serotipo.

7. 13-valentės PCV kompozicijos pagal 6 punktą gamybos būdas, apimantis šias pakopas:
a) žinomo dydžio pneumokokinių kapsulinių polisacharidų iš 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F ir 33F serotipų, suaktyvintų naudojant CDAP, konjugavimas individualiai su imunogeniniu baltymu-nešikliu CRM197,
b) atskirų vienvalenčių pneumokokinių konjugatų diafiltravimas, po kurio atliekamas gryninimas, naudojant gel-filtracijos chromatografiją,
c) frakcijų analizė, atliekant SEC-HPLC ir sujungiant frakcijas, kuriose yra vienvalenčių pneumokokinių konjugatų, prieš sterilizavimą filtruojant pro 0,2 µm filtrą,
d) 13-valentės PCV sukomponavimas, naudojant 13 vienvalenčių pneumokokinių konjugatų; 4,4 µg 6B serotipo; 2,2 µg likusiems serotipams ir Adju-Phos® adjuvantą kartu su tinkama pagalbine medžiaga, įskaitant natrio chloridą ir buferį, įskaitant L-histidiną, po to aseptinis užpildymas,
kur minėtoje 13-valentėje PCV kompozicijoje nėra kapsulinio polisacharido iš 6A serotipo.

8. 14-valentės PCV kompozicijos pagal 5 punktą gamybos būdas, apimantis šias pakopas:
a) žinomo dydžio pneumokokinių kapsulinių polisacharidų iš 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F ir 33F serotipų, konjugavimas individualiai su imunogeniniu baltymu-nešikliu CRM197,
b) atskirų monovalentinių pneumokokinių konjugatų diafiltravimas, po kurio atliekamas gryninimas, naudojant gel-filtracijos chromatografiją,
c) frakcijų analizė, atliekant SEC-HPLC ir sujungiant frakcijas, kuriose yra vienvalenčių pneumokokinių konjugatų, prieš sterilizavimą filtruojant pro 0,2 µm filtrą, ir
d) 14-valentės PCV sukomponavimas, naudojant vienvalenčius pneumokokinius konjugatus; 4,4 µg 6B serotipo; 2,2 µg likusiems serotipams ir Adju-Phos® adjuvantą kartu su tinkama pagalbine medžiaga, įskaitant natrio chloridą ir buferį, įskaitant L-histidiną, po to aseptinis užpildymas,
kur minėtoje 14-valentėje PCV kompozicijoje nėra kapsulinio polisacharido iš 6A serotipo.

---

(51) Int. Cl. ***A61K 39/395*** (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)
C07K 16/26 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)

(11) **3662932**

(13) T

(96) 19215303.9

(96) 2012-05-21

(97) 2020-06-10

(97) 2021-04-07

(30) 201161488660 P, 2011-05-20, US

(72) KOVACEVICH, Brian Robert, US
GARCIA-MARTINEZ, Leon F., US
OLSON, Katie, US
DUTZAR, Benjamin H., US
BILLGREN, Jens J., US
LATHAM, John A., US
MITCHELL, Danielle M., US
MCNEILL, Patricia Dianne, US
JANSON, Nicole M., US
LOOMIS, Maria-Cristina, 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) Anti-CGRP kompozicijos ir jų panaudojimas
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.

(57) 1. Anti-CGRP antikūno gamybos būdas, apimantis SEQ ID Nr. 192 ir SEQ ID Nr. 194 polinukleotidų ekspresiją mielių ląstelėse arba žinduolių ląstelėse.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur mielių ląstelės yra *Pichia* ląstelės, o žinduolių ląstelės yra CHO, NSO arba HEK293 ląstelės.

3. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur mielių ląstelės yra *Pichia pastoris* ląstelės.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1 arba 2 punktų, kur žinduolio ląstelės yra CHO ląstelės.

5. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur polinukleotidai yra įterpiami į ekspresijos vektorių.

6. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur vektorius yra plazmidė arba rekombinantinis virusinis vektorius.

7. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, dar apimantis antikūno gryninimą.

8. Būdas pagal 7 punktą, kur antikūno gryninimas apima kryžminio srauto filtravimą, amonio sulfato nusodinimą arba afininę kolonėlės chromatografiją.

9. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur dar minėtas antikūnas formuojamas farmacinėje kompozicijoje.

10. Būdas pagal 9 punktą, kur farmacinė kompozicija apima farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį ir pasirinktinai bent vieną stabilizatorių.

11. Anti-CGRP antikūnas, gaunamas būdu pagal bet kurį iš 1-8 punktų, arba farmacinė kompozicija, gaunama būdu pagal 9 arba 10 punktą.

12. Anti-CGRP antikūnas arba farmacinė kompozicija pagal 11 punktą, skirti naudoti migrenos ar galvos skausmo simptomams palengvinti ar sumažinti, arba gydyti ar užkirsti kelią.

13. Anti-CGRP antikūnas arba farmacinė kompozicija pagal 11 punktą, skirti naudoti ūminiam arba profilaktiniam galvos skausmo, įskaitant migreną ir klasterinį galvos skausmą, gydymui.

14. Anti-GCRP antikūnas arba farmacinė kompozicija pagal 11 punktą, skirti naudoti ūminiam ar profilaktiniam migrenos gydymui.

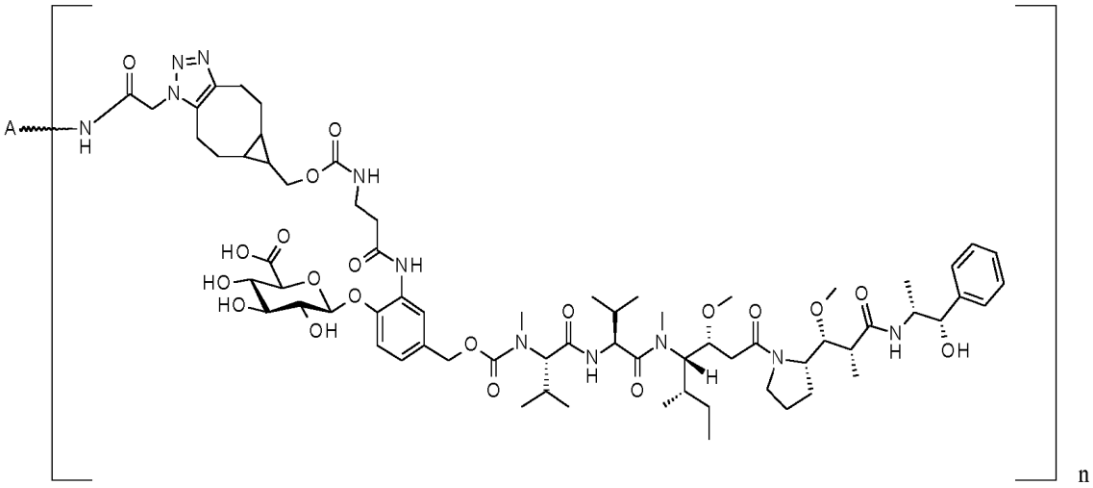
---

(51) Int. Cl. ***A61K 47/68*** (2017.01)
C07H 15/20 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(11) **3544634**

(13) T

(96) 17817374.6
(96) 2017-11-17
(97) 2019-10-02
(97) 2021-04-14
(86) PCT/US2017/062247
(86) 2017-11-17
(87) WO 2018/098035
(87) 2018-05-31
(30) 201662425853 P, 2016-11-23, US
(72) FENG, Yiqing, US
HIPSKIND, Philip Arthur, US
LI, Renhua, US
LIU, Ling, US
WILSON, Takako, US
WROBLESKI, Aaron David, US
(73) Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46285, US
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
(54) MET antikūno konjugatai su vaistine medžiaga
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.
(57) 1. Antikūno ir vaistinės medžiagos konjugatas (ADC), kurio formulė:



kur A yra IgG4 antikūnas, kuris jungiasi prie MET ir apima:
(a) pirmąją sunkiąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 23, ir
(b) pirmąją lengvąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 9, ir
kur n yra nuo 1 iki 9.

2. ADC pagal 1 punktą, kur A apima:
(a) pirmąją sunkiąją grandinę ir antrąją sunkiąją grandinę, kur kiekviena iš sunkiųjų grandinių apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr: 23; ir
(b) pirmąją lengvąją grandinę ir antrąją lengvąją grandinę, kur kiekviena iš lengvųjų grandinių apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr: 9.

3. ADC pagal 1 arba 2 punktą, kur pirmoji sunkioji grandinė sudaro tarpgrandininę disulfidinę jungtį su pirmąja lengvąja grandine, ir antroji sunkioji grandinė sudaro tarpgrandininę disulfidinę jungtį su antrąja lengvąja grandine, ir pirmoji
sunkioji grandinė sudaro dvi tarpgrandinines disulfidines jungtis su antrąja sunkiąja grandine.

4. ADC pagal bet kurį vieną iš 1 - 3 punktų, kur A yra glikozilintas.

5. Kompozicija, apimanti ADCų pagal bet kurį vieną iš 1- 4 punktų, kur n yra nuo 1 iki 9, mišinį ir kur vidutinis vaistinės medžiagos ir antikūno santykis (DAR) yra nuo 2 iki 5.

6. Kompozicija pagal 5 punktą, kur DAR vidurkis yra nuo 2,9 iki 4.

7. Kompozicija pagal 6 punktą, kur DAR vidurkis yra nuo 2,9 iki 3,3.

8. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 5 -7 punktų, kur kompozicija sukelia ląstelės paviršiaus MET, ekspresuoto ant naviko ląstelės, internalizaciją ir (arba) degradaciją.

9. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 5 - 8 punktų, kur kompozicija nepasižymi reikšmingu funkciniu agonisto aktyvumu *in vitro* proliferacijos, angiogenezės ir (arba) migracijos biologiniame tyrime.

10. ADC arba jo druska pagal bet kurį vieną iš 1 - 4 punktų, arba kompozicija pagal bet kurį vieną iš 5 - 9 punktų, skirti naudoti terapijoje.

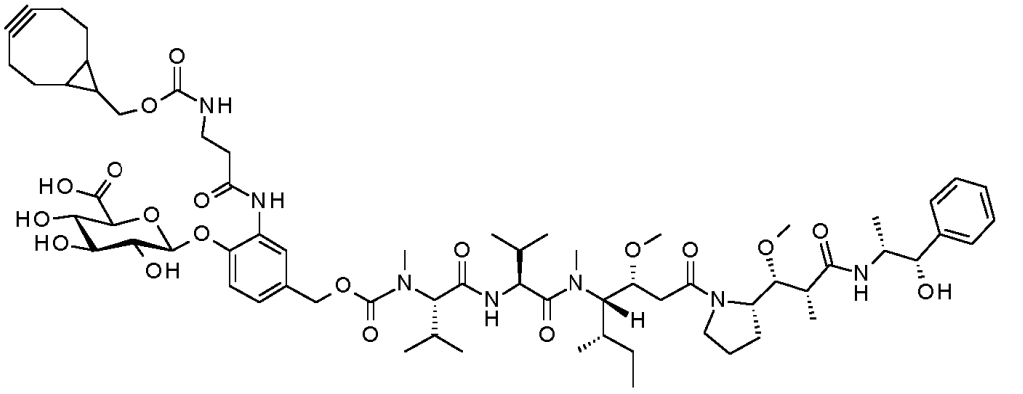
11. ADC arba jo druska pagal bet kurį vieną iš 1 - 4 punktų, arba kompozicija pagal bet kurį vieną iš 5 - 9 punktų, skirti naudoti vėžio gydymui.

12. ADC arba jo druska arba kompozicija, skirti naudoti pagal 11 punktą , kur vėžys yra kasos, kiaušidžių, prostatos, skrandžio, kolorektalinis, stemplės, kepenų, šlapimo pūslės, inkstų, inkstų papiliarinis, skydliaukės, gimdos kaklelio, galvos ir kaklo ar plaučių vėžys, NSCLC, SCLC, cholangiokarcinoma, melanoma arba uvealinė melanoma.

13. ADC arba jo druska, skirti naudoti pagal 11 arba 12 punktą, kur vėžys pasižymi tuo, kad yra apimantis ląsteles, turinčias vieną arba daugiau RAS, KRAS, BRAF, P53, ekzono 14 ir(arba) PI3K mutacijų.

14. Farmacinė kompozicija, apimanti ADC arba jo druską pagal bet kurį iš 1- 4 punktų ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį, skiediklį arba ekscipientą.

15. Junginys, kurio formulė



(51) Int. Cl. ***A61P 1/04*** (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/7105 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01)
C07K 14/71 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
C07K 16/22 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(11) **3189074**
(13) T
(96) 15838150.9
(96) 2015-09-08
(97) 2017-07-12
(97) 2021-01-13
(86) PCT/CA2015/050862
(86) 2015-09-08
(87) WO 2016/033699
(87) 2016-03-10
(30) 201462046459 P, 2014-09-05, US
(72) SAPIEHA, Przemyslaw, CA
BEAULIEU, Normand, CA
(73) RSEM, Limited Partnership, Montréal, Québec H3B 0E7, CA
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Kompozicijos ir būdai skirti uždegimo gydymui ir prevencijai
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 13.

(57) 1. Tirpiojo neuropilino-1 (NRP1) polipeptido gaudyklė, apimanti aminorūgščių seką, mažiausiai 90 % sutampančią su žmogaus įgimtų NRP1 a1, a2 ir b1 domenų seka, kur minėtoje NRP1 polipeptido gaudyklėje nėra žmogaus įgimto NRP1 b2 domeno.

2. Tirpiojo NRP1 polipeptido gaudyklė pagal 1 punktą, kur minėtas tirpusis NRP1 polipeptidas apima aminorūgščių seką, mažiausiai 95 % sutampančią su žmogaus įgimtų NRP1 a1, a2 ir b1 domenų seka.

3. Tirpiojo NRP1 polipeptido gaudyklė pagal 2 punktą, kur minėtas tirpusis NRP1 polipeptidas apima aminorūgščių seką, mažiausiai 99 % sutampančią su žmogaus įgimtų NRP1 a1, a2 ir b1 domenų seka.

4. Tirpiojo NRP1 polipeptido gaudyklė pagal 3 punktą, kur minėtas tirpusis NRP1 polipeptidas apima žmogaus įgimtų NRP1 a1, a2 ir b1 domenų seką.

5. Tirpiojo NRP1 polipeptido gaudyklė pagal 3 punktą, kur minėtas tirpusis NRP1 polipeptidas neturi žmogaus įgimto NRP1 c domeno.

6. Tirpiojo NRP1 polipeptido gaudyklė pagal bet kurį iš 1–5 punktų, kur minėta tirpiojo NRP1 polipeptido gaudyklė dar apima kristalizuojamo fragmento (Fc) domeną.

7. Tirpiojo NRP1 polipeptido gaudyklė pagal 6 punktą, kur minėtas Fc domenas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 37.

8. Tirpiojo NRP1 polipeptido gaudyklė pagal 6 arba 7 punktą, kur minėtas Fc domenas yra susietas su NRP1 polipeptido karboksi dalies galu.

9. Tirpiojo NRP1 polipeptido gaudyklė pagal bet kurį iš 1–8 punktų, skirta naudoti uždegiminės ligos ar būklės, apimančios įgimtos imuninės reakcijos hiperaktyvavimą, gydymui ar prevencijai.

10. Tirpiojo NRP1 polipeptido gaudyklė pagal 9 punktą, kur uždegiminė liga arba būklė yra neuruždegiminė būklė.

11. Tirpiojo NRP1 polipeptido gaudyklė, skirta naudoti pagal 9 arba 10 punktą, kur uždegiminė liga arba būklė yra sepsinis šokas, artritas, dubens uždegiminė liga (DUL), odos uždegimas, diabetas, uveitas, diabetinė retinopatija, amžinė makulos degeneracija (AMD), neišnešiotų naujagimių retinopatija, išsėtinė sklerozė, šoninė amiotrofinė sklerozė (ŠAS), su amžiumi susijęs kognityvinių funkcijų sutrikimas, Alzheimerio liga ar insultas.

12. Tirpiojo NRP1 polipeptido gaudyklė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 9–11 punktų, kur minėta tirpiojo NRP1 polipeptido gaudyklė mažina i) edemą, ii) vienbranduolių fagocitų aktyvavimą / įtraukimą, iii) uždegiminių citokinų gamybą ar išsiskyrimą, iv) patologinę neovaskuliarizaciją ir (arba) v) kraujagyslių degeneraciją.

13. Tirpiojo NRP1 polipeptido gaudyklė pagal bet kurį iš 1–8 punktų, kur minėta tirpiojo NRP1 polipeptido gaudyklė yra skirta lašinti į akis.

14. Tirpiojo NRP1 polipeptido gaudyklė pagal bet kurį iš 1–8 punktų, kur minėtos tirpiojo NRP1 polipeptido gaudyklės farmacinėje sudėtyje yra farmaciniu požiūriu priimtinų nešiklių arba pagalbinių medžiagų.

---

(51) Int. Cl. ***A61P 5/06*** (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61K 31/473 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 15/02 (2006.01)

(11) **3215118**

(13) T

(96) 15790568.8

(96) 2015-11-05

(97) 2017-09-13

(97) 2021-03-17

(86) PCT/EP2015/075849

(86) 2015-11-05

(87) WO 2016/071466

(87) 2016-05-12

(30) 14192372, 2014-11-07, EP

(72) HALLIDAY, Janet, GB
CARR, Denis, GB
ROSS, Alistair, GB
YOUNG, Claire, GB
MCDONALD, Paul, GB
QADIR, Mohammad, GB
COCHRANE, Robert, GB
RABANI, Gouher, GB
ARCE SAEZ, Joan Carles, DK
PETRI, Axel Niclas, DK

(73) Ferring B.V., 2132 JX Hoofddorp, NL

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

(54) Vaisto ir medicininės priemonės komplektas, kurio sudėtyje yra kvinagolidas
Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 0.

(57) 1. Polimerinis vaisto ir medicininės priemonės komplektas, apimantis:
(i) poliuretano blokų kopolimerą, gaunamą reaguojant kartu:
(a) poli(alkileno oksidui);
(b) difunkciniam junginiui;
(c) difunkciniam izocianatui; ir

(d) pasirinktinai, blokų kopolimerui, apimančiam poli(alkileno oksido) blokus; ir
(ii) farmaciškai aktyvų agentą, kur farmaciškai aktyvus agentas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš kvinagolido, kvinagolido metabolito N-dezetilo ir kvinagolido metabolito N,N-didezetilo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos.

2. Polimerinis vaisto ir medicininės priemonės komplektas pagal 1 punktą, kur poli(alkileno oksidas) yra:
polietilenglikolis (PEG), kurio molekulinė masė pasirinktinai yra nuo 200 iki 35000 g/mol arba molekulinė masė lygi maždaug 2000 g/mol; arba
polipropilenglikolis (PPG), kurio molekulinė masė pasirinktinai yra nuo 200 iki 35000 g/mol arba lygi maždaug 2000 g/mol.

3. Polimerinis vaisto ir medicininės priemonės komplektas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur:
(a) poli(alkileno oksido) blokų kopolimeras apima polietilenglikolio ir polipropilenglikolio blokus;
(b) difunkcinis junginys yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš diolių; diaminų; ir amino alkoholių; pasirinktinai, kur diolis yra C_3-C_{20} diolis, arba difunkcinis junginys yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš 1,4-butandiolio; 1,5-pentandiolio; 1,6-heksandiolio; 1,10-dekandiolio; 1,12-dodekandiolio; ir 1,16-heksadekandiolio; ir (arba)
(c) difunkcinis izocianatas yra aromatinis diizocianatas arba alifatinis diizocianatas; pasirinktinai, kur difunkcinis izocianatas yra difenilmetan-4,4'-diizocianatas, dicikloheksilmetan-4,4'-diizocianatas (DMDI) arba heksametileno diizocianatas (HMDI).

4. Polimerinis vaisto ir medicininės priemonės komplektas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur komponentų (a)-(b)-(c) molinis santykis yra intervale nuo 0,05-0,75 iki 1 iki 1,00-2,00, arba kur komponentų (a)-(b)-(c)-(d) santykis yra intervale nuo 0,05-0,75 iki 1 iki 1,00-2,00 iki 0,01-0,50, arba kur komponentų (a)-(b)-(c)-(d) santykis yra intervale nuo 0,05-0,20 iki 1 iki 1,1-1,4 iki 0,03-0,25.

5. Polimerinis vaisto ir medicininės priemonės komplektas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur polimerinis vaisto ir medicininės priemonės komplektas apima daugiau poliuretano blokų kopolimerų negu vieną, kur kiekvienas poliuretano blokų kopolimeras yra gaunamas reaguojant kartu:
(a) poli(alkileno oksidui);
(b) difunkciniam junginiui;
(c) difunkciniam izocianatui; ir
(d) pasirinktinai, blokų kopolimerui, apimančiam poli(alkileno oksido) blokus.

6. Polimerinis vaisto ir medicininės priemonės komplektas pagal 5 punktą, kur polimerinis vaisto ir medicininės priemonės komplektas apima monolitinio tipo arba individualios matricos tipo polimero struktūrą; rezervuaro struktūrą; daugiasluoksnę struktūrą, kur kiekvienas sluoksnis apima vieną arba daugiau poliuretano blokų kopolimerų; arba vidinę šerdinę struktūrą arba sluoksnį ir išorinį sluoksnį, dangtelį, apvalkalą arba dangą, pasirinktinai, kur vidinė šerdinė struktūra arba sluoksnis yra pakrautas farmaciškai aktyviu agentu, arba, kai farmaciškai aktyvaus agento nėra, iš išorinio sluoksnio arba dangos.

7. Polimerinis vaisto ir medicininės priemonės komplektas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur:
(a) polimerinis vaisto ir medicininės priemonės komplektas apima stangrų, deformuojamą/lankstų ir (arba) minkštą polimerą;
(b) polimerinio vaisto ir medicininės priemonės komplekto elastingumo modulis yra maždaug tarp 5 ir 100 MPa; pasirinktinai, kur elastingumo modulis yra maždaug tarp 5 ir 30 MPa, tarp 10 ir 20 MPa arba tarp 10 ir 20 MPa, kai yra hidratuotame būvyje; ir (arba)
(c) polimerinis vaisto ir medicininės priemonės komplektas yra žiedo pavidalo, skirto įterpimui ir (arba) įdėjimui į makšties ertmę.

8. Polimerinis vaisto ir medicininės priemonės komplektas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur:
(a) polimerinis vaisto ir medicininės priemonės komplektas apima farmaciškai aktyvų agentą, kurio dozė yra maždaug nuo 25 iki maždaug 15000 mikrogramų μg; pasirinktinai, kur polimerinis vaisto ir medicininės priemonės komplektas apima farmaciškai aktyvų agentą, kurio dozė yra nuo 200 iki 5000 μg, maždaug 400-1500 μg, maždaug 200 μg, maždaug 400 μg, maždaug 800 μg, maždaug 1200 μg, maždaug 2400 μg arba maždaug 3000 μg farmaciškai aktyvaus agento; ir (arba)
(b) kvinagolidas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš kvinagolido, farmaciniu požiūriu priimtinos kvinagolido druskos, kvinagolido hidrochlorido, bet kurio aktyvaus enantiomero ir kvinagolido hidrochlorido enantiomero, kurio absoliučioji konfigūracija yra 3S, 4aS, 10aR.

9. Polimerinis vaisto ir medicininės priemonės komplektas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur:
(a) kai jis naudojamas, pradinis farmaciškai aktyvaus agento atpalaidavimas atitinka atpalaidavimo koeficientą nuo 0,05 iki 10, atpalaidavimo koeficientas apskaičiuojamas kaip atpalaidavimo procentinis kiekis

per pradinį 24 valandų laikotarpį, padalytas iš farmaciškai aktyvaus agento atpalaidavimo procentinio kiekio per 7-14 dienų po įvedimo;
(b) polimerinis vaisto ir medicininės priemonės komplektas užtikrina nuolatinį farmaciškai aktyvaus agento atpalaidavimą į makšties audinius; pasirinktinai, kur polimerinis vaisto ir medicininės priemonės komplektas nuolat atpalaiduoja farmaciškai aktyvų agentą maždaug per 21, 28 arba 35 dienų laikotarpį; ir (arba)
(c) kai jis naudojamas, polimerinis vaisto ir medicininės priemonės komplektas atpalaiduoja maždaug nuo 1 iki maždaug 150 µg arba 300 µg arba tarp maždaug 1 ir maždaug 50 µg farmaciškai aktyvaus agento per dieną; pasirinktinai, kur polimerinis vaisto ir medicininės priemonės komplektas atpalaiduoja maždaug 5, maždaug 10, maždaug 15, maždaug 20 arba maždaug 30 µg farmaciškai aktyvaus agento per dieną.

10. Polimerinis vaisto ir medicininės priemonės komplektas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur:
(a) priemonė yra gaunama reaguojant kartu komponentams (a), (b), (c) ir pasirinktinai (d), dalyvaujant katalizatoriui; pasirinktinai, kur katalizatorius yra geležies chloridas ir (arba) bismuto pagrindu pagaminti katalizatoriai; ir (arba)
(b) farmaciškai aktyvus agentas yra pakrautas į polimerinį vaisto ir medicininės priemonės komplektą kaip granuliuota kompozicija, pvz., drėgna granuliuota kompozicija.

11. Polimerinis vaisto ir medicininės priemonės komplektas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur:
(a) farmaciškai aktyvus agentas yra sudarytas iš vieno arba daugiau pagalbinių medžiagų; pasirinktinai, kur pagalbinės medžiagos yra pasirinktos iš grupės, susidedančios iš celiuliozės, mikrokristalinės celiuliozės, celiuliozės darinių, etilceliuliozės, (hidroksipropil)metilceliuliozės (HPMC) ir hidroksipropilceliuliozės (HPC)), polisacharidų, iš anksto želatinizuoto krakmolo ir pululano, zeino ir polivinilpirolidono (PVP); ir (arba)
(b) farmaciškai aktyvus agentas į priemonę yra pakraunamas naudojant antistatinį priedą; pasirinktinai, kur antistatinis priedas yra pirogeninis silicio dioksidas.

12. Gamybos būdas polimerinio vaisto ir medicininės priemonės komplekto, skirto farmaciškai aktyvaus agento įvedimui į makštį, minėtas būdas apima reagavimą kartu:
(a) poli(alkileno oksido);
(b) difunkcinio junginio;
(c) difunkcinio izocianato; ir
(d) pasirinktinai blokų kopolimero, apimančio poli(alkileno oksido) blokus,
tam, kad būtų gautas poliuretano blokų kopolimeras; ir
farmaciškai aktyvaus agento pakrovimą į poliuretano blokų kopolimerą,
kur farmaciškai aktyvus agentas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš kvinagolido, kvinagolido metabolito N-dezetilo ir kvinagolido metabolito N,N-didezetilo arba farmaciškai priimtinos jo druskos.

13. Būdas pagal 12 punktą, kur būdas apima mažiausiai vieną iš šių būdų:
(a) poliuretano blokų kopolimeras, gaminamas reaktyviosios ekstruzijos būdu arba serijinės gamybos būdu;
(b) farmaciškai aktyvus agentas pakraunamas į poliuretano blokų kopolimerą karštojo lydymo ekstruzijos būdu; ir
(c) farmaciškai aktyvus agentas prieš pakraunant suformuojamas į granules.

14. Polimerinis vaisto ir medicininės priemonės komplektas pagal bet kurį vieną iš 1-11 punktų arba pagamintas būdu pagal bet kurį vieną iš 12-13 punktų, skirtas panaudoti endometriozės gydymui ir (arba) prevencijai.

15. Polimerinis vaisto ir medicininės priemonės komplektas pagal 14 punktą, skirtas panaudoti pagal 14 punktą, kur endometriozės gydymas ir (arba) prevencija apima mažiausiai vieną iš:
būdų, kai vaisto ir medicininės priemonės komplektas yra nešiojamas makštyje visą menstruacinį ciklą arba jo dalį; ir
būdų, kai naujas vaisto ir medicininės priemonės komplektas yra įvedamas kiekvieno naujo menstruacinio ciklo pradžioje.

16. Rinkinys, apimantis vieną arba daugiau polimerinio vaisto ir medicininės priemonės komplektą(-us) pagal bet kurį vieną iš 1-11 punktų arba pagamintas būdu pagal bet kurį vieną 12-13 punktą; pasirinktinai, kur rinkinys papildomai apima vieną arba daugiau aplikatorių(-ius) ir (arba) naudojimo instrukcijas;
dar pasirinktinai, kur aplikatorius palengvina polimerinio vaisto ir medicininės priemonės komplekto įterpimą į makšties ertmę;
pasirinktinai, kur rinkinio polimerinis vaisto ir medicininės priemonės komplektas yra iš anksto pakrautas į aplikatorių arba ant jo.

(51) Int. Cl. ***A61P 35/00*** (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01)

(11) **3489256**

(13) T

(96) 18207248.8

(96) 2015-11-13

(97) 2019-05-29

(97) 2021-03-17

(30) 14193260, 2014-11-14, EP
15183736, 2015-09-03, EP
15188142, 2015-10-02, EP

(72) AMANN, Maria, CH
BRUENKER, Peter, CH
CLAUS, Christina, CH
FERRARA KOLLER, Claudia, CH
GRAU-RICHARDS, Sandra, CH
KLEIN, Christian, CH
LEVITSKI, Viktor, CH
MOESSNER, Ekkehard, CH
REGULA, Joerg Thomas, DE
UMAŃA, Pablo, CH

(73) F. Hoffmann-La Roche AG, 4070 Basel, CH

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

(54) Antigeną surišančios molekulės, apimančios TNF šeimos ligandų trimerą
Apibrėžties punktai: 23, brėžiniai: 0.

(57) 1. Antigeną surišanti TNF šeimos ligandų trimerą turinti molekulė, apimanti:
(a) bent vieną Fab molekulę, galinčią specifiškai jungtis prie CD19,
(b) pirmąjį ir antrąjį polipeptidus, sujungtus tarpusavyje disulfidiniu ryšiu, kur antigeną surišanti molekulė yra b e s i s k i r i a n t i tuo, kad:
(i) pirmasis polipeptidas atitinkamai turi CH1 arba CL domeną, o antrasis polipeptidas turi CL arba CH1 domeną, kur antrasis polipeptidas sujungtas su pirmuoju polipeptidu disulfidiniu ryšiu tarp CH1 ir CL domenų ir kur pirmasis polipeptidas apima du 4-1BBL ektodomenus, apimančius aminorūgščių seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 1, SEQ ID Nr. 2, SEQ ID Nr. 3, SEQ ID Nr. 4, SEQ ID Nr. 96, SEQ ID Nr. 373, SEQ ID Nr. 374 ir SEQ ID Nr. 375, kurie peptidiniu linkeriu sujungti vienas su kitu ir su CH1 arba CL domenu, ir kur antrasis polipeptidas apima vieną minėtojo 4-1BBL ektodomeną, apimantį aminorūgščių seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 1, SEQ ID Nr. 2, SEQ ID Nr. 3, SEQ ID Nr. 4, SEQ ID Nr. 96, SEQ ID Nr. 373, SEQ ID Nr. 374 ir SEQ ID Nr. 375, kuris peptidiniu linkeriu sujungtas su minėtojo polipeptido CL arba CH1 domenu, arba
(ii) pirmasis polipeptidas atitinkamai turi CH3 domeną ir antrasis polipeptidas turi CH3 domeną ir kur pirmasis polipeptidas apima du 4-1BBL ektodomenus, apimančius aminorūgščių seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 1, SEQ ID Nr. 2, SEQ ID Nr. 3, SEQ ID Nr. 4, SEQ ID Nr. 96, SEQ ID Nr. 373, SEQ ID Nr. 374 ir SEQ ID Nr. 375, kurie peptidiniu linkeriu sujungti vienas su kitu ir su CH3 domeno C galu, ir kur antrasis polipeptidas apima tik vieną minėtojo 4-1BBL ektodomeną, apimantį aminorūgščių seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 1, SEQ ID Nr. 2, SEQ ID Nr. 3, SEQ ID Nr. 4, SEQ ID Nr. 96, SEQ ID Nr. 373, SEQ ID Nr. 374 ir SEQ ID Nr. 375, kuris peptidiniu linkeriu sujungtas su minėtojo polipeptido CH3 domeno C galu, arba
(iii) pirmasis polipeptidas atitinkamai turi VH-CL arba VL-CH1 domeną, o antrasis polipeptidas turi VL-CH1 arba VH-CL domeną, kur antrasis polipeptidas sujungtas su pirmuoju polipeptidu disulfidiniu ryšiu tarp CH1 ir CL domenų ir kur pirmasis polipeptidas apima du 4-1BBL ektodomenus, apimančius aminorūgščių seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 1, SEQ ID Nr. 2, SEQ ID Nr. 3, SEQ ID Nr. 4, SEQ ID Nr. 96, SEQ ID Nr. 373, SEQ ID Nr. 374 ir SEQ ID Nr. 375, kurie peptidiniu linkeriu sujungti vienas su kitu ir su VH arba VL domenu, ir kur antrasis polipeptidas apima vieną minėtojo 4-1BBL ektodomeną, apimantį aminorūgščių seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 1, SEQ ID Nr. 2, SEQ ID Nr. 3, SEQ ID Nr. 4, SEQ ID Nr. 96, SEQ ID Nr. 373, SEQ ID Nr. 374 ir SEQ ID Nr. 375, kuris peptidiniu linkeriu sujungtas su minėtojo polipeptido VL arba VH domenu, ir
(c) Fc domeną, sudarytą iš pirmojo ir antrojo subvienetų, galinčių sudaryti stabilią sąsają.

2. Antigeną surišanti TNF šeimos ligandų trimerą turinti molekulė pagal 1 arba 2 punktą, kur 4-1BBL ektodomenas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 1 arba SEQ ID Nr. 96.

3. Antigeną surišanti TNF šeimos ligandų trimerą turinti molekulė pagal 1 arba 2 punktą, kur 4-1BBL ektodomenas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 96.

4. Antigeną surišanti TNF šeimos ligandų trimerą turinti molekulė pagal bet kurį iš 1–3 punktų, apimanti:
(a) bent vieną Fab molekulę, galinčią specifiškai jungtis prie CD19, ir
(b) pirmąjį bei antrąjį polipeptidus, sujungtus tarpusavyje disulfidiniu ryšiu, kur antigeną surišanti molekulė yra b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pirmasis polipeptidas apima aminorūgščių seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 5, SEQ ID Nr. 97, SEQ ID Nr. 98 ir SEQ ID Nr. 99, ir tuo, kad antrasis polipeptidas apima aminorūgščių seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 1, SEQ ID Nr. 96, SEQ ID Nr. 3 ir SEQ ID Nr. 4.

5. Antigeną surišanti TNF šeimos ligandų trimerą turinti molekulė pagal bet kurį iš 1–4 punktų, apimanti:
(a) bent vieną Fab molekulę, galinčią specifiškai jungtis prie CD19, ir
(b) pirmąjį polipeptidą, atitinkamai turintį CH1 arba CL domeną, ir antrąjį polipeptidą, turintį CL arba CH1 domeną, kur antrasis polipeptidas sujungtas su pirmuoju polipeptidu disulfidiniu ryšiu tarp CH1 ir CL domenų ir kur antigeną surišanti molekulė yra b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pirmasis polipeptidas apima du 4-1BBL ektodomenus, apimančius aminorūgščių seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 1, SEQ ID Nr. 2, SEQ ID Nr. 3, SEQ ID Nr. 4, SEQ ID Nr. 96, SEQ ID Nr. 373, SEQ ID Nr. 374 ir SEQ ID Nr. 375, kurie peptidiniu linkeriu sujungti vienas su kitu ir su CH1 arba CL domenu, ir tuo, kad antrasis polipeptidas apima tik vieną minėtojo 4-1BBL ektodomeną, apimantį aminorūgščių seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 1, SEQ ID Nr. 2, SEQ ID Nr. 3, SEQ ID Nr. 4, SEQ ID Nr. 96, SEQ ID Nr. 373, SEQ ID Nr. 374 ir SEQ ID Nr. 375, kuris peptidiniu linkeriu sujungtas su minėtojo polipeptido CL arba CH1 domenu.

6. Antigeną surišanti TNF šeimos ligandų trimerą turinti molekulė pagal bet kurį iš 1–5 punktų, kur Fc domenas yra IgG, ypač IgG1 Fc domenas arba IgG4 Fc domenas.

7. Antigeną surišanti TNF šeimos ligandų trimerą turinti molekulė pagal bet kurį iš 1–6 punktų, kur Fc domenas yra IgG1 Fc domenas, apimantis aminorūgščių pakeitimus 234 ir 235 (pagal ES numeraciją) ir (arba) 329 (pagal ES numeraciją) padėtyse.

8. Antigeną surišanti TNF šeimos ligandų trimerą turinti molekulė pagal bet kurį iš 1–7 punktų, kur antigeną surišanti molekulė apima:
pirmąją sunkiąją grandinę ir pirmąją lengvąją grandinę, kurios abi apima Fab molekulę, galinčią specifiškai jungtis prie CD19,
pirmąjį peptidą, apimantį du 4-1BBL ektodomenus, apimančius aminorūgščių seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr: 1, SEQ ID Nr. 2, SEQ ID Nr. 3, SEQ ID Nr. 4, SEQ ID Nr. 96, SEQ ID Nr. 373, SEQ ID Nr. 374 ir SEQ ID Nr. 375, tarpusavyje sujungtus pirmuoju peptidiniu linkeriu, kuris C gale antruoju peptidiniu linkeriu yra sulietas su antrąja sunkiąja arba lengvąja grandine,
ir antrąjį peptidą, apimantį vieną minėtojo 4-1BBL ektodomeną, apimantį aminorūgščių seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr: 1, SEQ ID Nr. 2, SEQ ID Nr. 3, SEQ ID Nr. 4, SEQ ID Nr. 96, SEQ ID Nr. 373, SEQ ID Nr. 374 ir SEQ ID Nr. 375, kuris C gale trečiuoju peptidiniu linkeriu yra sulietas atitinkamai su antrąja lengvąja arba sunkiąja grandine.

9. Antigeną surišanti TNF šeimos ligandų trimerą turinti molekulė pagal bet kurį iš 1–8 punktų, kur antigeną surišanti molekulė apima:
(a) pirmąją sunkiąją grandinę ir pirmąją lengvąją grandinę, kurios abi apima Fab molekulę, galinčią specifiškai jungtis prie CD19,
(b) antrąją sunkiąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 5, SEQ ID Nr. 97, SEQ ID Nr. 98 ir SEQ ID Nr. 99, ir antrąją lengvąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 1, SEQ ID Nr. 96, SEQ ID Nr. 3 ir SEQ ID Nr. 4.

10. Antigeną surišanti TNF šeimos ligandų trimerą turinti molekulė pagal bet kurį iš 1–9 punktų, kur Fab molekulė, galinti specifiškai jungtis prie CD19, apima VH domeną, apimantį (i) CDR-H1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 195 arba SEQ ID Nr. 252; (ii) CDR-H2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr: 196 arba SEQ ID Nr. 253; ir (iii) CDR-H3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 197 arba SEQ ID Nr. 254; ir VL domeną, apimantį (iv) CDR-L1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 198 arba SEQ ID Nr. 249; (v) CDR-L2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 199 arba SEQ ID Nr. 250; ir (vi) CDR-L3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 200 arba SEQ ID Nr. 251.

11. Antigeną surišanti TNF šeimos ligandų trimerą turinti molekulė pagal bet kurį iš 1–10 punktų, kur Fab molekulė, galinti specifiškai jungtis prie CD19, apima kintamąją sunkiąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 201, ir apima kintamąją lengvąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 202, arba kur Fab molekulė, galinti specifiškai jungtis prie CD19, apima kintamąją sunkiąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 357, ir apima kintamąją lengvąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 358.

12. Antigeną surišanti TNF šeimos ligandų trimerą turinti molekulė pagal bet kurį iš 1–11 punktų, kur antigeną surišanti molekulė apima:
(i) pirmąją sunkiąją grandinę, kuri apima VH domeną, apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 201, ir pirmąją lengvąją grandinę, kuri apima VL domeną, apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 202, arba
pirmąją sunkiąją grandinę, kuri apima VH domeną, apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 357, ir pirmąją lengvąją grandinę, kuri apima VL domeną, apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 358,
(ii) antrąją sunkiąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 14, SEQ ID Nr. 108, SEQ ID Nr. 111 ir SEQ ID Nr. 113, ir
(iii) antrąją lengvąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką, pažymėtą SEQ ID Nr. 15, SEQ ID Nr. 109, SEQ ID Nr. 110, SEQ ID Nr. 112 ir SEQ ID Nr. 114.

13. Antigeną surišanti TNF šeimos ligandų trimerą turinti molekulė pagal bet kurį iš 1–11 punktų, kur antigeną surišanti molekulė apima:
(i) pirmąją sunkiąją grandinę, kuri apima VH domeną, apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 201, ir pirmąją lengvąją grandinę, kuri apima VL domeną, apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 202, arba
pirmąją sunkiąją grandinę, kuri apima VH domeną, apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 357, ir pirmąją lengvąją grandinę, kuri apima VL domeną, apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 358,
(ii) antrąją sunkiąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 115, SEQ ID Nr. 117, SEQ ID Nr. 119 ir SEQ ID Nr. 173, ir
(iii) antrąją lengvąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 116, SEQ ID Nr. 118, SEQ ID Nr. 120 ir SEQ ID Nr. 174.

14. Antigeną surišanti TNF šeimos ligandų trimerą turinti molekulė pagal bet kurį iš 1–11 arba 13 punktų, kuri apima pirmąją sunkiąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 205, pirmąją lengvąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 206, antrąją sunkiąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 119, ir antrąją lengvąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 120.

15. Antigeną surišanti TNF šeimos ligandų trimerą turinti molekulė pagal bet kurį iš 1–11 arba 13 punktų, kuri apima pirmąją sunkiąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 306, pirmąją lengvąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 279, antrąją sunkiąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 119, ir antrąją lengvąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 120.

16. Antigeną surišanti TNF šeimos ligandų trimerą turinti molekulė pagal bet kurį iš 1–11 punktų, kur antigeną surišanti molekulė apima:
(i) pirmąją sunkiąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 209, antrąją sunkiąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 210, ir dvi lengvąsias grandines, apimančias aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 206, arba
(ii) pirmąją sunkiąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 213, antrąją sunkiąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 214, ir dvi lengvąsias grandines, apimančias aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 206, arba
(iii) pirmąją sunkiąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 309, antrąją sunkiąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 310, ir dvi lengvąsias grandines, apimančias aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 279, arba
(iv) pirmąją sunkiąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 313, antrąją sunkiąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 314, ir dvi lengvąsias grandines, apimančias aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 279.

17. Izoliuotas polinukleotidas, koduojantis antigeną surišančią TNF šeimos ligandų trimerą turinčią molekulę pagal bet kurį iš 1–16 punktų.

18. Vektorius, ypač raiškos vektorius, apimantis izoliuotą polinukleotidą pagal 16 punktą.

19. Ląstelė šeimininkė, apimanti izoliuotą polinukleotidą pagal 17 punktą arba vektorių pagal 18 punktą.

20. Antigeną surišančios TNF šeimos ligandų trimerą turinčios molekulės pagal bet kurį iš 1–16 punktų gamybos būdas, apimantis šiuos etapus:
(i) ląstelės šeimininkės pagal 19 punktą kultivavimą sąlygomis, tinkamomis antigeną surišančios molekulės raiškai, ir
(ii) antigeną surišančios molekulės išskyrimą.

21. Farmacinė kompozicija, apimanti antigeną surišančią TNF šeimos ligandų trimerą turinčią molekulę pagal bet kurį iš 1–16 punktų ir bent vieną farmaciniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą.

22. Antigeną surišanti TNF šeimos ligandų trimerą turinti molekulė pagal bet kurį iš 1–16 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 21 punktą, skirtos naudoti kaip vaistas.

23. Antigeną surišanti TNF šeimos ligandų trimerą turinti molekulė pagal bet kurį iš 1–16 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 21 punktą, skirtos naudoti gydant vėžį.

---

(51) Int. Cl. ***A63C 7/02*** (2006.01)
(11) **3437701**
(13) T
(96) 17184621.5
(96) 2017-08-03
(97) 2019-02-06
(97) 2021-03-10
(72) BECHTOLD, Thomas, AT
BERNHARD, Alicia, AT
CAVEN, Barnaby, AT
WRIGHT, Tom, AT
CASTELLET, Josep, CH
MILLASTRE, Jordi, CH
(73) Pomoca S.A., 1026 Denges, CH
University of Innsbruck, 6020 Innsbruck, AT
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Vienakryptė frikcinė medžiaga
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 3.
(57) 1. Medžiaga (10), kuri naudojama tam, kad danga, konkrečiai – padai slidėms, sudarytų didesnį frikcinį pasipriešinimą viena kryptimi, apimanti:
pagrindo audinį (12); ir
plokštelines struktūras (18), pritvirtintas prie pagrindo audinio (12);
kur plokštelinės struktūros (18) išdėstytos ant audinio (12) taip, kad jos iš esmės priglustų prie audinio (12) darbinio paviršiaus (16), kai trinties jėga veikia struktūras (18) slydimo kryptimi (A), iš esmės lygiagrečia audinio (12) darbiniam paviršiui (16), ir pakiltų nuo audinio (12) darbinio paviršiaus (16) vienoje pusėje, kai trinties jėga veikia struktūras (18) sukibimo kryptimi (B), iš esmės priešinga slydimo krypčiai (A),
b e s i s k i r i a n t i tuo, kad plokštelinės struktūros (18) pritvirtintos prie pagrindo audinio (12) dygsniais (22).

2. Medžiaga (10) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad plokštelinės struktūros (18) atverčiamos į vieną pusę tam, jog struktūros (18) netrukdytų medžiagai (10) slysti per paviršių viena kryptimi ir sukibtų su paviršiumi priešinga kryptimi.

3. Medžiaga (10) pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad plokštelinės struktūros (18) išdėstytos taip, jog iš dalies sutaptų vienos su kitomis.

4. Medžiaga (10) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kai trinties jėga veikia struktūras (18) slydimo kryptimi (A), kampas tarp audinio (12) darbinio paviršiaus (16) ir plokštelinių struktūrų (18) yra nuo 0° iki 20°, pageidautina – nuo 0° iki 10°.

5. Medžiaga (10) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kai trinties jėga veikia struktūras (18) sukibimo kryptimi (b), kampas tarp audinio (12) darbinio paviršiaus (16) ir plokštelinių struktūrų (18) yra nuo 5° iki 60°, pageidautina – nuo 30° iki 45°.

6. Medžiaga (10) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad plokštelinės struktūros (18) yra diskai (18), kurių skersmuo nuo 3 mm iki 100 mm, pageidautina – nuo 3 mm iki 15 mm.

7. Medžiaga (10) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad plokštelinėse struktūrose (18) yra skylutės (20).

8. Medžiaga (10) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad plokštelinės struktūros (18) pagamintos iš standžios medžiagos, tiksliau – polimerų, metalų arba polimerų sluoksniuotų derinių.

9. Medžiaga (10) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pagrindo audinys (12) yra pailgas elementas.

10. Medžiaga (10) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pagrindo audinys (12) pagamintas iš lanksčios medžiagos, tiksliau – austinės, megztinės arba neaustinės medžiagos.

11. Medžiaga (10) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pagrindo audinys (12) tinkamas tvirtinti prie atraminės dalies (1) tiksliau – prie slidės (1) slystamojo paviršiaus (2).

12. Medžiaga (10) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pagrindo audinys (12) apima lipnų jungiamąjį paviršių (14), priešingą darbiniam paviršiui (16), kuriuo pagrindo audinys (12) tvirtinamas prie slystamosios dalies (1), tiksliau –prie slidės (1).

13. Medžiaga (10) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad medžiaga (10) naudojama kaip padai slidėms.

14. Daugybės plokštelinių struktūrų (18), pritvirtintų prie pagrindo audinio (12) tam, kad paviršius, tiksliau – slidžių padų paviršius, sudarytų didesnį frikcinį pasipriešinimą viena kryptimi, naudojimas, kur plokštelinės struktūros (18) išdėstytos ant audinio (12) taip, kad jos iš esmės priglustų prie audinio (12) darbinio paviršiaus (16), kai trinties jėga veikia struktūras (18) slydimo kryptimi (A), iš esmės lygiagrečia audinio (12) darbiniam paviršiui (16), ir pakiltų nuo audinio (12) darbinio paviršiaus (16) vienoje pusėje, kai trinties jėga veikia struktūras (18) sukibimo kryptimi (B), iš esmės priešinga slydimo krypčiai (A), b e s i s k i r i a n t i tuo, kad plokštelinės struktūros (18) pritvirtintos prie pagrindo audinio (12) dygsniais (22).

---

(51) Int. Cl.

B27N 3/04	(2006.01)
B27N 3/12	(2006.01)
B27N 3/20	(2006.01)
B27N 5/00	(2006.01)
B29B 13/06	(2006.01)
B29C 43/02	(2006.01)
B29C 43/20	(2006.01)
B29C 43/46	(2006.01)
B29C 49/00	(2006.01)
B29C 49/22	(2006.01)
B29C 51/00	(2006.01)
B29C 51/08	(2006.01)
B29C 51/42	(2006.01)
B31B 50/59	(2017.01)
B30B 5/02	(2006.01)
B27N 3/22	(2006.01)
B27N 5/02	(2006.01)
B29C 49/04	(2006.01)
B29C 49/58	(2006.01)
B29C 51/16	(2006.01)
B29K 1/00	(2006.01)
B29K 311/10	(2006.01)

(11) **3429927**

(13) T

(96) 17767070.0

(96) 2017-03-16

(97) 2019-01-23
(97) 2021-03-03
(86) PCT/SE2017/050254
(86) 2017-03-16
(87) WO 2017/160217
(87) 2017-09-21
(30) 1630058, 2016-03-18, SE
(72) LARSSON, Ove, SE
LARSSON, Linus, SE
(73) PulPac AB, 421 31 Västra Frölunda, SE
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Celiuliozės produkto gamybos kompresinio presavimo aparatu būdas, kompresinio presavimo aparatas ir celiuliozės produktas
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 9.

(57) 1. Plokščios arba neplokščios formos celiuliozės produkto gamybos kompresinio presavimo aparatu, apimančiu štampavimo formą (3), kur štampavimo formos (3) štampavimo paviršius riboja minėtą produkto formą, būdas, apimantis šiuos etapus:
celiuliozės ruošinio (1a), kuriame vandens masės dalis yra ne didesnė kaip 45 procentai, dėjimą į minėtą štampavimo formą (3), kur minėta štampavimo forma apima lanksčią skysčio nepraleidžiančią membraną (4);
minėto celiuliozės ruošinio (1a) kaitinimą iki formavimo temperatūros, siekiančios 100–200°C, ir minėto celiuliozės ruošinio (1a) presavimą minėta štampavimo forma (3), kur štampavimo slėgis veikia celiuliozės ruošinį (1a) per minėtą štampavimo paviršių, minėtas štampavimo slėgis yra nuo 1 MPa iki 100 Mpa ir minėtas štampavimo slėgis yra izostatinis slėgis,
skysčio reguliavimą minėtam celiuliozės ruošiniui (1a) veikti per minėtą skysčio nepraleidžiančią membraną (4), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta membrana (4) presavimo metu prisitvirtina prie minėto celiuliozės ruošinio (1a), bei naujos membranos uždėjimą ant štampavimo formos (3) po minėto presavimo.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur minėtame celiuliozės ruošinyje (1a) esančio vandens masės dalis mažesnė nei 25 procentai, tiksliau – mažesnė nei 15 procentų.

3. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur minėtas celiuliozės ruošinys (1a) apima medienos masę, tiksliau – medienos masės dalis yra ne mažesnė kaip 90 procentų.

4. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur minėtas kaitinimo etapas bent iš dalies vykdomas prieš minėtą presavimo etapą.

5. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur štampavimo forma apima štampavimo formos dalį (2a) ir slėginę formos dalį (2b) bei bent minėta štampavimo formos dalis arba slėginė formos dalis yra kaitinama prieš minėtą presavimo etapą.

6. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur minėtas celiuliozės ruošinys (1a) apima minėtą membraną (4) ant minėto celiuliozės ruošinio (1a) pusės, nukreiptos nuo minėtos štampavimo formos (3).

7. Kompresinio presavimo aparatas plokščios arba neplokščios formos celiuliozės produktui gaminti pradedant nuo celiuliozės ruošinio (1a), apimantis štampavimo formą (3) su štampavimo paviršiumi, ribojančiu minėto produkto formą, ir lanksčią skysčio nepraleidžiančią membraną (4), kur kompresinio presavimo aparatas apima skysčio reguliavimo įtaisą skysčiui reguliuoti minėto celiuliozės ruošinio (1a) veikimo izostatiniu slėgiu per minėtą skysčio nepraleidžiančią membraną (4), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta lanksti membrana (4) prisitvirtina prie minėto celiuliozės ruošinio (1a) presavimo metu ir minėtas aparatas papildomai apima membranos tiekimo įrenginį naujai membranos medžiagai tiekti tarp nuoseklių presavimo ciklų.

8. Aparatas pagal 8 punktą, kur slėginė formos dalis (2b), apimanti lanksčią membraną (4), įrengta tarp minėto skysčio reguliavimo įtaiso ir minėto celiuliozės ruošinio (1a).

9. Aparatas pagal bet kurį iš 8–9 punktų, kur štampavimo forma (3) apima neigiamo štampavimo formos dalį ir neigiamo slėgio formos dalį.

10. Aparatas pagal bet kurį iš 8–9 punktų, kur štampavimo forma (3) apima neigiamo štampavimo formos dalį ir teigiamo slėgio formos dalį.

(51) Int. Cl. ***B29C 48/00*** (2019.01)
(11) **3199014**
(13) T
(96) 17150742.9
(96) 2017-01-10
(97) 2017-08-02
(97) 2021-03-10
(30) 102016100390, 2016-01-12, DE
(72) PFEIFER, Clemens, AT
(73) Pfeifer Holz GmbH, 86556 Kühbach, DE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Ekstruduotų produktų gamybos būdas ir įrenginys
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 24.

(57) 1. Būdas ekstruduotiems produktams (20) gaminti iš juostos formos, ekstruduotos sekcijos (2), kuri yra sudaryta iš medienos dalelių, numatytų su rišamąja medžiaga, ir kuri, pageidautina, turi išorinį kontūrą (11), nukrypstantį nuo plokštuminės plokščios plokštės formos, ir kuri yra atskirta, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sekcija (2) turi apibrėžtą galinį paviršių (9) ir yra atskirta ir padalyta į daugybę atskirų ekstruduotų gaminių (20), ypač į blokus ir (arba) liejinius, turinčius mažesnį galinį paviršių (21).

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad masyvi arba tuščiavidurė sekcija (2) yra pagaminta ekstruderyje (5), pageidautina, su šiluminiu įvadu iš vidaus ir (arba) išorės per garų kondensaciją ir dėl atskyrimo/atkirtimo įtaiso (5) yra atskiriama ir padalijama į ekstruduotus produktus (20).

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sekcija (2) yra atskirta ir padalyta pagal daugybę skiriamųjų pjūvių (16, 17, 18), kurie yra nukreipti išilgai ir skersai sekcijos (2) išilginės ašies (8).

4. Būdas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad daugybė skirtingų nuolydžių skiriamųjų pjūvių (17, 18) yra nukreipti išilgai sekcijos (2) išilginės ašies (8).

5. Būdas pagal 3 arba 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad disko formos arba liejinio formos sekcijos dalys (19) yra geriau atkirstos nuo sekcijos (2) per skiriamąjį pjūvį (16), skersai sekcijos (2) išilginei ašiai (8), minėtos sekcijos dalys (19) vėliau yra padalijamos į daugybę ekstruzinių produktų (20) per skiriamąjį pjūvį (17, 18) išilgai sekcijos (2) išilginės ašies (8).

6. Būdas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sekcija (2) turi daugybę nediskretinių sekcijų sričių (12), kurios yra išdėstytos viena šalia kitos ir kurios skiriamuoju pjūviu (17, 18) yra suskirstytos į daugybę ekstruduotų produktų (20) tokiu būdu, kad šoninė ekstruduotų produktų (20) sienelė būtų suformuota per skyrimo paviršių.

7. Būdas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sekcija (2) yra pagaminta su vidiniu tuščiaviduriu kanalu (15), kur skiriamasis pjūvis (17, 18), kuris yra nukreiptas išilgai sekcijos (2) išilginės ašies (8) yra kreipiamas per tuščiavidurį kanalą (15).

8. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sekcija (2) yra pagaminta su išpjovomis (14) ant išorinių kampų sričių ir turi stačiakampį vidinį tuščiavidurį kanalą (15), pastarojo kanalo sienos, atskyrus ir padalijus, formuoja išpjovą (14) ant ekstruduotų produktų (20).

9. Būdas pagal vieną iš 1-5 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sekcija (2) turi daugybę diskretinių sekcijų sričių (12), kurios yra išdėstytos viena šalia kitos ir kurios turi išorinį kontūrą, kuris atitinka ekstruduotą produktą (20) ir yra sujungtos siaura jungtimi (13), kuri yra atkirsta skiriamuoju pjūviu (17, 18).

10. Įrenginys, skirtas įgyvendinti būdui pagal vieną iš 1-9 punktų, skirtam gaminti ekstruduotus gaminius (20) iš juostos formos, ekstruduotos sekcijos (2), sudarytos iš medienos dalelių, numatytų su rišamąja medžiaga, kur gamybos įrenginys (1) turi atskyrimo įrangą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atskyrimo įranga yra sukonfigūruota kaip dalijamoji/skiriamoji įranga (5), kuri atskiria ir padalija juostos formos sekciją (2), turinčią apibrėžtą galinį paviršių (9), į daugybę atskirų ekstruduotų produktų (20), ypač į blokus ir (arba) liejinius, turinčius mažesnį galinį paviršių (21).

11. Įrenginys pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gamybos įrenginys (1) turi ekstruderį (4), geriausiai turintį garinimo įrangą (28) ir pasirinktinai smaigą (26), ir kryptimi žemyn dalijimo/atskyrimo įrangą (5), kur ekstruderis (4) gamina juostos formos, ekstruduotą, masyvią arba tuščiavidurę sekciją (2), sudarytą iš medienos dalelių, numatytų su rišamąja medžiaga, geriausiai turinčią išorinį kontūrą (11), nukrypstantį nuo plokštuminės plokščios plokštės formos, ir kelia minėtą sekciją (2) nuolat arba su pertraukomis ekstruzijos kryptimi (24).

12. Įrenginys pagal 10 arba 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad padalijimo/atskyrimo įranga (5) sekcijai (2) atskirti ir padalyti yra sukonfigūruota atlikti daugybę skiriamųjų pjūvių (16, 17, 18), kurie yra nukreipti išilgai ir skersai sekcijos (2) išilginės ašies (8).

13. Įrenginys pagal 10, 11 arba 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad padalijimo / atskyrimo įranga (5) turi daugybę skiriamųjų elementų (33, 34), kurie yra geriau, kai išdėstyti vienas už kito ir šoniniame poslinkyje (35) ir kurie turi atskyrimo priemones (37, 38, 39), geriausiai pjovimo mazgus, kurie sukuria atskyrimo pjūvius (16, 17, 18), kurie yra išlyginti išilgai ir skersai sekcijos (2) išilginės ašies (8).

14. Įrenginys pagal vieną iš 10-13 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad padalijimo/atskyrimo įranga (5), ypač atskyrimo mazgas (34), turi pasirinktinai reguliuojamą kreipiamąją ir padėties nustatymo įrangą (44) sekcijai (2) ir pastarosios dalims atskyrimo ir dalijimo veiksmo metu, kaip ir pasirinktinai savitą įrangą (45) atskirtiems ir padalytiems ekstruduotiems produktams (20).

15. Ekstruduotas produktas, sudarytas iš medienos dalelių, numatytų su rišiklio medžiaga, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad masyvus, arba tuščiaviduris, arba atitinkamai perforuotas ekstruduotas produktas (20), visų pirma, blokas, pageidautina padėklo blokas arba pailgas liejinys yra pagamintas būdu pagal vieną iš 1-9 punktų.

---

(51) Int. Cl. ***B32B 7/06*** (2019.01)
B32B 27/08 (2006.01)
B32B 27/36 (2006.01)

(11) **2722168**

(13) T

(96) 13004826.7

(96) 2013-10-08

(97) 2014-04-23

(97) 2021-04-14

(30) 102012020533, 2012-10-19, DE

(72) Sperlich, Bernd, Dr., DE
Dohmeier, Stefan, DE
Nelke-Bruhn, Dorit, DE

(73) Wipak Walsrode GmbH & Co. KG, 29699 Bomlitz, DE

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

(54) Pakartotinai sandariai uždaroma pakuotė
Apibrėžties punktai: 18, brėžiniai: 0.

(57) 1. Pakartotinai sandariai uždaroma pakuotė, sudaryta iš dviejų vienas su kitu sujungtų pakuotės elementų (X) ir (Y),
kur pakuotės elementas (X) apima daugiasluoksnę plėvelę, apimančią
- bent vieną atraminį sluoksnį (a);
- bent vieną sluoksnį (g), pagamintą iš spaudimui jautrios lipnios medžiagos, susidedančios iš bent vieno polimero, parinkto iš grupės, apimančios vinilo eterių polimerus ir kopolimerus, butadieno ir stireno kopolimerus, stireno ir izopreno kopolimerus, stireno, butadieno ir etileno kopolimerus, poliuretanus, polichlorprenus, poliizobutilenus, poliizoprenus, butilo kaučiuką ir natūralų lateksą; ir
- bent vieną termiškai užsandarinamą sluoksnį (h), pagamintą iš bent vieno nekristalizuojamo kopoliesterio;
kur pakuotės elementas (Y) apima, pasirinktinai, daugiasluoksnę plastikinę plėvelę, apimančią sluoksnį (i), sudarytą iš bent vieno amorfinio poliesterio; ir kur du pakuotės elementai (X) ir (Y) sujungiami per sandariklį taip, kad sandarumo stiprumas, sandarinimo siūlės srityje, išmatuotas pagal apraše pateiktas instrukcijas, tarp sandarinimo sluoksnio (h) ir sluoksnio (i) būtų didesnis nei sukibimo stipris tarp spaudimui jautraus lipniojo sluoksnio (g) ir sandarinimo sluoksnio (h) arba sluoksnių sekos, apimančios sandarinimo sluoksnį (h),

ir tuo būdu, pirmą kartą atidarant pakuotę, spaudimui jautrus lipnusis sluoksnis (g) yra atlaisvinamas sandarinimo siūlės srityje, pakartotinam sandariam uždarymui, b e s k i r i a n t i s tuo, kad sandarinimo sluoksnio nekristalizuojamas kopoliesteris (h) apima
- kaip diolio komponentą, mišinį iš a) 10-50 mol%, geriau 20-40 mol%, bent vieno cikloalifatinio (C_6-C_{15}) diolio ir β) 90-50 mol%, geriau 80-60 mol%, bent vieno linijinio alifatinio (C_2-C_{10}) diolio; ir
- kaip dikarboksirūgšties komponentą - tereftalio rūgštį arba mišinį iš 50-90 mol% tereftalio rūgšties ir γ) 10-50 mol% izoftalio rūgšties ir/arba bent vienos alifatinės (C_6-C_{12}) dikarboksirūgšties.

2. Pakuotė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pakuotės elemento (Y) sluoksnis (i) susideda iš bent vieno amorfinio polialkileno tereftalato, parinkto iš grupės, susidedančios iš polietileno tereftalato, polipropileno tereftalato ir polibutileno tereftalato, ypač pageidautina, kad susidėtų iš polietileno tereftalato.

3. Pakuotė pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad cikloalifatiniu dioliu yra 1,4-cikloheksandimetanolis.

4. Pakuotė pagal bet kurį iš 1-3 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad sandarinimo sluoksnio (h) kopoliesteris apima tereftalio rūgštį kaip dikarboksirūgšties komponentą.

5. Pakuotė pagal bet kurį iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad sandarinimo sluoksnio (h) kopoliesterio stiklėjimo temperatūra (Tg) yra 70–90°C, geriau, kai - 75–85°C, kur stiklėjimo temperatūra nustatoma naudojant DSC, pagal ISO 11357-2 (1999).

6. Pakuotė pagal bet kurį iš 1-5 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad sandarinimo siūlės stipris sandarinimo siūlės srityje yra didesnis bent 0,5 N/15 mm, geriau, bent 1 N/15 mm, ypač pageidautina, bent 1,5 N/15 mm, nei sukibimas N/15 mm tarp spaudimui jautraus-lipniojo sluoksnio ir sandarinamo sluoksnio (h).

7. Pakuotė pagal bet kurį iš 1-6 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad sandarinimo sluoksnio (h) storis yra nuo 3 iki 20 µm, geriau, kai nuo 4 iki 10 µm.

8. Pakuotė pagal bet kurį iš 1-7 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, spaudimui jautraus ir lipniojo sluoksnio (g) storis yra nuo 2 iki 20 µm, geriau, nuo 3 iki 15 µm.

9. Pakuotė pagal bet kurį iš 1-8 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad atraminis sluoksnis (a) yra sudarytas iš bent vieno termoplastinio polimero.

10. Pakuotė pagal bet kurį iš 1–9 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pakuotės elemento (X) daugiasluoksnė plėvelė apima sluoksnių seką, susidedančią iš
- atraminio sluoksnio (a),
- pasirinktinai, lipniojo sluoksnio (b),
- pasirinktinai, sluoksnio (c), sudaryto iš bent vieno termoplastinio olefino homo- arba kopolimero,
- pasirinktinai, sukibimą skatinančio sluoksnio (d),
- barjerinio sluoksnio (e),
- pasirinktinai, sukibimą skatinančio sluoksnio (f),
- spaudimui jautraus ir lipniojo sluoksnio (g), ir
- termiškai užsandarinamo sluoksnio (h).

11. Pakuotė pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad barjerinis sluoksnis (e) yra barjerinis sluoksnis dujų, geriau, deguonies, ir/arba nuo mažos molekulinės masės dalelių judėjimo sulaikymui.

12. Pakuotė pagal 10 arba 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad barjerinis sluoksnis (e) susideda iš bent vieno polimero, parinkto iš grupės, susidedančios iš etileno-vinilo alkoholio kopolimerų, bent iš dalies hidrolizuotų polivinilacetatų, polivinilidenchlorido ir vinilidenchlorido kopolimerų.

13. Pakuotė pagal bet kurį iš 10-12 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad barjerinio sluoksnio (e) storis yra nuo 0,5 iki 20 µm, geriau, nuo 1 iki 10 µm.

14. Pakuotė pagal bet kurį iš 10-13 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad bendras sluoksnių sekos (a) - (h) storis yra nuo 30 iki 150 µm, geriau, kai nuo 40 iki 80 µm.

15. Pakuotė pagal bet kurį iš 1-14 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pakuotės elementas (X) sudaro dangčio plėvelę, o pakavimo elementas (Y) sudaro patvariai termiškai suformuotą pakavimo dėklą.

16. Pakuotės pagal bet kurį iš 1-15 punktų panaudojimas pakartotiniam pakuotų prekių, geriau, bet kokio tipo maisto produktų, ypač pageidautina, šviežių mėsos produktų, išėmimui.

17. Panaudojimas pagal 16 punktą šviežios mėsos porcijoms.

18. Panaudojimas pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šviežios mėsos porcijos yra vištiena, kalakutiena, jautiena arba kiauliena.

---

(51) Int. Cl. ***B60S 1/38*** (2006.01)
(11) **2817184**
(13) T
(96) 13708998.3
(96) 2013-02-25
(97) 2014-12-31
(97) 2020-12-30
(86) PCT/US2013/027684
(86) 2013-02-25
(87) WO 2013/126907
(87) 2013-08-29
(30) 201261603222 P, 2012-02-24, US
(72) TOLENTINO, Vambi, Raymundo, US
PEERS, Robert, Peter, US
(73) Pylon Manufacturing Corp., Deerfield Beach, FL 33441, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Valytuvo grandiklis
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 54.
(57) 1. Valytuvo grandiklis, apimantis:
valytuvo juostą,
pagrindinį rėmą (20, 120) su viršutine puse ir priešingais galais, jungiamąjį įtaisą (10, 110), gebantį sujungti valytuvo grandiklį su valytuvo svirtimi, esančia pagrindinio rėmo (20, 120) viršutinėje pusėje, bei jungiamąją konstrukciją, esančią kiekviename iš pagrindinio rėmo (20, 120) priešingų galų, ir papildomai apimanti horizontalią sienelę (21), nuo kurios vertikaliai žemyn tęsiasi dvi šoninės sienelės (22);
porą pagalbinių rėmų (30, 130), kiekvienas iš kurių apima plokščią centrinė ašies jungiamąją sritį (31) bei dvi atšakos sritis (33, 34), kur kiekviena atšakos sritis (33, 34) yra tiesi ir tęsiasi nuo plokščios centrinės ašies jungiamosios srities (31) ir ašies konstrukcija yra ant pagalbinių rėmų (30) plokščios centrinės ašies jungiamosios srities (31);
kur ašies konstrukcijos, esančios ant pagalbinių rėmų (30, 130), sujungtos su jungiamosiomis konstrukcijomis, esančiomis ant pagrindinio rėmo (20, 120) galų.

2. Valytuvo grandiklis pagal 1 punktą, kur jungiamoji konstrukcija ant pagrindinio rėmo (20) galų apima ašies ilginamąsias sieneles (23).

3. Valytuvo grandiklis pagal 1 punktą, kur pagalbinio rėmo (20, 120) konstrukcija iš esmės yra plona.

4. Valytuvo grandiklis pagal 3 punktą, kur pagalbinis rėmas (20, 120) yra sija arba laikiklis.

5. Valytuvo grandiklis pagal 4 punktą, kur, jei pagalbinis rėmas yra laikiklis, ant pagalbinio rėmo yra sutvirtinimo elementas (35).

6. Valytuvo grandiklis pagal 1 punktą, kur ašies konstrukcija yra atskira konstrukcija, pritvirtinta prie pagalbinių rėmų (30, 130).

7. Valytuvo grandiklis pagal 1 punktą, kur pagalbinių rėmų (30) atšakos (33, 34) yra simetriškos.

8. Valytuvo grandiklis pagal 1 punktą, kur viena iš dviejų pirmosios iš poros sijų atšakos sričių (33, 34) yra ilgesnė už kitą pirmosios iš poros sijų atšakos sritį (33, 34).

9. Valytuvo grandiklis pagal 1 punktą, kur ant bent vieno iš pagalbinių rėmų (30, 130) bent vienos atšakos srities (33, 34) yra valytuvo juostos laikiklis, gebantis išlaikyti valytuvo juostą.

10. Valytuvo grandiklis pagal 1 punktą, papildomai apimantis bent vieną tretinį rėmą (40, 41, 140), kur ant bent vieno iš pagalbinių rėmų (30, 130) bent vienos atšakos srities (33, 34) yra tretinio rėmo jungiamoji konstrukcija ir kur bent vienas tretinis rėmas (40, 41, 140) prijungtas prie bent vieno iš pagalbinių rėmų (30, 130) tretinio rėmo jungiamosios konstrukcijos.

11. Valytuvo grandiklis pagal 1 punktą, papildomai apimantis dangtį (60, 70).

12. Valytuvo grandiklis pagal 11 punktą, kur pagrindinis rėmas (20, 120) papildomai apima dangčio prijungimo konstrukcijas.

13. Valytuvo grandiklis pagal 11 punktą, kur dangtis yra segmentuotas kietasis dangtis (70) ir kur dangčio segmentai (72) jungiasi vienas su kitu šarnyrais bei kur dangtis pritvirtintas prie valytuvo grandiklių ties dangčio prijungimo konstrukcijomis, esančiomis ant pagrindinio rėmo (20, 120) arba pagalbinio rėmo (30, 130).

14. Valytuvo grandiklis pagal 11 punktą, kur dangtis (60) apima dangčio centrinę sekciją (61) ir dvi dangčio šonines sekcijas (64), kurios pagamintos iš minkštos elastingos medžiagos, kur dangčio šoninės sekcijos dengia dangčio centrinės sekcijos galus ir tęsiasi iki valytuvo grandiklio galų.

15. Valytuvo grandiklis pagal 14 punktą, kur centrinė dangčio sritis (61) pagaminta iš kietesnės medžiagos, nei dvi dangčio šoninės sritys (64).

---

(51) Int. Cl. ***C07C 51/47*** (2006.01)
C07C 63/26 (2006.01)
(11) **3421446**
(13) T
(96) 18181268.6
(96) 2007-02-27
(97) 2019-01-02
(97) 2021-02-24
(30) 777894 P, 2006-03-01, US
709464, 2007-02-22, US
(72) PARKER, Kenny Randolph, US
GIBSON, Philip Edward, US
(73) GRUPO PETROTEMEX, S.A. DE C.V., San Pedro Garza Garcia, Nuevo Leon 66265, MX
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Išspaudų su mažu drėgmės kiekiu, kuriose yra karboksirūgšties, gamybos būdas ir įranga
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.
(57) 1. Mažai drėgnų išspaudų, apimančių kietąsias tereftalio rūgšties daleles, gamybos būdas, kur minėtas būdas apima:
a) dumblo, apimančio minėtas kietąsias daleles ir skystį, tiekimą į gaminio izoliavimo zoną;
b) minėto dumblo atskyrimą į pokristalizacinį skystį ir pradines šlapias išspaudas, apimančias mažiausiai dalį minėtų kietųjų dalelių;
c) minėtų pradinių šlapių išspaudų plovimą tiekiama plovimo medžiaga, kurios pradinė temperatūra yra bent 40 °C, siekiant pagaminti išplautas išspaudas ir plovimo skystį; ir
d) minėtų išplautų šlapių išspaudų dehidratavimą dehidratavimo dujomis, siekiant pagaminti minėtas mažai drėgnas išspaudas, kur minėtose mažai drėgnose išspaudose skysčio kiekis apima mažiau nei 12 procentų masės.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur pradinė minėtos tiekiamos plovimo medžiagos temperatūra yra 40–180 °C; arba
kur pradinė minėtos tiekiamos plovimo medžiagos temperatūra yra 50–160 °C; arba
kur minėtose mažai drėgnose išspaudose skysčio kiekis apima mažiau nei 9 procentų masės; arba
kur minėtose mažai drėgnose išspaudose skysčio kiekis apima mažiau nei 6 procentų masės; arba

kur minėto plovimo srauto ir minėtų kietųjų dalelių masės santykis yra nuo 0,2:1 iki 5:1; arba
kur minėto plovimo srauto ir minėtų kietųjų dalelių masės santykis yra nuo 0,3:1 iki 3:1; arba
kur minėtas plovimo srautas apima acto rūgštį ir (arba) vandenį; arba
kur pradinė minėto dumblo temperatūra įleidžiant į minėtą gaminio izoliavimo zoną yra 40–180 °C; arba
kur minėtų pradinių šlapių išspaudų sluoksnio storis yra 0,64–20,32 cm (0,25–8 coliai); arba
kur pradinė minėtų dehidratavimo dujų temperatūra yra bent 20 °C.

3. Būdas pagal 1 punktą, kur minėtas plovimo etapas (c) iš esmės atliekamas plovimo zonoje, kur minėtas plovimas apima plovimą priešpriešiniu srautu; kur pasirinktinai vidutinė minėtų kietųjų dalelių laikymo plovimo zonoje trukmė yra trumpesnė nei 2 minutės.

4. Būdas pagal 1 punktą, kur c etapas toliau apima minėtų išplautų šlapių išspaudų sąlytį su tiekiama sodrinimo medžiaga, taip išgaunant įsodrintas šlapias išspaudas, kurių pradinė minėtos tiekiamos sodrinimo medžiagos temperatūra yra 20–200 °C; kur pasirinktinai minėtas sąlytis vyksta sodrinimo zonoje, kur vidutinė minėtų kietųjų dalelių laikymo minėtoje sodrinimo zonoje trukmė yra trumpesnė nei 2 minutės.

5. Būdas sumažinti šlapių išspaudų, kuriose yra tereftalio rūgšties (TFR), drėgnį, šis minėtas būdas apima: dumblo, kuriame yra TFR ir skysčio, apdorojimą katalizatoriaus šalinimo zonoje, taip išgaunant pokristalizacinį skystį ir minėtas šlapias išspaudas, kuriose yra TFR, kur minėtas apdorojimas apima bent dalies TFR išplovimą tiekiama plovimo medžiaga, kurios pradinė temperatūra yra bent 40 °C, o minėtose šlapiose išspaudose drėgmės kiekis apima mažiau nei 12 procentų masės.

6. Būdas pagal 5 punktą, kur pradinė minėto plovimo srauto temperatūra yra bent 65 °C.

7. Būdas pagal 5 punktą, kur drėgmės kiekis minėtose šlapiose išspaudose apima mažiau nei 9 procentus masės.

8. Būdas pagal 5 punktą, kur minėtas plovimas apima plovimą priešpriešiniu srautu.

9. Būdas pagal 5 punktą, kur minėta katalizatoriaus šalinimo zona apima pokristalizacinio skysčio atskyrimo, plovimo, pasirenkamą sodrinimo ir dehidratavimo zonas.

10. Būdas pagal 5 punktą, kur minėtas apdorojimas dar apima mažiausiai dalies minėto TFR sąlytį su tiekiama sodrinimo medžiaga, taip išgaunant įsodrintas šlapias išspaudas.

11. Būdas pagal 10 punktą, kur pradinė minėtos tiekiamos sodrinimo medžiagos temperatūra yra bent 40 °C.

12. Būdas pagal 5 punktą, kur minėtas apdorojimas toliau apima mažiausiai dalies minėto TFR sąlytį su dehidratavimo dujomis.

13. Būdas pagal 5 punktą, kur minėtą katalizatoriaus šalinimo zoną apibrėžia juostinis vakuuminis filtras.

14. Būdas pagal 5 punktą, kur minėtą katalizatoriaus šalinimo zoną apibrėžia rotacinis būgninis slėginis filtras.

---

(51) Int. Cl. ***C07C 237/42*** (2006.01)
A01N 37/46 (2006.01)
A01P 7/02 (2006.01)
A01P 7/04 (2006.01)
C07C 255/60 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
(11) **3081552**
(13) T
(96) 16166952.8
(96) 2009-06-30
(97) 2016-10-19
(97) 2021-03-03
(30) 2008208714, 2008-08-13, JP

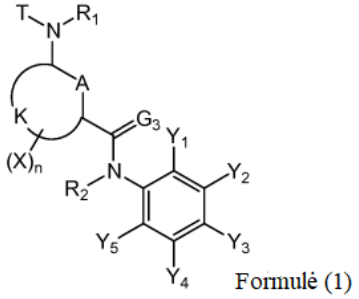
(72) KOBAYASHI, Yumi, JP
DAIDO, Hidenori, JP
KATSUTA, Hiroyuki, JP
NOMURA, Michikazu, JP
TSUKADA, Hidetaka, JP
HIRABAYASHI, Atsushi, JP
TAKAHASHI, Yusuke, JP
AOKI, Yoji, JP
KAWAHARA, Atsuko, JP
FUKAZAWA, Yasuaki, JP
HIROSE, Mai, JP

(73) Mitsui Chemicals Agro, Inc., Tokyo 103-0027, JP

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

(54) Kenkėjų kontrolės agentas, turintis amido darinį ir kenkėjų kontrolės agento panaudojimas
Apibrėžties punktai: 7, brėžiniai: 0.

