ISSN 2029-2309
(online)

Lietuvos
Respublikos
valstybinis
patentų biuras

LIETUVOS RESPUBLIKOS VALSTYBINIO PATENTŲ BIURO OFICIALUS BIULETENIS

2020/11, 2020-06-10

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

IŠRADIMAI / INVENTIONS

Paraiškos / Applications – 2018 034 - 2019 533
Patentai / Patents – 6736 - 6738

11 2020 VILNIUS dalis part

TURINYS

OFICIALŪS PRANEŠIMAI 2
Valstybinio patentų biuro pranešimas 3
Valstybių kodai 4
IŠRADIMAI 6
BB1A* Paskelbtos paraiškos (A)** 7
FG9A Išduoti patentai 12
Vardinė rodyklė 17
Sisteminė rodyklė 19
Numerinė išradimų rodyklė 20
Numerinė paraiškų rodyklė 21
EUROPOS PATENTAI 22
FG9D Paskelbti patentai 22
FG4D Paskelbti patentai 24
PC9D Patento perdavimas 217
PD9D, DC9D, TH9A Patento pakeitimai 220
MF9D Išplėtimo pripažinimas negaliojančiu 221
MK9D Baigę galioti patentai 222
MG4D Patentai pripažinti negaliojančiais 223
ND9D Papildomos apsaugos liudijimai 224
TK9D Atitaisymai 226
Sisteminė patentų rodyklė 227
Numerinė patentų rodyklė 232
Klasifikacijos skyriai 237

* *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	AD	Andorra
AE	Jungtiniai Arabų Emyratai	AE	United Arab Emirates
AF	Afganistanas	AF	Afghanistan
AG	Antigva ir Barbuda	AG	Antigua and Barbuda
AI	Angilija	AI	Anguilla
AL	Albanija	AL	Albania
AM	Armėnija	AM	Armenia
AO	Angola	AO	Angola
AP	Afrikos regioninė pramoninės nuosavybės organizacija (ARIPO)	AP	African Regional Industrial Property Organization (ARIPO)
AR	Argentina	AR	Argentina
AT	Austrija	AT	Austria
AU	Australija	AU	Australia
AW	Aruba	AW	Aruba
AZ	Azerbaidžanas	AZ	Azerbaijan
BA	Bosnija ir Hercegovina	BA	Bosnia and Herzegovina
BB	Barbadosas	BB	Barbados
BD	Bangladešas	BD	Bangladesh
BE	Belgija	BE	Belgium
BF	Burkina Fasas	BF	Burkina Faso
BG	Bulgarija	BG	Bulgaria
BH	Bahreinas	BH	Bahrain
BI	Burundis	BI	Burundi
BJ	Beninas	BJ	Benin
BM	Bermuda	BM	Bermuda
BN	Brunėjus Darusalamas	BN	Brunei Darussalam
BO	Bolivijos Daugiatautė Valstybė	BO	Bolivia (Plurinational State of
BQ	Boneras, Sint Eustatijus ir Saba	BQ	Bonaire, Sint Eustatius and Saba
BR	Brazilija	BR	Brazil
BS	Bahamos	BS	Bahamas
BT	Butanas	BT	Bhutan
BV	Buvė Sala	BV	Bouvet Island
BW	Botsvana	BW	Botswana
BX	Beneliukso intelektinės nuosavybės tarnyba (BOIP)	BX	Benelux Office for Intelectual Property (BOIP)
BY	Baltarusija	BY	Belarus
BZ	Belizas	BZ	Belize
CA	Kanada	CA	Canada
CD	Kongo Demokratinė Respublika	CD	Democratic Republic of the Congo
CF	Centrinės Afrikos Respublika	CF	Central African Republic
CG	Kongas	CG	Congo
CH	Šveicarija	CH	Switzerland
CI	Dramblio Kaulo Krantas	CI	Cote d'Ivoire
CK	Kuko Salos	CK	Cook Islands
CL	Čilė	CL	Chile
CM	Kamerūnas	CM	Cameroon
CN	Kinija	CN	China
CO	Kolumbija	CO	Colombia
CR	Kosta Rika	CR	Costa Rica
CU	Kuba	CU	Cuba
CV	Žaliasis Kyšulys	CV	Cape Verde
CW	Kurakao	CW	Curaçao
CY	Kipras	CY	Cyprus
CZ	Čekija	CZ	Czech Republic
DE	Vokietija	DE	Germany
DJ	Džibutis	DJ	Djibouti
DK	Danija	DK	Denmark
DM	Dominika	DM	Dominica
DO	Dominikos Respublika	DO	Dominican Republic
DZ	Alžyras	DZ	Algeria
EA	Eurazijos patentų organizacija (EAPO)	EA	Eurasian Patent Organization (EAPO)
EC	Ekvadoras	EC	Ecuador
EE	Estija	EE	Estonia
EG	Egiptas	EG	Egypt
EH	Vakarų Sachara	EH	Western Sahara
EM	Vidaus rinkos harmonizavimo tarnyba (prekių ženklai ir dizainai) (OHIM)	EM	Office for Harmonization in the Internal Market (Trademarks and Designs) (OHIM)
EP	Europos patentų tarnyba (EPT)	EP	European Patent Office (EPO)
ER	Eritrėja	ER	Eritrea
ES	Ispanija	ES	Spain
ET	Etiopija	ET	Ethiopia
EU	Europos Sąjunga	EU	European Union
FI	Suomija	FI	Finland
FJ	Fidžis	FJ	Fiji
FK	Folklando Salos (Malvinai)	FK	Falkland Islands (Malvinas)
FO	Farerų Salos	FO	Faroe Islands
FR	Prancūzija	FR	France
GA	Gabonas	GA	Gabon
GB	Jungtinė Karalystė	GB	United Kingdom
GC	Persijos įlankos Arabų valstybių bendradarbiavimo tarybos patentų tarnyba (GCC patentų tarnyba)	GC	Patent Office of the Cooperation Council for the Arab States of the Gulf (GCC Patent Office)
GD	Grenada	GD	Grenada
GE	Gruzija	GE	Georgia
GG	Gernsis	GG	Guernsey
GH	Gana	GH	Ghana
GI	Gibraltaras	GI	Gibraltar
GL	Grenlandija	GL	Greenland
GM	Gambija	GM	Gambia
GN	Gvinėja	GN	Guinea
GQ	Pusiaujo Gvinėja	GQ	Equatorial Guinea
GR	Graikija	GR	Greece
GS	Pietų Georgijos ir Pietų Sandvičo Salos	GS	South Georgia and the South Sandwich Islands
GT	Gvatemala	GT	Guatemala
GW	Bisau Gvinėja	GW	Guinea-Bissau
GY	Gajana	GY	Guyana
HK	Honkongas, Kinija	HK	Hong Kong, China
HN	Hondūras	HN	Honduras
HR	Kroatija	HR	Croatia
HT	Haitis	HT	Haiti
HU	Vengrija	HU	Hungary
IB	Pasaulinės intelektinės nuosavybės organizacijos Tarptautinis biuras (WIPO)	IB	International Bureau of the World Intellectual Property Organization (WIPO)
ID	Indonezija	ID	Indonesia
IE	Airija	IE	Ireland
IL	Izraelis	IL	Israel
IM	Meno sala	IM	Isle of Man
IN	Indija	IN	India
IQ	Irakas	IQ	Iraq
IR	Irano Islamo Respublika	IR	Iran (Islamic Republic of)
IS	Islandija	IS	Iceland
IT	Italija	IT	Italy
JE	Džersis	JE	Jersey
JM	Jamaika	JM	Jamaica
JO	Jordanija	JO	Jordan
JP	Japonija	JP	Japan
KE	Kenija	KE	Kenya
KG	Kirgizija	KG	Kyrgyzstan
KH	Kambodža	KH	Cambodia
KI	Kiribatis	KI	Kiribati
KM	Komorai	KM	Comoros
KN	Sent Kitsas ir Nevis	KN	Saint Kitts and Nevis
KP	Korėjos Liaudies Demokratinė Respublika	KP	Democratic People's Republic of Korea
KR	Korėjos Respublika	KR	Republic of Korea

KW	Kuveitas	KW	Kuwait
KY	Kaimanų Salos	KY	Cayman Islands
KZ	Kazachstanas	KZ	Kazakhstan
LA	Laoso Liaudies Demokratinė Respublika	LA	Lao People's Democratic Republic
LB	Libanas	LB	Lebanon
LC	Sent Lusija	LC	Saint Lucia
LI	Lichtenšteinas	LI	Liechtenstein
LK	Šri Lanka	LK	Sri Lanka
LR	Liberija	LR	Liberia
LS	Lesotas	LS	Lesotho
LT	Lietuva	LT	Lithuania
LU	Liuksemburgas	LU	Luxembourg
LV	Latvija	LV	Latvia
LY	Libija	LY	Libya
MA	Marokas	MA	Morocco
MC	Monakas	MC	Monaco
MD	Moldova	MD	Republic of Moldova
ME	Juodkalnija	ME	Montenegro
MG	Madagaskaras	MG	Madagascar
MK	Šiaurės Makedonija	MK	North Macedonia
ML	Malis	ML	Mali
MM	Mianmaras	MM	Myanmar
MN	Mongolija	MN	Mongolia
MO	Makao, Kinija	MO	Macao, China
MP	Marianos Šiaurinės Salos	MP	Northern Mariana Islands
MR	Mauritanija	MR	Mauritania
MS	Montseratas	MS	Montserrat
MT	Malta	MT	Malta
MU	Mauricijus	MU	Mauritius
MV	Maldyvai	MV	Maldives
MW	Malavis	MW	Malawi
MX	Meksika	MX	Mexico
MY	Malaizija	MY	Malaysia
MZ	Mozambikas	MZ	Mozambique
NA	Namibija	NA	Namibia
NE	Nigeris	NE	Niger
NG	Nigerija	NG	Nigeria
NI	Nikaragva	NI	Nicaragua
NL	Nyderlandai	NL	Netherlands
NO	Norvegija	NO	Norway
NP	Nepalas	NP	Nepal
NR	Nauru	NR	Nauru
NZ	Naujoji Zelandija	NZ	New Zealand
OA	Afrikos intelektinės nuosavybės organizacija (OAPI)	OA	African Intellectual Property Organization (OAPI)
OM	Omanas	OM	Oman
PA	Panama	PA	Panama
PE	Peru	PE	Peru
PG	Papua Naujoji Gvinėja	PG	Papua New Guinea
PH	Filipinai	PH	Philippines
PK	Pakistanas	PK	Pakistan
PL	Lenkija	PL	Poland
PT	Portugalija	PT	Portugal
PW	Palau	PW	Palau
PY	Paragvajus	PY	Paraguay
QA	Kataras	QA	Qatar
QZ	Bendrijos augalų veislių tarnyba (Europos Sąjunga)	QZ	Community Plant Variety Office (European Union) (CPVO)
RO	Rumunija	RO	Romania
RS	Serbija	RS	Serbia
RU	Rusijos Federacija	RU	Russian Federation
RW	Ruanda	RW	Rwanda
SA	Saudo Arabija	SA	Saudi Arabia
SB	Saliamono Salos	SB	Solomon Islands
SC	Seišeliai	SC	Seychelles
SD	Sudanas	SD	Sudan
SE	Švedija	SE	Sweden
SG	Singapūras	SG	Singapore
SH	Šv. Elenos, Dangun Žengimo ir Tristano da Kunjos salos	SH	Saint Helena, Ascension and Tristan da Cunha
SI	Slovėnija	SI	Slovenia
SK	Slovakija	SK	Slovakia
SL	Siera Leonė	SL	Sierra Leone
SM	San Marinas	SM	San Marino
SN	Senegalas	SN	Senegal
SO	Somalis	SO	Somalia
SR	Surinamas	SR	Suriname
SS	Pietų Sudanas	SS	South Sudan
ST	San Tomė ir Prinsipė	ST	Sao Tome and Principe
SV	Salvadoras	SV	El Salvador
SX	Sint Martenas (Olandijos dalis)	SX	Sint Maarten (Dutch part)
SY	Sirijos Arabų Respublika	SY	Syrian Arab Republic
SZ	Svazilendas	SZ	Swaziland
TC	Terkso ir Kaikoso Salos	TC	Turks and Caicos Islands
TD	Čadas	TD	Chad
TG	Togas	TG	Togo
TH	Tailandas	TH	Thailand
TJ	Tadžikija	TJ	Tajikistan
TL	Rytų Timoras	TL	Timor–Leste
TM	Turkmėnija	TM	Turkmenistan
TN	Tunisas	TN	Tunisia
TO	Tonga	TO	Tonga
TR	Turkija	TR	Turkey
TT	Trinidadas ir Tobagas	TT	Trinidad and Tobago
TV	Tuvalu	TV	Tuvalu
TW	Taivanis, Kinijos provincija	TW	Taiwan, Province of China
TZ	Tanzanija	TZ	United Republic of Tanzania
UA	Ukraina	UA	Ukraine
UG	Uganda	UG	Uganda
US	Jungtinės Amerikos Valstijos	US	United States of America
UY	Urugvajus	UY	Uruguay
UZ	Uzbekistanas	UZ	Uzbekistan
VA	Vatikanas	VA	Holy See
VC	Sent Vinsentas ir Grenadinai	VC	Saint Vincent and the Grenadines
VE	Venesuelos Bolivaro Respublika	VE	Venezuela (Bolivarian Republic of)
VG	Didžiosios Britanijos Mergelių Salos	VG	British Virgin Islands
VN	Vietnamas	VN	Viet Nam
VU	Vanuatu	VU	Vanuatu
WO	Pasaulinė intelektinės nuosavybės organizacija (WIPO Tarptautinis biuras)	WO	World Intellectual Property Organization (WIPO) (International Bureau)
WS	Samoa	WS	Samoa
XN	Šiaurės patentų institutas (NPI)	XN	Nordic Patent Institute (NPI)
XU	Tarptautinė naujų augalų veislių apsaugos sąjunga	XU	International Union for the Protection of New Varieties of Plants (UPOV)
XV	Višegrado patentų institutas (VPI)	XV	Visegrad Patent Institute (VPI)
XX	nežinomos valstybės, kiti subjektai ar organizacijos	XX	Unknown states, other entities or organizations
YE	Jemenas	YE	Yemen
ZA	Pietų Afrikos Respublika	ZA	South Africa
ZM	Zambija	ZM	Zambia
ZW	Zimbabvė	ZW	Zimbabwe