(57) 1. Kenkėjų kontrolės priemonė, apimanti bent vieną amido darinį, parinktą iš grupės, susidedančios iš tokių formulės (1), formulės (7), formulės (8) ir formulės (9) junginių, kaip aktyvaus ingrediento:



Formulė (1)

kur formulėje (1):

A reiškia anglies atomą, deguonies atomą, azoto atomą, oksiduotą azoto atomą arba sieros atomą;

K reiškia nemetalo atomų grupę, būtiną formuojant ciklišką jungiamąją grupę, gautą iš piridino, piridin-N-oksido, pirolo, tiazolo, furano arba tiofeno, derinyje su ir dviem anglies atomais, prie kurių jungiasi;

X reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, C1-C6 alkilo grupę, C1-C6 halogenalkilo grupę, C3-C9 cikloalkilo grupę, C3-C9 halogencikloalkilo grupę, C2-C6 alkenilo grupę, C2-C6 halogenalkenilo grupę, C2-C6 alkinilo grupę, C2-C6 halogenalkinilo grupę, C1-C6 alkoksi grupę, C1-C6 halogenalkoksi grupę, C2-C6 alkeniloksi grupę, C2-C6 halogenalkeniloksi grupę, C2-C6 alkiniloksi grupę, C2-C6 halogenalkiniloksi grupę, C3-C9 cikloalkoksi grupę, C3-C9 halogencikloalkoksi grupę, C1-C6 alkiltio grupę, C1-C6 halogenalkiltio grupę, C1-C6 alkilsulfinilo grupę, C1-C6 halogenalkilsulfinilo grupę, C1-C6 alkilsulfonilo grupę, C1-C6 halogenalkilsulfonilo grupę, C1-C6 alkilsulfoniloksi grupę, C1-C6 halogenalkilsulfoniloksi grupę, C2-C7 alkilkarbonilo grupę, C2-C7 halogenalkil-karbonilo grupę, C3-C7 alkenilkarbonilo grupę, C3-C7 halogenalkenilkarbonilo grupę, C3-C7 alkinilkarbonilo grupę, C3-C7 halogenalkinilkarbonilo grupę, C4-C10 cikloalkilkarbonilo grupę, C4-C10 halogencikloalkilkarbonilo grupę, C2-C7 alkilkarboniloksi grupę, C2-C7 halogenalkilkarboniloksi grupę, arilkarboniloksi grupę, C2-C7 alkoksikarbonilo grupę, C2-C7 halogenalkoksikarbonilo grupę, C3-C7 alkeniloksikarbonilo grupę, C3-C7 halogenalkeniloksikarbonilo grupę, C3-C7 alkiniloksikarbonilo grupę, C3-C7 halogenalkiniloksikarbonilo grupę, C4-C10 cikloalkiloksikarbonilo grupę, C4-C10 halogencikloalkiloksikarbonilo grupę, C2-C7 alkilkarbonilamino grupę, C2-C7 halogenalkilkarbonilamino grupę, C2-C7 alkoksikarbonilamino grupę, C2-C7 halogenalkoksikarbonilamino grupę, C2-C7 alkoksikarboniloksi grupę, C2-C7 halogenalkoksikarboniloksi grupę, arilkarbonilamino grupę, amino grupę, karbamoilo grupę, ciano grupę, hidroksi grupę, pentafluorsulfanilo grupę, C1-C6 alkilamino grupę, C1-C6 halogenalkilamino grupę, C2-C6 alkenilamino grupę, C2-C6 halogenalkenilamino grupę, C2-C6 alkinilamino grupę, C2-C6 halogenalkinilamino grupę, C3-C9 cikloalkilamino grupę, C3-C9 halogencikloalkilamino grupę, C2-C7 alkilaminokarbonilo grupę, C2-C7 halogenalkilaminokarbonilo grupę, C3-C7 alkenilaminokarbonilo grupę, C3-C7 halogenalkenilaminokarbonilo grupę, C3-C7 alkinilaminokarbonilo grupę, C3-C7 halogenalkinilaminokarbonilo grupę, C4-C10 cikloalkilaminokarbonilo grupę, C4-C10 halogencikloalkilaminokarbonilo grupę, fenilo grupę arba heterociklinę grupę, ir kai yra dauginis X, kiekvienas X gali būti vienodi arba skirtingi vienas nuo kito;

n reiškia sveiką askaičių nuo 0 iki 4;

T reiškia $-C(=G_1)-Q_1$ arba $-C(=G_1)-G_2Q_2$;

G_1 ir G_2 kiekvienas nepriklausomai reiškia deguonies atomą arba sieros atomą;

Q_1 ir Q_2 kiekvienas reiškia:

vandenilio atomą, C1-C6 alkilo grupę, C1-C6 halogenalkilo grupę, C2-C6 alkenilo grupę, C2-C6 halogenalkenilo grupę, C2-C6 alkinilo grupę, C2-C6 halogenalkinilo grupę, C3-C9 cikloalkilo grupę, C3-C9

halogencikloalkilo grupę, benzilo grup, fenilo grupę, kuri gali turėti pakaitą, naftilo grupę arba heterociklinę grupę, kuri gali turėti pakaitą;

Y_1 ir Y_5 reiškia halogeno atomą arba C1-C3 halogenalkilo grupę, ir arba Y_1 arba Y_5 reiškia C1-C3 halogenalkilo grupę;

Y_2 ir Y_4 reiškia vandenilio atomą;

Y_3 reiškia C2-C4 perfluoroalkilo grupę;

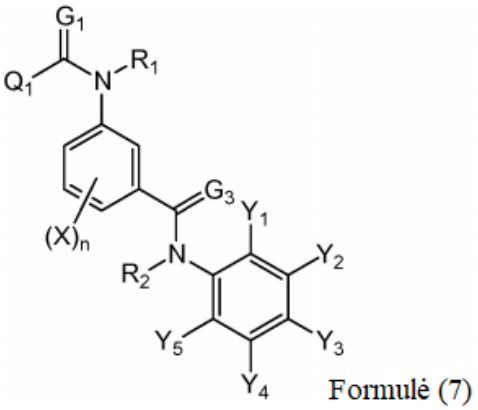
kur, Q_1 ir Q_2, fenilo grupės pakaituose, kurie gali būti pakeisti ir heterociklinėje grupėje, kuri gali būti pakeista, reiškia vieną arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš:

halogeno atomo, C1-C6 alkilo grupės, C1-C6 halogenalkilo grupės, C3-C9 cikloalkilo grupės, C3-C9 halogencikloalkilo grupės, C2-C6 alkenilo grupės, C2-C6 halogenalkenilo grupės, C2-C6 alkinilo grupės, C2-C6 halogenalkinilo grupės, C1-C6 alkoksi grupės, C1-C6 halogenalkoksi grupės, C2-C6 alkeniloksi grupės, C2-C6 halogenalkeniloksi grupės, C2-C6 alkiniloksi grupės, C2-C6 halogenalkiniloksi grupės, C3-C9 cikloalkoksi grupės, C3-C9 halogencikloalkoksi grupės, C1-C6 alkiltio grupės, C1-C6 halogenalkiltio grupės, C1-C6 alkilsulfinilo grupės, C1-C6 halogenalkilsulfinilo grupės, C1-C6 alkilsulfonilo grupės, C1-C6 halogenalkilsulfonilo grupės, C2-C7 alkilkarbonilo grupės, C2-C7 halogenalkilkarbonilo grupės, C3-C7 alkenilkarbonilo grupės, C3-C7 halogenalkenilkarbonilo grupės, C3-C7 alkinilkarbonilo grupės, C3-C7 halogenalkinilkarbonilo grupės, C4-C10 cikloalkilkarbonilo grupės, C4-C10 halogencikloalkilkarbonilo grupės, C2-C7 alkilkarboniloksi grupės, C2-C7 halogenalkilkarboniloksi grupės, C1-C6 alkilsulfoniloksi grupės, C1-C6 halogenalkilsulfoniloksi grupės, C2-C7 alkoksikarbonilo grupės, C2-C7 halogenalkoksikarbonilo grupės, C3-C7 alkeniloksikarbonilo grupės, C3-C7 halogenalkeniloksikarbonilo grupės, C3-C7 alkiniloksikarbonilo grupės, C3-C7 halogenalkiniloksikarbonilo grupės, C4-C10 cikloalkiloksikarbonilo grupės, C4-C10 halogencikloalkiloksikarbonilo grupės, C2-C7 alkilkarbonilamino grupės, C2-C7 halogenalkilkarbonilamino grupės, C2-C7 alkoksikarbonilamino grupės, C2-C7 halogenalkoksikarbonilamino grupės, C1-C6 alkilamino grupės, C1-C6 halogenalkilamino grupės, C2-C6 alkenilamino grupės, C2-C6 halogenalkenilamino grupės, C2-C6 alkinilamino grupės, C2-C6 halogenalkinilamino grupės, C3-C9 cikloalkilamino grupės, C3-C9 halogencikloalkilamino grupės, C2-C7 alkilaminokarbonilo grupės, C2-C7 halogenalkilaminokarbonilo grupės, C3-C7 alkenilaminokarbonilo grupės, C3-C7 halogenalkenilaminokarbonilo grupės, C3-C7 alkinilaminokarbonilo grupės, C3-C7 halogenalkinilaminokarbonilo grupės, C4-C10 cikloalkilaminokarbonilo grupės, C4-C10 halogencikloalkilaminokarbonilo grupės, amino grupės, karbamoilo grupės, ciano grupės, nitro grupės, hidroksi grupės, pentafluorsulfanilo grupės, fenilo grupės, kuri gali turėti pakaitą, ir heterociklinės grupės, kuri gali turėti pakaitą, ir kai yra du ar daugiau pakaitų, pakaitai gali būti tokie patys arba skirtingi vienas nuo kito;

kur, heterociklinė grupė, esanti X, Q_1 ir Q_2 reiškia piridilo grupę, piridin-N-oksido grupę, pirimidinilo grupę, pirazinilo grupę, piridazilo grupę, furilo grupę, tienilo grupę, oksazolilo grupę, izoksazolilo grupę, oksadiazolilo grupę, tiazolilo grupę, izotiazolilo grupę, tiadiazolilo grupę, pirolilo grupę, imidazolilo grupę, triazolilo grupę, pirazolilo grupę arba tetrazolilo grupę;

G_3 reiškia deguonies atomą arba sieros atomą; ir

R_1 ir R_2 kiekvienas nepriklausomai reiškia vandenilio atomą, deguonies atomą, halogeno atomą, hidroksi grupę, nitro grupę, nitrozo grupę, trimetilsililo grupę, t-butildimetilsililo grupę, ciano grupę, amino grupę, C1-C6 alkilo grupę, kuri gali turėti pakaitą, C1-C6 halogenalkilo grupę, kuri gali turėti pakaitą, C2-C7 alkilkarbonilo grupę, C2-C7 halogenalkilkarbonilo grupę, C2-C6 alkenilo grupę, kuri gali turėti pakaitą, C2-C6 halogenalkenilo grupę, kuri gali turėti pakaitą, C2-C6 alkinilo grupę, kuri gali turėti pakaitą, C2-C6 halogenalkinilo grupę, kuri gali turėti pakaitą, C2-C7 alkoksikarbonilo grupę, C2-C7 halogenalkoksikarbonilo grupę, C3-C7 alkeniloksikarbonilo grupę, C3-C7 halogenalkeniloksikarbonilo grupę, C3-C7 alkiniloksikarbonilo grupę, C3-C7 halogenalkiniloksikarbonilo grupę, fenoksikarbonilo grupę, C2-C7 alkilaminokarbonilo grupę, C2-C7 halogenalkilaminokarbonilo grupę, C2-C7 alkilkarboniloksi grupę, C2-C7 halogenalkilkarboniloksi grupę, benzoilo grupę, C1-C6 alkoksi grupę, C1-C6 halogenalkoksi grupę, C1-C6 alkiltio grupę, C1-C6 halogenalkiltio grupę, C1-C6 alkilsulfinilo grupę, C1-C6 halogenalkilsulfinilo grupę, C1-C6 alkilsulfonilo grupę, C1-C6 halogenalkilsulfonilo grupę, benzensulfonilo grupę, benzilsulfonilo grupę, benzilo grupę arba $-C(=O)C(=O)R_7$, kur R_7 reiškia C1-C6 alkilo grupę, C1-C6 halogenalkilo grupę, C1-C6 alkoksi grupę arba C1-C6 halogenalkoksi grupę;



Formulė (7)

kur formulėje (7), n reiškia 4;

kiekvienas X nepriklausomai reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą arba ciano grupę;

Y_3 reiškia C2-C4 perfluoralkilo grupę;

Y_2 ir Y_4 reiškia vandenilio atomą;

Y_1 ir Y_5 reiškia halogeno atomą arba C1-C3 halogenalkilo grupę, ir arba Y_1 arba Y_5 reiškia C1-C3 halogenalkilo grupę;

G_1 ir G_3 kiekvienas nepriklausomai reiškia deguonies atomą arba sieros atomą;

Q_1 reiškia vandenilio atomą, C1-C6 alkilo grupę, C1-C6 halogenalkilo grupę, C2-C6 alkenilo grupę, C2-C6 halogenalkenilo grupę, C2-C6 alkinilo grupę, C2-C6 halogenalkinilo grupę, C3-C9 cikloalkilo grupę, C3-C9 halogencikloalkilo grupę, benzilo grupę, fenilo grupę, kuri gali būti pakeista, naftilo grupę arba heterociklinę grupę, kuri gali turėti pakaitą;

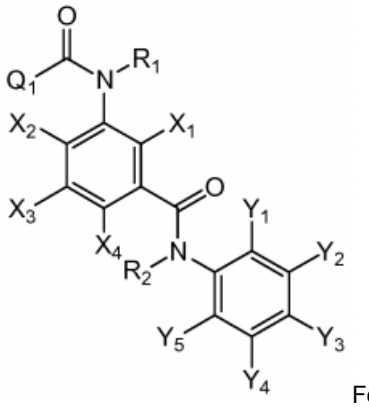
kur, fenilo grupės pakaite Q_1, kuri gali turėti pakaitą, ir heterociklinės grupės pakaite, kuri gali turėti pakaitą, reiškia vieną arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš:

halogeno atomo, C1-C6 alkilo grupės, C1-C6 halogenalkilo grupės, C3-C9 cikloalkilo grupės, C3-C9 halogencikloalkilo grupės, C2-C6 alkenilo grupės, C2-C6 halogenalkenilo grupės, C2-C6 alkinilo grupės, C2-C6 halogenalkinilo grupės, C1-C6 alkoksi grupės, C1-C6 halogenalkoksi grupės, C2-C6 alkeniloksi grupės, C2-C6 halogenalkeniloksi grupės, C2-C6 alkiniloksi grupės, C2-C6 halogenalkiniloksi grupės, C3-C9 cikloalkoksi grupės, C3-C9 halogencikloalkoksi grupės, C1-C6 alkiltio grupės, C1-C6 halogenalkiltio grupės, C1-C6 alkilsulfinilo grupės, C1-C6 halogenalkilsulfinilo grupės, C1-C6 alkilsulfonilo grupės, C1-C6 halogenalkilsulfonilo grupės, C2-C7 alkilkarbonilo grupės, C2-C7 halogenalkilkarbonilo grupės, C3-C7 alkenilkarbonilo grupės, C3-C7 halogenalkenilkarbonilo grupės, C3-C7 alkinilkarbonilo grupės, C3-C7 halogenalkinilkarbonilo grupės, C4-C10 cikloalkilkarbonilo grupės, C4-C10 halo-cikloalkilkarbonilo grupės, C2-C7 alkilkarboniloksi grupės, C2-C7 halogenalkilkarboniloksi grupės, C1-C6 alkilsulfoniloksi grupės, C1-C6 halogenalkilsulfoniloksi grupės, C2-C7 alkoksikarbonilo grupės, C2-C7 halogenalkoksikarbonilo grupės, C3-C7 alkeniloksikarbonilo grupės, C3-C7 halogenalkeniloksikarbonilo grupės, C3-C7 alkiniloksikarbonilo grupės, C3-C7 halogenalkiniloksikarbonilo grupės, C4-C10 cikloalkiloksikarbonilo grupės, C4-C10 halogencikloalkiloksikarbonilo grupės, C2-C7 alkilkarbonilamino grupės, C2-C7 halogenalkilkarbonilamino grupės, C2-C7 alkoksikarbonilamino grupės, C2-C7 halogenalkoksikarbonilamino grupės, C1-C6 alkilamino grupės, C1-C6 halogenalkilamino grupės, C2-C6 alkenilamino grupės, C2-C6 halogenalkenilamino grupės, C2-C6 alkinilamino grupės, C2-C6 halogenalkinilamino grupės, C3-C9 cikloalkilamino grupės, C3-C9 halogencikloalkilamino grupės, C2-C7 alkilaminokarbonilo grupės, C2-C7 halogenalkilaminokarbonilo grupės, C3-C7 alkenilaminokarbonilo grupės, C3-C7 halogenalkenilaminokarbonilo grupės, C3-C7 alkinilaminokarbonilo grupės, C3-C7 halogenalkinilaminokarbonilo grupės, C4-C10 cikloalkilaminokarbonilo grupės, C4-C10 halogencikloalkilaminokarbonilo grupės, amino grupės, karbamoilo grupės, ciano grupės, nitro grupės, hidroksi grupės, pentafluorsulfanilo grupės, fenilo grupės, kuri gali turėti pakaitą, ir heterociklinės grupės, kuri gali turėti pakaitą, ir kur yra du arba daugiau pakaitų, pakaitai gali būti vienodi arba skirtingi vienas nuo kito;

kur, heterociklinė grupė Q_1 pakaite reiškia piridilo grupę, piridin-N-oksido grupę, pirimidinilo grupę, pirazinilo grupę, piridazilo grupę, furilo grupę, tienilo grupę, oksazolilo grupę, izoksazolilo grupę, oksadiazolilo grupę, tiazolilo grupę, izotiazolilo grupę, tiadiazolilo grupę, piroliol grupę, imidazolilo grupę, triazolilo grupę, pirazolilo grupę arba tetrazolilo grupę;

R_1 ir R_2 kiekvienas nepriklausomai reiškia vandenilio atomą, deguonies atomą, halogeno atomą, hidroksi grupę, nitro grupę, nitrozo grupę, trimetilsililo grupę, t-butildimetilsililo grupę, ciano grupę, amino grupę, C1-C6 alkilo grupę, kuri gali turėti pakaitą, C1-C6 halogenalkilo grupę, kuri gali turėti pakaitą, C2-C7 alkilkarbonilo grupę, C2-C7 halogenalkilkarbonilo grupę, C2-C6 alkenilo grupę, kuri gali turėti pakaitą, C2-C6 halogenalkenilo grupę, kuri gali turėti pakaitą, C2-C6 alkinilo grupę, kuri gali turėti pakaitą, C2-C6 halogenalkinilo grupę, kuri gali turėti pakaitą, C2-C7 alkoksikarbonilo grupę, C2-C7 halogenalkoksikarbonilo grupę, C3-C7 alkeniloksikarbonilo grupę, C3-C7 halogenalkeniloksikarbonilo grupę, C3-C7

alkiniloksikarbonilo grupę, C3-C7 halogenalkiniloksikarbonilo grupę, fenoksikarbonilo grupę, C2-C7 alkilaminokarbonilo grupę, C2-C7 halogenalkilaminokarbonilo grupę, C2-C7 alkilkarboniloksi grupę, C2-C7 halogenalkilkarboniloksi grupę, benzoilo grupę, C1-C6 alkoksi grupę, C1-C6 halogenalkoksi grupę, C1-C6 alkiltio grupę, C1-C6 halogenalkiltio grupę, C1-C6 alkilsulfinilo grupę, C1-C6 halogenalkilsulfinilo grupę, C1-C6 alkilsulfonilo grupę, C1-C6 halogenalkilsulfonilo grupę, benzenesulfonilo grupę, benzilsulfonilo grupę, benzilo grupę arba -C(=O)C(=O)R_7, kur R_7 reiškia C1-C6 alkilo grupę, C1-C6 halogenalkilo grupę, C1-C6 alkoksi grupę arba C1-C6 halogenalkoksi grupę;



Formulė (8)

kur formulėje (8) Q_1 reiškia fenilo grupę arba piridilo grupę, kuri gali turėti pakaitą, parinktą iš grupės, susidedančios iš: halogeno atomo, C1 halogenalkilo grupės, pakeistos nitro grupės ir ciano grupės, tuo atveju, kai Q_1 turi pakaitą, pakaitų skaičius yra 1 arba 2;

X_1 ir X_2 kiekvienas nepriklausomai reiškia vandenilio atomą arba fluoro atomą, ir X_3 ir X_4 reiškia vandenilio atomą;

R_1 ir R_2 kiekvienas nepriklausomai reiškia vandenilio atomą arba metilo grupę;

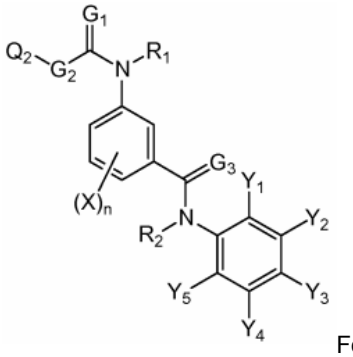
Y_1 ir Y_5 kiekvienas nepriklausomai reiškia chloro atomą, bromo atomą, jodo atomą, trifluormethoksi grupę, trifluormetilo grupę arba pentafluoretilo grupę;

Y_2 ir Y_4 reiškia vandenilio atomą;

ir Y_3 reiškia C3-C4 perfluoralkilo grupę;

tuo atveju, kai Y_1 ir Y_5 reiškia halogeno atomus tuo pačiu metu, bent vienas iš X_1 arba X_2 reiškia fluoro atomą; ir

tuo atveju, kai Y_1 arba Y_5 reiškia trifluormethoksi grupę, X_2 reiškia fluoro atomą;



Formulė (9)

kur formulėje (9), n reiškia 4;

keturi X kiekvienas nepriklausomai reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą arba ciano grupę;

Y_3 reiškia C2-C4 perfluoroalkilo grupę;

Y_2 ir Y_4 reiškia vandenilio atomą;

Y_1 ir Y_5 kiekvienas nepriklausomai reiškia halogeno atomą arba C1-C3 halogenalkilo grupę, ir arba Y_1 arba Y_5 reiškia C1-C3 halogenalkilo grupę;

G_1, G_2 ir G_3 kiekvienas nepriklausomai reiškia deguonies atomą arba sieros atomą;

Q_2 reiškia vandenilio atomą, C1-C6 alkilo grupę, C1-C6 halogenalkilo grupę, C2-C6 alkenilo grupę, C2-C6 halogenalkenilo grupę, C2-C6 alkinilo grupę, C2-C6 halogenalkinilo grupę, C3-C9 cikloalkilo grupę, C3-C9 halogencikloalkilo grupę, benzilo grupę, fenilo grupę, kuri gali turėti pakaitą, naftilo grupę arba heterociklinę grupę, kuri gali turėti pakaitą;

kur fenilo grupės Q_2 pakaite, kuri gali turėti pakaitą ir heterociklinės grupės, kuri gali turėti pakaitą, reiškia vieną arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš:

halogeno atomo, C1-C6 alkilo grupės, C1-C6 halogenalkilo grupės, C3-C9 cikloalkilo grupės, C3-C9 halogencikloalkilo grupės, C2-C6 alkenilo grupės, C2-C6 halogenalkenilo grupės, C2-C6 alkinilo grupės, C2-C6 halogenalkinilo grupės, C1-C6 alkoksi grupės, C1-C6 halogenalkoksi grupės, C2-C6 alkeniloksi grupės, C2-C6 halogenalkeniloksi grupės, C2-C6 alkiniloksi grupės, C2-C6 halogenalkiniloksi grupės, C3-C9 cikloalkoksi grupės, C3-C9 halogencikloalkoksi grupės, C1-C6 alkiltio grupės, C1-C6 halogenalkiltio grupės, C1-C6 alkilsulfinilo grupės, C1-C6 halogenalkilsulfinilo grupės, C1-C6 alkilsulfonilo grupės, C1-C6 halogenalkilsulfonilo grupės, C2-C7 alkilkarbonilo grupės, C2-C7 halogenalkilkarbonilo grupės, C3-C7 alkenilkarbonilo grupės, C3-C7 halogenalkenilkarbonilo grupės, C3-C7 alkinilkarbonilo grupės, C3-C7 halogenalkinilkarbonilo grupės, C4-C10 cikloalkilkarbonilo grupės, C4-C10 halogencikloalkilkarbonilo grupės, C2-C7 alkilkarboniloksi grupės, C2-C7 halogenalkilkarboniloksi grupės, C1-C6 alkilsulfoniloksi grupės, C1-C6 halogenalkilsulfoniloksi grupės, C2-C7 alkoksikarbonilo grupės, C2-C7 halogenalkoksikarbonilo grupės, C3-C7 alkeniloksikarbonilo grupės, C3-C7 halogenalkeniloksikarbonilo grupės, C3-C7 alkiniloksikarbonilo grupės, C3-C7 halogenalkiniloksikarbonilo grupės, C4-C10 cikloalkiloksikarbonilo grupės, C4-C10 halogencikloalkiloksikarbonilo grupės, C2-C7 alkilkarbonilamino grupės, C2-C7 halogenalkilkarbonilamino grupės, C2-C7 alkoksikarbonilamino grupės, C2-C7 halogenalkoksikarbonilamino grupės, C1-C6 alkilamino grupės, C1-C6 halogenalkilamino grupės, C2-C6 alkenilamino grupės, C2-C6 halogenalkenilamino grupės, C2-C6 alkinilamino grupės, C2-C6 halogenalkinilamino grupės, C3-C9 cikloalkilamino grupės, C3-C9 halogencikloalkilamino grupės, C2-C7 alkilaminokarbonilo grupės, C2-C7 halogenalkilaminokarbonilo grupės, C3-C7 alkenilaminokarbonilo grupės, C3-C7 halogenalkenilaminokarbonilo grupės, C3-C7 alkinilaminokarbonilo grupės, C3-C7 halogenalkinilaminokarbonilo grupės, C4-C10 cikloalkilaminokarbonilo grupės, C4-C10 halogencikloalkilaminokarbonilo grupės, amino grupės, karbamoilo grupės, ciano grupės, nitro grupės, hidroksi grupės, pentafluorsulfanilo grupės, fenilo grupės, kuri gali turėti pakaitą, ir heterociklinės grupės, kuri gali turėti pakaitą, ir jeigu yra du arba daugiau pakaitų, pakaitai gali būti vienodi arba skirtingi vienas nuo kito;

kur the heterociklinė grupė Q_2 reiškia piridilo grupę, piridin-N-oksido grupę, pirimidinilo grupę, pirazinilo grupę, piridazilo grupę, furilo grupę, tienilo grupę, oksazolilo grupę, izoksazolilo grupę, oksadiazolilo grupę, tiazolilo grupę, izotiazolilo grupę, tiadiazolilo grupę, pirolilo grupę, imidazolilo grupę, triazolilo grupę, pirazolilo grupę arba tetrazolilo grupę;

R_1 ir R_2 kiekvienas nepriklausomai reiškia vandenilio atomą, deguonies atomą, halogeno atomą, hidroksi grupę, nitro grupę, nitrozo grupę, trimetilsililo grupę, t-butildimetilsililo grupę, ciano grupę, amino grupę, C1-C6 alkilo grupę, kuri gali turėti pakaitą, C1-C6 halogenalkilo grupę, kuri gali turėti pakaitą, C2-C7 alkilkarbonilo grupę, C2-C7 halogenalkilkarbonilo grupę, C2-C6 alkenilo grupę, kuri gali turėti pakaitą, C2-C6 halogenalkenilo grupę, kuri gali turėti pakaitą, C2-C6 alkinilo grupę, kuri gali turėti pakaitą, C2-C6 halogenalkinilo grupę, kuri gali turėti pakaitą, C2-C7 alkoksikarbonilo grupę, C2-C7 halogenalkoksikarbonilo grupę, C3-C7 alkeniloksikarbonilo grupę, C3-C7 halogenalkeniloksikarbonilo grupę, C3-C7 alkiniloksikarbonilo grupę, C3-C7 halogenalkiniloksikarbonilo grupę, fenoksikarbonilo grupę, C2-C7 alkilaminokarbonilo grupę, C2-C7 halogenalkilaminokarbonilo grupę, C2-C7 alkilkarboniloksi grupę, C2-C7 halogenalkilkarboniloksi grupę, benzoilo grupę, C1-C6 alkoksi grupę, C1-C6 halogenalkoksi grupę, C1-C6 alkiltio grupę, C1-C6 halogenalkiltio grupę, C1-C6 alkilsulfinilo grupę, C1-C6 halogenalkilsulfinilo grupę, C1-C6 alkilsulfonilo grupę, C1-C6 halogenalkilsulfonilo grupę, benzenesulfonil grupę, benzilsulfonilo grupę, benzilo grupę arba -C(=O)C(=O)R_7, kur R_7 reiškia C1-C6 alkilo grupę, C1-C6 halogenalkilo grupę, C1-C6 alkoksi grupę arba C1-C6 halogenalkoksi grupę, kur kenkėjas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

Siphonaptera vabzdžių, tokių kaip *Ctenocephalides felis, Ctenocephalides canis, Echidnophaga gallinacea, Pulex irritans* ir *Xenopsylla cheopis*;

mallophaga vabzdžių, tokių kaip *Menacanthus stramineus* ir *Bovicola bovis*;

anopluros vabzdžių, tokių kaip *Haematopinus eurysternus, Haematopinus suis, Linognathus vituli* ir *Solenopotes capillatus*;

ixodidae, tokių kaip *Boophilus microplus, Rhipicephalus sanguineus, Haemaphysalis longicornis, Haemaphysalis flava, Haemaphysalis campanulata, Ixodes ovatus, Ixodes persulcatus, Amblyomma spp*. ir *Dermacentor spp*.;

cheyletidae, tokių kaip *Cheyletiella yasguri* ir *Cheyletiella blakei*;

demodicidae, tokių kaip *Demodex canis, Demodex cati*;

psoriazidų, tokių kaip *Psoroptes ovis*; ir

sarcoptidae, tokių kaip *Sarcoptes scabiei, Notoedres cati* ir *Knemidocoptes spp*.

2. Kompozicija, apimanti kenkėjų kontrolės priemonę, apimančią bent vieną amido darinį pagal formulę (1), formulę (7), formulę (8) arba formulę (9), kaip apibrėžta 1 punkte.

3. Kenkėjų kontrolės būdas, apimantis panaudojimą kenkėjų kontrolės priemonės pagal 1 punktą, arba kompozicijos, kaip apibrėžta 2 punkte, kenkėjams, kaip apibrėžta 1 punkte, kur būdas nėra gydymo būdas.

4. Kenkėjų kontrolės priemonė, apimanti bent vieną amido darinį pagal formulę (1), formulę (7), formulę (8) ir formulę (9), kaip apibrėžta 1 punkte, arba kompoziciją, kaip apibrėžta 2 punkte, skirta panaudoti žmogaus ar gyvūno kūno gydymo būde.

5. Kenkėjų kontrolės priemonė, apimanti bent vieną amido darinį pagal formulę (1), formulę (7), formulę (8) ir formulę (9), kaip apibrėžta 1 punkte, arba kompozicija, kaip apibrėžta 2 punkte, skirta panaudoti žmogaus ar gyvūno kūno gydymo būde, kur būdas yra skirtas naikinimui kenkėjų, parinktų iš grupės, susidedančios iš:
Siphonaptera vabzdžių, tokių kaip *Ctenocephalides felis, Ctenocephalides canis, Echidnophaga gallinacea, Pulex irritans* ir *Xenopsylla cheopis*;
mallophaga vabzdžių, tokių kaip *Menacanthus stramineus* ir *Bovicola bovis*;
anopluros vabzdžių, tokių kaip *Haematopinus eurysternus, Haematopinus suis, Linognathus vituli* ir *Solenopotes capillatus*;
ixodidae, tokių kaip *Boophilus microplus, Rhipicephalus sanguineus, Haemaphysalis longicornis, Haemaphysalis flava, Haemaphysalis campanulata, Ixodes ovatus, Ixodes persulcatus, Amblyomma spp*. ir *Dermacentor spp*.;
cheyletidae, tokių kaip *Cheyletiella yasguri* ir *Cheyletiella blakei*;
demodicidae, tokių kaip *Demodex canis, Demodex cati*;
psoriazidų, tokių kaip *Psoroptes ovis*; ir
sarcoptidae, tokių kaip *Sarcoptes scabiei, Notoedres cati* ir *Knemidocoptes spp*.

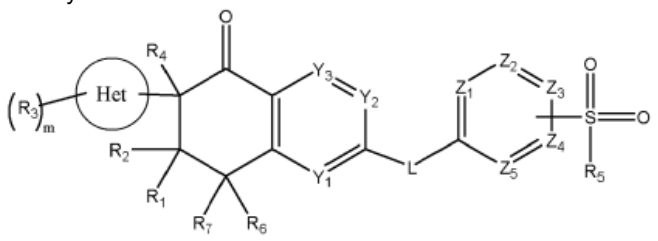
6. Panaudojimas kenkėjų kontrolės priemonės, apimančios bent vieną amido darinį pagal formulę (1), formulę (7), formulę (8) ir formulę (9), kaip apibrėžta 1 punkte, arba kompoziciją, kaip apibrėžta 2 punkte, kaip kenkėjų kontrolės priemonės, kur anaudojimas nėra žmogaus arba gyvūno kūno gydymo būdas.

7. Panaudojimas pagal 6 punktą, kur panaudojimas yra skirtas kontrolei kenkėjų, parinktų iš grupės, susidedančios iš:
Siphonaptera vabzdžių, tokių kaip *Ctenocephalides felis, Ctenocephalides canis, Echidnophaga gallinacea, Pulex irritans* ir *Xenopsylla cheopis*;
mallophaga vabzdžių, tokių kaip *Menacanthus stramineus* ir *Bovicola bovis*;
anopluros vabzdžių, tokių kaip *Haematopinus eurysternus, Haematopinus suis, Linognathus vituli* ir *Solenopotes capillatus*;
ixodidae, tokių kaip *Boophilus microplus, Rhipicephalus sanguineus, Haemaphysalis longicornis, Haemaphysalis flava, Haemaphysalis campanulata, Ixodes ovatus, Ixodes persulcatus, Amblyomma spp*. ir *Dermacentor spp*.;
cheyletidae, tokių kaip *Cheyletiella yasguri* ir *Cheyletiella blakei*;
demodicidae, tokių kaip *Demodex canis, Demodex cati*;
psoriazidų, tokių kaip *Psoroptes ovis*; ir
sarcoptidae, tokių kaip *Sarcoptes scabiei, Notoedres cati* ir *Knemidocoptes spp*.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 215/36*** (2006.01)
(11) **3294713**
(13) T
(96) 16795974.1
(96) 2016-05-13
(97) 2018-03-21
(97) 2021-02-17
(86) PCT/IB2016/052773
(86) 2016-05-13
(87) WO 2016/185342
(87) 2016-11-24
(30) 2448CH2015, 2015-05-15, IN
(72) KOTRABASAIAH UJJINAMATADA, Ravi, IN
PANDIT, Chetan, IN
(73) Aurigene Discovery Technologies Limited, Bangalore 560100, IN
(74) Stanislava TELEIŠIENĖ, 31, UAB „Brainera“, Taikos 235-17, LT-05213 Vilnius, LT
(54) Pakeisti tetrahidrokvinoliniai junginiai, kaip ROR gama moduliatoriai
Apibrėžties punktai: 33, brėžiniai: 0.

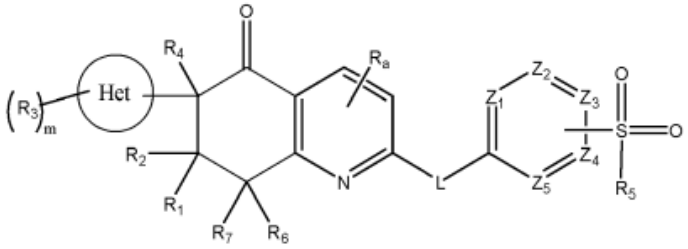
(57) 1. Junginys, kurio (I) formulė yra:



(I)

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska ar stereoizomeras;
kai
žiedas „Het“ yra heterociklas;
Y_1, Y_2 ir Y_3 kiekvienas nepriklausomai yra CR_a arba N, kai 0–2 iš Y_1, Y_2 ir Y_3 yra N;
Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 ir Z_5 kiekvienas nepriklausomai yra CR_a arba N, kai 0–3 iš Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 ir Z_5 yra N;
L yra *-NR_b-C(O)-$(CR_bR_c)_n$- arba *-C(O)-NR_b-$(CR_bR_c)_n$-; kai * pažymėta grupė yra prijungta prie žiedo, kuriame yra Y_1, Y_2 and Y_3;
R_1, R_2, R_6 ir R_7 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogenas arba alkilas;
R_3 kiekvienu atveju nepriklausomai yra hidroksi, halogenas, alkilas, alkoksi, halogenalkilas arba cikloalkilas. arba dvi R_3 prie to paties anglies atomo kartu sudaro okso (=O) grupę;
R_4 yra vandenilis, alkilas arba alkoksi;
R_5 yra alkilas, -$(CH_2)_nNR_bR_c$ arba hidroksialkilas;
R_a yra vandenilis, alkilas, alkoksi, halogenas, cikloalkilas arba arilas;
R_b ir R_c kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis arba alkilas; arba R_b ir R_c prie to paties atomo kartu sudaro žiedą;
m yra nuo 0 iki 3; ir
n yra 1.

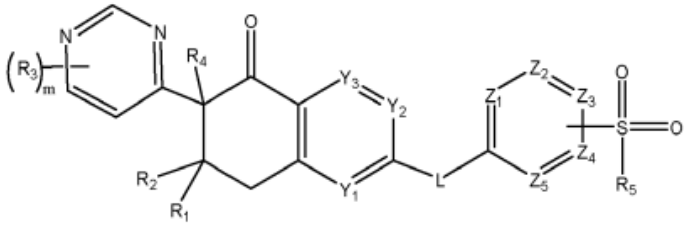
2. Junginys pagal 1 punktą, kuriame junginys yra (IA) formulės junginys:



(IA)

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska ar stereoizomeras.

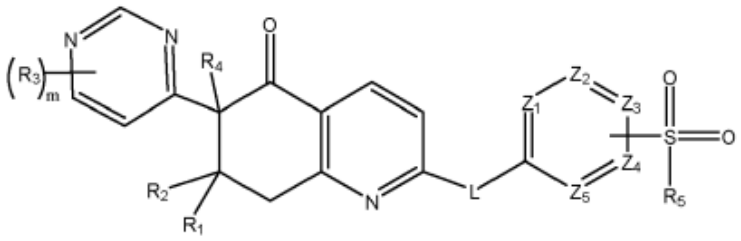
3. Junginys pagal 1 punktą, kuriame junginys yra (ID) formulės junginys:



(ID)

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska ar stereoizomeras.

4. Junginys pagal 1 punktą, kuriame junginys yra (IE) formulės junginys:

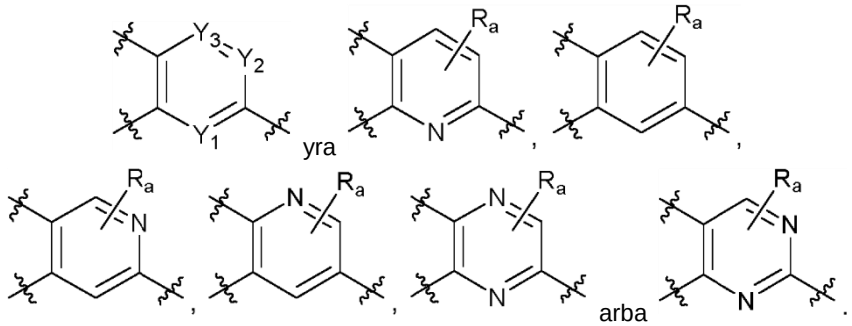


(IE)

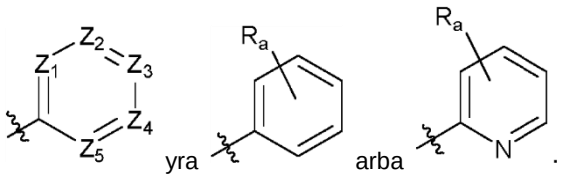
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska ar stereoizomeras.

5. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1–4 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska ar stereoizomeras; kai žiedas „Het“ yra piridilas, piridazinilas, piridazinonas, pirimidinilas, pirazinilas, pirazolilas, imidazopirazinilas, imidazopiridilas, pirolopirazinilas, tienilas, benzodioksolilas, benzimidazolilas, imidazolilas, imidazopiridazinilas arba tetrahidroizochinolinonilas.

6. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1–4 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska ar stereoizomeras,



7. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1–4 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska ar stereoizomeras, kai



8. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1–4 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska ar stereoizomeras, kai L yra *-$NHCOCH_2$- arba *-$CONHCH_2$- kai * pažymėta grupė yra prijungta prie žiedo, kuriame yra Y_1, Y_2 ir Y_3.

9. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1–4 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska ar stereoizomeras, kai kiekvienas R_1, R_2, R_6 ir R_7 yra vandenilis; ir R_4 yra alkilas.

10. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1–4 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska ar stereoizomeras, kai R_5 yra alkilas.

11. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1–7 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska ar stereoizomeras, kai R_a yra vandenilis arba alkilas.

12. Junginys pagal 1 punktą yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

Junginio Nr.	IUPAC pavadinimas
1	N-(4,6-dimetil-5-okso-6-(piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
2	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(6-metoksipiridin-3-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;

3	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-metil-5-okso-6-(6- (trifluormetil)pirid in-3-il)-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
4	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(5-metoksipiridin-2-il)-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
5	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(4-metoksipiridin-2-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
6	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
7	N-(6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
8	N-(6-metil-5-okso-6-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acetamidas;
9	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-metil-6-(2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
10	N-(6-(5-chlorpiridin-2-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acetamidas;
11	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-3,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
12	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(6-metoksipiridazin-3-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
13	N-(6-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acetamidas;
14	N-(6-etil-6-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
15	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-metil-5-okso-6-(pirol[1,2-a]pirazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidrochinolin- 2-il)acetamidas;
16	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-metil-6-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
17	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(6-metoksipiridin-3-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
18	N-(4,6-dimetil-5-okso-6-(piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
19	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(6-metoksipiridin-2-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
20	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(5-metoksipiridin-2-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
21	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(4-metoksipirimidin-2-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
22	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(4-metoksipiridin-2-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
23	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(3-fluorpiridin-2-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
24	N-(6-(5-chlor-3-metoksipiridin-2-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
25	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(2-metoksipirimidin-5-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
26	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
27	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(5-metoksipirazin-2-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
28	N-(6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
29	N-(6-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
30	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(2-metoksipirimidin-4-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-ilas)acetamidas;

31	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(6-metoksipiridazin-3-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
32	N-(4,6-dimetil-5-okso-6-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acetamidas;
33	N-(6-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4)-(metilsulfonil)fenil)acetamido
34	N-(4,6-dimetil-6-(6-metilpiridazin-3-il)-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
35	N-(6-(6-metoksipiridazin-3-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acetamidas;
36	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(4-hidroksipirimidin-2-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
37	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(2-hidroksipiridin-4-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
38	N-(6-(5-chlor-3-hidroksipiridin-2-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
39	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(6-hidroksipiridin-2-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
40	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(6-hidroksipiridin-3-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
41	N-(6-(6-etilpiridazin-3-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
42	N-(6-(benzo[d][1,3]dioksol-5-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
43	N-(4,6-dimetil-6-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il) -5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
44	N-(4,6-dimetil-6-(2-metil-1-okso-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
45	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-metil-6-(5-metiltiofen-2-il)-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
46	N-(6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
47	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-metil-5-okso-6-(1H-pirazol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
48	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-6,8-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
49	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-metil-6-(3-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
50	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(2-izopropilpirimidin-4-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
51	N-(6-(2,6-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
52	N-(4,6-dimetil-6-(2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
53	N-(4,6-dimetil-5-okso-6- (6-(trifluormetil)piridazin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4- (etilsulfonil)fenil)acetamidas;
54	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-7-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
55	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-metil-5-okso-6-(6-(trifluormetil)piridazin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
56	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(5-metoksipirimidin-2-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
57	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(6-izopropoksipiridazin-3-il-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
58	2-(4-(etilsulfonil)-2-fluorfenil)-N-(6-metil-6-(2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;

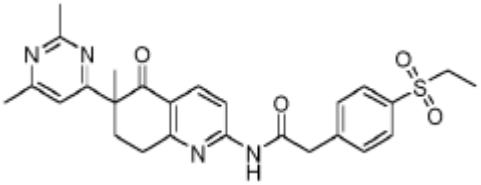
59	N-(6-methyl-6-(2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4)-(metilsulfonil)fenil)acetamidas;
60	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(5-izopropilpirazin-2-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
61	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(5-metoksipirimidin-2-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
62	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(6-izopropilpiridazin-3-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
63	N-(6-(6-etilpiridazin-3-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
64	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(2-metoksi-6-metilpirimidin-4-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
65	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(6-metoksi-2-metilpirimidin-4-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
66	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(3-fluor-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
67	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-metil-6-(2-metil-6-(trifluormetil)-pirimidin-4-il)-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
68	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-metil-6-(5-metilimidazo [1,2-a]pirazin-8-il)-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
69	N-(6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
70	N-(4,6-dimetil-6-(1-metil-6-okso-1,6-dihidropiridazin-3-il)-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
71	N-(6-(3-ciklopropilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4)-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
72	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-metil-5-okso-6-(2-(trifluormetil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
73	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(5-metoksipiridazin-3-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
74	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-metil-5-okso-6-(3-(trifluormetil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
75	N-(4,6-dimetil-6-(2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
76	N-(6-(5-ciklopropil-6-metoksipiridazin-3-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
77	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(imidazo [1,2-b]piridazin-6-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
78	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-metil-6-(6-metil-2-(trifluormetil)-pirimidin-4-il)-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
79	N-(6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il)acetamidas;
80	2-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il)-N-(6-(6-metoksipiridazin-3-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
81	N-(6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-6,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
82	N-(6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-7-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
84	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(2-hidroksipiridin-3-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
85	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(3-hidroksipiridin-2-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
86	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6- (2-hidroksi-4-metilpiridin-3-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
87	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(3-hidroksipiridin-2-il)-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;

88	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(5-hidroksipiridin-2-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
89	N-(6-(3-hidroksipiridin-2-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acetamidas;
90	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(5-hidroksipiridin-2-il)-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
91	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(3-hidroksipiridin-2-il)-7-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
92	N-(6-(5-chlorimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4)-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
93	N-(6-(6-chlorpiridazin-3-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
94	3-(2-(2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamido)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-6-il)-6-metoksipiridazino 1-oksido;
95	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(6-metoksi-4-metilpiridazin-3-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
96	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(6-metoksi-5-metilpiridazin-3-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
97	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(3-fluorimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
99	6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-N-(4-(etilsulfonil)benzil)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-karboksamidas;
100	N-(6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
101	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(3-hidroksipiridin-2-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas; (Junginio-85 izomeras-1);
102	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(3-hidroksipiridin-2-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6, 7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas; (Junginio-85 izomeras-2);
103	N-(6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas; (Junginio-7 izomeras-1);
104	N-(6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas; (Junginio-7 izomeras-2);
105	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-metil-6- (2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas; (Junginio-9 izomeras-1);
106	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-metil-6-(2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas; (Junginio-9 izomeras-2);
107	N-(6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas; (Junginio-28 izomeras-1);
108	N-(6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas; (Junginio-28 izomeras-2);
109	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(6-metoksipiridazin-3-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas; (Junginio-31 izomeras-1);
110	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6- (6-metoksipiridazin-3-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas; (Junginio-31 izomeras-2);
111	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(5-metoksipirimidin-2-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas; (Junginio-56 izomeras-1);
112	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(5-metoksipirimidin-2-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas; (Junginio-56 izomeras-2);
113	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-metil-6-(3-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas; (Junginio-49 izomeras-1);
114	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-metil-6-(3-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas; (Junginio-49 izomeras-2);
115	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(6-metoksi-2-metilpirimidin-4-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas; (Junginio-65 izomeras-1);
116	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(6-metoksi-2-metilpirimidin-4-il)-6-metil-5-okso-5, 6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas; (Junginio-65 izomeras-2);

117	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-metil-6-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas; (Junginio-16 izomeras-1);
118	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-metil-6-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas; (Junginio-16 izomeras-2);
119	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(2-metoksi-6-metilpirimidin-4-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas; (Junginio-64 izomeras-1);
120	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(2-metoksi-6-metilpirimidin-4-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas; (Junginio-64 izomeras-2);
121	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-metil-5-okso-6-(3-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin)8-il)-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas; (Junginio-74 izomeras-1);
122	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-metil-5-okso-6-(3-(trifluormetil)imidazo[1,2-a]pirazin)8-il)-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas; (Junginio-74 izomeras-2);
123	N-(6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il)acetamidas; (Junginio-79 izomeras-1);
124	N-(6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il)acetamidas; (Junginio-79 izomeras-2);
125	6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-N-(4-(etilsulfonil)benzil)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-karboksamidas; (Junginio-99 izomeras-1);
126	6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-N-(4-(etilsulfonil)benzil)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-karboksamidas; (Junginio-99 izomeras-2);
129	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(3-fluor-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
130	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(3-fluor-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
131	N-(6-(6-etil-2-metilpirimidin-4-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
132	N-(6-(2-etil-6-metilpirimidin-4-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
133	N-(6-(2,6-dietilpirimidin-4-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
135	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(2-metoksi-6-metilpirimidin-4-il)-4,6-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)acetamidas;
136	N-(7-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-7-metil-8-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-3-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
137	N-(6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinazolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
138	N-(6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinoksalin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas;
140	6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-N-(4-(etilsulfonil)benzil)-7-izopropil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-karboksamidas;
141	6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-N-(4-(etilsulfonil)benzil)-8-izopropil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-karboksamidas; ir
142	6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-N-(4-(etilsulfonil) benzil)-7-izopropil-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-karboksamidas;

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska ar stereoizomeras.

13. Junginys pagal 12 punktą, kuriame 7 junginys turi tokią struktūrą:



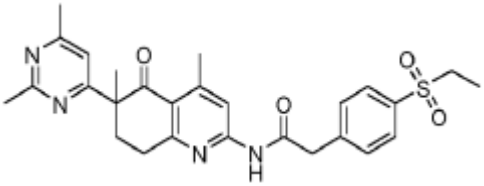
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska ar stereoizomeras.

14. Junginys pagal 13 punktą, kuris yra N-(6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamidas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska ar stereoizomeras.

15. Junginys pagal 13 punktą, kuris yra N-(6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-4-(etilsulfonil)fenil)acetamido (S)-enantiomeras arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

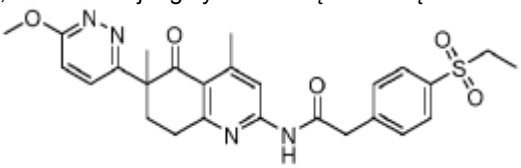
16. Junginys pagal 13 punktą, kuris yra N-(6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-il)-2-4-(etilsulfonil)fenil)acetamido (R)-enantiomeras arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

17. Junginys pagal 12 punktą, kuriame 28 junginys turi tokią struktūrą:



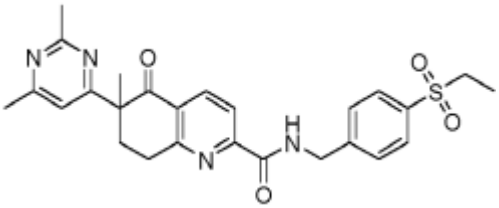
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska ar stereoizomeras.

18. Junginys pagal 12 punktą, kuriame 31 junginys turi tokią struktūrą:



arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska ar stereoizomeras.

19. Junginys pagal 12 punktą, kuriame 99 junginys turi tokią struktūrą:



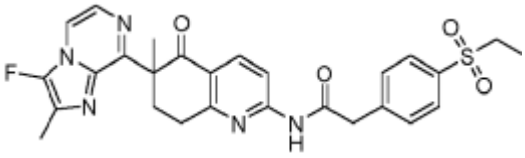
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska ar stereoizomeras.

20. Junginys pagal 19 punktą, kuris yra 6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-N-(4-(etilsulfonil)benzil)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-karboksamidas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

21. Junginys pagal 19 punktą, kuris yra 6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-N-(4-(etilsulfonil)benzil)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-karboksamido (S)-enantiomeras arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

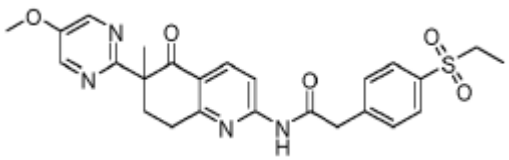
22. Junginys pagal 19 punktą, kuris yra 6-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-N-(4-(etilsulfonil)benzil)-6-metil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidrochinolin-2-karboksamido (R)-enantiomeras arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

23. Junginys pagal 12 punktą, kuriame 129 junginys turi tokią struktūrą:



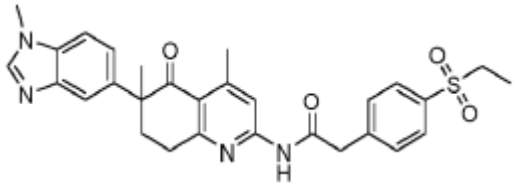
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska ar stereoizomeras.

24. Junginys pagal 12 punktą, kuriame 56 junginys turi tokią struktūrą:



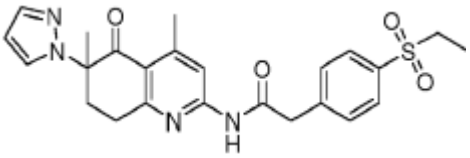
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska ar stereoizomeras.

25. Junginys pagal 12 punktą, kuriame 43 junginys turi tokią struktūrą:



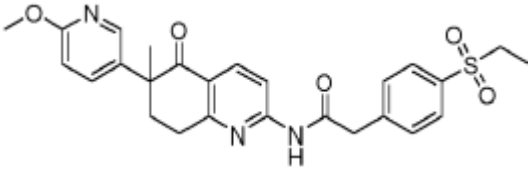
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska ar stereoizomeras.

26. Junginys pagal 12 punktą, kuriame 47 junginys turi tokią struktūrą:



arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska ar stereoizomeras.

27. Junginys pagal 12 punktą, kuriame 2 junginys turi tokią struktūrą:



arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

28. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį vieną iš 1–27 punktų, arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska ar stereoizomeras arba mažiausiai vienas farmaciniu požiūriu priimtinas nešiklis ar pagalbinė medžiaga.

29. Junginio panaudojimas pagal bet kurį vieną iš 1–27 punktų gaminant vaistą, skirtą imuninės sistemos sutrikimų arba uždegiminių būklių gydymui.

30. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1–27 punktų, skirtas panaudoti RORγ sąlygotų ligų arba būsenų gydymui, kai RORγ sąlygotos ligos arba būsenos yra imuninės sistemos sutrikimai arba uždegiminės būklės.

31. Junginys, skirtas naudoti pagal 30 punktą, kai imuninės sistemos sutrikimas yra reumatoidinis artritas, psoriazė, lėtinė transplantato prieš šeimininką liga, ūminė transplantato prieš šeimininką liga, Krono liga, uždegiminė žarnyno liga, išsėtinė sklerozė, sisteminė raudonoji vilkligė, celiakija, idiopatinė trombocitopeninė trombozinė purpura, miastenija (miastenia gravis), Sjogreno sindromas, astma, epidermio hiperplazija, skleroderma ar opinis kolitas.

32. Junginys, skirtas naudoti pagal 30 punktą, kai uždegiminė būklė yra kremzlių uždegimas, kaulų degradacija, artritas, jaunatvinis artritas, jaunatvinis reumatoidinis artritas, pauciartikuliarinis jaunatvinis reumatoidinis artritas, poliartikuliarinis jaunatvinis reumatoidinis artritas, sisteminis jaunatvinis reumatoidinis artritas, jaunatvinis ankilozinis spondilitas, jaunatvinis enteropatinis artritas, jaunatvinis reaktyvusis artritas, jaunatvinis Reiterio sindromas, seronegatyvios entezopatijos ir artropatijos (angl. SEA) sindromas, jaunatvinis dermatomiozitas, jaunatvinis psoriazinis artritas, jaunatvinė sklerodermija, jaunatvinė sisteminė raudonoji vilkligė, jaunatvinis vaskulitas, pauciartikuliarinis reumatoidinis artritas, poliartikuliarinis reumatoidinis artritas, sisteminis reumatoidinis artritas, ankilozinis spondilitas, enteropatinis artritas, jaunatvinis reaktyvusis artritas, Reiterio sindromas, dermatomiozitas, psoriazinis artritas, vaskulitas, mielitas, polimiozitas, dermatomiozitas, osteoartritas, nodarterinis poliarteritas, Wegenerio granulomatozė, arteritas, reumatinė polimialgija, sarkoidozė, sklerozė, pirminė tulžies sklerozė, sklerozuojantis cholangitas, dermatitas, atopinis dermatitas, aterosklerozė, Still'io liga, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, Guillain-Barre liga,

I tipo cukrinis diabetas, Greivso liga, Adisono liga, Raynaudo reiškinys, autoimuninis hepatitas, psoriazinė epidermio hiperplazija, plokštelinė psoriazė, lašelinė psoriazė, atvirkštinė psoriazė, pustulinė psoriazė, eritroderminė psoriazė arba imuninės sistemos sutrikimas, susijęs su patogeninių limfocitų veikla arba atsirandantis dėl jų veiklos.

33. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1–27 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba stereoizomeras, skirti naudoti kaip vaistas.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 231/14*** (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(11) **3495352**

(13) T

(96) 17842980.9

(96) 2017-08-25

(97) 2019-06-12

(97) 2021-01-27

(86) PCT/CN2017/099036

(86) 2017-08-25

(87) WO 2018/036558

(87) 2018-03-01

(30) 201610737732, 2016-08-26, CN
201610871736, 2016-09-30, CN
201610876685, 2016-10-08, CN

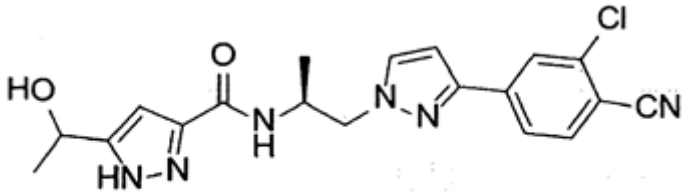
(72) CHEN, Minhua, CN
ZHANG, Yanfeng, CN
LI, Jiaoyang, CN
YAN, Kaiqiang, CN
LIU, Qiyue, CN
ZHANG, Xiaoyu, CN

(73) Bayer Consumer Care AG, 4052 Basel, CH

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

(54) Androgeno receptoriaus antagonisto kristalinės formos, paruošimo būdas ir jų panaudojimas
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.

(57) 1. ODM-201 kristalinė forma B, kuri yra atvaizduota formule (I), kur miltelių rentgeno spindulių difrakcijos schemoje stebimos būdingos smailės ties 2theta, kurių reikšmės yra 16,2°±0,2°, 9,0°±0,2° ir 22,5°±0,2°, naudojant CuKα spinduliuotę.



Formulė (I)

2. Kristalinė forma B pagal 1 punktą, kur miltelių rentgeno spindulių difrakcijos schemoje stebimos viena arba dvi arba trys būdingos smailės, ties 2theta, kurių reikšmės yra 24,7°± 0,2°, 11,9°± 0,2° ir 18,1°± 0,2°, naudojant CuKα spinduliuotę.

3. Kristalinė forma B pagal 1 punktą, kur miltelių rentgeno spindulių difrakcijos schemoje stebimos viena arba dvi arba trys būdingos smailės, ties 2theta, kurių reikšmės yra14,7°±0,2°, 23,5°±0,2° ir 27,8°±0,2°, naudojant CuKα spinduliuotę.

4. ODM-201 kristalinės formos B, atvaizduotos formule (I) pagal 1 punktą, paruošimo būdas, kur būdas apima:
1) ODM-201 Ištirpinimą alkoholyje ar ketone arba alkoholio ir ketono mišinio tirpiklyje, po to vandens kaip anti-tirpiklio lašinimą, kol nusės kieta medžiaga; arba
2) ODM-201 ištirpinimą halogeninto angliavandenilio ir alkoholio mišinio tirpikliuose, arba eterio ir vandens mišinio tirpikliuose kambario temperatūroje, skaidraus tirpalo garinimą kambario temperatūroje, kol nusės kieta medžiaga.

5. Kristalinės formos B paruošimo būdas pagal 4 punktą, kur minėtas alkoholis yra metanolis, etanolis arba metanolio ir etanolio mišinys; minėtas halogenintas angliavandenilis yra chlorintas alkanas; minėtas ketono tirpiklis yra prisotintas alifatinis ketonas; minėtas eteris yra ciklinis eteris.

6. ODM-201 kristalinė forma C, atvaizduota formule (I), kur miltelių rentgeno spindulių difrakcijos schemoje stebimos būdingos smailės, ties 2theta, kurių reikšmės yra 9,4°±0,2°, 14,1°±0,2° ir 12,1°± 0,2°, naudojant CuKα spinduliuotę.

7. Kristalinė forma C pagal 6 punktą, kur miltelių rentgeno spindulių difrakcijos schemoje stebimos viena arba dvi arba trys būdingos smailės, ties 2theta, kurių reikšmės yra 15,1°± 0,2°, 15,8°± 0,2° ir 19,9°± 0,2°, naudojant CuKα spinduliuotę.

8. Kristalinė forma C pagal 6 punktą, kur miltelių rentgeno spindulių difrakcijos schemoje stebima būdinga smailė, ties 2theta, kurios reikšmė yra 23,7°±0,2°, naudojant CuKα spinduliuotę.

9. ODM-201 kristalinės formos C, atvaiduotos formule (I) pagal 6 punktą, paruošimo būdas, kur būdas apima: ODM-201 pridėjimą į acto rūgšties ir kitų organinių tirpiklių mišinio sistemą tam tikru tūrių santykiu ir kaitinimą iki tam tikros temperatūros, po to ataušinimą ir kristalizaciją.

10. Kristalinės formos C paruošimo būdas pagal 9 punktą, kur minėtas kitas organinis tirpiklis yra izopropanolis arba metil-tret-butilo eteris; minėta kaitinimo temperatūra yra 40-60°C; minėtas tūrių santykis yra 2:1-1:2.

11. Farmacinė kompozicija, kur minėta farmacinė kompozicija apima terapiškai veiksmingą kiekį kristalinės formos B pagal 1 punktą, kristalinės formos C pagal 6 punktą arba jų derinius, ir farmaciniu požiūriu priimtinus nešiklius, skiediklius arba pagalbines medžiagas.

12. Kristalinė forma B pagal 1 punktą arba kristalinė forma C pagal 6 punktą, skirta naudoti prostatos vėžio gydymui.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 237/02*** (2006.01)
C07D 237/14 (2006.01)
C07D 237/04 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(11) **3423440**
(13) T
(96) 17711366.9
(96) 2017-03-02
(97) 2019-01-09
(97) 2021-01-06
(86) PCT/JP2017/008246
(86) 2017-03-02
(87) WO 2017/150654
(87) 2017-09-08
(30) 2016042535, 2016-03-04, JP
(72) KATOH, Takahiro, JP
IIDA, Masatoshi, JP
TERAUCHI, Yuki, JP
YAMAGUCHI, Kazuya, JP

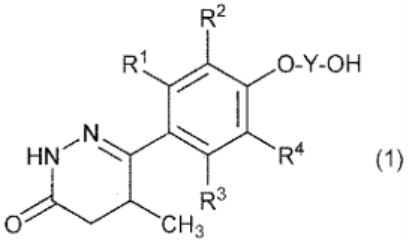
HIROSE, Toshiyuki, JP
YOKOYAMA, Fumiharu, JP
NISHIMORI, Hikaru, JP
OBUCHI, Yutaka, JP
NABESHIMA, Hiroshi, JP
TAKAKI, Emiri, JP

(73) Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo 101-8535, JP

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

(54) 5-Metil-6-fenil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono dariniai, skirti smegenų navikų gydymui
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, kurio formulė I:



(1)

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur
R^1-R^4 yra nepriklausomai vandenilio atomas, halogenas, OH, CN, C_{1-6} alkilo grupė, halogeninta C_{1-6} alkilo grupė, C_{2-6} alkenilo grupė, C_{1-6} alkoksi grupė arba halogeninta C_{1-6} alkoksi grupė, numatant, kad vienas arba du iš R^1-R^4 yra vandenilio atomai, bet ne visi trys arba keturi iš jų yra vandenilio atomai, ir
Y yra C_{1-6} alkileno arba C_{2-6} alkenileno grupė, kur alkileno arba alkenileno grupė gali būti pakeista vienu arba daugiau pakaitų, parinktų nepriklausomai iš grupės, susidedančios iš C_{1-6} alkilo grupės, halogeno ir halogenintos C_{1-6} alkilo grupės, papildomai kur pakeičiantysis anglies atomas pakaite, besijungiančiame prie alkileno arba alkenileno grupės ir kitas pakeičiantysis anglies atomas alkileno arba alkenileno grupėje, arba du pakeičiantieji anglies atomai pakaite, besijungiančiame prie alkileno arba alkenileno grupės gali būti sujungti kartu, sudarydami 3-6 narį anglies žiedą.

2. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur bet kurie du iš R^1-R^4 yra vandenilio atomai.

3. Junginys pagal 1 arba 2 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur R^1-R^4 yra nepriklausomai vandenilio atomas, halogenas, OH, CN, C_{1-4} alkilo grupė, halogeninta C_{1-4} alkilo grupė, C_{2-4} alkenilo grupė, C_{1-4} alkoksi grupė arba halogeninta C_{1-4} alkoksi grupė.

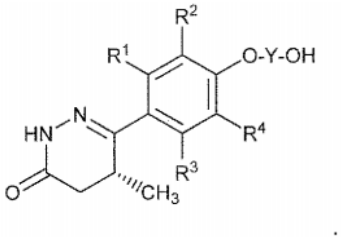
4. Junginys pagal 1 arba 2 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur R^1-R^4 yra nepriklausomai vandenilio atomas, fluoro atomas, chloro atomas, OH, CN, C_{1-4} alkilo grupė, vinilo grupė arba C_{1-4} alkoksi grupė.

5. Junginys pagal bet kurį iš 1-4 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur alkileno arba alkenileno grupė Y padėtyje yra pakeista vienu arba daugiau pakaitų, parinktų nepriklausomai iš grupės, susidedančios iš C_{1-4} alkilo grupės, halogeno ir halogenintos C_{1-4} alkilo grupės, papildomai kur pakeičiantysis anglies atomas pakaite, besijungiančiame prie alkileno arba alkenileno grupės ir kitas pakeičiantysis anglies atomas alkileno arba alkenileno grupėje, arba du pakeičiantieji anglies atomai pakaite, besijungiančiame prie alkileno arba alkenileno grupės gali būti sujungti kartu, sudarydami 3-6 narį anglies žiedą.

6. Junginys pagal bet kurį iš 1-4 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur alkileno arba alkenileno grupės anglies atomas Y padėtyje yra pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų nepriklausomai iš grupės, susidedančios iš C_{1-4} alkilo grupės ir halogenintos C_{1-4} alkilo grupės, papildomai jeigu anglies atomas yra pakeistas dviem pakaitais, kiekvienas pakeičiantysis anglies atomas dviejuose pakaituose gali būti sujungti kartu, sudarydami 3-6 narį anglies žiedą.

7. Junginys pagal bet kurį iš 1-4 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur alkileno arba alkenileno grupė Y padėtyje neturi pakaito.

8. Junginys pagal bet kurį iš 1-7 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur formulės (1) junginys yra pavaizduotas šioje formulėje



9. Junginys pagal 1 arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kuris yra parinktas iš šių junginių:
6-[3-brom-5-chlor-4-(2-hidroksi-2-metilpropoksi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3,5-dichlor-4-(2-hidroksi-2-metilpropoksi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3-chlor-5-fluor-4-(3-hidroksi-2,2-dimetilpropoksi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3-brom-2-fluor-4-(3-hidroksipropoksi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3-chlor-2-fluor-4-(3-hidroksipropoksi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3-chlor-2-fluor-4-(3-hidroksipropoksi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3-brom-2-fluor-4-(2-hidroksi-2-metilpropoksi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3-brom-5-fluor-4-(2-hidroksi-2-metilpropoksi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3-chlor-4-(2-hidroksi-2-metilpropoksi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3-chlor-2-fluor-4-(2-hidroksi-2-metilpropoksi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-{3-chlor-4-[(2R)-2-hidroksipropoksi]-5-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-{3-chlor-4-[(1-hidroksiciklopropil)metoksi]-5-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-{3-chlor-2-fluor-4-[(1-hidroksiciklopropil)metoksi]fenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3-brom-2-fluor-4-(2-hidroksipropoksi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3,5-dichlor-4-(2-hidroksipropoksi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3-chlor-2-fluor-4-(2-hidroksipropoksi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3-chlor-4-(2-hidroksipropoksi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3-brom-5-chlor-4-(2-hidroksipropoksi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[2-fluor-4-(2-hidroksipropoksi)-3-vinilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3-chlor-2-fluor-4-(2-hidroksibutoksi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3-brom-5-fluor-4-(3-hidroksi-2,2-dimetilpropoksi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3-chlor-4-(3-hidroksi-2,2-dimetilpropoksi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3-chlor-5-fluor-4-(4-hidroksi-2,2-dimetilbutoksi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3,5-dichlor-4-(4-hidroksi-2,2-dimetilbutoksi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3,5-dichlor-4-(2,2-difluor-3-hidroksipropoksi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3-brom-4-(2,2-difluor-3-hidroksipropoksi)-2-fluorofenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3-chlor-4-(2,2-difluor-3-hidroksipropoksi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
(5R)-(-)-6-[3-chlor-2-fluor-4-(2-hidroksi-2-metilpropoksi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
(5R)-(-)-6-[4-(2,2-difluor-3-hidroksipropoksi)-2-fluor-3-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
(5R)-(-)-6-[2,3-difluor-4-(2-hidroksi-2-metilpropoksi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
(5R)-(-)-6-[3-fluor-4-(3-hidroksi-2,2-dimetilpropoksi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
(5R)-(-)-6-[3-brom-5-chlor-4-(3-hidroksi-2,2-dimetilpropoksi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3-chlor-2,5-difluor-4-(2-hidroksi-2-metilpropoksi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3-chlor-2-fluor-4-(3-hidroksi-2,2-dimetilpropoksi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3-chlor-2,5-difluor-4-(3-hidroksipropoksi)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3-chlor-4-(3-hidroksi-2-metilpropoksi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3-chlor-2-fluor-4-(2-hidroksipropoksi)-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-{3-chlor-2-fluor-4-[(Z)-4-hidroksi-2-buteniloksi]-5-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-(3-chlor-4-{[(1S*,2R*)-2-(hidroksimetil)ciklopropil]metoksi}-5-metilfenil)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[3-chlor-4-(2,2-difluor-3-hidroksipropoksi)-2-fluor-5-metilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-[4-(2,2-difluor-3-hidroksipropoksi)-2-fluor-3,5-dimetilfenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-{3-chlor-2-fluor-4-[(1-hidroksiciklopropil)metoksi]-5-metilfenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin3-ono,
6-{3-brom-2-fluor-4-[(1-hidroksiciklopropil)metoksi]fenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono,
6-{3,5-dichlor-4-[(1-hidroksiciklopropil)metoksi]fenil}-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono, ir
6-[2-fluor-4-(2-hidroksi-2-metilpropoksi)-3-(trifluormetil)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ono.

10. Junginys pagal bet kurį iš 1-9 punktų arba jo farmacinė druska, skirti panaudoti piktybinio naviko gydymui.

(51) Int. Cl. ***C07D 275/06*** (2006.01)
C07D 291/06 (2006.01)
C07C 215/54 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
C07D 239/545 (2006.01)
C07C 59/255 (2006.01)

(11) **3656765**

(13) T

(96) 19214275.0

(96) 2011-07-22

(97) 2020-05-27

(97) 2021-04-14

(30) 10007672, 2010-07-23, EP

(72) GRUSS, Michael, DE
KRASZEWSKI, Magda, DE

(73) Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE

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

(54) 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenolio druskos arba bendri kristalai
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 0.

(57) 1. Druska arba brendras kristalas:
(a) (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenolio ir
(b1) L-(+)-tartaro rūgšties druska arba brendras kristalas.

2. Druska arba bendras kristalas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad komponento (a) ir komponento (b1) druska arba bendras kristalas yra kristalinės ir (arba) amorfinės formos.

3. Druska arba bendras kristalas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad komponentų (a) ir (b1) stoicheometrija yra intervale nuo 1:0,4 iki 1:2,1, geriau intervale nuo 1:0,4 iki 1:1.

4. Vaistas, apimantis bent vieną druską arba bendrą kristalą pagal bet kurį iš ankstesnių punktų.

5. Vaistas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra kietas, geriau tabletės formos.

6. Vaistas pagal 4 arba 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vaistas yra paruoštas vartoti geriant.

7. Bent viena druska arba bendras kristalas pagal bet kurį iš 1-3 punktų, skirti naudoti skausmui gydyti.

8. Bent viena druska arba bendras kristalas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad skausmas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš uždegiminio skausmo, neuropatinio skausmo, ūmaus skausmo, lėtinio skausmo, vidaus organų skausmo, migrenos skausmo ir su vėžiu susijusio skausmo.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 401/12*** (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(11) **3185867**

(13) T

(96) 15836431.5

(96) 2015-08-24

(97) 2017-07-05

(97) 2021-01-13

(86) PCT/US2015/046525

(86) 2015-08-24

(87) WO 2016/032950

(87) 2016-03-03

(30) 201462041341 P, 2014-08-25, US

(72) MORALES, Wilfredo Jr., US
ZEIDAN, Tarek A., US
CHIARELLA, Renato A., US
WRIGHT, Steven G., US
PERRY, Jason M., US

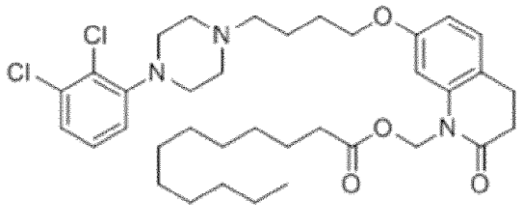
(73) Alkermes Pharma Ireland Limited, Dublin 4, IE

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

(54) Apiprazolo darinių kristalizavimo procesas prailginto atpalaidavimo vaisto formose, skirtose šizofrenijos gydymui

Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Gamybos būdas kristalo formos junginio, kurio formulė (I),



Formula (I),

būdas, apimantis šias pakopas:

(a) vaisto tirpalo gavimą, sumaišant junginį, kurio formulė (I), arba jo druską, arba solvatą su pirmuoju tirpikliu;

(b) pasirinktinai, vaisto tirpalo sumaišymą su antruoju tirpikliu tam, kad susidarytų mišinys;

(c) mišinio aušinimą; ir

(d) kai mišinio temperatūra 0-5 °C viršija tikslinę temperatūrą, kur tikslinė temperatūra yra nuo 31 °C iki 38 °C, mišinys homogenizuojamas tam, kad susidarytų kristalizuotos junginio, kurio formulė (I), dalelės, kurių paviršiaus plotas yra nuo 0,50 iki 3,3 m²/ g;

kur, tuo atveju, kai nėra (b) pakopos, (c) pakopa apima (a) pakopos vaisto tirpalo atvėsinimą, ir (d) pakopa apima vaisto tirpalo homogenizavimą tam, kad susidarytų kristalizuotos junginio dalelės.

2. Būdas pagal 1 punktą, dar apimantis šias pakopas:

(e) homogenizavimo sustabdymą ir pakartotiną junginio, kurio formulė (I), kristalizuotų dalelių tirpinimą kaitinant mišinį;

(f) mišinio aušinimą; ir

(g) kai mišinio temperatūra 0-5 °C viršija tikslinę temperatūrą, kur tikslinė temperatūra yra nuo 31 °C iki 38 °C, mišinys homogenizuojamas tam, kad susidarytų kristalizuotos junginio, kurio formulė (I), dalelės, kurių paviršiaus plotas yra nuo 0,50 iki 3,3 m²/ g.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, kur kristalizuotų dalelių paviršiaus plotas yra nuo 0,80 iki maždaug 1,1 m²/ g.

4. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, kur kristalizuotų dalelių paviršiaus plotas yra 1,00 m²/ g.

5. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, kur kristalizuotų dalelių Dv [50] yra nuo 10 iki 30 mikronų, pasirinktinai, kur kristalizuotų dalelių Dv [50] yra nuo 10 iki 20 mikronų.

6. Būdas pagal 1 punktą, kur pirmasis tirpiklis yra izopropilo acetatas arba izopropilo acetato ir n-heptano mišinys.

7. Būdas pagal 1 punktą, kur antrasis tirpiklis yra n-heptanas.

8. Būdas pagal 1 punktą, kur (b) pakopoje mišinio temperatūra yra ribose nuo 55 °C iki 65 °C.

9. Būdas pagal 1 punktą, kur (d) pakopoje tikslinė temperatūra yra ribose nuo 31 °C iki 35 °C.

10. Būdas pagal 1 punktą, kur (d) pakopoje tikslinė temperatūra yra lygi 34 °C.

11. Būdas pagal 10 punktą, kur (d) pakopoje homogenizavimas prasideda, kai mišinio temperatūra yra 0-5 °C aukštesnė už tikslinę temperatūrą.

12. Būdas pagal 1 punktą, kur viena arba daugiau iš pakopų (a) - (c) yra atliekamas maišant.

13. Būdas pagal 2 punktą, kur viena arba daugiau iš pakopų (a), (b), (c), (d), (e), (f) ir (g) yra atliekamos maišant.

14. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, dar apimantis kristalizuotų dalelių filtravimo pakopą, pasirinktinai dar apimantis kristalizuotų dalelių praplovimo pakopą, pasirinktinai dar apimantis kristalizuotų dalelių džiovinimo pakopą.

15. Būdas pagal 1 punktą, kur (d) pakopoje homogenizavimas prasideda, kai mišinio temperatūra yra ribose nuo 31 °C iki 38 °C.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 401/14*** (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07F 9/6558 (2006.01)
C07F 9/6596 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(11) **3321262**

(13) T

(96) 17207123.5

(96) 2013-03-01

(97) 2018-05-16

(97) 2021-01-13

(30) 201261605523 P, 2012-03-01, US

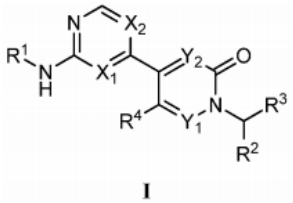
(72) BLAKE, James F., US
CHICARELLI, Mark Joseph, US
GARREY, Rustam Ferdinand, US
GAUDINO, John, US
GRINA, Jonas, US
MORENO, David A., US
MOHR, Peter J., US
REN, Li, US
SCHWARZ, Jacob, US
CHEN, Huifen, US
ROBARGE, Kirk, US
ZHOU, Aihe, US

(73) Array Biopharma, Inc., Boulder, CO 80301, US
Genentech, Inc., South San Francisco CA 94080-4490, US

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

(54) Serino/treonino kinazės inhibitoriai
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, parinktas iš formulės I:

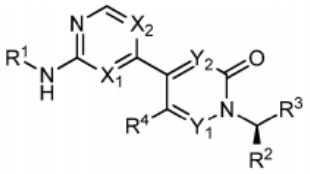


I

arba jo stereoizomeras, tautomeras arba farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:
X_1 yra parinktas iš CH ir N;
X_2 yra parinktas iš CR^5 ir N;
Y_1 yra parinktas iš CR^6 ir N;
Y_2 yra parinktas iš CR^7 ir N;
R^1 yra parinktas iš (a) C_1-C_6 alkilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno, $OR^{a,}$ $NR^bR^{c,}$ okso, CN, C_3-C_6 cikloalkilo ir 3-7-nario heterociklo, (b) C_3-C_7 cikloalkilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno, $OR^{a,}$ CN ir C_1-C_3 alkilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno ir $OR^{d,}$ (c) fenilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno, $OR^{a,}$ CN, C_3-C_6 cikloalkilo ir C_1-C_3 alkilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno ir $OR^{d,}$ (d) 3-7-nario prisotinto arba dalinai neprisotinto heterociklo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno, $OR^{a,}$ okso, CN, C_3-C_6 cikloalkilo ir C_1-C_3 alkilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno ir $OR^{d,}$ (e) 5-6-nario heteroarilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno, $OR^{e,}$ oksido, CN, C_3-C_6 cikloalkilo ir C_1-C_3 alkilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno, okso ir $OR^{d,}$ ir (f) 7-10-nario biciklinio heterociklo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno, $OR^{a,}$ okso, CN, C_3-C_6 cikloalkilo ir C_1-C_3 alkilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno ir OR^d;
R^2 yra parinktas iš (a) vandenilio, (b) C_1-C_6 alkilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, parinktų iš $OR^{f,}$ okso, NH_2, $NH(C_1$-C_3 alkil) ir $N(C_1$-C_3 alkil)$_2$, (c) C_1-C_6 alkenilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, parinktų iš $OR^{f,}$ okso, NH_2, $NH(C_1$-C_3 alkil) ir $N(C_1$-C_3 alkil)$_2$, (d) C_1-C_6 alkinil, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, parinktų iš $OR^{f,}$ okso, NH_2, $NH(C_1$-C_3 alkil) ir $N(C_1$-C_3 alkil)$_2$, (e) C_3-C_6 cikloalkilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, parinktų iš Or^f ir $R^{g,}$ (f) fenilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, parinktų iš OR^f ir $R^{g,}$ (g) 3-7-nario heterociklo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, parinktų iš OR^f ir $R^{g,}$ ir (h) 5-6-nario heteroarilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, parinktų iš OR^f ir R^g;
R^3 yra parinktas iš (a) $(CR^hR^i)_x$-fenilo, kur fenilas gali būti pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau R^j grupių, (b) $(CR^hR^i)_x$-(5-6-nario heteroarilo), kur heteroarilas gali būti pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau R^j grupių, (c) $(CR^hR^i)_x$-(9-10-nario biciklinio heterociklo), kur heterociklas gali būti pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau R^j grupių, ir (d) $(CR^hR^i)_x$-(9-10-nario biciklinio heteroarilo), kur heteroarilas gali būti pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau R^j grupių;
kiekvienas $R^{4,}$ $R^{5,}$ R^6 ir R^7 yra nepriklausomai parinktas iš vandenilio, halogeno ir C_1-C_3 alkilo;
kiekvienas $R^{a,}$ $R^{b,}$ $R^{c,}$ R^d ir R^e yra nepriklausomai parinktas iš vandenilio ir C_1-C_6 alkilo;
R^f yra parinktas iš vandenilio ir C_1-C_6 alkilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, parinktų iš okso, NH_2, $NH(C_1$-C_3 alkil) ir $N(C_1$-C_3 alkil)$_2$;
kiekvienas R^g yra C_1-C_6 alkilas;
R^h ir R^i yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, OR^k ir C_1-C_6 alkilo, pasirinktinai pakeisto OR^m;
kiekvienas R^j yra nepriklausomai parinktas iš halogeno, CN, ciklopropilo, C_1-C_6 alkilo, pasirinktinai pakeisto halogenu, ir C_1-C_6 alkoksi, pasirinktinai pakeisto halogenu;
R^k ir R^m yra nepriklausomai vandenilis arba C_1-C_3 alkilas; ir
x yra 0 arba 1.

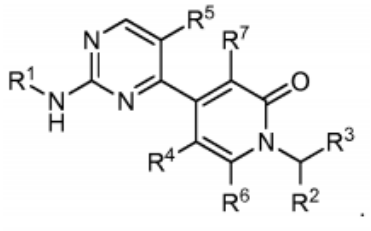
2. Junginys pagal 1 punktą, kur:
X^1 yra parinktas iš CH ir N; ir X^2 yra parinktas iš CR^5 ir N; kur tik vienas iš X_1 ir X_2 gali būti N; ir (arba) Y_1 yra parinktas iš CR^6 ir N; ir Y_2 yra parinktas iš CR^7 ir N; kur tik vienas iš Y_1 ir Y_2 gali būti N.

3. Junginys pagal bet kurį iš 1 arba 2 punktų, kur junginys turi formulės II struktūrą:



II

ir (arba) formulės VI struktūrą:



VI

4. Junginys pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur R^1 yra parinktas iš (a) C_1-C_6 alkilo, pasirinktinai pakeisto nuo vienos iki šešių grupėmis, nepriklausomai parinktomis iš halogeno, $OR^{a,}$ $NR^bR^{c,}$ C_3-C_6 cikloalkilo ir 3-7-nario heterociklo, kur heterociklas turi vieną, du arba tris heteroatomus, parinktus iš grupės, susidedančios iš O, N, S, S(=O) ir $S(=O)_2$, (b) C_3-C_7 cikloalkilo, pasirinktinai pakeisto nuo vienos iki keturių grupėmis, nepriklausomai parinktomis iš halogeno ir $OR^{a,}$ (c) fenilo, pasirinktinai pakeisto nuo vienos iki keturių grupėmis, nepriklausomai parinktomis iš halogeno ir C_1-C_3 alkilo, (d) 3-7-nario prisotinto arba dalinai neprisotinto heterociklo, pasirinktinai pakeisto nuo vienos iki keturių grupėmis, nepriklausomai parinktomis iš halogeno, okso, $OR^{a,}$ ir C_1-C_3 alkilo, pasirinktinai pakeisto $OR^{d,}$ (e) 5-6-nario heteroarilo, pasirinktinai pakeisto nuo vienos iki trijų grupėmis, nepriklausomai parinktomis iš halogeno, CN, $OR^{e,}$ ciklopropilo ir C_1-C_3 alkilo, pasirinktinai pakeisto nuo vienos iki trijų grupėmis, nepriklausomai parinktomis iš hidroksilo, metoksi, okso ir halogeno, ir (f) 7-10-nario biciklinio heterociklo, pasirinktinai pakeisto viena arba dviem grupėmis, parinktomis iš C_1-C_3 alkilo ir okso.

5. Junginys pagal bet kurį iš 1–4 punktų, kur R^1 yra parinktas iš 1-hidroksipropan-2-ilo, izopropilo, 1-hidroksibutan-2-ilo, 1-ciklopropiletilo, 1-hidroksi-3-metoksipropan-2-ilo, 1,3-difluorpropan-2-ilo, 1-ciklopropil-2-hidroksietilo, oksetan-3-ilmetilo, 4-metoksibutan-2-ilo, 4,4,4-trifluor-1-hidroksibutan-2-ilo, 1-aminopropan-2-ilo, 3-hidroksiciklopentilo, 3,3-difluorciklobutilo, 3-hidroksiciklobutilo, 2-chlor-4-fluorfenilo, 4-fluor-2-metilfenilo, tetrahidropiran-4-ilo, 3-fluortetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrodioksotiopiran-4-ilo, 1,1-dioksotetrahidrotiofen-3-ilo, oksetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 2,2-dimetiltetrahidropiran-4-ilo, 2-metiltetrahidropiran-4-ilo, pirolidin-3-ilo, azetidin-3-ilo, piperdin-3-ilo, 2-(hidroksimetil)tetrahidropiran-4-ilo, 6-okso-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, 2-metilpirimidin-4-ilo, 6-metilpirimidin-4-ilo, 6-metoksipirimidin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-4-ilo, 2-metoksipiridin-4-ilo, 1-metilpirazol-3-ilo, 6-metoksipiridin-3-ilo, 2-etilpirimidin-4-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 2-ciklopropilpirimidin-4-ilo, 5-fluor-6-metilpiridin-2-ilo, 5-ciklopropil-1-metilpirazol-4-ilo, 5-brom-2-metilpiridin-4-ilo, 1,5-dimetilpirazol-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-5-ilo, 4-(2-hidroksipropan-2-il)piridin-2-ilo, 1-etil-3-metilpirazol-4-ilo, 5-etoksi-2-metilpiridin-4-ilo, 1-izopropilpirazol-4-ilo, 4-metilimidazol-5-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo, 1-etilpirazol-4-ilo, 2-(2-hidroksipropan-2-il)piridin-4-ilo, 1-metil-4-cianopirazol-5-ilo, 3-metilpiridin-4-ilo, 1-etil-3-metilpirazol-5-ilo, 1-metilpirazol-5-ilo, 1,4-dimetilpirazol-5-ilo, 1-etilpirazol-5-ilo, 3-izopropil-1-metilpirazol-5-ilo, 3-metilpirazol-4-ilo, 3-etil-1-metilpirazol-4-ilo, 1,3,5-trimetilpirazol-4-ilo, 3,5-dimetilpirazol-4-ilo, 2-ciklopropil-5-metoksipiridin-4-ilo, 5-etil-1-metilpirazol-4-ilo, 4-(2-metoksipiridino 1-oksido), 5-metoksi-2-metilpiridin-4-ilo, 5-metil-1,3,4-oksadizol-2-ilo, 3-etil-1-metilpirazol-5-ilo, 1-(2-hidroksietil)-3-metilpirazol-4-ilo, 1-(2-hidroksietil)-5-metilpirazol-4-ilo, 1-metil-3-(trifluormetil)pirazol-4-ilo, 1-metil-3-(trifluormetil)pirazol-5-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 1-(2-hidroksietil)pirazol-5-ilo, metil-4-pikolinato, 4-pikolino rūgšties, 1-ciklopropil-5-metilpirazol-4-ilo, 1-ciklopropil-3-metilpirazol-4-ilo, 2,3-dimetilpiridin-4-ilo, 2,5-dimetilpiridin-4-ilo, 1,3,4-oksadizol-2-ilo, 3-metilpiridazin-4-ilo, piridazin-4-ilo, tetrazol-5-ilo, 1-metiltetrazol-5-ilo, 2-metil-2,4,5,6-tetrahidrociklopentapirazol-3-ilo, 3-okso-2-oksabiciklo[2.2.1]heptan-5-ilo ir 2-oksabiciklo[2.2.1]heptan-5-ilo.

6. Junginys pagal bet kurį iš 1–5 punktų, kur R^2 yra parinktas iš vandenilio, metilo, etilo, CH_2OH, CH_2CH_2OH, $CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2C(CH_3)_2OH$, CH_2OCH_3, C(=O)OH, $CH_2OC(=O)C(CH_3)_2NH_2$, $CH_2OC(=O)CH_3$, CH_2NH_2, metileno, fenilo, pirolidin-2-ilo, pirolidin-3-ilo, oksazol-5-ilo ir 1-metil-pirazol-4-ilo.

7. Junginys pagal bet kurį iš 1–6 punktų, kur R^3 yra parinktas iš fenilo, 3-chlorfenilo, 3-fluorfenilo, 4-chlorfenilo, 3-(trifluormetil)fenilo, 3-metilfenilo, 3-cianofenilo, 3-metoksifenilo, 2-chlorfenilo, 4-(difluormetoksi)fenilo, 4-metoksifenilo, 3,4-dichlorfenilo, 2,3-difluorfenilo, 3,5-dichlorfenilo, 3,4-difluorfenilo, 3,5-difluorfenilo, 2,3-dichlorfenilo, 2,4-dichlorfenilo, 4-chlor-3-fluorfenilo, 3-chlor-4-fluorfenilo, 3-fluor-4-metoksifenilo, 3-chlor-2-fluorfenilo, 3-chlor-5-fluorfenilo, 4-chlor-2-fluorfenilo, 5-chlor-2- fluorfenilo, 3-fluor-5-metoksifenilo, 2-fluor-3-metoksifenilo, 2-fluor-5-metoksifenilo, 3-metoksi-4-cianofenilo, 4-chlor-3-metoksifenilo, 4-fluor-3-metoksifenilo, 5-chloropiridin-3-ilo, 1,3-dimetilpirazol-5-ilo, indolin-6-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, indol-7-ilo, 3-chlorindol-6-ilo, 5-chlorindol-2-ilo, 3-metilindol-6-ilo, 1-metilindol-6-ilo, 5-fluorindol-2-ilo, 2-metilindol-6-ilo, 7-fluorindol-2-ilo, 3-metilindol-2-ilo, 3-chlorindol-2-ilo, 2-metilindol-3-ilo, 6-chlorindol-2-ilo, 3-ciklopropilindol-6-ilo, 6-fluorindol-2-ilo, 2,3-dimetilindol-6-ilo, 4-fluorindol-2-ilo, 7-fluorindol-6-ilo, 4-fluorindol-6-ilo, 5-fluorindol-6-ilo, indazol-6-ilo, benzotiazol-2-ilo, benzoimidazol-2-ilo, 1-metilbenzoimidazol-2-ilo, benzoimidazol-6-ilo, benzooksazol-2-ilo, 5-chlorbenzooksazol-2-ilo, 6-chlorbenzooksazol-2-ilo, pirolo[2,3-c]piridin-2-ilo, (4-metoksifenil)metilo, (4-fluorfenil)metilo, (3-chlorfenil)metilo, (4-chlorfenil)metilo, (4-metilfenil)metilo, (3-metoksifenil)metilo, (4-(trifluormetil)fenil)metilo, (3-metilfenil)metilo, (3-(trifluormetil)fenil)metilo, (4-(trifluormetoksi)fenil)metilo, (4-cianofenil)metilo, (3-fluorfenil)metilo, (3-(trifluormetoksi)fenil)metilo, (3,4-dichlorfenil)metilo, (4-chlor-3-fluorfenil)metilo ir 1-(4-chlor-3-fluorfenil)-1,2-dihidroksietilo.

8. Junginys pagal bet kurį iš 1–7 punktų, kur R^1 yra parinktas iš tetrahidropiran-4-ilo, 3-fluortetrahidropiran-4-ilo, 2-(hidroksimetil)tetrahidropiran-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-4-ilo ir 1-metilpirazol-5-ilo;
R^2 yra parinktas iš CH_2OH, CH_2CH_2OH ir 1-metil-pirazol-4-ilo; ir
R^3 yra parinktas iš 3-chlorfenilo, 3-fluorfenilo, 4-chlorfenilo, 3-(trifluormetil)fenilo, 3,4-dichlorfenilo, 2,3-difluorfenilo, 3,4-difluorfenilo, 3,5-difluorfenilo, 4-chlor-3-fluorfenilo, 3-chlor-4-fluorfenilo, 3-chlor-2-fluorfenilo ir 3-chlor-5-fluorfenilo.

9. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys yra:
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluortetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluortetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(3,4-dichlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluortetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(3,4-dichlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluortetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(3-chlor-4-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluortetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(3-chlor-4-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluortetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(3,4-dichlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((1S,3S)-3-hidroksiciklopentil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-metil- 1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-(4-chlor-3-fluorfenil)((R)-pirolidin-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-2-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-5-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridazin-3(2H)-ono;
1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(5-metil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(3-chlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(5-fluor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)pirimidin-2(1H)-ono;
1-benzhidril-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(5-fluor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(3-chlor-4-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(2,3-difluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-5-fluor-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;

(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-3-fluor-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(3-chlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluortetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(3-chlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluortetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((2-metilpirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((6-metilpirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((6-metoksipirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((2-metoksipiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(3,4-dichlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(3,5-dichlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(3,5-dichlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluortetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(3,5-dichlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluortetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((4-chlor-3-fluorfenil)(oksazol-5-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((4-chlor-3-fluorfenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((4-chlor-3-fluorfenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(5-fluor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(4-chlor-3-fluorfenetil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(R)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-3-hidroksipropil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((1H-indol-6-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((1H-indol-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
4-(2-((1S,4R,5R)-2-oksabiciklo[2.2.1]heptan-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1-((S)-1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-3-hidroksibutil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(2-hidroksi-1-(1H-indol-2-il)etil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((R)-(4-chlor-3-fluorfenil)((R)-pirolidin-3-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
2-(3-fluor-4-metoksifenil)-2-(2-okso-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-1(2H)-il)acto rūgšties;
1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)vinil)-4-(2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(3-okso-2-oksabiciklo[2.2.1]heptan-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(2-(4-chlor-3-fluorfenil)-2,3-dihidroksipropil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-(3-fluor-4-metoksifenil)((R)-pirolidin-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-feniletil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
4-(2-(((S)-1-hidroksipropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(1-feniletil)piridin-2(1H)-ono;
1-(2-hidroksi-1-feniletil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(2-hidroksi-1-feniletil)-4-(2-(((S)-1-hidroksipropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((S)-1-hidroksipropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(3-chlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(3-chlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((S)-1-hidroksipropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(3-chlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(izopropilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(3-chlor-4-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((S)-1-hidroksipropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(3-chlor-4-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((1S,3S)-3-hidroksiciklopentil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;

1-(1-(3-chlor-4-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((S)-1-hidroksibutan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-diokso-tiopiran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((R)-(R)-1-ciklopropiletil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((R)-1-hidroksi-3-metoksipropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-5-metil-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-6-metil-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1,3-difluorpropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1,1-dioksidotetrahidrotiofen-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(3-chlor-4-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((S)-1-ciklopropil-2-hidroksietil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((R)-1-(3-chlorfenil)propil)-4-(2-((1,1-dioksidotetrahidrotiofen-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((R)-1-(3-chlorfenil)propil)-4-(2-(((1S,3S)-3-hidroksiciklopentil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((oksetan-3-ilmetil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-4-(5-fluor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(1-(3-fluorfenil)-2-hidroksietil)piridin-2(1H)-ono;
(S)-4-(5-chlor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)piridin-2(1H)-ono;
(R)-1-(1-(3-chlorfenil)propil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((oksetan-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(3,4-difluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(3-chlor-2-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(3-chlor-5-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((S)-1-hidroksipropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(3,5-difluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((S)-1-hidroksipropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(3,5-dichlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((S)-1-hidroksipropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(3-chlor-5-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((S)-1-hidroksipropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(2-hidroksi-1-(3-(trifluormetil)fenil)etil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(2-hidroksi-1-m-toliletil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
3-(2-hidroksi-1-(2-okso-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-1(2H)-il)etil)benzonitrilo;
1-(2-hidroksi-1-(3-metoksifenil)etil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin -2(1H)-ono;
1-((3-chlorfenil)((S)-pirolidin-3-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(3,4-difluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((oksetan-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((3,3-difluorciklobutil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono,
(S)-1-(1-(2-chlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono,
1-((R)-(4-chlor-3-fluorfenil)((S)-pirolidin-3-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(3-chlorfenil)propil)-4-(2-(((S)-1-hidroksipropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-(difluormetoksi)fenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(2,3-dichlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(2,4-dichlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-feniletil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((4-chlor-3-fluorfenil)((S)-pirolidin-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(3,5-difluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;

(S)-1-(1-(5-chloropiridin-3-il)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(R)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-3-hidroksipropil)-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-3-hidroksipropil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(R)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-3-hidroksipropil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(R)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-3-hidroksipropil)-4-(2-((6-metoksipiridin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(R)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-3-hidroksipropil)-4-(2-)(6-okso-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(3-chlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(3-chlor-4-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(R)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(3,5-difluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(3,5-dichlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(3-chlor-5-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((3R,4R)-3-fluortetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((R)-1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluortetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((3R,4S)-3-fluortetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((S)-4-metoksibutan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-metoksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(R)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-3-hidroksipropil)-4-(5-fluor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlor-2-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(5-chlor-2-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(3-fluor-5-metoksifenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(2-fluor-3-metoksifenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(2-fluor-5-metoksifenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)etil)-4-(2-(((S)-(S)-1-hidroksibutan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
4-(2-hidroksi-1-(2-okso-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-1(2H)-il)etil)-2-metoksibenzonitrilo;
(S)-1-((4-chlor-3-fluorfenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(R)-1-((4-chlor-3-fluorfenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((2-chlor-4-fluorfenil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((2-etilpirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((6-metilpiridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;

1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((2-ciklopropilpirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)etil)-4-(2-((4,4,4-trifluor-1-hidroksibutan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(pirolidin-3-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(4-metoksifenetil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(4-fluorfenetil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(3-chlorfenetil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((5-fluor-6-metilpiridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-4-(2-(azetidin-3-ilamino)pirimidin-4-il)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)piridin-2(1H)-ono;
1-(4-chlorfenetil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(4-metilfenetil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(3-metoksifenetil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(piperidin-3-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((1H-indol-5-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(4-(trifluormetil)fenetil)piridin-2(1H)-ono;
1-(3-metilfenetil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(3-(trifluormetil)fenetil)piridin-2(1H)-ono;
4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(4-(trifluormetoksi)fenetil)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(1H-indol-5-il)etil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
4-(2-((1-aminopropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((5-ciklopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-4-(2-((5-brom-2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((cis)-2-(hidroksimetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(1H-indol-2-il)etil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(3,4-dichlorfenetil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((4-(2-hidroksipropan-2-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluortetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
4-(2-(2-okso-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-1(2H)-il)etil)benzonitrilo;
1-(1-(1H-indol-6-il)etil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)vinil)-4-(2-((2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((R)-1-(metilamino)propan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((4-chlor-3-fluorfenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluortetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(3-fluorfenetil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((4-chlor-3-fluorfenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(2-(((cis)-2-(hidroksimetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((5-etoksi-2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(3-(trifluormetoksi)fenetil)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((S)-1-(metilamino)propan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(3-chlor-4-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;

(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-izopropil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((4-metil-1H-imidazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-metil-1H-imidazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((2-(2-hidroksipropan-2-il)piridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(3-chlor-4-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((2-metil-2,4,5,6-tetrahidrociklopenta[c]pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-5-((4-(1-(1-(3-chlor-4-fluorfenil)-2-hidroksietil)-2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)amino)-1-metil-1H-pirazol-4-karbonitrilo;
1-((3,4-dichlorfenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(3-chlor-4-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((3-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((4-chlor-3-fluorfenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluortetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((4-fluor-2-metilfenil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((1H-indazol-6-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((3-fluorfenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((1H-indol-7-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((4-chlor-3-fluorfenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(2-((2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((1H-indol-4-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((4-chlor-3-fluorfenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(5-fluor-2-(((cis)-2-(hidroksimetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(3-chlor-4-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-etil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(3-chlor-4-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((3-izopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(3-chlor-4-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(3-chlor-4-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(3-chlor-4-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((3-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((3,4-dichlorfenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(5-fluor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((3-chlor-1H-indol-6-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(indolin-6-ilmetil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((4-chlor-3-fluorfenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(benzo[d]oksazol-2-ilmetil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((R)-1-(3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluortetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluortetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;

(S)-1-((4-chlor-3-fluorfenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(5-fluor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(R)-1-((4-chlor-3-fluorfenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(5-fluor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(3-chlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((cis)-3-hidroksiciklobutil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-1-(3-chlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((trans)-3-hidroksiciklobutil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((5-chlorbenzo[d]oksazol-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(3-chlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((3-metoksiciklobutil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((5-chlor-1H-indol-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((2-ciklopropil-5-metoksipiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((5-etil-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((3-metil-1H-indol-6-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((1-metil-1H-indol-6-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((5-fluor-1H-indol-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((1H-indol-3-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((1H-pirolo[2,3-c]piridin-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((6-chlorbenzo[d]oksazol-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((3-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((2-metil-1H-indol-6-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((7-fluor-1H-indol-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-4-((4-(1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)amino)-2-metoksipiridin-1-oksido;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((5-metoksi-2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((3-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((2,3-dimetil-1H-indol-6-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((3-metil-1H-indol-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((5-metil-1,3,4-oksadiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((3-chlor-1H-indol-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((2-metil-1H-indol-3-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluortetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((3-etil-1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((6-chlor-1H-indol-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlor-3-metoksifenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-(2-hidroksietil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-(2-hidroksietil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-metil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-metil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((3-ciklopropil-1H-indol-6-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((6-fluor-1H-indol-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(5-fluor-1H-indol-2-il)etil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(R)-1-(1-(3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(5-fluor-2-((2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;

(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(5-fluor-2-((3-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(5-fluor-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((4-fluor-1H-indol-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-4-(5-fluor-2-((2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(1-(3-fluorfenil)-2-hidroksietil)piridin-2(1H)-ono;
(S)-4-(5-fluor-2-((3-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(1-(3-fluorfenil)-2-hidroksietil)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)vinil)-4-(2-((1-(2-hidroksietil)-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-metil-4-((4-(1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)amino)pikolinato;
(S)-4-((4-(1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)amino)pikolino rūgšties;
(S)-1-(1-(4-chlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(5-fluor-2-((2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlorfenil)-2-hidroksietil)-4-(5-fluor-2-((3-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-ciklopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-ciklopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-(4-chlor-3-fluorfenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(2-(((1S,3S)-3-hidroksiciklopentil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((2,3-dimetilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((2,5-dimetilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((4-chlor-3-fluorfenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-fluorpirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
4-(5-fluor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-((3-fluorfenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piridin-2(1H)-ono;
1-((7-fluor-1H-indol-6-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((4-chlor-3-fluorfenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(5-fluor-2-(((3S,4R)-3-fluortetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((4-chlorfenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(5-fluor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-4-(2-((1,3,4-oksadiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-3-hidroksi-3-metilbutil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((3-metilpiridazin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-(piridazin-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((S)-(4-chlor-3-fluorfenil)((R)-pirolidin-3-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((4-fluor-1H-indol-6-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-2-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-(2-okso-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-1(2H)-il)etil-2-amino-2-metilpropanoato;
(S)-1-(1-(5-fluor-1H-indol-2-il)-2-hidroksietil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(R)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-3-hidroksipropil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-2-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-(4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-2-oksopiridin-1(2H)-il)etilacetato;
1-((5-fluor-1H-indol-6-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)vinil)-4-(2-((1-etil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-etil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(4-metoksibenzil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(3-fluor-4-metoksibenzil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-fluor-3-metoksifenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlor-3-metoksifenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-4-(2-((2H-tetrazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)piridin-2(1H)-ono;

(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((1R,3R)-1-(4-chlor-3-fluorfenil)-3-hidroksibutil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-((1S,3R)-1-(4-chlor-3-fluorfenil)-3-hidroksibutil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(2-amino-1-(4-chlor-3-fluorfenil)etil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-benzil-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(3-chlorbenzil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(4-chlorbenzil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(4-chlor-3-fluorbenzil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(3-chlor-4-fluorbenzil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((3-ciklopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((3-(hidroksimetil)piridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-2-((4-(1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)amino)pirimidin-4(3H)-ono;
(S)-4-(2-((1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((3-metiloksetan-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(3-chlor-4-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((4-metil-1H-imidazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((3-(hidroksimetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-metil-1H-imidazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((3,5-dimetilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((3-hidroksipiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono; arba
(S)-1-(1-(4-chlor-3-fluorfenil)-2-hidroksietil)-4-(2-((1-(2-hidroksietil)-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ono;
arba jo stereoizomeras, tautomeras arba farmaciniu požiūriu priimtina druska.

10. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį iš 1-9 punktų, pasirinktinai dar apimanti bent vieną farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį, pagalbinę medžiagą arba skiediklį.

11. Junginys pagal bet kurį iš 1-9 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal 10 punktą, skirtas panaudoti terapijoje, arba skirtas panaudoti kaip vaistas.

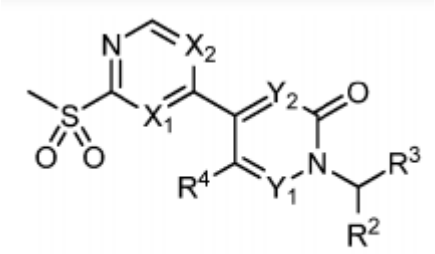
12. Junginys pagal bet kurį iš 1-9 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal 10 punktą, skirtas panaudoti hiperproliferacinės ligos gydymui; arba
skirtas panaudoti uždegiminės ligos gydymui.

13. Junginys arba kompozicija, skirti panaudoti pagal 12 punktą, kur hiperproliferacinė liga yra parinkta iš grupės, susidedančios iš adenomos, šlapimo pūslės vėžio, smegenų vėžio, krūties vėžio, storosios žarnos vėžio, epidermio karcinomos, folikulinės karcinomos, urogenitalinio trakto vėžio, glioblastomos, Hodžkino ligos, galvos ir kaklo vėžio, hepatomos, keratoakantomos, inkstų vėžio, dižiųjų ląstelių karcinomos, leukemijos, plaučių adenokarcinomos, plaučių vėžio, limfoidinių sutrikimų, melanomos ir ne melanomos odos vėžio, mielodisplastinio sindromo, neuroblastomos, ne Hodžkino limfomos, kiaušidžių vėžio, papiliarinės karcinomos, kasos vėžio, prostatos vėžio, tiesiosios žarnos vėžio, sarkomos, smulkiųjų ląstelių karcinomos, sėklidžių vėžio, tetrakarcinomos, skydliaukės vėžio ir nediferencijuotos karcinomos.

14. Junginys arba kompozicija, skirti panaudoti pagal 12 punktą, kur uždegiminis sutrikimas yra parinktas iš artrito, juosmens skausmo, uždegiminės žarnyno ligos ir reumatizmo.

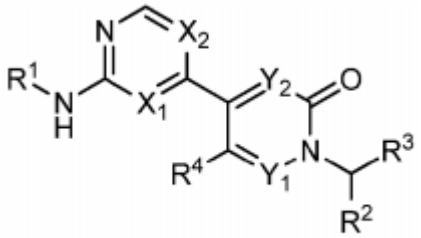
15. Formulės I junginio gamybos būdas, apimantis:

reagavimą formulės 10.6 junginio:



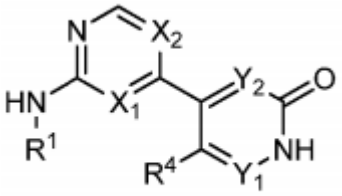
10.6

su $NH_2R^{1,}$ kad būtų gautas formulės I junginys:



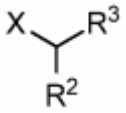
I

arba apimantis:
reagavimą formulės 10.8 junginio:

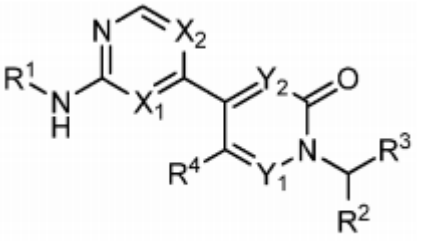


10.8

su junginiu, turinčiu struktūrą:



kad būtų gautas formulės I junginys:



I

kur:
X_1 yra parinktas iš CH ir N;
X_2 yra parinktas iš CR^5 ir N;
Y_1 yra parinktas iš CR^6 ir N;
Y_2 yra parinktas iš CR^7 ir N;
R^1 yra parinktas iš (a) C_1-C_6 alkilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno, $OR^{a,}$ $NR^bR^{c,}$ okso, CN, C_3-C_6 cikloalkilo ir 3-7-nario heterociklo, (b) C_3-C_7 cikloalkilo, pasirinktinai

pakeisto viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno, $OR^{a,}$ CN ir C_1-C_3 alkilo pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno ir $OR^{d,}$ (c) fenilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno, $OR^{a,}$ CN, C_3-C_6 cikloalkilo ir C_1-C_3 alkilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno ir $OR^{d,}$ (d) 3-7-nario prisotinto arba dalinai neprisotinto heterociklo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno, $OR^{a,}$ okso, CN, C_3-C_6 cikloalkilo ir C_1-C_3 alkilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno ir $OR^{d,}$ (e) 5-6-nario heteroarilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno, $OR^{e,}$ oksido, CN, C_3-C_6 cikloalkilo ir C_1-C_3 alkilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno, okso ir $OR^{d,}$ ir (f) 7-10-nario biciklinio heterociklo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno, $OR^{a,}$ okso, CN, C_3-C_6 cikloalkilo ir C_1-C_3 alkilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno ir ORd;

R^2 yra parinktas iš (a) vandenilio, (b) C_1-C_6 alkilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, parinktų iš $OR^{f,}$ okso, NH_2, $NH(C_1$-C_3 alkil) ir $N(C_1$-C_3 alkil)$_2$, (c) C_1-C_6 alkenilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, parinktų iš $OR^{f,}$ okso, NH_2, $NH(C_1$-C_3 alkil) ir $N(C_1$-C_3 alkil)$_2$, (d) C_1-C_6 alkinilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, parinktų iš $OR^{f,}$ okso, NH_2, $NH(C_1$-C_3 alkil) ir $N(C_1$-C_3 alkil)$_2$, (e) C_3-C_6 cikloalkilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, parinktų iš OR^f ir $R^{g,}$ (f) fenilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, parinktų iš OR^f ir $R^{g,}$ (g) 3-7-nario heterociklo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, parinktų iš OR^f ir $R^{g,}$ ir (h) 5-6-nario heteroarilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, parinktų iš OR^f ir R^g;

R^3 yra parinktas iš (a) $(CR^hR^i)_x$-fenilo, kur fenilas gali būti pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau R^j grupių, (b) $(CR^hR^1)_x$-(5-6-naris heteroarilas), kur heteroarilas gali būti pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau R^j grupių, (c) $(CR^hR^1)_x$-(9-10-naris biciklinis heterociklas), kur heterociklas gali būti pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau R^j grupių, ir (d) $(CR^hR^i)_x$-(9-10-naris biciklinis heteroarilas), kur heteroarilas gali būti pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau R^j grupių;

kiekvienas $R^{4,}$ $R^{5,}$ R^6 ir R^7 yra nepriklausomai parinktas iš vandenilio, halogeno ir C_1-C_3 alkilo;

each $R^{a,}$ $R^{b,}$ $R^{c,}$ R^d ir R^e yra nepriklausomai parinktas iš vandenilio ir C_1-C_6 alkilo;

R^f yra parinktas iš vandenilio ir C_1-C_6 alkilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, parinktų iš okso, NH_2, $NH(C_1$-C_3 alkil) ir $N(C_1$-C_3 alkil)$_2$;

kiekvienas R^g yra C_1-C_6 alkilas;

R^h ir R^i yra nepriklausomai parinktas iš vandenilio, OR^k ir C_1-C_6 alkilo, pasirinktinai pakeisto OR^m;

kiekvienas R^j yra nepriklausomai parinktas iš halogeno, CN, ciklopropilo, C_1-C_6 alkilo, pasirinktinai pakeisto halogenu, ir C_1-C_6 alkoksi, pasirinktinai pakeisto halogenu;

R^k ir R^m yra nepriklausomai vandenilis arba C_1-C_3 alkilas; ir

x yra 0 arba 1; ir

X yra Cl, Br, I, OMs arba OTf.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 401/14*** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

(11) **3397631**
(13) T
(96) 16823054.8
(96) 2016-12-16
(97) 2018-11-07
(97) 2021-04-07
(86) PCT/IB2016/057728
(86) 2016-12-16
(87) WO 2017/115205
(87) 2017-07-06

(30) 201562272598 P, 2015-12-29, US
201662423549 P, 2016-11-17, US

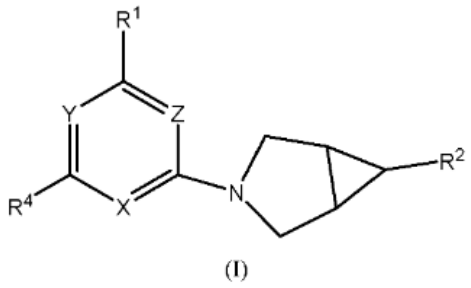
(72) DOWLING, Matthew, US
FERNANDO, Dilinie, US
FUTATSUGI, Kentaro, US
HUARD, Kim, US
MAGEE, Thomas Victor, US
RAYMER, Brian, US
SHAVNYA, Andre, US
SMITH, Aaron, US
THUMA, Benjamin, US
TSAI, Andy, US
TU, Meihua, US

(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) Pakeisti 3-azabiciklo[3.1.0]heksanai kaip ketoheksokinazės inhibitoriai
Apibrėžties punktai: 26, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, kurio formulė I



(I)

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur
Y yra N arba C-CN;
Z yra N arba CH;
X yra N arba CR^3;
su sąlyga, kad bent vienas iš Y, Z arba X yra N;
R^1 yra C_{3-7}cikloalkilas arba nuo 4- iki 7- narių heterociklinė dalis, kur heterociklinė dalis turi nuo 1 iki 2 atomų nepriklausomai parinktų iš azoto, deguonies ir sieros ir kur cikloalkilas arba heterociklinė dalis turi nuo 0 iki 3 pakaitų nepriklausomai parinktų iš -C_{1-3}alkilo ir -OH, su sąlyga, kad yra ne daugiau kaip vienas -OH pakaitas; arba
$N(C_{1-3}alkil)_2$, $NH(C_{1-3}alkil)$ arba $NH(C_{3-4}cikloalkil)$, kur kiekvienas C_{1-3}alkilas yra pakeistas nuo 0 iki 1 OH;
R^2 yra $-(L)_m-CON(R^N)_2$, $-(L)_m-SO_2R^S$, $-L-(CH_2)_nSO_2R^S$, $-L-(CH_2)_nCO_2H$, $-L-(CH_2)_nC(O)R^C$, $-L-(CH_2)_nCONHSO_2R^S$, $-L-(CH_2)_nSO_2NHCOR^S$, $-L-(CH_2)_nSO_2NHCONH_2$, arba $-L-(CH_2)_n$tetrazol-5-ilas;
m yra 0 arba 1;
n yra 0 arba 1;
R^N yra H arba -C_{1-3}alkilas;
R^S yra H arba -C_{1-3}alkilas;
L yra CH_2, CHF arba CF_2;
R^C yra -C_{1-4}alkiloksi, -C_{1-4}alkiloksikarboniloksi-C_{1-4}alkiloksi arba -C_{1-4}alkilkarboniloksi-C_{1-4}alkiloksi;
R^3 yra H, halogenas, -CN, -C_{1-3}alkilas, -OC_{1-3}alkilas, -C_{1-3}alkilas pakeistas nuo 1 iki 3 halogeno atomų, arba -C_{3-4}cikloalkilas;
ir
R^4 yra ciklopropilas, ciklobutilas arba -C_{1-3}alkilas pakeistas nuo 0 iki 5 halogeno atomų kaip leidžia valentiškumas.

2. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur
Y yra N arba C-CN;
Z yra N arba CH;
X yra CR^3;
su sąlyga, kad bent vienas iš Y arba Z yra N;
R^1 yra C_{3-7}cikloalkilas arba nuo 4- iki 7- narių heterociklinė dalis, kur heterociklinė dalis turi nuo 1 iki 2 atomų nepriklausomai parinktų iš azoto, deguonies ir sieros ir kur cikloalkilas arba heterociklinė dalis turi nuo 0 iki 3

pakaitų nepriklausomai parinktų iš -C_{1-3}alkilo ir -OH, su sąlyga, kad yra ne daugiau kaip vienas -OH pakaitas; arba
N(C_{1-3}alkil)$_2$, NH(C_{1-3}alkil) arba NH(C_{3-4}cikloalkil), kur kiekvienas C_{1-3}alkilas yra pakeistas nuo 0 iki 1 OH;
R^2 yra -$(L)_m$-$CON(R^N)_2$, -$(L)_m$-SO_2R^S, -L-$(CH_2)_nSO_2R^S$, -L-$(CH_2)_nCO_2H$, -L-$(CH_2)_nC(O)R^C$, -L-$(CH_2)_nCONHSO_2R^S$, -L-$(CH_2)_nSO_2NHCOR^S$, -L-$(CH_2)_nSO_2NHCONH_2$ arba -L-$(CH_2)_n$tetrazol-5-ilas;
m yra 0 arba 1;
n yra 0 arba 1;
R^N yra H arba -C_{1-3}alkilas;
R^S yra H arba -C_{1-3}alkilas;
L yra CH_2, CHF arba CF_2;
R^C yra -C_{1-4}alkiloksi, -C_{1-4}alkiloksikarboniloksi-C_{1-4}alkiloksi arba -C_{1-4}alkilkarboniloksi-C_{1-4}alkiloksi;
R^3 yra H, halogenas, -CN, -C_{1-3}alkilas, -OC_{1-3}alkilas, -C_{1-3}alkilas, pakeistas nuo 1 iki 3 halogeno atomų, arba -C_{3-4}cikloalkilas; ir
R^4 yra -C_{1-3}alkilas pakeistas nuo 0 iki 5 halogeno atomų kaip leidžia valentiškumas.

3. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur
Y yra C-CN;
Z yra N;
X yra CR^3;
R^1 yra C_{3-7}cikloalkilas arba nuo 4- iki 7- narių heterociklinė dalis, kur heterociklinė dalis turi nuo 1 iki 2 atomų nepriklausomai parinktų iš azoto, deguonies ir sieros ir kur cikloalkilo arba heterociklinė dalis turi nuo 0 iki 3 pakaitų nepriklausomai parinktų iš -C_{1-3}alkilo ir -OH, su sąlyga, kad yra ne daugiau kaip vienas -OH pakaitas;
R^2 yra -$(L)_m$-$CON(R^N)_2$, -$(L)_m$-SO_2R^S, -L-$(CH_2)_nSO_2R^S$, -L-$(CH_2)_nCO_2H$, -L-$(CH_2)_nC(O)R^C$, -L-$(CH_2)_nCONHSO_2R^S$, -L-$(CH_2)_nSO_2NHCOR^S$ arba -L-$(CH_2)_n$tetrazol-5-ilas;
m yra 0 arba 1;
n yra 0 arba 1;
R^N yra H arba -C_{1-3}alkilas;
R^S yra H arba -C_{1-3}alkilas;
L yra CH_2, CHF arba CF_2;
R^C yra -C_{1-4}alkiloksi, -C_{1-4}alkiloksikarboniloksi-C_{1-4}alkiloksi arba -C_{1-4}alkilkarboniloksi-C_{1-4}alkiloksi;
R^3 yra H, halogenas, -CN, -C_{1-3}alkilas, -OC_{1-3}alkilas, -C_{1-3}alkilas pakeistas nuo 1 iki 3 halogeno atomų arba -C_{3-4}cikloalkilas; ir
R^4 yra -C_{1-3}alkilas pakeistas nuo 0 iki 5 halogeno atomų kaip leidžia valentiškumas.

4. Junginys pagal bet kurį iš 1-2 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur
Y yra N;
Z yra N;
X yra CR^3;
R^1 yra C_{3-7}cikloalkilas arba nuo 4- iki 7- narių heterociklinė dalis, kur heterociklinė dalis turi nuo 1 iki 2 atomų nepriklausomai parinktų iš azoto, deguonies ir sieros, ir kur cikloalkilas arba heterociklinė dalis turi nuo 0 iki 3 pakaitų nepriklausomai parinktų iš -C_{1-3}alkilo ir -OH, su sąlyga, kad yra ne daugiau kaip vienas -OH pakaitas;
R^2 yra -$(L)_m$-$CON(R^N)_2$, -$(L)_m$-SO_2R^S, -L-$(CH_2)_nSO_2R^S$, -L-$(CH_2)_nCO_2H$, -L-$(CH_2)_nC(O)R^C$, -L-$(CH_2)_nCONHSO_2R^S$, -L-$(CH_2)_nSO_2NHCOR^S$ arba -L-$(CH_2)_n$tetrazol-5-ilas;
m yra 0 arba 1;
n yra 0 arba 1;
R^N yra H arba -C_{1-3}alkilas;
R^S yra H arba -C_{1-3}alkilas;
L yra CH_2, CHF arba CF_2;
R^C yra -C_{1-4}alkiloksi, -C_{1-4}alkiloksikarboniloksi-C_{1-4}alkiloksi arba -C_{1-4}alkilkarboniloksi-C_{1-4}alkiloksi;
R^3 yra H, halogenas, -CN, -C_{1-3}alkilas, -OC_{1-3}alkilas, -C_{1-3}alkilas pakeistas nuo 1 iki 3 halogeno atomų arba -C_{3-4}cikloalkilas; ir
R^4 yra -C_{1-3}alkilas pakeistas nuo 0 iki 5 halogeno atomų kaip leidžia valentiškumas.

5. Junginys pagal bet kurį iš 1-4 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur R^S yra H arba -CH_3.

6. Junginys pagal bet kurį iš 1-5 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur R^2 yra -CH_2CO_2H, -$CH_2CO_2CH_3$ arba -$CH_2CO_2CH_2CH_3$.

7. Junginys pagal bet kurį iš 1-6 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur R^3 yra H, -Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, -O-CH_3, ciklopropilas arba CN.

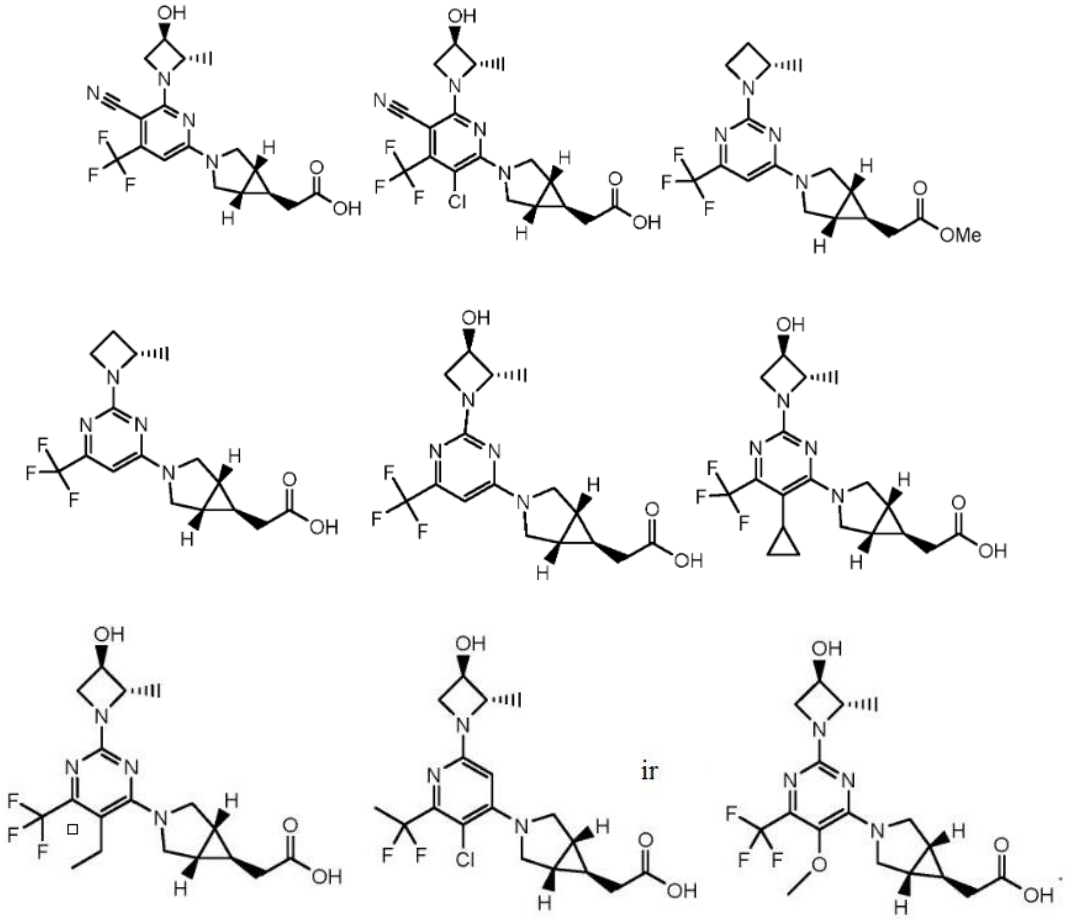
8. Junginys pagal bet kurį iš 1-7 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur R^4 yra $-CF_3$, $-CHF_2$ arba $-CF_2CH_3$.

9. Junginys pagal bet kurį iš 1-8 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur R^1 yra 4-7 narė heterociklinė dalis, parinkta iš azetidin-1-ilo, pirolidin-1-ilo ir piperidin-1-ilo turintys nuo 0 iki 3 pakaitų, nepriklausomai parinktų iš $-CH_3$ ir -OH, su sąlyga, kad yra ne daugiau kaip vienas -OH pakaitas.

10. Junginys pagal bet kurį iš 1-9 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur R^1 yra azetidin-1-ilas, turintis nuo 1 iki 2 $-CH_3$ pakaitų ir turintis nuo 0 iki 1 -OH pakaitų ir kur Y yra C-CN ir Z yra N, arba Y ir Z kiekvienas yra N.

11. Junginys pagal bet kurį iš 1-8 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur R^1 yra ciklobutilas, turintis nuo 0 iki 3 pakaitų, nepriklausomai parinktų iš $-CH_3$ ir -OH, su sąlyga, kad yra ne daugiau kaip vienas -OH pakaitas.

12. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur junginys yra parinktas iš



13. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur junginys yra parinktas iš
(2S,3R)-2,3-dimetil-1-[4-{(1R,5S,6S)-6-[(metilsulfonil)metil]-3-azabiciklo[3.1.0]heks-3-il}-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il]azetidin-3-olo;
2-[(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-metilazetidin-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il}-3-azabiciklo[3.1.0]heks-6-il]-N-(metilsulfonil)acetamido; ir
(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-metilazetidin-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il}-6-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-3-azabiciklo[3.1.0]heksano.

14. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur junginys yra parinktas iš
[(1R,5S,6R)-3-{5-ciano-6-[(2S,3R)-3-hidroksi-2-metilazetidin-1-il]-4-(trifluormetil)piridin-2-il}-3-azabiciklo[3.1.0]heks-6-il]acto rūgšties;
[(1R,5S,6R)-3-{3-chlor-5-ciano-6-[(2S,3R)-3-hidroksi-2-metilazetidin-1-il]-4-(trifluormetil)piridin-2-il}-3-azabiciklo[3.1.0]heks-6-il]acto rūgšties;
[(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-metilazetidin-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il}-3-azabiciklo[3.1.0] heks-6-il]acto rūgšties;
[(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-hidroksi-2-metilazetidin-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il}-3-azabiciklo[3.1.0]heks-6-il]acto rūgšties;
[(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-hidroksi-2-metilazetidin-1-il]-5-metil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il}-3-azabiciklo[3.1.0]heks-6-il]acto rūgšties; ir
[(1R,5S,6R)-3-{5-ciano-4-(1,1-difluoretil)-3-fluor-6-[(2S,3R)-3-hidroksi-2-metilazetidin-1-il]piridin-2-il}-3-azabiciklo[3.1.0]heks-6-il]acto rūgšties.

15. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur junginys yra [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-metilazetidin-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il}-3-azabiciklo[3.1.0] heks-6-il]acto rūgštis.

16. Junginys pagal 15 punktą, kur junginys yra [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-metilazetidin-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il}-3-azabiciklo[3.1.0]heks-6-il]acto rūgšties kristalinė forma.

17. Junginys pagal 16 punktą, kur kristalinė forma yra b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pasižymi šiomis pagrindinėmis miltelių rentgeno difrakcijos modelio smailėmis, išreikštomis 2θ, išmatuotomis vario spinduliuote, parinkta iš 9,0, 10,4, 15,0 ir 21,4 +/- 0,2 °.

18. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur junginys yra [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-hidroksi-2-metilazetidin-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il}-3-azabiciklo[3.1.0]heks-6-il]acto rūgštis.

19. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį, kurio formulė I, pagal bet kurį iš 1-18 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską ir farmaciniu požiūriu priimtiną užpildą.

20. Junginys, kurio formulė I, pagal bet kurį iš 1-18 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti naudoti kaip vaistas.

21. Junginys, kurio formulė I, pagal bet kurį iš 1-18 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti naudoti ligos gydymo būde, kur liga yra parinkta iš bet kurios T1D, T2D arba jų derinio, idiopatinės T1D, LADA, EOD, YOAD, MODY, su nepakankama mityba susijusio diabeto, gestacinio diabeto, hiperglikemijos, atsparumo insulinui, atsparumo kepenų insulinui, sutrikusios gliukozės tolerancijos, diabetinės neuropatijos, diabetinės nefropatijos, inkstų ligos, ūminio inkstų sutrikimo, kanalėlių disfunkcijos, priešuždegiminių proksimalinių kanalėlių pokyčių, diabetinės retinopatijos, adipocitų disfunkcijos, visceralinių riebalų nusėdimo, nutukimo, valgymo sutrikimų, per didelio cukraus potraukio, dislipidemijos, hiperlipidemijos, hipertrigliceridemijos, padidėjusio bendro cholesterolio kiekio, didelio MTL cholesterolio kiekio, mažo DTL cholesterolio kiekio, hiperinsulinemijos, NAFLD, steatozės, NASH, fibrozės, cirozės, kepenų ląstelių karcinomos, HFI, vainikinių arterijų ligos, periferinių kraujagyslių ligos, hipertenzijos, endotelio disfunkcijos, sutrikusios kraujagyslių atitikties, stazinio širdies nepakankamumos, miokardo infarkto, insulto, hemoraginio insulto, išeminio insulto, plaučių hipertenzijos, restenozės po angioplastikos, protarpinio šlubavimo, po valgio lipemijos, metabolinės acidozės, ketozės, artrito, osteoporozės, kairiojo skilvelio hipertrofijos, periferinių arterijų ligos, geltonosios dėmės degeneracijos, kataraktos, glomerulosklerozės, lėtinio inkstų nepakankamumo, metabolinio sindromo, X sindromo, priešmenstruacinio sindromo, anginos pectoris, trombozės, aterosklerozės, praeinančių išemijos priepuolių, kraujagyslių restenozės, sutrikusios gliukozės apykaitos, pablogėjusios gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius, hiperurikemijos, podagros, erekcijos disfunkcijos, odos ir jungiamojo audinio sutrikimų, pėdų opų, opinio kolito, hiper apo B lipoproteinemijos, Alzheimerio ligos, šizofrenijos, pažinimo sutrikimo, uždegiminės žarnų ligos, opinio kolito, Krono ligos ir dirgliosios žarnos sindromo.

22. Junginys, kurio formulė I, pagal bet kurį iš 1-18 punktų, arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti naudoti ligos gydymo būde kaip apibrėžta 21 punkte, kur liga yra NAFLD.

23. Junginys, kurio formulė I, pagal bet kurį iš 1-18 punktų, arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti naudoti ligos gydymo būde kaip apibrėžta 21 punkte, kur liga yra NASH.

24. Junginys, kurio formulė I, pagal bet kurį iš 1-18 punktų, arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti naudoti ligos gydymo būde kaip apibrėžta 21 punkte, kur liga yra fibrozė.

25. Junginys, kurio formulė I, pagal bet kurį iš 1-18 punktų, arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti naudoti ligos gydymo būde kaip apibrėžta 21 punkte, kur liga yra cirozė.

26. Junginys, kurio formulė I, pagal bet kurį iš 1-18 punktų, arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti naudoti ligos gydymo būde kaip apibrėžta 21 punkte, kur liga yra hepatoceliulinė karcinoma.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 401/14*** (2006.01)
C07D 401/08 (2006.01)
C07D 403/08 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 239/74 (2006.01)
C07D 417/08 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(11) **3562822**

(13) T

(96) 17832694.8

(96) 2017-12-28

(97) 2019-11-06

(97) 2021-03-10

(86) PCT/US2017/068636

(86) 2017-12-28

(87) WO 2018/125961

(87) 2018-07-05

(30) 201662440581 P, 2016-12-30, US

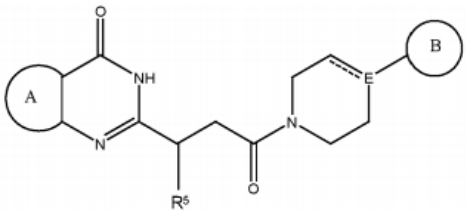
(72) TAKAHASHI, Taisuke, JP
KLUGE, Arthur, US
LAGU, Bharat, US
JI, Nan, US

(73) Mitobridge, Inc., Cambridge, MA 02138, US

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

(54) Poli-ADP ribozės polimerazės (PARP) inhibitoriai
Apibrėžties punktai: 17, brėžiniai: 0.

(57) 1. Farmacinė kompozicija, apimanti farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį arba skiediklį ir junginį, pavaizduotą tokia struktūrine formule:



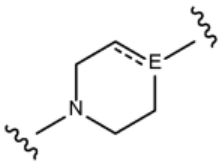
arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską, kur:

žiedas A yra pasirinktinai pakeistas fenilas arba pasirinktinai pakeistas 5-6-naris heteroarilas;

žiedas B yra arilas, 5-6-naris heteroarilas arba 5-6-naris heterociklilas, kiekvienas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, pavaizduotų R^3;

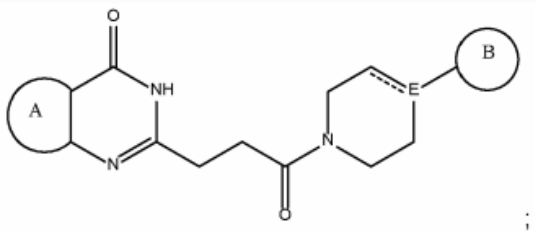
"-----" nėra arba yra jungtis;

E yra N arba CH, jeigu "----" nėra arba E yra C, jeigu "-----" yra jungtis;



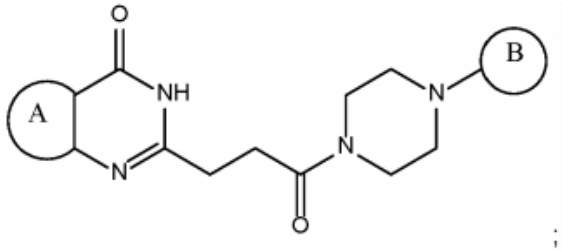
yra pasirinktinai pakeistas (C_1-C_5)alkilu arba hidroksi (C_1-C_5)alkilu;
kiekvienas R^3 yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš -halogeno, -CN, -NO_2, -$OR^{d,}$ -$NR^eR^{f,}$ -$S(O)_iR^{e,}$ -$C(=NR^e)NR^eR^{f,}$ -$NR^eS(O)_iR^{f,}$ -$S(O)_iNR^eR^{f,}$ -$C(=O)OR^{e,}$ -$OC(=O)OR^{e,}$ -$C(=S)OR^{e,}$ -$O(C=S)R^{e,}$ -$C(=O)NR^eR^{f,}$ -$NR^eC(=O)R^{f,}$ -$C(=S)NR^eR^{f,}$ -$NR^eC(=S)R^{f,}$ -$NR^e(C=O)OR^{f,}$ -$O(C=O)NR^eR^{f,}$ -$NR^e(C=S)OR^{f,}$ -$O(C=S)NR^eR^{f,}$ -$NR^e(C=O)NR^eR^{f,}$ -$NR^e(C=S)NR^eR^{f,}$ -$C(=S)R^{e,}$ -$C(=O)R^{e,}$ halogen(C_1-C_5)alkilo ir (C_1-C_5)alkilo, kur (C_1-C_5)alkilas, pavaizduotas R^3 yra pasirinktinai pakeistas -CN, -NO_2, -$OR^{e,}$ -$NR^eR^{f,}$ -$S(O)_iR^{e,}$ -$NR^eS(O)iR^{f,}$-$S(O)_iNR^eR^{f,}$ -$C(=O)OR^{e,}$ -$OC(=O)OR^{e,}$ -$C(=S)OR^{e,}$ -$O(C=S)R^{e,}$ -$C(=O)NR^eR^{f,}$ -$NR^eC(=O)R^{f,}$ -$C(=S)NR^eR^{f,}$ -$NR^eC(=S)R^{f,}$ -$NR^e(C=O)OR^{f,}$ -$O(C=O)NR^eR^{f,}$ -$NR^e(C=S)OR^{f,}$ -$O(C=S)NR^eR^{f,}$ -$NR^e(C=O)NR^eR^{f,}$ -$NR^e(C=S)NR^eR^{f,}$ -$C(=S)R^{e,}$ arba -$C(=O)R^e$;
R^d yra -H, halogen(C_1-C_5)alkilas arba (C_1-C_5)alkilas, kur (C_1-C_5)alkilas yra pasirinktinai pakeistas hidroksilu arba (C_1-C_3)alkoksi;
kiekvienas R^e yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš -H ir (C_1-C_5)alkilo, pasirinktinai pakeisto hidroksilu arba (C_1-C_3)alkoksi;
kiekvienas R^f yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš -H, (C_1-C_5)alkilo pasirinktinai pakeisto hidroksilu arba (C_1-C_3)alkoksi, (C_3-C_6)cikloalkilo, pasirinktinai pakeisto (C_1-C_2) alkilu, ir 4-6-nario deguonį turinčio heterociklilo, pasirinktinai pakeisto (C_1-C_2) alkilu; arba
-NR^eR^f paimti kartu yra 4-6-naris heterociklilas, pasirinktinai pakeistas (C_1-C_2) alkilu; arba
-$C(=NR^e)NR^eR^f$ paimti kartu yra 4-6-naris heterociklilas, pasirinktinai pakeistas R^e;
R^5 yra -H arba (C_1-C_5)alkilas; ir
i yra 0, 1 arba 2.

2. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, kur junginys pavaizduotas tokia struktūrine formule:



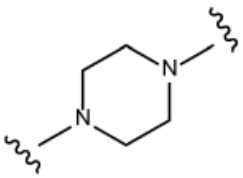
;

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, arba
kur junginys pavaizduotas tokia struktūrine formule:



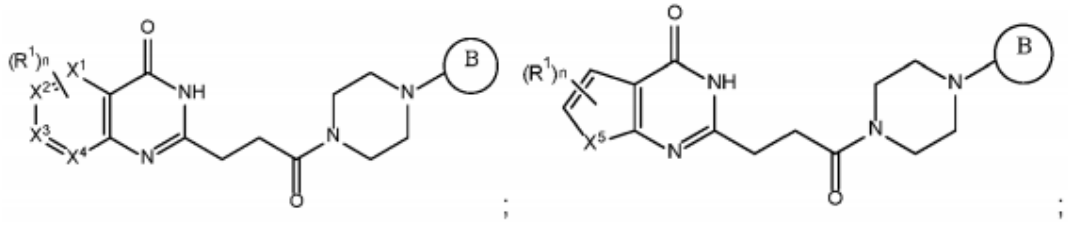
;

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska
ir kur

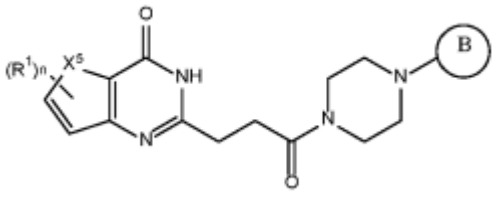


yra pasirinktinai pakeistas (C_1-C_5)alkilu arba hidroksi(C_1-C_5)alkilu.

3. Farmacinė kompozicija pagal 1 arba 2 punktą, kur junginys yra pavaizduotas struktūrine formule, parinkta iš grupės, susidedančios iš:



ir

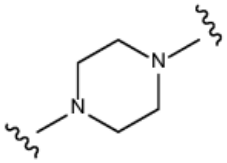


arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:

$X^{1,}$ $X^{2,}$ X^3 ir X^4 yra kiekvienas nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš N ir CH, numatant, kad ne daugiau kaip du iš $X^{1,}$ $X^{2,}$ X^3 ir X^4 yra N;

X^5 yra $NR^{2,}$ O arba S;

žiedas B yra arilas, 5-6-naris heteroarilas arba 5-6-naris heterociklilas, kiekvienas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitais, pavaizduotais R^3;



yra pasirinktinai pakeistas (C_1-C_5)alkilu arba hidroksi(C_1-C_5)alkilu;

kiekvienas R^1 yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš -halogeno, -CN, $-NO_2$, $-OR^{c,}$ $-NR^aR^{b,}$ $-S(O)_iR^{a,}$ $-NR^aS(O)_iR^{b,}$ $-S(O)_iNR^aR^{b,}$ $-C(=O)OR^{a,}$ $-OC(=O)OR^{a,}$ $-C(=S)OR^{a,}$ $-O(C=S)R^{a,}$ $-C(=O)NR^aR^{b,}$ $-NR^aC(=O)R^{b,}$ $-C(=S)NR^aR^{b,}$ $-NR^aC(=S)R^{b,}$ $-NR^a(C=O)OR^{b,}$ $-O(C=O)NR^aR^{b,}$ $-NR^a(C=S)OR^{b,}$ $-O(C=S)NR^aR^{b,}$ $-NR^a(C=O)NR^aR^{b,}$ $-NR^a(C=S)NR^aR^{b,}$ $-C(=S)R^{a,}$ $-C(=O)R^{b,}$ halogen(C1-C5)alkilo ir (C1-C5)alkilo, kur (C1-C5)alkilas, pavaizduotas R^1 yra pasirinktinai pakeistas -CN, $-NO_2$, $-OR^{c,}$ $-NR^aR^{b,}$ $-S(O)_iR^{a,}$ $-NR^aS(O)_iR^{b,}$ $-S(O)_iNR^aR^{b,}$ $-C(=O)OR^{a,}$ $-OC(=O)OR^{a,}$ $-C(=S)OR^{a,}$ $-O(C=S)R^{a,}$ $-C(=O)NR^aR^{b,}$ $-NR^aC(=O)R^{b,}$ $-C(=S)NR^aR^{b,}$ $-NR^aC(=S)R^{b,}$ $-NR^a(C=O)OR^{b,}$ $-O(C=O)NR^aR^{b,}$ $-NR^a(C=S)OR^{b,}$ $-O(C=S)NR^aR^{b,}$ $-NR^a(C=O)NR^aR^{b,}$ $-NR^a(C=S)NR^aR^{b,}$ $-C(=S)R^a$ arba $-C(=O)R^a$;

R^2 yra -H, $C_{1\text{-}5}$ alkilas, fenilas, $-C(O)(C_{1\text{-}5}$ alkilas), -C(O)(fenilas), $-C(O)O(C_{1\text{-}5}$ alkilas), -C(O)O(fenilas), $-S(O)_2(C_{1\text{-}5}$ alkilas) arba $-S(O)_2$(fenilas), kur kiekvienas alkilas grupėse, pavaizduotose $R^{2,}$ nepriklausomai yra pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, ciano, fenilo, 5-6-nario heteroarilo, (C_1-C_5) alkoksi ir halogen(C_1-C_5)alkoksi, ir kur kiekvienas fenilas grupėse, pavaizduotose R^2 nepriklausomai yra pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, nitro, ciano, amino, (C_1-C_5)alkilo, halogen(C_1-C_5)alkilo, (C_1-C_5)alkoksi ir halogen(C_1-C_5)alkoksi; pavyzdžiui, kur R^2 yra -H arba (C_1-C_5)alkilas, arba kur R^2 yra -H arba metilas;

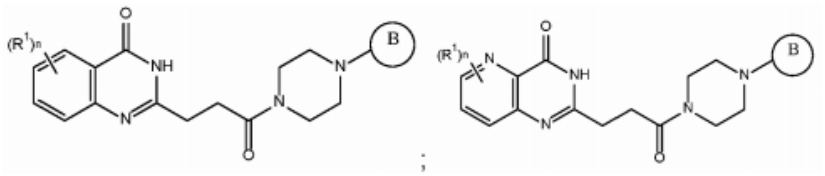
kiekvienas R^a ir kiekvienas R^b yra nepriklausomai parinkti iš -H ir (C_1-C_5)alkilo, pasirinktinai pakeisto hidroksilu arba (C_1-C_3)alkoksi;

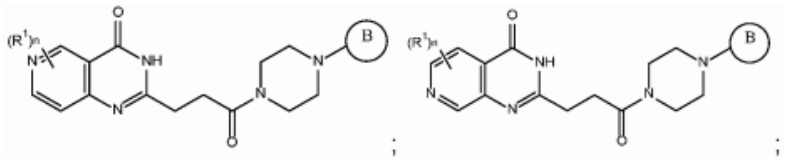
R^c yra -H, halogen(C_1-C_5)alkilas arba (C_1-C_5)alkilas, kur (C_1-C_5)alkilas yra pasirinktinai pakeistas hidroksilu arba (C_1-C_3)alkoksi;

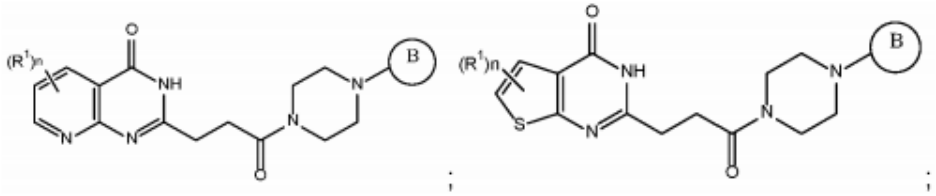
i yra 0, 1 arba 2; ir

n yra 0, 1 arba 2.

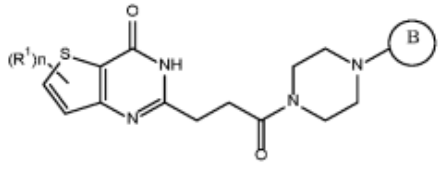
4. Farmacinė kompozicija pagal 3 punktą, kur junginys pavaizduotas struktūrine formule, parinkta iš grupės, susidedančios iš:


;

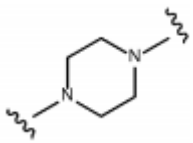

; ;


; ;

ir

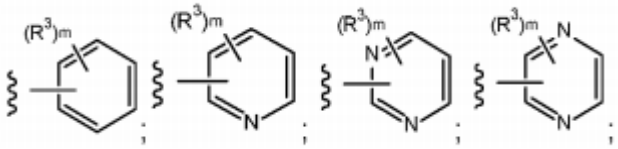

;

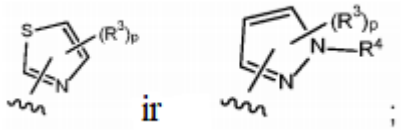
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:
žiedas B yra arilas, 5-6-naris heteroarilas arba 5-6-naris heterociklilas, kiekvienas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, pavaizduotų R^3; ir



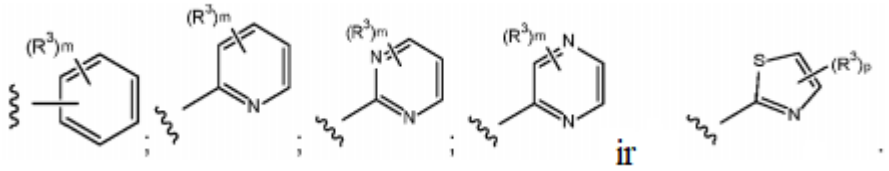
yra pasirinktinai pakeistas (C_1-C_5)alkilu arba hidroksi(C_1-C_5)alkilu.

5. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur žiedas B yra parinktas iš grupės, susidedančios iš


; ; ; ;

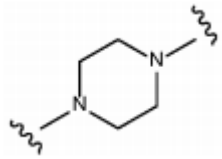

ir ;

kiekvienas R^4 yra -H, (C_1-C_5)alkilas arba hidroksi(C_1-C_5)alkilas;
kiekvienas p yra nepriklausomai 0 arba 1; ir
kiekvienas m yra 0 arba 1 arba 2;
arba kur žiedas B yra parinktas iš grupės, susidedančios iš



6. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 3-5 punktų, kur:
kiekvienas R^1 yra nepriklausomai halogenas, (C_1-C_5)alkilas, halogen(C_1-C_5)alkilas, (C_1-C_5)alkoksi, halogen(C_1-C_5)alkoksi arba ciano grupė;
kiekvienas R^3 yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš -halogeno, -CN, -C(=NR^e)$NHR^{f,}$ -C(=NR^d)$NR^eR^{f,}$ -S(O)$_i$$NR^eR^{f,}$ -C(=O)$NR^eR^{f,}$ -C(=S)$NR^eR^{f,}$ -O(C=O)$NR^eR^{f,}$ -O(C=S)$NR^eR^{f,}$ -NR^d(C=O)$NR^eR^{f,}$ -NR^d(C=S)NR^eR^f ir (C_1-C_5)alkilo, pavyzdžiui, kur:
kiekvienas R^1 yra nepriklausomai halogenas arba (C_1-C_5)alkilas;
kiekvienas R^3 yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš -halogeno, -CN, -C(=NR^d)$NR^eR^{f,}$-C(=O)$NR^eR^{f,}$-C(=NR^e)NHR^f ir (C_1-C_5)alkilo.

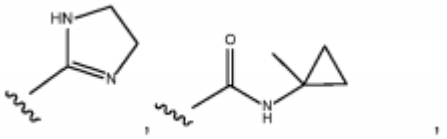
7. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 3-6 punktų, kur:
kiekvienas R^1 yra nepriklausomai chloras, fluoras arba metilas;
kiekvienas R^3 yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš chloro, fluoro, -CN, - C(=NR^d)$NR^eR^{f,}$ -C(=O)Nr^eR^f ir metilo;



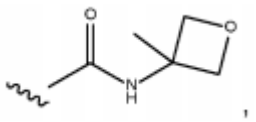
grupė yra pasirinktinai pakeista metilu arba hidroksimetilu.

8. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 5-7 punktų, kur:
kiekvienas R^e ir kiekvienas R^f yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš -H ir metilo; arba R^e yra -H ir R^f yra -(C_3-$C_{6)}$cikloalkilas arba 4-6-naris deguonį turintis heterociklilas, kiekvienas pasirinktinai pakeistas (C_1-C_2) alkilu;
pavyzdžiui, kur:
kiekvienas R^e ir kiekvienas R^f yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš -H ir metilo; arba R^e yra -H ir R^f yra ciklopropilas, ciklobutilas arba oksetanilas, kiekvienas pasirinktinai pakeistas metilu.

9. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 5-7 punktų, kur kiekvienas R^3 yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš chloro, fluoro, -CN, -C(O)NH(ciklopropilo), -C(O)NH_2, -C(O)NH(CH_3), -C(O)N(CH_3)$_2$,

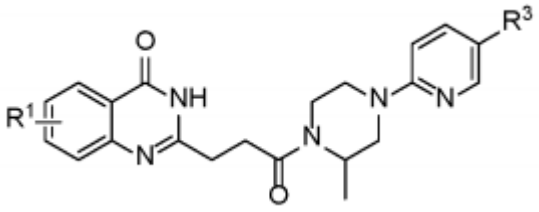


-C(O)NH(ciklobutilo),

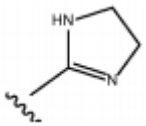


-C(=NH)$NHCH_3$ ir metilo.

10. Junginys, kurio tokia struktūrinė formulė:



arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:
R^1 yra F arba metilas; ir
R^3 yra -CN, $-C(=NH)NHCH_3$,



arba metilas.

11. Junginys pagal 10 punktą, kur:
R^1 yra F; ir
R^3 yra -CN.

12. Junginys pagal 11 punktą, kur junginys yra 6-[(3S)-4-[3-(6-fluor-4-okso-3H-chinazolin-2-il)propanoil]-3-metil-piperazin-1-il]piridin-3-karbonitrilas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

13. Junginys pagal 11 punktą, kur junginys yra 6-[(3S)-4-[3-(5-fluor-4-okso-3H-chinazolin-2-il)propanoil]-3-metil-piperazin-1-il]piridin-3-karbonitrilas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

14. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-9 punktų, arba junginys, arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal bet kurį iš 10-13 punktų, skirti panaudoti gydymui ligos, kuri gali būti palengvinta slopinant poli(ADP ribozės) polimerazę (PARP);
kur liga, kuri gali būti palengvinta slopinant PARP yra raumenų struktūros sutrikimas, neuronų aktyvacijos sutrikimas, raumenų nuovargio sutrikimas, raumenų masės sutrikimas, beta oksidacijos liga, metabolinė liga, vėžys, kraujagyslių liga, akių kraujagyslių liga, akių raumenų liga arba inkstų liga;
kur:
raumenų struktūros sutrikimas yra parinktas iš Betlemo miopatijos, centrinės šerdies ligos, įgimtos pluošto tipo disproporcijos, distalinės raumenų distrofijos (MD), Diušeno ir Bekerio MD, Emery-Dreifuss MD, facioscapulohumeralinės MD, hialininės kūno miopatijos, galūnių-juosmens MD, raumenų natrio kanalo sutrikimo, miotoninės chondrodistrofijos, miotoninės distrofijos, miotubulinės miopatijos, nemalino kūnelių ligos, okulofaringealinės MD ir stresinio šlapimo nelaikymo;
neuronų aktyvacijos sutrikimas yra parinktas iš amiotrofinės lateralinės sklerozės, Charcot-Marie-Tooth ligos, Guillain-Barre sindromo, Lambert-Eaton sindromo, išsėtinės sklerozės, sunkiosios miastenijos, nervų pažeidimo, periferinės neuropatijos, stuburo raumenų atrofijos, vėlyvojo alkūninio nervo paralyžiaus ir toksinis mioneuralinio sutrikimo;
raumenų nuovargi sutrikimas yra parinktas iš lėtinio nuovargio sindromo, diabeto (I arba II tipo), glikogeno kaupimo ligos, fibromialgijos, Friedreich'o ataksijos, protarpinis šlubavimo, lipidų kaupimo miopatijos, MELAS, mukopolisacharidozės, Pompe ligos ir tirotoksinės miopatijos;
raumenų masės sutrikimas yra kacheksija, kremzlės degeneracija, cerebrinis paralyžius, ankštumo sindromas, kritinė miopatijos liga, inkliuzinis kūno miozitas, raumenų atrofija (nenaudojimas), sarkopenija, steroidinė miopatija ir sisteminė raudonoji vilkligė;
beta oksidacijos liga yra parinkta iš sisteminio karnitino nešiklio, karnitino palmitoiltransferazės (CPT) II trūkumo, labai ilgos grandinės acil-CoA dehidrogenazės (LCHAD arba VLCAD) trūkumo, trifunkcinio enzimo trūkumo, vidutinės grandinės acil-CoA dehidrogenazės (MCAD) trūkumo, trumpos grandinės acil-CoA dehidrogenazės (SCAD) trūkumo ir į riboflaviną reaguojančios β-oksidacijos sutrikimo (RR -MADD);
metabolinė liga yra parinkta iš hiperlipidemijos, dislipidemijos, hiperchlolesterolemijos, hipertrigliceridemijos, HDL hipocholesterolemijos, LDL hipercholesterolemijos ir (arba) HLD necholesterolemijos, VLDL hiperproteinemijos, dislipoproteinemijos, apolipoproteino A-I hipoproteinemijos, aterosklerozės, arterijų sklerozės ligos, širdies ir kraujagyslių sistemos ligos, smegenų kraujagyslių ligos, periferinės kraujotakos ligos, metabolinio sindromo, sindromo X, nutukimo, diabeto (I arba II tipo), hiperglicemijos, atsparumo insulinui, sutrikusios gliukozės tolerancijos, hiperinsulinizmo, diabetinės komplikacijos, širdies nepakankamumo, širdies infarkto, kardiomiopatijos, hipertenzijos, nealkoholinės riebių kepenų ligos

(NAFLD), nealkoholinio steatohepatito (NASH), trombo, Alzheimerio ligos, neurodegeneracinės ligos, demielinizuojančios ligos, išsėtinės sklerozės, adrenoleukodistrofijos, dermatito, psoriazės, aknės, odos senėjimo, trichozės, uždegimo, artrito, astmos, padidėjusio jautrumo žarnų sindromo, opinio kolito, Krono ligos ir pankreatito;

kraujagyslių liga yra parinkta iš periferinių kraujagyslių nepakankamumo, periferinių kraujagyslių ligos, protarpinio šlubavimo, periferinių kraujagyslių ligos (PVD), periferinių arterijų ligos (PAD), periferinių arterijų okliuzinės ligos (PAOD) ir periferinės obliteracinės arteriopatijos;

akių kraujagyslių liga yra parinkta iš su amžiumi susijusios geltonosios dėmės degeneracijos (AMD), Stargardto ligos, hipertenzinės retinopatijos, diabetinės retinopatijos, retinopatijos, makulos degeneracijos, tinklainės hemoragijos ir glaukomos;

akių raumenų liga yra parinkta iš žvairumo, progresuojančios išorinės oftalmoplegijos, ezotropijos, eksotropijos, refrakcijos ir akomodacijos sutrikimo, hipermetropijos, trumparegystės, astigmatizmo, anisometropijos, presbiopijos, suderinamumo sutrikimo ir vidinės oftalmoplegijos; ir

inkstų liga yra parinkta iš glomerulonefrito, glomerulosklerozės, nefrotinio sindromo, hipertenzinės nefrosklerozės, ūmaus nefrito, pasikartojančios hematurijos, nuolatinės hematurijos, lėtinio nefrito, greitai progresuojančio nefrito, ūminio inkstų nepakankamumo, lėtinio inkstų nepakankamumo, diabetinės nefropatijos ir Bartter'io sindromo;

tokia, kur liga, kurią galima palengvinti slopinant PARP, yra parinkta iš genetinės lipodistrofijos, nealkoholinės riebių kepenų ligos (NAFLD), nealkoholinio steatohepatito (NASH), inkstų išemijos / reperfuzujos pažeidimo (IRI), Diušeno ir Bekerio raumenų distrofijos, diabeto (I tipo arba II tipo), nutukimo ir sarkopenijos, Alperso ligos, CPEO-lėtinės progresuojančios išorinės oftalmoplegijos, Kearns-Sayra sindromo (KSS), Leberio paveldimos optinės neuropatijos (LHON), MELAS-mitochondrinės miopatijos, encefalomiopatijos, pieno rūgšties acidozės ir į insultą panašių epizodų, MERRF-miokloninės epilepsijos ir raudonųjų skaidulų ligos, NARP- neurogeninio raumenų silpnumo, ataksijos ir pigmentinio retinito, Pearsono sindromo, platinos pagrindu sukurtos chemoterapijos sukelto ototoksiškumo, Cockayne sindromo, pigmentinės kserodermos A, Wallerian degeneracijos ir ŽIV indukuotos lipodistrofijos.

15. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-9 punktų arba junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal bet kurį iš 10-13 punktų, skirti panaudoti ūmaus inkstų pažeidimo gydymui.

16. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-9 punktų arba junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal bet kurį iš 10-13 punktų, skirti panaudoti vėžio gydymui.

17. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-9 punktų arba junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal bet kurį iš 10-13 punktų, skirti panaudoti žaizdų ir (arba) nudegimų gydymui.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 413/04*** (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(11) **3649124**

(13) T

(96) 18773832.3

(96) 2018-08-06

(97) 2020-05-13

(97) 2021-03-03

(86) PCT/IB2018/055894

(86) 2018-08-06

(87) WO 2019/030641

(87) 2019-02-14

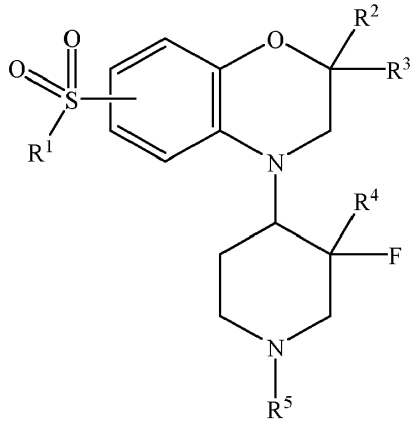
(30) 201741028024, 2017-08-07, IN

(72) NIROGI, Ramakrishna, IN
SHINDE, Anil Karbhari, IN
MOHAMMED, Abdul Rasheed, IN
BADANGE, Rajesh Kumar, IN
BOJJA, Kumar, IN
GOYAL, Vinod Kumar, IN
PANDEY, Santosh Kumar, IN
THENTU, Jagadeesh Babu, IN
JASTI, Venkateswarlu, IN

(73) Suven Life Sciences Limited, Hyderabad, Telangana 500034, IN
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Fluorpiperidino junginiai kaip grynieji 5-HT6 receptorių antagonistai
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.

(57) 1. Fluorpiperidino junginys, kurio formulė (I),



(I)

kur:
R^1 žymi fenilą arba piridilą; kur fenilas arba piridilas yra pasirinktinai pakeisti viena arba daugiau grupių, parinktų iš halogeno, (C_{1-6})-alkilo arba halogen(C_{1-6})-alkilo;
R^2 žymi vandenilį arba (C_{1-6})-alkilą;
R^3 žymi vandenilį arba (C_{1-6})-alkilą; arba R^2 ir R^3 gali susijungti kartu ir sudaryti (C_{3-6})cikloalkilą;
R^4 žymi vandenilį, (C_{1-6})-alkilą arba halogen(C_{1-6})-alkilą;
R^5 žymi vandenilį, (C_{1-6})-alkilą, halogen(C_{1-6})-alkilą arba $-(CH_2)_{0-3}$-(C_{3-6})-cikloalkilą;
arba jo stereoizomeras, arba izotopinė forma, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

2. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:
7-fenilsulfonil-4-(3-fluorpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino;
7-(3-fluorfenilsulfonil)-4-(3-fluorpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino;
4-(3-fluorpiperidin-4-il)-7-(piridin-2-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino;
4-(3-fluorpiperidin-4-il)-7-(piridin-4-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino;
7-fenilsulfonil-4-(3-fluor-3-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino;
6-fenilsulfonil-4-(3-fluorpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino; ir
7-fenilsulfonil-4-[3-fluor-1-(2-fluoretil)piperidin-4-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino;
arba jo stereoizomero arba izotopinės formos arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos.

3. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kur junginys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:
7-fenilsulfonil-4-(3-fluorpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino hidrochlorido;
7-(3-fluorfenilsulfonil)-4-(3-fluorpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino hidrochlorido;
raceminio-4-(3-fluorpiperidin-4-il)-7-(piridin-2-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino hidrochlorido;
raceminio-4-(3-fluorpiperidin-4-il)-7-(piridin-4-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino hidrochlorido;
7-fenilsulfonil-4-(3-fluor-3-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino hidrochlorido (pirmojo eliuojamo izomero);
7-fenilsulfonil-4-(3-fluor-3-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino hidrochlorido (antrojo eliuojamo izomero);
raceminio-6-fenilsulfonil-4-(3-fluorpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino hidrochlorido;
6-fenilsulfonil-4-(3-fluorpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino;
ir
7-fenilsulfonil-4-[3-fluor-1-(2-fluoretil)piperidin-4-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino.

4. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kur junginys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:
7-fenilsulfonil-4-(3-fluorpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino hidrochlorido, kurio spektroskopinio signalo charakteristika vandenilio branduolinio magnetinio rezonanso (^{1}H-BMR) spektre yra tokia: ^{1}H-BMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 1,81 - 1,84 (m, 1H), 2,24 - 2,32 (m, 1H), 3,10 - 3,16 (m, 1H), 3,36 - 3,41 (m, 2H), 3,46 - 3,53(m, 3H), 4,09 - 4,18 (m, 2H), 4,32 - 4,38 (m, 1H), 5,05 - 5,17(d, J = 47,8 Hz, 1H), 7,04 - 7,06

(d, J = 8,89 Hz, 1H), 7,17 - 7,18 (d, J = 2,05 Hz, 1H), 7,33 - 7,36 (m, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 3H), 7,88 - 7,89 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 8,73 (bs, 1H) 9,52 (bs, 1H);

7-fenilsulfonil-4-(3-fluorpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino hidrochlorido, kurio spektroskopinio signalo charakteristika ^{1}H-BMR spektre yra tokia: ^{1}H-BMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 1,87 - 1,90 (m, 1H), 1,97 - 2,09 (m, 1H), 3,04 - 3,10 (m, 2H), 3,37 - 3,39 (m, 3H), 3,63 - 3,66 (m, 1H) , 4,14 - 4,18 (m, 2H), 4,46 - 4,48 (m, 1H), 5,00 - 5,15 (m, 1H), 7,07 - 7,11 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 7,15 - 7,16 (d, J) = 1,69 Hz, 1 H), 7,34-7,36 (dd, J = 1,27, 8,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 3H), 7,87 - 7,89 (d, J = 7,38 Hz, 2H), 8,56 (bs, 1H), 9,38 (bs, 1H);

7-fenilsulfonil-4-(3-fluorpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino hidrochlorido, kurio spektroskopinio signalo charakteristika ^{1}H-BMR spektre yra tokia: ^{1}H-BMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 1,89 - 1,90 (m, 1H), 1,99 - 2,02 (m, 1H), 3,07 - 3,16 (m, 2H), 3,39 - 3,40 (m, 3H), 3,64 - 3,66 (m, 1H) , 4,13 - 4,19 (m, 2H), 4,46 - 4,48 (m, 1H), 5,13 - 5,15 (m, 1H), 7,09 - 7,11 (d, J = 8,91 Hz, 1H), 7,15 - 7,16 (d, J = 2,61 Hz, 1H), 7,34-7,36 (dd, J = 1,76, 8,75 Hz, 1H), 7,55-7,65 (m, 3H), 7,87-7,89 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 8,53 (bs, 1H), 9,34 (bs, 1H);

7-fenilsulfonil-4-(3-fluorpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino hidrochlorido, kurio spektroskopinio signalo charakteristika ^{1}H-BMR spektre yra tokia: ^{1}H-BMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 1,81 - 1,84 (m, 1H), 2,27 - 2,34 (m, 1H), 3,12 - 3,15 (m, 1H), 3,37 - 3,52 (m, 5H), 4,10 - 4,16 (m, 2H), 4,31 - 4,37 (m, 1H), 5,05 - 5,17 (d, J = 47,8 Hz, 1H), 7,05 - 7,07 (d, J = 8,86 Hz, 1H), 7,17 - 7,17 (d, J = 1,99 Hz, 1H), 7,33 - 7,35 (dd, J = 1,87, 8,66 Hz, 1H), 7,56 - 7,63 (m, 3H), 7,87 - 7,89 (d, J = 7,38 Hz, 2H), 8,68 (bs, 1H), 9,66 (bs, 1H);

7-(3-fluorfenilsulfonil)-4-(3-fluorpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino hidrochlorido, kurio spektroskopinio signalo charakteristika ^{1}H-BMR spektre yra tokia: ^{1}H-BMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 1,90 - 2,01 (m, 2H), 3,05 - 3,15 (m, 3H), 3,34 - 3,39 (m, 2H), 3,64 - 3,67 (m, 1H), 4,12 - 4,19 (m, 2H) 4,45 - 4,49 (m, 1H), 4,94 - 5,13 (m, 1H), 7,08 - 7,10 (d, J = 8,90 Hz, 1H), 7,20 - 7,21 (d, J = 2,09 Hz, 1H), 7,37 - 7,40 (dd, J = 2,04, 8,75 Hz, 1H), 7,49 - 7,51 (m, 1H), 7,61 - 7,65 (m, 1H), 7,71 - 7,75 (m, 2H), 9,09 (bs, 1H), 9,29 (bs, 1H);

7-(3-fluorfenilsulfonil)-4-(3-fluorpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino hidrochlorido, kurio spektroskopinio signalo charakteristika ^{1}H-BMR spektre yra tokia: ^{1}H-BMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 1,90 - 2,01 (m, 2H), 3,06 - 3,15 (m, 3H), 3,35 - 3,39 (m, 2H), 3,64 - 3,67 (m, 1H), 4,12 - 4,19 (m, 2H) 4,45 - 4,50 (m, 1H), 4,94 - 5,10 (m, 1H), 7,08 - 7,10 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,21 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 7,37 - 7,40 (dd, J = 2,02, 8,74 Hz, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 1H), 7,59 - 7,64 (m, 1H), 7,71 - 7,75 (m, 2H), 9,09 (bs, 1H), 9,29 (bs, 1H);

7-(3-fluorfenilsulfonil)-4-(3-fluorpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino hidrochlorido, kurio spektroskopinio signalo charakteristika ^{1}H-BMR spektre yra tokia: ^{1}H-BMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 1,81-1,84 (m, 1H), 2,17-2,31 (m, 1H), 3,12-3,15 (m, 1H), 3,31-3,36 (m, 2H), 3,46-3,57 (m, 3H) 4,11-4,17 (m, 2H), 4,29-4,40 (m, 1H), 5,50 - 5,17 (d, J = 47,68 Hz, 1H), 7,02 - 7,04 (d, J = 8,87 Hz, 1H), 7,22 - 7,22 (d, J = 1,69 Hz, 1H), 7,37 - 7,39 (dd, J = 1,52, 8,68 Hz, 1H), 7,47 - 7,51 (m, 1H), 7,60 - 7,65 (m, 1H), 7,72 - 7,76 (m, 2H), 8,45 - 8,68 (bs, 1H), 9,36 (bs, 1H);

7-(3-fluorfenilsulfonil)-4-(3-fluorpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino hidrochlorido, kurio spektroskopinio signalo charakteristika ^{1}H-BMR spektre yra tokia:^{1}H-BMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 1,81-1,84 (m, 1H), 2,25-2,31 (m, 1H), 3,11-3,13 (m, 1H), 3,32-3,36 (m, 2H), 3,46-3,57 (m, 3H) 4,13-4,14 (m, 2H), 4,28-4,40 (m, 1H), 5,05 - 5,17 (d, J = 47,71 Hz, 1H), 7,01 - 7,03 (d, J = 8,74 Hz, 1H). 7,22 - 7,22 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 7,37 - 7,39 (m, 1H), 7,47 - 7,51 (m, 1H), 7,59 - 7,65 (m, 1H), 7,72 - 7,76 (m, 2H), 8,66 (bs, 1H), 9,24 (bs, 1H);

raceminio-4-(3-fluorpiperidin-4-il)-7-(piridin-2-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino hidrochlorido;

raceminio-4-(3-fluorpiperidin-4-il)-7-(piridin-4-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino hidrochlorido;

7-fenilsulfonil-4-(3-fluor-3-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino hidrochlorido (pirmojo eliuojamo izomero);

7-fenilsulfonil-4-(3-fluor-3-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino hidrochlorido (antrojo eliuojamo izomero);

raceminio-6-fenilsulfonil-4-(3-fluorpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino hidrochlorido;

6-fenilsulfonil-4-(3-fluorpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino, kurio sulaikymo laikas (RT) yra 5,2 min. chiralinės kolonėlės chromatografijos atskyrimo metode: kolonėlės ID: 250 × 4,6 mm, 5 µm; judrioji fazė: 0,1% dietilaminas metanolyje; srauto greitis: 1 ml/min.; temperatūra: 25 °C;

6-fenilsulfonil-4-(3-fluorpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino, kurio sulaikymo laikas (RT) yra 5,9 min. chiralinės kolonėlės chromatografijos atskyrimo metode: kolonėlės ID: 250 × 4,6 mm, 5 µm; judrioji fazė: 0,1% dietilaminas metanolyje; srauto greitis: 1 ml/min.; temperatūra: 25 °C;

6-fenilsulfonil-4-(3-fluorpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino, kurio sulaikymo laikas (RT) yra 8,1 min. chiralinės kolonėlės chromatografijos atskyrimo metode: kolonėlės ID: 250 × 4,6 mm, 5 µm; judrioji fazė: 0,1% dietilaminas metanolyje; srauto greitis: 1 ml/min.; temperatūra: 25 °C;

6-fenilsulfonil-4-(3-fluorpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino, kurio sulaikymo laikas (RT) yra 15,1 min. chiralinės kolonėlės chromatografijos atskyrimo metode: kolonėlės ID: 250 × 4,6 mm, 5 µm; judrioji fazė: 0,1% dietilaminas metanolyje; srauto greitis: 1 ml/min.; temperatūra: 25 °C;

7-fenilsulfonil-4-[3-fluor-1-(2-fluoretil)piperidin-4-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino, kurio spektroskopinio signalo charakteristika ^{1}H-BMR spektre yra tokia: ^{1}H-BMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 1,26 - 1,32 (d, J =

22,3 Hz, 3H), 1,76 - 1,79 (m, 1H), 2,17 - 2,26 (m, 1H), 3,05 - 3,10 (m, 1H), 3,32 - 3,49 (m, 5H), 4,08 - 4,20 (m, 2H), 4,29 - 4,39 (m, 1H), 7,12 - 7,15 (, 2H), 7,31 - 7,33 (dd, J = 1,53, 8,67 Hz, 1H), 7,54 - 7,64 (m, 3H), 7,87 - 7,89 (d, J = 7,44 Hz, 2H), 8,66 (bs, 1H), 9,53 (bs, 1H); ir 7-fenilsulfonil-4-[3-fluor-1-(2-fluoretil)piperidin-4-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazino, kurio spektroskopinio signalo charakteristika ^{1}H-BMR spektre yra tokia: ^{1}H-BMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 1,62 - 1,68 (m, 1H), 2,40 - 2,44 (m, 2H), 2,78 - 2,86 (m, 2H), 3,16 - 3,18 (m, 1H), 3,30 - 3,33 (m, 1H) 3,45 - 3,48 (m, 2H), 3,59 - 3,63 (m, 1H), 3,64 - 3,69 (m, 1H), 4,14 - 4,17 (m, 2H), 4,53 - 4,57 (m, 1H), 4,65 - 4,69 (m, 1H), 4,82 - 4,94 (d, J = 49,35 Hz, 1H), 6,56 - 6,58 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 7,29 - 7,30 (m, 1H), 7,11 - 7,52 (m, 4H) 7,89-7,91 (d, J = 7,27 Hz, 2H); arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos.

5. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kurio formulė (I), arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską ir farmaciniu požiūriu priimtinas pagalbines medžiagas.

6. Farmacinė kompozicija pagal 5 punktą, skirta naudoti kognityvinio sutrikimo, susijusio su 5-hidroksitriptamino 6 receptoriumi, gydymui, kur minėtas kognityvinis sutrikimas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš demencijos, sergant Alzheimerio liga, demencijos, sąlygotos Parkinsono ligos, demencijos, sergant Hantingtono liga, demencijos, susijusios su Dauno sindromu, demencijos, susijusios su Tureto sindromu, demencijos, susijusios su pomenopauze, frontotemporalinės demencijos, Levi kūnelių demencijos, kraujagyslinės demencijos, demencijos, sergant ŽIV, demencijos, sergant Kroictfeldo-Jakobo liga, medžiagos sukeltos išliekančios demencijos, demencijos, sergant Piko liga, demencijos, sergant šizofrenija, demencijos, susijusios su bendra sveikatos būkle ir senatvinės demencijos.

7. Junginys, kurio formulė (I), arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska pagal bet kurį iš 1-4 punktų, skirti naudoti kognityvinių sutrikimų, parinktų iš grupės, susidedančios iš demencijos, sergant Alzheimerio liga, demencijos, sąlygotos Parkinsono ligos, demencijos, sergant Hantingtono liga, demencijos, susijusios su Dauno sindromu, demencijos, susijusios su Tureto sindromu, demencijos, susijusios su pomenopauze, frontotemporalinės demencijos, Levi kūnelių demencijos, kraujagyslinės demencijos, demencijos, sergant ŽIV, demencijos, sergant Kroictfeldo-Jakobo liga, medžiagos sukeltos išliekančios demencijos, demencijos, sergant Piko liga, demencijos, sergant šizofrenija, demencijos, susijusios su bendra sveikatos būkle ir senatvinės demencijos, gydymui.

8. Junginio, kurio formulė (I), arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos pagal bet kurį iš 1-4 punktų, panaudojimas gamyboje vaisto, skirto kognityvinių sutrikimų, parinktų iš grupės, susidedančios iš demencijos, sergant Alzheimerio liga, demencijos, sergant Parkinsono liga, demencijos, sergant Hantingtono liga, demencijos, susijusios su Dauno sindromu, demencijos, susijusios su Tureto sindromu, demencijos, susijusios su pomenopauze, frontotemporalinės demencijos, Levi kūnelių demencijos, kraujagyslinės demencijos, demencijos, sergant ŽIV, demencijos, sergant Kroictfeldo-Jakobo liga, medžiagos sukeltos išliekančios demencijos, demencijos, sergant Piko liga, demencijos, sergant šizofrenija, demencijos, susijusios su bendra sveikatos būkle ir senatvinės demencijos, gydymui.

9. Junginys, kurio formulė (I), arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska pagal bet kurį iš 1-4 punktų, skirti naudoti 5-hidroksitriptamino 6 receptoriaus antagonizmui.

10. Derinys, apimantis junginį, kurio formulė (I), arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską pagal bet kurį iš 1-4 punktų ir acetilcholinesterazės inhibitorių, skirtas naudoti kognityvinių sutrikimų gydymui.

11. Derinys, apimantis junginį, kurio formulė (I), arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską pagal bet kurį iš 1-4 punktų, acetilcholinesterazės inhibitorių ir NMDA receptoriaus antagonistą, skirtas naudoti kognityvinių sutrikimų gydymui.

12. Derinys, skirtas naudoti pagal 10 ir 11 punktus, kur acetilcholinesterazės inhibitorius yra parinktas iš galantamino, rivastigmino, donepezilio ir takrino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jų druskos.

13. Derinys, skirtas naudoti pagal 11 punktą, kur NMDA receptoriaus antagonistas yra parinktas iš memantino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos.

14. Derinys, skirtas naudoti pagal 10 ir 11 punktus, kur kognityvinis sutrikimas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš demencijos, sergant Alzheimerio liga, demencijos, sergant Parkinsono liga, demencijos, sergant Hantingtono liga, demencijos, susijusios su Dauno sindromu, demencijos, susijusios su Tureto sindromu, demencijos, susijusios su pomenopauze, frontotemporalinės demencijos, Levi kūnelių demencijos, kraujagyslinės demencijos, demencijos, sergant ŽIV, demencijos, sergant Kroictfeldo-Jakobo

liga, medžiagos sukeltos išliekančios demencijos, demencijos, sergant Piko liga, demencijos, sergant šizofrenija, demencijos, susijusios su bendra sveikatos būkle ir senatvinės demencijos.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 413/14*** (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)

(11) **3143018**

(13) T

(96) 15725195.0

(96) 2015-05-14

(97) 2017-03-22

(97) 2021-03-10

(86) PCT/US2015/030817

(86) 2015-05-14

(87) WO 2015/175796

(87) 2015-11-19

(30) 14168303, 2014-05-14, EP

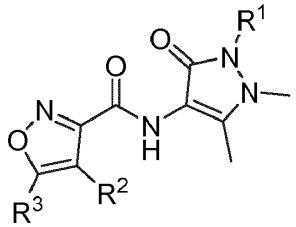
(72) D`SOUZA, Anne-Marie, GB
AHMED, Mahbub, GB
PULZ, Robert Alexander, CH
ROONEY, Lisa Ann, GB
SMITH, Nichola, GB
TROXLER, Thomas Josef, CH
BALA, Kamlesh Jagdis, GB
BREARLEY, Andrew, GB
DALE, James, GB
PORTER, David, GB
SANDHAM, David Andrew, GB
SHAW, Duncan, US
TAYLOR, Jessica Louise, GB
TAYLOR, Roger John, GB
WRIGGLESWORTH, Joe, GB

(73) Novartis AG, 4056 Basel, CH

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

(54) Karboksamido dariniai
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, kurio formulė (I):



(I)

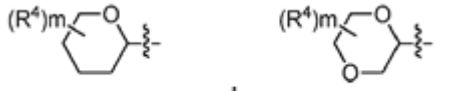
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur
R^1 yra (C_3-C_6)alkilas arba (C_3-C_6)cikloalkilas;
R^2 yra metilas;
R^3 yra pasirinktas iš (C_6-C_{10})šakoto alkilo, (C_6-C_{10})šakoto alkenilo, (C_5-C_8) cikloalkenilo, (C_5-C_8)cikloalkilo arba Het; kur (C_5-C_8)cikloalkenilas arba (C_5-C_8) cikloalkilas neturi pakaitų arba yra pakeistas vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais R^4; ir kur Het yra pakeistas vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais R^4;

kiekvienas R^4 yra nepriklausomai parinktas iš halogeno, (C_1-C_4)alkilo, halogen(C_1-C_4)alkilo, (C_1-C_4)alkoksi arba halogen(C_1-C_4)alkoksi; arba
dviejų R^4 grupių, kurios, kuomet yra prijungtos prie to paties anglies atomo, gali būti panaudotos kartu su anglies atomu, prie kurio jos yra prijungtos, ciklopentilo, tetrahidrofurano arba dioksolano žiedui sudaryti;
kur Het yra 5-naris arba 6-naris visiškai prisotintas arba iš dalies prisotintas heterociklinis žiedas, apimantis a) 1 deguonies atomą 2 arba 3-oje padėtyje arba b) 2 deguonies atomus 2 ir 5 arba 2 ir 6-oje padėtyse, kur numeracija yra susijusi su prisitvirtinimo vieta; ir
(C_5-C_8)cikloalkilas gali būti monociklinis žiedas arba sujungto žiedo sistema, turinti 5, 6, 7 arba 8 anglies atomus.

2. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur R^1 yra izopropilas, ciklobutilas arba cikloheksilas.

3. Junginys pagal 1 arba 2 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur R^3 yra parinktas iš 2,2-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpent-2-enilo, ciklopentilo, cikloheksilo, cikloheksenilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, dioksanilo, tetrahidrofuranilo, dioksolanilo ir biciklo[2.2.2]oktanilo; kur ciklopentilo, cikloheksilo, cikloheksenilo arba biciklo[2.2.2]oktanilo žiedas yra nepakeistas arba yra pakeistas vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais R^4; ir kur tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, dioksanilo, tetrahidrofuranilo arba dioksolanilo žiedas yra pakeistas vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais R^4; ir
kiekvienas R^4 yra nepriklausomai parinktas iš halogeno, (C_1-C_4)alkilo, halogen(C_1-C_4)alkilo, (C_1-C_4)alkoksi arba halogen(C_1-C_4)alkoksi; arba
dviejų R^4 grupių, kurios, kuomet yra prijungtos prie to paties anglies atomo, gali būti panaudotos kartu su anglies atomu, prie kurio jos yra prijungtos, tetrahidrofurano arba dioksolano žiedui sudaryti.

4. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur R^3 yra



arba ;

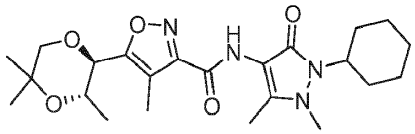
ir m yra 1, 2, 3 arba 4.

5. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur kiekvienas R^4 yra nepriklausomai parinktas iš metilo, izopropilo, tret-butilo ir metoksi.

6. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:
[N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-5-(4-izopropilcikloheks-1-en-1-il)-4-metilizoksazol-3-karboksamido];
N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-5-(6-etil-4-metilcikloheks-1-en-1-il)-4-metilizoksazol-3-karboksamido;
N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-5-(6,6-dimetilcikloheks-1-en-1-il)-4-metilizoksazol-3-karboksamido;
[N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-5-(4-etilcikloheks-1-en-1-il)-4-metilizoksazol-3-karboksamido];
[5-(4-(tret-butil)cikloheks-1-en-1-il)-N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-4-metilizoksazol-3-karboksamido];
[N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-4-metil-5-(4-metilcikloheks-1-en-1-il)izoksazol-3-karboksamido];
5-(ciklohept-1-en-1-il)-N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-4-metilizoksazol-3-karboksamido;
[N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-4-metil-5-(4-(trifluormetil)cikloheks-1-en-1-il)izoksazol-3-karboksamido];
N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-4-metil-5-(spiro [4.5]dec-7-en-8-il)izoksazol-3-karboksamido;
[N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-4-metil-5-(1-oksaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)izoksazol-3-karboksamido];
N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-5-(4,4-dimetilcikloheks-1-en-1-il)-4-metilizoksazol-3-karboksamido;
N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-5-(4,4-dimetilciklopent-1-en-1-il)-4-metilizoksazol-3-karboksamido;

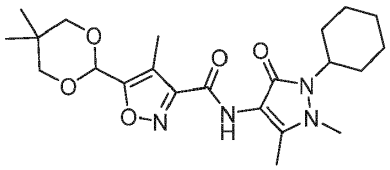
[N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-4-metil-5-(2-oksaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)izoksazol-3-karboksamido];
[N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-5-(4-izopropoksicikloheks-1-en-1-il)-4-metilizoksazol-3-karboksamido];
N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-5-(4,4-dimetilcikloheksil)-4-metilizoksazol-3-karboksamido;
[N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-5-(3,3-dimetilciklopentil)-4-metilizoksazol-3-karboksamido];
N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-5-(3,3-dimetilbutil)-4-metilizoksazol-3-karboksamido;
(Z)-N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-5-(3,3-dimetilbut-1-en-1-il)-4-metilizoksazol-3-karboksamido;
(E)-N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-5-(3,3-dimetilbut-1-en-1-il)-4-metilizoksazol-3-karboksamido;
5-cikloheksil-N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-4-metilizoksazol-3-karboksamido;
N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-4-metil-5-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-8-il)izoksazol-3-karboksamido;
5-(6-(tret-butil)-4-metoksitetrahidro-2H-piran-2-il)-N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-4-metilizoksazol-3-karboksamido;
5-(6-(tret-butil)-4-metoksitetrahidro-2H-piran-2-il)-N-(2-ciklobutil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-4-metilizoksazol-3-karboksamido;
5-(6-(tret-butil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-N-(2-ciklobutil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-4-metilizoksazol-3-karboksamido;
5-(6-(tret-butil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-4-metilizoksazol-3-karboksamido;
5-(6-(tret-butil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-N-(2-izopropil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-4-metilizoksazol-3-karboksamido;
N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-5-(6-izopropil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)-4-metilizoksazol-3-karboksamido;
N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-4-metil-5-(6-metil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)izoksazol-3-karboksamido;
N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-4-metil-5-((2R, 3S)-3,5,5-trimetil-1,4-dioksan-2-il)izoksazol-3-karboksamido;
[5-(4-brom-5-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)-N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-4-metilizoksazol-3-karboksamido];
N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-4-metil-5-(5-metil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)izoksazol-3-karboksamido;
N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-4-metil-5-(5-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)izoksazol-3-karboksamido;
5-(4-(2-brompropan-2-il)tetrahidrofuran-2-il)-N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-4-metilizoksazol-3-karboksamido;
N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-5-(4-izopropiltetrahidrofuran-2-il)-4-metilizoksazol-3-karboksamido;
5-(4-(tret-butil)-1,3-dioksolan-2-il)-N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-4-metilizoksazol-3-karboksamido;
N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-5-(5,5-dimetil-1,3-dioksan-2-il)-4-metilizoksazol-3-karboksamido;
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

7. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-4-metil-5-((2R, 3S)-3,5,5-trimetil-1,4-dioksan-2-il)izoksazol-3-karboksamidas, kurio formulė:



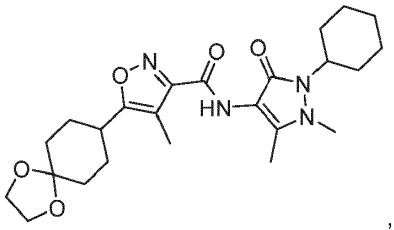
,
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

8. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-5-(5,5-dimetil-1,3-dioksan-2-il)-4-metilizoksazol-3-karboksamidas, kurio formulė:



arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

9. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra N-(2-cikloheksil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-4-metil-5-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-8-il)izoksazol-3-karboksamidas, kurio formulė:



arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

10. Farmacinė kompozicija, apimanti terapiškai veiksmingą junginio pagal bet kurį iš punktų nuo 1 iki 5 arba nuo 7 iki 9 kiekį arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską ir vieną arba daugiau farmaciniu požiūriu priimtinų nešiklių.

11. Derinys, apimantis terapiškai veiksmingą junginio pagal bet kurį iš punktų nuo 1 iki 5 arba nuo 7 iki 9 kiekį arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską ir vieną arba daugiau terapiškai aktyvių agentų.

12. Junginys pagal bet kurį iš punktų nuo 1 iki 5 arba nuo 7 iki 9 arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti naudoti kaip vaistą.

13. Junginys pagal bet kurį iš punktų nuo 1 iki 5 arba nuo 7 iki 9 arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti naudoti sutrikimo ar ligos, parinktos iš plaučių hipertenzijos, įskaitant plaučių arterinę hipertenziją (PAH), fibrozės, reumatoidinio artrito, gydymui ir lūžių sugijimui.

14. Junginys pagal bet kurį iš punktų nuo 1 iki 5 arba nuo 7 iki 9 arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti naudoti sutrikimo ar ligos, parinktos iš glaukomos, paveldimos hemoraginės telangiektazijos (HHT), proteinurijos gydymui, žaizdų gijimui, LOPL ir astmos gydymui.

15. Junginys pagal bet kurį iš punktų nuo 1 iki 5 arba nuo 7 iki 9 arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti naudoti pagal 13 punktą, kur fibrozė yra idiopatinė plaučių fibrozė.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

(11) **3632912**

(13) T

(96) 18759146.6

(96) 2018-05-31

(97) 2020-04-08

(97) 2021-03-17

(86) PCT/ES2018/070396

(86) 2018-05-31

(87) WO 2018/220252

(87) 2018-12-06

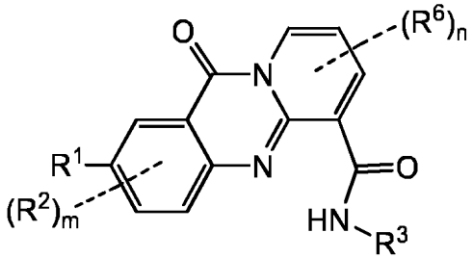
(30) 201730759, 2017-06-01, ES

(72) KURZ, Guido, ES
CAMACHO GOMEZ, Juan, ES

(73) Oncostellae, S.L., 15705 Santiago de Compostela, ES
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

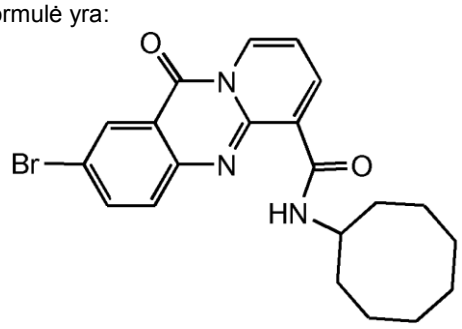
(54) Piridochinazolino dariniai, naudingi kaip proteinkinazės inhibitoriai
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, kurio formulė yra (I):



(I)

kurioje:
- R^1 reiškia grupę, parinktą iš:
a) C_3-C_6 cikloalkilo, pasirinktinai pakeisto grupe, parinkta iš halogeno atomo, linijinio arba šakoto C_1-C_6 alkilo ir linijinio arba šakoto C_1-C_4 alkoksi,
b) fenilo, pasirinktinai pakeisto grupe, parinkta iš halogeno atomo ir linijinio arba šakoto C_1-C_6 alkilo,
c) C_4-C_6 heterociklinio žiedo, turinčio 1 arba 2 heteroatomus, parinktus iš N, O ir S, ir kuris yra pasirinktinai pakeistas grupe, parinkta iš halogeno atomo, linijinio arba šakoto C_1-C_6 alkilo ir linijinio arba šakoto C_1-C_4 alkoksi,
d) fluoro arba bromo atomo,
e) ciano grupės,
f) linijinio arba šakoto C_1-C_3 alkoksi pasirinktinai pakeisto 1, 2 arba 3 halogeno atomais,
g) linijinio arba šakoto C_1-C_6 alkilo, pasirinktinai pakeisto 1, 2 arba 3 halogeno atomais,
h) -OH,
- R^2 ir R^6 nepriklausomai reiškia grupę, parinktą iš:
a) halogeno atomo,
b) linijinio arba šakoto C_1-C_6 alkilo,
c) linijinio arba šakoto C_1-C_6 halogenalkilo,
d) C_3-C_6 cikloalkilo, pasirinktinai pakeisto grupe, parinkta iš halogeno atomo, linijinio arba šakoto C_1-C_3 alkilo ir linijinio arba šakoto C_1-C_2 alkoksi,
- m ir n yra sveiki skaičiai, nepriklausomai parinkti iš 0 ir 1,
- R^3 reiškia 5-10-narių sotų ciklą, pasirinktinai turintį 1 arba 2 heteroatomus, parinktus iš N ir O, kuris yra yra pasirinktinai pakeistas 1, 2 arba 3 grupėmis, parinktomis iš halogeno atomų, linijinio arba šakoto C_1-C_6 alkilo, linijinio arba šakoto C_1-C_6 alkoksi, -OH ir -NR^4R^5,
- R^4 ir R^5 nepriklausomai reiškia grupę, parinktą iš vandenilio atomo, C_3-C_4 cikloalkilo grupės ir linijinio arba šakoto C_1-C_3 alkilo,
su sąlyga, kad junginys, kurio formulė yra:



- yra išimtis,
ir jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos.

2. Junginys pagal 1 punktą, kur R^1 reiškia grupę, parinktą iš:
- C_3-C_6 cikloalkilo, pasirinktinai pakeisto grupe, parinkta iš halogeno atomo, linijinio arba šakoto C_1-C_6 alkilo ir linijinio arba šakoto C_1-C_4 alkoksi,

- C_5-C_6 heterociklinio žiedo, turinčio 1 arba 2 heteroatomus, parinktus iš N ir O, ir kuris yra pasirinktinai pakeistas grupe, parinkta iš halogeno atomo, linijinio arba šakoto C_1-C_6 alkilo ir linijinio arba šakoto C_1-C_4 alkoksi,
- linijinio arba šakoto C_1-C_3 alkoksi.

3. Junginys pagal 2 punktą, kur R^1 reiškia grupę, parinktą iš:
- C_3-C_4 cikloalkilo, pasirinktinai pakeisto grupe, parinkta iš linijinio arba šakoto C_1-C_6 alkilo ir linijinio arba šakoto C_1-C_4 alkoksi,
- šešių narių heterociklinio žiedo, turinčio 1 arba 2 heteroatomus, parinktus iš N ir O, ir kuris yra pasirinktinai pakeistas grupe, parinkta iš linijinio arba šakoto C_1-C_6 alkilo ir linijinio arba šakoto C_1-C_4 alkoksi,
- metoksi grupės.

4. Junginys pagal 3 punktą, kur R^1 reiškia ciklopropilo grupę, pasirinktinai pakeistą grupe, parinkta iš linijinio arba šakoto C_1-C_6 alkilo ir linijinio arba šakoto C_1-C_4 alkoksi.

5. Junginys pagal bet kurį iš 1-4 punktą, kur m ir n reikšmė yra 0.

6. Junginys pagal bet kurį iš 1-5 punktą, kur R^3 reiškia 5-10-narių sotų ciklą, pasirinktinai turintį vieną deguonies atomą, ir kuris yra pasirinktinai pakeistas viena grupe, parinkta iš linijinio arba šakoto C_1-C_6 alkilo ir -OH.

7. Junginys pagal 6 punktą, kur R^3 reiškia grupę, parinktą iš ciklopentilo ir cikloheksilo grupės, pasirinktinai pakeistos grupe, parinkta iš linijinio arba šakoto C_1-C_6 alkilo ir -OH.

8. Junginys pagal 1 punktą, kur R^1 reiškia grupę, parinktą iš metoksi grupės, ciklopropilo grupės, pasirinktinai pakeistos grupe, parinkta iš linijinio arba šakoto C_1-C_6 alkilo ir linijinio arba šakoto C_1-C_4 alkoksi, ir šešių narių heterociklinio žiedo, turinčio 1 arba 2 heteroatomus, parinktus iš N ir O, ir kuris yra pasirinktinai pakeistas grupe, parinkta iš linijinio arba šakoto C_1-C_6 alkilo, m ir n reikšmė yra 0, ir R^3 reiškia grupę, parinktą iš ciklopentilo ir cikloheksilo grupės pasirinktinai pakeistos viena grupe, parinkta iš linijinio arba šakoto C_1-C_6 alkilo ir -OH.