IŠRADIMAI

*(11)** Dokumento numeris
Number of the 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 application)

(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 aplication; publication date of patent)

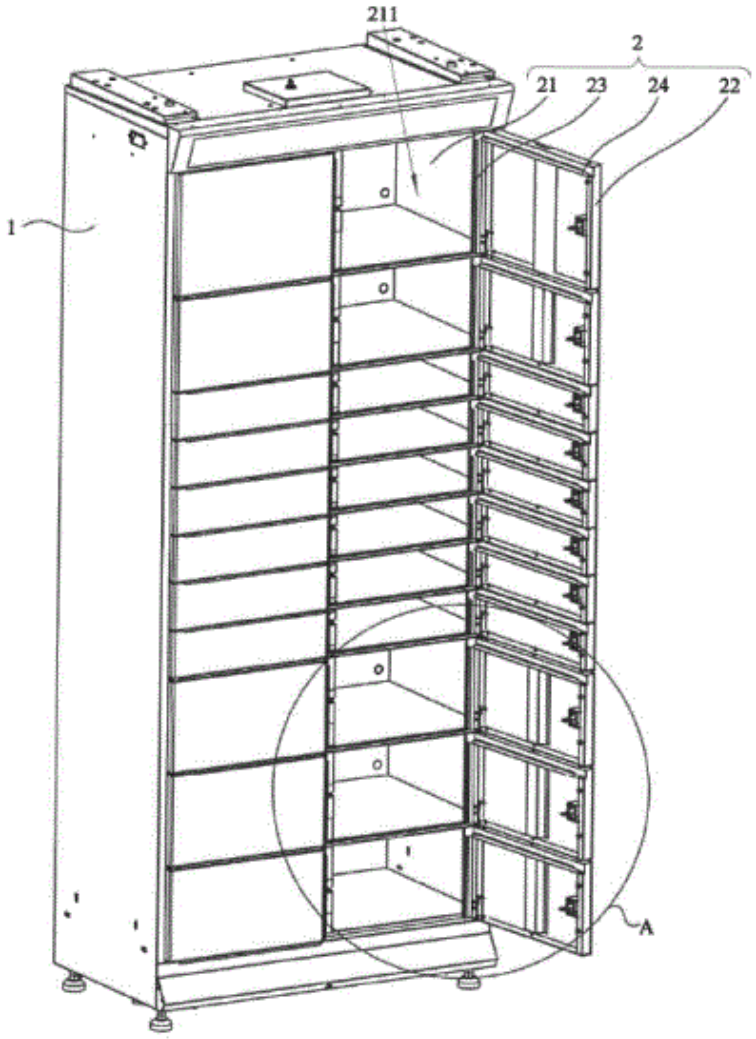
** Pagal PINO standartą ST.9*
*** Pagal PINO standartą ST.16*
**** Pagal PINO standartą ST.3*

Patento paraiškos, paskelbtos pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 26 straipsnį

(51) Int. Cl. (2020.01): **A01N 25/00**
(21) **2019 520**
(13) A
(22) 2019-09-13
(71) Limited liability company „TechnoNICOL-Construction Systems“, Gilyarovskogo str. 47, building 5, floor 5, premises 1, room 13, 129110 Moscow, RU
(72) Yuriy Vyacheslavovich CHERVENKO, RU
Aleksey Sergeevich ALMATOV, RU
Viktor Nikolaevich SOKOV, RU
Andrey Sergeevich MALININ, RU
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Biocidinės stogo dangų granulės ir jų gavimo būdai
(57) Šis išradimas susijęs su biocidinėmis stogo dangų granulėmis, skirtomis bituminėms-polimerinėms stogo medžiagoms, ypač malksnoms, padengti, tam, kad užkirsti kelią dumblių ir grybelių užkrėtimui ir augimui. Biocidinės stogo dangos granulės turi susmulkintą mineralinį pagrindą, ir yra padengtos vienu, dviem ar daugiau keramizuotų sluoksnių, sudarytų iš kaolino, skysto stiklo ir biocido. Dangoje naudojamas biocidas yra vario-cinko lydinio žalvario milteliai, kurių dalelių dydis yra ribose nuo 5 iki 75 μm, o cinko kiekis yra nuo 15 iki 30 masės %, kai biocido kiekis dangoje yra nuo 4,5 kg iki 60 kg tonai pagrindo medžiagos.
Apibrėžties punktai: 23, brėžiniai: 1.

---

(51) Int. Cl. (2020.01): **A47B 81/00**
(21) **2019 532**
(13) A
(22) 2019-11-25
(30) 201821985255.8, 2018-11-29, CN
(71) Shenzhen Hive Box Technology Co., Ltd, 16th Floor, Building 2, Yongxinhui, Dongbin Road No. 4078, 518000 Nanshan District, Shenzhen, CN
(72) Ning WANG, CN
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Lauke esanti užrakinama spintelė
(57) Paraiškoje aprašyta užrakinama lauko spintelė, susijusi su užrakinamų lauko spintelių gamybos technikos sritimi. Užrakinama lauko spintelė apima korpusą su daugybe saugojimo skyrių. Kiekvienas saugojimo skyrius apima korpusą skyriaus dureles ir vandens nukreipimo mazgą kur skyriaus korpusas ir skyriaus durelės yra įtaisytos užrakinamos spintelės korpuse. Vandens nukreipimo mazgas yra išardomai sujungtas su skyriaus durelėmis ir vandens nukreipimo mazgas apima kreipiamąją plokštę, išsikišančią į išorę nuo skyriaus durelių bei įtaisytą pasvirai į apačią. Vandens nukreipimo mazgas, įtaisytas ant saugojimo skyriaus, esančio viršutiniame lygmenyje, yra pritaikytas neleisti lietaus vandeniui lašėti ant apatiniame lygmenyje esančio skyriaus durelių ir užrakinamai lauko spintelei patenkinamai apsaugoti nuo vandens. Kadangi vandens nukreipimo mazgas yra įtaisytas skyriaus durelių apatinėje dalyje, vartotojui atidarius skyriaus dureles, vandens nukreipimo mazgas gali judėti kartu su skyriaus durelėmis į padėtį, esančią atokiau nuo saugojimo skyriaus, tad vandens nukreipimo mazgas netrukdo vartotojui pasiimti daiktus, ir todėl vartotojui atsiimant daiktus, nekyla pavojus jo asmeninei saugai.