9. Junginys pagal 1 punktą, kur R^1 reiškia grupę, parinktą iš šešių narių heterociklinio žiedo, turinčio 1 arba 2 heteroatomus, parinktus iš N ir O, ir kuris yra pasirinktinai pakeistas grupe, parinkta iš linijinio arba šakoto C_1-C_6 alkilo, m ir n reikšmė yra 0, ir R^3 reiškia grupę, parinktą iš ciklopentilo ir cikloheksilo grupės, pasirinktinai pakeistos viena grupe, parinkta iš linijinio arba šakoto C_1-C_6 alkilo ir -OH.

10. Junginys pagal 1 punktą, kur R^1 reiškia ciklopropilo grupę, pasirinktinai pakeistą grupe, parinkta iš linijinio arba šakoto C_1-C_3 alkilo ir linijinio arba šakoto C_1-C_2 alkoksi, m ir n reikšmė yra nulis ir R^3 reiškia cikloheksilo grupę, pasirinktinai pakeistą grupe, parinkta iš linijinio arba šakoto C_1-C_3 alkilo ir -OH.

11. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra vienas iš:
N-cikloheksil-2-ciklopropil-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
N-ciklopentil-2-ciklopropil-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
2-ciklopropil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
2-ciklopropil-11-okso-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
2-ciklopropil-N-(3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
2-ciklopropil-N-((1R,4R)-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
2-ciklopropil-N-((1R,4R)-4-hidroksicikloheksil)-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
2-ciklopropil-N-(2-hidroksicikloheksil)-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
2-ciklopropil-N-((1R,2R)-2-hidroksicikloheksil)-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
2-ciklopropil-N-((1S,2R)-2-hidroksicikloheksil)-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
2-ciklopropil-N-((1R,2S)-2-hidroksicikloheksil)-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
2-ciklopropil-N-((1S,2S)-2-hidroksicikloheksil)-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
N-((1R,4R)-4-aminocikloheksil)-2-ciklopropil-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
2-ciklopropil-11-okso-N-(tetrahidrofuran-3-il)-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
2-ciklopropil-N-(4,4-difluorcikloheksil)-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
N-cikloheksil-2-ciklopropil-8-metil-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
N-(4,4-difluorcikloheksil)-2-fluoro-8-metil-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
N-ciklopentil-2-hidroksi-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
N-cikloheksil-2-hidroksi-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,

N-cikloheksil-2-metoksi-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
N-cikloheksil-11-okso-2-(trifluormetoksi)-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
N-cikloheksil-2-metil-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
N-cikloheksil-11-okso-2-(trifluormetil)-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
N-cikloheksil-2-fluoro-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
2-brom-N-ciklopentil-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
2-brom-N-cikloheksil-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
2-brom-N-((1S,2R)-2-hidroksicikloheksil)-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
N-cikloheksil-11-okso-2-fenil-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
N-cikloheksil-2-(4-fluorfenil)-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
N-cikloheksil-11-okso-2-(tiofen-2-il)-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
2-ciano-N-cikloheksil-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
N-ciklopentil-11-okso-2-(piridin-4-il)-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
N-cikloheksil-11-okso-2-(piridin-4-il)-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
N-((1S,2R)-2-hidroksicikloheksil)-11-okso-2-(piridin-4-il)-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
N-ciklopentil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
N-cikloheksil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
N-((1S,2R)-2-hidroksicikloheksil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido,
N-cikloheksil-2-morfolino-11-okso-11H-pirido[2,1-b]chinazolin-6-karboksamido.

12. Junginys, kurio formulė yra (I) pagal bet kurį iš 1-11 punktą, skirtas naudoti gydymui ligos arba patologinės būklės, kurią gali palengvinti bent vieno fermento kinazės, parinktos iš grupės, susidedančios iš ARK5, JAK3 ir TYK2, inhibavimas, kur liga yra parinkta iš autoimuninių ligų, parinktų iš psoriazės, atopinio dermatito, reumatoidinio artrito, išsėtinės sklerozės, židininio nuplikimo, vilkligės, uždegiminių žarnų ligų, parinktų iš opinio kolito ir Krono ligos, vėžio, parinkto iš kraujo vėžio, skrandžio vėžio, storosios žarnos vėžio, gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio, kepenų vėžio, plaučių vėžio, kasos vėžio, krūties vėžio ir kitų solidinių navikų, ir kitų ligų, parinktų iš astmos, lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (COPD), transplantato atmetimo, hematologinės ligos, uveito, sausų akių ir alerginio konjuktyvito.

13. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį iš 1-11 punktą ir farmaciniu požiūriu priimtiną skiediklį arba nešiklį.

14. Farmacinė kompozicija pagal 13 punktą, papildomai apimanti terapiniu požiūriu efektyvų kiekį terapinio agento, parinkto iš agentų, tinkamų gydymui autoimuninių ligų, parinktų iš psoriazės, atopinio dermatito, reumatoidinio artrito, išsėtinės sklerozės, židininio nuplikimo, vilkligės, uždegiminių žarnų ligų, parinktų iš opinio kolito ir Krono ligos, vėžio, parinkto iš kraujo vėžio, skrandžio vėžio, storosios žarnos vėžio, gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio, kepenų vėžio, plaučių vėžio, kasos vėžio, krūties vėžio ir kitų solidinių navikų, ir kitų ligų, parinktų iš astmos, lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (COPD), transplantato atmetimo, hematologinės ligos, uveito, sausų akių ir alerginio konjuktyvito.

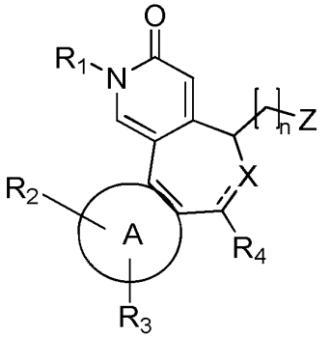
15. Kombinuotas produktas, apimantis junginį pagal bet kurį iš 1-11 punktą ir bent vieną terapinį agentą, parinktą iš agentų, tinkamų gydymui autoimuninių ligų, parinktų iš psoriazės, atopinio dermatito, reumatoidinio artrito, išsėtinės sklerozės, židininio nuplikimo, vilkligės, uždegiminių žarnų ligų, parinktų iš opinio kolito ir Krono ligos, vėžio, parinkto iš kraujo vėžio, skrandžio vėžio, storosios žarnos vėžio, gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio, kepenų vėžio, plaučių vėžio, kasos vėžio, krūties vėžio ir kitų solidinių navikų, ir kitų ligų, parinktų iš astmos, lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (COPD), transplantato atmetimo, hematologinės ligos, uveito, sausų akių ir alerginio konjuktyvito.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 471/14*** (2006,01)
C07D 491/14 (2006,01)
C07D 495/14 (2006,01)
C07D 513/14 (2006,01)
A61K 31/55 (2006,01)
A61P 35/00 (2006,01)
(11) **3347356**
(13) T
(96) 16798006.9
(96) 2016-09-08

(97) 2018-07-18
(97) 2021-03-24
(86) PCT/IN2016/050300
(86) 2016-09-08
(87) WO 2017/042834
(87) 2017-03-16
(30) 4781CH2015, 2015-09-09, IN
(72) VADIVELU, Saravanan, IN
RAJAGOPAL, Sridharan, IN
RAMAIAH, Manjunatha M, IN
GONDRALA, Pavan Kumar, IN
CHINNAPATTU, Murugan, IN
SIVANANDHAN, Dhanalakshmi, IN
PARIKH, Payal Kiran, IN
MULAKALA, Chandrika, IN
(73) Jubilant Biosys Limited, Bangalore 560022 KRN, IN
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Tricikliniai sulieti piridin-2-ono dariniai ir jų naudojimas kaip BRD4 inhibitorių
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, kurio formulė (I)



Formulė (I)

kur;

---- nėra arba yra vienguba jungtis;

X yra parinktas iš -O-, -N- arba -S-;

n yra 0-6;

R_1 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, halogeno, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} halogenalkilo, C_{3-8} cikloalkilo, C_{5-6} arilo, C_{1-6} heteroarilo ir C_{1-6} alkoksialkilo, kur heteroatomai yra parinkti iš N, O, S;

kur C_{1-6} alkilas, C_{3-8} cikloalkilas, C_{5-6} arilas, C_{1-6} heteroarilas yra pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau grupių, parinktų iš vandenilio, C_{1-6} alkilo, halogeno, OH;

R_2 ir R_3 yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, halogeno, hidroksilo, nitro, ciano, azido, nitrozo, okso (=O), tiokso (=S), -SO_2-, amino, hidrazino, formilo, C_{1-6} alkilo, halogenalkilo, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} halogenalkoksi, arilalkoksi, C_{3-8} cikloalkilo, C_{3-8} cikloalkiloksi, C_{5-6} arilo, C_{2-6} heterociklilo, C_{1-6} heteroarilo, alkilamino, -$COOR_a$, -$C(O)R_b$, -$C(S)R_a$, -$C(O)NR_aR_b$, -$C(S)NR_aR_b$, -$NR_aC(O)NR_bR_c$, $NR_aC(S)NR_bR_c$, -$N(R_a)SOR_b$, -$N(R_a)SO_2R_b$, -$NR_aC(O)OR_b$, -NR_aR_b, -$NR_aC(O)R_b$, $NR_aC(S)R_b$, -$SONR_aR_b$, -$SO_2NR_aR_b$, -OR_a, -$OR_aC(O)OR_b$, -$OC(O)NR_aR_b$, $OC(O)R_a$, -$OC(O)NR_aR_b$, -$R_aNR_bR_c$, -R_aOR_b, -SR_a, -SOR_a arba -SO_2R_a, kur R_a, R_b ir R_c yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_{1-6} alkilo, C_{3-8} cikloalkilo, C_{5-6} arilo, C_{5-6} arilalkilo, C_{2-6} heterociklilo, C_{1-6} heteroarilo arba C_{2-6} heteroarilalkilo;

R_4 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} halogenalkilo, C_{3-8} cikloalkilo, C_{5-6} arilo, C_{1-6} heteroarilo ir C_{1-6} alkoksialkilo, kur heteroatomai yra parinkti iš N, O, S;

kur C_{1-6} alkilas, C_{3-8} cikloalkilas, C_{5-6} arilas, C_{2-6} heteroarilas yra pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau grupių, parinktų iš vandenilio, C_{1-6} alkilo, C_{3-8} cikloalkilo, halogeno, OH ir ciano;

žiedas A yra parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-6} heteroarilo, C_{3-8} cikloalkilo, C_{4-6} heterocikloalkilo ir C_{4-10} heteroarilo, kur heteroatomai yra parinkti iš N, O, S; Z yra parinktas iš -CH_2OR_5, -$COOR_5$, -$CONR_5R_6$, -NR_5R_6, -NR_5CO-OR_6, -NR_5CO-NR_6R_7, -NR_5COR_6, -$NR_5SO_2R_6$ arba -O-CO-NR_5R_6;

R_5, R_6 ir R_7 yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio arba pakeisto arba nepakeisto C_{5-6} arilo, C_{1-6} heteroarilo, C_{3-8} cikloalkilo ir C_{1-6} alkilo;

kur, kai R_5, R_6 ir R_7 yra pakeisti, vienas arba daugiau pakaitų yra parinkti iš vandenilio, halogeno, hidroksilo, nitro, ciano, azido, nitrozo, okso (=O), tiokso (=S), -SO_2-, amino, hidrazino, formilo, C_{1-6} alkilo, halogenalkilo,

C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} halogenalkoksi; C_{5-6} arilalkoksi, C_{3-8} cikloalkilo, C_{3-8} cikloalkiloksi, C_{5-6} arilo, C_{2-6} heterociklilo, C_{1-6} heteroarilo, alkilamino, $-COOR_a$, $-C(O)R_b$, $-C(S)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(S)NR_aR_b$, $-NR_aC(O)NR_bR_c$, $NR_aC(S)NR_bR_c$, $-N(R_a)SOR_b$, $-N(R_a)SO_2R_b$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b$, $NR_aC(S)R_b$, $-SONR_aR_b$, $-SO_2NR_aR_b$, $-OR_a$, $-OR_aC(O)OR_b-$, $-OC(O)NR_aR_b$, $OC(O)R_a$, $-OC(O)NR_aR_b-$, $-R_aNR_bR_c$, $-R_aOR_b-$, $-SR_a$, $-SO-R_a$ arba $-SO_2R_a$, kur R_a, R_b ir R_c yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_{1-6} alkilo, C_{3-8} cikloalkilo, C_{5-6} arilo, C_{5-6} arilalkilo, C_{2-6} heterociklilo, C_{1-6} heteroarilo arba C_{1-6} heteroarilalkilo.

2. Junginys pagal 1 punktą, kur;
X yra parinktas iš -O- arba -N-;
R_4 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-6} alkilo, halogenalkilo, C_{3-8} cikloalkilo, C_{5-6} arilo, C_{1-6} heteroarilo ir alkoksialkilo, kur heteroatomai yra parinkti iš N, O, S;
kur C_{1-6} alkilas, C_{3-8} cikloalkilas, C_{5-6} arilas, C_{1-6} heteroarilas yra pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau iš grupių, parinktų iš vandenilio, C_{1-6} alkilo, halogeno, OH ir ciano; ir
žiedas A yra parinktas iš tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, oksazolilo, imidazolilo, triazolilo, izoksazolilo, izotiazolilo, tiadiazolilo arba furilo.

3. Junginys pagal 1 punktą, kur;
---- yra vienguba jungtis;
X yra -N-;
R_1 yra C_{1-6} alkilas, kur C_{1-6} alkilas yra pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau iš grupių, parinktų iš vandenilio, C_{1-6} alkilo, halogeno, OH;
R_2 ir R_3 yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, halogeno, hidroksilo, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} halogenalkilo, C_{1-6} alkoksi arba C_{1-6} halogenalkoksi;
R_4 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-6} alkilo, halogenalkilo, C_{3-8} cikloalkilo, C_{5-6} arilo, C_{1-6} heteroarilo ir alkoksialkilo, kur heteroatomai yra parinkti iš N, O, S;
kur C_{1-6} alkilas, C_{3-8} cikloalkilas, C_{5-6} arilas, C_{1-6} heteroarilas yra pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau grupių, parinktų iš vandenilio, C_{1-6} alkilo, halogeno, OH ir ciano; ir
žiedas A yra parinktas iš tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, oksazolilo, imidazolilo, triazolilo, izoksazolilo, izotiazolilo, tiadiazolilo arba furilo.

4. Junginys pagal 1 punktą, kur;
---- nėra;
X yra -O-;
R_1 yra C_{1-6} alkilas, kur C_{1-6} alkilas yra pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau grupių, parinktų iš vandenilio, C_{1-6} alkilo, halogeno, OH;
R_2 ir R_3 yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, halogeno, hidroksilo, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} halogenalkilo, C_{1-6} alkoksi arba C_{1-6} halogenalkoksi;
R_4 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-6} alkilo, halogenalkilo, C_{3-8} cikloalkilo, C_{5-6} arilo, C_{1-6} heteroarilo ir alkoksialkilo, kur heteroatomai yra parinkti iš N, O, S;
kur C_{1-6} alkilas, C_{3-8} cikloalkilas, C_{5-6} arilas, C_{1-6} heteroarilas yra pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau grupių, parinktų iš vandenilio, C_{1-6} alkilo, halogeno, OH ir ciano; ir
žiedas A yra parinktas iš tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, oksazolilo, triazolilo, imidazolilo, izoksazolilo, izotiazolilo, tiadiazolilo arba furilo.

5. Junginys pagal 1 punktą, kur;
---- yra vienguba jungtis;
X yra -N-;
n yra 1-2;
R_1 yra C_{1-4} alkilas;
R_2 ir R_3 yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_{1-4} alkilo arba C_{1-4} alkoksi;
R_4 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{3-8} cikloalkilo arba C_{5-6} arilo,
kur C_{3-8} cikloalkilas arba C_{5-6} arilas yra pakeistas viena arba daugiau grupių, parinktų iš vandenilio, C_{1-6} alkilo, halogeno ir ciano; ir
žiedas A yra parinktas iš tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, oksazolilo, triazolilo, imidazolilo, izoksazolilo, izotiazolilo, tiadiazolilo arba furilo.

6. Junginys pagal 1 punktą, kur;
---- nėra;
X yra -O-;
n yra 1-2;

R_1 yra C_{1-4} alkilas;
R_2 ir R_3 yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_{1-4} alkilo arba C_{1-4} alkoksi;
R_4 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{3-8} cikloalkilo arba C_{5-6} arilo,
kur C_{3-8} cikloalkilas arba C_{5-6} arilas yra pakeistas viena arba daugiau grupių, parinktų iš vandenilio, C_{1-6} alkilo, halogeno ir ciano; ir
žiedas A yra parinktas iš tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, oksazolilo, triazolilo, imidazolilo, izoksazolilo, izotiazolilo, tiadiazolilo arba furilo.

7. Junginys pagal 1 punktą, kur;
---- yra vienguba jungtis;
X yra -N-;
n yra 1-2;
R_1 yra C_1 alkilas;
R_2 ir R_3 yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_{1-2} alkilo arba C_{1-2} alkoksi;
R_4 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{3-8} cikloalkilo arba C_{5-6} arilo,
kur C_{3-8} cikloalkilas arba C_{5-6} arilas yra pakeistas viena arba daugiau grupių, parinktų iš vandenilio, C_{1-6} alkilo, halogeno ir ciano;
žiedas A yra parinktas iš tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirolilo, pirazinilo, piridazinilo arba pirazolilo;
Z yra parinktas iš $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$, $-CONR_5R_6$ arba $-NR_5R_6$;
R_5 ir R_6 yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio arba pakeisto arba nepakeisto C_{5-6} arilo ir C_{1-6} alkilo;
kur, kai R_5 ir R_6 yra pakeisti, pakaitai yra parinkti iš vandenilio, halogeno, hidroksilo, nitro, ciano arba C_{1-6} alkilo.

8. Junginys pagal 1 punktą, kur;
---- nėra;
X yra -O-;
n yra 1-2;
R_1 yra C_1 alkilas;
R_2 ir R_3 yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio, C_{1-2} alkilo arba C_{1-2} alkoksi;
R_4 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{3-8} cikloalkilo arba C_{5-6} arilo,
kur C_{3-8} cikloalkilas arba C_{5-6} arilas yra pakeistas viena arba daugiau grupių, parinktų iš vandenilio, C_{1-6} alkilo, halogeno ir ciano;
žiedas A yra parinktas iš tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirolilo, pirazinilo, piridazinilo arba pirazolilo;
Z yra parinktas iš $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$, $-CONR_5R_6$ arba $-NR_5R_6$;
R_5 ir R_6 yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio arba pakeisto arba nepakeisto C_{5-6} arilo ir C_{1-6} alkilo;
kur, kai R_5 ir R_6 yra pakeisti, pakaitai yra parinkti iš vandenilio, halogeno, hidroksilo, nitro, ciano arba C_{1-6} alkilo.

9. Junginys pagal 1 punktą, kur;
X yra parinktas iš -N- arba -O-;
n yra 1-2;
R_1 yra C_1 alkilas;
R_2 ir R_3 yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio arba C_{1-2} alkilo;
R_4 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{3-8} cikloalkilo arba C_{5-6} arilo,
kur C_{3-8} cikloalkilas arba C_{5-6} arilas yra pakeistas viena arba daugiau grupių, parinktų iš vandenilio, C_{1-6} alkilo, halogeno ir ciano;
žiedas A yra parinktas iš tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo;
Z yra parinktas iš $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$, $-CONR_5R_6$ arba $-NR_5R_6$;
R_5 ir R_6 yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio arba pakeisto arba nepakeisto C_{5-6} arilo ir C_{1-6} alkilo;
kur, kai R_5 ir R_6 yra pakeisti, pakaitai yra parinkti iš vandenilio, halogeno, hidroksilo, nitro, ciano arba C_{1-6} alkilo.

10. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:
a. ±etilo2-(4-(4-chlorfenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)acetato
b. ±2-(4-(4-chlorfenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)-N-etilacetamido
c. (S)-2-(4-(4-chlorfenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)-N-etilacetamido
d. (R)-2-(4-(4-chlorfenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)-N-etilacetamido

e. ±2-(4-(4-chlorfenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)acetamido
f. (S)-2-(4-(4-chlorfenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)acetamido
g. (R)-2-(4-(4-chlorfenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)acetamido
h. ±2-(4-(4-chlorfenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)-N-(4-hidroksifenil)acetamido
i. (S)-2-(4-(4-chlorfenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)-N-(4-hidroksifenil)acetamido
j. (R)-2-(4-(4-chlorfenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)-N-(4-hidroksifenil)acetamido
k. (R)-2-(4-(4-cianofenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)-N-etilacetamido
l. ±etilo 2-(4-(4-chlorfenil)-2,9-dimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tiazolo[5,4-e]azepin-6-il)acetato
m. ±2-(4-(4-chlorfenil)-2,9-dimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tiazolo[5,4-e]azepin-6-il)-N-etilacetamido
n. (R)-2-(4-(4-chlorfenil)-2,9-dimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tiazolo[5,4-e]azepin-6-il)-N-etilacetamido
o. (S)-2-(4-(4-chlorfenil)-2,9-dimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tiazolo[5,4-e]azepin-6-il)-N-etilacetamido
p. ±etilo 2-(5-(4-chlorfenil)-10-metil-9-okso-9,10-dihidro-7H-dipirido[3,2-c:3',4'-e]azepin-7-il)acetato
q. ±etilo 2-(4-(ciklopropilmetil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)acetato
r. ±2-(4-(ciklopropilmetil)-2,3,9-trimetil-8-okso-8,9-dihidro-6H-pirido[4,3-c]tieno[2,3-e]azepin-6-il)-N-etilacetamido
s. ±etil-2-(7-(4-chlorfenil)-9-metoksi-2-metil-3-okso-3,5-dihidro-2H-dipirido[4,3-c:3',4'-e] azepin-5-il)acetato
t. ±2-(7-(4-chlorfenil)-9-metoksi-2-metil-3-okso-3,5-dihidro-2H-dipirido[4,3-c:3',4'-e]azepin-5-il)-N-etilacetamido
u. (S)-2-(7-(4-chlorfenil)-9-metoksi-2-metil-3-okso-3,5-dihidro-2H-dipirido[4,3-c:3',4'-e]azepin-5-il)-N-etilacetamido
v. (R)-2-(7-(4-chlorfenil)-9-metoksi-2-metil-3-okso-3,5-dihidro-2H-dipirido[4,3-c:3',4'-e]azepin-5-il)-N-etilacetamido
w. ±etilo 2-(4-(4-chlorfenil)-3,9-dimetil-8-okso-3,6,8,9-tetrahidropirazolo[3,4-c]pirido[3,4-e]azepin-6-il)acetato
x. ±2-(4-(4-chlorfenil)-3,9-dimetil-8-okso-3,6,8,9-tetrahidropirazolo[3,4-c]pirido[3,4-e]azepin-6-il)-N-etilacetamido
y. (R)-2-(4-(4-chlorfenil)-3,9-dimetil-8-okso-3,6,8,9-tetrahidropirazolo[3,4-c]pirido[3,4-e]azepin-6-il)-N-etilacetamido
z. (S)-2-(4-(4-chlorfenil)-3,9-dimetil-8-okso-3,6,8,9-tetrahidropirazolo[3,4-c]pirido[3,4-e]azepin-6-il)-N-etilacetamido
aa. ±etilo 2-(4-(4-chlorfenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-4,6,8,9-tetrahidrotieno[2',3':5,6]oksepino[4,3-c]piridin-6-il)acetato
bb. ±2-(4-(4-chlorfenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-4,6,8,9-tetrahidrotieno[2',3':5,6]oksepino[4,3-c]piridin-6-il)-N-etilacetamido
cc. 2-(4S,6S)(4-(4-chlorfenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-4,6,8,9-tetrahidrotieno[2',3':5,6]oksepino[4,3-c]piridin-6-il)-N-etilacetamido
dd. 2-(4R, 6R) (4-(4-chlorfenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-4,6,8,9-tetrahidrotieno[2',3':5,6] oksepino[4,3-c]piridin-6-il)-N-etilacetamido
ee. ±2-(4-(4-chlorfenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-4,6,8,9-tetrahidrotieno[2',3':5,6]oksepino[4,3-c]piridin-6-il)acetamido
ff. 2-((4S,6S)-4-(4-chlorfenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-4,6,8,9-tetrahidrotieno[2',3':5,6]oksepino[4,3-c]piridin-6-il)acetamido
gg. 2-((4R, 6R)-4-(4-chlorfenil)-2,3,9-trimetil-8-okso-4,6,8,9-tetrahidrotieno[2',3':5,6] oksepino[4,3-c]piridin-6-il)acetamido
hh. ±4-(4-chlorfenil)-6-(2-hidroksietil)-2,3,9-trimetil-4,9-dihidrotieno[2',3':5,6]oksepino [4,3-c] piridin-8(6H)-ono
ii. (4S,6S)-4-(4-chlorfenil)-6-(2-hidroksietil)-2,3,9-trimetil-4,9-dihidrotieno[2',3':5,6]oksepino[4,3-c]piridin-8(6H)-ono
jj. (4R,6R)-4-(4-chlorfenil)-6-(2-hidroksietil)-2,3,9-trimetil-4,9-dihidrotieno[2',3':5,6]oksepino[4,3-c]piridin-8(6H)-ono
kk. ±etilo 2-(4-(4-chlorfenil)-3,9-dimetil-8-okso-3,6,8,9-tetrahidropirazolo[3,4-c]pirido[3,4-e]azepin-6-il)acetato
ll. ±2-(4-(4-chlorfenil)-3,9-dimetil-8-okso-4,6,8,9-tetrahidro-3H-pirazolo[4',3':5,6]oksepino[4,3-c]piridin-6-il)-N-etilacetamido.

11. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį, kurio formulė (I), arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druską pagal bet kurį iš 1-10 punktų, kartu su farmaciniu požiūriu priimtinu nešikliu, pasirinktinai derinyje su viena arba daugiau kitų farmacinių kompozicijų.

12. Vieno arba daugiau BET šeimos bromodomenų slopinimo ląstelėje *ex vivo* sąlygomis būdas, apimantis minėtos ląstelės kontaktavimą su veiksmingu kiekiu junginio pagal bet kurį iš 1-10 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

13. Junginys, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1-10 punktų, arba kompozicija pagal 11 punktą, skirta naudoti kaip vaistas, kur vaistas, pageidautina, yra skirtas gydymui būklės, kurią nulemia vienas arba daugiau BET šeimos bromodomenų, pavyzdžiui tokios kaip proliferacinis sutrikimas arba vėžys.

14. Junginys, skirtas naudoti arba kompozicija, skirta naudoti pagal 13 punktą, kur junginys arba kompozicija yra skirti įvedimui kartu su kitais kliniškai reikšmingais citotoksiniais agentais arba necitotoksiniais agentais.

15. Junginys, skirtas naudoti arba kompozicija, skirta naudoti pagal 13 punktą, kur junginys arba kompozicija yra skirti įvedimui kartu su kitais kliniškai reikšmingais imunomoduliaciniais agentais.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 491/04*** (2006.01)
C07D 491/18 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(11) **3519416**

(13) T

(96) 17781253.4

(96) 2017-09-25

(97) 2019-08-07

(97) 2021-03-31

(86) PCT/US2017/053155

(86) 2017-09-25

(87) WO 2018/063955

(87) 2018-04-05

(30) 201662400150 P, 2016-09-27, US

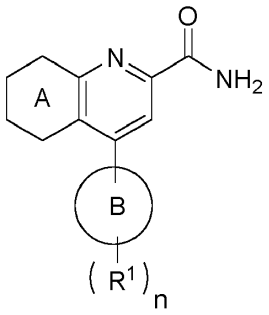
(72) SEBHAT, Iyassu, K., US
ARASAPPAN, Ashok, US
HOYT, Scott, B., US
WILKENING, Robert, R., US
DEMONG, Duane, US

(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

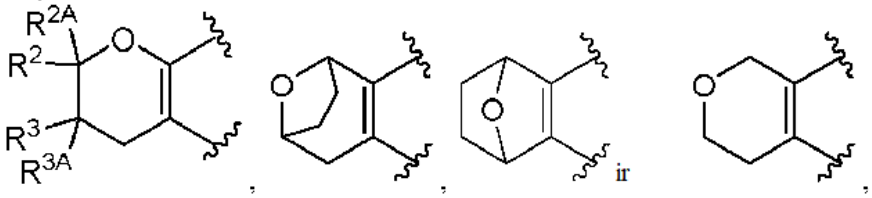
(54) Chromano, izochromano ir dihidroizobenzofurano dariniai, kaip mGluR2 neigiami alosteriniai moduliatoriai, kompozicijos ir jų panaudojimas
Apibrėžties punktai: 33, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, kurio formulė (I):



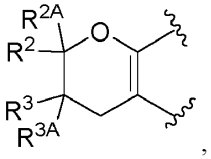
(I)

arba jo stereoizomeras, arba minėto junginio arba minėto stereoizomero farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:
žiedas A yra fragmentas, parinktas iš:

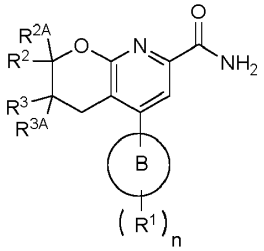


kur:
R^2 yra parinktas iš H, ciklopropilo, -(C_1-C_4)alkilo, -(C_1-C_4)alkil-OH, -(C_1-C_4)alkil-OCH_3, -(C_1-C_4)halogenalkilo, -(C_1-C_4)alkil-O-(C_1-C_4)halogenalkilo, -$CH(CH_3)_2$, -CH_2-O-(C_1-C_4)halogenalkilo, -$CH(CH_3)$-O-(C_1-C_4)halogenalkilo, -CH_2-NH-(C_1-C_4)halogenalkilo ir -CH_2-$N(CH_3)$-(C_1-C_4)halogenalkilo,
R^{2A} yra parinktas iš H ir metilo;
R^3 yra parinktas iš H ir metilo;
R^{3A} yra parinktas iš H ir metilo;
žiedas B yra fargmentas, parinktas iš grupės, susidedančios iš fenilo, heteroarilo, -(C_5-C_6) cikloalkilo ir -(C_5-C_6) cikloalkenilo;
n yra 0, 1, 2 arba 3, numatant, kad n reikšmė neviršija didžiausio pakeičiamų vandenilio atomų skaičiaus ant B žiedo; ir
kiekvienas R^1 (jeigu yra) yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš halogeno, -CN, -OH, -(C_1-C_6) alkilo, -O-(C_1-C_6) alkilo, -(C_1-C_6) halogenalkilo, -O-(C_1-C_6) halogenalkilo, ciklopropilo, ciklobutilo, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6)alkilo, -$N(C_1$-C_6alkil)$_2$, -C(O)O(C_1-C_6) alkilo ir fenilo.

2. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur žiedas A yra fragmentas:



ir formulė (I) yra formulės (IA) forma:

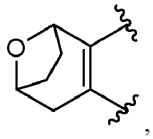


(IA).

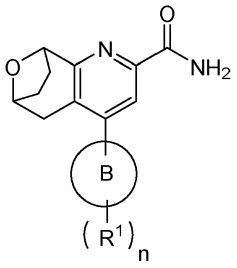
3. Junginys pagal 2 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur R^2 yra parinktas iš H, ciklopropilo, -CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -CH_2-OH, -CH_2-OCH_3, -CH_2F, - CHF_2, -CF_3, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -CH_2CF_3, -CH_2-O-CH_2F, -CH_2-O-CHF_2, -$CH(CH_3)$-O-CH_2F, -$CH(CH_3)$-O-CHF_2, -CH_2-NH-CH_2CF_3, ir -CH_2-$N(CH_3)$-CH_2CF_3;
R^{2A} yra parinktas iš H ir metilo;
R^3 yra parinktas iš H ir metilo; ir
R^{3A} yra parinktas iš H ir metilo.

4. Junginys pagal 2 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur R^2 ir R^{2A} abu yra metilas; ir
R^3 ir R^{3A} abu yra H.

5. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur žiedas A yra fragmentas:

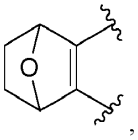


ir formulė (I) yra formulės (IB) formos:

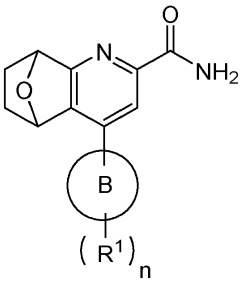


(IB).

6. Junginys pagal 1 punktą, arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur žiedas A yra fragmentas:

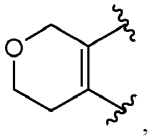


ir formulė (I) yra formulės (IC) formos:

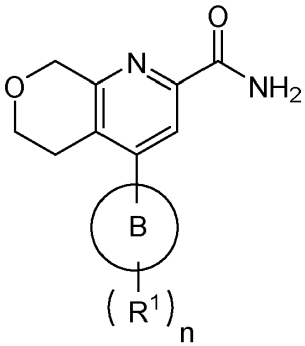


(IC).

7. Junginys pagal 1 punktą, arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur žiedas A yra fragmentas:



ir formulė (I) yra formulės (ID) formos:



(ID).

8. Junginys pagal bet kurį iš 1-7 punktų, arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:

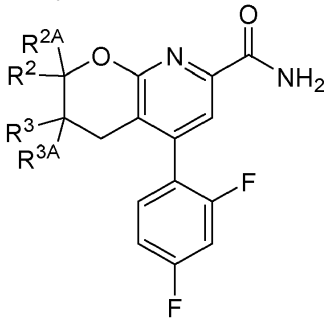
žiedas B yra fragmentas, parinktas iš grupės, susidedančios iš fenilo, ciklopentilo, cikloheksilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo, tiadiazolilo, izoksazolilo, oksadiazolilo ir oksazolilo;

n yra 0, 1, 2 arba 3, numatant, kad n reikšmė neviršija didžiausio pakeičiamų vandenilio atomų skaičiaus ant B žiedo; ir

kiekvienas R^1 (jeigu yra) yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš halogeno, -CN, -OH, -(C_1-C_6) alkilo, -O-(C_1-C_6) alkilo, -(C_1-C_6) halogenalkilo, -O-(C_1-C_6) halogenalkilo, ciklopropilo, ciklobutilo, -NH_2, -NH(C_1-C_6)alkilo, -N(C_1-C_6alkil)$_2$, -C(O)O(C_1-C_6) alkilo ir fenilo.

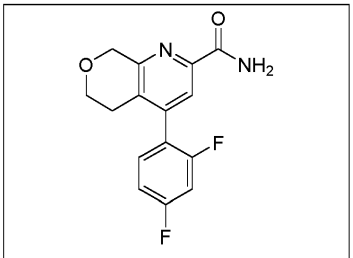
9. Junginys pagal bet kurį iš 1-7 punktų, arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:
žiedas B yra fragmentas, parinktas iš grupės, susidedančios iš: fenilo, pirazolilo, piridinilo, tienilo, isoksazolilo, oksadiazolilo ir oksazolilo;
n yra 0, 1 arba 2; ir
kiekvienas R^1 (jeigu yra) yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš fluoro, chloro, $-CH_3$ ir $-CHCF_2$.

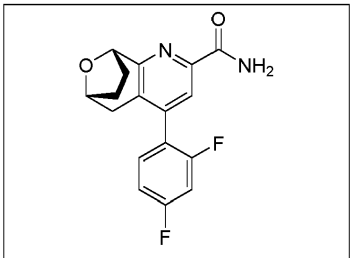
10. Junginys pagal 1 punktą, turintis formulę (IA-1):

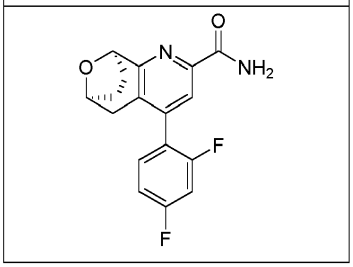


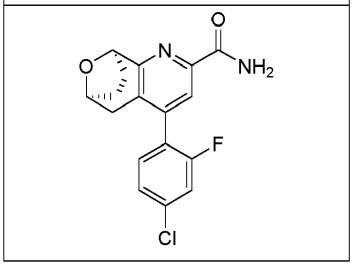
(IA-1),
arba jo stereoizomeras, arba minėto junginio arba minėto stereoizomero farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur:
R^2 yra parinktas iš H, ciklopropilo, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2$-OH, $-CH_2-OCH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2$-O-CH_2F, $-CH_2$-O-CHF_2, $-CH(CH_3)$-O-CH_2F, $-CH(CH_3)$-O-CHF_2, $-CH_2$-NH-CH_2CF_3, ir $-CH_2$-N(CH_3)-CH_2CF_3;
R^{2A} yra parinktas iš H ir CH_3;
R^3 yra parinktas iš H ir CH_3; and
R^{3A} yra parinktas iš H ir CH_3.

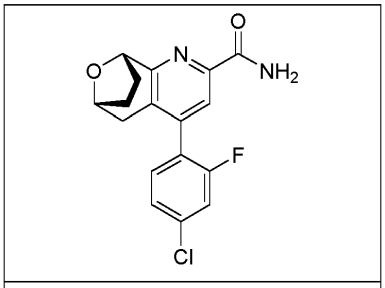
11. Junginys pagal 1 punktą, arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur minėtas junginys parinktas iš grupės, susidedančios iš:

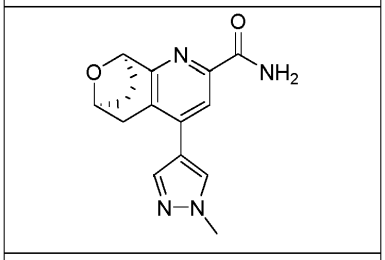


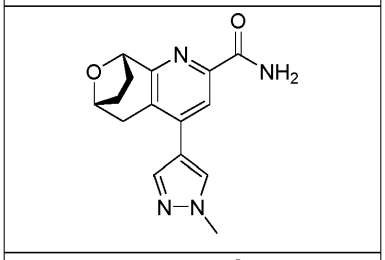


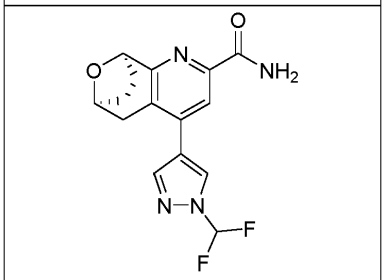


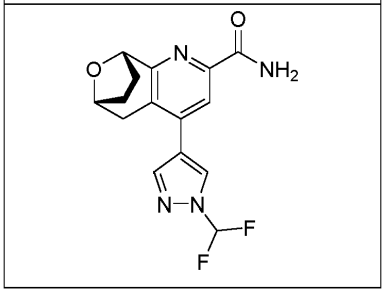


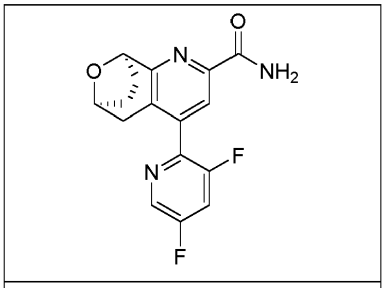


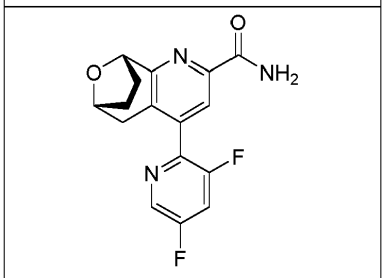


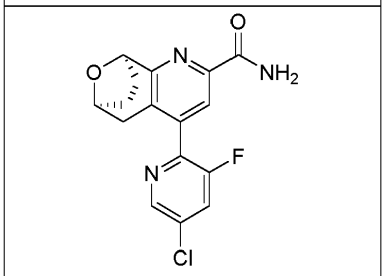


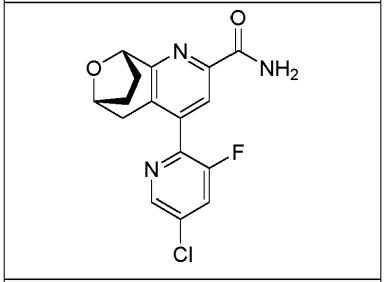


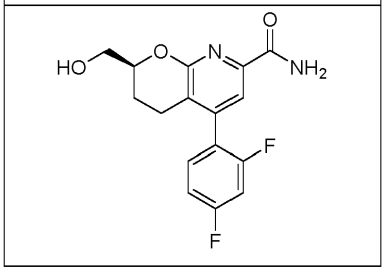


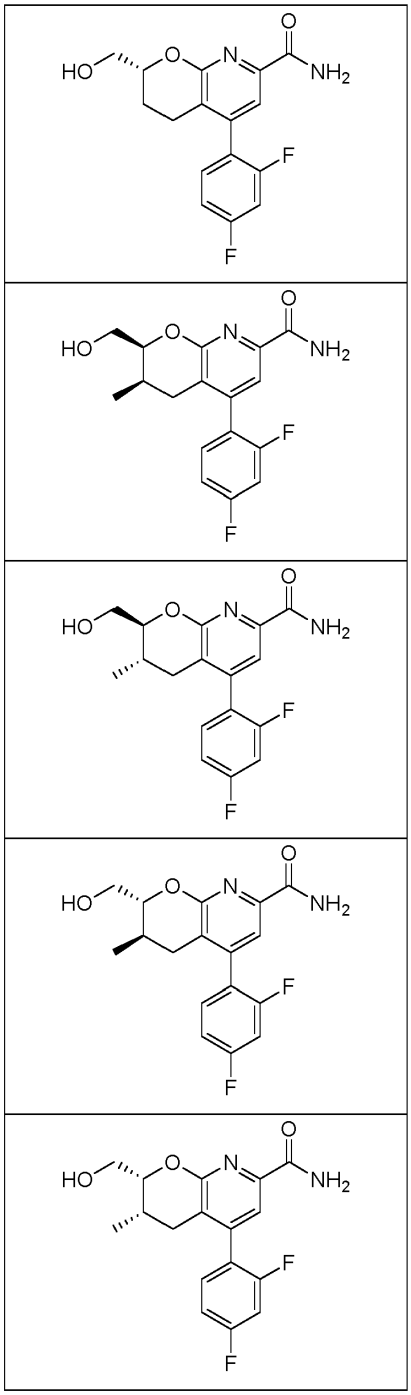


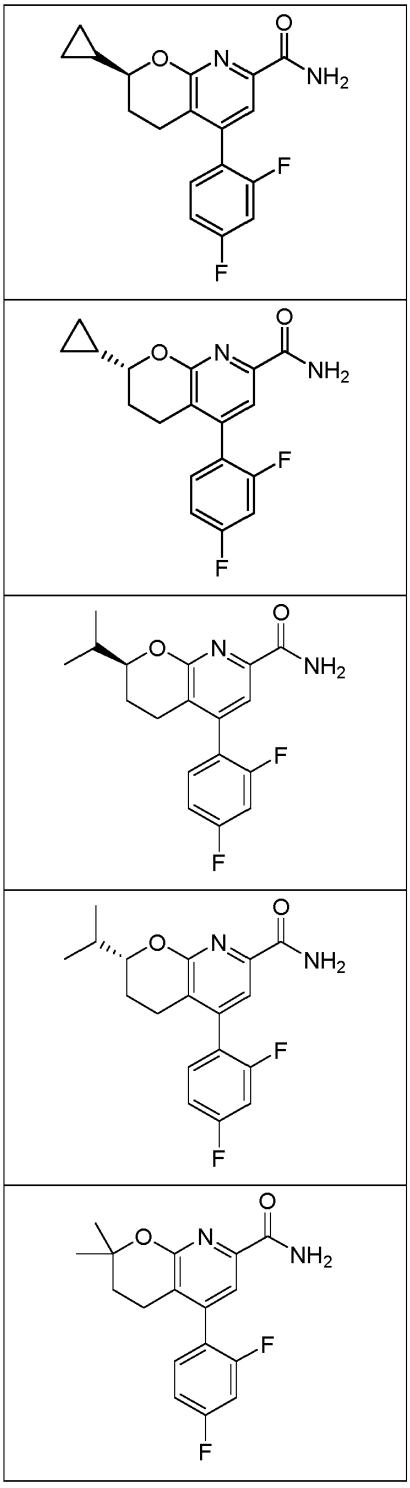


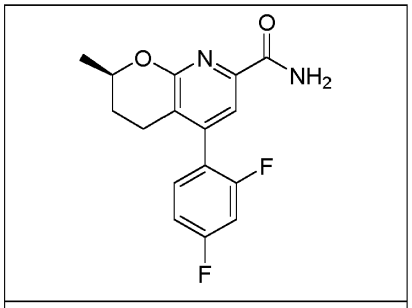


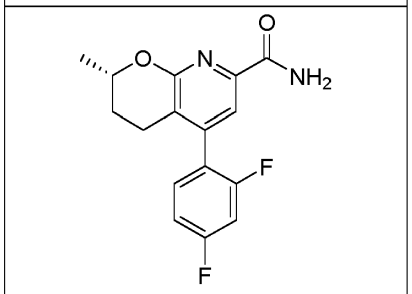


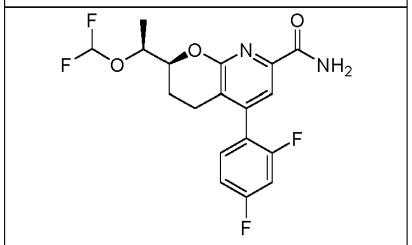


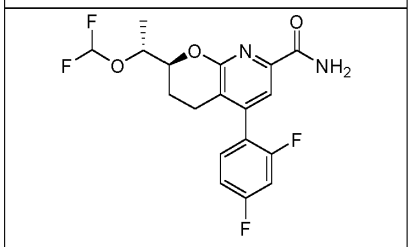


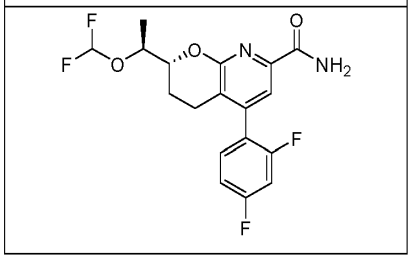


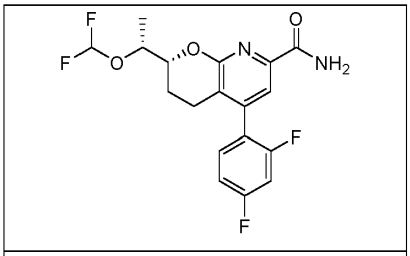


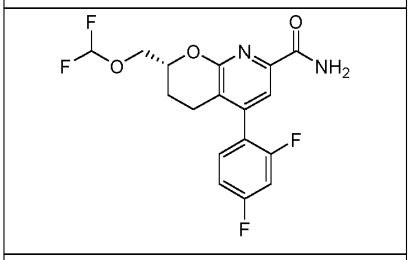


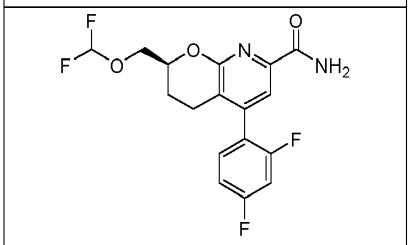


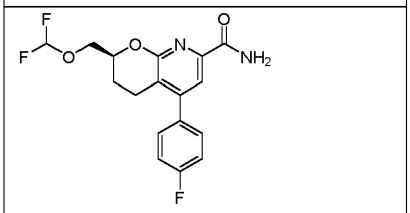


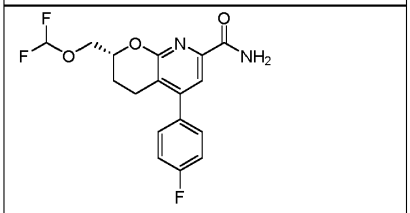


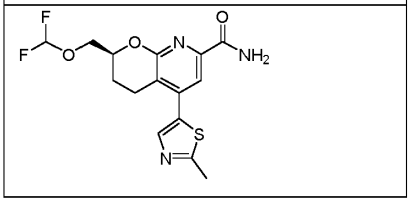


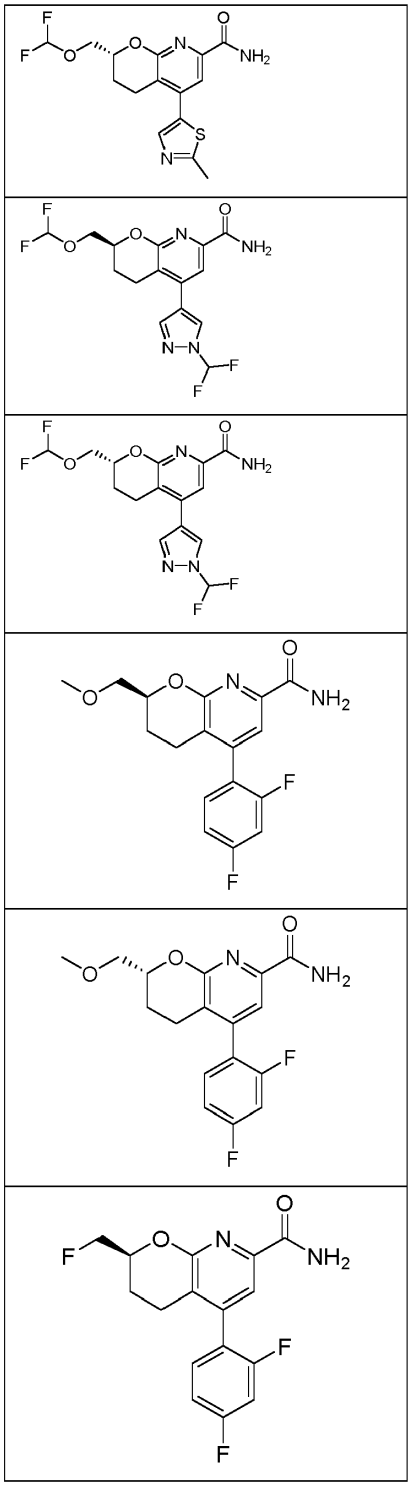


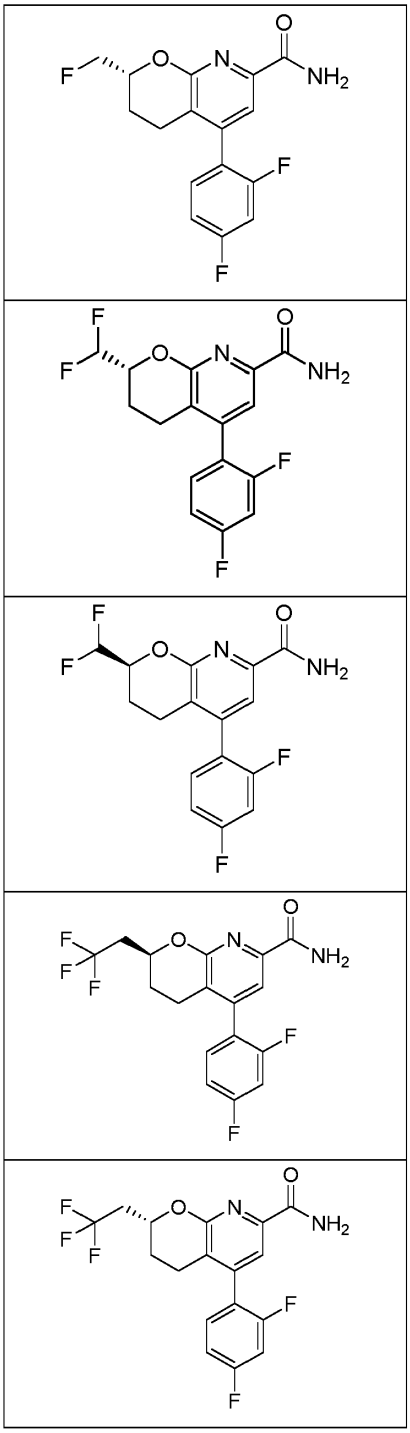


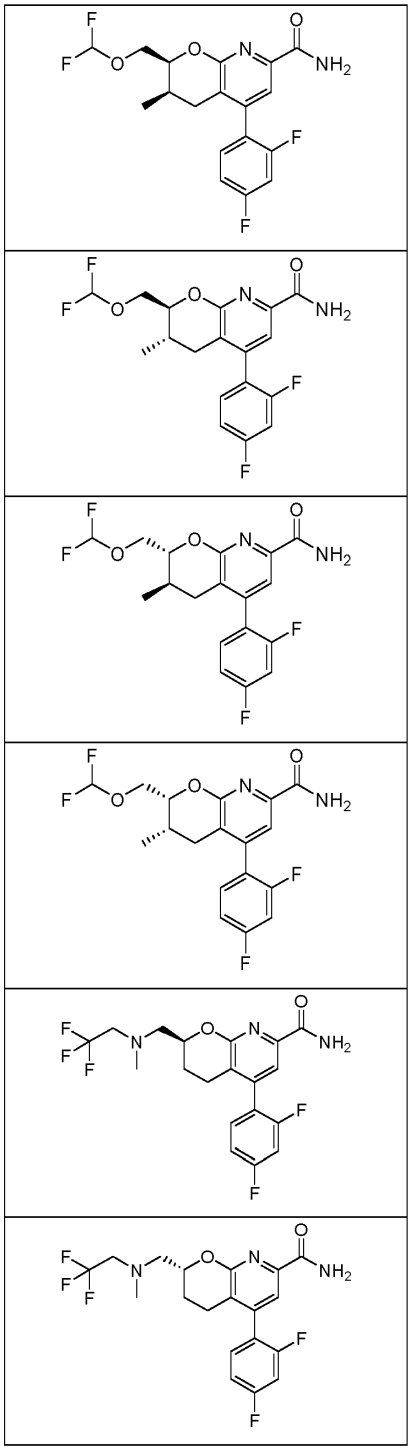


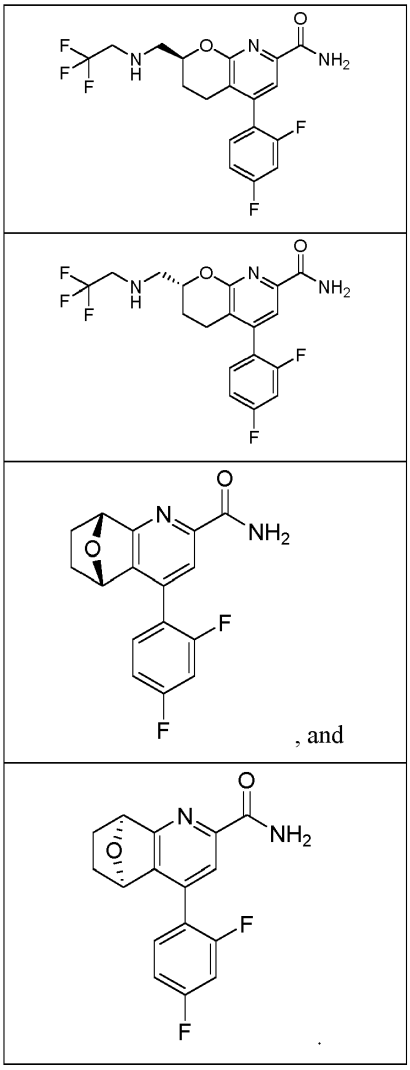






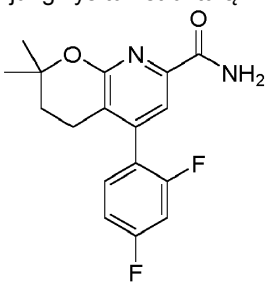




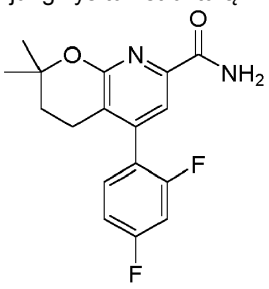


, and

12. Junginys pagal 1 punktą, kur minėtas junginys turi struktūrą:



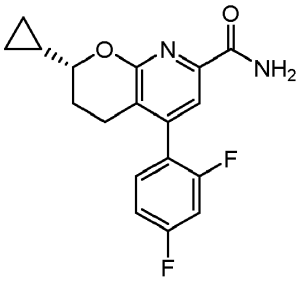
13. Junginys pagal 1 punktą, kur minėtas junginys turi struktūrą:



,

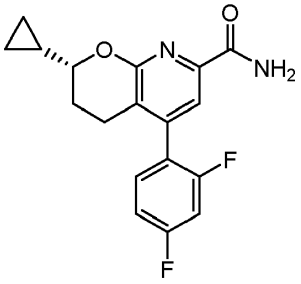
kur minėtas junginys yra farmaciniu požiūriu priimtinos druskos formos.

14. Junginys pagal 1 punktą, kur minėtas junginys turi struktūrą:



.

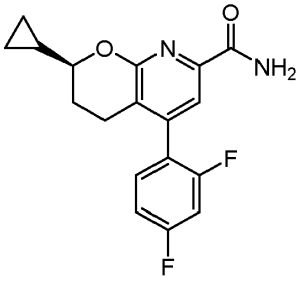
15. Junginys pagal 1 punktą, kur minėtas junginys turi struktūrą:



,

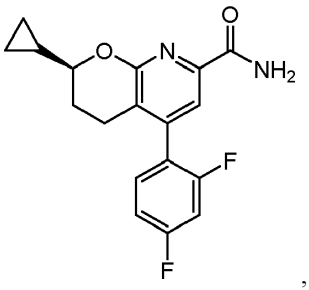
kur minėtas junginys yra farmaciniu požiūriu priimtinos druskos formos.

16. Junginys pagal 1 punktą, kur minėtas junginys turi struktūrą:



.

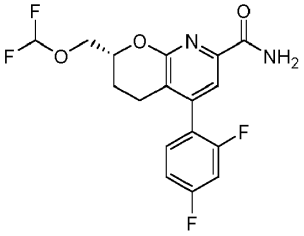
17. Junginys pagal 1 punktą, kur minėtas junginys turi struktūrą:



,

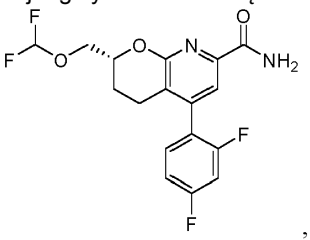
kur minėtas junginys yra farmaciniu požiūriu priimtinos druskos formos.

18. Junginys pagal 1 punktą, kur minėtas junginys turi struktūrą:



.

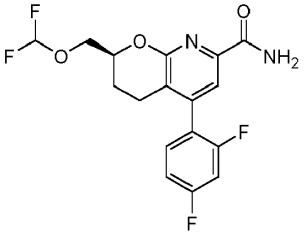
19. Junginys pagal 1 punktą, kur minėtas junginys turi struktūrą:



,

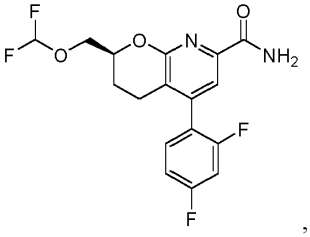
kur minėtas junginys yra farmaciniu požiūriu priimtinos druskos formos.

20. Junginys pagal 1 punktą, kur minėtas junginys turi struktūrą:



.

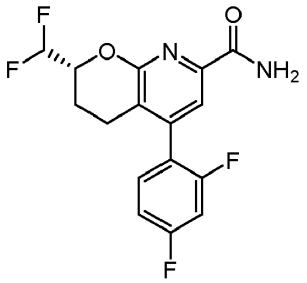
21. Junginys pagal 1 punktą, kur minėtas junginys turi struktūrą:



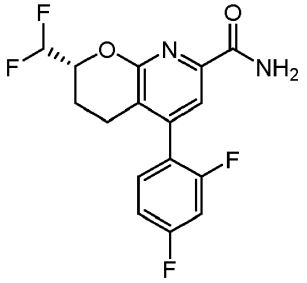
,

kur minėtas junginys yra farmaciniu požiūriu priimtinos druskos formos.

22. Junginys pagal 1 punktą, kur minėtas junginys turi struktūrą:

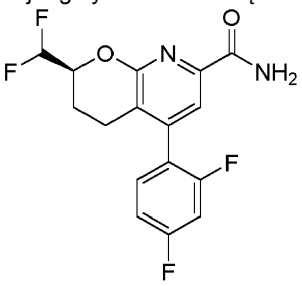


23. Junginys pagal 1 punktą, kur minėtas junginys turi struktūrą:

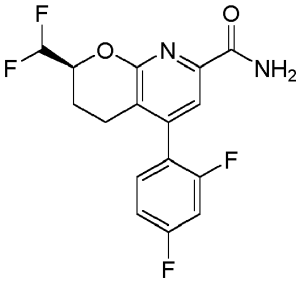


kur minėtas junginys yra farmaciniu požiūriu priimtinos druskos formos.

24. Junginys pagal 1 punktą, kur minėtas junginys turi struktūrą:



25. Junginys pagal 1 punktą, kur minėtas junginys turi struktūrą:



kur minėtas junginys yra farmaciniu požiūriu priimtinos druskos formos.

26. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį iš 1-12, 14, 16, 18, 20, 22, arba 24 punktų, arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską, ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

27. Derinys, apimantis junginį pagal bet kurį iš 1-12, 14, 16, 18, 20, 22 arba 24 punktų, arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską arba jo solvatą ir vieną, du, tris arba daugiau kitų terapinių agentų.

28. Junginys pagal bet kurį iš 1-12, 14, 16, 18, 20, 22, arba 24 punktų, arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti Alzheimerio ligos, lengvo kognityvinio sutrikimo, šizofrenijos, nuotaikos sutrikimo arba miego sutrikimo gydymui.

29. Junginys pagal bet kurį iš 1-12, 14, 16, 18, 20, 22 arba 24 punktų, arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirtas panaudoti terapijoje.

30. Junginys pagal bet kurį iš 1-12, 14, 16, 18, 20, 22 arba 24, arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti neurodegeneracinių ligų arba sutrikimų, turinčių įtakos pažinimui, gydymui.

31. Junginys pagal bet kurį iš 1-12, 14, 16, 18, 20, 22 arba 24 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti Alzheimerio ligos gydymui.

32. Junginys pagal bet kurį iš 1-12, 14, 16, 18, 20, 22 arba 24 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti depresijos gydymui.

33. Derinys, apimantis junginį pagal bet kurį iš 1-12, 14, 16, 18, 20, 22 arba 24 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską arba solvatą ir donepezilą.

---

(51) Int. Cl. ***C07D 495/20*** (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)

(11) **3589638**

(13) T

(96) 18710653.9

(96) 2018-02-27

(97) 2020-01-08

(97) 2021-04-07

(86) PCT/US2018/019920

(86) 2018-02-27

(87) WO 2018/160550

(87) 2018-09-07

(30) 201762466117 P, 2017-03-02, US

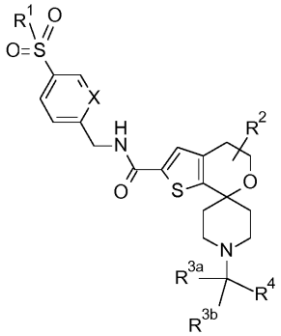
(72) CLARKE, Christian Alexander, US
LUGAR III, Charles Willis, US
MORPHY, John Richard, US
RICHARDSON, Timothy Ivo, US
RUDYK, Helene, US
SAPMAZ, Selma, US
STITES, Ryan Edward, US
VAUGHT, Grant Mathews, US

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

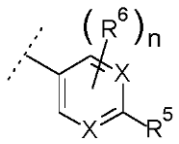
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT

(54) Junginiai, naudingi ROR-gama-T slopinimui
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, kurio formulė

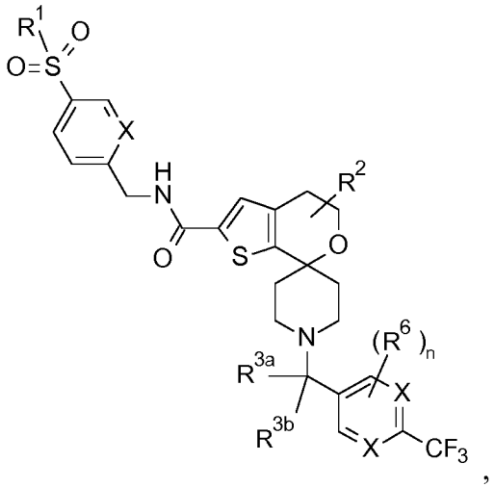


kurioje
n yra 0, 1 arba 2;
X yra nepriklausomai -N- arba -CH-;
R^1 yra -C_{1-3}-alkilas;
R^2 yra -H arba -CH_3;
R^{3a} ir R^{3b} yra nepriklausomai -H, -CH_3 arba -CH_2CH_3;
R^4 yra



arba tiazolilas, nebūtinai turintis -CF_3 pakaitų;
R^5 yra halogenas, -CN, -CF_3, oksadiazolilas arba oksadiazolilas, nebūtinai turintis CH_3 pakaitų ;
R^6 yra -H, -OMe, halogenas, -CH_3 arba -CF_3;
su sąlyga, kad kai n yra 0, X yra -N, -R^1 yra -CH_2CH_3, R^2 yra -CH_3 padėtyje greta -O-, R^{3a} ir R^{3b} yra -H ir -CH_3, tai R^5 negali būti -CF_3;
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

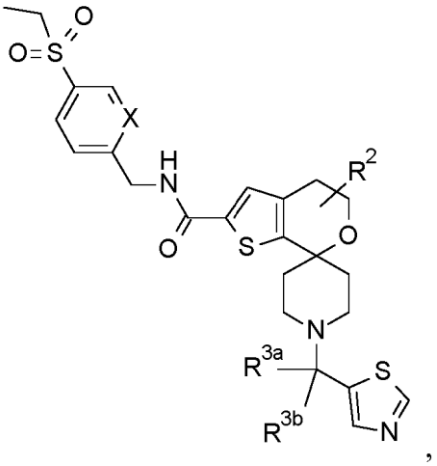
2. Junginys pagal 1 punktą, kurio formulė



,

kurioje
n yra 0 arba 1;
X yra nepriklausomai -N- arba -CH-;
R^1 yra -C_{1-3}-alkilas;
R^2 yra -H arba -CH_3;
R^{3a} ir R^{3b} yra nepriklausomai -H, -CH_3 arba -CH_2CH_3;
R^6 yra halogenas arba -CH_3;
su sąlyga, kad kai n yra 0, X yra -N, -R^1 yra -CH_2CH_3, R^2 yra -CH_3 padėtyje greta -O- , tai R^{3a} ir R^{3b} negali būti -H ir -CH_3;
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

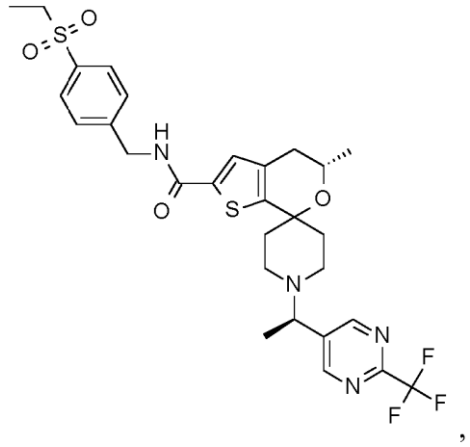
3. Junginys pagal 1 punktą, kurio formulė



,

kurioje
X yra -N- arba -CH-;
R^2 yra -H arba $-CH_3$;
R^{3a} ir R^{3b} yra nepriklausomai -H arba $-CH_3$;
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

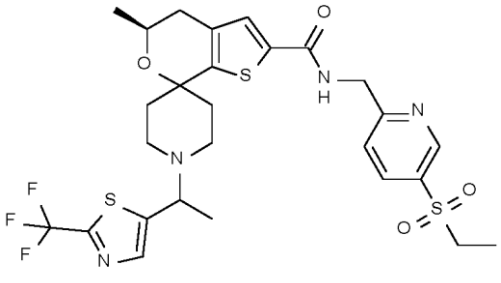
4. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kuris yra (5'S)-N-[4-(etilsulfonil)benzil]-5'-metil-1-{(1R)-1-[2-(trifluormetil)pirimidin-5-il]etil}-4',5'-dihidrospiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-2'-karboksamidas:



,

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

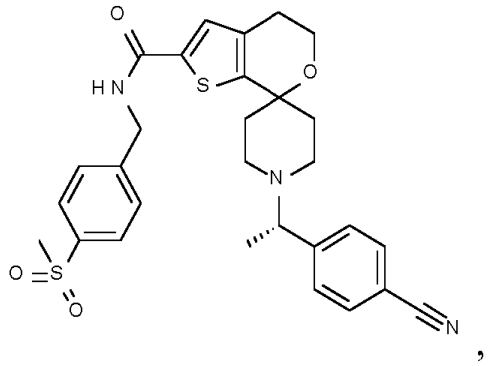
5. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra (5'S)-N-{[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil}-5'-metil-1-{1-[2-(trifluormetil)-1,3-tiazol-5-il]etil}-4',5'-dihidrospiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-2'-karboksamidas:



,

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

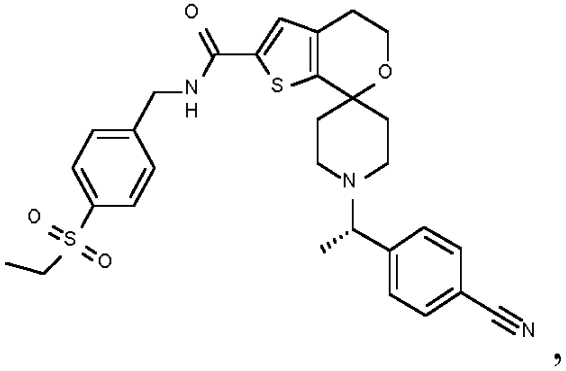
6. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra 1-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-N-[4-(metilsulfonil)benzil]-4’,5’-dihidrospiro[piperidin-4,7’-tieno[2,3-c]piran]-2’-karboksamidas:



,

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

7. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra 1-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-N-[4-(etilsulfonil)benzil]-4’,5’-dihidrospiro[piperidin-4,7’-tieno[2,3-c]piran]-2’-karboksamidas:



,

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

8. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį iš 1-7 punktų, arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską, derinyje su vienu arba keliais farmaciniu požiūriu priimtinais nešikliais, skiedikliais arba ekscipientais.

9. Farmacinė kompozicija pagal 8 punktą, apimanti vieną arba kelis kitokius terapinius agentus.

10. Junginys pagal bet kurį iš 1-7 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti naudoti terapijoje.

11. Junginys pagal bet kurį iš 1-7 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti naudoti psoriazės gydymui.

12. Junginys pagal bet kurį iš 1-7 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti naudoti gydant seronegatyvias spondiloartropatijas.

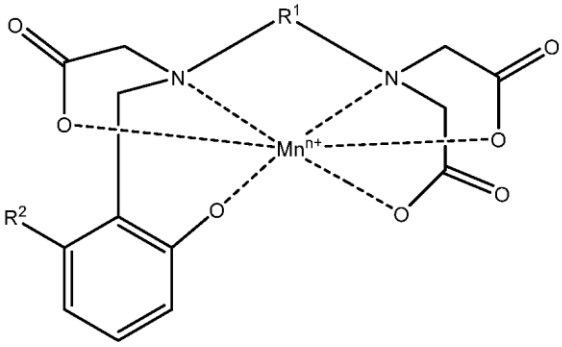
13. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti naudoti pagal 12 punktą, gydant ašinį spondiloartritą, ankilozinį spondilitą arba psoriazinį artritą.

---

(51) Int. Cl. ***C07F 13/00*** (2006.01)
A61K 49/06 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)
(11) **2941434**
(13) T
(96) 14735166.2
(96) 2014-01-07
(97) 2015-11-11

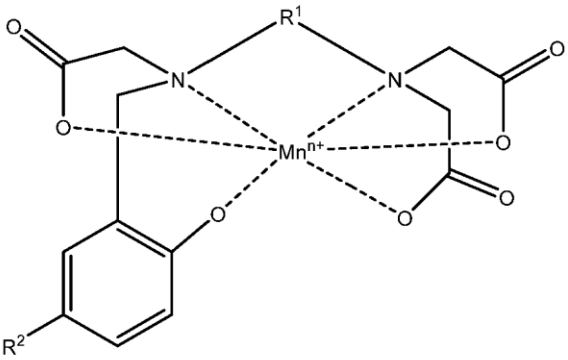
(97) 2021-03-24
(86) PCT/US2014/010486
(86) 2014-01-07
(87) WO 2014/107722
(87) 2014-07-10
(30) 201361749614 P, 2013-01-07, US
(72) CARAVAN, Peter, US
GALE, Eirc M., US
LOVING, Galen S., US
MUKHERJEE, Shreya, US
ZHU, Jiang, US
(73) The General Hospital Corporation, Boston, MA 02114, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Kontrastiniai magnetinio rezonanso agentai mangano pagrindu
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.

(57) 1. Kontrastinis agentas, skirtas magnetinio rezonanso vaizdinimui, kontrastinis agentas, apimantis junginį, kurio formulė (Ia), (Ib), (Ic) arba (Id):



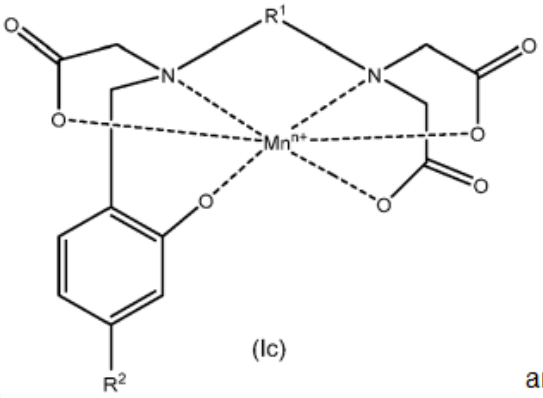
(Ia)

,



(Ib)

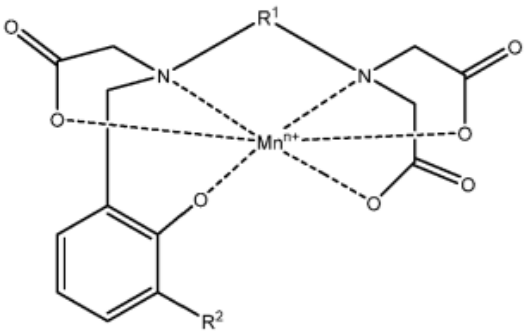
,



(Ic)

,

arba

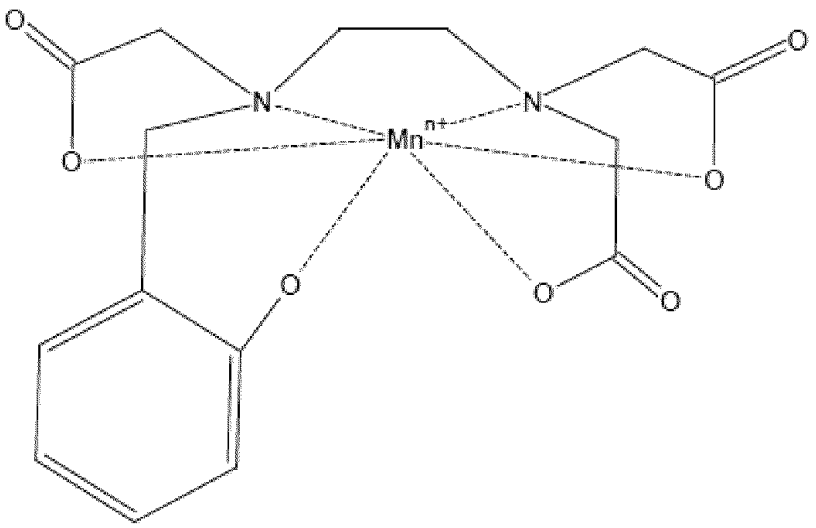


(Id)

,

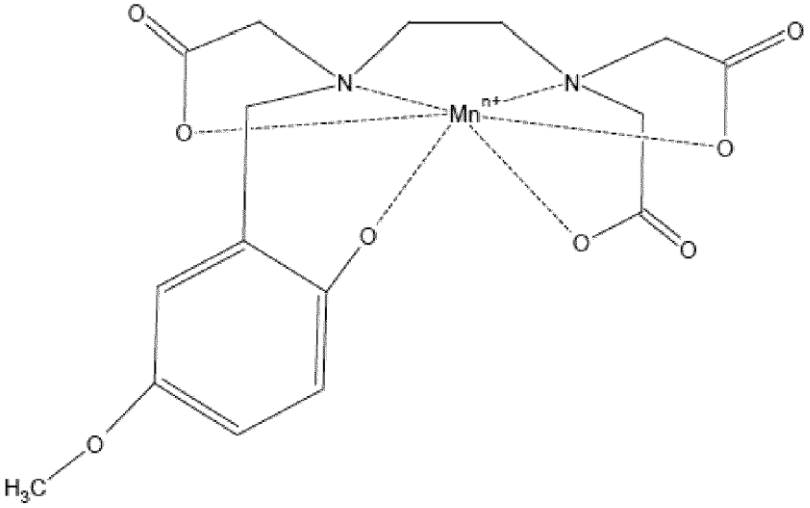
arba farmaciniu požiūriu priimtiną junginio druską,
kur R^1 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš nepakeisto alkileno, nepakeisto cikloalkileno, nepakeisto heterocikloalkileno, nepakeisto arileno, nepakeisto heteroarileno, dialkileno areno ir dialkileno heteroareno,
kur R^2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo, heteroarilo, halogeno, ciano, nitro, hidroksilo ir alkoksi grupės,
kur n yra 2 arba 3, ir
kur junginys pasirinktinai apima vandenį, esantį koordinaciniame ryšyje su Mn, kai n yra 2.

2. Kontrastinis agentas pagal 1 punktą, kur junginio formulė yra (II):



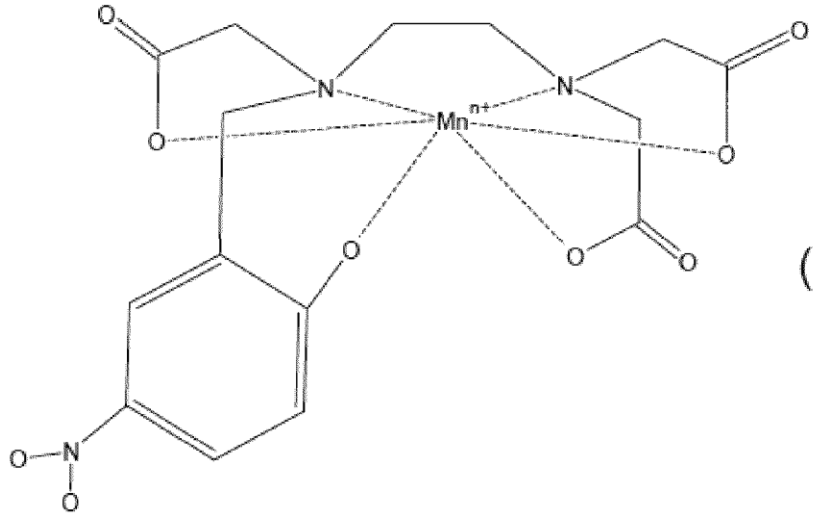
(II)

junginio formulė yra (III):



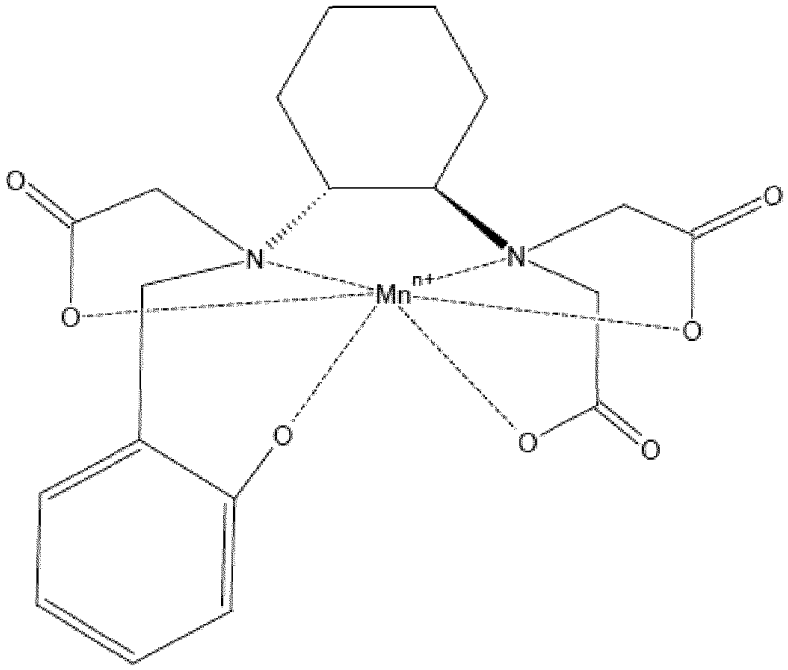
(III)

arba junginio formulė yra (IV):



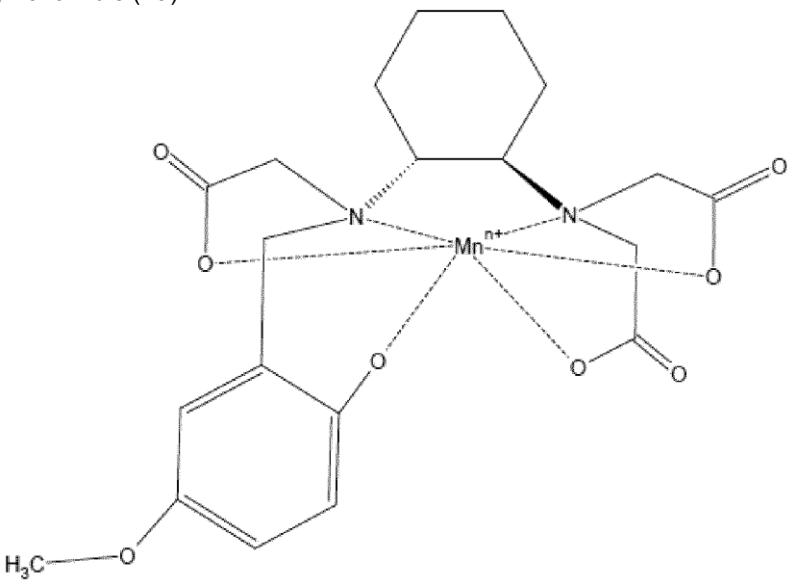
(IV)

arba junginio formulė yra (V):



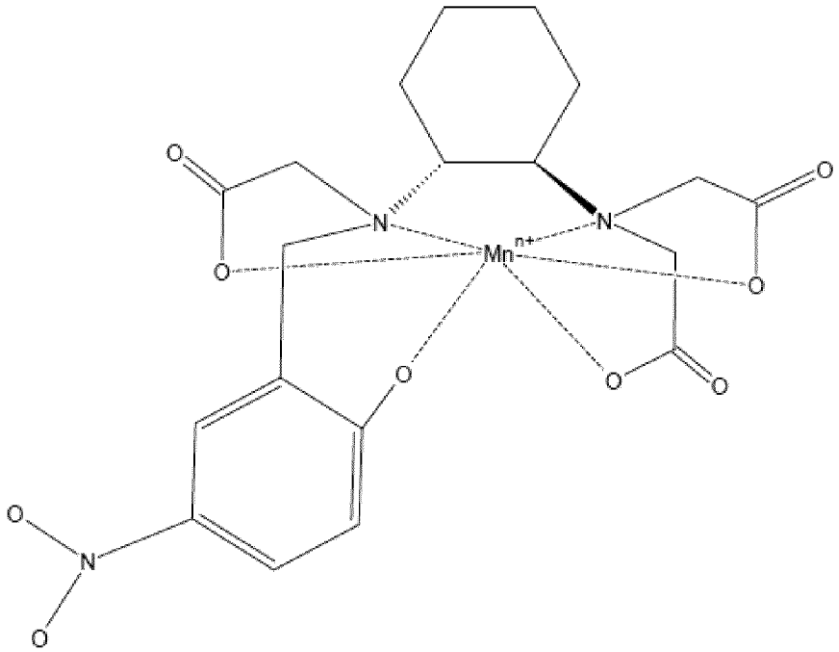
(V)

arba junginio formulė (Va):



(Va)

arba junginio formulė (Vb):



(Vb)

3. Kontrastinis agentas pagal 1 punktą, kur R^1 yra etilenas arba cikloheksilenas.

4. Kontrastinis agentas pagal 1 punktą, kur R^2 yra metoksi arba nitrogrupė.

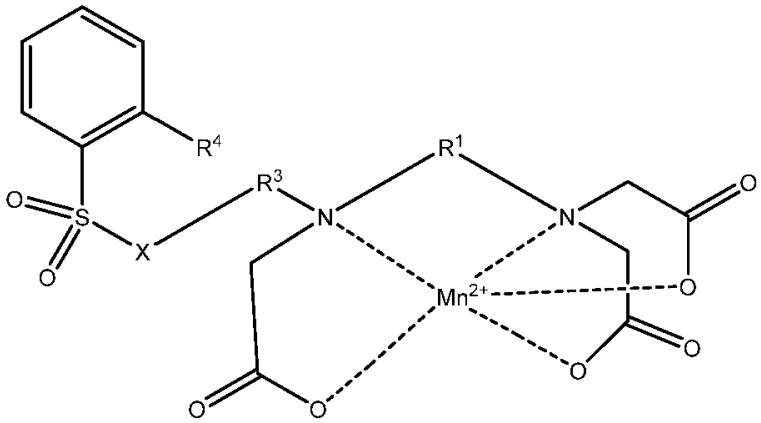
5. Kontrastinis agentas pagal 1 punktą, kur bent vienas iš R^1 ir R^2 apima nukreipiančią molekulę, kuri gali nukreipti į dominančią subjekto sritį, kur nukreipianti molekulė yra, pageidautina, pasirinkta iš baltymų, fermentų, peptidų, antikūnų ir vaistų.

6. Kontrastinis agentas pagal bet kurį iš 1 - 5 punktų, kur kontrastinis agentas pasižymi didesne relaksacija, kai n = 2.

7. Kontrastinis agentas pagal bet kurį iš 1 - 6 punktų,
kur junginys *in vivo* sąlygomis gali būti konvertuojamas iš formulės (Ia), (Ib), (Ic) arba (Id), kur n = 3, į formulę (Ia), (Ib), (Ic) arba (Id), kur n = 2, arba
kur junginys *in vivo* sąlygomis gali būti konvertuojamas biologiniu redukuojančiu agentu iš formulės (Ia), (Ib), (Ic) arba (Id), kur n = 3, į formulę (Ia), (Ib), (Ic) arba (Id), kur n = 2.

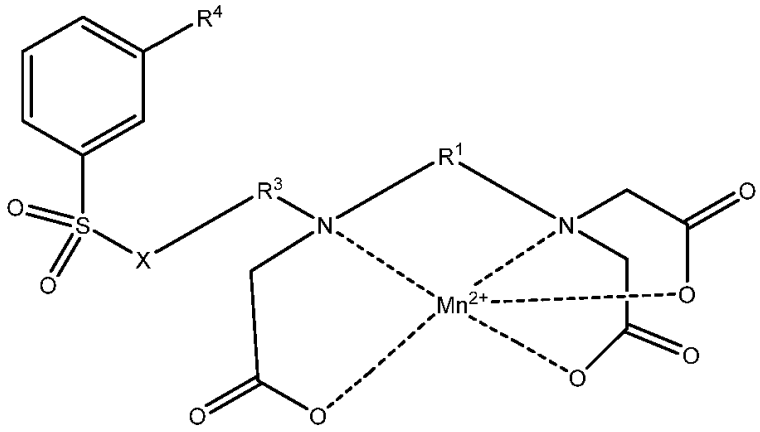
8. Kontrastinis agentas pagal bet kurį iš 1 - 7 punktų, dar apimanti farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį, įskaitant redukuojantį agentą, skirtą junginio, kurio formulė (Ia), (Ib), (Ic) arba (Id), kur n = 3, redukcijai į formulę (Ia), (Ib), (Ic) arba (Id), kur n = 2.

9. Kontrastinis agentas, skirtas magnetinio rezonanso vaizdinimui, kontrastinis agentas, apimantis junginį, kurio formulė (VIa), (VIb) arba (VIc):



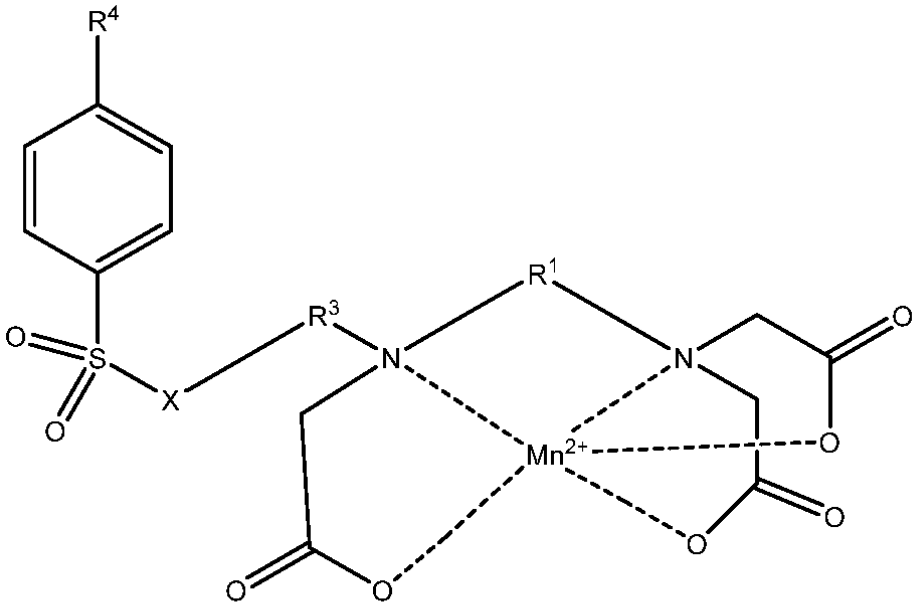
(VIa)

,



(VIb)

arba



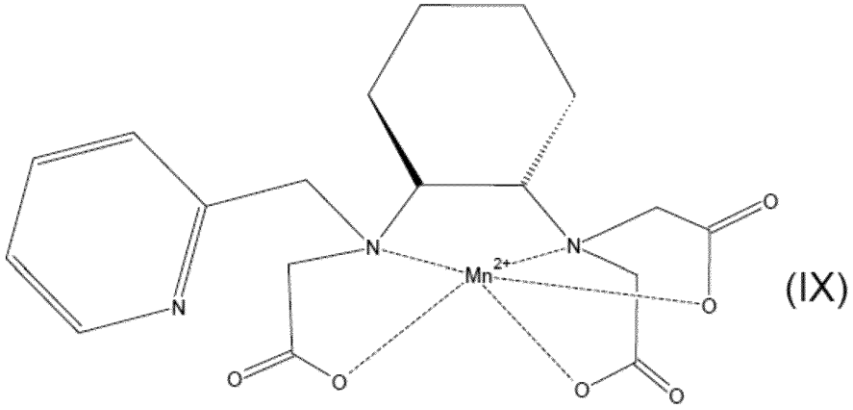
(VIc)

,

arba farmaciniu požiūriu priimtiną junginio druską,

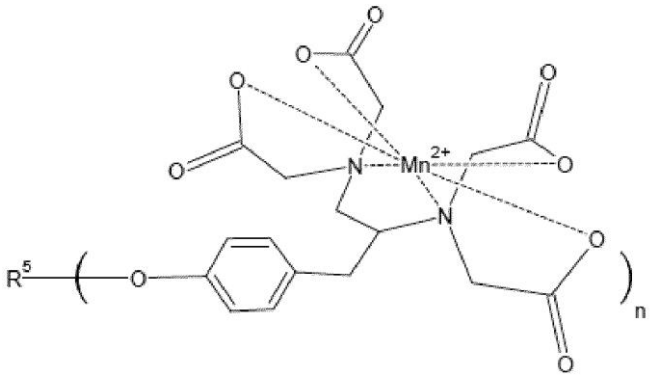
kur R^1 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš nepakeisto alkileno, nepakeisto cikloalkileno, nepakeisto heterocikloalkileno, nepakeisto arileno, nepakeisto heteroarileno, dialkileno areno ir dialkileno heteroareno,
kur R^3 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš nepakeisto alkileno, nepakeisto cikloalkileno, nepakeisto heterocikloalkileno, nepakeisto arileno, nepakeisto heteroarileno, dialkileno areno ir dialkileno heteroareno,
kur R^4 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterocikloalkilo, arilo, heteroarilo, halogeno, ciano, nitro, hidroksilo ir alkoksi grupės,
kur X yra N arba NH,
kur junginys pasirinktinai apima vandenį, esantį koordinaciniame ryšyje su Mn, kai X yra NH, ir
kur X yra koordinuotas su Mn, kai X yra N.

10. Kontrastinis agentas, skirtas magnetinio rezonanso vaizdinimui, kontrastinis agentas apima junginį, kurio formulė (IX):



(IX)

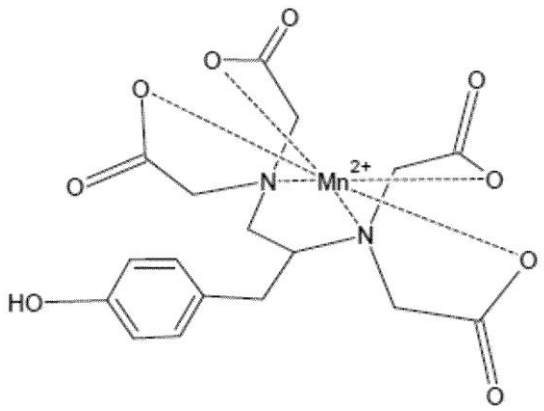
11. Kontrastinis agentas, skirtas magnetinio rezonanso vaizdinimui, kontrastinis agentas apima junginį, kurio formulė (X):



(X)

arba farmaciniu požiūriu priimtiną junginio druską,
kur R^5 yra pagrindinė struktūra, ir
kur n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 12.

12. Kontrastinis agentas, skirtas magnetinio rezonanso vaizdinimui, kontrastinis agentas apima junginį, kurio formulė (XII):



(XII)

arba farmaciniu požiūriu priimtiną junginio druską.

---

(51) Int. Cl. ***C07H 1/02*** (2006.01)
C07H 19/10 (2006.01)
C07H 19/20 (2006.01)
(11) **3296312**
(13) T
(96) 17184430.1
(96) 2005-06-30
(97) 2018-03-21
(97) 2021-03-17
(30) 585193 P, 2004-07-02, US
(72) GRYAZNOV, Sergei M, US
PONGRACZ, Krisztina, US
ZIELINSKA, Daria, US
(73) Geron Corporation, Foster City, CA 94404, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Apsaugotų 3'-amino-5'-fosforamidito nukleozido monomerų sintezė
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Adenozino arba guanozino monomeras, apimantis:
apsaugotą 3’-amino grupę, kuri yra apsaugota rūgščiai labilia grupe;
nukleozido bazę, kuri yra apsaugota dialkil-, di(cikloalkil)- arba di(aralkil)-formamidinilo grupe; ir
5’-O-(2-cianoetil-N,N-diizopropilamino)fosforamidito grupę.

2. Monomeras pagal 1 punktą, kur dialkilo arba dicikloalkilo formamidinilo grupė yra tokia, kad alkilas yra C_1-C_4 alkilas ir cikloalkilas yra C_5-C_6 cikloalkilas.

3. Monomeras pagal 1 punktą, kur rūgščiai labili apsauganti grupė yra triarilmetilo grupė.

4. Monomeras pagal 1 punktą, kur rūgščiai labili apsauganti grupė yra trifenilmetilas.

5. Monomeras pagal 1 punktą, kur nukleozido bazė yra apsaugota dimetilformamidinilo grupe arba dibenzilformamidinilo grupe.

6. Monomeras pagal 1 punktą, kur minėta nukleozido bazė yra apsaugota dialkilformamidinilo grupe.

7. Monomeras pagal 1 punktą, kur minėtas monomeras apima 2’ grupę, parinktą iš vandenilio, hidroksi, C_1-C_4 alkoksi, C_1-C_4 alkilo ir fluoro.

8. Monomeras pagal 1 punktą, kur monomero 2’-grupė yra vandenilis.

9. Adenozino, guanozino arba citidino monomero, turinčio apsaugotą nukleozido bazę ir apsaugotą 3’-amino grupę, gamybos būdas

kur minėta bazė ir minėta 3’-amino grupė yra ortogonaliai apsaugotos,
kur būdas apima:
paruošimą 3’-amino-3’-deoksi adenozino, citidino arba guanozino monomero, kuriame 5’-hidroksilo grupė, nukleozido bazė ir 3’-amino grupė yra neapsaugotos;
selektyvų 3’-amino grupės reagavimą su pirmąja apsaugančia grupe, susidedančia iš rūgščiai labilios grupės;
5’-hidroksilo grupės reagavimą su antrąja apsaugančia grupe, susidedančia iš acilo, bazei labiliu trialkilsililleteriu arba fluoridui labiliu sililleteriu; ir
reagavimą nukleozido bazės su trečiąja apsaugančia grupe, kuri yra acilo grupė arba formamidinilo grupė;
kur pirmoji apsauganti grupė gali būti pašalinta nuo minėtos 3’-amino grupės, esant sąlygoms, kai minėtos nukleozido bazės apsauginė grupė nėra pašalinama;
pašalinimą antrosios apsaugančios grupės nuo 5’-hidroksilo grupės, esant sąlygoms, kurioms esant minėtos nukleozido bazės arba minėtos 3’-amino grupės apsauginė grupė nėra pašalinama; ir
fosfitilinimą 5’-hidroksilo grupės.

10. Būdas pagal 9 punktą, kur trečioji apsauganti grupė yra acilo grupė.

11. Adenozino, guanozino arba citidino monomero, turinčio fosfitilintą 5’-hidroksilo grupę, apsaugotą nukleozido bazę ir apsaugotą 3’-amino grupę, gamybos būdas, kur minėta bazė ir minėta 3’-amino grupė yra ortogonaliai apsaugotos, kur būdas apima:
(a) paruošimą 3’-amino-3’-deoksi adenozino, citidino arba guanozino monomero, kuriame 5’-hidroksilo grupė, nukleozido bazė ir 3’-amino grupė yra neapsaugotos;
(b) selektyvų 3’-amino grupės reagavimą su pirmąja apsaugančia grupe, susidedančia iš rūgščiai labilios grupės; ir
(c) selektyvų reagavimą minėtos nukleozido bazės su dar viena apsaugine grupe, susidedančia iš formamidinilo grupės, kur monomeras yra guanozinas arba adenozinas, arba acilo grupės, kur monomeras yra citidino monomeras;
kur pirmoji apsauganti grupė gali būti pašalinta nuo minėtos 3’-amino grupės, esant sąlygoms, kurioms esant nukleozido bazės apsauginė grupė nėra pašalinama;
(d) fosfitilinimą 5’-hidroksilo grupės.

12. Būdas pagal 9, 10 arba 11 punktą, kur rūgščiai labili grupė yra triarilmetilas.

13. Būdas pagal 9, 10 arba 11 punktą, kur rūgščiai labili grupė yra trifenilmetilas.

14. Būdas pagal 11 punktą, kur minėtas monomeras yra adenozinas arba guanozinas ir minėta papildoma apsauganti grupė yra dimetilformamidinilo grupė arba dibenzilformamidinilo grupė.

15. Būdas pagal 11 punktą, kur minėtas monomeras yra citidino monomeras, ir minėtas reagavimas su papildoma apsaugančia grupe apima reakciją su acilanhidridu.

---

(51) Int. Cl. ***C07K 7/08*** (2006.01)
A61K 47/50 (2017.01)
(11) **3215518**
(13) T
(96) 15790220.6
(96) 2015-10-29
(97) 2017-09-13
(97) 2021-02-24
(86) PCT/GB2015/053247
(86) 2015-10-29
(87) WO 2016/067035
(87) 2016-05-06
(30) 201419237, 2014-10-29, GB
201515245, 2015-08-27, GB
(72) TEUFEL, Daniel Paul, GB
STACE, Catherine Lucy, GB
PAVAN, Silvia, GB

WALKER, Edward, GB
BALDASSARRE, Leonardo, GB

(73) BicycleRD Limited, Cambridge CB22 3AT, GB

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

(54) MT1-MMP specifiniai bicikliniai peptidų ligandai

Apibrėžties punktai: 22, brėžiniai: 0.

(57) 1. Peptidinis ligandas, specifinis MT1-MMP, apimantis polipeptidą, apimantį mažiausiai tris cisteino liekanas, atskirtas mažiausiai dviem kilpų sekomis, ir molekulinį pastolį, kuris sudaro kovalentinius ryšius su polipeptido cisteino liekanomis taip, kad mažiausiai dvi polipeptido kilpos yra suformuotos ant molekulinių pastolių, kur peptido ligandas apima aminorūgščių seką, kurio formulė (I):

$-C_i-X_1-U/O_2-X_3-X_4-G_5-C_{ii}-E_6-D_7-F_8-Y_9-X_{10}-X_{11}-C_{iii}-$ (SEQ ID Nr. 1)

(I)

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska;

kur:

C_i, C_{ii} ir C_{iii} atitinkamai reiškia pirmąją, antrąją ir trečiąją cisteino liekanas;

X reiškia bet kurią aminorūgšties liekaną;

U reiškia polinę, be krūvio aminorūgščių liekaną, parinktą iš N, C, Q, M, S ir T; ir

O reiškia nepolinę alifatinę aminorūgščių liekaną, parinktą iš G, A, I, L, P ir V.

2. Peptido ligandas pagal 1 punktą, kur:

(i) X_1 yra pasirinktas iš bet kurios iš šių aminorūgščių: Y, M, F arba V, pavyzdžiui, Y, M arba F, ypač Y arba M, ypač Y; ir (arba)

ii) U/O_2 yra parinktas iš U, pavyzdžiui, N, arba O, pavyzdžiui, G; ir (arba)

(iii) X_3 yra pasirinktas iš U arba Z, kur U reiškia polinę, be krūvio aminorūgščių liekaną, pasirinktą iš N, C, Q, M, S ir T, ir Z reiškia polinę neigiamo krūvio aminorūgščių liekaną, pasirinktą iš D arba E, ypač U 3 padėtyje yra parinktas iš Q arba Z 3 padėtyje yra parinktas iš E; ir (arba)

(iv) X_4 yra parinktas iš J, kur J reiškia nepolinę aromatinės aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš F, W ir Y; ir (arba)

(v) X_{10} yra parinktas iš Z, kur Z reiškia polinę neigiamo krūvio aminorūgščių liekaną, pasirinktą iš D arba E, pavyzdžiui, D; ir (arba)

(vi) X_{11} yra parinktas iš O, kur O reiškia nepolinę alifatinę aminorūgšties liekaną, pasirinktą iš G, A, I, L, P ir V, pavyzdžiui, I.

3. Peptido ligandas pagal 1 arba 2 punktą, kur (I) formulės junginys yra (Ia) formulės junginys:

$-C_i-Y/M/F/V-U/O-U/Z-J-G-C_{ii}-E-D-F-Y-Z-O-C_{iii}-$ (SEQ ID Nr. 6)

(Ia);

kur U, O, J ir Z yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau; arba

junginys, kurio formulė (Ib):

$-C_i-Y/M/F/V-N/G-E/Q-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}-$ (SEQ ID Nr. 7)

(Ib);arba

junginys, kurio formulė (Ic):

$-C_i-Y/M/F-N/G-E/Q-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}-$ (SEQ ID Nr. 8)

(Ic);arba

junginys, kurio formulė (Id):

$-C_i-Y/M-N-E/Q-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}-$ (SEQ ID Nr. 9)

(Id); arba

(Ie) formulės junginys:

$-C_i-Y-N-E-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}-$ (17-69-07) (SEQ ID Nr. 2)

(Ie).

4. Peptido ligandas pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur (I) formulės peptidas apima seką, parinktą iš:

$-C_i-Y-N-E-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}-$ (17-69-07) (SEQ ID Nr. 2);

$-C_i-M-N-Q-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}-$ (17-69-12) (SEQ ID Nr. 10);

$-C_i-F-G-E-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}-$ (17-69-02) (SEQ ID Nr. 11);

$-C_i-V-N-E-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}-$ (17-69-03) (SEQ ID Nr. 12);

$-C_i-F-N-E-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}-$ (17-69-04) (SEQ ID Nr. 13);

$-C_i-Y-N-E-Y-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}-$ (17-69-07-N057) (SEQ ID Nr. 14); ir

$-C_i-Y-N-E-W-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}-$ (17-69-44-N002) (SEQ ID Nr. 15),

toks kaip:

-C_i-Y-N-E-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- (17-69-07) (SEQ ID Nr. 2); ir
-C_i-M-N-Q-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- (17-69-12) (SEQ ID Nr. 10);
ypač:
-C_i-Y-N-E-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- (17-69-07) (SEQ ID Nr. 2).

5. Peptido ligandas pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kuris apima vieną arba daugiau modifikacijų, parinktų iš:
(i) N-galo modifikacijos, naudojant tinkamą aminoreaktyvią chemiją, ir (arba) C-galo modifikacijos, naudojant tinkamą karboksireaktyvią chemiją;
(ii) N-galo modifikacijos, kuri apima molekulinės tarpinės grupės pridėjimą, kuri palengvina efektorinių grupių konjugaciją ir biciklinio peptido stiprumo išlaikymą į jo taikinį, pavyzdžiui, Ala, G-Sar10-A grupės ar bAla-Sar10-A grupės;
(iii) N-galo ir (arba) C-galo modifikacijos, kuri apima citotoksinio agento pridėjimą;
(iv) aminorūgščių liekanos 4 padėtyje pakeitimo nenatūralia aminorūgščių liekana, parinkta iš: 1-naftilalanino; 2-naftilalanino; 3,4-dichlorfenilalanino; ir homofenilalanino, tokio kaip 1-naftilalanino; 2-naftilalanino; ir 3,4-dichlorfenilalanino ypač 1-naftilalanino;
(v) aminorūgščių liekanos pakeitimo 9 ir (arba) 11 padėtyje nenatūralia aminorūgšties liekana, parinkta iš: 4-bromfenilalanino arba pentafluor-fenilalanino 9 padėtyje ir (arba) tret-butilglicino 11 padėtyje;
(vi) aminorūgščių liekanos 9 padėtyje pakeitimo nenatūralia aminorūgščių liekana, kuri yra 4-bromfenilalaninas;
(vii) aminorūgščių liekanos 11 padėtyje pakeitimo nenatūralia aminorūgščių liekana, kuri yra tret-butilglicinas;
(viii) 2, 3, 4 arba 5 iš šių modifikacijų, ypač visų šių 5 modifikacijų: D-alanino 1 padėtyje ir (arba) 5 padėtyje, 1-naftilalanino 4 padėtyje, 4-bromfenilalanino 9 padėtyje ir tret-butilglicino 11 padėtyje;
(ix) kur aminorūgščių liekana 1 padėtyje yra pakeista D-alaninu; arba
(x) kur aminorūgščių liekana 5 padėtyje yra pakeista D-alaninu arba D-argininu.

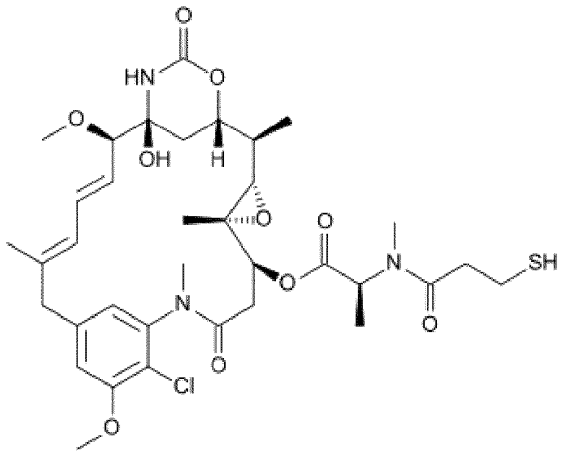
6. Peptido ligandas pagal 5 punktą,
kuris yra: (β-Ala)-Sar10-AC(D-Ala)NE(1Nal)(D-Ala)CEDFYD(tBuGly)C (SEQ ID Nr. 5)) arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

7. Peptido ligandas pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur molekulinis pastolis yra TBMB, kuris yra 1,3,5-tris(brommetil)benzenas.

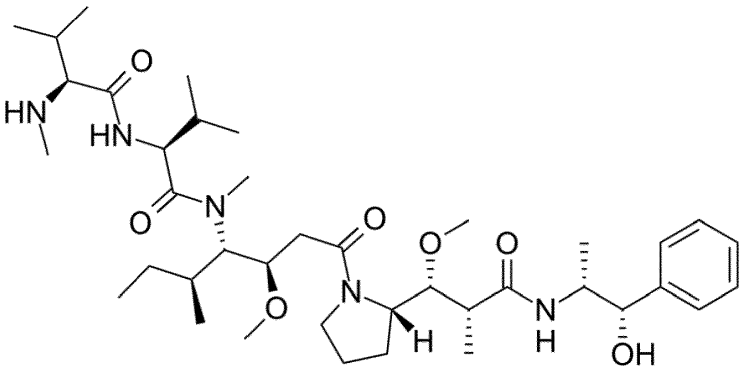
8. Vaisto konjugatas, apimantis peptido ligandą pagal bet kurį iš 1-7 punktų, konjuguotą su vienu ar daugiau efektorių ir (arba) funkcinių grupių, tokios kaip citotoksinis agentas arba metalo kompleksonas.

9. Vaisto konjugatas pagal 8 punktą, kur citotoksinis agentas yra sujungtas su bicikliniu peptidu skaidomuoju ryšiu, tokiu kaip disulfido ryšys arba proteazei jautrus ryšys.

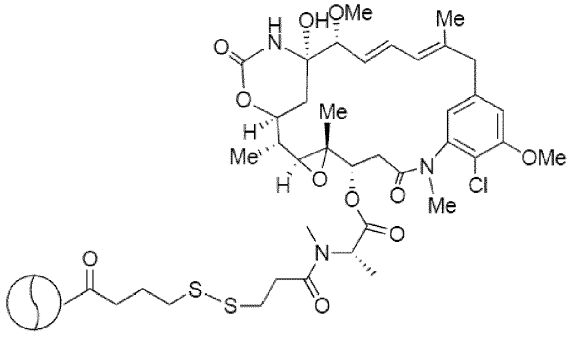
10. Vaisto konjugatas pagal 8 arba 9 punktą, kur citotoksinis agentas yra parinktas iš DM1, turinčio tokią struktūrą:



arba MMAE, turinčio tokią struktūrą:

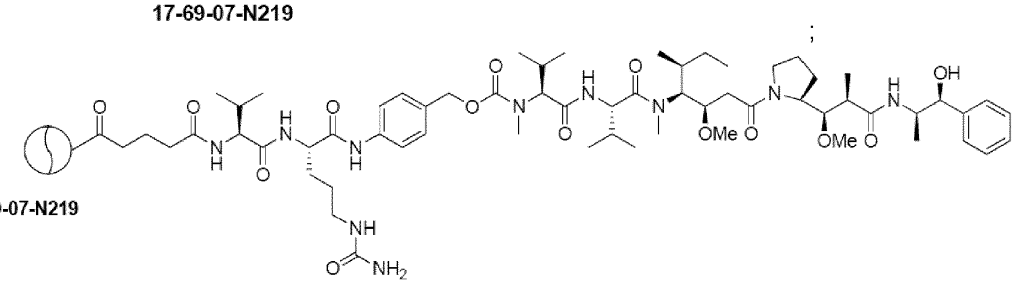


11. Vaisto konjugatas pagal bet kurį iš 8-10 punktų, kuris yra junginys, turintis tokią struktūrą:



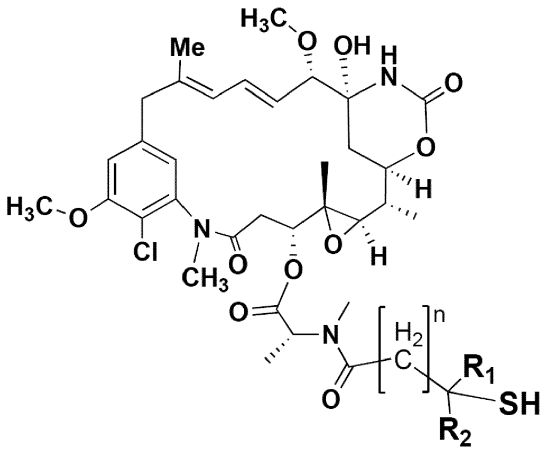
17-69-07-N219

;



17-69-07-N219

12. Vaisto konjugatas pagal 8 arba 9 punktą, kur citotoksinis agentas yra maitansinoidas ir parinktas iš junginio, kurio formulė (II):



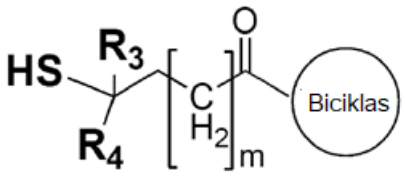
(II)

kur n reiškia sveiką skaičių, parinktą nuo 1 iki 10; ir

R_1 ir R_2 nepriklausomai reiškia vandenilį, C_{1-6}-alkilą arba karbociklilą arba heterociklilo grupę, pavyzdžiui, vandenilį arba metilą.

13. Vaisto konjugatas pagal 12 punktą, kuriame:
n reiškia 1 ir R_1 ir R_2 abu reiškia vandenilį (t.y. maitansino darinys DM1); arba
n reiškia 2, R_1 reiškia vandenilį ir R_2 reiškia metilo grupę (t.y. maitansino darinys DM3); arba
n reiškia 2 ir R_1 ir R_2 abu reiškia metilo grupes (t.y. maitansino darinys DM4).

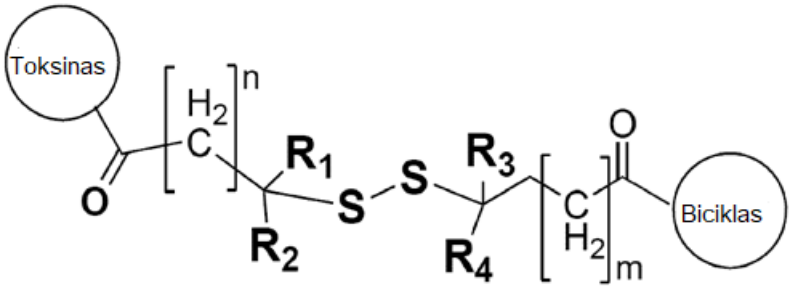
14. Vaisto konjugatas pagal bet kurį iš 8-13 punktų, kur konjugato biciklinio peptido komponentas turi struktūrą, parodytą (III) formulėje:



(III)

kur n reiškia sveiką skaičių, parinktą nuo 0 iki 10; ir
R_3 ir R_4 nepriklausomai reiškia vandenilį, C_{1-6}-alkilą arba karbociklilą arba heterociklilo grupę, pavyzdžiui, vandenilį arba metilą.

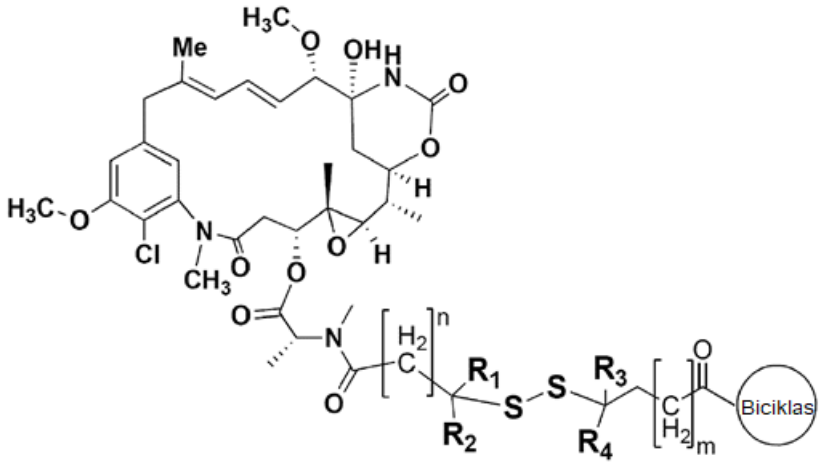
15. Vaisto konjugatas pagal bet kurį iš 8-14 punktų, kur citotoksinis agentas yra sujungtas su bicikliniu peptidu linkeriu, pavaizduotu (IV) formulėje:



(IV)

kur R1, R_2, R_3 ir R_4 reiškia vandenilį, C_{1-6}-alkilą arba karbociklilo arba heterociklilo grupę, tokią kaip vandenilis arba metilas;
toksinas reiškia bet kurį tinkamą citotoksinį agentą;
biciklinis reiškia peptido ligandą, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1-7 punktų;
n reiškia sveiką skaičių, parinktą nuo 1 iki 10; ir
m reiškia sveiką skaičių, parinktą nuo 0 iki 10.

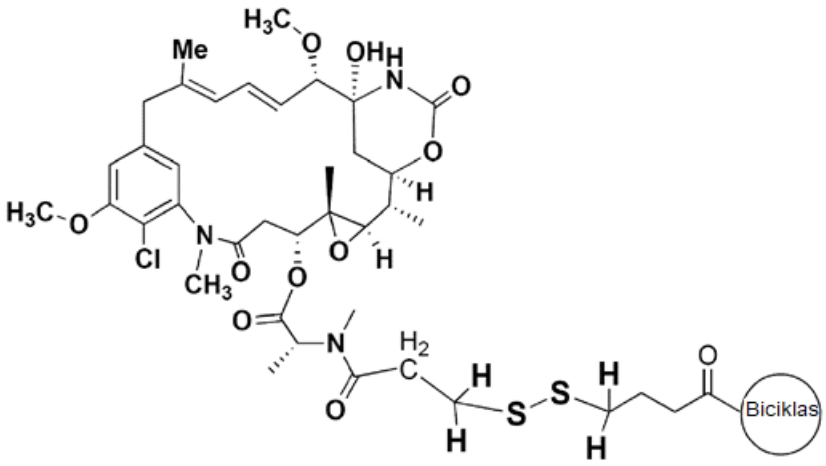
16. Vaisto konjugatas pagal 15 punktą, kur (IV) junginio toksinas yra maitansinas ir konjugatas apima junginį, kurio formulė (V):



(V)

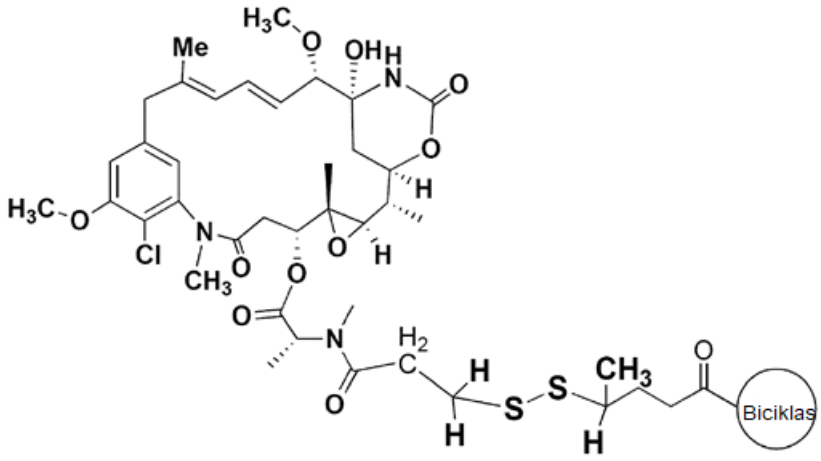
kur R_1, R_2, R_3 ir R_4 reiškia vandenilį, C_{1-6}-alkilą arba karbociklilo arba heterociklilo grupę;
biciklinis reiškia peptido ligandą, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1-7 punktų;
n reiškia sveiką skaičių, parinktą nuo 1 iki 10; ir
m reiškia sveiką skaičių, parinktą nuo 0 iki 10.

17. Vaisto konjugatas pagal 16 punktą, kuriame:
n reiškia 1 ir R_1, R_2, R_3 ir R_4 kiekvienas reiškia vandenilį, t.y. junginį, kurio formulė (V)[a]:



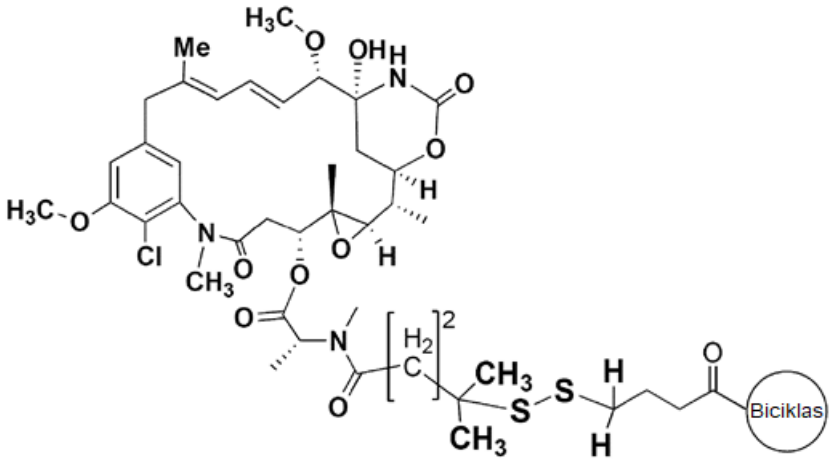
(V)[a];

arba
n reiškia 1, R_1, R_2, R_3 ir R_4 kiekvienas reiškia vandenilį, t.y. junginį, kurio formulė (V)[b]:



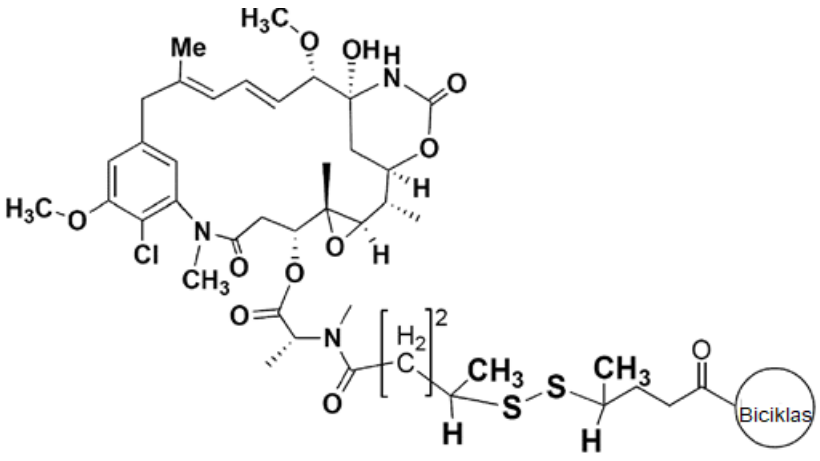
(V)[b];

arba
n reiškia 2, R_1 ir R_2 abu reiškia vandenilį ir R_3 ir R_4 abu reiškia metilą, t.y. junginį, kurio formulė (V)[c]:



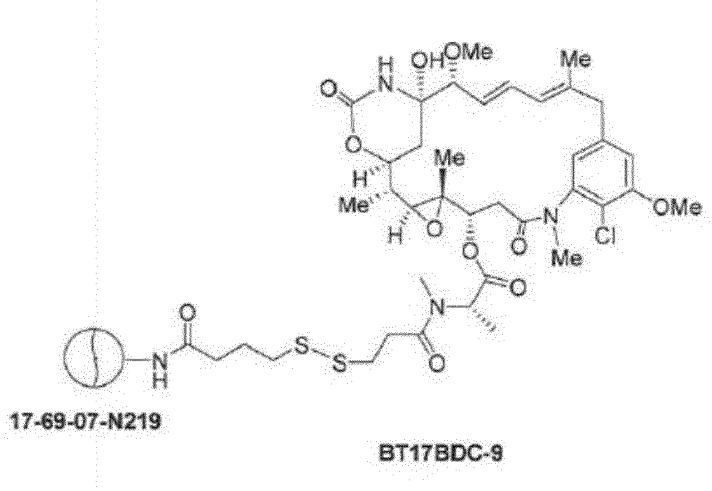
(V)[c];

arba
n reiškia 2, R_1 ir R_3 abu reiškia metilą ir R_2 ir R_4 abu reiškia vandenilį, t.y. junginį, kurio formulė (V)[d]:
arba



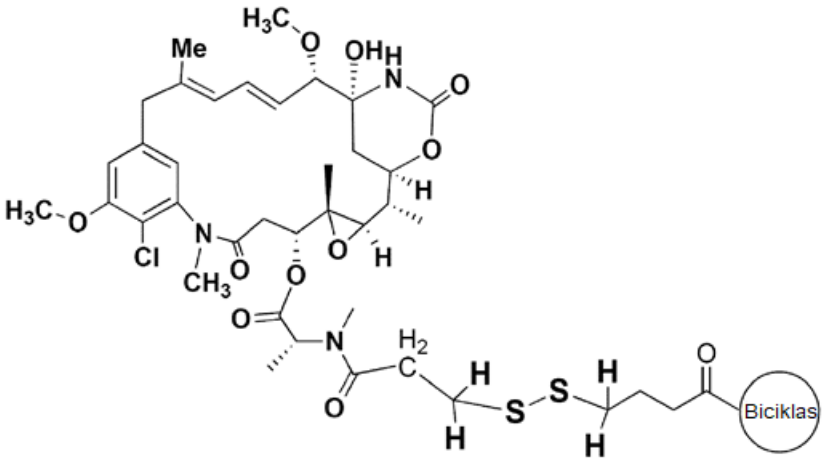
(V)[d].

18. Vaisto konjugatas pagal 8 punktą, parinktas iš: BT17BDC-9:

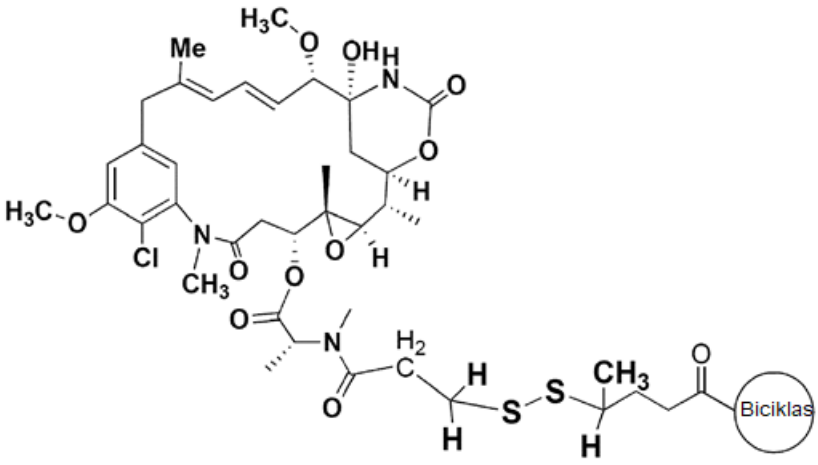


BT17BDC-9

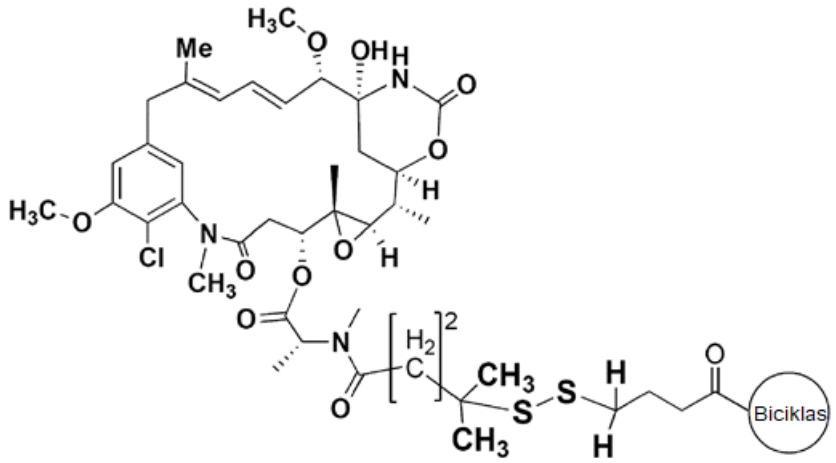
BT17BDC-17:



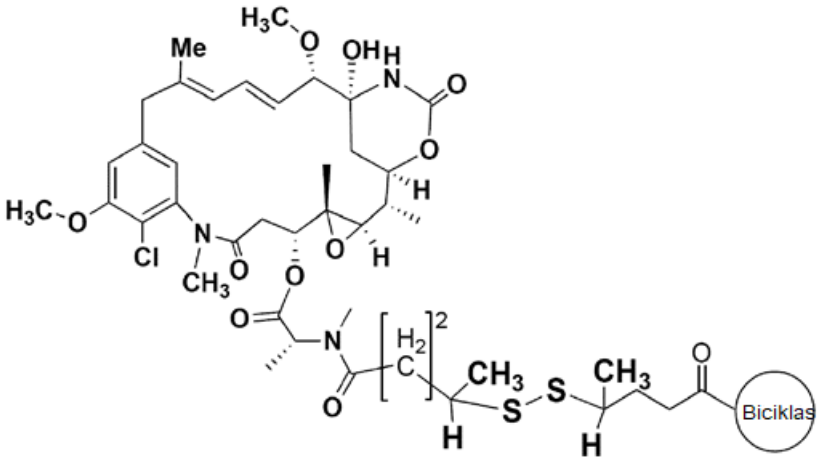
BT17BDC-18:



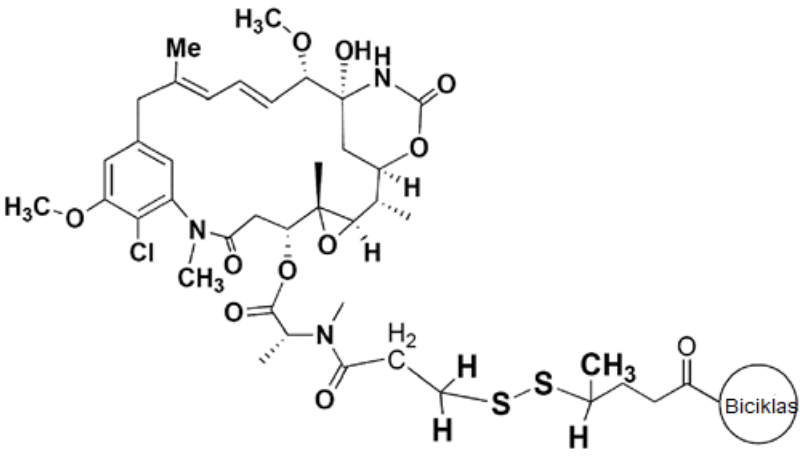
BT17BDC-19:



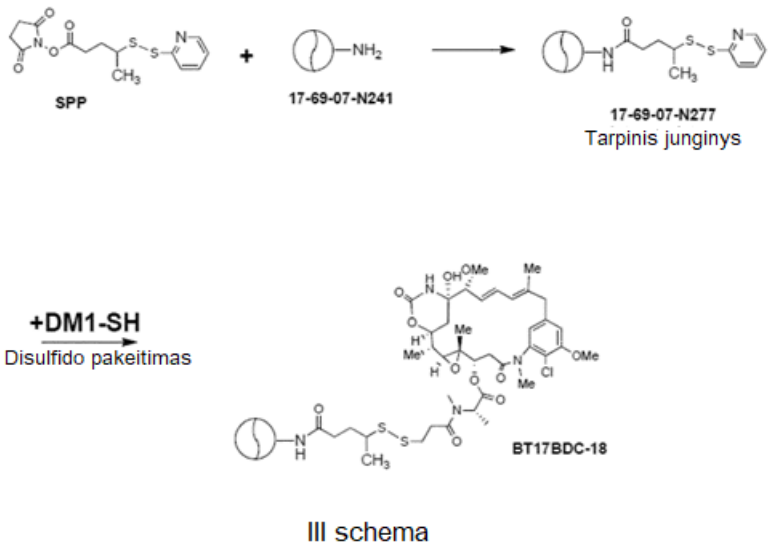
ir
BT17BDC-20:



19. Vaisto konjugatas pagal 18 punktą, kuris yra BT17BDC-18:



20. Vaisto konjugato pagal 19 punktą paruošimo būdas, kuris apima sintetinį būdą, aprašytą III schemoje:



III schema

21. Farmacinė kompozicija, apimanti peptido ligandą pagal bet kurį iš 1-7 punktų arba vaisto konjugatą pagal bet kurį iš 8-19 punktų kartu su vienu arba keliais farmaciškai priimtinais užpildais.

22. Vaisto konjugatas pagal bet kurį iš 8-19 punktų, skirtas panaudoti vėžio, ypač solidinių navikų, tokių kaip nesmulkialąstelinės plaučių karcinomos, prevencijai, slopinimui arba gydymui.

---

(51) Int. Cl. ***C07K 14/00*** (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
C07K 14/495 (2006.01)
C07K 14/51 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)

(11) **3286206**

(13) T

(96) 16783603.0

(96) 2016-04-12

(97) 2018-02-28

(97) 2021-02-17

(86) PCT/US2016/027046

(86) 2016-04-12

(87) WO 2016/171948

(87) 2016-10-27

(30) 201562150994 P, 2015-04-22, US
201562262356 P, 2015-12-02, US

(72) HAN, Hq, US
ZHOU, Xiaolan, US

(73) Biogen MA Inc., Cambridge, MA 02142, US

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

(54) Naujieji hibridiniai ACTRIIB ligandų TRAP baltymai, skirti gydant su raumenų nykimu susijusias ligas
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.

(57) 1. Izoliuotas baltymas, apimantis hibridinio tirpaus aktyvino IIB receptoriaus-tarpląstelinio domeno (ActRIIB-ECD) polipeptidą, kur minėtas hibridinis tirpus ActRIIB-ECD polipeptidas apima aminorūgščių seką, parinktą

iš grupės, susidedančios iš: SEQ ID Nr. 3, SEQ ID. NR. 4, SEQ ID Nr. 5, SEQ ID Nr. 6, SEQ ID Nr. 7, SEQ ID Nr. 8, SEQ ID Nr. 9, SEQ ID Nr. 10, SEQ ID Nr. 11, SEQ ID Nr. 12, SEQ ID Nr. 13, SEQ ID Nr. 14, SEQ ID Nr. 15, SEQ ID Nr. 16, SEQ ID Nr. 17, SEQ ID Nr. 18, SEQ ID Nr. 19, SEQ ID Nr. 20, SEQ ID Nr. 21, SEQ ID Nr. 22, SEQ ID Nr. 23, SEQ ID Nr. 24, SEQ ID Nr. 25, SEQ ID Nr. 26, SEQ ID Nr. 27, SEQ ID Nr. 28, SEQ ID Nr. 29, SEQ ID Nr. 30, SEQ ID Nr. 31, SEQ ID Nr. 32, SEQ ID Nr. 33, SEQ ID Nr. 34, SEQ ID Nr. 35, SEQ ID Nr. 36, SEQ ID Nr. 37, SEQ ID Nr. 51, SEQ ID Nr. 52, SEQ ID Nr. 53, SEQ ID Nr. 54, SEQ ID Nr. 55, SEQ ID Nr. 56, SEQ ID Nr. 57, SEQ ID Nr. 58, SEQ ID Nr. 59, SEQ ID Nr. 60, SEQ ID Nr. 61, SEQ ID Nr. 62, SEQ ID Nr. 63, SEQ ID Nr. 64, SEQ ID Nr. 65, SEQ ID Nr. 66, SEQ ID Nr. 67, SEQ ID Nr. 68, SEQ ID Nr. 69, SEQ ID Nr. 70, SEQ ID Nr. 71, SEQ ID Nr. 72, SEQ ID Nr. 73, SEQ ID Nr. 74, SEQ ID Nr. 75, SEQ ID Nr. 76, SEQ ID Nr. 77, SEQ ID Nr. 78, SEQ ID Nr. 79, SEQ ID Nr. 80, SEQ ID Nr. 81, SEQ ID Nr. 82, SEQ ID Nr. 83, SEQ ID Nr. 84, SEQ ID Nr. 85, SEQ ID Nr. 86, SEQ ID Nr. 87, SEQ ID Nr. 88, SEQ ID Nr. 89, SEQ ID Nr. 90, SEQ ID Nr. 91, SEQ ID Nr. 92, SEQ ID Nr. 93, SEQ ID Nr. 94, SEQ ID Nr. 95, SEQ ID Nr. 96, SEQ ID Nr. 97, SEQ ID Nr. 98, SEQ ID Nr. 99, SEQ ID Nr. 100, SEQ ID Nr. 101, SEQ ID Nr. 102, SEQ ID Nr. 103, SEQ ID Nr. 104, SEQ ID Nr. 110, SEQ ID Nr. 111, SEQ ID Nr. 112, SEQ ID Nr. 113, SEQ ID Nr. 114, SEQ ID Nr. 115, SEQ ID Nr. 116 ir SEQ ID Nr. 117, ir kur minėtas hibridinis ActRIIB-ECD polipeptidas sugeba surišti miostatiną ir aktyviną A, tačiau rodo sumažėjusį jungimosi afiniškumą su BMP9, palyginti su laukinio tipo ActRIIB-ECD polipeptidu.

2. Izoliuotas baltymas, apimantis hibridinio tirpaus aktyvino MB receptoriaus-tarpląstelinio domeno (ActRIIB-ECD) polipeptidą, kur minėtas hibridinis tirpus ActRIIB-ECD polipeptidas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 1, kurioje SEQ ID Nr. 1 bent viena iš aminorūgščių liekanų R3, 16, Y7, Y8, L14, E15, S20, L22, R24, E26, E28, Q29, L33, L48, Y36, S38, R40, S42, T45, K51, F58, Q64, E65, A68, T69, E70, E71, N72, Q74, F84, R88, T90, H91, L92, A95, G96, G97, P98, E99, V100, Y102, E103, P105, P106, T107, A108 arba T110 yra pakeista aminorūgštimi atitinkamoje SEQ ID Nr. 2 padėtyje, ir kur minėtas hibridinis ActRIIB-ECD polipeptidas sugeba surišti miostatiną ir aktyviną A, tačiau rodo sumažėjusį prisijungimo afiniškumą su BMP9, palyginti su laukinio tipo ActRIIB- ECD polipeptidu.

3. Izoliuotas baltymas pagal 2 punktą, kur minėtas hibridinis tirpus ActRIIB-ECD polipeptidas apima aminorūgščių seką, parinktą iš grupės, susidedančios iš: SEQ ID Nr. 3, SEQ ID Nr. 4, SEQ ID Nr. 5, SEQ ID. Nr. 6, SEQ ID Nr. 7, SEQ ID Nr. 8, SEQ ID Nr. 9, SEQ ID Nr. 10, SEQ ID Nr. 11, SEQ ID Nr. 12, SEQ ID Nr. 13, SEQ ID Nr. 14, SEQ ID Nr. 15, SEQ ID Nr. 16, SEQ ID Nr. 17, SEQ ID Nr. 18, SEQ ID Nr. 19, SEQ ID Nr. 20, SEQ ID Nr. 21, SEQ ID Nr. 22, SEQ ID Nr. 23, SEQ ID Nr. 24, SEQ ID Nr. 25, SEQ ID Nr. 26, SEQ ID Nr. 27, SEQ ID Nr. 28, SEQ ID Nr. 29, SEQ ID Nr. 30, SEQ ID Nr. 31, SEQ ID Nr. 32, SEQ ID Nr. 33, SEQ ID Nr. 34, SEQ ID Nr. 35, SEQ ID Nr. 36, SEQ ID Nr. 37, SEQ ID Nr. 51, SEQ ID Nr. 52, SEQ ID Nr. 53, SEQ ID Nr. 54, SEQ ID Nr. 55, SEQ ID Nr. 56, SEQ ID Nr. 57, SEQ ID Nr. 58, SEQ ID Nr. 59, SEQ ID Nr. 60, SEQ ID Nr. 61, SEQ ID Nr. 62, SEQ ID Nr. 63, SEQ ID Nr. 64, SEQ ID Nr. 65, SEQ ID Nr. 66, SEQ ID Nr. 67, SEQ ID Nr. 68, SEQ ID Nr. 69, SEQ ID Nr. 70, SEQ ID Nr. 71, SEQ ID Nr. 72, SEQ ID Nr. 73, SEQ ID Nr. 74, SEQ ID Nr. 75, SEQ ID Nr. 76, SEQ ID Nr. 77, SEQ ID Nr. 78, SEQ ID Nr. 79, SEQ ID Nr. 80, SEQ ID Nr. 82, SEQ ID Nr. 116 ir SEQ ID Nr. 117.

4. Izoliuotas baltymas pagal 2 punktą, kur minėtas hibridinis tirpus ActRIIB-ECD polipeptidas apima aminorūgščių seką, kuri yra bent 95 % identiška aminorūgščių sekai, parinktai iš aminorūgščių sekos, parinktos iš SEQ ID Nr. 3-37, 51-104 ir 110–117.

5. Izoliuotas baltymas pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur hibridinis tirpus ActRIIB-ECD polipeptidas yra sulietas su mažiausiai vienu heterologiniu baltymu ir kur heterologinis baltymas apima Fc domeną, parinktą iš žmogaus IgG1 Fc domeno, žmogaus IgG2 Fc domeno arba žmogaus IgG4 Fc domeno.

6. Izoliuotas baltymas pagal 5 punktą, kur heterologinis baltymas yra sulietas su hibridiniu tirpiu ActRIIB-ECD polipeptidu peptido linkerio seka.

7. Izoliuotas baltymas pagal 6 punktą, kur hibridinis tirpus ActRIIB-ECD polipeptidas apima aminorūgščių seką, parinktą iš SEQ ID Nr. 16 ir SEQ ID Nr. 29; heterologinis baltymas yra žmogaus Fc domenas, apimantis aminorūgščių seką, parinktą iš SEQ ID Nr.39, SEQ ID Nr. 41 ir SEQ ID Nr. 43; ir kur žmogaus Fc domenas yra sulietas su hibridiniu tirpiu ActRIIB-ECD polipeptidu peptido linkeriu, apimančiu aminorūgščių seką, nurodytą SEQ ID Nr. 44, ir šarnyro linkeriu, apimančiu aminorūgščių seką, nurodytą SEQ ID Nr. 118.

8. Izoliuotas baltymas pagal 7 punktą, papildomai apimantis lyderio seką, turinčią aminorūgščių seką, parinktą iš SEQ ID Nr. 49 ir SEQ ID Nr. 50, kur lyderio seka yra ties N galu ir susilieta su hibridiniu tirpiu ActRIIB-ECD polipeptidu.

9. Izoliuotas baltymas pagal 7 punktą, kur hibridinis tirpus ActRIIB-ECD polipeptidas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 16 ir žmogaus Fc domenas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 43.

10. Izoliuotas baltymas pagal 7 punktą, kur hibridinis tirpus ActRIIB-ECD polipeptidas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 29 ir žmogaus Fc domenas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 43.

11. Izoliuota nukleorūgšties molekulė, apimanti polinukleotidą, koduojantį izoliuotą baltymą pagal bet kurį iš 1-10 punktų.

12. Farmacinė kompozicija, turinti izoliuoto baltymo pagal bet kurį iš 1-10 punktųterapiškai efektyvų kiekį priemaišoje su farmaciškai priimtinu nešikliu.

13. Izoliuotas baltymas pagal bet kurį iš 1-10 punktų, skirtas naudoti terapijoje.

14. Izoliuotas baltymas pagal bet kurį iš 1-10 punktų, skirtas naudoti gydant Diušeno raumenų distrofiją (DMD).

---

(51) Int. Cl. ***C07K 16/08*** (2006.01)
A61K 39/21 (2006.01)
C07K 16/10 (2006.01)

(11) **2710033**

(13) T

(96) 12785929.6

(96) 2012-05-17

(97) 2014-03-26

(97) 2021-01-20

(86) PCT/US2012/038400

(86) 2012-05-17

(87) WO 2012/158948

(87) 2012-11-22

(30) 201161486960 P, 2011-05-17, US

(72) SCHEID, Johannes, US
NUSSENZWEIG, Michel, US
BJORKMAN, Pamela, J., US
DISKIN, Ron, US

(73) The Rockefeller University, New York, NY 10065, US
California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125, US

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

(54) Žmogaus imunodeficito virusą neutralizuojantys antikūnai ir jų panaudojimo būdai
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 0.

(57) 1. Izoliuotas žmogaus anti-ŽIV antikūnas arba jo antigeną surišantis fragmentas, apimantis sunkiąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką
QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRV
SLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDV, ir lengvąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką

DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGV
PSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEF.

2. Izoliuotas žmogaus anti-ŽIV antikūnas arba jo antigeną surišantis fragmentas pagal 1 punktą, apimantis aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 387 ir aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 558.

3. Kompozicija, apimanti izoliuotą anti-ŽIV antikūną arba jo antigeną surišantį fragmentą pagal bet kurį iš 1-2 punktų.

4. Nukleorūgšties molekulė, koduojanti izoliuotą anti-ŽIV antikūną arba jo antigeną surišantį fragmentą pagal bet kurį iš 1-2 punktų.

5. Vektorius, apimantis nukleorūgšties molekulę pagal 4 punktą.

6. Ląstelė, apimanti vektorių pagal 5 punktą.

7. Farmacinė kompozicija, apimanti bent vieną antikūną pagal bet kurį iš 1-2 punktų arba jo antigeną surišantį fragmentą ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

8. Anti-ŽIV antikūno arba jo antigeną surišančio fragmento pagal bet kurį iš 1-2 punktų gavimo būdas, kur minėtas būdas apima kultivavimą ląstelės, apimančios vektorių, apimantį nukleorūgštį, koduojančią minėto antikūno sunkiąją ir lengvąją grandines, tokiomis sąlygomis, kai ekspresuojama nukleorūgštis, ir minėto anti-ŽIV antikūno arba jo fragmento išskyrimą.

9. Anti-ŽIV antikūno pagal bet kurį iš 1-2 punktų aptikimo būdas paciente, kur minėtas būdas apima paruošimą biologinio mėginio, gauto iš paciento ir biologinio mėginio ištyrimą dėl anti-ŽIV antikūno buvimo arba ląstelės, kuri turi bent vieną iš DNR arba mRNR, koduojančią antikūną.

10. Terapiniu požiūriu veiksmingas kiekis bent vieno anti-ŽIV antikūno arba jo antigeną surišančio fragmento pagal bet kurį iš 1-2 punktų arba bent vieno anti-ŽIV antikūno arba jo fragmento, pagaminto būdu pagal 8 punktą, skirti panaudoti ŽIV infekcijos arba su ŽIV susijusių ligų prevencijai arba gydymui.

11. Terapiniu požiūriu veiksmingas kiekis antikūno arba jo antigeną surišančio fragmento pagal 10 punktą, skirtas įvedimui su antruoju terapiniu agentu, kur antrasis terapinis agentas yra pasirinktinai antivirusinis agentas.

---

(51) Int. Cl. ***C07K 16/08*** (2006.01)
C07K 16/20 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)

(11) **3604333**

(13) T

(96) 19195720.8

(96) 2015-03-10

(97) 2020-02-05

(97) 2021-05-05

(30) 201461951121 P, 2014-03-11, US

(72) POMA, Eric, US
WILLERT, Erin, US

(73) Molecular Templates, Inc., Austin, TX 78729, US

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

(54) Baltymai, apimantys amino galo proksimalines Šiga toksino A subvieneto efektoriaus sritis ir ląsteles, nukreiptas į imunoglobulino tipo rišimosi sritis, galinčias specifiškai surišti CD38

Apibrėžties punktai: 26, brėžiniai: 0.

(57) 1. Citotoksinis baltymas, apimantis:

a) imonuglobulino tipo surišimo sritį, apimančią vieną arba daugiau polipeptidų ir galinčią specifiškai surišti bent vieną tarpląstelinę tikslinę biomolekulę, kur minėta imunoglobulino tipo surišimo sritis yra gauta iš antikūno, kur minėta tarpląstelinė tikslinė biomolekulė yra CD38; ir

b) Šiga toksino efektoriaus sritį, apimančią polipeptidą, kuris gali sukelti Šiga toksino A subvieneto citotoksiškumą, ir apima:

aminorūgščių seką, kuri yra bent 90 % identiška aminorūgščių sekai, parodytai bet kurioje iš SEQ ID Nr. 1, SEQ ID Nr. 2, arba SEQ ID Nr. 3; arba

aminorūgščių seką, parinktą iš:

(i) SEQ ID Nr. 1, SEQ ID Nr. 2, arba SEQ ID Nr. 3 aminorūgščių nuo 75 iki 251;

(ii) SEQ ID Nr. 1, SEQ ID Nr. 2, arba SEQ ID Nr. 3 aminorūgščių nuo 1 iki 241;

(iii) SEQ ID Nr. 1, SEQ ID Nr. 2, arba SEQ ID Nr. 3 aminorūgščių nuo 1 iki 251; ir

(iv) SEQ ID Nr. 1, SEQ ID Nr. 2, arba SEQ ID Nr. 3 aminorūgščių nuo 1 iki 261;

kur baltymas gali sukelti ląstelės, fiziškai sujungtos su CD38, mirtį; ir kur rišimosi sritis ir Šiga toksino efektoriaus sritis yra orientuotos baltyme taip, kad rišimosi sritis yra tokioje padėtyje, kuri yra arčiau Šiga toksino efektoriaus srities karboksi galo nei Šiga toksino efektoriaus srities amino galas.

2. Citotoksinis baltymas pagal 1 punktą, turintis toksiškumą, kuris yra bent 3 kartus didesnis pirmajai ląstelių populiacijai, kurios nariai yra fiziškai susieti su CD38, palyginti su antrąja ląstelių populiacija, kurios nariai nėra fiziškai susieti su CD38.

3. Citotoksinis baltymas pagal 2 punktą, kur minėta pirmoji ląstelių populiacija yra fiziškai susieta su CD38 naudojant kovalentine ir (arba) nekovalentine tarpmolekuline sąveika, sujungiančia CD38 arba jo dalį su ląstelės išore; arba kur CD38 yra vientisas membranos baltymas arba periferinis membranos baltymas, ekspresuojamas pirmosios ląstelių populiacijos.

4. Citotoksinis baltymas pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur Šiga toksino efektoriaus sritis apima:
(i) SEQ ID Nr. 1, SEQ ID Nr. 2, arba SEQ ID Nr. 3 aminorūgštis nuo 75 iki 251;
(ii) SEQ ID Nr. 1, SEQ ID Nr. 2, arba SEQ ID Nr. 3 aminorūgštis nuo 1 iki 241;
(iii) SEQ ID Nr. 1, SEQ ID Nr. 2, arba SEQ ID Nr. 3 aminorūgštis nuo 1 iki 251; arba
(iv) SEQ ID Nr. 1, SEQ ID Nr. 2, arba SEQ ID Nr. 3 aminorūgštis nuo 1 iki 261.

5. Citotoksinis baltymas pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur Šiga toksino efektoriaus sritis apima mutaciją, susijusią su natūraliai pasireiškiančiu Šiga toksinų šeimos nario A subvienetu, kuris keičia Šiga toksino efektoriaus srities fermentinį aktyvumą, mutacija, parinkta iš mažiausiai vienos aminorūgšties liekanos delecijos, įterpimo ar pakeitimo; kur natūraliai pasireiškiantis Šiga toksinų šeimos nario A subvienetas apima arba susideda iš bet kurios iš sekų SEQ ID Nr. Nr. 1-3 aminorūgščių sekos.

6. Citotoksinis baltymas pagal 5 punktą, kur mutacija sumažina Šiga toksino efektoriaus srities citotoksiškumą.

7. Citotoksinis baltymas pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kuriame imunoglobulino tipo surišimo sritis apima vienos grandinės kintamą fragmentą (scFv).

8. Citotoksinis baltymas pagal 7 punktą, kuriame imunoglobulino tipo surišimo sritis apima SEQ ID Nr. 4 269-508 aminorūgštis.

9. Citotoksinis baltymas pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kuriame imunoglobulino tipo surišimo sritis apima vieno domeno antikūno (sdAb) fragmentą.

10. Citotoksinis baltymas pagal 9 punktą, kuriame vieno domeno antikūno fragmentas yra V_HH fragmentas.

11. Citotoksinis baltymas pagal bet kurį iš 1-10 punktų homomultimero arba heteromultimero formos.

12. Citotoksinis baltymas pagal bet kurį iš 1-11 punktų farmaciniu požiūriu priimtinos druskos arba solvato formos.

13. Farmacinė kompozicija, apimanti citotoksinį baltymą pagal bet kurį iš 1-12 punktų ir bent vieną farmaciniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą arba nešiklį.

14. Farmacinė kompozicija pagal 13 punktą, kurioje farmaciniu požiūriu priimtinas nešiklis apima fiziologiniu požiūriu priimtiną tirpiklį arba dispersijos terpę; ir (arba) kur farmaciniu požiūriu priimtinas nešiklis apima vandenį, alkoholį, poliolį, ir tinkamus jų mišinius; daržovių aliejų; arba injekcinį organinį esterį.

15. Farmacinė kompozicija pagal 13 arba 14 punktą, papildomai apimanti adjuvantą; dangą; antimikrobinį, antibakterinį, arba priešgrybelinį agentą; izotoninį agentą; polialkoholį; absorbciją uždelsiantį agentą; stabilizatorių; buferį; paviršiaus aktyviąją medžiagą; ir (arba) farmaciniu požiūriu priimtiną antioksidantą.

16. Farmacinė kompozicija pagal 15 punktą, kurioje:
adjuvantas yra konservantas, drėkiklis, emulsiklis, arba disperguojantis agentas;
danga yra lecitinas;
antibakterinis arba priešgrybelinis agentas yra parabenas, chlorbutanolis, fenolis, arba sorbo rūgštis;
izotoninis agentas yra cukrus arba natrio chloridas;
polialkoholis yra manitolis arba sorbitolis; ir (arba)
farmaciniu požiūriu priimtinas antioksidantas yra vandenyje tirpus antioksidantas, aliejuje tirpus antioksidantas, arba metalo chelato agentas.

17. Farmacinė kompozicija pagal 16 punktą, kurioje:
vandenyje tirpus antioksidantas yra askorbo rūgštis, cisteino hidrochloridas, natrio bisulfatas, natrio metabisulfitas, arba natrio sulfitas;
aliejuje tirpus antioksidantas yra askorbilo palmitatas, butilintas hidroksianizolis (BHA), butilintas hidroksitoluenas (BHT), lecitinas, propilgalatas, arba alfa-tokoferolis; ir (arba) metalo chelanto agentas yra citrinos rūgštis, etilendiamino tetraacto rūgštis (EDTA), sorbitolis, vyno rūgštis, arba fosforo rūgštis.

18. Polinukleotidas, koduojantis citotoksinį baltymą pagal bet kurį iš 1-12 punktų arba jo komplementą.

19. Ekspresijos vektorius, apimantis polinukleotidą pagal 18 punktą.

20. Ląstelė šeimininkė, apimanti polinukleotidą pagal 18 punktą arba ekspresijos vektorių pagal 19 punktą.

21. *In vitro* CD38 ekspresuojančios ląstelės nužudymo būdas, kur būdas apima ląstelės kontaktavimo pakopą su citotosiniu baltymu pagal bet kurį iš 1-12 punktų arba farmacine kompozicija pagal bet kurį iš 13-17 punktų.

22. Citotoksinis baltymas pagal bet kurį iš 1-12 punktų, arba farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 13-17 punktų, skirti naudoti ligos, sutrikimo, arba būklės gydymui arba prevencijai pacientui, kuriam to reikia, kur liga, sutrikimas, arba būklė yra b e s i s k i r i a n t y s ląstelėmis, kurios ekspresuoja CD38.

23. Citotoksinis baltymas pagal bet kurį iš 1-12 punktų, arba farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 13-17 punktų, skirti naudoti pagal 22 punktą, kur liga, sutrikimas, arba būklė yra vėžys arba navikas, b e s i s k i r i a n t y s ląstelėmis, kurios ekspresuoja CD38.

24. Citotoksinis baltymas pagal bet kurį iš 1-12 punktų, arba farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 13-17 punktų, skirti naudoti pagal 23 punktą, kur vėžys yra parinktas iš: kaulų vėžio, krūties vėžio, centrinės ir periferinės nervų sistemos vėžio, virškinimo trakto vėžio, lytinių ląstelių vėžio, liaukų vėžio, galvos ir kaklo vėžio, hematologinio vėžio, inkstų ir šlapimo takų vėžio, kepenų vėžio, plaučių ir pleuros vėžio, prostatos vėžio, sarkomos, odos vėžio ir gimdos vėžio.

25. Citotoksinis baltymas pagal bet kurį iš 1-12 punktų, arba farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 13-17 punktų, skirti naudoti pagal 22 punktą, kur liga, sutrikimas, arba būklė yra imuninis sutrikimas arba mikrobinė infekcija, b e s i s k i r i a n t y s ląstelėmis, kurios ekspresuoja CD38.

26. Citotoksinis baltymas pagal bet kurį iš 1-12 punktų, arba arba farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 13-17 punktų, skirti naudoti pagal 25 punktą, kur imuninis sutrikimas yra susijęs su liga, parinkta iš grupės, susidedančios iš: amiloidozės, ankilozuojančio spondilito, astmos, Krono ligos, diabeto, transplantato atmetimo, transplantato prieš šeimininką ligos, Hashimoto tiroidito, hemolizinio ureminio sindromo, su ŽIV susijusios ligos, raudonosios vilkligės, išsėtinės sklerozės, mazginio poliarterito, poliartrito, psoriazės, psoriazinio artrito, reumatoidinio artrito, sklerodermijos, septinio šoko, Sjögreno sindromo, opinio kolito, ir vaskulito.

---

(51) Int. Cl. ***C07K 16/10*** (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
(11) **3447070**
(13) T
(96) 18198309.9
(96) 2013-10-01
(97) 2019-02-27
(97) 2021-02-24
(30) 201261708779 P, 2012-10-02, US
201261746792 P, 2012-12-28, US
(72) PERRON, Hervé, FR
FIROUZI, Reza, FR
KÜRY, Patrick, DE
FAUCARD, Raphaël, FR

MADEIRA, Alexandra, FR
JOANOU, Julie, FR

(73) Geneuro SA, 1228 Plan-Les-Ouates, CH

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

(54) Junginiai, skirti gydyti remielinizacijos blokadą, sergant ligomis, susijusiomis su HERV-W apvalkalo baltymo raiška
Apibrėžties punktai: 7, brėžiniai: 0.

(57) 1. Anti-HERV-W Env antikūnas, skirta panaudoti gydant remielinizacijos blokadą, sergant liga, susijusia su HERV-W apvalkalo baltymo (ENV) raiška, kur minėtas anti-HERV-W Env antikūnas apima kiekvieną iš komplementarumą lemiančių sričių (CDR), kurių sekos SEQ ID Nr. 1, SEQ ID Nr. 2, SEQ ID Nr. 3, SEQ ID Nr. 4, SEQ ID Nr. 5 ir SEQ ID Nr. 6;

2. Anti-HERV-W Env antikūnas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur minėtas anti-HERV-W Env antikūnas yra scFv, Fab fragmentas, chimerinis, rekombinantinis arba humanizuotas antikūnas.

3. Anti-HERV-W Env antikūnas, skirtas naudoti pagal 1 arba 2 punktą, kur minėtas anti-HERV-W Env antikūnas yra IgG.

4. Anti-HERV-W Env antikūnas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur minėtas anti-HERV-W Env antikūnas yra IgG1.

5. Anti-HERV-W Env antikūnas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur minėtas anti-HERV-W Env antikūnas yra IgG4.

6. Anti-HERV-W Env antikūnas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1-5 punktų, kur progresuojanti išsėtinė sklerozė yra antrinė progresuojanti išsėtinė sklerozė (SPMS).

7. Anti-HERV-W Env antikūnas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1-5 punktų, kur progresuojanti išsėtinė sklerozė yra pirminė progresuojanti išsėtinė sklerozė (PPMS).

---

(51) Int. Cl. ***C07K 16/24*** (2006.01)

(11) **3456736**

(13) T

(96) 17191987.1

(96) 2017-09-19

(97) 2019-03-20

(97) 2021-04-07

(72) FURRER, Esther, CH

(73) TILLOTTS PHARMA AG, 4310 Rheinfelden, CH

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

(54) Antikūnų variantai
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 4.

(57) 1. IgG_1 antikūnas, apimantis TNFα surišantį domeną ir FcRn surišančią vietą, kur antikūno aminorūgščių seka, atsižvelgiant į ES numeravimo sistemą, apima:
(i) aminorūgštis 233P, 234V, 235A ir deleciją aminorūgšties padėtyje 236;
(ii) aminorūgštį 434A arba aminorūgštis 252Y, 254T ir 256E; ir
(iii) aminorūgštis 239D, 330L ir 332E;
žmogaus IgG Fc srityje; ir kur antikūnas apima (i) V_L domeną, turintį aminorūgščių seką, kaip nurodyta SEQ ID Nr. 10, ir (ii) V_H domeną, turintį aminorūgščių seką, kaip nurodyta SEQ ID Nr. 9.

2. Antikūnas pagal 1 punktą, kur antikūno aminorūgščių seka apima 233P, 234V, 235A, 239D, 330L, 332E ir 434A aminorūgštis ir deleciją aminorūgšties padėtyje 236.

3. Antikūnas pagal 1 punktą, kur antikūno aminorūgščių seka apima 233P, 234V, 235A, 239D, 330L, 332E, 252Y, 254T ir 256E aminorūgštis ir deleciją aminorūgšties padėtyje 236.

4. Antikūnas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kuris per poliarizuotą ląstelių monosluoksnį iš viršūninės pusės į bazolateralinę pusę yra gabenamas didesniu kiekiu nei kontrolinis antikūnas, apimantis lengvąją grandinę, turinčią aminorūgščių seką, kaip nurodyta SEQ ID Nr. 1 ir sunkiąją grandinę, turinčią aminorūgščių seką, kaip nurodyta SEQ ID Nr. 2.

5. Nukleorūgštis, koduojanti antikūną pagal bet kurį iš ankstesnių punktų.

6. Antikūnas pagal bet kurį iš 1-4 punktų, skirtas naudoti uždegiminės būklės gydymui.

7. Antikūnas, skirtas naudoti pagal 6 punktą, kur uždegiminė būklė yra virškinimo trakto uždegiminis sutrikimas.

8. Antikūnas, skirtas naudoti pagal 6 punktą, kur minėtas gydymas apima veiksmingo minėto antikūno kiekio įvedimą peroraliai.

9. Antikūnas, skirtas naudoti pagal 6 punktą, kur minėtas antikūnas yra naudojamas lokaliai.

10. Farmacinė kompozicija, apimanti antikūną pagal bet kurį iš 1-4 punktų.

---

(51) Int. Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
(11) **3325509**
(13) T
(96) 16744353.0
(96) 2016-07-21
(97) 2018-05-30
(97) 2020-12-16
(86) PCT/EP2016/067465
(86) 2016-07-21
(87) WO 2017/013230
(87) 2017-01-26
(30) 15306192, 2015-07-22, EP
(72) LAUNAY, Pierre, FR
BELANGER, Coralie, FR
SOUCHET, Hervé, FR
(73) INATHERYS, 91058 Evry Cedex, FR
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Anti-TfR antikūnai ir jų panaudojimas proliferacinių ir uždegiminių sutrikimų gydymui
Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 0.
(57) 1. Izoliuotas humanizuotas anti-transferino receptoriaus (anti-TfR) antikūnas arba baltymas su antigeną surišančia humanizuoto anti-TfR antikūno dalimi, apimantis bet kurį
(a) sunkiosios grandinės kintamą polipeptidą, apimantį SEQ ID Nr. 1 sekos HCDR1, SEQ ID Nr. 2 sekos HCDR2, SEQ ID Nr. 3 sekos HCDR3 ir lengvosios grandinės kintamą polipeptidą, apimantį SEQ ID Nr. 4 sekos LCDR1, SEQ ID Nr. 5 sekos LCDR2 ir SEQ ID Nr. 6 sekos LCDR3;
(b) sunkiosios grandinės kintamą polipeptidą, apimantį SEQ ID Nr. 1 sekos HCDR1, SEQ ID Nr. 2 sekos HCDR2, SEQ ID Nr. 3 sekos HCDR3 ir lengvosios grandinės kintamą polipeptidą, apimantį SEQ ID Nr. 4 sekos LCDR1, SEQ ID Nr. 8 sekos LCDR2 ir SEQ ID Nr. 6 sekos LCDR3;
(c) sunkiosios grandinės kintamą polipeptidą, apimantį SEQ ID Nr. 11 sekos VH ir lengvosios grandinės kintamą polipeptidą, apimantį SEQ ID Nr. 13 sekos VL;
(d) sunkiosios grandinės kintamą polipeptidą, apimantį SEQ ID Nr. 11 sekos VH ir lengvosios grandinės kintamą polipeptidą, apimantį SEQ ID Nr. 14 sekos VL;
(e) sunkiosios grandinės kintamą polipeptidą, apimantį SEQ ID Nr. 12 sekos VH ir lengvosios grandinės kintamą polipeptidą, apimantį SEQ ID Nr. 13 sekos VL; arba,
(f) sunkiosios grandinės kintamą polipeptidą, apimantį SEQ ID Nr. 12 sekos VH ir lengvosios grandinės kintamą polipeptidą, apimantį SEQ ID Nr. 14 sekos VL;
kur minėtas anti-TfR antikūnas arba baltymas specifiškai rišasi prie SEQ ID Nr. 16 sekos transferino receptoriaus (TfR).

2. Izoliuotas humanizuotas anti-TfR antikūnas arba baltymas pagal 1 punktą, kur minėtas antikūnas arba baltymas rišasi prie transferino receptoriaus su K_D 10nM arba mažesne, geriau su K_D 1nM arba mažesne.

3. Izoliuotas humanizuotas anti-TfR antikūnas arba baltymas pagal 1 arba 2 punktą, kur minėtas antikūnas arba baltymas sukelia HL-60 ląstelių linijos apoptozę iki tokio pat lygio arba aukštesnio už atitinkamo etaloninio chimerinio antikūno, turinčio SEQ ID Nr. 9 sekos VH ir SEQ ID Nr. 10 sekos VL.

4. Izoliuotas humanizuotas anti-TfR antikūnas arba baltymas pagal 1, 2 arba 3 punktą, kuris apima žmogaus IgG4 izotipo pastoviąją sritį arba mutuotą, arba chemiškai modifikuotą pastoviąją sritį, kur minėta mutuota arba chemiškai modifikuota pastovioji sritis nesuteikia arba suteikia sumažintą ADCC aktyvumą minėtam antikūnui, palyginus su atitinkamu antikūnu su laukinio tipo IgG1 izotipo pastoviąja sritimi.

5. Izoliuotas humanizuotas anti-TfR antikūnas arba baltymas pagal 1, 2 arba 3 punktą, kuris apima žmogaus IgG1 izotipo pastoviąją sritį arba mutuotą, arba chemiškai modifikuotą pastoviąją sritį, kur minėta mutuota arba chemiškai modifikuota pastovioji sritis suteikia padidintą ADCC aktyvumą minėtam antikūnui, palyginus su atitinkamu antikūnu su laukinio tipo IgG1 izotipo pastoviąja sritimi.

6. Izoliuotas humanizuotas anti-TfR antikūnas arba baltymas pagal bet kurį iš 1-5 punktų, kuris yra mAb1, apimantis SEQ ID Nr. 18 sunkiąją grandinę ir SEQ ID Nr. 17 lengvąją grandinę.

7. Izoliuotas humanizuotas anti-TfR antikūnas arba baltymas pagal bet kurį iš 1-6 punktų, skirtas naudoti (i) kaip vaistas arba (ii) kaip diagnostinė priemonė.

8. Izoliuotas humanizuotas anti-TfR antikūnas arba baltymas pagal bet kurį iš 1-6 punktų, skirtas naudoti gydymui naviko, pavyzdžiui, hematologinio naviko, ir tiksliau limfomos arba leukemijos.

9. Izoliuotas humanizuotas anti-TfR antikūnas arba baltymas pagal bet kurį iš 1-6 punktų, skirtas naudoti gydymui kieto naviko arba transplantato prieš šeimininką ligos.

10. Farmacinė kompozicija, apimanti humanizuotą anti-TfR antikūną arba baltymą pagal bet kurį iš 1-9 punktų, derinyje su vienu arba daugiau farmaciniu požiūriu priimtinų pagalbinių medžiagų, skiediklių arba nešiklių, pasirinktinai apimančių kitus aktyvius ingredientus.

11. Liofilizuota kompozicija, užpildytas švirkštas arba buteliukas, apimantis humanizuotą anti-TfR antikūną arba baltymą pagal bet kurį iš 1-6 punktų.

12. Humanizuotas anti-TfR antikūnas pagal bet kurį iš 1-6 punktų, konjuguotas su terapiniu fragmentu, pavyzdžiui, citotoksinu, vaistu arba radiotoksinu.

13. Klonavimo arba ekspresijos vektorius, skirtas humanizuoto anti-TfR antikūno pagal bet kurį iš 1-6 punktų rekombinantinei gamybai ląstelėje šeimininkėje, apimančioje bent vieną nukleorūgštį, koduojančią minėtą anti-TfR antikūną.

14. Klonavimo arba ekspresijos vektorius pagal 13 punktą, apimantis bent vieną iš nukleorūgščių, koduojančių mAb1, kaip apibrėžta 6 punkte.

15. Ląstelė šeimininkė, apimanti klonavimo arba ekspresijos vektorių pagal 13 arba 14 punktą.

16. Humanizuoto anti-TfR antikūno arba baltymo pagal bet kurį iš 1-6 punktų gamybos būdas, apimantis:

(i) kultivavimą ląstelės šeimininkės pagal 15 punktą, skirtos minėto antikūno arba baltymo ekspresijai ląstelėje šeimininkėje; pasirinktinai (ii) gryninimą minėto antikūno arba baltymo; ir (iii) išgavimą minėto antikūno arba baltymo.

---

(51) Int. Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

(11) **3328892**

(13) T

(96) 16756953.2
(96) 2016-08-01
(97) 2018-06-06
(97) 2021-03-31
(86) PCT/EP2016/068332
(86) 2016-08-01
(87) WO 2017/021370
(87) 2017-02-09
(30) 201562199945 P, 2015-07-31, US
201662290861 P, 2016-02-03, US
(72) RAUM, Tobias, DE
KUFER, Peter, DE
RAU, Doris, DE
MUENZ, Markus, DE
HERRMANN, Ines, DE
HOFFMANN, Patrick, DE
BROZY, Johannes, DE
FRIEDRICH, Matthias, DE
RATTEL, Benno, DE
BOGNER, Pamela, DE
WOLF, Andreas, DE
POMPE, Cornelius, DE
(73) Amgen Research (Munich) GmbH, 81477 München, DE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Bispecifinio antikūno konstruktai, surišantys EGFRVIII ir CD3
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Bispecifinio antikūno konstruktas, apimantis pirmąjį surišantį domeną, kuris rišasi su žmogaus ir makakos EGFRVIII, esančiu tikslinės ląstelės paviršiuje, ir antrąjį surišantį domeną, kuris rišasi su žmogaus CD3, esančiu T ląstelės paviršiuje, kur pirmasis surišantis domenas apima sunkiosios grandinės kintamą sritį (VH), pavaizduotą SEQ ID Nr. 157, ir lengvosios grandinės kintamą sritį (VL), pavaizduotą SEQ ID Nr. 158.

2. Antikūno konstruktas pagal 1 punktą, kur antikūno konstruktas yra pavidalu, parinktu iš grupės, susidedančios iš $(scFv)_2$, scFv-vieno domeno mAb, diakūnų ir šių pavidalų oligomerų.

3. Antikūno konstruktas pagal 1 arba 2 punktą, kur antrasis surišantis domenas rišasi su žmogaus CD3 epsilon ir su *Callithrix jacchus, Saguinus Oidipus arba Saimiri sciureus CD3 epsilon.*

4. Antikūno konstruktas pagal bet kurį iš 1-3 punktų, apimantis:
(a) polipeptidą, apimantį tokia tvarka, pradedant nuo N galo:
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka SEQ ID Nr. 159;
• peptidinį jungtuką, kurio aminorūgščių seka yra parinkta iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 1-9; ir
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra parinkta iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 19, SEQ ID Nr. 28, SEQ ID Nr. 37, SEQ ID Nr. 46, SEQ ID Nr. 55, SEQ ID Nr. 64, SEQ ID Nr. 73, SEQ ID Nr. 82, SEQ ID Nr. 91, SEQ ID Nr. 100 ir SEQ ID Nr. 103; ir
• pasirinktinai, His-uodegą, tokią, kokia yra pavaizduota SEQ ID Nr. 10;
(b) polipeptidą, apimantį tokia tvarka, pradedant nuo N galo:
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka SEQ ID Nr. 159;
• peptidinį jungtuką, kurio aminorūgščių seka yra parinkta iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 1-9;
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra parinkta iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 19, SEQ ID Nr. 28, SEQ ID Nr. 37, SEQ ID Nr. 46, SEQ ID Nr. 55, SEQ ID Nr. 64, SEQ ID Nr. 73, SEQ ID Nr. 82, SEQ ID Nr. 91, SEQ ID Nr. 100 ir SEQ ID Nr. 103;
• pasirinktinai, peptidinį jungtuką, kurio aminorūgščių seka yra parinkta iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 1-9;
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra parinkta iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 104-134; ir
• pasirinktinai, His-uodegą, tokią, kokia yra pavaizduota SEQ ID Nr. 10;
(c) polipeptidą, apimantį tokia tvarka, pradedant nuo N galo:
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka QRFVTGHFGGLX_1PANG (SEQ ID Nr. 135), kur X_1 yra Y arba H; ir
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka SEQ ID Nr. 159;

• peptidinį jungtuką, kurio aminorūgščių seka yra parinkta iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 1-9;
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra parinkta iš grupės, susidedančios iš
SEQ ID Nr. 19, SEQ ID Nr. 28, SEQ ID Nr. 37, SEQ ID Nr. 46, SEQ ID Nr. 55, SEQ ID Nr. 64, SEQ ID Nr. 73, SEQ ID Nr. 82, SEQ ID Nr. 91, SEQ ID Nr. 100 ir SEQ ID Nr. 103;
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka QRFVTGHFGGLHPANG (SEQ ID Nr. 137) arba QRFCTGHFGGLHPCNG (SEQ ID Nr. 139); ir
• pasirinktinai, His-uodegą, tokią, kokia yra pavaizduota SEQ ID Nr. 10;
(d) polipeptidą, apimantį tokia tvarka, pradedant nuo N galo:
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra parinkta iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 17, SEQ ID Nr. 26, SEQ ID Nr. 35, SEQ ID Nr. 44, SEQ ID Nr. 53, SEQ ID Nr. 62, SEQ ID Nr. 71, SEQ ID Nr. 80, SEQ ID Nr. 89, SEQ ID Nr. 98 ir SEQ ID Nr. 101;
• peptidinį jungtuką, kurio aminorūgščių seka yra pavaizduota SEQ ID Nr. 8;
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka SEQ ID Nr. 158;
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra pavaizduota SEQ ID Nr. 140, ir
polipeptidą, apimantį tokia tvarka, pradedant nuo N galo:
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka SEQ ID Nr. 157;
• peptidinį jungtuką, kurio aminorūgščių seka yra pavaizduota SEQ ID Nr. 8;
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra parinkta iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 18, SEQ ID Nr. 27, SEQ ID Nr. 36, SEQ ID Nr. 45, SEQ ID Nr. 54, SEQ ID Nr. 63, SEQ ID Nr. 72, SEQ ID Nr. 81, SEQ ID Nr. 90, SEQ ID Nr. 99 ir SEQ ID Nr. 102 ir, kuris turi serino liekaną C gale;
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra pavaizduota SEQ ID Nr. 141;
(e) polipeptidą, apimantį tokia tvarka, pradedant nuo N galo:
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra parinkta iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 17, SEQ ID Nr. 26, SEQ ID Nr. 35, SEQ ID Nr. 44, SEQ ID Nr. 53, SEQ ID Nr. 62, SEQ ID Nr. 71, SEQ ID Nr. 80, SEQ ID Nr. 89, SEQ ID Nr. 98 ir SEQ ID Nr. 101;
• peptidinį jungtuką, kurio aminorūgščių seka yra pavaizduota SEQ ID Nr. 8;
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka SEQ ID Nr. 158;
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra pavaizduota SEQ ID Nr. 142, ir
polipeptidą, apimantį tokia tvarka, pradedant nuo N galo:
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka SEQ ID Nr. 157;
• peptidinį jungtuką, kurio aminorūgščių seka yra pavaizduota SEQ ID Nr. 8;
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra parinkta iš grupės, susidedančios iš
SEQ ID Nr. 18, SEQ ID Nr. 27, SEQ ID Nr. 36, SEQ ID Nr. 45, SEQ ID Nr. 54, SEQ ID Nr. 63, SEQ ID Nr. 72, SEQ ID Nr. 81, SEQ ID Nr. 90, SEQ ID Nr. 99 ir SEQ ID Nr. 102 ir, kuris turi serino liekaną C gale;
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra pavaizduota SEQ ID Nr. 143;
(f) polipeptidą, apimantį tokia tvarka, pradedant nuo N galo:
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka SEQ ID Nr. 159;
• peptidinį jungtuką, kurio aminorūgščių seka yra parinkta iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 1-9; ir
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra parinkta iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 19, SEQ ID Nr. 28, SEQ ID Nr. 37, SEQ ID Nr. 46, SEQ ID Nr. 55, SEQ ID Nr. 64, SEQ ID Nr. 73, SEQ ID Nr. 82, SEQ ID Nr. 91, SEQ ID Nr. 100 ir SEQ ID Nr. 103; ir
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra pavaizduota SEQ ID Nr. 144; ir polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra pavaizduota SEQ ID Nr. 145;
(g) polipeptidą, apimantį tokia tvarka, pradedant nuo N galo:
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka SEQ ID Nr. 159; ir
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra pavaizduota SEQ ID Nr. 146, ir
polipeptidą, apimantį tokia tvarka, pradedant nuo N galo:
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra parinkta iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 19, SEQ ID Nr. 28, SEQ ID Nr. 37, SEQ ID Nr. 46, SEQ ID Nr. 55, SEQ ID Nr. 64, SEQ ID Nr. 73, SEQ ID Nr. 82, SEQ ID Nr. 91, SEQ ID Nr. 100 ir SEQ ID Nr. 103; ir
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra pavaizduota SEQ ID Nr. 147;
(h) polipeptidą, apimantį tokia tvarka, pradedant nuo N galo:
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka SEQ ID Nr. 159;
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra pavaizduota SEQ ID Nr. 148, ir
polipeptidą, apimantį tokia tvarka, pradedant nuo N galo:
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra parinkta iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 19, SEQ ID Nr. 28, SEQ ID Nr. 37, SEQ ID Nr. 46, SEQ ID Nr. 55, SEQ ID Nr. 64, SEQ ID Nr. 73, SEQ ID Nr. 82, SEQ ID Nr. 91, SEQ ID Nr. 100 ir SEQ ID Nr. 103; ir
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra pavaizduota SEQ ID Nr. 149;
(i) polipeptidą, apimantį tokia tvarka, pradedant nuo N galo:

• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka SEQ ID Nr. 159;
• peptidinį jungtuką kurio aminorūgščių seka yra parinkta iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 1-9; ir
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra parinkta iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 19, SEQ ID Nr. 28, SEQ ID Nr. 37, SEQ ID Nr. 46, SEQ ID Nr. 55, SEQ ID Nr. 64, SEQ ID Nr. 73, SEQ ID Nr. 82, SEQ ID Nr. 91, SEQ ID Nr. 100 ir SEQ ID Nr. 103; ir
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra pavaizduota SEQ ID Nr. 150, arba
(j) polipeptidą, apimantį tokia tvarka, pradedant nuo N galo:
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka SEQ ID Nr. 159;
• peptidinį jungtuką, kurio aminorūgščių seka yra parinkta iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 1-9; ir
• polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra parinkta iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 19, SEQ ID Nr. 28, SEQ ID Nr. 37, SEQ ID Nr. 46, SEQ ID Nr. 55, SEQ ID Nr. 64, SEQ ID Nr. 73, SEQ ID Nr. 82, SEQ ID Nr. 91, SEQ ID Nr. 100 ir SEQ ID Nr. 103;
• peptidinį jungtuką, kurio aminorūgščių seka yra parinkta iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 1, 2, 4, 5, 6, 8 ir 9; ir
• trečiąjį domeną, kurio aminorūgščių seka yra parinkta iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 181-188.

5. Antikūno konstruktas pagal 4 punktą, apimantis arba susidedantis iš polipeptido pavaizduoto SEQ ID Nr. 160.

6. Antikūno konstruktas pagal bet kurį iš 1-5 punktų, be to, dar apimantis His-uodegą, kaip pavaizduota SEQ ID Nr. 10, sujungtą su antikūno konstrukto C galu.

7. Polinukleotidas, koduojantis antikūno konstruktą, apibrėžtą bet kuriame iš ankstesnių punktų.

8. Vektorius, apimantis polinukleotidą, apibrėžtą 7 punkte.

9. Ląstelė-šeimininkė, transformuota arba transfekuota polinukleotidu, apibrėžtu 7 punkte, arba vektoriumi, apibrėžtu 8 punkte.

10. Antikūno konstrukto pagal bet kurį iš 1-6 punktų gamybos būdas, kur minėtas būdas apima ląstelės-šeimininkės, apibrėžtos 9 punkte, kultivavimą sąlygomis, leidžiančiomis vykdyti antikūno konstrukto, apibrėžto bet kuriame iš 1-6 punktų, raišką ir pagaminto antikūno konstrukto išgavimą iš kultūros.

11. Farmacinė kompozicija, apimanti antikūno konstruktą pagal bet kurį iš 1-6 punktų arba konstruktą, pagamintą pagal būdą 10 punkte.

12. Antikūno konstruktas pagal bet kurį iš 1-6 punktų arba konstruktas, pagamintas pagal būdą 10 punkte, skirtas naudoti prevencijai, gydymui ar būklės pagerinimui naviko ar vėžio ligos ar metastazavusio vėžio ligos atveju.

13. Antikūno konstruktas, skirtas naudoti pagal 12 punktą, kur: navikas ar vėžio liga yra parinkta iš grupės, susidedančios iš glioblastomos, astrocitomos, meduloblastomos, krūties karcinomos, nesmulkialąstelinių plaučių karcinomų, kiaušidžių karcinomų, prostatos karcinomų, centrinės nervų sistemos karcinomų arba metastazavusios vėžio ligos, kilusios iš bet kurios iš anksčiau paminėtųjų.

14. Antikūno konstruktas, skirtas naudoti pagal 12 punktą, kur: navikas ar vėžio liga yra daugiaformė glioblastoma (GBM).

15. Rinkinys, apimantis antikūno konstruktą pagal bet kurį iš 1-6 punktų, antikūno konstruktą, pagamintą pagal būdą 10 punkte, polinukleotidą apibrėžtą 7 punktą, vektorių apibrėžtą 8 punktą ir (arba) ląstelę-šeimininkę, apibrėžtą 9 punkte.

---

(51) Int. Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(11) **3331915**

(13) T

(96) 16757165.2
(96) 2016-08-05
(97) 2018-06-13
(97) 2021-02-17
(86) PCT/EP2016/068726
(86) 2016-08-05
(87) WO 2017/021526
(87) 2017-02-09
(30) 201562201461 P, 2015-08-05, US
(72) FIEDLER, Walter, DE
WELLBROCK, Jasmin, DE
STAMM, Hauke, DE
KLINGLER, Felix, DE
(73) Amgen Research (Munich) GmbH, 81477 München, DE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Imuninio atsako kontrolinio taško inhibitoriai, skirti naudoti gydant kraujodaros prigimties vėžio formas
Apibrėžties punktai: 6, brėžiniai: 0.

(57) 1. Farmacinė kompozicija, apimanti inhibitorių prieš CD112 (nektiną-2, PVRL2), CD155 (PVR) ir (arba) TIGIT, skirta naudoti gydant ūminę mieloidinę leukemiją (AML), kur inhibitorius yra antikūnas, kuris specifiškai rišasi prie CD112, CD155 ir (arba) TIGIT, ir kur farmacinė kompozicija dar apima bispecifinį viengrandį Fv (scFv) antikūnų konstruktą, kuris sąveikauja su T ląstelėmis ir apima CD3epsilon surišantį domeną ir kitą surišimo domeną, nukreiptą į paviršiaus molekulę, parinktą iš grupės, susidedančios iš CD33, CD19 ir Flt3.

2. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur minėtas inhibitorius prieš CD112 slopina sąveiką tarp CD112 ir TIGIT, arba kur minėtas inhibitorius prieš CD155 slopina sąveiką tarp CD155 ir TIGIT, arba kur minėtas inhibitorius prieš TIGIT slopina sąveiką tarp TIGIT ir CD112, arba kur minėtas inhibitorius prieš TIGIT slopina sąveiką tarp TIGIT ir CD155.

3. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur minėtas inhibitorius prieš CD112 moduliuoja viduląstelinį CD112 signalo perdavimą.

4. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur minėtas inhibitorius prieš CD155 moduliuoja viduląstelinį CD155 signalo perdavimą.

5. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur minėtas inhibitorius prieš TIGIT moduliuoja viduląstelinį TIGIT signalo perdavimą.

6. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur antikūnų konstruktas, kuris sąveikauja su T ląstelėmis ir apima CD3epsilon surišantį domeną, ir kitą surišantį domeną, nukreiptą į paviršiaus molekulę, parinktą iš grupės, susidedančios iš CD33, CD19 ir Flt3, yra parinkta iš molekulių, pateiktų SEQ ID Nr. 15-37.