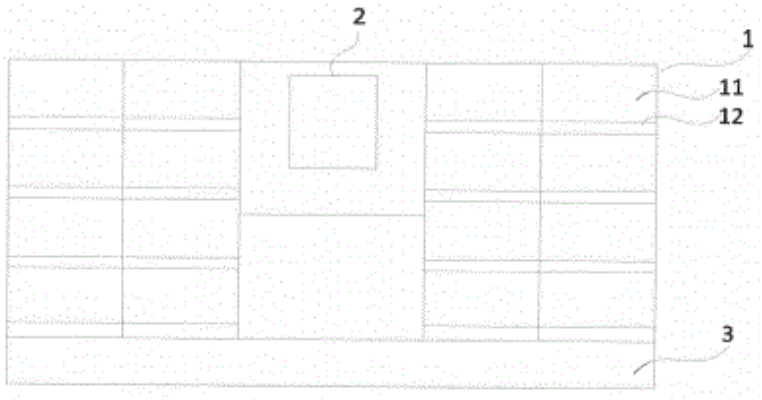


1 pav.

Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 7.

---

(51) Int. Cl. (2020.01): **A47B 81/00**
(21) **2019 533**
(13) A
(22) 2019-11-25
(30) 201822040954.1, 2018-12-06, CN
(71) Shenzhen Hive Box Technology Co., Ltd, 16th Floor, Building 2, Yongxinhui, Dongbin Road No. 4078, 518000 Nanshan District, Shenzhen, CN
(72) Xin XU, CN
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Greito pristatymo užrakinama spintelė
(57) Aprašyta greito pristatymo užrakinama spintelė, apimanti bent vieną saugojimo skyrių, drenažinę atbrailą, sumontuotą saugojimo skyriaus durų išorinėje pusėje, šildymo įtaisą, sumontuotą ant skyriaus durų vidinės pusės ir skirtą skyriaus durų šildymui, ledo bei sniego aptikimo įtaisą, sumontuotą ant skyriaus durų išorinės pusės ir sukonfigūruotą aptikti, ar ant skyriaus durų išorinės pusės yra susikaupusio ledo bei sniego, ir valdymo įtaisą, sumontuotą valdymo skyriuje ir sujungtą su šildymo įtaisu ir su ledo bei sniego aptikimo įtaisu ir sukonfigūruotą valdyti šildymo įtaisą, kad jis šildytų, atsižvelgiant į signalą, gaunamą iš ledo bei sniego aptikimo įtaiso. Aprašyta greito pristatymo užrakinama spintelė gali apsaugoti skyriaus duris nuo lietaus bei sniego lyjant bei sningant; tokiu būdu sumažinama lietaus bei sniego įtaka ir naudotojas tokiomis sąlygomis gali įprastai naudotis greito pristatymo užrakinama spintele.



1 pav.

Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 5.

---

(51) Int. Cl. (2020.01): **C23F 1/00**
C23C 18/00

(21) **2018 034**

(13) A

(22) 2018-11-29

(71) VMTI fizinių ir technologijos mokslų centras, Savanorių pr. 231, 02300 Vilnius, LT

(72) Leonas NARUŠKEVIČIUS, LT
Birutė ŠIMKŪNAITĖ-STANYNIENĖ, LT
Mykolas NARUŠKEVIČIUS, LT

(74) Milda TUMKEVIČIENĖ, 27, Patentinių paslaugų centras, UAB, Jono Basanavičiaus g. 11/1, LT-03108 Vilnius, LT

(54) Rūgštaus nechrominio ėsdinimo tirpalo regeneravimo būdas

(57) Išradimas priskiriamas prie plastikų paviršiaus adhezinio paruošimo prieš jų metalizavimą cheminiu ar elektrocheminiu būdu ir gali būti naudojamas pramonės srityse, kur reikalingos dekoratyvinės arba funkcinės metalų dangos ant plastikų paviršiaus. Siūlomo išradimo tikslas yra pagerinti plastikų ėsdinimo tirpalo regeneraciją, ilgainiui nekeičiant jo pagrindinės sudėties pigiausiu ir patogiausiu būdu. Tikslas pasiekiamas pro darbinės temperatūros tirpalą praleidžiant atmosferinį orą 0,1-20 l/l·min greičiu.
Apibrėžties punktai: 1, brėžiniai: 0.

---

(51) Int. Cl. (2020.01): **G06Q 40/00**

(21) **2018 563**

(13) A

(22) 2018-12-05

(71) Kęstutis RUDZIKA, 12 Livingstonelaan, 3080 Tervuren, BE

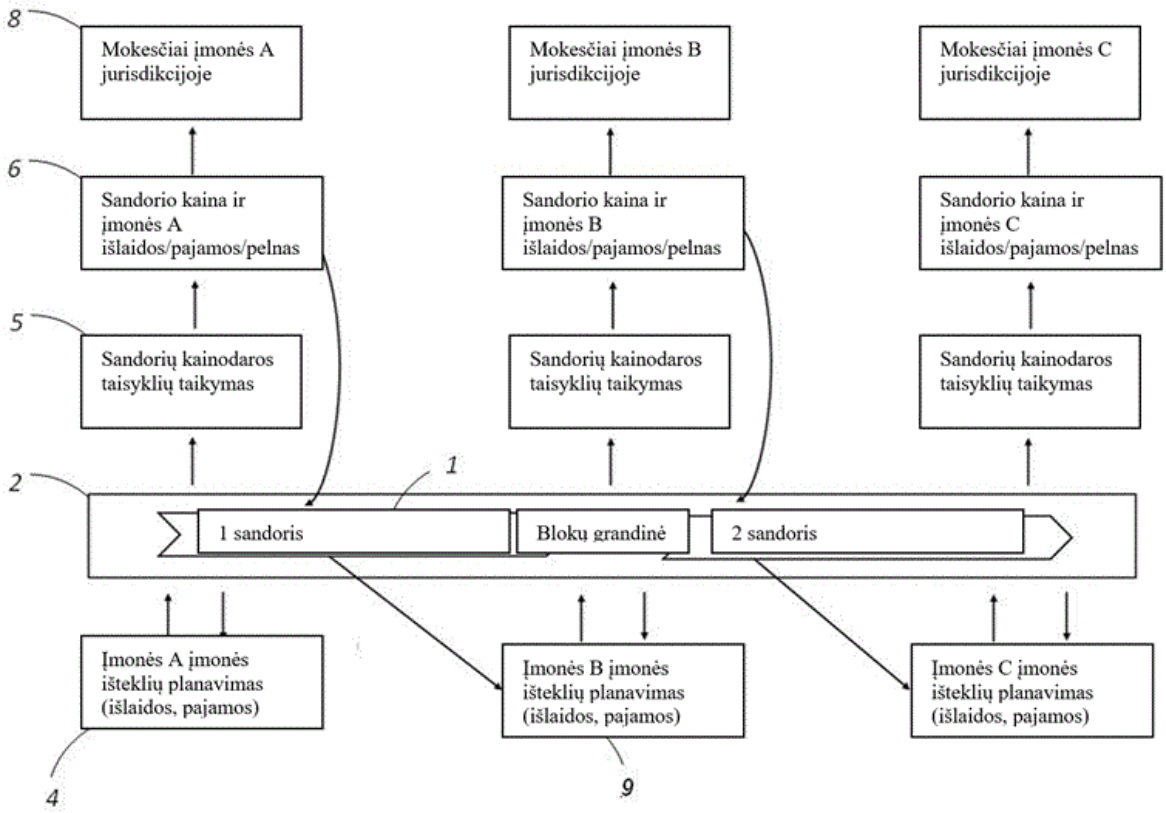
(72) Kęstutis RUDZIKA, BE

(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Būdas įgyvendinti sandorių kainodarą naudojant Blockchain technologiją

(57) Šiame aprašyme atskleidžiamas išradimas, kur blokų grandinės (angl. Blockchain) technologija naudojama procesams, susijusiems su sandorių kainodara ir susijusių mokesčių apskaičiavimu. Būdas ir sistema taikomi vidinės įmonės sandoriams, vykstantiems tarp kelių subjektų, esančių skirtingose jurisdikcijose. Būdas ir sistema yra pagrįsti blokų grandinės technologija ir susideda iš trijų lygmenų: protokolo lygmens, tinklo lygmens ir taikomosios programos lygmens. Blokų grandine pagrįstas būdas ir sistema seka sandorius, taiko sandorių kainodaros taisykles ir apskaičiuoja sandorio šalių sandorio kainą ir susijusius mokesčius. Šis būdas ir sistema gauna sandorių finansinius signalus su duomenimis iš įmonės išteklių planavimo arba vidinės įmonės subjektų apskaitos sistemų. Po to taikomos sandorių kainodaros taisyklės, apskaičiuojama pardavimo kaina, pelnas iš sandorio ir apskaičiuoti mokestiniai įsipareigojimai. Sandorio kainos ir apskaičiuotų mokesčių sumos duomenys yra eksportuojami į sandorio dalyvių ir kitų suinteresuotųjų šalių įmonės išteklių planavimo ar kitas apskaitos sistemas. Sandorio šalys, auditoriai ir mokesčių administravimo institucijos tikrina, stebi sandorius ir žymi jų laiką. Sandoriai tampa nekintami, skaidrūs ir matomi visiems įgaliotiesiems dalyviams. Įgaliotieji dalyviai turi galimybę realiu laiku peržiūrėti vidinės įmonės sandorius.

Sandorius automatiškai tikrina, audituoja ir tvirtina realiu laiku visi sandorio dalyviai ir suinteresuotosios šalys, įskaitant mokesčių administravimo institucijas, auditorius ir grupės vadovybę, naudojant sistemą, taip sumažinant arba panaikinant laikymosi ir audito reikalavimus, išlaidas ir susijusią riziką. Sandorių kainodaros įgyvendinimo būdas ir sistema gali būti taikomi ne tik esamiems mokesčiams, bet ir naujų mokesčių įvedimui bei laikymuisi. Būdas ir sistema taip pat gali būti taikomi numatomos skaitmeninės ekonomikos apmokestinimo įvedimui ir efektyviam valdymui.

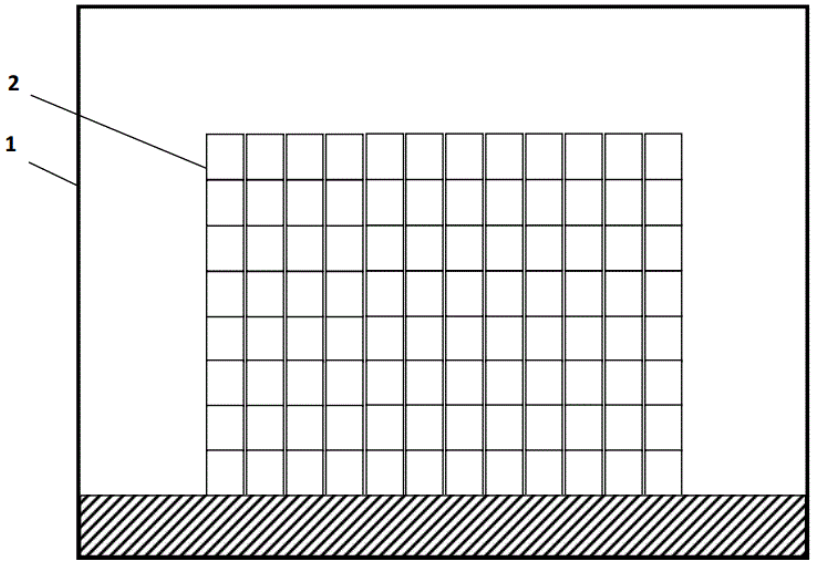


1 pav.

Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 4.

---

(51) Int. Cl. (2020.01): **G21C 1/00**
(21) **2018 568**
(13) A
(22) 2018-12-06
(71) Valstybinis mokslinių tyrimų institutas Fizinių ir technologijos mokslų centras, Savanorių pr. 231, LT-02300 Vilnius, LT
(72) Vidmantas REMEIKIS, LT
Artūras PLUKIS, LT
Laurynas JUODIS, LT
Grigorijus DUŠKESAS, LT
(74) Virgina Adolfina DRAUGELIENĖ, 8, UAB TARPINĖ, A.P.Kavoliuko g. 24-152, LT-04328 Vilnius, LT
(54) Branduolinio reaktoriaus grafito klojinio išmontavimo būdas
(57) Išradimas priklauso apsaugos nuo rentgeno spindulių, gama spindulių, dalelinės radiacijos ar apšaudymo dalelėmis būdams, taip pat radiacija užkrėstų medžiagų tvarkymui ir tam skirtiems nukenksminimo įrenginiams. Branduolinio reaktoriaus grafito klojinio išmontavimo būdas, apimantis reaktoriaus ertmėje esančio grafito klojinio užtvindymą skysčiu, po to viršutinių grafito klojinio blokų iškėlimą ir perdavimą į tam skirtą vietą už reaktoriaus ribų. Siekiant supaprastinti labai apšvitinto grafito klojinio išmontavimo technologiją ir įrangą grafito klojiniui iškelti jį užtvindo skysčiu, kurio tankis yra didesnis už reaktoriaus grafito tankį, o šio skysčio į reaktoriaus ertmę įpila tiek, kad grafito klojinys, veikiamas Archimedo jėgos, iškiltų tiek, kad einamuoju metu esantys viršutiniai blokai ir jo dalys visuomet plūduriuotų reaktoriaus ertmės viršuje tame pačiame lygyje, kurie valdomu manipuliatoriumi perduodami į tam skirtą vietą už reaktoriaus ribų.



1 fig.

Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 2.