---

(51) Int. Cl. ***C08B 30/12*** (2006.01)
A23C 9/00 (2006.01)
(11) **3625267**
(13) T
(96) 18724846.3
(96) 2018-05-14
(97) 2020-03-25
(97) 2021-03-03
(86) PCT/EP2018/062358
(86) 2018-05-14
(87) WO 2018/210741
(87) 2018-11-22
(30) 201710341956, 2017-05-16, CN

(72) PORA, Bernard, CN
HASJIM, Jovin, CN
TAO, Jingling, CN
SUN, Jie, CN

(73) Roquette Frčres, 62136 Lestrem, FR

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

(54) Švarios sudėties stabilizuotas grikių krakmolas
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 7.

(57) 1. Stabilizuoto grikių krakmolo paruošimo iš pradinio grikių krakmolo procesas, apimantis šiuos etapus:
a) suspensijos iš pradinio grikių krakmolo paruošimas vandens terpėje, pageidautina naudojant nuo 20 iki 50 % koncentraciją pagal svorį, labiau pageidautina naudojant nuo 30 iki 40 % koncentraciją pagal svorį, T1 temperatūroje, apimančioje intervalą nuo kambario temperatūros iki 50°C, pvz., apimančioje nuo kambario iki 45°C temperatūros intervalą;
b) vandens pagrindo suspensijos kaitinimą iki Ts temperatūros, neviršijančios 60°C, minėtas kaitinimo etapas, apimantis:
i. pirmą lėto kaitinimo pakopą, keliant temperatūrą nuo 0,2°C iki 5°C per valandą greičiu, nuo T1 iki nurodytos Ts temperatūros, minėta Ts temperatūra patenka į intervalą nuo 50 iki 60°C, pageidautinas intervalas – nuo 53 iki 58°C, dar labiau pageidautinas intervalas – nuo 53 iki 55°C, ir
ii. antrą kaitinimo pakopą minėtoje Ts temperatūroje bent 30 minučių, pageidautina nuo 0,5 iki 24 val., pvz., nuo 1 iki 18 val., geriau nuo 1 iki 5 val., geriausia 3 val., siekiant gauti stabilizuotą grikių krakmolą,
c) stabilizuoto grikių krakmolo atskyrimą nuo vandens terpės;
d) nurodyto stabilizuoto grikių krakmolo džiovinimą;
e) nurodyto stabilizuoto grikių krakmolo atkūrimą.

2. Procesas pagal 1 punktą, kur per nurodytą b) kaitinimo etapo pirmą pakopą vandens pagrindo suspensija yra kaitinama palaipsniui iki Ts.

3. Procesas pagal 1 arba 2 punktą, kur pirma b) kaitinimo etapo pakopa apima bent du iš eilės einančius izoterminius kaitinimo etapus, atitinkamai temperatūroje T2 ir T3, kiekvienas izoterminis kaitinimo etapas vykdomas nepriklausomai bent 30 minučių, pageidautina nuo 1 iki 4 valandų, pvz., 3 valandas.

4. Procesas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur procese nenaudojami organiniai tirpikliai ir cheminiai reagentai.

5. Procesas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur d) džiovinimo etapas atliekamas temperatūros intervale nuo kambario temperatūros ir grikių krakmolo želatinizacijos temperatūros ir sustabdomas, kai modifikuoto grikių krakmolo drėgmės rodiklis tampa ne didesnis nei 12 %.

6. Procesas pagal bet kurį iš 1–5 punktų, kur pradinis grikių krakmolas išgaunamas iš grikių kruopų arba miltų.

7. Stabilizuoto grikių krakmolo, gaunamo bet kuriame iš 1–6 punktų nurodyto proceso metu, laikant, kad stabilizuoto grikių krakmolo pradinė želatinizacijos temperatūra išmatuota, naudojant skirtuminį kalorimetrinį matavimą (DSC), yra 10°C aukštesnė nei pradinio grikių krakmolo pradinė želatinizacijos temperatūra, pradinė DSC išmatuota želatinizacijos temperatūra patenka į intervalą nuo 60 iki 69°C, DSC išmatuotas retrogradacijos rodiklis apima nuo 23 iki 40 %, pageidautina nuo 23 iki 33 %, po 7 dienų laikymo 4°C temperatūroje, įvykus želatinizacijai, ir „Rapid Visco Analyser“ (RVA) išmatuota klijų temperatūra apima nuo 80 iki 95°C, pageidautina nuo 82 iki 93°C, pvz., nuo 85 iki 90°C.

8. Stabilizuoto grikių krakmolo naudojimas pagal bet kurį iš 7 maisto produkto paruošimo,

---

(51) Int. Cl. ***C08G 18/48*** (2006.01)
C08G 18/76 (2006.01)

(11) **3394137**

(13) T

(96) 16822969.8

(96) 2016-12-19

(97) 2018-10-31

(97) 2021-03-31
(86) PCT/EP2016/081785
(86) 2016-12-19
(87) WO 2017/108711
(87) 2017-06-29
(30) 6795CH2015, 2015-12-21, IN
(72) PRADHAN, Pranaya, Man, Singh, IN
NACHIAPPAN, Eswaramurthi, IN
ELEVELD, Michiel, Barend, NL
DHANAPAL, Prem, Kumar, IN
(73) Shell Internationale Research Maatschappij B.V., 2596 HR The Hague, NL
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Poliuretano putplasčio gamybos būdas
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 0.

(57) 1. Poliuretano putplasčio, pasižyminčio bent 50 % patvarumu, gamybos būdas, kur minėtas būdas apima reakciją tarp
(i) pirmojo polieterio poliolio, apimančio polieterio grandines, turinčias ne daugiau nei 20 % etileno oksido kiekį, kur likęs etileno oksido kiekis polieterio grandinėse yra gautas iš propileno oksido ir (arba) butileno oksido, ir turinčio pirminį hidroksilo kiekį ne daugiau nei 20 %, hidroksilo skaičių bent 40 ir nominalų funkcionalumą, kuris yra bent 2,5 ir daugiausia 3,0;
(ii) antrojo polieterio poliolio, apimančio polieterio grandines, turinčias bent 50 % etileno oksido kiekį, kur likęs etileno oksido kiekis polieterio grandinėse yra gautas iš propileno oksido ir (arba) butileno oksido; ir
(iii) vieno arba daugiau aromatinių poliizocianatų, dalyvaujant vienam arba daugiau katalizatorių, pasižyminčių želatinizacijos ir putų susidarymo aktyvumais.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur pirmasis polieterio poliolis apima bent 80 % propileno oksido kiekio.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, kur pirmasis polieterio poliolis yra gautas alkileno oksidų žiedo atidarymo polimerizacijos su pradine hidroksilą turinčia medžiaga metu, dalyvaujant kompozitiniam metalo cianido komplekso katalizatoriui.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1-3 punktą, kur antrasis polieterio poliolis turi bent 65 % etileno oksido kiekį.

5. Būdas pagal bet kurį iš 1-4 punktą, kur antrojo polieterio poliolio pirminis hidroksilo kiekis yra didesnis nei 20 %.

6. Būdas pagal bet kurį iš 1-5 punktą, kur likęs etileno oksido kiekis antrojo polieterio poliolio polieterio grandinėse yra gautas iš propileno oksido.

7. Būdas pagal bet kurį iš 1-6 punktą, kur pirmojo polieterio poliolio ir antrojo polieterio poliolio masių procentinis santykis yra bent 18:1.

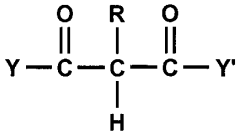
8. Putplastis, gaunamas būdu pagal bet kurį ankstesnį punktą.

---

(51) Int. Cl. ***C09D 4/06*** (2006.01)
C08F 222/14 (2006.01)
C09D 135/02 (2006.01)
(11) **3286266**
(13) T
(96) 16736769.7
(96) 2016-04-20
(97) 2018-02-28
(97) 2021-02-17
(86) PCT/DE2016/000164
(86) 2016-04-20
(87) WO 2016/169543

(87) 2016-10-27
(30) 102015105987, 2015-04-20, DE
(72) WEHNER, Jochen, DE
COSTA, Andrea, DE
(73) Mankiewicz Gebr. & Co. GmbH & Co. KG, 21107 Hamburg, DE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Dangų sistemos, jų panaudojimas komponentų dengimui ir komponentai, dengti jomis, skirti geležinkelio transporto priemonėms ir orlaiviams
Apibrėžties punktai: 20, brėžiniai: 0.

(57) 1. Dangos medžiaga, skirta dangos gamybai, savo sudėtyje turinti bent
- nuo 15 iki 70 % masės bent vieno CH rūgštinio junginio A, parinkto iš junginių, kurių formulė

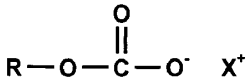


kur
R yra vandenilis, alkilo grupė arba arilo grupė,
Y yra alkilo grupė, aralkilo grupė, arilo grupė, alkoksi grupė arba amino grupė, ir kur
Y' yra alkilo grupė, aralkilo grupė, arilo grupė, alkoksi grupė arba amino grupė,
- nuo 4 iki 40 % masės bent vieno vinilo-karbonilo junginio B, parinkto iš akrilatų ir maleatų,
- nuo 0,1 iki 15 % masės bent vieno latentinio bazinio katalizatoriaus C,
- nuo 0,00001 iki 10 % masės bent vieno šviesos stabilizatoriaus, parinkto iš grupės, apimančios laisvųjų radikalų surišėjus, UV sugėriklius, gesinimo medžiagas ir peroksido skaidytojus,
- nuo 0,00001 iki 20 % masės bent vieno džiūvimo lėtintojo, parinkto iš grupės, apimančios bazinius NH funkcinės grupės junginius, kurių pK_a vertė yra nuo 4 iki 14, ir
- nuo 0,00001 iki 20 % masės bent vieno naudojimo trukmės pratęsėjo, parinkto iš grupės, apimančios alkoholius, turinčius iki 6 anglies atomų, ir kurių garavimo skaičius yra mažesnis nei 35.
kiekvieno priklausomai nuo bendro dangos medžiagos kiekio.

2. Dangos medžiaga, kaip apibrėžta 1 punkte, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji, be to, savo sudėtyje dar turi, iki 70 % masės bent vieno neorganinio ir (arba) organinio pigmento.

3. Dangos medžiaga, kaip apibrėžta 2 punkte, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pigmentai yra parinkti iš grupės, apimančios titano dioksidą, geležies oksidą, chromo oksidą, chromo titanatus, bismuto vanadatą, kobalto mėlyną, suodžius, geltonąjį pigmentą 151, geltonąjį pigmentą 213, geltonąjį pigmentą 83, oranžinį pigmentą 67, oranžinį pigmentą 62, oranžinį pigmentą 36, raudonąjį pigmentą 170, violetinį pigmentą 19, violetinį pigmentą 23, mėlynąjį pigmentą 15:3, mėlynąjį pigmentą 15:6 ir žaliąjį pigmentą 7.

4. Dangos medžiaga, kaip apibrėžta viename iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad katalizatoriai C yra pakeisti karboksirūgšties druskomis, kurių formulė



kur
R yra vandenilis, alkilo grupė arba aralkilo grupė, arba polimero grupė,
X^+ yra šarminių metalų katijonai, šarminių žemės metalų katijonai arba ketvirtinė amonio druska arba fosfonio druska, kuios formulė $(R')4Y^{+,}$
kur
Y yra azotas arba fosforas,
R' yra tokia pati arba skirtinga, yra vandenilis, alkilo grupė, arilo grupė arba aralkilo grupė, arba polimeras
ir kur R ir R' sudaro žiedo struktūrą arba yra polimeras.

5. Dangos medžiaga, kaip apibrėžta viename iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad šviesos stabilizatoriai yra pakeisti 2,2,6,6-tetrametilpiperidinais, 2-hidroksifenilbenzotriazolais, 2-hidroksibenzofenonais, 2-hidroksifeniltriazinais, oksalanilidais, organiniais nikelio junginiais, tioeteriais ir (arba) fosfitais.

6. Dangos medžiaga, kaip apibrėžta viename iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad dangos medžiaga savo sudėtyje turi nuo 0,5 iki 5 %, masės, geriau, kai nuo 1 iki 3 % masės, lengvųjų stabilizatorių, atsižvelgiant į bendrą dangos medžiagos kiekį.

7. Dangos medžiaga, kip apibrėžta viename iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad naudojimo trukmės pratęsėjai yra alkoholiai, turintys iki 4 anglies atomų.

8. Dangos medžiaga, kaip apibrėžta viename iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad dangos medžiaga savo sudėtye turi nuo 0,01 iki 15 % masės, geriau, kai nuo 0,1 iki 10 % masės, naudojimo trukmės pratęsėjų, priklausomai nuo bendro dangos medžiagos kiekio.

9. Dangos medžiaga, kaip apibrėžta viename iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad džiūvimo lėtintojai yra sukcinimidai, 1,2,4,-triazolai, 1,2,3,-benzotriazolai, 5,5-difenilhidantoinai, hidantoinai ir (arba) (RS)-3-etil-3-metilpirolidin-2,5-dionas.

10. Dangos medžiaga, kaip apibrėžta viename iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad dangos medžiaga savo sudėtyje turi nuo 0,01 iki 10 % masės, geriau, kai nuo 0,1 iki 5 % masės, džiūvimo lėtintojų, priklausomai nuo bendro dangos medžiagos kiekio.

11. Dangos medžiaga, kaip apibrėžta viename iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad dangos medžiaga, be to, savo sudėtyje dar turi iki 25 % masės bent vieno disperguojančio priedo.

12. Dangos medžiaga, kaip apibrėžta viename iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad dangos medžiaga, be to, savo sudėtyje dar turi iki 60 % masės bent vieno funkcinio užpildo.

13. Dangos medžiaga, kaip apibrėžta viename iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad dangos medžiaga, be to, savo sudėtyje dar turi iki 50% masės bent vieno aprotinio tirpiklio.

14. Dangos medžiagos, apibrėžtos bet kuriame iš 1-13 punktų, panaudojimas bent vienos dangos gamybai dengimo sistemoje.

15. Naudojimas, kaip apibrėžta 14 punkte, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent vienas pagrindo sluoksnis yra pagamintas iš dangos medžiagos, kaip apibrėžta bet kuriame iš 2-13 punktų.

16. Naudojimas, kaip apibrėžta 14 punkte, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent vienas skaidrus lakas yra pagamintas iš dangos medžiagos, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1 ir 4-13 punktų.

17. Komponento dengimo būdas, būdas, apimantis etapus: (a) substrato padengimą dangos medžiaga, apibrėžta bet kuriame iš 1-13 punktų, ir (b) padengto sluoksnio kietinimą 1-12 valandų trukmės laikotarpiu, esant temperatūrai tarp 5 ir 45° C.

18. Būdas pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad dangos medžiaga (a) etape yra užnešama purškimo būdu.

19. Komponentas, padengtas bent viena danga, pagaminta iš dangos medžiagos, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1-13 punktų.

20. Komponentas, kaip apibrėžta 19 punkte, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad komponentas yra geležinkelio transporto priemonės arba orlaivio komponentas.

---

(51) Int. Cl. ***C09D 161/20*** (2006.01)
C09D 171/02 (2006.01)
(11) **3211049**
(13) T
(96) 16157757.2
(96) 2016-02-26
(97) 2017-08-30
(97) 2021-02-17
(30) 15248042, 2015-04-03, EP
(72) BIJPOST, Erik Alexander, NL
MASLOW, Alexander, DE

(73) Holland Novochem Technical Coatings B.V., 3994 DJ Houten, NL

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

(54) Dengimo kompozicija
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 0.

(57) 1. Dengimo kompozicija, apimanti pirmąją dervą ir aminoplastą, ir (arba) pirmosios dervos ir aminoplasto aduktą, kur aminoplasto pirmųjų funkcinių grupių ir pirmosios dervos antrųjų funkcinių grupių molinis santykis yra lygus mažiausiai 1, ir aminoplasto kiekis lygus mažiausiai 60 masės %, skaičiuojant pagal visą pirmosios dervos ir aminoplasto svorį, ir kur dengimo kompozicija apima vandens kaip tirpiklio ir kietųjų medžiagų kiekį lygų mažiausiai 50 masės %.

2. Kompozicija pagal 1 punktą, kur molinis santykis yra lygus mažiausiai 2, pageidautina mažiausiai 5.

3. Kompozicija pagal bet kurį iš 1 ir 2 punktų, kur pirmoji derva yra poliolis.

4. Kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, dar apimanti tirpiklį, apimantį mažiausiai vieną funkcinę grupę ir galintį reaguoti su aminoplastu.

5. Kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur pirmosios dervos funkcinė grupė yra bent viena, parinkta iš hidroksilo ir karboksirūgšties.

6. Padengtas substratas, apimantis substratą ir sukietėjusią dengimo kompoziciją, pritvirtintą bent prie dalies substrato, dengimo kompozicija atitinka bet kurį iš ankstesnių punktų.

7. Padengtas substratas pagal 6 punktą, kur substratas yra metalas, pageidautina aliuminis.

8. Padengtas substratas pagal bet kurį iš 6 ir 7 punktų, kur padengtas substratas yra maisto arba gėrimų tara.

9. Padengto substrato gamybos būdas, apimantis šias pakopas:
(a) substrato padengimą dengimo kompozicija pagal bet kurį iš 1 - 5 punktų; ir
(b) dangimo kompozicijos sukietinimą.

10. Būdas pagal 9 punktą, dar apimantis padengto substrato formavimo į maisto ar gėrimų tarą pakopą.

---

(51) Int. Cl. ***C12N 5/00*** (2006.01)
C12P 21/00 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
C12P 21/02 (2006.01)

(11) **3330370**

(13) T

(96) 17199357.9

(96) 2011-04-25

(97) 2018-06-06

(97) 2021-02-24

(30) 327846 P, 2010-04-26, US

(72) JOOSTEN, Christoph E., CH
LEIST, Christian, CH
SCHMIDT, Jörg, CH

(73) Novartis AG, 4056 Basel, CH

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

(54) CHO ląstelių auginimo būdas
Apibrėžties punktai: 18, brėžiniai: 0.

(57) 1. Rekombinantinio polipeptido gavimo būdas, apimantis CHO ląstelių auginimą terpėje ir rekombinantinio polipeptido raišką, kur:
- ląstelės yra auginamos pirmojoje temperatūroje mažiausiai 3 dienas ir tada temperatūra yra pakeičiama į antrąją temperatūrą, kuri yra tarp apie 1 ir 8 °C žemesnė negu pirmoji temperatūra ir ląstelės yra laikomos minėtoje antrojoje temperatūroje daar bent 2 dienas;

- ląstelės yra auginamos, esant pirmajai pH reikšmei mažiausiai 2 dienas ir pH po to yra pakeičiama į antrąją pH reikšmę, kuri yra tarp apie 0,05 ir 1 pH vienetų mažesnė negu pirmoji pH ir ląstelės yra auginamos minėtoje antrojoje pH bent 1 dieną, kai temperatūros pokytis yra inicijuojamas nuo 1 iki 5 dienų po pH pokyčio.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur pH aktyviai yra pakeičiama tarp minėtos pirmosios ir minėtos antrosios pH reikšmės.

3. Būdas pagal 1 punktą, kur pH pasyviai yra pakeičiama tarp minėtos pirmosios ir minėtos antrosios pH reikšmės.

4. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur pirmoji temperatūra yra intervale tarp apie 33 ir 38 °C.

5. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur antroji temperatūra yra intervale tarp apie 30 ir 37 °C.

6. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur pirmoji pH reikšmė yra intervale tarp apie 6,8 ir 7,5 pH.

7. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur antroji pH reikšmė yra intervale tarp apie 6,0 ir 7,1 pH.

8. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur minėta antroji pH yra aktyviai palaikoma iki auginimo pabaigos.

9. Būdas pagal bet kurį iš nuo 1 iki 7 punktų, kur po pirmojo pH pokyčio yra atliekamas antrasis pH pokytis po mažiausiai 1 dienos su trečiąja pH reikšme, kuri yra nuo apie 0,05 vienetų iki 1 pH vieneto didesnė negu antroji pH reikšmė.

10. Būdas pagal 9 punktą, kur pH yra aktyviai pakeičiama iš minėtos antrosios į minėtą trečiąją pH reikšmę.

11. Būdas pagal 9 punktą, kur pH yra pasyviai pakeičiama iš minėtos antrosios į minėtą trečiąją pH reikšmę.

12. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur terpė neturi baltymo ir serumo bei pasižymi bendru aminorūgščių kiekiu tarp apie 40 ir 100 mM.

13. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur auginimas yra vykdomas maitinimo būdu, apimančiu mažiausiai dviejų maitinančių tirpalų, kurie yra pridedami į kultūrą, padavimą.

14. Būdas pagal 13 punktą, kur vienas iš maitinančių tirpalų, pridedamų į kultūros terpę, yra maistas, apimantis dipeptidą cistiną ir aminorūgštį tiroziną.

15. Būdas pagal 14 punktą, kur maistas apima dipeptidą cistiną ir aminorūgštį tiroziną atitinkamų koncentracijų intervale tarp apie 6,5 ir 8,0 g/l ir intervale tarp apie 9 ir 11 g/l vandeniniame tirpale bazinėje pH, kuri yra didesnė nei 10.

16. Būdas pagal bet kurį 14 ar 15 punktą, kur maitinančio tirpalo, apimančio cistiną ir tiroziną, kiekis yra pridedamas į kultūros terpę intervale tarp apie 0,2 ir 0,8 masės %, skaičiuojant nuo pirminės kultūros terpės masės per dieną.

17. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur pagamintas polipeptidas yra glikozilintas.

18. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur polipeptidas yra antikūnas arba antikūno fragmentas.

---

(51) Int. Cl. ***C12N 5/0783*** (2010.01)
C12M 1/04 (2006.01)
(11) **3601533**
(13) T
(96) 18709132.7
(96) 2018-01-05
(97) 2020-02-05
(97) 2021-02-24

(86) PCT/US2018/012633
(86) 2018-01-05
(87) WO 2018/182817
(87) 2018-10-04
(30) 201762478506 P, 2017-03-29, US
201762539410 P, 2017-07-31, US
201762548306 P, 2017-08-21, US
201762554538 P, 2017-09-05, US
201762559374 P, 2017-09-15, US
201762567121 P, 2017-10-02, US
201762577655 P, 2017-10-26, US
201762582874 P, 2017-11-07, US
201762596374 P, 2017-12-08, US
(72) WARDELL, Seth, US
BENDER, James, US
LOTZE, Michael, T., US
(73) Iovance Biotherapeutics, Inc., San Carlos, CA 94070, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, METIDA, Verslo centras „VERTAS“, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Į naviką infiltruojamų limfocitų gavimo būdas ir jų panaudojimas imunoterapijai
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.

(57) 1. Į naviką infiltruojamų limfocitų (TILs) pagausinimo iki terapinės TILs populiacijos būdas, apimantis:
(a) apdorotų naviko fragmentų, gautų iš išpjauto paciento naviko, pridėjimą į uždarą sistemą, siekiant gauti pirmąją TILs populiaciją;
(b) pirmojo pagausinimo atlikimą, kultivuojant pirmąją TILs populiaciją ląstelių kultūros terpėje, apimančioje IL-2, siekiant gauti antrąją TILs populiaciją, kur pirmasis gausinimas atliekamas uždaroje talpoje, pateikiant pirmąjį dujoms laidų paviršiaus plotą, kur pirmasis gausinimas atliekamas maždaug 3-11 dienų, siekiant gauti antrąją TILs populiaciją, kur antroji TILs populiacija yra bent 50 kartų didesnė skaičiumi, negu pirmoji TILs populiacija, ir kur perėjimas iš pakopos (a) į pakopą (b) vyksta neatidarius sistemos;
(c) antrojo pagausinimo atlikimą, papildant antrosios TILs populiacijos ląstelių kultūros terpę papildomu IL-2, OKT-3 ir antigeną pateikiančiomis ląstelėmis (APCs), siekiant gauti trečiąją TILs populiaciją, kur antrasis gausinimas atliekamas maždaug 3-11 dienų, siekiant gauti trečiąją TILs populiaciją, kur trečioji TILs populiacija yra terapinė TILs populiacija, kur antrasis gausinimas atliekamas uždaroje talpoje, pateikiant antrąjį dujoms laidų paviršiaus plotą, ir kur perėjimas iš pakopos (b) į pakopą (c) vyksta neatidarius sistemos;
(d) terapinės TILs populiacijos, gautos pakopoje (c) surinkimą, kur perėjimas iš pakopos (c) į pakopą (d) vyksta neatidarius sistemos, ir kur surinkta terapinė TILs populiacija apima pakankamai TILs terapiniu požiūriu efektyviai TILs dozei;
(e) surinktos TIL populiacijos iš pakopos (d) pernešimą į infuzijos maišelį, kur perėjimas iš pakopos (d) į pakopą (e) vyksta neatidarius sistemos; ir
(f) infuzijos mašelio, apimančio surinktą TIL populiaciją, kriokonservavimą, naudojant kriokonservavimo būdą.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur TILs skaičius, pakankamas terapiniu požiūriu efektyviai dozei, yra nuo maždaug $1x10^9$ iki $5x10^9$ TILs.

3. Būdas pagal 1 punktą, kur TILs skaičius, pakankamas terapiniu požiūriu efektyviai dozei, yra nuo maždaug $5x10^9$ iki $1x10^{10}$ TILs.

4. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur kriokonservavimo būdas atliekamas naudojant surinktos TIL populiacijos santykį su kriokonservavimo terpe 1:1.

5. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur antigeną pateikiančios ląstelės yra periferinio kraujo vienbranduolės ląstelės (PBMCs).

6. Būdas pagal 1 punktą, kur pakopos nuo (a) iki (e) atliekamos laiko tarpą nuo maždaug 10 dienų iki maždaug 22 dienų.

7. Būdas pagal 1 punktą, kur pakopos nuo (a) iki (e) atliekamos laiko tarpą nuo maždaug 15 dienų iki maždaug 22 dienų.

8. Būdas pagal 1 punktą, kur pakopos nuo (a) iki (e) atliekamos laiko tarpą nuo maždaug 10 dienų iki maždaug 20 dienų.

9. Būdas pagal 1 punktą, kur pakopos nuo (a) iki (e) atliekamos laiko tarpą nuo maždaug 20 dienų iki maždaug 22 dienų.

10. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur antigeną pateikiančios ląstelės (APCs) pakopoje (c) pridedamos į antrosios TILs populiacijos ląstelių kultūrą, esant APC:TIL santykiui 25:1.

11. Būdas pagal 4 punktą, kur kriokonservavimo terpė apima dimetilsulfoksidą (DMSO).

12. Būdas pagal 11 punktą, kur kriokonservavimo terpė apima nuo 7 % iki 10 % DMSO.

---

(51) Int. Cl. ***C23G 1/00*** (2006.01)
C23G 5/00 (2006.01)
B08B 3/04 (2006.01)
F28G 9/00 (2006.01)
C23F 1/00 (2006.01)
B08B 3/08 (2006.01)
C23F 14/02 (2006.01)
C23G 1/06 (2006.01)
C11D 7/32 (2006.01)
C11D 7/36 (2006.01)
C11D 11/00 (2006.01)
C11D 3/20 (2006.01)
C11D 3/33 (2006.01)
C11D 3/36 (2006.01)
C11D 3/39 (2006.01)
C11D 7/26 (2006.01)

(11) **3444380**

(13) T

(96) 17782736.7

(96) 2017-02-14

(97) 2019-02-20

(97) 2021-04-14

(86) PCT/RU2017/050005

(86) 2017-02-14

(87) WO 2017/180026

(87) 2017-10-19

(30) 2016114065, 2016-04-12, RU

(72) SHEPTUNOV, Alexandr Alexandrovich, RU
BAZANOV, Daniil Romanovich, RU

(73) Angara Industries Ltd, London SE19 3HF, GB

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

(54) Tirpalas, skirtas įvairaus tipo nuosėdų pašalinimui
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Tirpalas, skirtas paviršių valymui nuo skirtingo pobūdžio nuosėdų, apimantis vandenilio peroksidą, kompleksodarį, vandenyje tirpų kaliksareną ir vandenį tokiais santykiais, masės %:
vandenilio peroksidas 2 - 90
kompleksodaris 3 - 30
vandenyje tirpus kaliksarenas 0,01 - 10
vanduo,
kur kompleksodaris yra polibazinių organinių rūgščių, jų natrio druskų arba fosforo rūgšties darinių formos.

2. Tirpalas pagal 1 punktą, papildomai apima vieną iš šių:
i) organinę rūgštį, kurios kiekis 3 - 30 masės %,
ii) peroksido junginių irimo stabilizatorių, kurio kiekis 1 - 5 masės %,
iii) paviršiaus aktyvią medžiagą, kurios kiekis 0,5 - 2,5 masės %, kur minėta paviršiaus aktyvią medžiaga yra parinkta iš grupės, susidedančios iš

- sulfonolio, neonolo arba jų mišinių,
- alkilbenzensulfonrūgšties,
- cetrimonio chlorido,

iv) inhibitoriaus, kurio kiekis 0,5 - 1,5 masės %, kur minėtas inhibitorius yra metalo tirpimo inhibitorius, užkertantis kelią oksidaciniam peroksido junginių poveikiui ir sukuriantis oksidacijai atsparią apsauginę plėvelę.

3. Tirpalas pagal 2 punktą, kur organinė rūgštis apima acto rūgštį, skruzdžių rūgštis, propano rūgštis, butano rūgštį kaip organinę rūgštį, oksalo rūgštį, citrinos rūgštį, sulfamo rūgštį, adipo rūgštį, vyno rūgštį, rūgščių anhidridus, arba bet kokį jų derinį.

4. Tirpalas pagal 1 punktą, kuris apima vandenyje tirpius chelatus kaip kompleksodarius, tokius kaip polikarboksirūgštys, jų natrio druskos ir fosforo rūgščių dariniai.

5. Tirpalas pagal 2 punktą, kur stabilizatoius apima natrio heksametafosfatą kaip peroksido junginių skilimo stabilizatorių, kalio fosfatą, natrio vandenilio fosfatą ir natrio divandenilio fosfatą.

6. Tirpalas pagal 2 punktą, kur minėtas tirpalas apima sulfonolio ir neonolio mišinį santykiu 2:1.

7. Koncentruotas komponentas, skirtas paruošimui tirpalo pagal 1 punktą, apimantis kompleksodarį, kur kompleksodaris yra polibazinių organinių rūgščių, jų natrio druskų arba fosforo rūgšties darinių formos, ir vandenyje tirpų kaliksareną tokiu santykiu, masės %:

kompleksodaris 60 - 90

vandenyje tirpus kaliksarenas 10 - 40

8. Koncentruotas komponentas pagal 7 punktą, kuris papildomai apima inhibitorių, kurio kiekis 5 - 15 masės %, kur minėtas inhibitorius yra metalo tirpimo inhibitorius, užkertantis kelią oksidaciniam peroksido junginių poveikiui ir sukuriantis oksidacijai atsparią apsauginę plėvelę.

9. Koncentruotas komponentas pagal 7 punktą, kuris papildomai apima organinę rūgštį, kurios kiekis 10 - 85 masės %.

10. Koncentruotas komponentas pagal 7 punktą, kuris papildomai apima peroksido junginių irimo stabilizatorių, kurio kiekis 10 - 30 masės %.

11. Koncentruotas komponentas pagal 7 punktą, kuris papildomai apima paviršiaus aktyvią medžiagą, kurios kiekis 1 - 10 masės %, kur minėta paviršiaus aktyvi medžiaga yra parinkta iš grupės, susidedančios iš

- sulfonolio, neonolo arba jų mišinių,
- alkilbenzensulfonrūgščių,
- cetrimonio chlorido.

12. Tirpalo, skirto paviršių valymui nuo įvairaus pobūdžio nuosėdų pagal bet kurį 1-6 punktų gamybos būdas, apimantis koncentruoto komponento pagal 7 punktą sumaišymą su vandenilio peroksidu, po to praskiedimą vandeniu.

13. Tirpalo pagal bet kurį iš 1-6 punktų panaudojimas arba tirpalo, pagaminto kaip apibrėžta 12 punkte, panaudojimas įvairaus pobūdžio nuosėdų paviršių valymo būde.

14. Paviršių valymo nuo įvairaus pobūdžio nuosėdų būdas, susidedantis iš derinimo mechaninio, cheminio ir fiziko-cheminio poveikio į nurodytas nuosėdas valymo tirpalo komponentais, gauto sąveikaujant koncentruotam tirpalui, turinčiam bent jau kompleksodarį, kur kompleksodaris yra polibazinės organinės rūgšties, jos natrio druskos arba fosforo rūgšties darinių formos, ir kaliksarenui, su vandenilio peroksidu, po to praskiestas vandeniu, vykstant intensyviam dujų susidarymui ant minėtų nuosėdų paviršiaus ir minėtų nuosėdų porų viduje, susidarant burbulams, kurių spindulys nuo $1,3x10^{-6}$ m iki $2x10^{-3}$ m, kurie palaiko vietinio skilimo zonoje temperatūras iki 150 °C ir slėgį nuo 0,1 iki 15 MPa.

15. Panaudojimas pagal 13 punktą arba būdas pagal 14 punktą, kur minėtas paviršius yra metalo paviršius arba nemetalo paviršius.

(51) Int. Cl. ***E04H 17/16*** (2006.01)
(11) **2941519**
(13) T
(96) 13798765.7
(96) 2013-11-26
(97) 2015-11-11
(97) 2021-04-21
(86) PCT/IB2013/060400
(86) 2013-11-26
(87) WO 2014/083497
(87) 2014-06-05
(30) 201200809, 2012-11-29, BE
(72) CATTEEUW, Bart Korneel Alfons, BE
(73) Guardiar Europe BVBA, 8550 Zwevegem, BE
(74) Vitalija BANAITIENĖ, 55, UAB TARPINĖ, A.P.Kavoliuko g. 24-152, LT-04328 Vilnius, LT
(54) Apsauginė tvora
Apibrėžties punktai: 9, brėžiniai: 3.

(57) 1. Apsauginė tvora (1), skirta pastatams ar teritorijoms saugoti, tam tikrą laiką neleidžianti asmenims patekti į šiuos pastatus ar teritorijas prasiveržiant pro tvorą arba perlipant tvorą naudojantis paprastais rankiniais įrankiais, kurią sudaro stulpas (3) ir apsauginės tvoros plokštė (2), apimanti pirmojo komplekto vielas (2a, 2b), kurios eina iš esmės lygiagrečiai viena kitai, ir antrojo komplekto vielas (2c), kurios eina iš esmės lygiagrečiai viena kitai; kur pirmojo komplekto vielos (2a, 2b) ir antrojo komplekto vielos (2c) susikerta, ir jų susikirtimo vietose jos suvirintos viena su kita; kur dalis (2a) pirmojo komplekto vielų (2a, 2b) yra kitoje antrojo komplekto vielų (2c) pusėje nei likusi pirmojo komplekto vielų (2a, 2b) dalis (2b); kur šioje tvoros plokštėje (2) antrojo komplekto vielos (2c) liečiasi tik su minėto pirmojo komplekto vielomis (2a, 2b); kur pirmojo komplekto vielos (2a, 2b), žiūrint palei antrojo komplekto vielas (2c), yra išdėstytos 10-15 mm atstumu viena nuo kitos, kur antrojo komplekto vielos (2c), žiūrint palei pirmojo komplekto vielas (2a, 2b), yra išdėstytos 60-140 mm atstumu viena nuo kitos; o apsauginės tvoros plokštė (2) yra pritvirtinta prie stulpo (3).

2. Apsauginė tvora (1) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad antrojo komplekto vielos (2c), esant sumontuotai plokštei, eina iš esmės vertikaliai.

3. Apsauginė tvora (1) pagal vieną iš anksčiau pateiktų punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pirmojo komplekto vielos (2a, 2b), esant sumontuotai plokštei, eina iš esmės horizontaliai.

4. Apsauginė tvora (1) pagal vieną iš anksčiau pateiktų punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pirmojo komplekto vielos (2a, 2b) yra išdėstytos pakaitomis abiejose antrojo komplekto vielų (2c) pusėse.

5. Apsauginė tvora (1) pagal vieną iš anksčiau pateiktų punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad vielos (2a, 2b, 2c) yra iš esmės apskrito skerspjūvio.

6. Apsauginė tvora (1) pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, tai, kad vielų (2a, 2b, 2c) skersmuo yra nuo 2 iki 8 mm.

7. Apsauginė tvora (1) pagal vieną iš anksčiau pateiktų punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad vielos (2a, 2b, 2c) yra pagamintos iš plieno.

8. Apsauginė tvora (1) pagal vieną iš anksčiau pateiktų punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad antrojo komplekto vielos (2c), žiūrint išilgine kryptimi nuo pirmojo komplekto vielų (2a, 2b), yra išdėstytos 80-120 mm atstumu viena nuo kitos.

9. Apsauginė tvora (1) pagal vieną iš anksčiau pateiktų punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad antrojo komplekto (2c) vielos, žiūrint iš to paties taško jų išilgine kryptimi, yra vienodai sulenktos.

(51) Int. Cl. ***F28D 9/00*** (2006.01)
F28D 21/00 (2006.01)
C01B 17/00 (2006.01)
B01D 53/00 (2006.01)

(11) **3519752**

(13) T

(96) 17778358.6

(96) 2017-09-19

(97) 2019-08-07

(97) 2021-03-10

(86) PCT/IB2017/055666

(86) 2017-09-19

(87) WO 2018/060810

(87) 2018-04-05

(30) 201600097320, 2016-09-28, IT

(72) BRUNO, Lorenzo, IT
GALATI, Rosario, IT
CARLESSI, Lino, IT

(73) Saipem S.p.A., 20097 San Donato Milanese (Milano), IT

(74) Marija LENKUTIENĖ, 6, Patentinių paslaugų centras, UAB, Jono Basanavičiaus g. 11/1, LT-03108 Vilnius, LT

(54) Kryžminio srauto šilumokaitis
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 12.

(57) 1. Priešpriešinio kryžminio srauto šilumokaitis (1) skirtas pirmosioms dujoms, kurios yra SO_2, kaitinti ir antrosioms dujoms, kurios yra SO_3, aušinti, apimantis daugybę modulių (3, 4, 5, 6), kurie tarpusavyje fluidiškai sąveikauja, kiekvienas modulis (3, 4, 5, 6) yra išdėstytas plokštumoje (α, α', α", α"'), minėtosios plokštumos (α, α', α", α"') tarpusavyje persidengiančios, toliau apima vamzdžius (11) pirmosioms dujoms įleisti, vamzdžius (12) antrosioms dujoms įleisti ir vamzdžius (13) minėtų pirmųjų dujų išleidimui ir vamzdžius (14) minėtų antrųjų dujų išleidimui į ir iš šilumokaičio (1), kiekvienas modulis (3, 4, 5, 6) turi daugybę šilumos mainų plokščių (2), kurių kiekviena turi kaitinimo paviršių (2a) ir aušinimo paviršių (2b), minėtos plokštės (2) išdėstytos statmenai kiekvieno modulio plokštumai (α, α', α", α"') ir lygiagrečios viena kitai taip, kad būtų nustatyta kaitinimo erdvė (7) tarp minėtų kaitinimo paviršių (2a) ir aušinimo erdvė (8) tarp minėtų aušinimo paviršių (2b), minėtos kaitinimo erdvės (7) ir aušinimo erdvės (8) išdėstytos pakaitomis viena po kitos, kur pirmosios dujos kerta šilumokaitį nuo apatinio modulio (3) iki viršutinio modulio (5 arba 6), kertančio kiekvieną kaitinimo erdvę (7) x kryptimi, iš esmės lygiagrečiai kiekvieno modulio plokštumai (α, α', α", α"') ir kur minėtos antrosios dujos kerta šilumokaitį (1) nuo viršutinio modulio (5 arba 6) iki apatinio modulio (3), kertant kiekvieną aušinimo erdvę (8) y kryptimi, iš esmės statmenai kiekvieno modulio plokštumai (α, α', α", α"'), kur aušinimo erdvės (8) tarp vieno modulio ir iškart po juo esančio (6 ir 5, 5 ir 4, 4 ir 3) modulio tiesiogiai fluidiškai tarpusavyje sąveikauja, o kaitinimo erdvės (7) tarp vieno modulio ir tiesiogiai virš jo esančio modulio (3 ir 4, 4 ir 5, 5 ir 6) tarpusavyje fluidiškai sąveikauja vamzdžiais/transporteriais (9, 9', 9"), tokiu būdu sukuria minėtų antrųjų dujų „gyvatuką“, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kiekvienas minėtas šilumokaitis (1) dar turi karkasą (16), minėtasis karkasas (16) susideda iš apkrovą laikančios konstrukcijos, atsiremiančios į pagrindą, kad būtų galima sukabinti ir pakabinti pirmojo šilumokaičio modulį (3) ant minėto karkaso (16).

2. Šilumokaitis (1) pagal apibrėžties 1 punktą sudarytas iš trijų (3, 4, 5) arba keturių (3, 4, 5, 6) modulių.

3. Šilumokaitis (1) pagal apibrėžties 1 arba 2 punktą, kur pirmųjų dujų (11) įleidimo vamzdžius sudaro apėjimo sistema (15), skirta bent vienai pirmųjų dujų daliai perduoti į antrąjį modulį (4) arba į trečiąjį (5) kaitinimo modulį.

4. Sistema (100), sudaryta iš dviejų priešpriešinio kryžminio srauto šilumokaičių (101, 101'), skirtų pirmosioms dujoms, kurios yra SO_2, kaitinti ir antroms dujoms, kurios yra SO_3, aušinti, kur kiekvieną šilumokaitį sudaro: daugybė, tarpusavyje fluidiškai sąveikaujančių, modulių (103, 104, 105 ir 103', 104', 105'), kiekvienas modulis (103, 104, 105 ir 103', 104', 105') yra išdėstytas plokštumoje (α1, α2, α3 ir α1', α2', α3'), minėtosios plokštumos (α1, α2, α3 ir α1', α2', α3') yra tarpusavyje persidengiančios, kiekvieną modulį (103, 104, 105 ir 103', 104', 105') sudaro daugybė šilumos mainų plokščių (2), kurių kiekviena turi kaitinimo paviršių (2a) ir aušinimo paviršių (2b), minėtos plokštės (2) išdėstytos statmenai atitinkamo modulio plokštumai (α1, α2, α3, α1', α2', α3') ir yra lygiagrečios viena kitai taip, kad būtų nustatomos kaitinimo erdvės (7) tarp dviejų kaitinimo paviršių (2a), ir aušinimo erdvės (8) tarp dviejų aušinimo paviršių (2b), minėtos kaitinimo erdvės (7) ir aušinimo erdvės (8) išdėstytos pakaitomis viena kitos atžvilgiu, kur minėtos pirmosios dujos kerta kiekvieną šilumokaitį (101, 101') nuo apatinio modulio (103, 103') iki viršutinio modulio (105, 105' arba 106, 106'),

kertančio kiekvieną kaitinimo erdvę (7) x kryptimi, kuri iš esmės yra lygiagreti atitinkamo modulio plokštumai (α1, α2, α3, α1', α2', α3') ir kur minėtos antrosios dujos kerta kiekvieną šilumokaitį (101, 101') nuo viršutinio modulio (106, 106' arba 105, 105') iki apatinio modulio (103, 103'), kertančio kiekvieną aušinimo erdvę (8) y kryptimi, kuri yra iš esmės statmena atitinkamo modulio plokštumai (α1, α2, α3, α1', α2', α3'), kur kiekviename šilumokaityje (101, 101') aušinimo erdvės (8) tarp vieno modulio ir tiesiogiai esančiu po juo modulio (106 ir 105, 105 ir 104, 104 ir 103 bei 106' ir 105', 105' ir 104', 104' ir 103') tiesiogiai fluidiškai tarpusavyje sąveikauja viena su kita, tuo tarpu kai kaitinimo erdvės (7) tarp vieno modulio ir iškart virš jo esančio modulio (103 ir 104, 104 bei 105, 105 ir 106, ir 103' ir 104', 104' ir 105', 105' ir 106') tarpusavyje fluidiškai sąveikauja vamzdžiais (109, 109', 110), kurie tokiu būdu sukuria minėtų antrųjų dujų „gyvatuką“, minėtą sistemą (100) sudaro vamzdžiai minėtų dujų išleidimui (112, 112') iš viršutinių modulių (105, 105' arba 106, 106'), vamzdžiai antrųjų dujų įleidimui (120) į viršutinius modulius (105, 105' arba 106, 106'), išleidimo vamzdžiai (114, 114') iš pirmųjų modulių (103, 103') ir vamzdis (107) minėtų pirmųjų dujų įleidimui į pirmuosius kiekvieno šilumokaičio modulius (103, 103'), minėtas vamzdis (107) yra bendras abiem šilumokaičiams (101, 101'), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kiekvienas šilumokaitis dar turi karkasą (16), minėtasis karkasas (16) susideda iš apkrovą laikančios konstrukcijos, atsiremiančios į pagrindą, kad būtų galima sukabinti ir pakabinti pirmojo šilumokaičio modulį (3) ant minėto rėmo (16).

5. Sistema (100) pagal ankstesnį apibrėžties punktą dar apima bendrą abiem šilumokaičiams (101, 101') vamzdį (110), kad pirmosios dujos, išleidžiamos iš minėtų antrųjų modulių (104, 104') kaitinimo erdvių (7) būtų perduodamos į minėtų trečiųjų modulių (105,105') kaitinimo erdves (7).

6. Sistema (100) pagal apibrėžties 4 arba 5 punktą, dar apima vieną nuo kito nepriklausomus vamzdžius (112, 112’), skirtus pirmųjų pašildytų dujų išleidimui iš minėtų viršutinių modulių (105, 105’ arba 106, 106’).

7. Sistema (100) pagal bet kurį iš apibrėžties nuo 4 iki 6 punktų, kur minėtas vamzdis pirmųjų dujų (107) įleidimui į pirmuosius modulius (103, 103') turi apeinančią sistemą (115, 115') bent vienai pirmųjų dujų daliai perduoti į antruosius modulius (104, 104') arba į trečiuosius modulius (105, 105').

8. SNOX/WSA (200) įranga apima katalizinės reakcijos sekciją (210), aušinimo sekciją (220) ir kondensacinę sekciją (230) ir galimai vieną arba daugiau NOx šalinimo sekcijų (240), b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtoji aušinimo sekcija (220) apima šilumokaitį (1) pagal bet kurį ankstesnį nuo 1 iki 3 apibrėžties punktą, arba šilumokaičių (100) sistemą pagal bet kurį ankstesnį nuo 4 iki 7 apibrėžties punktą.

9. SNOX/WSA (200) įranga apima katalizinės reakcijos sekciją (210), aušinimo sekciją (220), kondensacinę sekciją (230) ir galimai vieną ar daugiau NOx šalinimo sekcijų (240), b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtoji aušinimo sekcija (220) apima šilumokaičių (100) sistemą pagal bet kurį ankstesnį nuo 4 iki 7 apibrėžties punktą.

10. SNOX/WSA įranga (200) pagal ankstesnį apibrėžties punktą apima vamzdžius pirmųjų pašildytų dujų (112, 112') išėjimui iš trečiųjų kaitinimo modulių (105, 105'), kurie yra fluidinėje jungtyje su sekcija, skirta pašalinti NOx iš sistemos (240).

11. SNOX/WSA įranga (200) pagal bet kurį vieną iš apibrėžties nuo 8 iki 10 punktų, kur vamzdžiai (120, 121, 121'), skirti aušinamų antrųjų dujų įleidimui, fluidiškai kontaktuoja su SNOX/WSA sistemos katalizinės reakcijos sekcija (210).

12. Būdas, skirtas pirmųjų dujų, kurios yra SO_2, kaitinimui ir antrųjų dujų, kurios yra SO_3, aušinimui, atliekamas šilumokaityje (1) pagal bet kurį iš apibrėžties nuo 1 iki 3 punktų, arba sistemoje (100) pagal bet kurį iš apibrėžties nuo 4 iki 7 punktų, kurį sudaro minėtų pirmųjų dujų ir minėtų antrųjų dujų tiekimo į šilumokaitį (1) arba į šilumokaičių sistemas (100) etapas, sukuriant pirmųjų dujų srautą iš apačios į viršų per pirmojo (3, 103, 103'), antrojo (4, 104, 104'), trečiojo (5, 105, 105') ir, galbūt, ketvirto (6) modulių kaitinimo erdves (7), iš eilės, ir antrųjų dujų srautą iš viršaus į apačią, per minėtų ketvirtojo (6), trečiojo (5, 105, 105'), antrojo (4, 104, 104') ir pirmojo (3, 103, 103') modulių aušinimo erdves (8), iš eilės, taip sukuriant kryžminį priešingos srovės srautą tarp minėtų pirmųjų ir antrųjų dujų.

13. Būdas, skirtas pirmųjų dujų kaitinimui ir antrųjų dujų aušinimui pagal apibrėžties 12 punktą, apimantis minėtų pirmųjų dujų filtravimo stadiją, prieš įleidžiant minėtas pirmąsias dujas į pirmąjį modulį (3, 103, 103'), siekiant sumažinti dulkių koncentraciją.

14. Būdas, skirtas pirmųjų dujų kaitinimui ir antrųjų dujų aušinimui pagal apibrėžties 12 arba 13 punktą, kur bent viena pirmųjų dujų srauto dalis patenka į šilumokaitį (1) arba šilumokaičių sistemas (100) per minėtą antrąjį modulį (4, 104, 104').

(51) Int. Cl. ***G01F 1/66*** (2006.01)
G01F 15/02 (2006.01)
(11) **2840362**
(13) T
(96) 13180857.8
(96) 2013-08-19
(97) 2015-02-25
(97) 2021-02-24
(72) Nielsen, Søren Tønnes, DK
Laursen, Peter Schmidt, DK
Sørensen, Jens Lykke, 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) Srauto matuoklis su dviem korpuse esančiais temperatūros jutikliais
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 2.

(57) 1. Srauto matuoklis (1), pritaikytas tiekiamo skysčio sąnaudų vertei matuoti, apimantis:
- srauto matuoklio vamzdį su srauto matuoklio vamzdžio sienele ir kiauriniu srauto matuoklio kanalu (2), ribojančiu skysčio kanalą;
- korpusą (3), pritvirtintą prie srauto matuoklio kanalo, kur korpusas apima ertmę (4) su ertmės sienele (5), besiliečiančia su skysčiu;
- matavimo priemones (6), įrengtas ertmėje sąnaudų vertei matuoti;
- elektroninę grandinę (7), įrengtą ertmėje sąnaudų vertei matuoti;
kur korpusas (3) suformuotas:
- neatskiriamai nuo srauto matuoklio vamzdžio ir ertmės sienelė (5) yra bendra korpusui (3) bei srauto matuoklio vamzdžiui; arba
- atskirai nuo srauto matuoklio vamzdžio ir ertmės sienelės (5) yra korpuso dalis bei iš jos suformuota dalis srauto matuoklio sienelės,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad srauto matuoklis papildomai apima du temperatūros jutiklius (8, 9), įrengtus ertmėje, kur pirmasis temperatūros jutiklis (8) pritaikytas ertmės sienelės (5), besiliečiančios su skysčiu, temperatūrai matuoti, o antrasis temperatūros jutiklis (9) pritaikytas aplinkos temperatūrai ertmėje matuoti, ir kur elektroninė grandinė (7) apima apdorojimo bloką, pritaikytą pirmojo temperatūros jutiklio pirmajam temperatūros rodmeniui bei antrojo temperatūros jutiklio antrajam rodmeniui priimti ir tiekiamo skysčio temperatūrai įvertinti pagal pirmąjį bei antrąjį temperatūros rodmenis.

2. Srauto matuoklis pagal 1 punktą, kur apdorojimo blokas pritaikytas įspėjamajai indikacijai generuoti priklausomai nuo pirmojo ir (arba) antrojo temperatūros rodmens bei (arba) skysčio temperatūros įvertinimo.

3. Srauto matuoklis pagal 2 punktą, kur įspėjamoji indikacija yra trūkimo nuo šalčio pavojaus indikacija, palankių bakterijoms sąlygų pavojaus indikacija arba temperatūros indikacija pagal pirmąjį ir antrąjį temperatūros rodmenį.

4. Srauto matuoklis pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur pirmasis temperatūros jutiklis (8) įrengtas ant srauto matuoklio vamzdžio išorinio paviršiaus.

5. Srauto matuoklis pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur antrasis temperatūros jutiklis (9) įrengtas ant vidinės konstrukcijos, kuri tiesiogiai nesiliečia su srauto matuoklio kanalu (2).

6. Srauto matuoklis pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur bent pirmasis arba antrasis temperatūros jutiklis (8, 9) sumontuotas ant montažinės plokštės (PCB).

7. Srauto matuoklis pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur pirmasis arba antrasis temperatūros jutiklis (8, 9) yra termoelektrinis jutiklis, termorezistorinis jutiklis arba infraraudonosios spinduliuotės diodo jutiklis.

8. Srauto matuoklis pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur ertmė (4) yra neatidarytasis kontaktas su srauto matuoklio kanalu (2) per ertmės sienelę (5).

9. Srauto matuoklis pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur korpusas (3) papildomai apima vieną angą ir dangtį (12) bei kur iš korpuso suformuota uždara ertmė (4), kai korpuso viena anga uždaryta dangčiu.

10. Srauto matuoklis pagal bet kurį ankstesnį punktą, papildomai apimantis radijo ryšio grandinę išmatuotajai sąnaudų vertei ir duomenims priklausomai nuo rodmenų, gautų iš pirmojo bei (arba) antrojo temperatūros jutiklio (8, 9), perduoti belaidžiu būdu.

---

(51) Int. Cl. ***G01F 1/66*** (2006.01)
G01F 15/14 (2006.01)

(11) **3217152**

(13) T

(96) 17168893.0

(96) 2010-03-25

(97) 2017-09-13

(97) 2021-03-17

(30) 09157198, 2009-04-02, EP

(72) Nielsen, Søren Tønnes, 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) Vandeniui nelaidus srauto matuoklio gaubtas
Apibrėžties punktai: 5, brėžiniai: 4.

(57) 1. Vandeniui nelaidus ultragarsinio srauto matuoklio blokas (338), pritaikytas tvirtinti prie srauto matuoklio korpuso (120) ir įstatyti pirmajam bei antrajam ultragarsiniam keitikliui (206) ir elektroninei plokštei (202) su elektronine grandine (204), pritaikyta pirmajam bei antrajam ultragarsiniam keitikliui (206) valdyti, apimantis:
- apatinę dalį (132), ir
- viršutinę dalį (134), prijungtą prie apatinės dalies (132), kur apatinė dalis sudaryta iš bendrosios apsauginės membranos (132), pritaikytos pirmajam bei antrajam keitikliui apsaugoti nuo tiesioginio sąlyčio su matuojamu skysčiu ir kur vandeniui nelaidus gaubtas pritaikytas keitikliams bei elektroninei grandinei apgaubti šių dalių apsaugojimo nuo drėgmės tikslu ir kur bendroji apsauginė membrana (132) apima pirmąją ir antrąją išėmą (236), pritaikytas atitinkamai pirmajam bei antrajam ultragarsiniam keitikliui įstatyti (206) ir atstumas tarp pirmosios bei antrosios išėmos atitinka atstumą tarp pirmojo ir antrojo ultragarsinio keitiklio, prijungtų prie elektroninės plokštės, bei atstumas tarp pirmosios ir antrosios išėmų (236) atitinka atstumą tarp pirmojo bei antrojo keitiklio įstatymo korpuse (120) vietų.

2. Vandeniui nelaidus gaubtas pagal 1 punktą, kur bendroji apsauginė membrana (132) sudaryta iš polimerinės medžiagos.

3. Vandeniui nelaidus gaubtas pagal bet kur ankstesnį punktą, kur pirmasis ir antrasis ultragarsiniai keitikliai (206) laikomi tam tikroje padėtyje elektroninės plokštės (202) atžvilgiu vienu ar daugiau tvirtinimo elementų taip, kad bent vienas pirmojo ir antrojo ultragarsinio keitiklių (206) elektrinių kontaktų būtų prilituotas tiesiai prie elektroninės plokštės (202).

4. Srauto matuoklis, pritaikytas skysčio srautui per matavimo vamzdį matuoti, kur srauto matuoklis apima:
- korpusą (120) su viduje įmontuotu matavimo vamzdžiu, ir
- vandeniui nelaidų gaubtą pagal bet kurį iš 1–3 punktų, įrengtą korpuso (120) atžvilgiu taip, kad korpuso viduje esantis pirmasis bei antrasis keitiklis galėtų perduoti ultragarsinius signalus per skystį matavimo vamzdyje.

5. Sąnaudų skaitiklis, apimantis srauto matuoklį pagal 4 punktą, kur sąnaudų skaitiklis yra šilumos skaitiklis, vėsinimo skaitiklis, vandens skaitiklis arba dujų skaitiklis.

---

(51) Int. Cl. ***G01N 33/543*** (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)

(11) **3436823**

(13) T

(96) 17714715.4
(96) 2017-03-30
(97) 2019-02-06
(97) 2021-02-24
(86) PCT/EP2017/057481
(86) 2017-03-30
(87) WO 2017/167843
(87) 2017-10-05
(30) 16162859, 2016-03-30, EP
(72) HARWANEGG, Christian, AT
MITTERER, Georg, AT
(73) Macroarray Diagnostics GmbH, 1230 Vienna, AT
(74) Liucija JANICKAITĖ, 29, Inpatra UAB, Šeškinės g. 59-53, LT-07162 Vilnius, LT
(54) Antigeno matrica
Apibrėžties punktai: 19, brėžiniai: 0.

(57) 1. Antigeno matrica, apimanti skirtingas antigenu padengtų granulių grupes, pritvirtintas ant kieto nešiklio, kur kiekviena grupė apima
i) skirtingų tipų granules, padengtas vienu aptikimo antigenu, arba
(ii) skirtingų tipų granules, padengtas aptikimo antigenų rinkiniu, ir kur kietasis nešiklis yra lakštas arba plokštelė, ir aptikimo antigenas yra alergenas, infekcijos žymeklis arba autoantigenas, kur aptikimo antigenas arba aptikimo antigenų rinkinys yra susietas su minėtomis skirtingomis granulių grupėmis, turinčiomis skirtingą sujungimo chemiją.

2. Antigeno matrica pagal 1 punktą, kur aptikimo antigenas yra rekombinantinės DNR technologijos būdu pagamintas antigenas, arba iš biologinės medžiagos išskirtas ir išvalytas antigenas.

3. Antigeno matrica pagal 1 punktą, kur aptikimo antigenų rinkinys gaunamas iš ekstrakto arba lizato iš biologinės žaliavos, turinčios daugiau nei vieną antigeną.

4. Antigeno matrica pagal bet kurį iš 1–3 punktų, kur granulės yra mikro arba nanogranulės, geriau, kai granulių skersmuo yra nuo 5 iki 500 nm, geriau nuo 200 iki 500 nm.

5. Antigeno matrica pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur granulės yra latekso granulės, polimerinės plastiko granulės, geriau polistireno granulės, granulės, pagamintos iš biologiškai suderinamų polimerų, arba stiklo granulės, geriausiai silicio dioksido granulės.

6. Antigeno matrica pagal bet kurį iš 1-5 punktų, kur aptikimo antigenas yra sujungtas kovalentiškai arba nekovalentiškai, geriausia pasyvia adsorbcija.

7. Antigeno matrica pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur kietasis nešiklis yra porėtos arba neporėtos medžiagos lakštas, arba plokštė, geriau nitroceliuliozės lakštas, dar geriau laminuotas nitroceliuliozės lakštas.

8. Antigeno matrica pagal bet kurį iš 1-7 punktų, kur matricą apima mažiausiai 25 skirtingas grupes, geriau, kai kiekviena grupė yra fiksuota kaip adresuojamas elementas stačiakampėje matricoje, pasirinktinai esant 1 adresuojamo elemento tankiui mm².

9. Antigeno matrica pagal bet kurį iš 1-8 punktų, kur antigenu padengtos granulės yra alergenais padengtos granulės ir kiekviena alergenais padengtų granulių grupė apima
i) skirtingų tipų granules, padengtas vienu alergenu, arba
(ii) skirtingų tipų granules, padengtas alergenų rinkiniu, geriau alergeno ekstraktu, kur alergenas arba alergenų rinkinys yra sujungtas su minėtomis skirtingomis granulių grupėmis, turinčiomis skirtingą jungimosi chemiją.

10. Specifinio imunoglobulino aptikimo būdas, skirtas antigeno aptikimui arba antigenų rinkinio aptikimui, apimantis
(i) antigeno matricos pagal bet kurį iš 1-9 punktų, pateikimą,
ii) matricos su mėginiu inkubavimą,
iii) matricos su aptikimo reagentu inkubavimą,
(iv) pasirinktinai matricos su signalo generavimo reagentu inkubavimą, ir

(v) aptikimo signalo matavimą.

11. Būdas pagal 10 punktą, kur imunoglobulinas yra IgE antikūnas, susijęs su alergija, arba IgG antikūnas, susijęs su infekcija ar autoimunine liga.

12. Būdas pagal bet kurį iš 10 arba 11 punktų, kur mėginys yra biologinis skystis, geriau serumas, visas arba apdorotas kraujas, nosies skystis ar šlapimas, ląstelės lizatas arba audinių homogenatas iš subjekto arba tiriamųjų grupės.

13. Būdas pagal bet kurį iš 10-12 punktų, kur aptikimo reagentas yra afiniteto rišiklis, specifinis imunoglobulinui, geriausiai antikūnas, aptameras arba afikodas, pasirinktinai kur aptikimo reagentas yra (i) tiesiogiai pažymėtas, geriau spalvotu arba fluorescuojančiu junginiu arba su auksinėmis nanodalelėmis, arba spalvotomis latekso nanodalelėmis; arba (ii) konjuguotas su fermentu.

14. Būdas pagal bet kurį iš 10-13 punktų, dar apimantis antigeno matricos inkubavimą su signalo generavimo reagentu pagal (iv) etapą pagal 10 punktą, kur aptikimo reagentas yra konjuguotas su fermentu, o signalo generavimo reagentas apima minėto fermento substratą.

15. Būdas pagal bet kurį iš 10-14 punktų, dar apimantis antigeno matricos inkubavimą su sustabdymo tirpalu, atlikus (iv) etapą pagal 10 punktą.

16. Būdas pagal bet kurį iš 10-15 punktų, kur imunoglobulinas yra IgE antikūnas, susijęs su alergija, kur būdas apima
(i) antigeno matricos pagal 9 punktą pateikimą,
ii) matricos su mėginiu inkubavimą,
(iii) matricos su aptikimo reagentu inkubavimą, geriau su IgE specifiniu antikūnu arba IgE specifiniu aptameru,
(iv) pasirinktinai matricos su signalo generavimo reagentu inkubavimą, ir
(v) aptikimo signalo matavimą.

17. Kasetė, apimanti bandymo kamerą, kur yra antigeno matrica pagal bet kurį iš 1-9 punktų, skysčių atliekų rezervuaras ir pasirinktinai brūkšninis kodas.

18. Rinkinys, apimantis antigeno matricą pagal bet kurį iš 1–9 punktų, aptikimo reagentą, vieną ar daugiau buferių, vieną ar daugiau kontrolinių mėginių ir instrukcijas rinkinio naudojimui būdu pagal bet kurį iš 10-16 punktų, ir pasirinktinai signalo generavimo reagentą.

19. Aparatas, apimantis kamerą, kur yra viena ar daugiau kasečių pagal 17 punktą, pipetė ir signalo aptikimo įtaisas.

---

(51) Int. Cl. ***G02B 3/00*** (2006.01)
B29D 11/00 (2006.01)
G02B 13/00 (2006.01)
H01L 27/146 (2006.01)
G02B 27/00 (2006.01)
(11) **2943820**
(13) T
(96) 14700418.8
(96) 2014-01-14
(97) 2015-11-18
(97) 2021-02-17
(86) PCT/EP2014/050622
(86) 2014-01-14
(87) WO 2014/108566
(87) 2014-07-17
(30) 201300635, 2013-01-14, GB
(72) IBSEN, Per, DK
SORTKJAER, Kasper, DK

(73) Kaleido Technology ApS, 3520 Farum, DK

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

(54) Lęšių matrica ir būdas lęšių matricai sukurti
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 8.

(57) 1. Būdas kryžminių trikdžių slopinimo lęšių matricai (8) sukurti, būdas apimantis: vienetinio lęšių matricos ruošinio (9), turinčio daugybę atskirų lęšių (10, 14) arba lęšių paketų, numatymą;
pirmojo griovelio (16) suformavimą tarp dviejų gretimų atskirų lęšių arba lęšių paketų iš pirmosios matricos pusės;
pirmame griovelyje numatymą šviesą sugeriančios medžiagos (20), skirtos tam, kad absorbuotų optinius kryžminius trikdžius tarp dviejų gretimų atskirų lęšių ar lęšių paketų;
antrojo griovelio (22) suformavimą tarp dviejų gretimų atskirų lęšių ar lęšių paketų iš priešingos lęšių matricos pusės; ir antrojo griovelio užpildymą šviesą sugeriančia medžiaga ir jos sukietinimą taip, kad šviesą sugeriantis barjeras prasiskverbtų per visą lęšio matricą.

2. Būdas pagal 1 punktą, kuriame būdas apima griovelių formavimą naudojant metodą, parinktą iš grupės, apimant frezavimą, lazerinę abliaciją, ėsdinimą, šlifavimą ir pjovimą.

3. Būdas pagal 1 punktą, kuriame tarp dviejų gretimų lęšių arba lęšių paketų yra suformuoti daugiau nei du grioveliai.

4. Būdas pagal 3 punktą, kuriame grioveliai (28, 30) yra šoniniame poslinkyje, bet persidengia vertikaliai, kad visiškai apsaugotų atitinkamus lęšius ar lęšių paketus nuo kryžminių trukdžių iš gretimo lęšio ar lęšių paketo.

5. Būdas pagal 3 punktą, kuriame grioveliai yra išlyginti iš šono.

6. Būdas pagal 5 punktą, kuriame antrasis griovelis tęsiasi į pirmąjį griovelį.

7. Būdas pagal bet kurį iš 1 - 6 punktų, kuriame šviesą sugeriančios medžiagos tiekimas apima medžiagos, turinčios iš esmės tokį patį lūžio rodiklį, kaip ir lęšiai arba lęšių paketų optinė medžiaga, tiekimą.

8. Būdas pagal 7 punktą, kuriame šviesą sugeriančios medžiagos pateikimas apima pateikimą matricos optinės medžiagos, turinčios iš esmės tą patį lūžio rodiklį, kaip ir lęšiai ar lęšių paketų optinė medžiaga, kartu su ten suspenduotomis šviesą sugeriančiomis dalelėmis.

9. Kryžminių trikdžių slopinimo lęšių matrica (8), apimanti:
daugybę optinių lęšių (10, 14) arba lęšių paketų, išdėstytų matricoje;
optinį barjerą, patalpintą tarp vieno iš daugybės optinių lęšių ar lęšių paketų ir gretimo vieno iš daugybės optinių lęšių ar lęšių paketų, kad sugertų kryžminius trikdžius tarp dviejų gretimų lęšių ar lęšių paketų, kur matrica yra pagaminta naudojant bet kurį iš būdo 1 – 8 punktų; kur optinis barjeras tęsiasi per visą lęšio matricos gylį; ir
kur barjeras apima dvi ar daugiau vertikaliai išdėstytų šoninio poslinkio griovelių (28, 30), kiekvienas iš jų užpildytas sukietėjusia šviesą sugeriančia medžiaga, persidengiančia taip, kad derinant būtų sukurtas barjeras per visą dviejų gretimų lęšių ar lęšių paketų ribą.

10. Lęšių matrica pagal 9 punktą, kurioje barjeras apima šviesą sugeriančią medžiagą, turinčią lūžio rodiklį iš esmės tokį patį, kaip lęšiai ar lęšių paketai, esantys matricoje.

11. Lęšių matrica pagal 9 arba 10 punktą, kurioje šviesą sugerianti medžiaga yra dažai arba klijai, patalpinti tarp dviejų gretimų lęšių arba lęšių paketų, kad būtų galima laikyti matricą kartu ir blokuoti šviesos perdavimą tarp dviejų gretimų lęšių ar lęšių paketų.

---

(51) Int. Cl. ***G06Q 10/08*** (2012.01)
G01C 11/04 (2006.01)
G01S 1/00 (2006.01)
G01S 3/48 (2006.01)

(11) **2890953**

(13) T

(96) 13833690.4

(96) 2013-08-30
(97) 2015-07-08
(97) 2021-05-05
(86) PCT/NO2013/050143
(86) 2013-08-30
(87) WO 2014/035257
(87) 2014-03-06
(30) 20120982, 2012-08-31, NO
(72) JOHANNESEN, Erik, NO
HOLTER, Bengt, NO
MYHRE, Bård, NO
(73) ID Tag Technology Group AS, 2618 Lillehammer, NO
(74) Gediminas PRANEVIČIUS, 54, Advokatų profesinė bendrija IP FORMA, Užupio g.30, LT-01203 Vilnius, LT
(54) Objekto vaizde identifikavimo įrenginys, sistema ir būdas, ir atsakiklis
Apibrėžties punktai: 34, brėžiniai: 10.

(57) 1. Delninis įrenginys (3), skirtas atpažinti bent vieną objektą vaizde, užregistruotame delniniu vaizdo registravimo įrenginiu (1), kur kiekvienam iš bent vieno objekto suteikiamas belaidis žymuo (4), kuriame yra saugoma identifikavimo informacija, susijusi su objektu, delninis identifikavimo įrenginys turi:
- mažiausiai vieną siųstuvą (2), galintį perduoti bent vieną užklausos signalą;
- mažiausiai du jutiklius (2), skirtus aptikti belaidžio atsako signalus iš belaidžių žymenų, reaguojant į mažiausiai vieną užklausos signalą, kur belaidžio atsako iš belaidžio žymens (4) signalas apima identifikavimo informaciją, susijusią su šiuo objektu vaizde, kur kryptis į bent vieną vaizde esantį objektą įvertinama, remiantis belaidžio atsako signalų, aptiktų mažiausiai dviem jutikliais, fazių skirtumais,
- apdorojimo įrenginį, skirtą apdoroti identifikavimo informaciją iš belaidžių žymenų (4), esančių delninio vaizdo registravimo įrenginio (1) matymo lauke, ir apskaičiuotą kryptį į objektus, esančius delninio vaizdo registravimo įrenginio regėjimo lauke kartu su atvaizdo vaizdo duomenimis, kur apdorojimas apima santykinės objektų padėties vaizde nustatymą;
- ekraną užregistruotam vaizdui rodyti kartu su santykine padėtimi ir identifikavimo informacija, priskirtais kiekvienam iš mažiausiai vieno vaizde identifikuoto objekto, tokiu būdu atvaizde identifikuojami visi vaizde esantys objektai, turintys belaidį žymenį.

2. Įrenginys pagal 1 punktą, kuriame bent vienas užklausos signalas turi nulį radiacijos.

3. Įrenginys pagal 1 arba 2 punktą, kuriame mažiausiai vienas siųstuvas turi bent vieną iš mažiausiai dviejų jutiklių (2).

4. Įrenginys pagal bet kurį 1-3 punktą, kuriame įrenginys realizuotas taip, kad aptiktų tik belaidžio atsako signalus, aptiktus mažiausiai dviejų jutiklių per laiko intervalą po mažiausiai vieno užklausos signalo perdavimo.

5. Įrenginys pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kuriame mažiausiai du jutikliai (2) ir siųstuvas yra antenos, skirtos priimti elektromagnetinius signalus.

6. Įrenginys pagal bet kurį iš 1-5 punktų, kuriame siųstuvas yra radijo dažnių siųstuvas, o mažiausiai du jutikliai yra radijo dažnių imtuvai, arba siųstuvas yra akustinis siųstuvas, o mažiausiai du jutikliai yra akustiniai imtuvai, arba siųstuvas yra infraraudonųjų spindulių siųstuvas, o mažiausiai du jutikliai yra infraraudonųjų spindulių imtuvai, arba siųstuvas gali perduoti matomą šviesą, o mažiausiai du jutikliai yra skirti priimti matomą šviesą.

7. Įrenginys pagal 6 punktą, kuriame apdorojimo įrenginys yra tinkamas atlikti apdorojimą realiuoju laiku.

8. Įrenginys pagal bent vieną iš 1-7 punktų, kuriame belaidis žymuo (4) yra RFID žymuo, o pirmasis jutiklis ir antrasis jutiklis turi RFID skaitytuvą su mažiausiai dviem antenomis.

9. Įrenginys pagal 6 punktą, kuriame įrenginys turi RFID antenų matricą.

10. Įrenginys pagal vieną iš 6 arba 7 punktų, kuriame RFID žymuo yra aktyvus RFID žymuo arba pasyvus RFID žymuo.

11. Įrenginys pagal bent vieną iš 1-10 punktų, kuriame belaidis žymuo (4) yra įrengtas terminale, terminalo dangtyje arba gaminyje, kurį žmogus dėvi (pvz., laikrodyje, ant papuošalo, apyrankės, asmens tapatybės kortelės), arba elemente, kuris turi būti pritvirtintas prie pastato ar prekės.

12. Įrenginys pagal bent vieną iš 1-11 punktų, kuriame delninis vaizdo registravimo įrenginys (1) yra fotoaparatas arba filmavimo/vaizdo kamera.

13. Įrenginys pagal bent vieną iš 1-9 punktų, kuriame įrenginys yra integruotas į terminalą, kur terminalas yra vienas iš mobiliojo telefono, fotoaparato, filmavimo/vaizdo kameros, asmeninio kompiuterio arba planšetinio kompiuterio.

14. Įrenginys pagal bent vieną iš 1-13 punktų, kuriame įrenginys turi ekraną, skirtą rodyti vaizdą, užregistruotą delniniu vaizdo registravimo įrenginiu (1).

15. Įrenginys pagal bent vieną iš 1-14 punktų, kuriame belaidžio signalo registravimo jutiklis yra įrengtas delninio vaizdo registravimo įrenginio (1) vaizdo registravimo jutiklyje.

16. Įrenginys pagal bent vieną iš 1-9 punktų, kuriame įrenginys yra pritaikytas būti sumontuotas mobiliajame telefone, fotoaparate, filmavimo/vaizdo kameroje, asmeniniame kompiuteryje arba planšetiniame kompiuteryje.

17. Įrenginys pagal bent vieną iš 1-14 punktų, kuriame mažiausiai vienas objektas yra pastatas, daiktas/gaminys, žmogus arba gyvūnas.

18. Įrenginys pagal bent vieną iš 1-17 punktų, kuriame informacija yra mažiausiai tekstas, garsas, vaizdo įrašas, pavadinimas, adresas, el. paštas arba nuoroda į internete saugomą informaciją.

19. Įrenginys pagal mažiausiai vieną iš 1-18 punktų, dar apimantis atminties bloką, skirtą išsaugoti mažiausiai vieno identifikuoto objekto informaciją ir padėtį kartu su mažiausiai vieno objekto atvaizdu.

20. Delninis vaizdo įrenginys (1), apimantis delninį įrenginį (3), skirtą identifikuoti mažiausiai vieną objektą vaizde pagal vieną iš 1-19 punktų.

21. Mažiausiai vieno objekto vaizde, užregistruoto delniniu vaizdo registravimo įrenginiu (1), atpažinimo būdas, kuriame kiekvienam iš mažiausiai vieno objekto suteikiamas belaidis žymuo (4), turintis išsaugotą jame identifikavimo informaciją, susijusią su objektu, būdas apima:
- mažiausiai vieno užklausos signalo perdavimą delniniu įrenginiu,
- belaidžių signalų iš belaidžių žymenų aptikimą mažiausiai dviem delninio įrenginio jutikliais, reaguojant į mažiausiai vieną užklausos signalą, kur belaidžiai signalai turi informacijos, skirtos identifikuoti objektus;
- mažiausiai vienos iš kiekvieno belaidžio žymens krypties vertinimą, reaguojant į mažiausiai vieną užklausos signalą, remiantis aptiktų belaidžių signalų fazių skirtumu;
- identifikavimo informacijos iš belaidžių žymenų, esančių delninio vaizdo registravimo įrenginio matymo lauke, ir įvertintos krypties į objektus, esančius delninio vaizdo registravimo įrenginio matymo lauke, apdorojimą kartu su atvaizdo vaizdo duomenimis bei santykinės objektų padėties vaizde nustatymą; ir atvaizdo atvaizdavimą kartu su santykine padėtimi ir identifikavimo informacija, priskirta kiekvienam iš mažiausiai vieno objekto, identifikuoto vaizde, tokiu būdu identifikuojant kiekvieną objektą vaizde, turintį belaidį žymenį.

22. Būdas pagal 21 punktą, kuriame mažiausiai vienas užklausos signalas turi nulį radiaciją.

23. Būdas pagal 21 arba 22 punktą, dar apimantis tik belaidžio atsako signalų, atėjusių per laiko intervalą po mažiausiai vieno užklausos signalo išsiuntimo, aptikimą.

24. Būdas pagal vieną iš 21-23 punktų, kuriame užklausos signalas apima pirmąjį radiacijos modelį, kurio intensyvumas yra didžiausias.

25. Būdas pagal vieną iš 21-24 punktų, kuriame užklausos signalas papildomai apima antrą radiacijos modelį, turintį nulį radiacijos.

26. Būdas pagal vieną iš 21-25 punktų, dar apimantis kampinio diapazono nuskaitymą delninio atvaizdavimo įrenginio matymo lauke, naudojant radiacijos modelį, turintį nulį radiacijos.

27. Būdas pagal vieną iš 21-24 punktų, dar apimantis kampinio diapazono nuskaitymą, apdorojant mažiausiai dviejų jutiklių aptiktus belaidžio atsako signalus.

28. Būdas pagal vieną iš 21-27 punktų, dar apimantis belaidžio žymens padėties nustatymą.

29. Būdas pagal bent vieną iš 21-28 punktų, kuriame mažiausiai vienas užklausos signalas ir belaidžiai signalai yra elektromagnetiniai arba akustiniai signalai.

30. Būdas pagal 29 punktą, kuriame elektromagnetiniai signalai yra radijo bangos, infraraudonoji arba matomoji šviesa.

31. Būdas pagal bent vieną iš 21-30 punktų, kuriame mažiausiai vienas iš registravimo, apdorojimo ir atvaizdavimo veiksmų atliekamas realiu laiku.

32. Būdas pagal bent vieną iš 21-31 punktų, dar apimantis atvaizdo kartu su informacija, priskirtais kiekvienam iš mažiausiai vieno objekto, išsaugojimą saugojimo įrenginyje.

33. Kompiuterio programa, saugoma kompiuteriu skaitomoje laikmenoje, apimanti kompiuteriu nuskaitomą programos kodą, skirtą atlikti mažiausiai vieno objekto identifikavimą būdu pagal vieną iš 21-32 punktų.

34. Sistema, skirta identifikuoti mažiausiai vieną objektą vaizde, užregistruotame delniniu vaizdo registravimo įrenginiu (1), sistemą sudaro:
- mažiausiai vienas belaidis atsakiklis (4), tinkantis būti priskirtas objektui ir suteikiantis objektui belaidį žymenį, bevielį atsakiklį (4) sudaro:
- objekto identifikavimo informacijos saugojimo įrenginys, ir
- siųstuvas, skirtas perduoti belaidį signalą kaip atsakymą į užklausos signalą, kur bevielis signalas apima išsaugotą objekto identifikavimo informaciją; ir
- delninis įrenginys (3), skirtas mažiausiai vieno objekto, esančio delninio vaizdo registravimo įrenginio regėjimo lauke, identifikavimui atvaizde, užregistruotame delniniu vaizdo registravimo įrenginiu pagal vieną iš 1-20 punktų.

---

(51) Int. Cl. ***G21B 1/05*** (2006.01)
G21B 3/00 (2006.01)
H05H 1/54 (2006.01)

(11) **3633683**

(13) T

(96) 19210201.0

(96) 2015-10-12

(97) 2020-04-08

(97) 2021-05-19

(30) 201462063382 P, 2014-10-13, US
201462064346 P, 2014-10-15, US

(72) BINDERBAUER, Michl, US
BYSTRITSKII, Vitaly, US
TAJIMA, Toshiki, US

(73) TAE Technologies, Inc., Foothill Ranch, CA 92610, US

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

(54) Kompaktinio torio susiliejimo ir suspaudimo būdas
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 6.

(57) 1. Kompaktiško torio plazmos susiliejimo ir suspaudimo būdas sistemoje, apimančioje centrinę kamerą (20), diametraliai priešingas formavimo sekcijas (12N, 12S), daugybę aktyviųjų magnetinių ričių (32N, 32S), išdėstytų aplink ir ašiniu būdu išilgai formavimo sekcijų, vieną ar kelias pagreičio sekcijas (16N, 16S), daugybę suspaudimo sekcijų (14N, 14S) sukonfigūruotų su kūgiškai susiaurinančiu srauto saugikliu ir įterpiančias formavimo sekcijas bei gretimas pagreičio sekcijas ir įterpiančios centrinę kamerą ir gretimas pagreičio sekcijas, ir daugybė aktyviųjų magnetinių ričių (36N ir 36S) išdėstytos aplink ir ašiniu būdu išilgai pagreičio sekcijų (16N, 16S), žingsniai apima:

kompaktiškų torių formavimą ir pagreitinimą simetriškoje sekoje formavimo sekcijose ir pagreičio sekcijose link centrinės kameros vidurio plokštumos, pasyviai adiabatiškai suspaudžiant kompaktišką torį suspaudimo sekcijose ir magnetiniu būdu suspaudžiant sulietą kompaktišką torį centrinėje kameroje.

2. Būdas pagal 1 punktą, papildomai apimantis kompaktiško torio susidūrimo ir susiliejimo centrinėje kameroje žingsnius.

3. Būdas pagal 1 ir 2 punktus, kur kompaktiško torio formavimo ir pagreičio žingsniai apima energijos tiekimą daugybei aktyvių magnetinių ričių aplink ir ašies kryptimi išilgai formavimo sekcijų ir pagreičio sekcijų.

4. Būdas pagal 1 ir 2 punktus, kur kompaktiško torio formavimo ir pagreičio žingsnis papildomai apima sinchronišką uždegimą diametraliai priešingų aktyvių magnetinių ričių porų, išdėstytų aplink ir išilgai formavimo ir pagreičio sekcijų.

5. Būdas pagal 3 punktą, kur kompaktiško torio formavimo ir pagreičio žingsnis papildomai apima sinchronišką uždegimą diametraliai priešingų aktyvių magnetinių ričių porų, išdėstytų aplink ir išilgai formavimo ir pagreičio sekcijų.

6. Būdas pagal 4 punktą, kur sulieto kompaktiško torio magnetinio suspaudimo žingsnis apima sinchroniškai uždegimui aktyvias magnetines rites, išdėstytas aplink ir išilgai suspaudimo kameros su uždegimui aktyviosiomis magnetinėmis ritėmis, išdėstytomis aplink ir išilgai formavimo ir pagreičio sekcijų.

7. Būdas pagal 5 punktą, kur sulieto kompaktiško torio magnetinio suspaudimo žingsnis apima sinchroniškai uždegimui aktyvias magnetines rites, išdėstytas aplink ir išilgai suspaudimo kameros su uždegimui aktyviomis magnetinėmis ritėmis, išdėstytomis aplink ir išilgai formavimo ir pagreičio sekcijų.

8. Būdas pagal 1, 2 ir 5 - 7 punktus, papildomai apima nuolatinės srovės kreipiamojo lauko generavimo viduje ir ašinio išplėtimo žingsnį per suspaudimo kamerą, formavimo sekcijas, pagreičio sekcijas ir suspaudimo stadijas.

9. Būdas pagal 3 punktą, papildomai apima nuolatinės srovės kreipiamojo lauko generavimo viduje ir ašinio išplėtimo žingsnį per suspaudimo kamerą, formavimo sekcijas, pagreičio sekcijas ir suspaudimo stadijas.

10. Būdas pagal 4 punktą, papildomai apima nuolatinės srovės kreipiamojo lauko generavimo viduje ir ašinio išplėtimo žingsnį per suspaudimo kamerą, formavimo sekcijas, pagreičio sekcijas ir suspaudimo stadijas.

11. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kuriame kompaktiški toriai yra vienas iš FRC ir sferomak starterio plazmų.

12. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur suspaudimo sekcijos yra suformuotos iš laidžios medžiagos, ir centrinė suspaudimo kamera ir formavimo ir pagreičio sekcijos yra suformuotos iš nelaidžios medžiagos.

---

(51) Int. Cl. ***H03M 13/11*** (2006.01)
H04L 1/00 (2006.01)
(11) **2557694**
(13) T
(96) 12188093.4
(96) 2009-02-11
(97) 2013-02-13
(97) 2021-04-28
(30) 20080012392, 2008-02-11, KR
20080023846, 2008-03-14, KR
(72) Myung, Seho, KR
Kwon, Hwan-Joon, KR
Kim, Jae-Yoel, KR
Lim, Yeon-Ju, KR
Yun, Sung-Ryul, KR

Lee, Hak-Ju, KR
Jeong, Hong-Sil, KR

(73) Samsung Electronics Co., Ltd., Gyeonggi-do 443-742, KR

(74) Marija LENKUTIENĖ, 6, Patentinių paslaugų centras, UAB, Jono Basanavičiaus g. 11/1, LT-03108 Vilnius, LT

(54) Kanalų kodavimo ir dekodavimo ryšių sistemoje būdas, naudojant mažo tankio pariteto patikros kodus
Apibrėžties punktai: 6, brėžiniai: 0.

(57) 1. Siųstuvo duomenų kodavimo transliavimo sistemoje būdas, kur būdas apima:
mažo tankio pariteto patikra, LDPC, koduoja duomenis, kad būtų sukurtas LDPC kodinis žodis, naudojant iš anksto nustatytos struktūros pariteto patikros matricą, kurios struktūra yra lygi DVB-S2 standarte apibrėžtai struktūrai ir yra N_1 ilgio, informacijos dalį su informacijos ilgiu K_1 ir pariteto dalį, kur pariteto ilgis yra (N_1-K_1), pariteto patikros matricos informacinės dalies struktūra apibrėžiama:
kur LDPC kodinio žodžio pariteto bitai yra padalinti į q pariteto bitų rinkinius pagal šią lygtį:
$P_j = \{p_k \mid j \equiv k \bmod q, 0 \le k < N_1 - K_1\}$
kur
P_j žymi j-ąjį pariteto bitų rinkinį,
p_k žymi k-ąjį pariteto bitą, ir
$0 \le j < q$,
$q = (N_1-K_1)/M_1$
ir
$M_1 = 360$;
toliau būdas apima:
nustato N_p pariteto bitų skaičių, kurie turi būti perforuoti;
nustato pariteto bitų rinkinių skaičių m, remiantis pariteto bitų skaičiumi, kurie turi būti perforuoti; ir
perforuoja visus m pariteto bitų rinkinių pariteto bitus $P\pi_{(0)}$, $P\pi_{(1)}$, ..., $P\pi_{(m-1)}$ q pariteto bitų rinkiniuose P_j, kur indeksai $\pi(0)$, ..., $\pi(m-1)$ apibūdina perforacijos modelį, perforacijos modelis nustatomas pagal LDPC kodo, susijusio su pariteto patikros matrica, kodo greitį K_1/N_1,
kur kodo greitis $K_1/N_1 = 4/9$, $N_1 = 16200$, $K_1 = 7200$ ir $q = 25$, o perforacijos modelį apibrėžia pateikta lentelė:

π(0)	π(1)	π(2)	π(3)	π(4)	π(5)	π(6)	π(7)	π(8)
6	4	18	9	13	8	15	20	5
π(9)	π(10)	π(11)	π(12)	π(13)	π(14)	π(15)	π(16)	π(17)
17	2	24	10	22	12	3	16	23
π(18)	π(19)	π(20)	π(21)	π(22)	π(23)	π(24)	-	-
1	14	0	21	19	7	11	-	-

2. Būdas pagal apibrėžties 1 punktą, dar apima:
papildomai perforuoja (N_p-360m) pariteto bitus tarp pariteto bitų, atitinkančių $P\pi_{(m)}$.

3. Aparatas, pritaikytas transliavimo sistemos duomenims koduoti, kur aparatą sudaro:
mažo tankio pariteto patikros, LDPC, kodavimo įrenginį, skirtą LDPC koduoti duomenis, kad sugeneruotų LDPC kodinį žodį, naudojant pariteto patikros matricą, turinčią iš anksto nustatytą struktūrą, kur struktūra yra lygi DVB-S2 standarte apibrėžtai struktūrai, ir turi ilgį N_1, informacinę dalį su informacijos ilgiu K_1 ir pariteto dalį, kur pariteto ilgis yra (N_1-K_1), kur LDPC kodinio žodžio pariteto bitai yra padalinti į q pariteto bitų rinkinius pagal šią lygtį:
$P_j = \{p_k \mid j \equiv k \bmod q, 0 \le k < N_1 - K_1\}$
kur
P_j žymi j-ąjį pariteto bitų rinkinį,
p_k žymi k-ąjį pariteto bitą, ir
$0 \le j < q$,
$q = (N_1-K_1)/M_1$
ir
$M_1 = 360$;

toliau aparatą sudaro:
perforacijos modelio aplikatorius, pritaikytas:
nustatyti pariteto bitų N_p skaičių, kuriuos reikia perforuoti;
nustatyti pariteto bitų rinkinių skaičių m, remiantis pariteto bitų skaičiumi, kuriuos reikia perforuoti; ir
perforuoti visus m pariteto bitų rinkinių pariteto bitus $P\pi_{(0)}$, $P\pi_{(1)}$, ..., $P\pi_{(m-1)}$, q pariteto bitų rinkiniuose Pj, kur indeksai $\pi(0)$, ..., π(m-1) apibūdina perforacijos modelį, perforacijos modelis nustatomas pagal LDPC kodo, susijusio su pariteto patikros matrica, kodo greitį K_1/N_1,
kur kodo greitis K_1/N_1 = 4/9, N_1 = 16200, K_1 = 7200 ir q = 25, o perforacijos modelį apibrėžia pateikta lentelė:

π(0)	π(1)	π(2)	π(3)	π(4)	π(5)	π(6)	π(7)	π(8)
6	4	18	9	13	8	15	20	5
π(9)	π(10)	π(11)	π(12)	π(13)	π(14)	π(15)	π(16)	π(17)
17	2	24	10	22	12	3	16	23
π(18)	π(19)	π(20)	π(21)	π(22)	π(23)	π(24)	-	-
1	14	0	21	19	7	11	-	-

4. Aparatas pagal apibrėžties 3 punktą, dar sudarytas:
perforacijos modelio aplikatorius papildomai perforuoja (N_p-360m) pariteto bitus tarp pariteto bitų, atitinkančių $P\pi_{(m)}$.

5. Aparatas, pritaikytas transliavimo sistemos duomenims koduoti, kur aparatą sudaro:
demoduliatorius, pritaikytas demoduliuoti gautą signalą, signalą, įskaitant mažo tankio pariteto patikrinimo, LDPC, kodinį žodį, kur LDPC kodinis žodis gaunamas LDPC - kodavimu, naudojant pariteto patikros matricą, turinčią iš anksto nustatytą struktūrą, kurios struktūra yra lygi DVB-S2 standarte apibrėžtai struktūrai, ir turi ilgį N_1, informacinę dalį su informacijos ilgiu K_1, ir pariteto dalį, kur pariteto ilgis yra (N_1-K_1);
perforacijos modelio pasirinkimo blokas, skirtas:
nustatyti perforacijos modelį iš demoduliuojamo signalo, ir
nustatyti perforuotų pariteto bitų informacijos padėtį, atsižvelgiant į perforacijos modelį;
sutrumpinimo modelio pasirinkimo blokas skirtas nustatyti sutrumpintų informacinių bitų informacijos padėtį; ir
LDPC dekoderis, skirtas LDPC - dekoduoti duomenis demoduliuotame signale, pagal perforuotų pariteto bitų padėties informaciją ir sutrumpintų informacijos bitų padėties informaciją; ir
kur perforacijos modelį nustato pagal LDPC kodo, susijusio su pariteto patikros matrica, kodo greitį K_1/N_1,
kur perforuotų pariteto bitų padėties informacija yra susijusi su m pariteto bitų rinkiniais iš q pariteto bitų rinkinių,
kur q pariteto bitų rinkinius apibrėžia:
$P_j = \{p_k \mid j \equiv k \bmod q, 0 \le k < N_1 - K_1\}$
kur
P_j žymi j-ąjį pariteto bitų rinkinį,
p_k žymi k-ąjį pariteto bitą, ir
$0 \le j < q$,
$q = (N_1-K_1)/M_1$
ir
M_1 = 360;
kur perforacijos modelis yra susijęs su indeksais $\pi(0)$, ..., π(m-1) atitinkančiais m pariteto bitų rinkinius $P\pi_{(0)}$, $P\pi_{(1)}$, ..., $P\pi_{(m-1)}$, kuriuose visi pariteto bitai yra perforuoti, kur , $m = \left\lfloor \frac{N_p}{360} \right\rfloor$ Np yra perforuotų paritetų bitų skaičius,
kur kodo greitis K_1/N_1 = 4/9, N_1 = 16200, K_1 = 7200 ir q = 36, o perforacijos modelį apibrėžia pateikta lentelė:

π(0)	π(1)	π(2)	π(3)	π(4)	π(5)	π(6)	π(7)	π(8)
6	4	18	9	13	8	15	20	5
π(9)	π(10)	π(11)	π(12)	π(13)	π(14)	π(15)	π(16)	π(17)
17	2	24	10	22	12	3	16	23
π(18)	π(19)	π(20)	π(21)	π(22)	π(23)	π(24)	-	-
1	14	0	21	19	7	11	-	-

6. Aparatas pagal apibrėžties 5 punktą, kur (N_p-360m) pariteto bitai, tarp pariteto bitų, atitinkančių $P\pi_{(m)}$, yra papildomai perforuojami.