Patentai 6736-6738 paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 28 straipsnį

(51) Int. Cl. (2020.01): **A61L 2/00**
A61L 9/00

(11) **6737**

(13) B

(21) 2018 545

(22) 2018-10-31

(41) 2020-05-11

(72) Arvydas STONČIUS, LT

(73) UAB „Airplus1 Lituanica“, Šilutės pl. 105 B, 95112 Klaipėda, LT

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

(54) Valymo ir dezinfekavimo būdas ir sistema

(57) 1. Valymo ir dezinfekavimo būdas apimantis ozono ir hidroksilo radikalų gamybą ozono ir hidroksilo radikalų gamybos įrenginius b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad apima žingsnius:

- oro tiekimą per oro įtraukimo ventiliatorių (2) į ozono ir hidroksilo radikalų gamybos įrenginį (5, 5‘) iš erdvės, kurioje oras yra švaresnis negu valyti ir dezinfekuoti numatytos erdvės oras;
- hidroksilo radikalų gamybą valdomai padidintos drėgmės aplinkoje;
- oro pašalinimą iš valyti ir dezinfekuoti numatytos aplinkos uždaru ortakiu (12“) pro ištraukimo ventiliatorių (7), ultravioletinių spindulių šaltinį (9), katalitinę įkrovą (10),

kur bent dalis sistemos ortakiais (12, 12‘, 12“) tekančio oro teka korozijai atspariais ortakiais (12, 12‘, 12“).

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad valdomai padidintos drėgmės oras teka pro ozono ir hidroksilo radikalų gamybos įrenginio (5) ozono generavimo celes pagamintas iš dvigubo dielektriko.

3. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aplinkos drėgmė yra valdoma drėkinant orą už ozono ir hidroksilo radikalų gamybos įrenginio (5‘).

4. Būdas pagal bet kurį vieną ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ozonas ir hidroksilo radikalai uždarais ortakiais (12‘) yra tiekiami į erdvę su oro taršos šaltiniu (16) arba į erdvę apribotą oro ištraukimo ortakiu (12“) arba į abi minėtas erdves.

5. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidroksilo radikalų ir ozono mišinys nuo pagaminimo momento į valyti ir dezinfekuoti numatytą erdvę patenka ne lėčiau kaip per 1 sekundę.

6. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidroksilo radikalų ir ozono mišinys iki galutinio valymo reaktoriaus (6), apimančio ištraukimo ventiliatorių (7), oro ištraukimo filtrą (8), ultravioletinių spindulių šaltinį (9), katalitinę įkrovą (10) ir ozono koncentracijos jutiklį (11‘), teka ne trumpiau negu 8 sekundes.

7. Valymo ir dezinfekavimo sistema apimanti ozono ir hidroksilo radikalų gamybos įrenginį b e s i s k i r i a n t i tuo, kad apima oro įtraukimo ventiliatorių (2); bent vieną oro drėkintuvą (4, 4‘); bent vieną ozono ir hidroksilo radikalų gamybos įrenginį (5, 5‘); oro ištraukimo ventiliatorių (7), ultravioletinių spindulių šaltinį (9) ir katalitinę įkrovą (10).

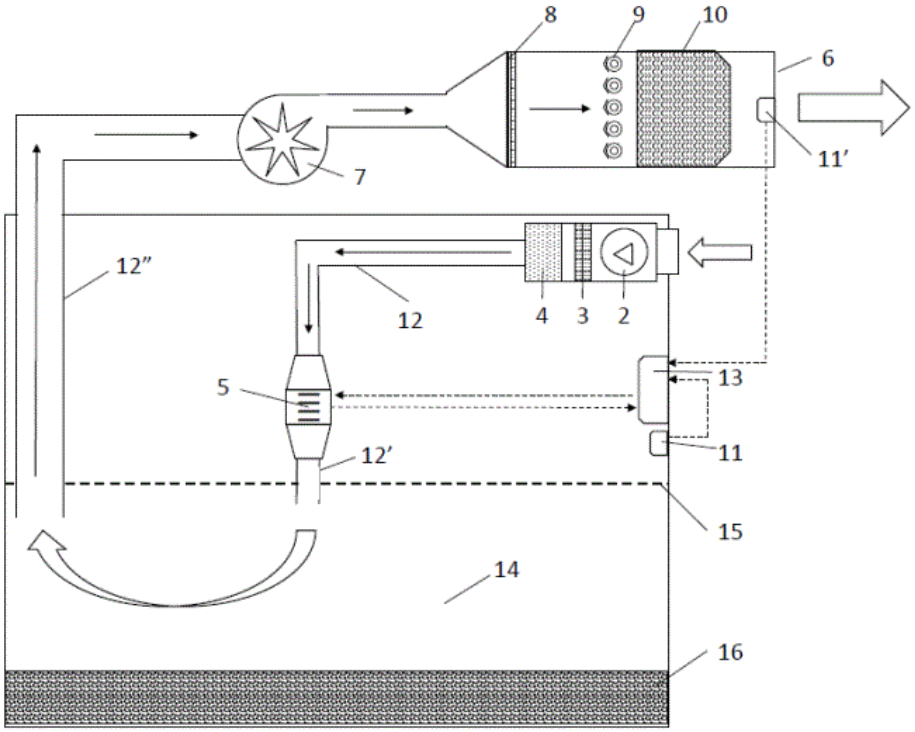
8. Sistema pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad oro drėkintuvas (4) yra montuojamas tarp oro įtraukimo ventiliatoriaus (2) ir ozono ir hidroksilo radikalų gamybos įrenginio (5) iš kurio ozonas ir hidroksilo radikalai yra tiekiami į dezinfekuoti numatytą erdvę korozijai atspariu ortakiu (12‘), kur ozono ir hidroksilo radikalų gamybos įrenginys (5) apima ozono generavimo celes pagamintas iš dvigubo dielektriko.

9. Sistema pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad oro drėkintuvas (4‘) yra montuojamas greta ir už ozono ir hidroksilo radikalų gamybos įrenginio (5‘) iš kurio ozonas ir hidroksilo radikalai yra tiekiami į dezinfekuoti numatytą erdvę korozijai atspariu ortakiu (12‘).

10. Sistema pagal bet kurį vieną iš 7-9 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ozonas ir hidroksilo radikalai korozijai atspariu ortakiu (12‘) yra tiekiami į erdvę su oro taršos šaltiniu (16) arba į erdvę apribotą oro ištraukimo ortakiu (12“) arba į abi minėtas erdves.

11. Sistema pagal bet kurį vieną iš 7-10 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad hidroksilo radikalų ir ozono mišinio tiekimo nuo pagaminimo momento į valyti ir dezinfekuoti numatytą erdvę ortakis (12‘) yra ne ilgesnis, negu atstumas, kurį pro ozono ir hidroksilo radikalų gamybos įrenginį (5, 5‘) tiekiamo oro srautas nueina per 1 sekundę.

12. Sistema pagal bet kurį vieną iš 7-10 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ortakio (12“) ilgis nuo tos vietos kur yra įleidžiamas mišinys iš oro, ozono ir hidroksilo radikalų, iki oro galutinio valymo reaktoriaus (6) yra ne trumpesnis negu kelias, kurį oro srautas nueina per 8 sekundes.



1 pav.