---

(51) Int. Cl. ***H03M 13/11*** (2006.01)
H04L 1/00 (2006.01)

(11) **2582054**

(13) T

(96) 12188084.3

(96) 2009-02-11

(97) 2013-04-17

(97) 2021-04-21

(30) 20080012392, 2008-02-11, KR
20080023846, 2008-03-14, KR

(72) Myung, Seho, KR
Kwon, Hwan-Joon, KR
Kim, Jae-Yoel, KR
Lim, Yeon-Ju, KR
Yun, Sung-Ryul, KR
Lee, Hak-Ju, KR
Jeong, Hong-Sil, KR

(73) Samsung Electronics Co., Ltd., Gyeonggi-do 443-742, KR

(74) Marija LENKUTIENĖ, 6, Patentinių paslaugų centras, UAB, Jono Basanavičiaus g. 11/1, LT-03108 Vilnius, LT

(54) Kanalų kodavimo ir dekodavimo ryšių sistemoje būdas ir aparatas, naudojant mažo tankio pariteto patikros kodus
Apibrėžties punktai: 6, brėžiniai: 12.

(57) 1. Bent vieno pariteto bito, esančio mažo tankio pariteto patikros, (LDPC), kodiniame žodyje, perforacijos būdas, transliuotojo sistemoje esančiu siųstuvu, kur LDPC kodinis žodis gaunamas LDPC - kodavimu, naudojant pariteto patikros matricą, turinčią iš anksto nustatytą struktūrą, kurios struktūra yra lygi DVB-S2 standarte apibrėžtai struktūrai, ir turi ilgį N_1, informacijos dalį su informacijos ilgiu K_1 ir pariteto dalį, kur pariteto ilgis yra (N_1-K_1),
pariteto patikros matricos informacinės dalies struktūra apibrėžiama:

$$R_{i,j}^{(k)} = R_{i,(j-1)}^{(k)} + q \bmod(N_1 - K_1),$$

kur:
$k = 1,2,\ldots, D_i$, $i = 1,\ldots, K_1/M_1$, $j = 1,\ldots, M_1 - 1$

i = indeksas, nurodantis i-ojo stulpelio grupę;
j = indeksas, nurodantis stulpelių grupės j-ąjį stulpelį;
$q = (N_1-K_1)/M_1$;
M_1 = stulpelių skaičius kiekvienoje stulpelių grupėje;
D_i = laipsnis, t.y. nenulinių įrašų skaičius 0-nio stulpelio kiekvienoje i-ojo stulpelio grupėje ;

$R_{i,0}^{(1)}, R_{i,0}^{(2)}, \ldots, R_{i,0}^{(D_i)}$ = eilučių padėtis, kurių reikšmė yra 1 0-niame stulpelyje kiekvienoje i-ojo stulpelio grupėje; ir

$R_{i,j}^{(k)}(k = 1,2,\ldots,D_i)$ = eilučių padėtis, kurių reikšmė yra 1 j-ame stulpelyje i-ojo stulpelio grupėje,

kur LDPC kodinio žodžio pariteto bitai yra padalinami į q pariteto bitų rinkinius, remiantis sekančia lygtimi:

$P_j = \{p_k \mid j \equiv k \bmod q, 0 \le k < N_1 - K_1\}$

kur

P_j žymi j-ąjį pariteto bitų rinkinį,

p_k žymi k-ąjį pariteto bitą, ir

$0 \le j < q$,

būdas apima:

nustato N_p pariteto bitų skaičių, kurie turi būti perforuoti;

nustato pariteto bitų rinkinių skaičių m, kur visi pariteto bitai yra perforuoti, remiantis pariteto bitų skaičiumi, kurie turi būti perforuoti; ir perforuoja visus m pariteto bitų rinkinių pariteto bitus $P\pi_{(0)}$, $P\pi_{(1)}$, ..., $P\pi_{(m-1)}$ q pariteto bitų rinkiniuose P_j, remiantis perforacijos modeliu, kur perforacijos modelis nustatomas pagal LDPC kodo, susieto su pariteto tikrinimo matrica, kodavimo greitį K_1/N_1 ir susieto su indeksais $\pi(0)$, ..., $\pi(m-1)$, atitinkančiais m pariteto bitų rinkinius $P\pi_{(0)}$, $P\pi_{(1)}$, ..., $P\pi_{(m-1)}$,

kur kodo greitis $K_1/N_1 = 1/5$, $N_1 = 16200$, $K_1 = 3240$, $M_1 = 360$ ir q = 36, o perforacijos modelį apibrėžia pateikta lentelė:

$\pi(0)$	$\pi(1)$	$\pi(2)$	$\pi(3)$	$\pi(4)$	$\pi(5)$	$\pi(6)$	$\pi(7)$	$\pi(8)$
27	13	29	32	5	0	11	21	33
$\pi(9)$	$\pi(10)$	$\pi(11)$	$\pi(12)$	$\pi(13)$	$\pi(14)$	$\pi(15)$	$\pi(16)$	$\pi(17)$
20	25	28	18	35	8	3	9	31
$\pi(18)$	$\pi(19)$	$\pi(20)$	$\pi(21)$	$\pi(22)$	$\pi(23)$	$\pi(24)$	$\pi(25)$	$\pi(26)$
22	24	7	14	17	4	2	26	16
$\pi(27)$	$\pi(28)$	$\pi(29)$	$\pi(30)$	$\pi(31)$	$\pi(32)$	$\pi(33)$	$\pi(34)$	$\pi(35)$
34	19	10	12	23	1	6	30	15

2. Būdas pagal apibrėžties 1 punktą, dar apima:

papildomai perforuoja (N_p-360m) pariteto bitus tarp pariteto bitų, atitinkančių $P\pi_{(m)}$, pagal perforacijos modelį.

3. Aparatas pritaikytas perforuoti bent vieną pariteto bitą mažo tankio pariteto patikros, LDPC, kodiniame žodyje, kur LDPC kodinis žodis gaunamas LDPC kodavimu, naudojant pariteto patikros matricą, turinčią iš anksto nustatytą struktūrą, kur struktūra yra lygi DVB-S2 standarte apibrėžtai struktūrai, ir turi ilgį N_1, informacinę dalį su informacijos ilgiu K_1 ir pariteto dalį, kur pariteto ilgis yra (N_1-K_1),

pariteto patikros matricos informacinės dalies struktūra yra apibrėžiama:

$$R_{i,j}^{(k)} = R_{i,(j-1)}^{(k)} + q \bmod(N_1 - K_1),$$

kur:

$k = 1,2,\ldots, D_i$, $i = 1,\ldots, K_1/M_1$, $j = 1,\ldots, M_1 - 1$

i = indeksas, nurodantis i-ojo stulpelio grupę;

j = indeksas, nurodantis stulpelių grupės j-ąjį stulpelį;

$q = (N_1-K_1)/M_1$;

M_1 = stulpelių skaičius kiekvienoje stulpelių grupėje;

D_i = laipsnis, t.y. nenulinių įrašų skaičius 0-nio stulpelio kiekvienoje i-ojo stulpelio grupėje;

$R_{i,0}^{(1)}, R_{i,0}^{(2)}, \ldots, R_{i,0}^{(D_i)}$ = eilučių padėtis, kurių reikšmė yra 1 0-niame stulpelyje kiekvienoje i-ojo stulpelio grupėje; ir

$R_{i,j}^{(k)}(k = 1,2,\ldots,D_i)$ = eilučių padėtis, kurių reikšmė yra 1 j-ame stulpelyje i-ojo stulpelio grupėje,

kur LDPC kodinio žodžio pariteto bitai yra padalinami į q pariteto bitų rinkinius, remiantis sekančia lygtimi:

$P_j = \{p_k \mid j \equiv k \bmod q, 0 \le k < N_1 - K_1\}$

kur

P_j žymi j-ąjį pariteto bitų rinkinį,

p_k žymi k-ąjį pariteto bitą, ir

$0 \le j < q$,

aparatas apima: perforacijos modelio aplikatorių, pritaikytą:

nustatyti pariteto bitų N_p skaičių, kuriuos reikia perforuoti;

nustatyti pariteto bitų rinkinių skaičių m, kuriuose visi pariteto bitai yra perforuoti, remiantis pariteto bitų skaičiumi, kuriuos reikia perforuoti:

ir

perforuoti visus m pariteto bitų rinkinių pariteto bitus $P\pi_{(0)}$, $P\pi_{(1)}$, ..., $P\pi_{(m-1)}$, q pariteto bitų rinkiniuose Pj, remiantis perforacijos modeliu, kur perforacijos modelis nustatomas pagal LDPC kodo susieto su pariteto tikrinimo matrica, kodavimo greitį K_1/N_1 ir susieto su indeksais $\pi(0)$, ..., $\pi(m-1)$, atitinkančiais m pariteto bitų rinkinius $P\pi_{(0)}$, $P\pi_{(1)}$, ..., $P\pi_{(m-1)}$,

kur kodo greitis $K_1/N_1 = 1/5$, $N_1 = 16200$, $K_1 = 3240$, $M_1 = 360$ ir q = 36, o perforacijos modelį apibrėžia pateikta lentelė:

$\pi(0)$	$\pi(1)$	$\pi(2)$	$\pi(3)$	$\pi(4)$	$\pi(5)$	$\pi(6)$	$\pi(7)$	$\pi(8)$
27	13	29	32	5	0	11	21	33
$\pi(9)$	$\pi(10)$	$\pi(11)$	$\pi(12)$	$\pi(13)$	$\pi(14)$	$\pi(15)$	$\pi(16)$	$\pi(17)$
20	25	28	18	35	8	3	9	31
$\pi(18)$	$\pi(19)$	$\pi(20)$	$\pi(21)$	$\pi(22)$	$\pi(23)$	$\pi(24)$	$\pi(25)$	$\pi(26)$
22	24	7	14	17	4	2	26	16
$\pi(27)$	$\pi(28)$	$\pi(29)$	$\pi(30)$	$\pi(31)$	$\pi(32)$	$\pi(33)$	$\pi(34)$	$\pi(35)$
34	19	10	12	23	1	6	30	15

4. Aparatas pagal apibrėžties 3 punktą, dar apima:

perforacijos modelio aplikatorių, kuris papildomai perforuoja (N_p-360m) pariteto bitus tarp pariteto bitų, atitinkančių $P\pi_{(m)}$, pagal perforacijos modelį.

5. Aparatas, pritaikytas transliavimo sistemos duomenims dekoduoti, kur aparatą sudaro:

demoduliatorius, pritaikytas demoduliuoti gautą signalą, signalą, įskaitant mažo tankio pariteto patikrinimo, LDPC, kodinį žodį, kur LDPC kodinis žodis gaunamas LDPC - kodavimu, naudojant pariteto patikros matricą, turinčią iš anksto nustatytą struktūrą, kurios struktūra yra lygi DVB-S2 standarte apibrėžtai struktūrai, ir turi ilgį N_1, informacinę dalį su informacijos ilgiu K_1, ir pariteto dalį, kur pariteto ilgis yra (N_1-K_1), pariteto patikros matricos informacinės dalies struktūra apibrėžiama:

$$R_{i,j}^{(k)} = R_{i,(j-1)}^{(k)} + q \bmod(N_1 - K_1),$$

kur:

$k = 1,2,\ldots, D_i$, $i = 1,\ldots, K_1/M_1$, $j = 1,\ldots, M_1 - 1$

i = indeksas, nurodantis i-ojo stulpelio grupę;

j = indeksas, nurodantis stulpelių grupės j-ąjį stulpelį;

$q = (N_1-K_1)/M_1$;

M_1 = stulpelių skaičius kiekvienoje stulpelių grupėje;
D_i = laipsnis, t.y. nenulinių įrašų skaičius 0-nio stulpelio kiekvienoje i-ojo stulpelio grupėje;
$R_{i,0}^{(1)}, R_{i,0}^{(2)}, \ldots, R_{i,0}^{(D_i)}$ = eilučių padėtis, kurių reikšmė yra 10-niame stulpelyje kiekvienoje i-ojo stulpelio grupėje; ir
$R_{i,j}^{(k)}(k = 1,2,\ldots,D_i)$ = eilučių padėtis, kurių reikšmė yra 1, j-ame stulpelyje i-tojo stulpelio grupėje,
perforacijos modelio nustatymo blokas, skirtas:
nustatyti perforacijos modelį iš demoduliuojamo signalo; ir
nustatyti perforuotų pariteto bitų padėties informaciją pagal perforacijos modelį; ir LDPC dekoderis, pritaikytas LDPC - duomenų dekodavimui demoduliuotame signale, remiantis padėties informacija;
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
perforacijos modelis nustatomas pagal LDPC kodo, susieto su minėta pariteto patikros matrica, kodavimo greitį K_1/N_1,
perforuotų pariteto bitų padėties informacija yra susijusi su m pariteto bitų rinkiniais iš q pariteto bitų rinkinių, kur q pariteto bitų rinkiniai yra apibrėžti:
$P_j = \{p_k \mid j \equiv k \bmod q, 0 \le k < N_1 - K_1\}$
kur
P_j žymi j-ąjį pariteto bitų rinkinį,
p_k žymi k-ąjį pariteto bitą, ir
$0 \le j < q$,
kur perforacijos modelis yra susijęs su indeksais $\pi(0)$, ..., $\pi(m-1)$ atitinkančiais m pariteto bitų rinkinius $P\pi_{(0)}, P\pi_{(1)}, \ldots, P\pi_{(m-1)}$, kuriuose visi pariteto bitai yra perforuoti, kur , $m = \left\lfloor \frac{N_p}{360} \right\rfloor$ Np yra perforuotų paritetų bitų skaičius,
kur kodo greitis K_1/N_1 = 1/5, N_1 = 16200, K_1 = 3240, M_1 = 360 ir q = 36, o perforacijos modelį apibrėžia pateikta lentelė:

$\pi(0)$	$\pi(1)$	$\pi(2)$	$\pi(3)$	$\pi(4)$	$\pi(5)$	$\pi(6)$	$\pi(7)$	$\pi(8)$
27	13	29	32	5	0	11	21	33
$\pi(9)$	$\pi(10)$	$\pi(11)$	$\pi(12)$	$\pi(13)$	$\pi(14)$	$\pi(15)$	$\pi(16)$	$\pi(17)$
20	25	28	18	35	8	3	9	31
$\pi(18)$	$\pi(19)$	$\pi(20)$	$\pi(21)$	$\pi(22)$	$\pi(23)$	$\pi(24)$	$\pi(25)$	$\pi(26)$
22	24	7	14	17	4	2	26	16
$\pi(27)$	$\pi(28)$	$\pi(29)$	$\pi(30)$	$\pi(31)$	$\pi(32)$	$\pi(33)$	$\pi(34)$	$\pi(35)$
34	19	10	12	23	1	6	30	15

6. Aparatas pagal apibrėžties 5 punktą, kur indeksas $\pi(m)$ atitinka $P\pi_{(m)}$, kuriame (N_p-360m) pariteto bitai yra papildomai perforuojami.

Patento perdavimas pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 42 straipsnį

(11) **1353696**

(51) Int. Cl. ***A61P 9/00*** (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)

(13) T

(54) Peroksisomų proliferatoriaus aktyvuoto receptoriaus (PPAR) aktyvatoriaus(ių) ir sterolio absorbcijos inhibitoriaus(ių) deriniai ir gydymai nuo kraujagyslių indikacijų

Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data

(73) Organon LLC, 30 Hudson Street, Jersey City, New Jersey 07302-4699, US
2021-05-24

---

(11) **1413331**

(51) Int. Cl. ***A61P 9/00*** (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)

(13) T

(54) Peroksisomų poliferatoriaus aktyvuoto receptoriaus (PPAR) aktyvatoriaus fenofibrato deriniai su sterolio absorbcijos inhibitoriumi ezetimibu, skirti kraujagyslių indikacijoms

Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data

(73) Organon LLC, 30 Hudson Street, Jersey City, New Jersey 07302-4699, US
2021-05-20

---

(11) **1711164**

(51) Int. Cl. ***A61K 9/12*** (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)

(13) T

(54) Ūminio rinosinusito gydymo būdas

Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data

(73) Organon LLC, 30 Hudson Street, Jersey City, New Jersey 07302-4699, US
2021-05-20

---

(11) **2435410**

(51) Int. Cl. ***C07D 233/64*** (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(13) T

(54) LXR moduliatoriai

Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data

(73) Exelixis, Inc., 1851 Harbor Bay Parkway, Alameda, CA 94502, US
2021-05-25

---

(11) **2607363**

(51) Int. Cl. ***A61K 31/381*** (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/417 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01)

(13) T

(54) Kondensuotas žiedo junginys, skirtas panaudoti kaip mineralokortikoidų receptoriaus antagonistas

Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties įrašymo data

(73) KBP BIOSCIENCES PTE. LTD., 80, Robinson Road, #02-00, Singapore (068898), SG
2021-05-25

Europos patento pakeitimai, paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 71 ir 79 straipsnius

(11) **2929031**

(51) Int. Cl. ***C12N 15/113*** (2010.01)
A61K 31/713 (2006.01)

(13) **T**

(54) PCSK9 iRNA kompozicijos ir jų naudojimo būdai

(46) 2018-02-12

(73) Alnylam Pharmaceuticals, Inc., 675 West Kendall Street, Henri A. Termeer Square, Cambridge, MA 02142, US

Ankstesnis savininko pavadinimas / vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data

Alnylam Pharmaceuticals, Inc., 300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US

2021-05-27

Europos patentai,
laikomi negaliojančiais
pagal Lietuvos Respublikos patentų
įstatymo 75 straipsnį 5 dalį

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
1643209	2020-11-04
1730460	2020-11-04
1767983	2020-11-04
1788696	2020-11-11
1794480	2020-11-04
1794694	2020-11-11
1812340	2020-11-04
1846913	2020-11-11
1865484	2020-11-04
1881049	2020-11-04
1899404	2020-11-04
1901796	2020-11-11
1906577	2020-11-04
1923864	2020-11-11
1925028	2020-11-11
1928930	2020-11-04
1929737	2020-11-04
1937032	2020-11-04
1941653	2020-11-04
1946850	2020-11-04
1992856	2020-11-11
2022006	2020-11-11
2022901	2020-11-11
2037585	2020-11-11
2044314	2020-11-11
2046890	2020-11-11
2052011	2020-11-04
2059679	2020-11-04
2060391	2020-11-04
2072586	2020-11-11
2081869	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2090768	2020-11-11
2097925	2020-11-04
2102899	2020-11-11
2112358	2020-11-11
2115079	2020-11-04
2115436	2020-11-11
2117702	2020-11-11
2124776	2020-11-04
2129701	2020-11-11
2133198	2020-11-04
2134995	2020-11-04
2136135	2020-11-04
2140238	2020-11-11
2146233	2020-11-04
2149730	2020-11-04
2160591	2020-11-04
2166695	2020-11-04
2178660	2020-11-04
2188323	2020-11-04
2190793	2020-11-04
2191122	2020-11-04
2197030	2020-11-04
2197560	2020-11-04
2197808	2020-11-04
2215025	2020-11-04
2229598	2020-11-11
2231065	2020-11-11
2231792	2020-11-11
2240865	2020-11-04
2242566	2020-11-11
2242791	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2243330	2020-11-04
2251853	2020-11-04
2254092	2020-11-04
2254270	2020-11-11
2254690	2020-11-04
2257153	2020-11-11
2257224	2020-11-04
2261477	2020-11-04
2267803	2020-11-04
2268140	2020-11-11
2268897	2020-11-11
2271616	2020-11-11
2277318	2020-11-04
2283190	2020-11-11
2288573	2020-11-04
2298820	2020-11-04
2299061	2020-11-11
2303638	2020-11-11
2303917	2020-11-11
2313832	2020-11-04
2315345	2020-11-11
2315407	2020-11-04
2315545	2020-11-04
2318749	2020-11-04
2320985	2020-11-11
2323838	2020-11-11
2327090	2020-11-04
2328637	2020-11-04
2330223	2020-11-04
2331074	2020-11-11
2334264	2020-11-04
2335419	2020-11-04
2339254	2020-11-04
2339295	2020-11-11
2340625	2020-11-04
2343530	2020-11-04
2343794	2020-11-11
2351068	2020-11-04
2351341	2020-11-04
2353303	2020-11-04
2362177	2020-11-11
2364833	2020-11-04
2369914	2020-11-04
2370892	2020-11-04
2372091	2020-11-04
2372092	2020-11-04
2372287	2020-11-11
2376965	2020-11-11
2377977	2020-11-11
2379462	2020-11-11
2381243	2020-11-11
2383065	2020-11-04
2387538	2020-11-11
2388797	2020-11-11
2389342	2020-11-04
2389390	2020-11-04
2392721	2020-11-11
2394486	2020-11-11
2397174	2020-11-11
2400230	2020-11-04
2400606	2020-11-11
2400688	2020-11-11
2401110	2020-11-04
2402421	2020-11-11
2404061	2020-11-11
2404154	2020-11-11
2404749	2020-11-04
2407739	2020-11-04
2408099	2020-11-11
2409277	2020-11-04
2411904	2020-11-11
2412141	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2413148	2020-11-04
2414896	2020-11-11
2415693	2020-11-11
2415975	2020-11-04
2417767	2020-11-04
2418506	2020-11-11
2422253	2020-11-04
2423651	2020-11-11
2426240	2020-11-04
2426386	2020-11-04
2427144	2020-11-04
2427342	2020-11-11
2427475	2020-11-04
2431449	2020-11-04
2431688	2020-11-04
2433778	2020-11-04
2434629	2020-11-04
2437391	2020-11-11
2438872	2020-11-04
2439101	2020-11-11
2440230	2020-11-11
2443430	2020-11-04
2444178	2020-11-11
2445977	2020-11-11
2447192	2020-11-11
2447987	2020-11-11
2448638	2020-11-11
2449846	2020-11-11
2452369	2020-11-04
2453719	2020-11-04
2456726	2020-11-11
2457337	2020-11-11
2459823	2020-11-11
2459986	2020-11-04
2460035	2020-11-11
2461123	2020-11-04
2462815	2020-11-11
2463595	2020-11-11
2464206	2020-11-04
2465242	2020-11-04
2467874	2020-11-04
2467907	2020-11-11
2468346	2020-11-04
2468999	2020-11-11
2469786	2020-11-04
2471939	2020-11-04
2472910	2020-11-11
2473034	2020-11-04
2473221	2020-11-11
2474039	2020-11-04
2476058	2020-11-04
2478589	2020-11-04
2479268	2020-11-04
2479353	2020-11-04
2480877	2020-11-04
2482851	2020-11-11
2483964	2020-11-04
2484466	2020-11-04
2485351	2020-11-04
2487001	2020-11-04
2493369	2020-11-11
2498016	2020-11-11
2500665	2020-11-04
2502328	2020-11-11
2503372	2020-11-11
2503599	2020-11-04
2504592	2020-11-04
2505928	2020-11-11
2510734	2020-11-11
2512078	2020-11-04
2512929	2020-11-04
2513875	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2518274	2020-11-04
2518302	2020-11-11
2519034	2020-11-04
2521062	2020-11-04
2523716	2020-11-11
2525905	2020-11-04
2526071	2020-11-04
2528143	2020-11-04
2528349	2020-11-04
2529640	2020-11-11
2529811	2020-11-04
2532089	2020-11-11
2534239	2020-11-04
2536262	2020-11-04
2538081	2020-11-11
2538358	2020-11-04
2541057	2020-11-04
2541071	2020-11-11
2541783	2020-11-04
2542726	2020-11-11
2544468	2020-11-11
2544606	2020-11-11
2547346	2020-11-04
2547965	2020-11-04
2550097	2020-11-11
2550155	2020-11-04
2550346	2020-11-04
2551240	2020-11-11
2551334	2020-11-11
2551480	2020-11-04
2552191	2020-11-04
2552509	2020-11-04
2560709	2020-11-04
2560726	2020-11-11
2561411	2020-11-04
2562586	2020-11-04
2563068	2020-11-04
2563253	2020-11-11
2564889	2020-11-04
2568530	2020-11-04
2570668	2020-11-04
2570736	2020-11-11
2570745	2020-11-04
2570777	2020-11-04
2570879	2020-11-11
2571023	2020-11-04
2571149	2020-11-04
2571236	2020-11-04
2572757	2020-11-04
2573364	2020-11-04
2573542	2020-11-04
2576261	2020-11-11
2576402	2020-11-11
2578133	2020-11-11
2579028	2020-11-04
2579984	2020-11-11
2580241	2020-11-04
2580575	2020-11-11
2580841	2020-11-11
2585012	2020-11-04
2586523	2020-11-11
2587472	2020-11-11
2588005	2020-11-11
2588171	2020-11-04
2589224	2020-11-04
2590756	2020-11-04
2590833	2020-11-11
2591439	2020-11-11
2592063	2020-11-11
2593169	2020-11-11
2596899	2020-11-11
2598794	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2598955	2020-11-11
2599534	2020-11-04
2600115	2020-11-04
2601304	2020-11-04
2601544	2020-11-04
2602151	2020-11-04
2604719	2020-11-11
2604796	2020-11-11
2605099	2020-11-11
2605908	2020-11-11
2606369	2020-11-11
2607195	2020-11-11
2607433	2020-11-11
2607873	2020-11-11
2609375	2020-11-04
2613501	2020-11-11
2614161	2020-11-04
2614572	2020-11-11
2614902	2020-11-04
2615254	2020-11-04
2615724	2020-11-11
2616586	2020-11-04
2616761	2020-11-04
2616765	2020-11-11
2616953	2020-11-04
2617017	2020-11-11
2617018	2020-11-11
2617247	2020-11-04
2617902	2020-11-11
2617969	2020-11-04
2618203	2020-11-04
2618346	2020-11-04
2618369	2020-11-11
2619082	2020-11-04
2619414	2020-11-11
2619555	2020-11-04
2619926	2020-11-04
2620657	2020-11-11
2621077	2020-11-04
2621375	2020-11-04
2621397	2020-11-04
2621880	2020-11-11
2622566	2020-11-11
2623268	2020-11-04
2623430	2020-11-04
2623661	2020-11-04
2623960	2020-11-11
2624286	2020-11-11
2624491	2020-11-11
2624757	2020-11-11
2626619	2020-11-04
2627028	2020-11-04
2629154	2020-11-11
2629175	2020-11-11
2630903	2020-11-04
2631122	2020-11-11
2632166	2020-11-11
2637828	2020-11-04
2641427	2020-11-04
2642245	2020-11-11
2642713	2020-11-04
2643673	2020-11-04
2644677	2020-11-04
2645016	2020-11-11
2645184	2020-11-04
2645307	2020-11-04
2646383	2020-11-04
2647180	2020-11-11
2649282	2020-11-04
2649857	2020-11-04
2650741	2020-11-11
2651312	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2651501	2020-11-11
2652021	2020-11-04
2652402	2020-11-11
2652465	2020-11-04
2653115	2020-11-11
2653132	2020-11-04
2654593	2020-11-11
2655867	2020-11-04
2656190	2020-11-04
2656350	2020-11-11
2656802	2020-11-11
2656928	2020-11-04
2657610	2020-11-04
2657862	2020-11-11
2657917	2020-11-11
2658076	2020-11-11
2659222	2020-11-04
2660103	2020-11-04
2661352	2020-11-04
2662049	2020-11-04
2663640	2020-11-04
2664764	2020-11-04
2665618	2020-11-04
2667787	2020-11-04
2668062	2020-11-11
2669353	2020-11-04
2670296	2020-11-11
2670392	2020-11-11
2670460	2020-11-04
2670638	2020-11-11
2670798	2020-11-04
2671776	2020-11-11
2672791	2020-11-11
2672972	2020-11-04
2673421	2020-11-04
2673467	2020-11-04
2673516	2020-11-04
2673988	2020-11-11
2675740	2020-11-11
2675911	2020-11-04
2676047	2020-11-11
2676292	2020-11-11
2677468	2020-11-11
2677766	2020-11-11
2678436	2020-11-04
2678792	2020-11-04
2678992	2020-11-11
2679303	2020-11-11
2680043	2020-11-11
2680621	2020-11-04
2680996	2020-11-04
2681688	2020-11-11
2682114	2020-11-04
2682125	2020-11-04
2682204	2020-11-04
2683573	2020-11-11
2683623	2020-11-04
2683848	2020-11-04
2684031	2020-11-04
2684336	2020-11-11
2684827	2020-11-11
2685156	2020-11-11
2686693	2020-11-04
2686829	2020-11-11
2687039	2020-11-04
2688470	2020-11-04
2689453	2020-11-04
2689587	2020-11-04
2691768	2020-11-11
2693482	2020-11-11
2694529	2020-11-11
2696505	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2698441	2020-11-04
2699186	2020-11-04
2700573	2020-11-04
2701036	2020-11-04
2703828	2020-11-04
2704344	2020-11-11
2705351	2020-11-11
2706170	2020-11-04
2706746	2020-11-04
2708293	2020-11-11
2708827	2020-11-04
2709155	2020-11-11
2709356	2020-11-11
2709540	2020-11-04
2709764	2020-11-04
2711093	2020-11-04
2711438	2020-11-11
2711759	2020-11-11
2711825	2020-11-11
2712177	2020-11-04
2712378	2020-11-11
2713028	2020-11-04
2713114	2020-11-04
2713359	2020-11-04
2713475	2020-11-04
2713974	2020-11-11
2714225	2020-11-11
2715285	2020-11-04
2715915	2020-11-04
2716625	2020-11-11
2716702	2020-11-04
2717421	2020-11-04
2720922	2020-11-04
2720938	2020-11-04
2722204	2020-11-04
2722624	2020-11-11
2723436	2020-11-11
2723830	2020-11-11
2724128	2020-11-11
2724245	2020-11-04
2724331	2020-11-11
2726659	2020-11-11
2726773	2020-11-04
2726972	2020-11-11
2728095	2020-11-11
2729188	2020-11-04
2731637	2020-11-11
2732069	2020-11-04
2732197	2020-11-11
2732675	2020-11-11
2734949	2020-11-04
2735846	2020-11-04
2736651	2020-11-11
2736785	2020-11-04
2737055	2020-11-11
2737835	2020-11-11
2738404	2020-11-04
2739474	2020-11-04
2739708	2020-11-04
2740568	2020-11-11
2740630	2020-11-04
2742369	2020-11-11
2742529	2020-11-11
2743181	2020-11-11
2743470	2020-11-11
2744153	2020-11-11
2744940	2020-11-04
2745593	2020-11-11
2746031	2020-11-04
2746576	2020-11-04
2749089	2020-11-11
2749376	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2749905	2020-11-11
2751179	2020-11-04
2751547	2020-11-04
2752359	2020-11-11
2753220	2020-11-04
2753375	2020-11-04
2753877	2020-11-04
2754823	2020-11-04
2754950	2020-11-04
2755078	2020-11-11
2755677	2020-11-04
2756320	2020-11-04
2756413	2020-11-04
2756425	2020-11-11
2756438	2020-11-11
2757882	2020-11-04
2757957	2020-11-04
2758003	2020-11-11
2758147	2020-11-04
2758979	2020-11-11
2759242	2020-11-04
2759832	2020-11-11
2760205	2020-11-04
2760417	2020-11-11
2761091	2020-11-04
2761514	2020-11-11
2761515	2020-11-11
2762187	2020-11-11
2762240	2020-11-04
2762520	2020-11-11
2762580	2020-11-04
2763101	2020-11-04
2764821	2020-11-04
2765559	2020-11-04
2767383	2020-11-11
2767467	2020-11-04
2768075	2020-11-04
2769643	2020-11-11
2769672	2020-11-11
2770710	2020-11-11
2772706	2020-11-04
2772808	2020-11-04
2773801	2020-11-04
2774244	2020-11-04
2774438	2020-11-04
2774706	2020-11-04
2775101	2020-11-04
2775273	2020-11-04
2775416	2020-11-04
2776562	2020-11-04
2776845	2020-11-04
2777998	2020-11-04
2778431	2020-11-04
2778621	2020-11-11
2778947	2020-11-11
2779979	2020-11-11
2781955	2020-11-04
2782048	2020-11-11
2782626	2020-11-11
2782703	2020-11-11
2783023	2020-11-04
2785729	2020-11-04
2786057	2020-11-04
2786872	2020-11-04
2787364	2020-11-11
2787728	2020-11-11
2787894	2020-11-11
2788218	2020-11-04
2788639	2020-11-04
2789093	2020-11-11
2789855	2020-11-04
2790319	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2791247	2020-11-11
2791577	2020-11-04
2792043	2020-11-11
2792218	2020-11-11
2793266	2020-11-11
2793743	2020-11-04
2793924	2020-11-04
2794083	2020-11-11
2795634	2020-11-04
2795697	2020-11-04
2796124	2020-11-04
2796231	2020-11-11
2796613	2020-11-11
2796973	2020-11-04
2797131	2020-11-11
2797697	2020-11-04
2799464	2020-11-11
2799572	2020-11-11
2799807	2020-11-04
2800020	2020-11-04
2800070	2020-11-11
2800395	2020-11-11
2802004	2020-11-04
2802373	2020-11-04
2802544	2020-11-11
2803408	2020-11-04
2803878	2020-11-04
2804280	2020-11-04
2804403	2020-11-11
2804740	2020-11-04
2805207	2020-11-11
2806943	2020-11-04
2807067	2020-11-04
2807218	2020-11-11
2808096	2020-11-11
2809049	2020-11-11
2809889	2020-11-04
2810871	2020-11-11
2811767	2020-11-11
2812357	2020-11-04
2812567	2020-11-04
2813304	2020-11-11
2813350	2020-11-04
2815103	2020-11-11
2815681	2020-11-11
2816330	2020-11-11
2817357	2020-11-04
2817786	2020-11-04
2818021	2020-11-11
2818516	2020-11-04
2818847	2020-11-11
2818938	2020-11-04
2819012	2020-11-11
2819451	2020-11-04
2819711	2020-11-11
2821112	2020-11-11
2821520	2020-11-11
2821797	2020-11-04
2821942	2020-11-04
2822052	2020-11-04
2822704	2020-11-11
2823918	2020-11-04
2824273	2020-11-11
2824552	2020-11-04
2824761	2020-11-04
2825324	2020-11-04
2825393	2020-11-11
2826965	2020-11-04
2827370	2020-11-11
2827815	2020-11-04
2829010	2020-11-04
2829270	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2829833	2020-11-11
2830439	2020-11-04
2830728	2020-11-04
2830936	2020-11-11
2831044	2020-11-11
2833323	2020-11-11
2833423	2020-11-04
2833815	2020-11-11
2834255	2020-11-04
2834470	2020-11-11
2835242	2020-11-04
2836099	2020-11-04
2838087	2020-11-04
2838456	2020-11-11
2840052	2020-11-04
2840601	2020-11-11
2840861	2020-11-04
2841129	2020-11-11
2841517	2020-11-04
2841520	2020-11-04
2841541	2020-11-11
2842647	2020-11-11
2843039	2020-11-04
2843527	2020-11-04
2843713	2020-11-04
2843764	2020-11-11
2843921	2020-11-04
2843947	2020-11-04
2844405	2020-11-04
2846068	2020-11-11
2847104	2020-11-11
2848127	2020-11-04
2848262	2020-11-04
2848328	2020-11-04
2848661	2020-11-04
2849007	2020-11-11
2849209	2020-11-04
2849345	2020-11-04
2850199	2020-11-04
2850610	2020-11-04
2852003	2020-11-04
2852859	2020-11-11
2853844	2020-11-04
2854073	2020-11-04
2854316	2020-11-11
2854318	2020-11-04
2854477	2020-11-11
2854568	2020-11-11
2854676	2020-11-11
2854885	2020-11-04
2855780	2020-11-11
2855968	2020-11-11
2856046	2020-11-11
2856207	2020-11-11
2856261	2020-11-11
2856446	2020-11-11
2856813	2020-11-04
2856823	2020-11-04
2857764	2020-11-04
2858651	2020-11-11
2858657	2020-11-04
2859599	2020-11-11
2861677	2020-11-11
2861881	2020-11-04
2862507	2020-11-04
2863015	2020-11-11
2863787	2020-11-11
2863802	2020-11-04
2863909	2020-11-04
2864068	2020-11-04
2864679	2020-11-11
2864763	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2864817	2020-11-11
2865240	2020-11-11
2866439	2020-11-04
2866452	2020-11-11
2867106	2020-11-11
2867821	2020-11-04
2867880	2020-11-11
2868780	2020-11-04
2869380	2020-11-04
2869855	2020-11-04
2872027	2020-11-11
2872259	2020-11-04
2872269	2020-11-11
2874232	2020-11-04
2874260	2020-11-11
2874939	2020-11-04
2875005	2020-11-11
2875334	2020-11-04
2875371	2020-11-04
2875889	2020-11-11
2875909	2020-11-04
2875918	2020-11-04
2876948	2020-11-04
2877429	2020-11-04
2877474	2020-11-04
2877838	2020-11-11
2878064	2020-11-11
2878532	2020-11-11
2878989	2020-11-04
2880318	2020-11-11
2880594	2020-11-04
2880622	2020-11-04
2880806	2020-11-04
2880947	2020-11-04
2881133	2020-11-04
2881625	2020-11-04
2884345	2020-11-11
2885076	2020-11-11
2885188	2020-11-04
2886623	2020-11-04
2887235	2020-11-04
2888037	2020-11-11
2888085	2020-11-11
2888816	2020-11-11
2889075	2020-11-04
2889128	2020-11-11
2889671	2020-11-04
2890362	2020-11-11
2890643	2020-11-04
2891138	2020-11-04
2891812	2020-11-04
2892386	2020-11-11
2892520	2020-11-04
2892788	2020-11-11
2893187	2020-11-04
2893244	2020-11-04
2893327	2020-11-04
2893336	2020-11-04
2893513	2020-11-11
2893533	2020-11-04
2893715	2020-11-11
2893743	2020-11-11
2893924	2020-11-11
2894151	2020-11-11
2895073	2020-11-04
2895124	2020-11-04
2895362	2020-11-11
2895522	2020-11-11
2895733	2020-11-04
2895766	2020-11-11
2895793	2020-11-04
2895874	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2896020	2020-11-11
2896338	2020-11-04
2896414	2020-11-04
2896669	2020-11-11
2896670	2020-11-04
2897515	2020-11-11
2897561	2020-11-04
2897677	2020-11-04
2897848	2020-11-04
2898154	2020-11-04
2898360	2020-11-04
2898656	2020-11-04
2898970	2020-11-11
2900039	2020-11-04
2900516	2020-11-04
2900527	2020-11-11
2900536	2020-11-04
2900619	2020-11-11
2900666	2020-11-04
2900806	2020-11-11
2901032	2020-11-04
2901169	2020-11-11
2901286	2020-11-04
2901342	2020-11-04
2901471	2020-11-04
2901554	2020-11-11
2902400	2020-11-04
2902540	2020-11-04
2902694	2020-11-04
2903034	2020-11-04
2903082	2020-11-11
2903085	2020-11-11
2903505	2020-11-11
2904335	2020-11-11
2904881	2020-11-11
2905488	2020-11-11
2905860	2020-11-04
2905864	2020-11-04
2907385	2020-11-11
2907471	2020-11-11
2907613	2020-11-11
2908305	2020-11-04
2908742	2020-11-11
2909917	2020-11-11
2910272	2020-11-04
2910293	2020-11-04
2910711	2020-11-04
2912309	2020-11-11
2913656	2020-11-04
2914504	2020-11-04
2915564	2020-11-04
2916591	2020-11-04
2916947	2020-11-04
2918306	2020-11-04
2919718	2020-11-04
2919831	2020-11-04
2921131	2020-11-04
2921149	2020-11-04
2921995	2020-11-04
2922801	2020-11-04
2923023	2020-11-04
2923755	2020-11-04
2924053	2020-11-11
2924073	2020-11-11
2924442	2020-11-11
2924553	2020-11-04
2924569	2020-11-11
2924763	2020-11-11
2924969	2020-11-11
2925001	2020-11-04
2926059	2020-11-11
2929375	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2929653	2020-11-11
2930097	2020-11-04
2931184	2020-11-11
2931781	2020-11-04
2932049	2020-11-04
2932745	2020-11-04
2933044	2020-11-04
2933088	2020-11-11
2933388	2020-11-11
2933478	2020-11-04
2934275	2020-11-11
2934809	2020-11-11
2935563	2020-11-04
2935841	2020-11-04
2936575	2020-11-04
2936680	2020-11-04
2936841	2020-11-11
2937223	2020-11-11
2937369	2020-11-11
2937967	2020-11-11
2938085	2020-11-11
2938413	2020-11-11
2938884	2020-11-11
2939166	2020-11-11
2939306	2020-11-11
2939832	2020-11-11
2939891	2020-11-04
2940890	2020-11-11
2940900	2020-11-04
2940933	2020-11-11
2941000	2020-11-04
2942876	2020-11-11
2943383	2020-11-04
2943937	2020-11-04
2944290	2020-11-11
2945374	2020-11-11
2945791	2020-11-04
2945798	2020-11-11
2946024	2020-11-11
2946220	2020-11-04
2947136	2020-11-04
2947802	2020-11-11
2948010	2020-11-11
2948050	2020-11-04
2948118	2020-11-04
2948273	2020-11-11
2948352	2020-11-04
2948690	2020-11-11
2949371	2020-11-11
2949498	2020-11-04
2949718	2020-11-04
2949824	2020-11-04
2950087	2020-11-04
2950151	2020-11-11
2950424	2020-11-04
2951037	2020-11-11
2951672	2020-11-04
2951932	2020-11-11
2952333	2020-11-04
2952551	2020-11-11
2953372	2020-11-04
2953618	2020-11-11
2953649	2020-11-04
2953817	2020-11-11
2953876	2020-11-11
2954069	2020-11-11
2954257	2020-11-11
2955074	2020-11-04
2955582	2020-11-04
2956015	2020-11-04
2956161	2020-11-11
2956698	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2957117	2020-11-04
2957305	2020-11-04
2957442	2020-11-11
2957721	2020-11-11
2957727	2020-11-04
2958234	2020-11-11
2958302	2020-11-04
2959015	2020-11-04
2960098	2020-11-04
2960222	2020-11-04
2960863	2020-11-11
2961489	2020-11-04
2962057	2020-11-11
2962265	2020-11-04
2962330	2020-11-04
2962400	2020-11-04
2962637	2020-11-04
2962726	2020-11-11
2963116	2020-11-11
2963191	2020-11-11
2963198	2020-11-11
2963578	2020-11-11
2964213	2020-11-04
2964255	2020-11-04
2964256	2020-11-11
2964932	2020-11-04
2964964	2020-11-11
2965870	2020-11-11
2966249	2020-11-11
2967824	2020-11-04
2967842	2020-11-04
2967995	2020-11-11
2968320	2020-11-11
2968481	2020-11-04
2968623	2020-11-04
2968701	2020-11-04
2968899	2020-11-04
2969363	2020-11-04
2969593	2020-11-04
2969635	2020-11-04
2970020	2020-11-11
2970160	2020-11-11
2970283	2020-11-11
2970310	2020-11-11
2970879	2020-11-04
2971419	2020-11-04
2971695	2020-11-04
2971713	2020-11-04
2971737	2020-11-11
2971863	2020-11-04
2972311	2020-11-11
2972694	2020-11-04
2972780	2020-11-04
2973182	2020-11-04
2973216	2020-11-04
2973710	2020-11-04
2974019	2020-11-04
2974606	2020-11-11
2975296	2020-11-11
2975370	2020-11-04
2975506	2020-11-04
2975917	2020-11-11
2976001	2020-11-11
2976036	2020-11-11
2977026	2020-11-04
2977306	2020-11-11
2978821	2020-11-11
2979335	2020-11-04
2980103	2020-11-04
2980104	2020-11-04
2980509	2020-11-04
2980689	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2980760	2020-11-11
2980840	2020-11-04
2981282	2020-11-04
2981683	2020-11-11
2981735	2020-11-04
2981924	2020-11-11
2982223	2020-11-11
2982358	2020-11-04
2983001	2020-11-04
2983200	2020-11-04
2983212	2020-11-04
2983604	2020-11-11
2983820	2020-11-11
2983821	2020-11-04
2984668	2020-11-11
2984903	2020-11-04
2984923	2020-11-04
2986952	2020-11-04
2987048	2020-11-04
2987295	2020-11-04
2987953	2020-11-04
2988022	2020-11-04
2988145	2020-11-04
2989185	2020-11-04
2990924	2020-11-11
2991219	2020-11-04
2991252	2020-11-04
2991339	2020-11-04
2991849	2020-11-11
2992035	2020-11-04
2992808	2020-11-11
2993512	2020-11-04
2993745	2020-11-11
2994010	2020-11-04
2994338	2020-11-04
2994729	2020-11-11
2994839	2020-11-04
2994886	2020-11-04
2994971	2020-11-04
2995271	2020-11-11
2995905	2020-11-11
2996591	2020-11-04
2997249	2020-11-04
2997379	2020-11-11
2997424	2020-11-04
2998528	2020-11-04
2998643	2020-11-04
2998655	2020-11-04
2998946	2020-11-11
2998948	2020-11-04
2998995	2020-11-04
2999009	2020-11-11
2999365	2020-11-04
2999593	2020-11-11
2999673	2020-11-11
2999680	2020-11-11
3000161	2020-11-04
3000495	2020-11-11
3000789	2020-11-04
3000977	2020-11-04
3001210	2020-11-04
3001236	2020-11-11
3001251	2020-11-04
3001343	2020-11-04
3001717	2020-11-04
3001742	2020-11-11
3002154	2020-11-11
3002191	2020-11-04
3002351	2020-11-04
3002785	2020-11-11
3003001	2020-11-04
3003199	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3003307	2020-11-11
3003364	2020-11-04
3003753	2020-11-04
3004634	2020-11-04
3004780	2020-11-04
3005519	2020-11-11
3005793	2020-11-11
3006758	2020-11-11
3006971	2020-11-11
3007578	2020-11-04
3007679	2020-11-11
3007910	2020-11-04
3007918	2020-11-04
3008565	2020-11-04
3008582	2020-11-11
3008911	2020-11-04
3008944	2020-11-11
3009412	2020-11-11
3009864	2020-11-04
3010059	2020-11-11
3010382	2020-11-04
3010756	2020-11-11
3010832	2020-11-11
3011185	2020-11-04
3011281	2020-11-04
3011411	2020-11-11
3011569	2020-11-11
3011961	2020-11-11
3012134	2020-11-04
3012144	2020-11-04
3012160	2020-11-04
3012380	2020-11-04
3012876	2020-11-04
3013153	2020-11-11
3013670	2020-11-11
3013832	2020-11-04
3013901	2020-11-04
3014182	2020-11-04
3014310	2020-11-04
3014373	2020-11-04
3014384	2020-11-11
3014509	2020-11-04
3014641	2020-11-11
3015077	2020-11-11
3015262	2020-11-04
3015691	2020-11-04
3015794	2020-11-04
3016573	2020-11-11
3016637	2020-11-11
3017129	2020-11-11
3017226	2020-11-04
3017238	2020-11-04
3017321	2020-11-11
3017382	2020-11-11
3017513	2020-11-04
3017582	2020-11-04
3018017	2020-11-11
3018490	2020-11-11
3019177	2020-11-04
3019367	2020-11-04
3019750	2020-11-04
3019895	2020-11-04
3020868	2020-11-04
3020992	2020-11-11
3021374	2020-11-04
3021656	2020-11-11
3021698	2020-11-11
3021787	2020-11-04
3021914	2020-11-11
3022801	2020-11-04
3022881	2020-11-11
3022888	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3023065	2020-11-04
3023237	2020-11-11
3023679	2020-11-04
3023921	2020-11-11
3024070	2020-11-04
3024390	2020-11-04
3024667	2020-11-04
3024725	2020-11-11
3024795	2020-11-11
3025379	2020-11-11
3025516	2020-11-04
3025856	2020-11-04
3026186	2020-11-04
3026714	2020-11-04
3027103	2020-11-04
3027295	2020-11-04
3027541	2020-11-04
3027675	2020-11-04
3027901	2020-11-11
3028640	2020-11-04
3029451	2020-11-11
3029705	2020-11-04
3029706	2020-11-04
3029794	2020-11-11
3030279	2020-11-04
3030397	2020-11-04
3030604	2020-11-04
3030795	2020-11-04
3030854	2020-11-04
3031156	2020-11-04
3031211	2020-11-11
3031354	2020-11-04
3031406	2020-11-04
3031789	2020-11-11
3031864	2020-11-04
3032429	2020-11-11
3032512	2020-11-11
3032885	2020-11-11
3033058	2020-11-11
3033318	2020-11-11
3033592	2020-11-04
3033919	2020-11-04
3034159	2020-11-04
3034545	2020-11-04
3034875	2020-11-04
3035129	2020-11-04
3035692	2020-11-04
3036043	2020-11-11
3036069	2020-11-11
3036407	2020-11-11
3036491	2020-11-04
3037187	2020-11-04
3037459	2020-11-04
3037551	2020-11-11
3037902	2020-11-04
3038430	2020-11-11
3038545	2020-11-11
3038658	2020-11-04
3038739	2020-11-11
3039136	2020-11-04
3039503	2020-11-04
3039526	2020-11-11
3039532	2020-11-11
3039543	2020-11-04
3039954	2020-11-04
3040158	2020-11-04
3040176	2020-11-04
3040180	2020-11-04
3040354	2020-11-04
3040836	2020-11-04
3040930	2020-11-11
3041295	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3041465	2020-11-11
3041497	2020-11-04
3041858	2020-11-11
3041990	2020-11-11
3042445	2020-11-11
3042536	2020-11-04
3042605	2020-11-11
3042789	2020-11-04
3042814	2020-11-11
3043070	2020-11-04
3043774	2020-11-04
3043775	2020-11-04
3043880	2020-11-04
3043941	2020-11-11
3044386	2020-11-11
3044393	2020-11-04
3044553	2020-11-04
3044608	2020-11-11
3044633	2020-11-04
3044658	2020-11-04
3044810	2020-11-11
3044864	2020-11-04
3044928	2020-11-04
3045192	2020-11-11
3045236	2020-11-04
3045301	2020-11-04
3045596	2020-11-11
3045778	2020-11-04
3045840	2020-11-04
3045850	2020-11-04
3045909	2020-11-04
3045926	2020-11-04
3046116	2020-11-11
3046373	2020-11-04
3046420	2020-11-04
3046426	2020-11-04
3046487	2020-11-11
3046569	2020-11-04
3046796	2020-11-11
3047003	2020-11-11
3047235	2020-11-11
3047308	2020-11-11
3047524	2020-11-04
3047573	2020-11-04
3047678	2020-11-04
3047680	2020-11-04
3047796	2020-11-04
3047986	2020-11-11
3048260	2020-11-11
3048492	2020-11-11
3048511	2020-11-04
3048815	2020-11-11
3048836	2020-11-04
3049073	2020-11-04
3049387	2020-11-11
3049757	2020-11-11
3049794	2020-11-04
3050097	2020-11-04
3050105	2020-11-11
3050228	2020-11-04
3050251	2020-11-04
3050439	2020-11-04
3050567	2020-11-04
3050765	2020-11-11
3051222	2020-11-04
3051613	2020-11-04
3051916	2020-11-04
3052443	2020-11-11
3052480	2020-11-11
3052532	2020-11-11
3052692	2020-11-11
3052828	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3053332	2020-11-04
3053743	2020-11-04
3053792	2020-11-11
3053893	2020-11-11
3054013	2020-11-11
3054270	2020-11-04
3054394	2020-11-04
3054599	2020-11-04
3054662	2020-11-04
3055683	2020-11-04
3056164	2020-11-11
3056223	2020-11-04
3056934	2020-11-04
3057508	2020-11-04
3058578	2020-11-04
3058583	2020-11-04
3058584	2020-11-04
3058586	2020-11-11
3058602	2020-11-04
3058762	2020-11-04
3059946	2020-11-04
3060968	2020-11-11
3061130	2020-11-04
3061176	2020-11-11
3061548	2020-11-11
3061691	2020-11-04
3062106	2020-11-11
3062351	2020-11-04
3064337	2020-11-11
3064685	2020-11-11
3064704	2020-11-11
3065014	2020-11-11
3065090	2020-11-04
3065895	2020-11-11
3066048	2020-11-04
3066233	2020-11-04
3066332	2020-11-11
3066730	2020-11-04
3067413	2020-11-04
3067724	2020-11-04
3067923	2020-11-04
3068007	2020-11-04
3068923	2020-11-04
3069164	2020-11-11
3069231	2020-11-04
3069305	2020-11-04
3069412	2020-11-11
3069580	2020-11-04
3069859	2020-11-11
3070272	2020-11-04
3070858	2020-11-04
3071227	2020-11-11
3071973	2020-11-04
3072543	2020-11-11
3072660	2020-11-04
3072683	2020-11-04
3073212	2020-11-11
3073524	2020-11-04
3074410	2020-11-11
3074450	2020-11-11
3074765	2020-11-11
3074823	2020-11-04
3074906	2020-11-11
3075208	2020-11-11
3076108	2020-11-11
3076129	2020-11-04
3076330	2020-11-04
3076792	2020-11-11
3077129	2020-11-11
3077178	2020-11-04
3077199	2020-11-04
3077495	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3077610	2020-11-11
3077879	2020-11-04
3078411	2020-11-04
3078468	2020-11-04
3078695	2020-11-04
3079428	2020-11-04
3079465	2020-11-11
3079473	2020-11-11
3079843	2020-11-04
3080414	2020-11-04
3080475	2020-11-11
3080618	2020-11-11
3080860	2020-11-11
3080982	2020-11-11
3081293	2020-11-04
3081309	2020-11-04
3081882	2020-11-04
3081963	2020-11-11
3082376	2020-11-04
3082395	2020-11-04
3082527	2020-11-04
3083213	2020-11-04
3083360	2020-11-04
3083507	2020-11-11
3083778	2020-11-11
3083779	2020-11-11
3085148	2020-11-04
3085716	2020-11-04
3085831	2020-11-04
3085845	2020-11-11
3085855	2020-11-04
3085980	2020-11-04
3086032	2020-11-11
3087135	2020-11-11
3087337	2020-11-11
3087750	2020-11-04
3087860	2020-11-04
3088459	2020-11-04
3088897	2020-11-04
3089420	2020-11-04
3090251	2020-11-04
3090339	2020-11-11
3090777	2020-11-04
3090859	2020-11-11
3090910	2020-11-04
3091005	2020-11-11
3091183	2020-11-11
3091273	2020-11-11
3091736	2020-11-04
3092208	2020-11-11
3092386	2020-11-04
3092695	2020-11-11
3093023	2020-11-04
3093469	2020-11-11
3093542	2020-11-04
3093881	2020-11-11
3094270	2020-11-11
3094871	2020-11-11
3095610	2020-11-04
3095970	2020-11-11
3096437	2020-11-04
3096533	2020-11-04
3096546	2020-11-04
3096574	2020-11-04
3096635	2020-11-11
3096724	2020-11-11
3097108	2020-11-04
3097905	2020-11-04
3097974	2020-11-04
3097976	2020-11-11
3098247	2020-11-11
3099146	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3099213	2020-11-04
3099223	2020-11-04
3100151	2020-11-11
3100480	2020-11-04
3100523	2020-11-04
3100681	2020-11-11
3100833	2020-11-04
3101049	2020-11-11
3101190	2020-11-11
3101446	2020-11-11
3101781	2020-11-04
3102417	2020-11-11
3102479	2020-11-11
3102618	2020-11-04
3102647	2020-11-04
3102995	2020-11-04
3103296	2020-11-04
3103722	2020-11-04
3104252	2020-11-11
3104463	2020-11-11
3104777	2020-11-11
3104847	2020-11-11
3105077	2020-11-11
3105259	2020-11-11
3105284	2020-11-04
3105315	2020-11-11
3105626	2020-11-04
3105627	2020-11-04
3105854	2020-11-11
3105990	2020-11-04
3106157	2020-11-04
3106700	2020-11-04
3106759	2020-11-11
3106972	2020-11-11
3106975	2020-11-11
3107066	2020-11-11
3107143	2020-11-04
3107228	2020-11-11
3107257	2020-11-11
3107357	2020-11-04
3107399	2020-11-11
3107507	2020-11-11
3108177	2020-11-04
3108787	2020-11-04
3109025	2020-11-04
3109214	2020-11-11
3109228	2020-11-11
3109906	2020-11-04
3110989	2020-11-04
3111208	2020-11-04
3111422	2020-11-11
3111817	2020-11-04
3112100	2020-11-04
3112437	2020-11-11
3112501	2020-11-04
3112659	2020-11-04
3113066	2020-11-04
3113483	2020-11-11
3113508	2020-11-11
3113581	2020-11-11
3113967	2020-11-04
3114241	2020-11-11
3114513	2020-11-04
3114699	2020-11-04
3115083	2020-11-11
3115631	2020-11-11
3116475	2020-11-04
3116604	2020-11-11
3116690	2020-11-04
3116832	2020-11-11
3116858	2020-11-11
3116976	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3117106	2020-11-11
3117487	2020-11-04
3117587	2020-11-11
3117624	2020-11-04
3117950	2020-11-04
3117968	2020-11-11
3118003	2020-11-04
3118356	2020-11-04
3118462	2020-11-04
3119080	2020-11-11
3119529	2020-11-11
3119567	2020-11-04
3119590	2020-11-11
3119669	2020-11-04
3119674	2020-11-11
3119753	2020-11-04
3120216	2020-11-04
3121219	2020-11-04
3121435	2020-11-11
3121640	2020-11-04
3121788	2020-11-04
3121876	2020-11-11
3122398	2020-11-11
3122488	2020-11-04
3122774	2020-11-04
3122844	2020-11-11
3122886	2020-11-11
3122961	2020-11-11
3123067	2020-11-04
3123380	2020-11-04
3123827	2020-11-04
3124216	2020-11-04
3124251	2020-11-11
3124525	2020-11-04
3124771	2020-11-04
3124994	2020-11-11
3125517	2020-11-11
3125518	2020-11-04
3126076	2020-11-04
3126470	2020-11-04
3126604	2020-11-11
3126754	2020-11-11
3127187	2020-11-11
3127191	2020-11-11
3127298	2020-11-04
3127398	2020-11-04
3127704	2020-11-11
3127705	2020-11-04
3127985	2020-11-11
3128030	2020-11-11
3128171	2020-11-04
3128199	2020-11-04
3128550	2020-11-04
3128754	2020-11-11
3129205	2020-11-04
3129247	2020-11-11
3129301	2020-11-04
3129381	2020-11-04
3129615	2020-11-11
3129754	2020-11-11
3130115	2020-11-11
3130450	2020-11-11
3130555	2020-11-11
3130594	2020-11-11
3131277	2020-11-11
3131412	2020-11-04
3131464	2020-11-11
3131521	2020-11-11
3131980	2020-11-04
3131981	2020-11-04
3132001	2020-11-11
3132161	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3132320	2020-11-04
3132756	2020-11-11
3132887	2020-11-04
3132929	2020-11-04
3132940	2020-11-11
3132967	2020-11-11
3133350	2020-11-04
3133427	2020-11-11
3133502	2020-11-11
3133565	2020-11-11
3133604	2020-11-11
3133732	2020-11-04
3133760	2020-11-11
3133808	2020-11-04
3133872	2020-11-04
3133880	2020-11-04
3134156	2020-11-04
3134205	2020-11-04
3135909	2020-11-04
3136022	2020-11-11
3136465	2020-11-04
3136733	2020-11-04
3136779	2020-11-11
3136970	2020-11-04
3137060	2020-11-11
3137389	2020-11-11
3137732	2020-11-11
3137863	2020-11-11
3137933	2020-11-04
3138163	2020-11-04
3138265	2020-11-11
3138300	2020-11-11
3138497	2020-11-11
3138522	2020-11-04
3138658	2020-11-04
3138690	2020-11-04
3138703	2020-11-04
3138856	2020-11-04
3138890	2020-11-11
3138983	2020-11-04
3139091	2020-11-11
3139180	2020-11-11
3139184	2020-11-04
3139604	2020-11-11
3139823	2020-11-04
3139864	2020-11-11
3139915	2020-11-04
3140462	2020-11-11
3140767	2020-11-11
3140780	2020-11-04
3140862	2020-11-11
3141049	2020-11-11
3141123	2020-11-04
3141124	2020-11-11
3141220	2020-11-11
3141729	2020-11-04
3142244	2020-11-11
3142689	2020-11-11
3142738	2020-11-04
3142812	2020-11-11
3142886	2020-11-11
3143031	2020-11-04
3143156	2020-11-04
3143187	2020-11-11
3143373	2020-11-11
3143413	2020-11-04
3143605	2020-11-04
3143625	2020-11-11
3143752	2020-11-11
3144037	2020-11-11
3144053	2020-11-04
3144177	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3144325	2020-11-04
3144407	2020-11-11
3144518	2020-11-04
3144586	2020-11-04
3144599	2020-11-04
3144772	2020-11-11
3144904	2020-11-04
3145086	2020-11-04
3145121	2020-11-11
3145125	2020-11-04
3145248	2020-11-11
3145277	2020-11-11
3145333	2020-11-04
3145451	2020-11-11
3145834	2020-11-04
3145925	2020-11-04
3145934	2020-11-11
3146118	2020-11-04
3146709	2020-11-11
3146738	2020-11-04
3146749	2020-11-04
3146799	2020-11-04
3146813	2020-11-04
3146998	2020-11-04
3147062	2020-11-11
3147086	2020-11-04
3147128	2020-11-04
3147454	2020-11-04
3147489	2020-11-04
3147699	2020-11-04
3147879	2020-11-04
3147939	2020-11-04
3148074	2020-11-04
3148439	2020-11-04
3148851	2020-11-11
3148969	2020-11-11
3149864	2020-11-04
3150026	2020-11-11
3150037	2020-11-11
3150297	2020-11-04
3150470	2020-11-11
3150587	2020-11-11
3150858	2020-11-04
3150909	2020-11-04
3151128	2020-11-04
3151274	2020-11-11
3151282	2020-11-11
3151409	2020-11-11
3151514	2020-11-04
3151541	2020-11-04
3151668	2020-11-11
3151947	2020-11-04
3152498	2020-11-11
3152903	2020-11-11
3152940	2020-11-04
3152945	2020-11-04
3153114	2020-11-04
3153239	2020-11-04
3153326	2020-11-11
3153792	2020-11-04
3153876	2020-11-11
3154064	2020-11-04
3155469	2020-11-11
3155723	2020-11-11
3155770	2020-11-04
3155918	2020-11-04
3156055	2020-11-04
3156108	2020-11-04
3156189	2020-11-11
3156448	2020-11-11
3156752	2020-11-11
3156767	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3156948	2020-11-04
3156991	2020-11-04
3157009	2020-11-04
3157100	2020-11-04
3157212	2020-11-04
3157597	2020-11-04
3157749	2020-11-11
3158638	2020-11-04
3159105	2020-11-04
3159178	2020-11-11
3159577	2020-11-04
3160875	2020-11-11
3161442	2020-11-11
3161563	2020-11-04
3162148	2020-11-04
3162199	2020-11-11
3164106	2020-11-11
3164141	2020-11-11
3164150	2020-11-04
3164167	2020-11-04
3164338	2020-11-11
3164791	2020-11-04
3165046	2020-11-04
3165062	2020-11-11
3166138	2020-11-11
3166768	2020-11-11
3166792	2020-11-04
3167166	2020-11-04
3167180	2020-11-11
3167371	2020-11-11
3167404	2020-11-04
3168259	2020-11-04
3168387	2020-11-04
3168514	2020-11-04
3168555	2020-11-11
3168692	2020-11-11
3168951	2020-11-04
3169441	2020-11-04
3169583	2020-11-04
3169835	2020-11-11
3169842	2020-11-11
3169861	2020-11-11
3169954	2020-11-11
3170023	2020-11-04
3170344	2020-11-04
3170445	2020-11-11
3170606	2020-11-11
3170663	2020-11-04
3170683	2020-11-04
3170803	2020-11-11
3170875	2020-11-04
3171405	2020-11-11
3171471	2020-11-04
3171614	2020-11-04
3171635	2020-11-11
3171872	2020-11-11
3171908	2020-11-11
3172164	2020-11-11
3172414	2020-11-11
3172531	2020-11-04
3173032	2020-11-04
3173218	2020-11-11
3173531	2020-11-04
3173562	2020-11-11
3173657	2020-11-04
3173766	2020-11-04
3174289	2020-11-11
3174471	2020-11-04
3174489	2020-11-04
3174686	2020-11-04
3175016	2020-11-11
3175223	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3175254	2020-11-11
3175293	2020-11-04
3175602	2020-11-04
3175653	2020-11-11
3175770	2020-11-04
3175787	2020-11-11
3176413	2020-11-11
3176442	2020-11-11
3176587	2020-11-04
3176749	2020-11-04
3177055	2020-11-11
3177083	2020-11-11
3177308	2020-11-11
3177358	2020-11-11
3177451	2020-11-04
3178580	2020-11-11
3179217	2020-11-11
3179840	2020-11-04
3180053	2020-11-11
3180214	2020-11-11
3180222	2020-11-11
3180496	2020-11-04
3180631	2020-11-11
3180840	2020-11-04
3180883	2020-11-04
3181042	2020-11-11
3181168	2020-11-04
3181252	2020-11-04
3181495	2020-11-04
3181952	2020-11-04
3182103	2020-11-04
3182146	2020-11-04
3182314	2020-11-11
3182535	2020-11-11
3182574	2020-11-04
3183106	2020-11-11
3183190	2020-11-11
3183248	2020-11-11
3183524	2020-11-04
3183626	2020-11-04
3183910	2020-11-04
3184382	2020-11-04
3184580	2020-11-04
3185315	2020-11-11
3185549	2020-11-11
3185592	2020-11-04
3185984	2020-11-04
3186089	2020-11-11
3186455	2020-11-04
3186647	2020-11-11
3186696	2020-11-04
3186754	2020-11-11
3186954	2020-11-04
3187062	2020-11-04
3187363	2020-11-04
3188038	2020-11-04
3188085	2020-11-11
3188239	2020-11-04
3188391	2020-11-04
3188549	2020-11-11
3188963	2020-11-04
3189078	2020-11-04
3189253	2020-11-11
3189454	2020-11-04
3189589	2020-11-11
3189671	2020-11-11
3189856	2020-11-04
3189857	2020-11-04
3189928	2020-11-11
3190505	2020-11-11
3190509	2020-11-11
3190843	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3191248	2020-11-04
3191271	2020-11-11
3191279	2020-11-04
3191352	2020-11-04
3191391	2020-11-04
3191406	2020-11-04
3191427	2020-11-04
3191508	2020-11-04
3191517	2020-11-04
3191530	2020-11-11
3191533	2020-11-04
3191578	2020-11-04
3191616	2020-11-04
3191751	2020-11-04
3191782	2020-11-04
3191799	2020-11-11
3191828	2020-11-11
3191859	2020-11-04
3191900	2020-11-04
3191916	2020-11-04
3191969	2020-11-11
3192218	2020-11-11
3192334	2020-11-04
3192380	2020-11-11
3192761	2020-11-04
3192855	2020-11-04
3192863	2020-11-11
3192938	2020-11-11
3193042	2020-11-11
3193043	2020-11-04
3193261	2020-11-04
3193325	2020-11-11
3193510	2020-11-04
3193810	2020-11-04
3193906	2020-11-11
3193981	2020-11-04
3194039	2020-11-11
3194179	2020-11-11
3194341	2020-11-04
3194342	2020-11-04
3194364	2020-11-04
3194488	2020-11-04
3194507	2020-11-11
3194528	2020-11-11
3194657	2020-11-11
3194963	2020-11-04
3195013	2020-11-04
3195140	2020-11-04
3195162	2020-11-11
3195348	2020-11-11
3195550	2020-11-04
3195710	2020-11-04
3195805	2020-11-11
3195982	2020-11-04
3195998	2020-11-11
3196026	2020-11-04
3196264	2020-11-04
3196297	2020-11-04
3196416	2020-11-04
3196564	2020-11-04
3196689	2020-11-11
3196722	2020-11-11
3197267	2020-11-04
3197273	2020-11-11
3197338	2020-11-04
3197541	2020-11-04
3198010	2020-11-04
3198030	2020-11-04
3198103	2020-11-04
3198127	2020-11-04
3198203	2020-11-04
3198292	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3198307	2020-11-11
3198429	2020-11-11
3198572	2020-11-11
3198866	2020-11-04
3198933	2020-11-04
3199548	2020-11-04
3199560	2020-11-11
3200078	2020-11-11
3200154	2020-11-11
3200258	2020-11-04
3200279	2020-11-04
3200412	2020-11-04
3200863	2020-11-04
3201043	2020-11-11
3201070	2020-11-04
3201417	2020-11-04
3201486	2020-11-11
3201675	2020-11-04
3201705	2020-11-04
3201783	2020-11-11
3201833	2020-11-11
3201971	2020-11-11
3202142	2020-11-11
3202157	2020-11-04
3202259	2020-11-04
3202668	2020-11-04
3202691	2020-11-11
3202832	2020-11-04
3202887	2020-11-04
3202963	2020-11-11
3203100	2020-11-04
3203244	2020-11-04
3203684	2020-11-04
3203697	2020-11-04
3204250	2020-11-04
3204783	2020-11-04
3204878	2020-11-11
3205297	2020-11-04
3205575	2020-11-04
3205796	2020-11-11
3205820	2020-11-04
3205884	2020-11-11
3205939	2020-11-04
3206216	2020-11-04
3206279	2020-11-11
3206463	2020-11-04
3207153	2020-11-11
3208164	2020-11-11
3209396	2020-11-04
3210045	2020-11-04
3210378	2020-11-04
3210673	2020-11-11
3211064	2020-11-11
3211371	2020-11-11
3211673	2020-11-04
3211679	2020-11-04
3211806	2020-11-11
3212051	2020-11-04
3212176	2020-11-04
3213167	2020-11-04
3213402	2020-11-11
3213404	2020-11-11
3213857	2020-11-04
3214407	2020-11-04
3214492	2020-11-04
3214574	2020-11-04
3215771	2020-11-04
3216588	2020-11-11
3216609	2020-11-11
3216666	2020-11-11
3217161	2020-11-11
3217265	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3217464	2020-11-04
3217654	2020-11-04
3218595	2020-11-11
3219162	2020-11-04
3219170	2020-11-04
3219575	2020-11-04
3219873	2020-11-04
3220233	2020-11-04
3220275	2020-11-04
3220411	2020-11-11
3220618	2020-11-04
3220623	2020-11-04
3220761	2020-11-04
3220844	2020-11-11
3221061	2020-11-11
3221107	2020-11-04
3221495	2020-11-11
3222017	2020-11-04
3222100	2020-11-04
3222304	2020-11-11
3223143	2020-11-04
3223257	2020-11-04
3223326	2020-11-11
3223411	2020-11-04
3223463	2020-11-11
3224000	2020-11-04
3224433	2020-11-11
3224530	2020-11-04
3224648	2020-11-11
3224755	2020-11-04
3224811	2020-11-11
3225204	2020-11-11
3225227	2020-11-04
3225319	2020-11-11
3225436	2020-11-11
3225600	2020-11-04
3225705	2020-11-04
3225871	2020-11-04
3226262	2020-11-04
3226443	2020-11-11
3226504	2020-11-04
3226514	2020-11-04
3226748	2020-11-04
3226937	2020-11-11
3227142	2020-11-11
3228314	2020-11-04
3228380	2020-11-11
3228443	2020-11-04
3228513	2020-11-04
3228614	2020-11-11
3228626	2020-11-04
3228846	2020-11-04
3228976	2020-11-04
3229061	2020-11-04
3229203	2020-11-11
3229286	2020-11-11
3229793	2020-11-04
3230913	2020-11-04
3230925	2020-11-04
3231293	2020-11-04
3231300	2020-11-04
3231489	2020-11-11
3231532	2020-11-11
3231879	2020-11-11
3231923	2020-11-04
3232029	2020-11-11
3232364	2020-11-11
3232420	2020-11-11
3232712	2020-11-04
3233458	2020-11-04
3233515	2020-11-04
3233567	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3233885	2020-11-04
3234124	2020-11-11
3234133	2020-11-11
3234197	2020-11-11
3234387	2020-11-04
3234441	2020-11-11
3234506	2020-11-11
3234926	2020-11-04
3235194	2020-11-04
3235221	2020-11-11
3235491	2020-11-04
3235600	2020-11-11
3235841	2020-11-11
3236072	2020-11-04
3236252	2020-11-11
3236441	2020-11-04
3236476	2020-11-04
3236659	2020-11-04
3236788	2020-11-04
3236831	2020-11-04
3236953	2020-11-11
3237169	2020-11-11
3237404	2020-11-11
3237464	2020-11-11
3237465	2020-11-11
3237483	2020-11-11
3237686	2020-11-11
3238099	2020-11-04
3238125	2020-11-04
3238669	2020-11-04
3238819	2020-11-04
3238835	2020-11-04
3239057	2020-11-04
3239514	2020-11-04
3239882	2020-11-11
3239893	2020-11-04
3240828	2020-11-11
3240979	2020-11-04
3241259	2020-11-11
3241302	2020-11-04
3241735	2020-11-11
3241886	2020-11-04
3242234	2020-11-04
3242407	2020-11-04
3242635	2020-11-04
3242797	2020-11-04
3242894	2020-11-04
3243066	2020-11-11
3243258	2020-11-11
3243442	2020-11-11
3243599	2020-11-11
3243795	2020-11-11
3244147	2020-11-11
3244286	2020-11-04
3244462	2020-11-11
3244500	2020-11-11
3244514	2020-11-04
3244834	2020-11-04
3244948	2020-11-04
3245167	2020-11-11
3245174	2020-11-11
3245301	2020-11-11
3246040	2020-11-11
3246162	2020-11-04
3246356	2020-11-11
3246773	2020-11-04
3246790	2020-11-04
3246974	2020-11-04
3247409	2020-11-04
3247735	2020-11-04
3248530	2020-11-04
3248554	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3248637	2020-11-04
3248677	2020-11-11
3248788	2020-11-11
3248803	2020-11-04
3248956	2020-11-04
3249067	2020-11-11
3249282	2020-11-04
3249313	2020-11-04
3249390	2020-11-04
3249681	2020-11-04
3249932	2020-11-04
3249937	2020-11-04
3249961	2020-11-11
3250083	2020-11-04
3250105	2020-11-11
3250689	2020-11-04
3250975	2020-11-04
3251195	2020-11-04
3251428	2020-11-11
3251652	2020-11-11
3251906	2020-11-04
3251948	2020-11-04
3252185	2020-11-04
3252255	2020-11-11
3252442	2020-11-11
3252519	2020-11-04
3252919	2020-11-04
3252944	2020-11-11
3252965	2020-11-04
3253238	2020-11-04
3253381	2020-11-11
3253551	2020-11-04
3253876	2020-11-04
3253891	2020-11-11
3254131	2020-11-04
3254135	2020-11-11
3254318	2020-11-04
3254541	2020-11-11
3254564	2020-11-11
3254571	2020-11-04
3254572	2020-11-04
3254800	2020-11-11
3254856	2020-11-04
3254860	2020-11-04
3255199	2020-11-04
3255274	2020-11-04
3255285	2020-11-11
3255381	2020-11-11
3255383	2020-11-11
3255530	2020-11-04
3255682	2020-11-04
3255731	2020-11-04
3255789	2020-11-04
3255928	2020-11-04
3256065	2020-11-11
3256167	2020-11-11
3256181	2020-11-11
3256193	2020-11-11
3256707	2020-11-04
3256709	2020-11-04
3257065	2020-11-04
3257129	2020-11-04
3257440	2020-11-04
3257614	2020-11-04
3257724	2020-11-11
3257813	2020-11-11
3257909	2020-11-11
3257960	2020-11-04
3258124	2020-11-04
3258162	2020-11-04
3258521	2020-11-04
3258649	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3259020	2020-11-11
3259035	2020-11-11
3259119	2020-11-04
3259137	2020-11-11
3259209	2020-11-11
3259258	2020-11-11
3259428	2020-11-04
3259472	2020-11-04
3259703	2020-11-11
3259827	2020-11-04
3259931	2020-11-04
3260116	2020-11-04
3260246	2020-11-04
3260727	2020-11-04
3260944	2020-11-04
3261011	2020-11-04
3261607	2020-11-04
3261678	2020-11-11
3261955	2020-11-11
3262136	2020-11-11
3262154	2020-11-11
3262298	2020-11-04
3262524	2020-11-04
3262568	2020-11-04
3262621	2020-11-11
3262692	2020-11-04
3262910	2020-11-11
3262933	2020-11-11
3263107	2020-11-11
3263157	2020-11-11
3263343	2020-11-04
3263345	2020-11-11
3263642	2020-11-04
3263664	2020-11-04
3263903	2020-11-04
3264337	2020-11-04
3264557	2020-11-04
3264629	2020-11-11
3265117	2020-11-11
3265138	2020-11-04
3265237	2020-11-04
3265708	2020-11-04
3265805	2020-11-11
3266218	2020-11-04
3266222	2020-11-04
3266801	2020-11-11
3266961	2020-11-11
3267083	2020-11-04
3267123	2020-11-04
3267712	2020-11-04
3267996	2020-11-11
3268031	2020-11-04
3268039	2020-11-04
3268078	2020-11-04
3268165	2020-11-04
3268199	2020-11-04
3268318	2020-11-11
3268427	2020-11-04
3268597	2020-11-04
3268609	2020-11-11
3268635	2020-11-11
3268804	2020-11-04
3268840	2020-11-04
3269177	2020-11-11
3269221	2020-11-11
3269617	2020-11-11
3269772	2020-11-11
3269804	2020-11-11
3269831	2020-11-04
3269837	2020-11-04
3270014	2020-11-11
3270017	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3270063	2020-11-11
3270461	2020-11-04
3270508	2020-11-04
3270861	2020-11-04
3271428	2020-11-11
3271697	2020-11-11
3271750	2020-11-04
3272238	2020-11-11
3272453	2020-11-04
3272468	2020-11-11
3272493	2020-11-04
3272811	2020-11-11
3272859	2020-11-04
3273119	2020-11-11
3273298	2020-11-04
3273592	2020-11-11
3273868	2020-11-11
3273958	2020-11-04
3274006	2020-11-11
3274123	2020-11-04
3274153	2020-11-11
3274528	2020-11-11
3274557	2020-11-04
3274580	2020-11-11
3274992	2020-11-04
3275201	2020-11-11
3275207	2020-11-11
3275324	2020-11-11
3275398	2020-11-04
3275411	2020-11-11
3275529	2020-11-11
3275604	2020-11-04
3275842	2020-11-11
3276191	2020-11-11
3276345	2020-11-11
3276482	2020-11-04
3276664	2020-11-11
3276711	2020-11-11
3276740	2020-11-04
3276743	2020-11-11
3276885	2020-11-11
3277103	2020-11-11
3277126	2020-11-11
3277276	2020-11-04
3277498	2020-11-11
3277747	2020-11-11
3277957	2020-11-11
3277980	2020-11-04
3278461	2020-11-04
3278504	2020-11-04
3278642	2020-11-11
3278721	2020-11-04
3278781	2020-11-04
3278952	2020-11-04
3279149	2020-11-04
3279175	2020-11-04
3279524	2020-11-11
3279609	2020-11-04
3279790	2020-11-11
3279892	2020-11-04
3280169	2020-11-04
3280218	2020-11-11
3280280	2020-11-04
3280292	2020-11-11
3280476	2020-11-11
3280558	2020-11-04
3280630	2020-11-11
3280675	2020-11-04
3280695	2020-11-04
3280822	2020-11-11
3280909	2020-11-11
3280917	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3281089	2020-11-11
3281222	2020-11-04
3281369	2020-11-04
3281639	2020-11-11
3281811	2020-11-11
3281867	2020-11-04
3281892	2020-11-11
3282150	2020-11-04
3282180	2020-11-04
3282324	2020-11-11
3282338	2020-11-04
3282386	2020-11-11
3282522	2020-11-04
3282563	2020-11-04
3282687	2020-11-11
3282906	2020-11-04
3282988	2020-11-11
3283095	2020-11-11
3283337	2020-11-04
3283346	2020-11-11
3283444	2020-11-04
3283714	2020-11-04
3283921	2020-11-04
3284181	2020-11-04
3284182	2020-11-04
3284306	2020-11-11
3284437	2020-11-04
3284452	2020-11-11
3284469	2020-11-04
3284510	2020-11-11
3284687	2020-11-04
3284757	2020-11-11
3284783	2020-11-04
3284981	2020-11-04
3285373	2020-11-11
3285582	2020-11-11
3285792	2020-11-04
3285797	2020-11-11
3285819	2020-11-04
3285875	2020-11-11
3286438	2020-11-11
3286501	2020-11-11
3286865	2020-11-11
3287231	2020-11-04
3287452	2020-11-04
3287614	2020-11-04
3287780	2020-11-04
3287818	2020-11-11
3287921	2020-11-04
3288116	2020-11-04
3288117	2020-11-04
3288169	2020-11-04
3288179	2020-11-04
3288228	2020-11-11
3288371	2020-11-04
3288581	2020-11-11
3288812	2020-11-04
3288974	2020-11-04
3289078	2020-11-04
3289104	2020-11-04
3289260	2020-11-11
3289374	2020-11-04
3289685	2020-11-11
3289707	2020-11-11
3289842	2020-11-04
3289902	2020-11-04
3290155	2020-11-04
3290316	2020-11-11
3290808	2020-11-11
3290847	2020-11-04
3290910	2020-11-04
3290957	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3291194	2020-11-04
3291226	2020-11-04
3291304	2020-11-04
3291594	2020-11-11
3291760	2020-11-04
3291997	2020-11-11
3292170	2020-11-04
3292212	2020-11-04
3292646	2020-11-04
3292682	2020-11-11
3292775	2020-11-04
3292776	2020-11-04
3292978	2020-11-04
3293018	2020-11-04
3293231	2020-11-04
3293236	2020-11-11
3293239	2020-11-11
3293273	2020-11-04
3293370	2020-11-11
3293503	2020-11-11
3293623	2020-11-04
3293850	2020-11-04
3293893	2020-11-04
3294178	2020-11-11
3294752	2020-11-04
3295083	2020-11-11
3295151	2020-11-04
3295174	2020-11-04
3295319	2020-11-11
3295628	2020-11-11
3295761	2020-11-11
3296142	2020-11-11
3296187	2020-11-04
3296246	2020-11-04
3296368	2020-11-11
3296394	2020-11-04
3296560	2020-11-04
3296698	2020-11-04
3296817	2020-11-11
3296838	2020-11-04
3296951	2020-11-04
3296952	2020-11-04
3297015	2020-11-11
3297157	2020-11-04
3297293	2020-11-04
3297397	2020-11-04
3297540	2020-11-04
3297950	2020-11-04
3298244	2020-11-11
3298328	2020-11-11
3298483	2020-11-04
3298642	2020-11-04
3298671	2020-11-11
3298686	2020-11-11
3298775	2020-11-04
3298880	2020-11-04
3298913	2020-11-04
3298914	2020-11-04
3298984	2020-11-11
3299170	2020-11-04
3299195	2020-11-04
3299246	2020-11-04
3299251	2020-11-04
3299258	2020-11-04
3299293	2020-11-04
3299369	2020-11-11
3299529	2020-11-04
3299614	2020-11-11
3299720	2020-11-04
3299750	2020-11-11
3299783	2020-11-04
3299806	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3299946	2020-11-04
3299964	2020-11-11
3300029	2020-11-04
3300245	2020-11-11
3300272	2020-11-04
3300345	2020-11-04
3300534	2020-11-11
3300563	2020-11-11
3300566	2020-11-04
3300742	2020-11-04
3300949	2020-11-11
3300973	2020-11-04
3301022	2020-11-11
3301059	2020-11-04
3301189	2020-11-04
3301194	2020-11-04
3301208	2020-11-04
3301285	2020-11-04
3301309	2020-11-11
3301314	2020-11-11
3301328	2020-11-04
3301442	2020-11-11
3301561	2020-11-11
3301722	2020-11-04
3301723	2020-11-04
3301724	2020-11-11
3301767	2020-11-04
3301792	2020-11-04
3301809	2020-11-11
3301874	2020-11-04
3301903	2020-11-04
3301950	2020-11-04
3302067	2020-11-04
3302133	2020-11-11
3302362	2020-11-11
3302375	2020-11-04
3302431	2020-11-11
3302688	2020-11-04
3302717	2020-11-04
3302730	2020-11-04
3302890	2020-11-04
3302891	2020-11-04
3302984	2020-11-04
3303094	2020-11-04
3303136	2020-11-04
3303138	2020-11-11
3303469	2020-11-04
3303487	2020-11-11
3303488	2020-11-04
3303754	2020-11-04
3304087	2020-11-04
3304179	2020-11-04
3304496	2020-11-04
3304834	2020-11-11
3304862	2020-11-11
3305012	2020-11-04
3305064	2020-11-04
3305065	2020-11-11
3305136	2020-11-11
3305350	2020-11-04
3305448	2020-11-04
3305595	2020-11-11
3305616	2020-11-04
3305838	2020-11-04
3305851	2020-11-11
3305923	2020-11-04
3305968	2020-11-04
3306129	2020-11-11
3306401	2020-11-11
3306519	2020-11-11
3306568	2020-11-04
3306867	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3306921	2020-11-04
3306952	2020-11-04
3306958	2020-11-04
3307061	2020-11-04
3307182	2020-11-11
3307202	2020-11-11
3307214	2020-11-11
3307534	2020-11-11
3307560	2020-11-11
3307723	2020-11-11
3307796	2020-11-04
3307817	2020-11-04
3307853	2020-11-11
3307918	2020-11-11
3307942	2020-11-04
3307948	2020-11-11
3307949	2020-11-04
3308282	2020-11-11
3308721	2020-11-04
3308914	2020-11-11
3308962	2020-11-11
3308991	2020-11-11
3309076	2020-11-04
3309703	2020-11-04
3309831	2020-11-04
3309937	2020-11-11
3309977	2020-11-11
3310036	2020-11-11
3310355	2020-11-11
3310430	2020-11-04
3310783	2020-11-04
3310879	2020-11-04
3311232	2020-11-11
3311254	2020-11-11
3311608	2020-11-04
3312161	2020-11-04
3312206	2020-11-04
3312216	2020-11-11
3312239	2020-11-11
3312350	2020-11-11
3312428	2020-11-11
3312488	2020-11-11
3312502	2020-11-11
3312511	2020-11-11
3312557	2020-11-04
3312568	2020-11-04
3312643	2020-11-11
3312804	2020-11-04
3312998	2020-11-11
3313062	2020-11-11
3313352	2020-11-04
3313478	2020-11-04
3313496	2020-11-11
3313592	2020-11-04
3313689	2020-11-04
3313757	2020-11-11
3313777	2020-11-04
3313836	2020-11-11
3313929	2020-11-04
3314032	2020-11-04
3314320	2020-11-11
3314407	2020-11-04
3314634	2020-11-04
3314709	2020-11-04
3314936	2020-11-04
3314994	2020-11-11
3315373	2020-11-04
3315413	2020-11-04
3315635	2020-11-04
3315686	2020-11-11
3316183	2020-11-04
3316555	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3316586	2020-11-04
3316673	2020-11-04
3316713	2020-11-04
3316731	2020-11-04
3316819	2020-11-11
3316911	2020-11-04
3317100	2020-11-04
3317119	2020-11-04
3317216	2020-11-04
3317349	2020-11-04
3317390	2020-11-11
3317586	2020-11-04
3318013	2020-11-11
3318025	2020-11-11
3318087	2020-11-11
3318097	2020-11-11
3318177	2020-11-04
3318299	2020-11-04
3318594	2020-11-04
3318612	2020-11-11
3318630	2020-11-04
3318743	2020-11-04
3318764	2020-11-11
3318816	2020-11-11
3319160	2020-11-04
3319339	2020-11-11
3319633	2020-11-11
3319675	2020-11-04
3319733	2020-11-11
3320091	2020-11-11
3320282	2020-11-11
3320338	2020-11-11
3320385	2020-11-04
3320718	2020-11-11
3320735	2020-11-04
3320978	2020-11-11
3321059	2020-11-04
3321193	2020-11-04
3321408	2020-11-11
3321425	2020-11-04
3321438	2020-11-11
3321813	2020-11-11
3321896	2020-11-04
3321908	2020-11-04
3322352	2020-11-04
3322456	2020-11-04
3322873	2020-11-04
3322971	2020-11-04
3322996	2020-11-04
3323025	2020-11-11
3323080	2020-11-04
3323312	2020-11-11
3323342	2020-11-11
3323839	2020-11-11
3323850	2020-11-11
3323856	2020-11-04
3324438	2020-11-04
3324503	2020-11-04
3324581	2020-11-04
3324644	2020-11-04
3324648	2020-11-04
3324897	2020-11-11
3325176	2020-11-04
3325291	2020-11-04
3325327	2020-11-04
3325468	2020-11-11
3325667	2020-11-11
3325812	2020-11-11
3325814	2020-11-04
3325950	2020-11-04
3326045	2020-11-04
3326216	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3326261	2020-11-11
3326332	2020-11-11
3326339	2020-11-04
3326341	2020-11-11
3326605	2020-11-04
3326708	2020-11-04
3326760	2020-11-11
3326900	2020-11-04
3327004	2020-11-04
3327054	2020-11-11
3327092	2020-11-04
3327153	2020-11-11
3327170	2020-11-04
3327461	2020-11-04
3327476	2020-11-04
3327572	2020-11-04
3327934	2020-11-04
3328135	2020-11-11
3328181	2020-11-04
3328200	2020-11-11
3328798	2020-11-04
3328850	2020-11-11
3328867	2020-11-11
3328992	2020-11-04
3329177	2020-11-04
3329335	2020-11-11
3329476	2020-11-04
3329586	2020-11-11
3329595	2020-11-11
3329701	2020-11-04
3329724	2020-11-11
3329901	2020-11-04
3330515	2020-11-04
3330569	2020-11-04
3330698	2020-11-04
3330857	2020-11-11
3330949	2020-11-11
3331015	2020-11-04
3331230	2020-11-04
3331307	2020-11-04
3331310	2020-11-11
3331367	2020-11-04
3331495	2020-11-04
3331722	2020-11-11
3331967	2020-11-11
3332158	2020-11-11
3332166	2020-11-04
3332360	2020-11-11
3332420	2020-11-11
3332466	2020-11-11
3332736	2020-11-04
3332816	2020-11-04
3332879	2020-11-04
3333059	2020-11-04
3333071	2020-11-04
3333145	2020-11-11
3333275	2020-11-11
3333624	2020-11-11
3333804	2020-11-11
3333837	2020-11-04
3333929	2020-11-04
3334342	2020-11-11
3334515	2020-11-04
3334581	2020-11-04
3334818	2020-11-11
3334981	2020-11-04
3334990	2020-11-04
3335166	2020-11-04
3335251	2020-11-11
3335275	2020-11-04
3335353	2020-11-11
3335398	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3335500	2020-11-04
3335507	2020-11-11
3335509	2020-11-11
3335538	2020-11-04
3335860	2020-11-11
3336105	2020-11-04
3336170	2020-11-04
3336416	2020-11-04
3336470	2020-11-11
3336538	2020-11-11
3336567	2020-11-04
3336584	2020-11-04
3336672	2020-11-11
3336855	2020-11-04
3336914	2020-11-04
3337078	2020-11-04
3337089	2020-11-11
3337289	2020-11-04
3337310	2020-11-11
3337440	2020-11-04
3337481	2020-11-11
3337526	2020-11-04
3337652	2020-11-11
3337711	2020-11-11
3337731	2020-11-11
3338031	2020-11-11
3338161	2020-11-04
3338322	2020-11-04
3338365	2020-11-11
3338397	2020-11-04
3338431	2020-11-11
3338433	2020-11-11
3338457	2020-11-04
3338469	2020-11-11
3338640	2020-11-04
3338983	2020-11-04
3339048	2020-11-04
3339197	2020-11-04
3339544	2020-11-11
3339656	2020-11-11
3339734	2020-11-11
3339940	2020-11-04
3340018	2020-11-04
3340248	2020-11-04
3340313	2020-11-11
3340451	2020-11-11
3340657	2020-11-04
3340768	2020-11-04
3341062	2020-11-04
3341081	2020-11-11
3341091	2020-11-04
3341145	2020-11-11
3341151	2020-11-04
3341342	2020-11-11
3342337	2020-11-04
3342371	2020-11-11
3342539	2020-11-11
3342566	2020-11-11
3342570	2020-11-04
3342646	2020-11-04
3342773	2020-11-11
3342941	2020-11-04
3343030	2020-11-04
3343758	2020-11-11
3343969	2020-11-04
3343988	2020-11-11
3344107	2020-11-04
3344108	2020-11-04
3344352	2020-11-04
3344388	2020-11-11
3344422	2020-11-04
3344435	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3344474	2020-11-04
3344514	2020-11-11
3344578	2020-11-04
3344604	2020-11-04
3344611	2020-11-04
3344748	2020-11-04
3344766	2020-11-04
3344853	2020-11-04
3344923	2020-11-04
3345052	2020-11-04
3345108	2020-11-04
3345157	2020-11-04
3345270	2020-11-04
3345314	2020-11-11
3345515	2020-11-04
3345964	2020-11-11
3346043	2020-11-04
3346114	2020-11-04
3346621	2020-11-11
3346651	2020-11-11
3346707	2020-11-11
3346781	2020-11-04
3347084	2020-11-11
3347230	2020-11-04
3347234	2020-11-04
3347239	2020-11-11
3347393	2020-11-04
3347424	2020-11-04
3347474	2020-11-04
3347590	2020-11-11
3347621	2020-11-04
3347627	2020-11-11
3347661	2020-11-04
3347733	2020-11-04
3347883	2020-11-04
3347886	2020-11-04
3347932	2020-11-04
3348040	2020-11-04
3348067	2020-11-04
3348068	2020-11-04
3348116	2020-11-11
3348117	2020-11-04
3348123	2020-11-11
3348185	2020-11-11
3348203	2020-11-04
3348420	2020-11-11
3348705	2020-11-11
3348861	2020-11-11
3348947	2020-11-04
3349035	2020-11-11
3349064	2020-11-04
3349318	2020-11-11
3349448	2020-11-11
3349499	2020-11-04
3349508	2020-11-04
3349516	2020-11-11
3349534	2020-11-11
3350005	2020-11-04
3350015	2020-11-11
3350025	2020-11-11
3350028	2020-11-04
3350282	2020-11-04
3350368	2020-11-04
3350492	2020-11-11
3350531	2020-11-04
3350535	2020-11-11
3350536	2020-11-04
3350611	2020-11-04
3350750	2020-11-04
3350814	2020-11-04
3350816	2020-11-11
3350940	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3351345	2020-11-11
3351355	2020-11-04
3351485	2020-11-04
3351523	2020-11-04
3351569	2020-11-04
3351608	2020-11-11
3351631	2020-11-04
3351939	2020-11-04
3351995	2020-11-04
3352043	2020-11-11
3352086	2020-11-11
3352157	2020-11-04
3352176	2020-11-11
3352194	2020-11-04
3352308	2020-11-04
3352406	2020-11-04
3352428	2020-11-11
3352507	2020-11-04
3352524	2020-11-04
3352595	2020-11-04
3352612	2020-11-11
3352666	2020-11-04
3352925	2020-11-04
3353077	2020-11-04
3353202	2020-11-04
3353274	2020-11-04
3353284	2020-11-04
3353296	2020-11-04
3353321	2020-11-04
3353331	2020-11-04
3353380	2020-11-11
3353403	2020-11-04
3353430	2020-11-04
3353457	2020-11-11
3353459	2020-11-04
3353524	2020-11-04
3353677	2020-11-04
3353908	2020-11-04
3353958	2020-11-04
3353963	2020-11-04
3353972	2020-11-11
3354110	2020-11-04
3354707	2020-11-11
3354894	2020-11-04
3354908	2020-11-04
3354988	2020-11-04
3355024	2020-11-11
3355077	2020-11-11
3355139	2020-11-04
3355360	2020-11-04
3355436	2020-11-04
3355512	2020-11-11
3355597	2020-11-11
3355701	2020-11-04
3355706	2020-11-04
3355746	2020-11-04
3355771	2020-11-11
3355977	2020-11-11
3356089	2020-11-11
3356112	2020-11-11
3356115	2020-11-11
3356148	2020-11-04
3356210	2020-11-11
3356305	2020-11-04
3356464	2020-11-04
3356493	2020-11-11
3356500	2020-11-04
3356670	2020-11-04
3356681	2020-11-11
3356707	2020-11-04
3356719	2020-11-04
3356732	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3356915	2020-11-11
3356988	2020-11-11
3357000	2020-11-04
3357185	2020-11-04
3357226	2020-11-11
3357329	2020-11-04
3357387	2020-11-11
3357480	2020-11-04
3357881	2020-11-04
3357903	2020-11-04
3358108	2020-11-04
3358258	2020-11-04
3358268	2020-11-04
3358469	2020-11-04
3358470	2020-11-04
3358662	2020-11-04
3358684	2020-11-04
3358795	2020-11-04
3359321	2020-11-11
3359409	2020-11-04
3359478	2020-11-11
3359682	2020-11-11
3359903	2020-11-04
3359925	2020-11-11
3359941	2020-11-04
3359963	2020-11-04
3360216	2020-11-11
3360279	2020-11-04
3360622	2020-11-04
3360642	2020-11-04
3360676	2020-11-04
3360682	2020-11-04
3360785	2020-11-11
3360829	2020-11-11
3360918	2020-11-04
3361344	2020-11-04
3361579	2020-11-04
3361601	2020-11-04
3361683	2020-11-11
3362136	2020-11-04
3362324	2020-11-11
3363099	2020-11-04
3363148	2020-11-11
3363340	2020-11-04
3363361	2020-11-11
3363486	2020-11-04
3363696	2020-11-04
3363743	2020-11-04
3363862	2020-11-11
3364001	2020-11-04
3364111	2020-11-04
3364119	2020-11-04
3364445	2020-11-04
3364685	2020-11-11
3365408	2020-11-04
3365490	2020-11-04
3365567	2020-11-11
3365629	2020-11-04
3365998	2020-11-04
3366035	2020-11-04
3366066	2020-11-11
3366174	2020-11-11
3366237	2020-11-04
3366396	2020-11-11
3366487	2020-11-11
3366857	2020-11-04
3366950	2020-11-04
3367109	2020-11-11
3367245	2020-11-04
3367609	2020-11-04
3367632	2020-11-04
3367697	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3367715	2020-11-11
3367757	2020-11-04
3367841	2020-11-11
3367939	2020-11-04
3368503	2020-11-04
3368613	2020-11-11
3369266	2020-11-11
3369397	2020-11-04
3369649	2020-11-04
3369867	2020-11-11
3370116	2020-11-11
3370180	2020-11-04
3370251	2020-11-04
3371844	2020-11-04
3372090	2020-11-04
3372192	2020-11-11
3372239	2020-11-11
3372680	2020-11-11
3372803	2020-11-04
3372972	2020-11-11
3373113	2020-11-04
3373257	2020-11-04
3373299	2020-11-04
3373331	2020-11-04
3373397	2020-11-04
3373440	2020-11-11
3373508	2020-11-04
3373527	2020-11-11
3374177	2020-11-04
3375143	2020-11-04
3375167	2020-11-04
3375312	2020-11-04
3375530	2020-11-04
3375824	2020-11-04
3376052	2020-11-04
3376330	2020-11-04
3376582	2020-11-04
3376781	2020-11-04
3376821	2020-11-11
3376879	2020-11-11
3377422	2020-11-04
3377470	2020-11-11
3377540	2020-11-11
3377550	2020-11-11
3377627	2020-11-04
3377657	2020-11-11
3378180	2020-11-04
3378446	2020-11-04
3378687	2020-11-04
3378765	2020-11-04
3378800	2020-11-04
3378889	2020-11-04
3378948	2020-11-04
3378957	2020-11-04
3378982	2020-11-04
3379092	2020-11-11
3379110	2020-11-04
3379321	2020-11-04
3379611	2020-11-04
3379805	2020-11-04
3379864	2020-11-11
3379883	2020-11-04
3380151	2020-11-04
3380168	2020-11-04
3380240	2020-11-11
3380322	2020-11-04
3380385	2020-11-11
3380609	2020-11-11
3380719	2020-11-04
3380730	2020-11-11
3380899	2020-11-04
3380908	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3381235	2020-11-11
3381306	2020-11-04
3381500	2020-11-04
3381633	2020-11-11
3381703	2020-11-04
3381776	2020-11-11
3381941	2020-11-11
3381961	2020-11-11
3382053	2020-11-11
3382119	2020-11-11
3382240	2020-11-04
3382693	2020-11-04
3382712	2020-11-04
3382752	2020-11-04
3382790	2020-11-04
3382835	2020-11-04
3382891	2020-11-11
3383064	2020-11-04
3383074	2020-11-11
3383505	2020-11-11
3383630	2020-11-11
3383706	2020-11-04
3383804	2020-11-11
3383833	2020-11-11
3383834	2020-11-11
3383853	2020-11-04
3383929	2020-11-04
3384148	2020-11-11
3384337	2020-11-04
3384633	2020-11-04
3384912	2020-11-11
3384967	2020-11-11
3385198	2020-11-04
3385285	2020-11-11
3385294	2020-11-11
3385299	2020-11-04
3385567	2020-11-11
3385573	2020-11-04
3385760	2020-11-11
3385945	2020-11-04
3386084	2020-11-11
3386171	2020-11-11
3386201	2020-11-04
3386730	2020-11-11
3386750	2020-11-11
3386772	2020-11-04
3386874	2020-11-04
3387130	2020-11-11
3387227	2020-11-04
3387327	2020-11-11
3387595	2020-11-04
3387716	2020-11-11
3387778	2020-11-04
3388066	2020-11-04
3388557	2020-11-11
3388598	2020-11-04
3388605	2020-11-11
3388676	2020-11-04
3388772	2020-11-04
3388879	2020-11-04
3389091	2020-11-04
3389192	2020-11-11
3389293	2020-11-04
3389583	2020-11-04
3389637	2020-11-11
3389700	2020-11-04
3389953	2020-11-04
3390038	2020-11-11
3390145	2020-11-11
3390474	2020-11-04
3390544	2020-11-04
3390648	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3391584	2020-11-04
3392098	2020-11-11
3392113	2020-11-11
3392168	2020-11-11
3392214	2020-11-04
3392286	2020-11-04
3392321	2020-11-04
3392398	2020-11-04
3392537	2020-11-04
3392585	2020-11-04
3392835	2020-11-11
3392885	2020-11-11
3392967	2020-11-04
3393041	2020-11-11
3393193	2020-11-04
3393222	2020-11-04
3393296	2020-11-11
3393598	2020-11-11
3393628	2020-11-04
3393635	2020-11-11
3393671	2020-11-11
3393756	2020-11-11
3393801	2020-11-11
3394028	2020-11-04
3394188	2020-11-11
3394337	2020-11-11
3394431	2020-11-11
3394473	2020-11-11
3394739	2020-11-11
3394917	2020-11-11
3394944	2020-11-11
3394957	2020-11-11
3395020	2020-11-11
3395069	2020-11-11
3395138	2020-11-11
3395246	2020-11-04
3395491	2020-11-04
3395539	2020-11-04
3395683	2020-11-04
3395740	2020-11-04
3395917	2020-11-04
3396251	2020-11-04
3396392	2020-11-04
3396400	2020-11-11
3396659	2020-11-11
3396669	2020-11-11
3396673	2020-11-11
3397095	2020-11-04
3397461	2020-11-04
3397492	2020-11-04
3397501	2020-11-04
3397710	2020-11-11
3397806	2020-11-04
3398179	2020-11-04
3398399	2020-11-11
3398838	2020-11-04
3399062	2020-11-04
3399174	2020-11-04
3399182	2020-11-11
3399236	2020-11-04
3399307	2020-11-11
3399534	2020-11-04
3399576	2020-11-04
3399580	2020-11-04
3399629	2020-11-11
3399806	2020-11-11
3399920	2020-11-04
3400291	2020-11-04
3400299	2020-11-11
3400328	2020-11-11
3400503	2020-11-04
3400743	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3401375	2020-11-11
3401443	2020-11-04
3401568	2020-11-04
3401600	2020-11-11
3402140	2020-11-04
3402580	2020-11-04
3402737	2020-11-11
3402985	2020-11-04
3403046	2020-11-11
3403339	2020-11-04
3403472	2020-11-04
3403517	2020-11-04
3403764	2020-11-04
3403810	2020-11-11
3404515	2020-11-11
3404612	2020-11-04
3404726	2020-11-04
3404812	2020-11-11
3404851	2020-11-11
3404929	2020-11-04
3404957	2020-11-11
3405030	2020-11-04
3405146	2020-11-04
3405240	2020-11-04
3405584	2020-11-04
3405632	2020-11-04
3405640	2020-11-11
3405700	2020-11-11
3405981	2020-11-04
3406024	2020-11-11
3406125	2020-11-04
3406163	2020-11-11
3406235	2020-11-11
3406270	2020-11-04
3406481	2020-11-11
3406732	2020-11-04
3406810	2020-11-11
3406974	2020-11-11
3406998	2020-11-04
3406999	2020-11-04
3407075	2020-11-11
3407507	2020-11-04
3407638	2020-11-04
3407757	2020-11-04
3407833	2020-11-04
3407841	2020-11-11
3407929	2020-11-04
3408116	2020-11-04
3408254	2020-11-04
3408642	2020-11-04
3408993	2020-11-04
3409063	2020-11-04
3409093	2020-11-04
3409114	2020-11-11
3409475	2020-11-04
3409504	2020-11-11
3409507	2020-11-04
3409569	2020-11-11
3409630	2020-11-11
3409987	2020-11-04
3410517	2020-11-04
3410743	2020-11-04
3410810	2020-11-11
3410861	2020-11-11
3410979	2020-11-11
3411063	2020-11-04
3411255	2020-11-04
3411490	2020-11-04
3411544	2020-11-04
3411728	2020-11-11
3411974	2020-11-04
3412126	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3412131	2020-11-11
3412255	2020-11-11
3412360	2020-11-11
3412377	2020-11-11
3412395	2020-11-04
3412449	2020-11-04
3412484	2020-11-11
3412582	2020-11-04
3412680	2020-11-04
3412802	2020-11-04
3412838	2020-11-04
3412861	2020-11-04
3412926	2020-11-11
3412983	2020-11-11
3413032	2020-11-11
3413035	2020-11-04
3413047	2020-11-11
3413100	2020-11-04
3413238	2020-11-11
3413280	2020-11-04
3413483	2020-11-04
3413511	2020-11-04
3413690	2020-11-11
3413737	2020-11-04
3414108	2020-11-04
3414111	2020-11-04
3414204	2020-11-04
3414384	2020-11-11
3414417	2020-11-04
3414478	2020-11-11
3414666	2020-11-04
3414751	2020-11-04
3414782	2020-11-04
3414854	2020-11-04
3415016	2020-11-11
3415031	2020-11-11
3415134	2020-11-04
3415158	2020-11-11
3415228	2020-11-11
3415429	2020-11-04
3415529	2020-11-04
3415774	2020-11-04
3415966	2020-11-04
3415982	2020-11-11
3416017	2020-11-04
3416145	2020-11-11
3416283	2020-11-11
3416368	2020-11-04
3416376	2020-11-04
3416606	2020-11-11
3416806	2020-11-04
3416819	2020-11-04
3417053	2020-11-11
3417111	2020-11-11
3417518	2020-11-04
3417569	2020-11-04
3417656	2020-11-04
3417657	2020-11-11
3417726	2020-11-11
3417749	2020-11-04
3417777	2020-11-04
3417957	2020-11-11
3418205	2020-11-04
3418411	2020-11-04
3418488	2020-11-04
3418530	2020-11-11
3418649	2020-11-04
3418662	2020-11-11
3419264	2020-11-04
3419306	2020-11-11
3419366	2020-11-04
3419431	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3419455	2020-11-04
3419575	2020-11-04
3419767	2020-11-11
3419857	2020-11-04
3420360	2020-11-11
3420446	2020-11-11
3420452	2020-11-04
3420487	2020-11-04
3420684	2020-11-04
3420688	2020-11-04
3420828	2020-11-11
3420912	2020-11-04
3420919	2020-11-04
3420958	2020-11-04
3420966	2020-11-04
3421252	2020-11-11
3421268	2020-11-11
3421410	2020-11-11
3421443	2020-11-04
3421444	2020-11-11
3421458	2020-11-11
3421533	2020-11-11
3421534	2020-11-11
3421570	2020-11-11
3421670	2020-11-11
3421781	2020-11-11
3421798	2020-11-11
3421978	2020-11-11
3422074	2020-11-04
3422116	2020-11-04
3422895	2020-11-04
3423251	2020-11-04
3423573	2020-11-11
3423603	2020-11-11
3423640	2020-11-11
3423882	2020-11-11
3423939	2020-11-11
3424251	2020-11-04
3424339	2020-11-04
3424379	2020-11-11
3424458	2020-11-11
3424622	2020-11-11
3424870	2020-11-11
3424878	2020-11-04
3424959	2020-11-11
3425188	2020-11-11
3425223	2020-11-04
3425240	2020-11-04
3425248	2020-11-11
3425277	2020-11-11
3425481	2020-11-11
3425625	2020-11-04
3425992	2020-11-04
3426093	2020-11-11
3426213	2020-11-11
3426526	2020-11-11
3426576	2020-11-04
3426583	2020-11-04
3426773	2020-11-11
3426842	2020-11-11
3427002	2020-11-11
3427012	2020-11-11
3427400	2020-11-11
3427793	2020-11-11
3427995	2020-11-11
3428174	2020-11-04
3428292	2020-11-04
3428718	2020-11-11
3428743	2020-11-04
3428755	2020-11-11
3429019	2020-11-11
3429040	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3429245	2020-11-11
3429465	2020-11-11
3429654	2020-11-11
3429691	2020-11-04
3429787	2020-11-11
3429918	2020-11-04
3430154	2020-11-11
3430279	2020-11-11
3430537	2020-11-04
3430594	2020-11-04
3430689	2020-11-04
3430915	2020-11-11
3431131	2020-11-11
3431159	2020-11-04
3431220	2020-11-04
3431273	2020-11-04
3431516	2020-11-04
3431517	2020-11-04
3431560	2020-11-04
3431812	2020-11-11
3431935	2020-11-04
3432061	2020-11-11
3432068	2020-11-04
3432082	2020-11-04
3432430	2020-11-04
3432701	2020-11-04
3432803	2020-11-04
3432981	2020-11-04
3433477	2020-11-11
3433534	2020-11-11
3433679	2020-11-04
3433749	2020-11-04
3433797	2020-11-04
3433976	2020-11-04
3434543	2020-11-11
3434589	2020-11-04
3434667	2020-11-04
3434669	2020-11-04
3434923	2020-11-11
3435032	2020-11-11
3435272	2020-11-04
3435525	2020-11-04
3435537	2020-11-04
3435842	2020-11-11
3435952	2020-11-04
3436441	2020-11-11
3436755	2020-11-11
3436759	2020-11-04
3436815	2020-11-04
3436990	2020-11-11
3437257	2020-11-11
3437322	2020-11-04
3437523	2020-11-04
3437542	2020-11-04
3437549	2020-11-11
3437630	2020-11-11
3437944	2020-11-11
3437967	2020-11-11
3438002	2020-11-04
3438114	2020-11-04
3438409	2020-11-11
3438425	2020-11-11
3438550	2020-11-04
3438997	2020-11-04
3439053	2020-11-11
3439144	2020-11-04
3439498	2020-11-11
3439577	2020-11-11
3439950	2020-11-04
3440180	2020-11-11
3440287	2020-11-04
3440505	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3440884	2020-11-04
3440948	2020-11-04
3441354	2020-11-11
3441481	2020-11-11
3441543	2020-11-11
3441634	2020-11-04
3441722	2020-11-04
3441829	2020-11-11
3441852	2020-11-11
3442133	2020-11-04
3442138	2020-11-04
3442173	2020-11-11
3442180	2020-11-11
3442198	2020-11-04
3442219	2020-11-11
3442437	2020-11-11
3442708	2020-11-04
3442822	2020-11-04
3443020	2020-11-11
3443192	2020-11-11
3443792	2020-11-04
3443884	2020-11-04
3444150	2020-11-04
3444239	2020-11-04
3444567	2020-11-04
3445274	2020-11-04
3445288	2020-11-04
3445360	2020-11-11
3445606	2020-11-11
3445758	2020-11-04
3445873	2020-11-04
3445902	2020-11-04
3446416	2020-11-04
3446573	2020-11-04
3446693	2020-11-11
3446807	2020-11-04
3447038	2020-11-11
3447096	2020-11-04
3447159	2020-11-11
3447173	2020-11-04
3447250	2020-11-11
3447665	2020-11-04
3447669	2020-11-11
3447838	2020-11-11
3447933	2020-11-04
3448027	2020-11-04
3448028	2020-11-04
3448197	2020-11-04
3448215	2020-11-04
3448221	2020-11-11
3448346	2020-11-04
3448448	2020-11-11
3448505	2020-11-11
3448578	2020-11-11
3448768	2020-11-04
3448813	2020-11-11
3448845	2020-11-04
3448850	2020-11-04
3448918	2020-11-04
3448930	2020-11-11
3448963	2020-11-11
3449011	2020-11-04
3449133	2020-11-04
3449217	2020-11-11
3449250	2020-11-04
3449415	2020-11-11
3449466	2020-11-11
3449715	2020-11-04
3450191	2020-11-04
3450264	2020-11-11
3450279	2020-11-04
3450363	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3450477	2020-11-04
3450478	2020-11-11
3450815	2020-11-11
3450927	2020-11-04
3450974	2020-11-04
3451546	2020-11-04
3451589	2020-11-11
3451615	2020-11-11
3451679	2020-11-04
3451752	2020-11-04
3451774	2020-11-04
3451910	2020-11-11
3451993	2020-11-04
3451995	2020-11-04
3452261	2020-11-04
3452281	2020-11-04
3452321	2020-11-11
3452465	2020-11-04
3453060	2020-11-11
3453270	2020-11-04
3453271	2020-11-04
3453336	2020-11-04
3453373	2020-11-04
3453444	2020-11-04
3453464	2020-11-04
3453469	2020-11-04
3453585	2020-11-04
3453608	2020-11-04
3453687	2020-11-11
3453714	2020-11-04
3453782	2020-11-04
3453847	2020-11-11
3453853	2020-11-04
3453877	2020-11-11
3453884	2020-11-04
3453911	2020-11-04
3454064	2020-11-11
3454090	2020-11-04
3454194	2020-11-04
3454336	2020-11-04
3454387	2020-11-04
3454394	2020-11-11
3454463	2020-11-11
3454466	2020-11-11
3454473	2020-11-11
3454520	2020-11-04
3454550	2020-11-11
3454578	2020-11-04
3454580	2020-11-11
3454594	2020-11-04
3454650	2020-11-11
3454774	2020-11-04
3454938	2020-11-11
3454975	2020-11-04
3455070	2020-11-11
3455117	2020-11-11
3455206	2020-11-04
3455491	2020-11-04
3455689	2020-11-11
3455881	2020-11-11
3456002	2020-11-04
3456020	2020-11-04
3456168	2020-11-11
3456224	2020-11-11
3456288	2020-11-04
3456309	2020-11-11
3456334	2020-11-11
3456363	2020-11-04
3456531	2020-11-04
3456583	2020-11-04
3456647	2020-11-04
3456695	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3456867	2020-11-04
3456945	2020-11-04
3456983	2020-11-11
3456995	2020-11-11
3457104	2020-11-11
3457182	2020-11-04
3457216	2020-11-11
3457481	2020-11-04
3457483	2020-11-04
3457676	2020-11-04
3457885	2020-11-11
3457955	2020-11-04
3458006	2020-11-04
3458117	2020-11-04
3458284	2020-11-11
3458285	2020-11-11
3458458	2020-11-04
3459078	2020-11-04
3459404	2020-11-11
3459577	2020-11-04
3459684	2020-11-04
3459740	2020-11-04
3459771	2020-11-04
3459816	2020-11-04
3459828	2020-11-11
3459855	2020-11-04
3459861	2020-11-04
3460075	2020-11-04
3460086	2020-11-04
3460150	2020-11-11
3460207	2020-11-04
3460567	2020-11-04
3460684	2020-11-11
3460912	2020-11-04
3460932	2020-11-04
3460962	2020-11-04
3461014	2020-11-11
3461102	2020-11-04
3461274	2020-11-04
3461299	2020-11-11
3461389	2020-11-04
3461474	2020-11-11
3461538	2020-11-11
3461582	2020-11-04
3461674	2020-11-11
3461773	2020-11-04
3461817	2020-11-04
3461928	2020-11-11
3461945	2020-11-11
3462006	2020-11-11
3462154	2020-11-04
3462288	2020-11-04
3462310	2020-11-11
3462359	2020-11-04
3462413	2020-11-04
3462523	2020-11-04
3462535	2020-11-04
3462736	2020-11-04
3462766	2020-11-04
3462780	2020-11-04
3463181	2020-11-11
3463273	2020-11-11
3463513	2020-11-11
3463605	2020-11-04
3463658	2020-11-04
3463736	2020-11-04
3463944	2020-11-04
3464190	2020-11-11
3464216	2020-11-04
3464402	2020-11-11
3464480	2020-11-04
3464532	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3464965	2020-11-04
3464971	2020-11-04
3465011	2020-11-11
3465065	2020-11-11
3465118	2020-11-04
3465191	2020-11-04
3465723	2020-11-04
3465829	2020-11-04
3466019	2020-11-04
3466068	2020-11-11
3466259	2020-11-04
3466291	2020-11-11
3466374	2020-11-04
3466426	2020-11-04
3466819	2020-11-11
3467133	2020-11-04
3467317	2020-11-04
3467325	2020-11-11
3467451	2020-11-11
3467501	2020-11-04
3467716	2020-11-04
3467948	2020-11-11
3468281	2020-11-04
3468290	2020-11-04
3468422	2020-11-11
3468516	2020-11-11
3468880	2020-11-04
3469221	2020-11-04
3469745	2020-11-11
3469951	2020-11-04
3469983	2020-11-11
3470005	2020-11-04
3470147	2020-11-04
3470218	2020-11-11
3470278	2020-11-04
3470399	2020-11-04
3470401	2020-11-04
3470640	2020-11-04
3470798	2020-11-04
3471219	2020-11-04
3471412	2020-11-11
3471681	2020-11-11
3472076	2020-11-11
3472624	2020-11-04
3472809	2020-11-04
3472995	2020-11-04
3473079	2020-11-11
3473137	2020-11-04
3473205	2020-11-04
3473298	2020-11-04
3473711	2020-11-04
3474053	2020-11-11
3474242	2020-11-04
3474617	2020-11-04
3474814	2020-11-11
3474823	2020-11-04
3475126	2020-11-04
3475150	2020-11-04
3475564	2020-11-04
3475565	2020-11-04
3475608	2020-11-04
3475790	2020-11-04
3475842	2020-11-04
3475967	2020-11-11
3476106	2020-11-04
3476350	2020-11-04
3476710	2020-11-04
3476844	2020-11-11
3476961	2020-11-11
3477838	2020-11-04
3477869	2020-11-04
3477922	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3478460	2020-11-04
3478493	2020-11-11
3478533	2020-11-04
3478572	2020-11-11
3478588	2020-11-04
3478621	2020-11-11
3478796	2020-11-04
3479442	2020-11-04
3479503	2020-11-11
3479632	2020-11-11
3480067	2020-11-04
3480081	2020-11-04
3480165	2020-11-04
3480229	2020-11-04
3480245	2020-11-04
3480324	2020-11-04
3480329	2020-11-04
3480860	2020-11-11
3480904	2020-11-11
3480968	2020-11-04
3481200	2020-11-04
3481243	2020-11-11
3481253	2020-11-04
3481443	2020-11-11
3481730	2020-11-11
3481753	2020-11-04
3482003	2020-11-11
3482059	2020-11-11
3482101	2020-11-04
3482135	2020-11-04
3482168	2020-11-04
3482621	2020-11-11
3482921	2020-11-04
3482958	2020-11-04
3482986	2020-11-04
3483022	2020-11-04
3483101	2020-11-04
3483236	2020-11-04
3483409	2020-11-11
3483447	2020-11-04
3483926	2020-11-04
3483965	2020-11-11
3484149	2020-11-11
3484162	2020-11-04
3484273	2020-11-04
3484327	2020-11-11
3484449	2020-11-04
3484911	2020-11-04
3484972	2020-11-04
3485029	2020-11-11
3485262	2020-11-11
3485372	2020-11-04
3485665	2020-11-04
3485703	2020-11-04
3485803	2020-11-04
3486328	2020-11-11
3486427	2020-11-11
3486817	2020-11-11
3487064	2020-11-04
3487132	2020-11-04
3487214	2020-11-04
3487295	2020-11-04
3487428	2020-11-04
3487459	2020-11-04
3487678	2020-11-11
3487794	2020-11-04
3488055	2020-11-04
3488074	2020-11-04
3488114	2020-11-04
3488437	2020-11-11
3488463	2020-11-11
3488550	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3488684	2020-11-04
3488783	2020-11-04
3489081	2020-11-04
3489409	2020-11-04
3489527	2020-11-04
3489536	2020-11-04
3489734	2020-11-11
3489829	2020-11-04
3490040	2020-11-04
3490053	2020-11-04
3490280	2020-11-04
3490351	2020-11-11
3490352	2020-11-11
3490362	2020-11-04
3490690	2020-11-11
3490844	2020-11-11
3490913	2020-11-04
3491925	2020-11-04
3492274	2020-11-04
3492402	2020-11-04
3492630	2020-11-04
3492685	2020-11-11
3492686	2020-11-11
3492688	2020-11-04
3492724	2020-11-11
3492728	2020-11-04
3492873	2020-11-04
3492982	2020-11-11
3493096	2020-11-11
3493221	2020-11-11
3493222	2020-11-11
3493364	2020-11-04
3493406	2020-11-11
3493455	2020-11-04
3493572	2020-11-04
3493630	2020-11-04
3493767	2020-11-11
3494057	2020-11-04
3494159	2020-11-04
3494445	2020-11-04
3494569	2020-11-04
3494653	2020-11-04
3494683	2020-11-11
3494789	2020-11-11
3494828	2020-11-11
3495072	2020-11-11
3495168	2020-11-04
3495422	2020-11-11
3495679	2020-11-04
3495683	2020-11-11
3495694	2020-11-04
3495781	2020-11-11
3495810	2020-11-04
3495825	2020-11-11
3495848	2020-11-11
3495909	2020-11-11
3496186	2020-11-11
3496270	2020-11-04
3496341	2020-11-04
3496385	2020-11-11
3496674	2020-11-11
3496800	2020-11-04
3496917	2020-11-11
3496927	2020-11-04
3497107	2020-11-04
3497279	2020-11-04
3497535	2020-11-11
3497629	2020-11-04
3497630	2020-11-04
3497893	2020-11-04
3497953	2020-11-11
3497957	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3497996	2020-11-04
3498008	2020-11-04
3498070	2020-11-04
3498082	2020-11-11
3498179	2020-11-04
3498227	2020-11-04
3498249	2020-11-11
3498259	2020-11-11
3498567	2020-11-11
3498654	2020-11-11
3498799	2020-11-04
3498863	2020-11-04
3498938	2020-11-04
3499021	2020-11-11
3499174	2020-11-11
3499210	2020-11-11
3499696	2020-11-11
3499712	2020-11-04
3499762	2020-11-04
3499786	2020-11-11
3499853	2020-11-04
3499998	2020-11-11
3500139	2020-11-04
3500222	2020-11-04
3500384	2020-11-04
3500385	2020-11-11
3500478	2020-11-04
3500800	2020-11-11
3500802	2020-11-04
3501006	2020-11-04
3501095	2020-11-04
3501250	2020-11-11
3501566	2020-11-04
3501614	2020-11-11
3501657	2020-11-04
3501847	2020-11-11
3501863	2020-11-04
3502334	2020-11-04
3502343	2020-11-04
3502436	2020-11-04
3502526	2020-11-04
3502529	2020-11-11
3502620	2020-11-11
3502840	2020-11-04
3503234	2020-11-04
3503238	2020-11-04
3503584	2020-11-04
3503595	2020-11-11
3503642	2020-11-04
3503643	2020-11-11
3504102	2020-11-04
3504255	2020-11-11
3504377	2020-11-04
3504383	2020-11-11
3504449	2020-11-04
3504465	2020-11-04
3504486	2020-11-11
3504784	2020-11-11
3504813	2020-11-11
3505026	2020-11-04
3505159	2020-11-04
3505449	2020-11-11
3505638	2020-11-11
3505739	2020-11-04
3505877	2020-11-11
3505992	2020-11-11
3506227	2020-11-04
3506336	2020-11-04
3506380	2020-11-04
3506493	2020-11-04
3506654	2020-11-11
3506700	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3506765	2020-11-04
3507024	2020-11-11
3507046	2020-11-11
3507074	2020-11-04
3507159	2020-11-04
3507170	2020-11-11
3507428	2020-11-11
3507435	2020-11-11
3507513	2020-11-11
3507548	2020-11-11
3507550	2020-11-11
3507663	2020-11-04
3507811	2020-11-11
3507853	2020-11-11
3507950	2020-11-11
3508134	2020-11-04
3508329	2020-11-11
3508337	2020-11-11
3508683	2020-11-11
3508686	2020-11-11
3508721	2020-11-04
3508739	2020-11-11
3508940	2020-11-04
3509077	2020-11-04
3509107	2020-11-04
3509181	2020-11-04
3509295	2020-11-11
3509326	2020-11-04
3509366	2020-11-11
3509397	2020-11-04
3509412	2020-11-11
3509521	2020-11-04
3509566	2020-11-04
3509650	2020-11-04
3509655	2020-11-11
3509708	2020-11-04
3509740	2020-11-04
3509741	2020-11-04
3509748	2020-11-04
3509759	2020-11-04
3509840	2020-11-04
3509862	2020-11-04
3509864	2020-11-04
3509865	2020-11-04
3509915	2020-11-11
3509925	2020-11-04
3509935	2020-11-11
3509946	2020-11-04
3509974	2020-11-04
3509978	2020-11-04
3509992	2020-11-11
3509995	2020-11-11
3510008	2020-11-04
3510013	2020-11-11
3510054	2020-11-04
3510071	2020-11-04
3510192	2020-11-11
3510195	2020-11-04
3510276	2020-11-04
3510299	2020-11-11
3510368	2020-11-04
3510393	2020-11-04
3510573	2020-11-11
3510614	2020-11-04
3510659	2020-11-04
3510694	2020-11-11
3510731	2020-11-11
3510828	2020-11-11
3510882	2020-11-11
3510956	2020-11-04
3511081	2020-11-04
3511147	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3511213	2020-11-11
3511298	2020-11-04
3511463	2020-11-04
3511513	2020-11-04
3511531	2020-11-11
3511741	2020-11-04
3511929	2020-11-04
3512123	2020-11-04
3512185	2020-11-11
3512209	2020-11-11
3512334	2020-11-04
3512457	2020-11-04
3512536	2020-11-04
3512588	2020-11-04
3512673	2020-11-04
3512711	2020-11-04
3512712	2020-11-11
3512720	2020-11-04
3512728	2020-11-11
3512738	2020-11-04
3512801	2020-11-11
3512828	2020-11-11
3512895	2020-11-04
3512920	2020-11-04
3512971	2020-11-04
3513026	2020-11-11
3513030	2020-11-04
3513058	2020-11-11
3513091	2020-11-11
3513098	2020-11-11
3513102	2020-11-04
3513126	2020-11-11
3513262	2020-11-04
3513266	2020-11-11
3513306	2020-11-04
3513323	2020-11-04
3513376	2020-11-04
3513539	2020-11-11
3513710	2020-11-04
3513838	2020-11-11
3513972	2020-11-11
3513980	2020-11-11
3514052	2020-11-11
3514058	2020-11-04
3514209	2020-11-11
3514423	2020-11-04
3514593	2020-11-11
3514722	2020-11-11
3514917	2020-11-04
3515029	2020-11-04
3515119	2020-11-04
3515178	2020-11-04
3515210	2020-11-04
3515238	2020-11-04
3515250	2020-11-04
3515279	2020-11-04
3515372	2020-11-11
3515451	2020-11-04
3515454	2020-11-11
3515457	2020-11-11
3515569	2020-11-11
3515585	2020-11-04
3515609	2020-11-04
3515617	2020-11-04
3515626	2020-11-04
3515677	2020-11-04
3515722	2020-11-04
3515735	2020-11-11
3515738	2020-11-04
3515743	2020-11-04
3515763	2020-11-04
3515767	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3515793	2020-11-04
3515835	2020-11-04
3515898	2020-11-11
3516116	2020-11-04
3516128	2020-11-04
3516257	2020-11-11
3516266	2020-11-04
3516334	2020-11-11
3516360	2020-11-04
3516398	2020-11-04
3516640	2020-11-04
3516664	2020-11-04
3516676	2020-11-04
3516711	2020-11-04
3516720	2020-11-11
3516727	2020-11-11
3516738	2020-11-04
3516845	2020-11-11
3516849	2020-11-04
3516920	2020-11-11
3516934	2020-11-04
3516947	2020-11-04
3517056	2020-11-11
3517058	2020-11-04
3517318	2020-11-04
3517345	2020-11-11
3517543	2020-11-04
3517552	2020-11-11
3517672	2020-11-11
3517719	2020-11-04
3517878	2020-11-04
3517920	2020-11-11
3517921	2020-11-04
3517984	2020-11-04
3518143	2020-11-04
3518201	2020-11-04
3518209	2020-11-04
3518280	2020-11-04
3518306	2020-11-11
3518348	2020-11-11
3518408	2020-11-11
3518409	2020-11-11
3518558	2020-11-04
3518560	2020-11-04
3518570	2020-11-04
3518694	2020-11-11
3518696	2020-11-11
3518717	2020-11-04
3518721	2020-11-11
3518801	2020-11-04
3518822	2020-11-04
3519115	2020-11-11
3519173	2020-11-04
3519207	2020-11-04
3519229	2020-11-11
3519294	2020-11-11
3519312	2020-11-11
3519322	2020-11-04
3519331	2020-11-04
3519333	2020-11-11
3519444	2020-11-04
3519468	2020-11-11
3519477	2020-11-04
3519590	2020-11-04
3519634	2020-11-04
3519684	2020-11-11
3519696	2020-11-04
3519702	2020-11-04
3519721	2020-11-11
3519737	2020-11-11
3519760	2020-11-11
3519766	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3519837	2020-11-04
3519847	2020-11-11
3519950	2020-11-04
3520074	2020-11-04
3520134	2020-11-04
3520177	2020-11-11
3520282	2020-11-04
3520441	2020-11-04
3520481	2020-11-04
3520493	2020-11-11
3520631	2020-11-04
3520662	2020-11-04
3520733	2020-11-11
3520760	2020-11-04
3520872	2020-11-04
3520878	2020-11-04
3520953	2020-11-04
3520978	2020-11-04
3520993	2020-11-04
3521092	2020-11-11
3521106	2020-11-11
3521111	2020-11-11
3521271	2020-11-04
3521321	2020-11-04
3521323	2020-11-11
3521385	2020-11-04
3521495	2020-11-11
3521515	2020-11-04
3521573	2020-11-11
3521620	2020-11-04
3521659	2020-11-11
3522130	2020-11-11
3522151	2020-11-11
3522402	2020-11-11
3522447	2020-11-04
3522496	2020-11-04
3522789	2020-11-04
3522845	2020-11-04
3522967	2020-11-11
3523094	2020-11-11
3523192	2020-11-04
3523203	2020-11-04
3523237	2020-11-04
3523344	2020-11-11
3523510	2020-11-04
3523512	2020-11-11
3523519	2020-11-11
3523527	2020-11-04
3523533	2020-11-11
3523553	2020-11-04
3523581	2020-11-04
3523747	2020-11-11
3523837	2020-11-11
3523873	2020-11-04
3524112	2020-11-04
3524381	2020-11-11
3524393	2020-11-04
3524564	2020-11-04
3524657	2020-11-04
3524680	2020-11-11
3524734	2020-11-11
3524772	2020-11-11
3524807	2020-11-04
3524870	2020-11-04
3524873	2020-11-11
3524954	2020-11-11
3524955	2020-11-04
3525096	2020-11-04
3525128	2020-11-04
3525218	2020-11-04
3525277	2020-11-11
3525309	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3525340	2020-11-04
3525364	2020-11-11
3525425	2020-11-04
3525437	2020-11-11
3525440	2020-11-04
3525508	2020-11-11
3525644	2020-11-11
3525648	2020-11-11
3525649	2020-11-11
3525878	2020-11-11
3525887	2020-11-04
3525984	2020-11-04
3525991	2020-11-04
3525995	2020-11-11
3526020	2020-11-04
3526134	2020-11-04
3526383	2020-11-04
3526493	2020-11-04
3526494	2020-11-04
3526564	2020-11-11
3526965	2020-11-04
3527063	2020-11-04
3527238	2020-11-11
3527313	2020-11-04
3527513	2020-11-11
3527731	2020-11-11
3527750	2020-11-11
3527757	2020-11-11
3527792	2020-11-11
3527863	2020-11-04
3527910	2020-11-11
3527932	2020-11-04
3528271	2020-11-04
3528351	2020-11-11
3528414	2020-11-04
3528447	2020-11-11
3528459	2020-11-04
3528501	2020-11-04
3528643	2020-11-04
3528675	2020-11-11
3529090	2020-11-04
3529567	2020-11-04
3529777	2020-11-04
3529880	2020-11-04
3529938	2020-11-11
3530006	2020-11-04
3530154	2020-11-11
3530176	2020-11-04
3530316	2020-11-04
3530327	2020-11-11
3530357	2020-11-11
3530449	2020-11-11
3530584	2020-11-04
3530792	2020-11-11
3531061	2020-11-04
3531145	2020-11-11
3531235	2020-11-04
3531254	2020-11-04
3531289	2020-11-04
3531295	2020-11-04
3531404	2020-11-04
3531450	2020-11-11
3531612	2020-11-04
3531682	2020-11-04
3531699	2020-11-11
3531749	2020-11-04
3531912	2020-11-11
3532265	2020-11-04
3532411	2020-11-11
3532597	2020-11-11
3532681	2020-11-11
3533527	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3533660	2020-11-11
3533955	2020-11-04
3533992	2020-11-04
3534041	2020-11-04
3534057	2020-11-04
3534068	2020-11-04
3534261	2020-11-04
3534262	2020-11-04
3534358	2020-11-04
3534390	2020-11-04
3534391	2020-11-04
3534545	2020-11-04
3534557	2020-11-04
3534558	2020-11-11
3534631	2020-11-11
3534676	2020-11-11
3534678	2020-11-11
3534760	2020-11-11
3535932	2020-11-04
3535975	2020-11-04
3536140	2020-11-04
3536178	2020-11-04
3536237	2020-11-04
3536489	2020-11-04
3536611	2020-11-04
3536620	2020-11-04
3536650	2020-11-11
3536661	2020-11-04
3536845	2020-11-04
3536889	2020-11-11
3536899	2020-11-04
3536944	2020-11-04
3536976	2020-11-11
3537042	2020-11-04
3537044	2020-11-11
3537117	2020-11-11
3537128	2020-11-11
3537226	2020-11-04
3537259	2020-11-04
3537433	2020-11-11
3537460	2020-11-04
3537922	2020-11-04
3537932	2020-11-04
3538408	2020-11-04
3538719	2020-11-04
3539102	2020-11-04
3539415	2020-11-11
3539483	2020-11-04
3539627	2020-11-11
3539786	2020-11-04
3539795	2020-11-04
3539994	2020-11-04
3540160	2020-11-11
3540174	2020-11-04
3540331	2020-11-04
3540429	2020-11-11
3540484	2020-11-04
3540704	2020-11-11
3540817	2020-11-04
3540905	2020-11-11
3540931	2020-11-11
3541128	2020-11-11
3541251	2020-11-11
3541337	2020-11-04
3541473	2020-11-11
3541649	2020-11-04
3541704	2020-11-11
3542027	2020-11-11
3542028	2020-11-11
3542036	2020-11-04
3542085	2020-11-04
3542108	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3542206	2020-11-04
3542385	2020-11-04
3542563	2020-11-11
3542595	2020-11-11
3542611	2020-11-04
3542941	2020-11-11
3543029	2020-11-04
3543068	2020-11-11
3543075	2020-11-11
3543093	2020-11-04
3543094	2020-11-04
3543095	2020-11-04
3543364	2020-11-11
3543380	2020-11-11
3543497	2020-11-04
3543740	2020-11-04
3543817	2020-11-04
3543958	2020-11-11
3543983	2020-11-04
3544069	2020-11-04
3544214	2020-11-04
3544326	2020-11-04
3544331	2020-11-04
3544414	2020-11-11
3544824	2020-11-11
3544849	2020-11-04
3544963	2020-11-04
3544978	2020-11-04
3545023	2020-11-04
3545110	2020-11-04
3545167	2020-11-04
3545171	2020-11-04
3545179	2020-11-04
3545227	2020-11-11
3545369	2020-11-04
3545532	2020-11-04
3545551	2020-11-04
3545607	2020-11-11
3545621	2020-11-11
3545753	2020-11-04
3545840	2020-11-04
3545964	2020-11-04
3546085	2020-11-11
3546088	2020-11-11
3546184	2020-11-04
3546185	2020-11-04
3546328	2020-11-04
3546379	2020-11-11
3546665	2020-11-11
3546684	2020-11-11
3546801	2020-11-04
3546906	2020-11-11
3547150	2020-11-04
3547385	2020-11-04
3547419	2020-11-04
3547490	2020-11-11
3547565	2020-11-04
3547597	2020-11-04
3547631	2020-11-11
3547793	2020-11-11
3547841	2020-11-11
3547878	2020-11-11
3547952	2020-11-04
3548118	2020-11-11
3548137	2020-11-04
3548308	2020-11-11
3548361	2020-11-11
3548576	2020-11-04
3548585	2020-11-04
3548952	2020-11-04
3549143	2020-11-04
3549199	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3549222	2020-11-04
3549223	2020-11-04
3549256	2020-11-11
3549286	2020-11-04
3549494	2020-11-11
3549564	2020-11-04
3549662	2020-11-04
3549663	2020-11-04
3549778	2020-11-04
3550155	2020-11-04
3550298	2020-11-11
3550394	2020-11-11
3550459	2020-11-11
3550605	2020-11-04
3550710	2020-11-11
3550726	2020-11-04
3550772	2020-11-04
3550832	2020-11-11
3551234	2020-11-04
3551422	2020-11-11
3551512	2020-11-11
3551573	2020-11-04
3551637	2020-11-04
3551856	2020-11-04
3551880	2020-11-04
3551887	2020-11-04
3551899	2020-11-04
3551901	2020-11-04
3551980	2020-11-11
3552008	2020-11-11
3552140	2020-11-11
3552282	2020-11-04
3552512	2020-11-04
3552687	2020-11-04
3552826	2020-11-11
3552939	2020-11-04
3552977	2020-11-04
3553290	2020-11-04
3553393	2020-11-04
3553444	2020-11-04
3553560	2020-11-11
3553738	2020-11-04
3553897	2020-11-11
3553965	2020-11-04
3553983	2020-11-11
3553992	2020-11-04
3554005	2020-11-11
3554047	2020-11-04
3554102	2020-11-04
3554121	2020-11-04
3554146	2020-11-11
3554218	2020-11-04
3554228	2020-11-11
3554291	2020-11-04
3554294	2020-11-04
3554385	2020-11-04
3554451	2020-11-11
3554778	2020-11-04
3554814	2020-11-04
3554826	2020-11-11
3554851	2020-11-11
3554889	2020-11-04
3554890	2020-11-04
3554935	2020-11-04
3555045	2020-11-04
3555241	2020-11-11
3555322	2020-11-11
3555397	2020-11-04
3555502	2020-11-11
3555521	2020-11-04
3555529	2020-11-11
3555707	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3555821	2020-11-04
3555873	2020-11-11
3556057	2020-11-04
3556110	2020-11-04
3556112	2020-11-11
3556180	2020-11-04
3556530	2020-11-04
3556618	2020-11-04
3557007	2020-11-04
3557015	2020-11-04
3557059	2020-11-11
3557111	2020-11-04
3557124	2020-11-04
3557142	2020-11-04
3557236	2020-11-04
3557333	2020-11-04
3557655	2020-11-04
3557656	2020-11-04
3557683	2020-11-04
3557740	2020-11-11
3558119	2020-11-11
3558120	2020-11-04
3558442	2020-11-04
3558455	2020-11-04
3558483	2020-11-04
3558729	2020-11-11
3558759	2020-11-11
3558801	2020-11-04
3558802	2020-11-04
3558904	2020-11-11
3558941	2020-11-04
3559755	2020-11-11
3559959	2020-11-04
3559994	2020-11-04
3560166	2020-11-11
3560350	2020-11-11
3560396	2020-11-11
3560572	2020-11-04
3560720	2020-11-04
3560735	2020-11-04
3560769	2020-11-04
3560771	2020-11-11
3560845	2020-11-11
3560933	2020-11-04
3561229	2020-11-04
3561295	2020-11-04
3561315	2020-11-04
3561358	2020-11-11
3561428	2020-11-04
3561640	2020-11-11
3561922	2020-11-04
3561990	2020-11-04
3562168	2020-11-04
3562964	2020-11-11
3563720	2020-11-04
3563731	2020-11-11
3563733	2020-11-11
3563766	2020-11-11
3563856	2020-11-04
3563898	2020-11-11
3564206	2020-11-04
3564272	2020-11-04
3564325	2020-11-04
3564732	2020-11-04
3564770	2020-11-11
3564954	2020-11-11
3565521	2020-11-11
3565784	2020-11-11
3565869	2020-11-11
3565959	2020-11-04
3565968	2020-11-04
3566062	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3566427	2020-11-11
3566559	2020-11-11
3566683	2020-11-04
3566776	2020-11-04
3566957	2020-11-04
3567069	2020-11-04
3567127	2020-11-11
3567150	2020-11-04
3567160	2020-11-11
3567615	2020-11-11
3568037	2020-11-04
3568347	2020-11-11
3568348	2020-11-04
3568360	2020-11-04
3568391	2020-11-11
3568664	2020-11-11
3568767	2020-11-04
3568834	2020-11-11
3568867	2020-11-04
3568904	2020-11-11
3569116	2020-11-04
3569133	2020-11-04
3569334	2020-11-04
3569363	2020-11-04
3569373	2020-11-04
3569530	2020-11-04
3569863	2020-11-11
3569892	2020-11-04
3569904	2020-11-04
3570137	2020-11-11
3570167	2020-11-11
3570205	2020-11-04
3570348	2020-11-04
3570350	2020-11-04
3570483	2020-11-11
3571097	2020-11-11
3571366	2020-11-04
3571406	2020-11-04
3571439	2020-11-04
3571747	2020-11-11
3571966	2020-11-04
3572458	2020-11-04
3572669	2020-11-11
3573020	2020-11-11
3573074	2020-11-04
3573116	2020-11-04
3573195	2020-11-04
3573211	2020-11-11
3573268	2020-11-04
3573714	2020-11-11
3573878	2020-11-11
3574121	2020-11-04
3574168	2020-11-11
3574287	2020-11-11
3574743	2020-11-04
3575338	2020-11-04
3575686	2020-11-11
3575796	2020-11-11
3575871	2020-11-11
3576263	2020-11-11
3576317	2020-11-11
3576418	2020-11-11
3576879	2020-11-04
3576916	2020-11-11
3576924	2020-11-04
3576963	2020-11-04
3577334	2020-11-04
3577343	2020-11-04
3577685	2020-11-04
3577843	2020-11-04
3577881	2020-11-11
3577998	2020-11-11

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3578023	2020-11-04
3578046	2020-11-11
3578424	2020-11-11
3578869	2020-11-11
3578928	2020-11-11
3578946	2020-11-04
3579050	2020-11-11
3579131	2020-11-11
3579138	2020-11-11
3579271	2020-11-11
3579529	2020-11-11
3579800	2020-11-04
3579801	2020-11-11
3579802	2020-11-11
3579803	2020-11-11
3580104	2020-11-11
3580207	2020-11-11
3580319	2020-11-11
3580423	2020-11-04
3580454	2020-11-11
3580515	2020-11-04
3580538	2020-11-11
3580610	2020-11-04
3580643	2020-11-11
3580762	2020-11-04
3580882	2020-11-11
3581508	2020-11-04
3581751	2020-11-11
3581787	2020-11-11
3582024	2020-11-11
3582474	2020-11-04
3582476	2020-11-11
3582583	2020-11-04
3582865	2020-11-11
3582994	2020-11-04
3583065	2020-11-11
3583091	2020-11-04
3583102	2020-11-04
3583173	2020-11-04
3583244	2020-11-11
3583280	2020-11-11
3583304	2020-11-04
3583586	2020-11-04
3583615	2020-11-04
3584005	2020-11-11
3584063	2020-11-11
3584164	2020-11-11
3584468	2020-11-04
3584643	2020-11-11
3585037	2020-11-11
3585761	2020-11-11
3585932	2020-11-04
3586130	2020-11-04
3586623	2020-11-11
3587032	2020-11-04
3587172	2020-11-04
3587212	2020-11-04
3587517	2020-11-11
3587614	2020-11-04
3587656	2020-11-11
3587712	2020-11-11
3587724	2020-11-11
3587886	2020-11-04
3587917	2020-11-11
3587972	2020-11-04
3587984	2020-11-11
3588046	2020-11-11
3588175	2020-11-04
3588745	2020-11-04
3589209	2020-11-04
3589835	2020-11-04
3589838	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3590018	2020-11-04
3590129	2020-11-04
3590250	2020-11-11
3590524	2020-11-04
3590719	2020-11-04
3590732	2020-11-11
3590765	2020-11-04
3590766	2020-11-04
3591015	2020-11-04
3591088	2020-11-11
3591116	2020-11-04
3591345	2020-11-11
3591346	2020-11-11
3592026	2020-11-11
3592918	2020-11-04
3593053	2020-11-04
3593694	2020-11-04
3594065	2020-11-04
3594069	2020-11-11
3594549	2020-11-04
3594945	2020-11-04
3595823	2020-11-04
3595871	2020-11-04
3596345	2020-11-04
3596350	2020-11-11
3597724	2020-11-11
3598198	2020-11-04
3598233	2020-11-11
3598441	2020-11-04
3598615	2020-11-04
3598826	2020-11-04
3599133	2020-11-04
3599134	2020-11-11
3599162	2020-11-11
3599163	2020-11-11
3599377	2020-11-04
3599387	2020-11-11
3599452	2020-11-11
3599504	2020-11-11
3599924	2020-11-11
3601154	2020-11-11
3601671	2020-11-04
3602415	2020-11-11
3602476	2020-11-04
3603716	2020-11-04
3604065	2020-11-04
3604073	2020-11-04
3604284	2020-11-11
3605795	2020-11-11
3605999	2020-11-11
3606086	2020-11-04
3606376	2020-11-11
3607693	2020-11-04
3608984	2020-11-11
3609051	2020-11-04
3609059	2020-11-04
3609591	2020-11-04
3609774	2020-11-04
3610378	2020-11-11
3611051	2020-11-11
3611208	2020-11-04
3611262	2020-11-11
3611380	2020-11-11
3613519	2020-11-11
3614020	2020-11-04
3614806	2020-11-04
3615236	2020-11-11
3615301	2020-11-11
3617719	2020-11-04
3617749	2020-11-11
3617862	2020-11-11
3618342	2020-11-04

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3620232	2020-11-04
3620760	2020-11-04
3620765	2020-11-04
3621440	2020-11-11
3621829	2020-11-11
3622784	2020-11-11
3623133	2020-11-04
3623316	2020-11-04
3623546	2020-11-11
3623720	2020-11-11
3626561	2020-11-04
3626624	2020-11-11
3627627	2020-11-11
3627636	2020-11-04
3627866	2020-11-11
3628311	2020-11-11
3628379	2020-11-04
3628952	2020-11-11
3629444	2020-11-04
3629487	2020-11-11
3632186	2020-11-11
3632294	2020-11-04
3632666	2020-11-11
3632706	2020-11-04
3632707	2020-11-11
3633140	2020-11-11
3633240	2020-11-04
3633973	2020-11-11
3634171	2020-11-04
3634656	2020-11-11
3636454	2020-11-04
3637062	2020-11-04
3638017	2020-11-04
3638488	2020-11-04
3638943	2020-11-11
3639046	2020-11-11
3640672	2020-11-04
3641947	2020-11-04
3643535	2020-11-04
3643692	2020-11-11
3644695	2020-11-04
3645811	2020-11-11
3646043	2020-11-11
3648712	2020-11-11
3650199	2020-11-11
3650202	2020-11-04
3650761	2020-11-11
3651547	2020-11-04
3651936	2020-11-04
3652147	2020-11-04
3654851	2020-11-04
3655695	2020-11-11
3657021	2020-11-11
3657799	2020-11-04
3659404	2020-11-04
3659743	2020-11-11
3662026	2020-11-04
3662043	2020-11-11
3662325	2020-11-04
3662468	2020-11-04
3665999	2020-11-04
3666459	2020-11-11
3672232	2020-11-04
3672491	2020-11-11
3673608	2020-11-04
3674132	2020-11-04
3676962	2020-11-04
3678888	2020-11-04
3685528	2020-11-04
3687994	2020-11-04
3695585	2020-11-04

Europos patentai, pripažinti negaliojančiais pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 71 ir 79 straipsnius

(11) EPT paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
1993557	2021-02-02
2273975	2021-03-19
2752189	2021-04-27

Europos patentai,
kurių galiojimas pasibaigęs
pagal Lietuvos Respublikos
patentų įstatymo 36 straipsnį

(11) EPT paskelbimo numeris	Galiojimo baigties data
1248802	2021-05-23
1256340	2021-05-08
1282454	2021-05-16
1284974	2021-05-09
1287004	2021-05-15
1289992	2021-05-31
1289999	2021-05-15
1305014	2021-05-02
1311285	2021-05-08
1493745	2021-05-31
1496060	2021-05-15
1526134	2021-05-09
1536234	2021-05-23
1787639	2021-05-18
2223682	2021-05-18

Europos patentų galiojimo Lietuvos Respublikoje panaikinimas pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 81 straipsnį

(11) EPT paskelbimo numeris	Panaikinimo data
1625948	2020-08-10
1630260	2020-08-11
1658054	2020-08-05
1658055	2020-08-05
1749486	2020-08-04
1776133	2020-08-03
1815405	2020-08-05
1842533	2020-08-05
1859789	2020-08-05
1892362	2020-08-15
1913454	2020-08-10
2049522	2020-08-09
2051990	2020-07-31
2057185	2020-08-10
2068881	2020-07-31
2078066	2020-08-02
2172430	2020-08-08
2178863	2020-07-31
2184309	2020-08-14
2189537	2020-07-31
2281822	2020-08-03
2287073	2020-08-01
2310359	2020-08-03
2313880	2020-08-14
2320905	2020-08-07
2321356	2020-08-04
2324026	2020-08-07
2328616	2020-08-03
2418593	2020-08-09
2418624	2020-08-12
2461830	2020-08-02

(11) EPT paskelbimo numeris	Panaikinimo data
2500261	2020-08-07
2561926	2020-08-02
2600838	2020-08-04
2600839	2020-08-04
2600846	2020-08-04
2600850	2020-08-04
2600851	2020-08-04
2606047	2020-08-16
2683381	2020-08-10
2719385	2020-07-31
2739609	2020-08-02
2739628	2020-08-06
2739711	2020-07-31
2744332	2020-08-10
2753615	2020-08-13
2784075	2020-08-09
2835324	2020-08-05
2835489	2020-08-08
2880026	2020-08-02
2881404	2020-08-02
2882309	2020-08-08
2882724	2020-08-07
2882734	2020-08-02
2883057	2020-08-09
2884976	2020-08-14
2920149	2020-08-14
2987741	2020-08-13
3000813	2020-08-07
3042901	2020-08-09

Paraiškos papildomos apsaugos liudijimui gauti, paskelbtos pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 37 straipsnį

(68) **1407044**
(21) PA 2021 005
(22) 2021-05-18
(71) Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V., Hofgartenstrasse 8, 80539 München, DE
Europäisches Laboratorium für Molekularbiologie, Meyerhofstrasse 1, D-69117 Heidelberg, DE
(54) Mažosios RNR molekulės, medijuojančios RNR interferenciją
(93) EU/1/20/1494, 2020-12-09
(95) Inklisiranas

---

(68) **3207941**
(21) PA 2021 507
(22) 2021-05-12
(71) Scott & White Memorial Hospital, 2401 South 31st Street, Temple, TX 76508, US
(54) Būdai ir kompozicijos difterijos toksino ir interleukino 3 konjugatų pagrindu
(93) EU/1/20/1504, 2021-01-07
(95) Tagraksofuspas

---

(68) **2826776**
(21) PA 2021 508
(22) 2021-05-14
(71) Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, US
(54) (R)-1(2,2-difluorbenzo(d)(1,3)dioksol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroksipropil)-6-fluor-2-(1-hidroksi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)-ciklopropankarboksamido kieta amorfinės formos dispersija
(93) EU/1/18/1306, 2018-10-31
(95) (a) (R)-1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroksipropil)-6-fluor-2-(1-hidroksi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il) ciklopropankarboksamido arba jo farmaciškai priimtinos druskos ir (b) N-(5-hidroksi-2,4-ditert-butil-fenil)-4-okso-1H-chinolin-3-karboksamido arba jo farmaciškai priimtinos druskos derinys

---

(68) **1951684**
(21) PA 2021 509
(22) 2021-05-21
(71) IMPACT BIOMEDICINES, INC., 86 Morris Avenue, Summit, New Jersey 07901, US
(54) Kinazės bi-aril-meta-pirimidino slopikliai
(93) EU/1/20/1514, 2021-02-08
(95) Fedratinibas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, arba farmaciniu požiūriu priimtinas jo hidratas, ypač fedratinibo dihidrochlorido monohidratas

---

Papildomos apsaugos liudijimai, paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 37 straipsnį

(11) **C 1002795**
(94) 2023-09-01
(21) PA 2008 016
(22) 2008-12-03
(68) 1002795
(93) EU/1/08/468/001, 2008-08-28
(95) Etravirinum
(24) 2019-11-02
(73) Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE
(74) Marius JAKULIS - JASON, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) ŽIV replikaciją slopinantys pirimidinai
Prašymo pratęsti papildomos apsaugos liudijimo galiojimo terminą padavimo data
2021-03-31
Papildomos apsaugos liudijimo galiojimo termino pratęsimo data
2024-03-01

Atitaisymai

(11) **2858989**

(51) Int. Cl. ***C07D 403/04*** (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
C07D 239/70 (2006.01)

(13) T

(54) Akt inhibuojančio pirimidinil-ciklopentano junginio amorfinė forma, jo kompozicijos ir būdai

Atitaisymas savininkui paprašius

Paskelbta: Išradimai 2020/15

(15) Atitaisymas

(57) 1. Amorfinis (S)-2-(4-chlorfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroksi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciklopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(izopropilamino)propan-1-ono monohidrochloridas.

2. Farmacinė kompozicija, apimanti amorfinį (S)-2-(4-chlorfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroksi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciklopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(izopropilamino)propan-1-ono monohidrochloridą.

3. Kompozicija pagal 2 punktą, dar apimantis nusodintą silicio dioksidą, pirogeninį silicio dioksidą arba amorfinį silicio dioksidą.

4. Kompozicija pagal 3 punktą, dar apimanti mikrokristalinę celiuliozę.

5. Kompozicija pagal 4 punktą, dar apimanti antioksidantą, parinktą iš BHA, BHT arba propilgalatą.

6. Kompozicija pagal 5 punktą, dar apimanti polivinilpirolidoną.

7. Kompozicija pagal 2 punktą, apimanti nuo 100 iki 400 mg (S)-2-(4-chlorfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroksi-5-metil6,7-dihidro-5H-ciklopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(izopropilamino)propan-1-ono.

8. Kompozicija pagal 2 punktą, kur kompozicija yra tabletė, skirta geriamam vartojimui.

9. Kompozicija pagal 2 punktą, papildomai apimanti polivinilpirolidoną, butilintą hidroksianizolį, natrio kryžminę karmeliozę, pirogeninį silicio dioksidą, mikrokristalinę celiuliozę ir stearino rūgštį.

10. Amorfinio (S)-2-(4-chlorfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroksi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciklopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-l-il)-3-(izopropilamino)propan-1-ono monohidrochlorido gamybos būdas, apimantis purškiamą džiovinimą mišinio, apimančio (S)-2-(4-chlorfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroksi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciklopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(izopropilamino)propan-1-ono monohidrochloridą arba jo solvatą ir tirpiklį.

11. Amorfinio (S)-2-(4-chlorfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroksi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciklopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(izopropilamino)propan-1-ono monohidrochlorido gamybos būdas, apimantis susijungimą mišinio, apimančio (S)-2-(4-chlorfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroksi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciklopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(izopropilamino)propan-1-ono monohidrochloridą arba jo solvatą su dujomis.

12. Būdas pagal 11 punktą, kur dujos apima azotą ir vandenį.

13. Tabletė, skirta geriamam vartojimui, apimanti amorfinį (S)-2-(4-chlorfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroksi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciklopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(izopropilamino)propan-1-ono monohidrochloridą.

14. Tabletė pagal 13 punktą, apimanti 100 mg (S)-2-(4-chlorfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroksi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciklopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(izopropilamino)propan-1-ono monohidrochlorido.

15. Tabletė pagal 13 punktą, apimanti 400 mg (S)-2-(4-chlorfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroksi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciklopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-l-il)-3-(izopropilamino)propan-1-ono monohidrochlorido.

16. Amorfinis (S)-2-(4-chlorfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroksi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciklopenta[d]pirimidin4-il)piperazin-1-il)-3-(izopropilamino)propan-1-ono monohidrochloridas pagal 1 punktą, kuris rodo stiklėjimą diferencinės skanuojamosios kalorimetrijos (DSC) spektre, kur stiklėjimas yra akivaizdus antrame kaitinimo cikle po tirpiklio pašalinimo pirmame kaitinimo cikle.

17. Amorfinis (S)-2-(4-chlorfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroksi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciklopenta[d]pirimidin4-il)piperazin-1-il)-3-(izopropilamino)propan-1-ono monohidrochloridas pagal 16 punktą, kur stiklėjimo pradžios temperatūra yra 114 °C.

18. Kompozicija, susidedanti iš amorfinio (S)-2-(4-chlorfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroksi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciklopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-l-il)-3-(izopropilamino)propan-1-ono monohidrochlorido.

19. Būdas pagal 10 punktą, kur minėtas tirpiklis yra vanduo arba etanolis.

20. Būdas pagal 19 punktą, kur minėtas purškiamai džiovintas amorfinis (S)-2-(4-chlorfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroksi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciklopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(izopropilamino)propan-1-ono monohidrochloridas apima nuo 0,01 iki 2,5 % tirpiklio likučio.

21. Būdas pagal 10 punktą, kur minėtas tirpiklis yra etilo acetato tirpiklis, minėtas tirpiklis yra vanduo ir minėtas purškiamai džiovintas amorfinis (S)-2-(4-chlorfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroksi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciklopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(izopropilamino)propan-1-ono monohidrochloridas apima mažiau negu 1,0 masės % vandens ir 0,25 masės % arba mažiau etilo acetato.

22. Būdas pagal 10 punktą, dar apimantis džiovinimą purškiamai džiovinto amorfinio (S)-2-(4-chlorfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroksi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciklopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(izopropilamino)propan-1-ono monohidrochlorido.

23. Būdas pagal 22 punktą, kur minėtas purškiamai džiovintas amorfinis (S)-2-(4-chlorfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroksi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciklopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(izopropilamino)propan-1-ono monohidrochloridas apima mažiau negu 0,5 % tirpiklio po minėto džiovinimo.

(48) 2021-04-28

---

(11) **3372584**

(51) Int. Cl. ***C07D 213/84*** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01)

(13) T

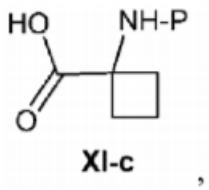
(54) Diariltiohidantoino junginio gavimo būdas
Atitaisymas savininkui paprašius
Paskelbta: Išradimai 2020/23

(15) Atitaisymas

(57) 1. Junginio (XII-c) paruošimo būdas iš junginio (IV)

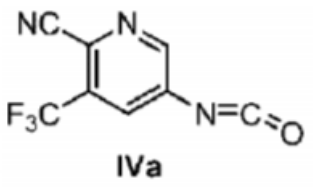


būdas, apimantis reakciją junginio, kurio formulė (XI-c):



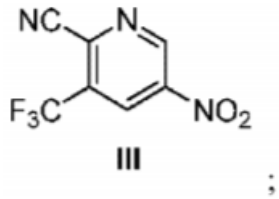
,

kur P yra tinkama amino apsauginė grupė,
su:
(a) junginiu (IV) esant amido jungties susidarymo sąlygoms, dalyvaujant amido sujungimo reagentui, ir dalyvaujant katalizatoriui, organiniame tirpiklyje, temperatūros intervale nuo 0 °C iki 50 °C; arba
(b) izocianato junginiu (IVa), dalyvaujantne nenukleofilinei bazei, , temperatūros intervale nuo -20 °C iki 80 °C



IVa

kur izocianato junginys, kurio formulė (IVa), yra gaunamas iš junginio (IV) reakcijos su fosgenu arba fosgeno analogu, dalyvaujant organinei bazei aprotiniame tirpiklyje; ir
kur junginys (IV) yra gaunamas iš redukuojant junginį (III)



III

;

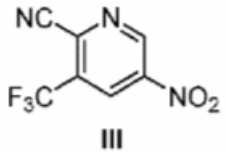
būdas, kurio metu susidaro atitinkamas junginys (XII-c).

2. Būdas pagal 1 punktą, kur tinkama amino apsauginė grupė yra karbamatas (-$NHCO_2R$), kur R yra C_{1-8}alkilas, fenilas arba aril(C_{1-8})alkilas.

3. Būdas pagal 1 punktą, kur amido jungties susidarymo sąlygos apima junginio (IV) reagavimą su junginiu (XII-c) dalyvaujant amido jungimo reagentui, parinktam iš 1,1-karbonildiimidazolo, T3P, EDCI, DMTMM arba EEDQ dalyvaujant katalizatoriui.

4. Būdas pagal 3 punktą, kur katalizatorius yra (1) amidinas, toks kaip DBU arba DBN, (2) tretinis aminas, toks kaip DABCO, trietilaminas arba DIPEA, (3) guanidinas, toks kaip TBD, TMG arba MTBD, arba (4) bazė, tokia kaip NaH, KOtBu ir LiHMDS.

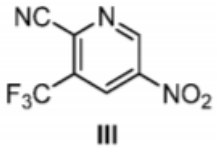
5. Būdas pagal 1 punktą, kur junginys (IV) yra gaunamas reaguojant junginiui (III)



III

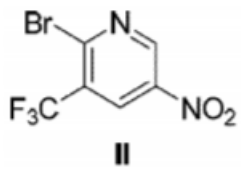
su katalizatoriaus suspensija organiniame tirpiklyje arba tirpiklių mišinyje, parinktame iš grupės, susidedančios iš ksilenų ir butironitrilo, dalyvaujant vandenilio dujoms maždaug 70 °C temperatūroje, gaunant junginį (IV); kur katalizatoriaus suspensija yra gaminama pridedant H_3PO_2 į suspensiją 5 % Pt/C katalizatoriaus F101 R/W ir dejonizuoto vandens maišant, ir tada pridedant NH_4VO_3 į suspensiją kol maišoma.

6. Būdas pagal bet kurį iš 1-5 punktų, kur junginys (III)



III

gaunamas (paruošiamas) reaguojant junginio (II) tirpalui



II

ksilenuose su natrio cianidu, dalyvaujant vario (I) jodidui butironitrile maždaug 120 °C temperatūroje, gaunant junginį (III).

(48) 2021-05-14

SISTEMINĖ EUROPOS PATENTŲ RODYKLĖ

(51)	(11)
A01K 67/027	3597037
A01N 37/46	3081552
A01N 43/78	3406142
A01P 7/02	3081552
A01P 7/04	3081552
A23C 9/00	3625267
A23L 33/135	3630136
A61B 5/00	3494882
A61B 5/145	3494882
A61B 5/1486	3494882
A61F 5/01	3463214
A61F 5/443	3518841
A61F 5/448	3518841
A61K 31/05	3223805
A61K 31/16	3223805
A61K 31/50	3423440
A61K 31/55	3347356
A61K 31/137	3656765
A61K 31/167	3370697
A61K 31/352	3226858
A61K 31/422	3226858
A61K 31/422	3143018
A61K 31/425	3406142
A61K 31/427	3226858
A61K 31/435	3321262
A61K 31/436	3519416
A61K 31/438	3589638
A61K 31/473	3215118
A61K 31/485	3662932
A61K 31/496	3185867
A61K 31/506	3321262
A61K 31/506	3089741
A61K 31/506	3397631
A61K 31/517	3562822

(51)	(11)
A61K 31/517	3632912
A61K 31/519	3513793
A61K 31/565	3310346
A61K 31/713	3189074
A61K 31/722	3429600
A61K 31/4155	3495352
A61K 31/4155	3143018
A61K 31/4164	3226858
A61K 31/4178	3226858
A61K 31/4184	3226858
A61K 31/4188	3226858
A61K 31/4192	3226858
A61K 31/4196	3226858
A61K 31/4545	3649124
A61K 31/6615	3386548
A61K 31/7088	3662932
A61K 31/7105	3189074
A61K 35/74	3630136
A61K 35/74	3723777
A61K 35/741	3723777
A61K 38/00	3189074
A61K 38/00	3286206
A61K 38/16	3662932
A61K 38/17	3286206
A61K 38/18	3669886
A61K 39/00	3189074
A61K 39/00	3662932
A61K 39/00	3082855
A61K 39/08	3082855
A61K 39/09	3313436
A61K 39/21	2710033
A61K 39/395	3489256
A61K 39/395	3331915
A61K 39/395	3662932

(51)	(11)
A61K 39/395	3328892
A61K 45/06	3226858
A61K 45/06	3662932
A61K 47/10	3223805
A61K 47/26	3370697
A61K 47/34	3215118
A61K 47/50	3215518
A61K 47/60	3386548
A61K 47/68	3544634
A61K 48/00	3662932
A61K 49/00	2941434
A61K 49/06	2941434
A61K 9/00	3215118
A61K 9/10	3370697
A61K 9/19	3723777
A61K 9/20	3310346
A61K 9/20	3089741
A61P 1/00	3513793
A61P 1/00	3723777
A61P 1/04	3189074
A61P 1/12	3662932
A61P 11/00	3669886
A61P 11/00	3143018
A61P 13/02	3386548
A61P 15/00	3215118
A61P 15/02	3215118
A61P 15/18	3310346
A61P 17/00	3513793
A61P 17/00	3189074
A61P 17/00	3386548
A61P 17/06	3632912
A61P 19/00	3513793
A61P 19/02	3189074
A61P 19/02	3370697
A61P 19/02	3143018
A61P 19/06	3386548

(51)	(11)
A61P 19/08	3286206
A61P 19/08	3143018
A61P 19/08	3386548
A61P 19/10	3386548
A61P 21/00	3370697
A61P 25/00	3630136
A61P 25/00	3189074
A61P 25/00	3519416
A61P 25/00	3662932
A61P 25/02	3397631
A61P 25/22	3630136
A61P 25/24	3630136
A61P 25/28	3189074
A61P 25/28	3447070
A61P 25/28	3649124
A61P 25/30	3397631
A61P 27/00	3513793
A61P 27/02	3189074
A61P 29/00	3513793
A61P 29/00	3589638
A61P 29/00	3189074
A61P 29/00	3321262
A61P 3/00	3286206
A61P 3/06	3397631
A61P 3/10	3189074
A61P 3/10	3397631
A61P 3/14	3386548
A61P 31/00	3226858
A61P 31/04	3226858
A61P 31/04	3189074
A61P 31/06	3226858
A61P 31/08	3226858
A61P 35/00	3513793
A61P 35/00	3489256
A61P 35/00	3321262
A61P 35/00	3423440

(51)	(11)
A61P 35/00	3347356
A61P 35/00	3562822
A61P 35/00	3089741
A61P 35/00	3495352
A61P 35/00	3397631
A61P 35/00	3544634
A61P 35/00	3328892
A61P 35/00	3386548
A61P 35/02	3331915
A61P 35/02	3370697
A61P 35/04	3328892
A61P 37/00	3397631
A61P 37/02	3589638
A61P 37/02	3286206
A61P 37/06	3189074
A61P 43/00	3189074
A61P 43/00	3723777
A61P 5/06	3215118
A61P 5/24	3310346
A61P 7/02	3370697
A61P 7/02	3397631
A61P 9/00	3397631
A61P 9/00	3386548
A61P 9/10	3669886
A61P 9/12	3143018
A63C 7/02	3437701
B01D 53/00	3519752
B08B 3/04	3444380
B08B 3/08	3444380
B27N 3/04	3429927
B27N 3/12	3429927
B27N 3/20	3429927
B27N 3/22	3429927
B27N 5/00	3429927
B27N 5/02	3429927
B29B 13/06	3429927

(51)	(11)
B29C 43/02	3429927
B29C 43/20	3429927
B29C 43/46	3429927
B29C 48/00	3199014
B29C 49/00	3429927
B29C 49/04	3429927
B29C 49/22	3429927
B29C 49/58	3429927
B29C 51/00	3429927
B29C 51/08	3429927
B29C 51/16	3429927
B29C 51/42	3429927
B29D 11/00	2943820
B29K 1/00	3429927
B29K 311/10	3429927
B30B 5/02	3429927
B31B 50/59	3429927
B32B 27/08	2722168
B32B 27/36	2722168
B32B 7/06	2722168
B60S 1/38	2817184
C01B 17/00	3519752
C07C 215/54	3656765
C07C 237/42	3081552
C07C 255/60	3081552
C07C 271/52	3223805
C07C 51/47	3421446
C07C 59/255	3656765
C07C 63/26	3421446
C07D 207/09	3223805
C07D 211/26	3223805
C07D 213/82	3081552
C07D 215/36	3294713
C07D 231/14	3495352
C07D 237/02	3423440
C07D 237/04	3423440

(51)	(11)
C07D 237/14	3423440
C07D 239/74	3562822
C07D 239/545	3656765
C07D 275/06	3656765
C07D 291/06	3656765
C07D 401/04	3321262
C07D 401/08	3562822
C07D 401/12	3185867
C07D 401/14	3321262
C07D 401/14	3562822
C07D 401/14	3397631
C07D 403/04	3226858
C07D 403/04	3397631
C07D 403/08	3562822
C07D 403/14	3397631
C07D 405/04	3226858
C07D 405/10	3562822
C07D 405/14	3321262
C07D 409/04	3226858
C07D 409/14	3321262
C07D 413/04	3649124
C07D 413/12	3143018
C07D 413/14	3321262
C07D 413/14	3143018
C07D 417/04	3226858
C07D 417/08	3562822
C07D 417/14	3321262
C07D 471/04	3321262
C07D 471/04	3632912
C07D 471/14	3347356
C07D 487/04	3562822
C07D 491/04	3519416
C07D 491/14	3347356
C07D 491/18	3519416
C07D 495/14	3347356
C07D 495/20	3589638

(51)	(11)
C07D 513/14	3347356
C07F 13/00	2941434
C07F 9/06	3386548
C07F 9/6558	3321262
C07F 9/6596	3321262
C07H 1/02	3296312
C07H 15/20	3544634
C07H 19/10	3296312
C07H 19/20	3296312
C07K 14/00	3286206
C07K 14/33	3082855
C07K 14/47	3286206
C07K 14/51	3286206
C07K 14/71	3189074
C07K 14/245	3082855
C07K 14/495	3286206
C07K 14/705	3489256
C07K 14/705	3286206
C07K 16/00	3330370
C07K 16/08	2710033
C07K 16/08	3604333
C07K 16/10	2710033
C07K 16/10	3447070
C07K 16/12	3313436
C07K 16/20	3604333
C07K 16/22	3189074
C07K 16/24	3456736
C07K 16/26	3662932
C07K 16/28	3597037
C07K 16/28	3489256
C07K 16/28	3189074
C07K 16/28	3325509
C07K 16/28	3331915
C07K 16/28	3604333
C07K 16/28	3328892
C07K 16/30	3489256

(51)	(11)
C07K 16/30	3604333
C07K 16/32	3604333
C07K 16/40	3597037
C07K 16/40	3489256
C07K 16/46	3597037
C07K 16/46	3328892
C07K 7/08	3215518
C08B 30/12	3625267
C08F 222/14	3286266
C08G 18/48	3394137
C08G 18/76	3394137
C09D 135/02	3286266
C09D 161/20	3211049
C09D 171/02	3211049
C09D 4/06	3286266
C11D 11/00	3444380
C11D 3/20	3444380
C11D 3/33	3444380
C11D 3/36	3444380
C11D 3/39	3444380
C11D 7/26	3444380
C11D 7/32	3444380
C11D 7/36	3444380
C12M 1/04	3601533
C12N 1/20	3630136
C12N 5/00	3330370
C12N 5/0783	3601533
C12P 21/00	3330370
C12P 21/02	3330370
C23F 1/00	3444380
C23F 14/02	3444380
C23G 1/00	3444380
C23G 1/06	3444380
C23G 5/00	3444380
E04H 17/16	2941519
F28D 21/00	3519752

(51)	(11)
F28D 9/00	3519752
F28G 9/00	3444380
G01C 11/04	2890953
G01F 1/66	2840362
G01F 1/66	3217152
G01F 15/02	2840362
G01F 15/14	3217152
G01N 33/68	3436823
G01N 33/543	3436823
G01N 33/574	3331915
G01S 1/00	2890953
G01S 3/48	2890953
G02B 13/00	2943820
G02B 27/00	2943820
G02B 3/00	2943820
G06Q 10/08	2890953
G21B 1/05	3633683
G21B 3/00	3633683
H01L 27/146	2943820
H03M 13/11	2557694
H03M 13/11	2582054
H04L 1/00	2557694
H04L 1/00	2582054
H05H 1/54	3633683

NUMERINĖ EUROPOS PATENTŲ RODYKLĖ

(11)	(51)
2557694	H03M 13/11
2557694	H04L 1/00
2582054	H03M 13/11
2582054	H04L 1/00
2710033	C07K 16/08
2710033	A61K 39/21
2710033	C07K 16/10
2722168	B32B 7/06
2722168	B32B 27/08
2722168	B32B 27/36
2817184	B60S 1/38
2840362	G01F 1/66
2840362	G01F 15/02
2890953	G06Q 10/08
2890953	G01C 11/04
2890953	G01S 1/00
2890953	G01S 3/48
2941434	C07F 13/00
2941434	A61K 49/06
2941434	A61K 49/00
2941519	E04H 17/16
2943820	G02B 3/00
2943820	B29D 11/00
2943820	G02B 13/00
2943820	H01L 27/146
2943820	G02B 27/00
3081552	C07C 237/42
3081552	A01N 37/46
3081552	A01P 7/02
3081552	A01P 7/04
3081552	C07C 255/60
3081552	C07D 213/82
3082855	A61K 39/08

(11)	(51)
3082855	C07K 14/245
3082855	C07K 14/33
3082855	A61K 39/00
3089741	A61K 9/20
3089741	A61K 31/506
3089741	A61P 35/00
3143018	C07D 413/14
3143018	A61K 31/4155
3143018	A61K 31/422
3143018	C07D 413/12
3143018	A61P 11/00
3143018	A61P 9/12
3143018	A61P 19/02
3143018	A61P 19/08
3185867	C07D 401/12
3185867	A61K 31/496
3189074	A61P 1/04
3189074	A61P 3/10
3189074	A61P 17/00
3189074	A61P 19/02
3189074	A61P 25/00
3189074	A61P 25/28
3189074	A61P 27/02
3189074	A61P 31/04
3189074	A61P 43/00
3189074	A61K 31/7105
3189074	A61K 38/00
3189074	A61K 31/713
3189074	C07K 14/71
3189074	A61K 39/00
3189074	A61P 29/00
3189074	A61P 37/06
3189074	C07K 16/22

(11)	(51)
3189074	C07K 16/28
3199014	B29C 48/00
3211049	C09D 161/20
3211049	C09D 171/02
3215118	A61P 5/06
3215118	A61K 9/00
3215118	A61K 47/34
3215118	A61K 31/473
3215118	A61P 15/00
3215118	A61P 15/02
3215518	C07K 7/08
3215518	A61K 47/50
3217152	G01F 1/66
3217152	G01F 15/14
3223805	A61K 31/05
3223805	A61K 31/16
3223805	A61K 47/10
3223805	C07D 207/09
3223805	C07D 211/26
3223805	C07C 271/52
3226858	A61K 31/4164
3226858	A61K 31/352
3226858	A61K 45/06
3226858	A61P 31/00
3226858	A61P 31/08
3226858	A61P 31/06
3226858	A61P 31/04
3226858	A61K 31/427
3226858	A61K 31/422
3226858	A61K 31/4196
3226858	A61K 31/4188
3226858	A61K 31/4184
3226858	A61K 31/4178
3226858	A61K 31/4192
3226858	C07D 403/04
3226858	C07D 405/04

(11)	(51)
3226858	C07D 409/04
3226858	C07D 417/04
3286206	C07K 14/00
3286206	C07K 14/47
3286206	C07K 14/495
3286206	C07K 14/51
3286206	A61K 38/17
3286206	A61K 38/00
3286206	A61P 19/08
3286206	A61P 3/00
3286206	A61P 37/02
3286206	C07K 14/705
3286266	C09D 4/06
3286266	C08F 222/14
3286266	C09D 135/02
3294713	C07D 215/36
3296312	C07H 1/02
3296312	C07H 19/10
3296312	C07H 19/20
3310346	A61K 9/20
3310346	A61K 31/565
3310346	A61P 15/18
3310346	A61P 5/24
3313436	A61K 39/09
3313436	C07K 16/12
3321262	C07D 401/14
3321262	C07D 405/14
3321262	C07D 413/14
3321262	C07D 401/04
3321262	C07D 409/14
3321262	C07D 417/14
3321262	C07D 471/04
3321262	C07F 9/6558
3321262	C07F 9/6596
3321262	A61K 31/435
3321262	A61K 31/506

(11)	(51)
3321262	A61P 29/00
3321262	A61P 35/00
3325509	C07K 16/28
3328892	C07K 16/28
3328892	C07K 16/46
3328892	A61K 39/395
3328892	A61P 35/00
3328892	A61P 35/04
3330370	C12N 5/00
3330370	C12P 21/00
3330370	C07K 16/00
3330370	C12P 21/02
3331915	C07K 16/28
3331915	G01N 33/574
3331915	A61K 39/395
3331915	A61P 35/02
3347356	C07D 471/14
3347356	C07D 491/14
3347356	C07D 495/14
3347356	C07D 513/14
3347356	A61K 31/55
3347356	A61P 35/00
3370697	A61K 9/10
3370697	A61K 47/26
3370697	A61K 31/167
3370697	A61P 19/02
3370697	A61P 7/02
3370697	A61P 21/00
3370697	A61P 35/02
3386548	A61K 31/6615
3386548	A61K 47/60
3386548	A61P 3/14
3386548	A61P 9/00
3386548	A61P 13/02
3386548	A61P 17/00
3386548	A61P 19/06

(11)	(51)
3386548	A61P 19/08
3386548	A61P 19/10
3386548	A61P 35/00
3386548	C07F 9/06
3394137	C08G 18/48
3394137	C08G 18/76
3397631	C07D 401/14
3397631	C07D 403/04
3397631	C07D 403/14
3397631	A61K 31/506
3397631	A61P 3/06
3397631	A61P 3/10
3397631	A61P 25/02
3397631	A61P 35/00
3397631	A61P 25/30
3397631	A61P 9/00
3397631	A61P 37/00
3397631	A61P 7/02
3406142	A01N 43/78
3406142	A61K 31/425
3421446	C07C 51/47
3421446	C07C 63/26
3423440	C07D 237/02
3423440	C07D 237/14
3423440	C07D 237/04
3423440	A61K 31/50
3423440	A61P 35/00
3429600	A61K 31/722
3429927	B27N 3/04
3429927	B27N 3/12
3429927	B27N 3/20
3429927	B27N 5/00
3429927	B29B 13/06
3429927	B29C 43/02
3429927	B29C 43/20
3429927	B29C 43/46

(11)	(51)
3429927	B29C 49/00
3429927	B29C 49/22
3429927	B29C 51/00
3429927	B29C 51/08
3429927	B29C 51/42
3429927	B31B 50/59
3429927	B30B 5/02
3429927	B27N 3/22
3429927	B27N 5/02
3429927	B29C 49/04
3429927	B29C 49/58
3429927	B29C 51/16
3429927	B29K 1/00
3429927	B29K 311/10
3436823	G01N 33/543
3436823	G01N 33/68
3437701	A63C 7/02
3444380	C23G 1/00
3444380	C23G 5/00
3444380	B08B 3/04
3444380	F28G 9/00
3444380	C23F 1/00
3444380	B08B 3/08
3444380	C23F 14/02
3444380	C23G 1/06
3444380	C11D 7/32
3444380	C11D 7/36
3444380	C11D 11/00
3444380	C11D 3/20
3444380	C11D 3/33
3444380	C11D 3/36
3444380	C11D 3/39
3444380	C11D 7/26
3447070	C07K 16/10
3447070	A61P 25/28
3456736	C07K 16/24

(11)	(51)
3463214	A61F 5/01
3489256	A61P 35/00
3489256	C07K 14/705
3489256	A61K 39/395
3489256	C07K 16/28
3489256	C07K 16/30
3489256	C07K 16/40
3494882	A61B 5/145
3494882	A61B 5/00
3494882	A61B 5/1486
3495352	C07D 231/14
3495352	A61K 31/4155
3495352	A61P 35/00
3513793	A61K 31/519
3513793	A61P 35/00
3513793	A61P 29/00
3513793	A61P 27/00
3513793	A61P 19/00
3513793	A61P 1/00
3513793	A61P 17/00
3518841	A61F 5/443
3518841	A61F 5/448
3519416	C07D 491/04
3519416	C07D 491/18
3519416	A61K 31/436
3519416	A61P 25/00
3519752	F28D 9/00
3519752	F28D 21/00
3519752	C01B 17/00
3519752	B01D 53/00
3544634	A61K 47/68
3544634	C07H 15/20
3544634	A61P 35/00
3562822	C07D 401/14
3562822	C07D 401/08
3562822	C07D 403/08

(11)	(51)
3562822	C07D 405/10
3562822	C07D 239/74
3562822	C07D 417/08
3562822	C07D 487/04
3562822	A61K 31/517
3562822	A61P 35/00
3589638	C07D 495/20
3589638	A61P 37/02
3589638	A61P 29/00
3589638	A61K 31/438
3597037	A01K 67/027
3597037	C07K 16/28
3597037	C07K 16/40
3597037	C07K 16/46
3601533	C12N 5/0783
3601533	C12M 1/04
3604333	C07K 16/08
3604333	C07K 16/20
3604333	C07K 16/28
3604333	C07K 16/30
3604333	C07K 16/32
3625267	C08B 30/12
3625267	A23C 9/00
3630136	A61K 35/74
3630136	C12N 1/20
3630136	A23L 33/135
3630136	A61P 25/00
3630136	A61P 25/22
3630136	A61P 25/24
3632912	C07D 471/04
3632912	A61P 17/06
3632912	A61K 31/517
3633683	G21B 1/05
3633683	G21B 3/00
3633683	H05H 1/54
3649124	C07D 413/04
3649124	A61K 31/4545
3649124	A61P 25/28
3656765	C07D 275/06
3656765	C07D 291/06
3656765	C07C 215/54
3656765	A61K 31/137
3656765	C07D 239/545
3656765	C07C 59/255
3662932	A61K 39/395
3662932	A61K 48/00
3662932	A61K 38/16
3662932	A61K 31/7088
3662932	A61P 1/12
3662932	C07K 16/26
3662932	A61K 45/06
3662932	A61K 39/00
3662932	A61P 25/00
3662932	A61K 31/485
3669886	A61K 38/18
3669886	A61P 9/10
3669886	A61P 11/00
3723777	A61K 35/74
3723777	A61K 35/741
3723777	A61K 9/19
3723777	A61P 1/00
3723777	A61P 43/00

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. 11, 1 dalis „Išradimai“
Lietuvos Respublikos valstybinis patentų biuras,
Kalvarijų g. 3, LT-09310 Vilnius