---

(51) Int. Cl. (2020.01): **B65D 41/00**
B65D 53/00

(11) **6736**

(13) B

(21) 2018 033

(22) 2018-11-07

(41) 2020-05-11

(72) Romualdas DARAŠKA, LT

(73) Romualdas DARAŠKA, J. Šliūpo g. 16A, 76213 Šiauliai, LT

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

(54) Užsukamas plastikinis kamštis

(57) 1. Užsukamas talpyklos su prisotintu angliarūgštės gėrimu, turinčios kaklelį (2) su išoriniu sriegiu (4), plastikinis kamštis (1), turintis apvalią viršutinę sienelę (5) su plokščiu dugnu ir apvalią šoninę sienelę su vidiniu sriegiu (3), ir besiremiančią į viršutinės sienelės (5) dugną elastingą plastikinę sandarinimo tarpinę (7), kurios diametras yra didesnis už talpyklos kaklelio išorinį diametrą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

- sandarinimo tarpinė (7) turi mažiausiai vieną mikroskylę (8), kuri yra pralaidi išsiskiriančioms iš gėrimo dujoms, kai kontaktinis dujų slėgis po tarpine (7) viršija maksimalų leistiną slėgį;

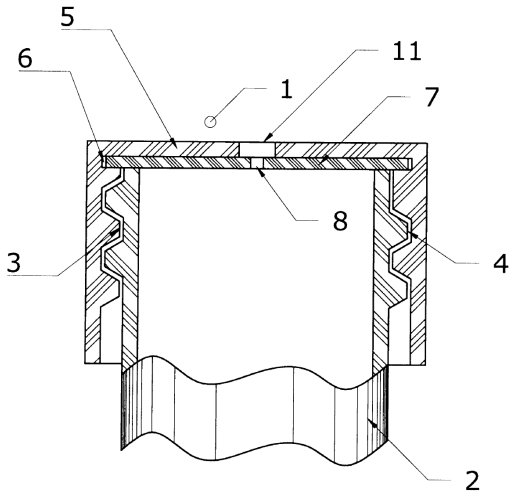
- tarpinės (7) storis ir jos elastingumas parenkamas taip, kad tarpinėje 7 apie mikroskylę (8), vidiniam talpos slėgiui viršijus leistiną slėgį, susidarytų deformuojama sritis;
- kamščio (1) viršutinė sienelė (5) virš sandarinimo tarpinės (7) mikroskylės (8) turi centrinę skylę (11), kurios skersmuo apytikriai yra lygus sandarinimo tarpinės (7) deformuojamos srities plotui dujų išleidimo pro mikroskylę (8) į aplinką metu.

2. Užsukamas kamštis pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sandarinimo tarpinės (7) mikroskylė (8) yra jos centre.

3. Užsukamas kamštis pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sandarinimo tarpinė (7) turi dvi mikroskyles (9), kurių bendras plotas yra lygus vienos mikroskylės (8) plotui ir kurios išdėstytos vienodu atstumu tarpinės (7) centro atžvilgiu.

4. Užsukamas kamštis pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sandarinimo tarpinė (7) turi tris mikroskyles (10), kurių bendras plotas yra lygus vienos mikroskylės (8) plotui ir kad mikroskyles (10) išdėstytos vienodu atstumu tarpusavyje ir tarpinės (7) centro atžvilgiu.

5. Užsukamas kamštis pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sandarinimo tarpinė (7), įstatoma į apskritą išpjovą (6) viršutinės sienelės (5) dugne.



1 pav.

---

(51) Int. Cl. (2020.01): **G06Q 10/00**
(11) **6738**
(13) B
(21) 2019 510
(22) 2019-04-11
(41) 2020-03-10
(72) Audrius BANYS, LT
Andris MAŽUOLĖ, LT
(73) MB „Gauti greitai“, Salomėjos Nėries g. 21, Vilnius, LT
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Būdas siuntos priėmimo-perdavimo fiksavimui, siuntėjo, siuntos, kurjerio ir gavėjo identifikavimui
(57) 1. Siuntos priėmimo-perdavimo būdas bei siuntėjo, siuntos, kurjerio ir gavėjo identifikavimo sistema, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad sistemą sudaro šios sudėtinės dalys, siuntos priėmimą-perdavimą vykdančios kodų dėka:
- centrinis valdymo blokas (1);
- siuntos užsakymo blokas (2)

- siuntos pridavimo blokas (3);
- siuntos pristatymo blokas (4);
- siuntos gavimo blokas (5).

2. Siuntos priėmimo-perdavimo būdas bei siuntėjo, siuntos, kurjerio ir gavėjo identifikavimo sistema, pagal 1 punktą b e s i s k i r i a n t i tuo, kad centrinis valdymo blokas (1) yra nuotoliniame serveryje, ir valdo siuntos pridavimą, pristatymą ir perdavimą, apjungdamas visas procese dalyvaujančias sudėtines dalis.

3. Siuntos priėmimo-perdavimo būdas bei siuntėjo, siuntos, kurjerio ir gavėjo identifikavimo sistema, pagal 1 punktą b e s i s k i r i a n t i tuo, kad siuntos užsakymo blokas (2) yra užsakovo išmaniajame įrenginyje, pateikia užsakymą siuntos siuntimui ir priima duomenis, susijusius su siuntos užsakymu; siuntos užsakymo blokas (2) gali būti atskiras, gali sutapti su siuntos pridavimo bloku (3) arba su siuntos gavimo bloku (5).

4. Siuntos priėmimo-perdavimo būdas bei siuntėjo, siuntos, kurjerio ir gavėjo identifikavimo sistema, pagal 1 punktą b e s i s k i r i a n t i tuo, kad siuntos pridavimo blokas (3) yra siuntėjo išmaniajame įrenginyje ir priima duomenis, susijusius su siuntos perdavimu kurjeriui.

5. Siuntos priėmimo-perdavimo būdas bei siuntėjo, siuntos, kurjerio ir gavėjo identifikavimo sistema, pagal 1 punktą b e s i s k i r i a n t i tuo, kad siuntos pristatymo blokas (4) yra kurjerio išmaniajame įrenginyje, pateikia duomenis apie kurjerį ir priima duomenis, susijusius su siuntos siuntimu.

6. Siuntos priėmimo-perdavimo būdas bei siuntėjo, siuntos, kurjerio ir gavėjo identifikavimo sistema, pagal 1 punktą b e s i s k i r i a n t i tuo, kad siuntos gavimo blokas (5) yra gavėjo išmaniajame įrenginyje, pateikia duomenis apie gavėją ir priima duomenis, susijusius su siuntos gavimu.

7. Siuntos priėmimo-perdavimo būdas bei siuntėjo, siuntos, kurjerio ir gavėjo identifikavimo sistema, pagal 1 punktą b e s i s k i r i a n t i tuo, kad siuntos užsakymo blokas (2), siuntos pridavimo blokas (3), siuntos pristatymo blokas (4), siuntos gavimo blokas (5) ir centrinis valdymo blokas (1) yra sujungti į bendrą sistemą, o duomenys apie juos yra žinomi realiu laiku.

8. Siuntos priėmimo-perdavimo būdas bei siuntėjo, siuntos, kurjerio ir gavėjo identifikavimo sistema, pagal 1 punktą b e s i s k i r i a n t i tuo, kad sistemą sudarančios dalys gali keistis duomenimis: užsakovas, siuntėjas ar gavėjas gali pateikti nurodymus kurjeriui, galima reitinguoti kurjerius ir pan.

9. Siuntos priėmimo-perdavimo būdas bei siuntėjo, siuntos, kurjerio ir gavėjo identifikavimo sistema, pagal 1 punktą b e s i s k i r i a n t i tuo, jog kodų pagalba yra identifikuojama siunta, siuntėjas, kurjeris ir gavėjas.

10. Siuntos priėmimo-perdavimo būdas bei siuntėjo, siuntos, kurjerio ir gavėjo identifikavimo sistema, pagal 1 punktą b e s i s k i r i a n t i tuo, kad siuntos pridavimo blokas (3), siuntos pristatymo blokas (4) ir siuntos gavimo blokas (5) centriniam valdymo blokui (1) automatiškai perduoda savo buvimo vietos koordinates; koordinatėms pasikeitus, centrinis valdymo blokas (1) pokyčius mato realiu laiku ir pagal tai keičia kurjerio maršrutą.

11. Siuntos priėmimo-perdavimo būdas bei siuntėjo, siuntos, kurjerio ir gavėjo identifikavimo sistema, pagal 1 punktą b e s i s k i r i a n t i tuo, kad atskiru atveju siuntos gavėjas gali siųsti siuntą siuntėjui, tada buvęs siuntos gavimo blokas (5) tampa siuntos pridavimo bloku (3), o buvęs siuntos pridavimo blokas (3) - siuntos gavimo bloku (5).

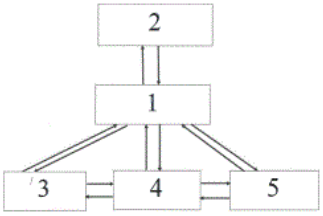
12. Siuntos priėmimo-perdavimo būdas bei siuntėjo, siuntos, kurjerio ir gavėjo identifikavimo būdas,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad būdą sudaro šie etapai:
- siuntos užsakymo blokas (2) centriniam valdymo blokui (1) perduoda siuntos siuntimo užsakymą;
- centrinis valdymo blokas (1) sukuria siuntėjo kodą ir siuntos kodą;
- centrinis valdymo blokas (1) siuntos pridavimo blokui (3) nusiunčia siuntos kodą ir siuntėjo kodą;
- centrinis valdymo blokas (1) siuntai priskiria konkretų kurjerį;
- centrinis valdymo blokas (1) siuntos pristatymo blokui (4) perduoda siuntėjo kodą, siuntos kodą ir duomenis apie siuntos paėmimą;
- kurjeriui atvykus pas siuntėją, siuntos pridavimo blokas (3) siuntos pristatymo blokui (4) pateikia siuntėjo kodą;
- siuntos pristatymo blokas (4) patikrina, ar siuntėjo kodas sutampa su siuntėjo kodu, kurį pateikė centrinis valdymo blokas (1);

- jei siuntėjo kodas sutampa, siuntos pristatymo blokas (4) patikrina, ar siuntos kodas sutampa su siuntos kodu, kurį pateikė centrinis valdymo blokas (1);
- jei siuntos kodas sutampa, siuntos pristatymo blokas (4) siuntą nufotografuoja ir duomenis apie siuntą perduoda centriniam valdymo blokui (1);
- centrinis valdymo blokas (1) informuoja siuntos pridavimo bloką (3) ir siuntos gavimo bloką (5) apie siuntos paėmimą ir numatomą siuntos pristatymo laiką;
- centrinis valdymo blokas (1) sukuria gavėjo kodą ir nusiunčia jį siuntos gavimo blokui (5);
- centrinis valdymo blokas (1) siuntos pristatymo blokui (4) perduoda gavėjo kodą ir duomenis apie siuntos pristatymą;
- kurjeriui atvykus pas gavėją, siuntos gavimo blokas (5) siuntos pristatymo blokui (4) pateikia gavėjo kodą;
- siuntos pristatymo blokas (4) patikrina, ar gavėjo kodas sutampa su gavėjo kodu, kurį pateikė centrinis valdymo blokas (1);
- jei gavėjo kodas sutampa, siunta perduodama gavėjui;
- siuntos pristatymo blokas (4) informuoja centrinį valdymo bloką (1) apie siuntos pristatymą;
- centrinis valdymo blokas (1) informuoja siuntos užsakymo bloką (2) apie siuntos pristatymą;
- centrinis valdymo blokas (1) pašalina visą su siuntos siuntimu susijusią informaciją iš siuntos pristatymo bloko (4) programinių komponentų.

13. Siuntos priėmimo-perdavimo būdas bei siuntėjo, siuntos, kurjerio ir gavėjo identifikavimo būdas, pagal 12 punktą b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad visos operacijos, susijusios su siuntos priėmimu, pristatymu ir perdavimu, yra išsaugomos centriniame valdymo bloke (1) ir po siuntos pristatymo yra pašalinamos iš siuntos pristatymo bloke (4), todėl tai yra konfidencialus siuntos siuntimo būdas.

14. Siuntos priėmimo-perdavimo būdas bei siuntėjo, siuntos, kurjerio ir gavėjo identifikavimo būdas, pagal 12 punktą b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad centrinio valdymo bloko (1) sukurtas siuntėjo ar gavėjo kodas - tai PIN kodas, susidedantis iš raidžių, skaitmenų, kitų simbolių, kurio dėka galima identifikuoti siuntėją arba gavėją; o siuntos kodas - tai brūkšninis ar kitoks kodas, pagal kurį siuntos pristatymo blokas (4) identifikuoja siuntą.

15. Siuntos priėmimo-perdavimo būdas bei siuntėjo, siuntos, kurjerio ir gavėjo identifikavimo būdas, pagal 12 punktą b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad siuntos užsakymo blokas (2) siuntimo užsakymą gali valdyti visą laiką iki siuntos pristatymo, net siuntos užsakymo vykdymo eigoje galima pakeisti kurjerį arba gavėją.



1 pav.

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
ALMATOV Aleksey Sergeevich, RU	I	A01N 25/00	2019 520	A
BANYS Audrius, LT	I	G06Q 10/00	6738	B
CHERVENKO Yuriy Vyacheslavovich, RU	I	A01N 25/00	2019 520	A
DARAŠKA Romualdas, LT	I,S	B65D 41/00 B65D 53/00	6736	B
DUŠKESAS Grigorijus, LT	I	G21C 1/00	2018 568	A
JUODIS Laurynas, LT	I	G21C 1/00	2018 568	A
Limited liability company „TechnoNICOL-Construction Systems“, RU	P	A01N 25/00	2019 520	A
MALININ Andrey Sergeevich, RU	I	A01N 25/00	2019 520	A
MAŽUOLĖ Andris, LT	I	G06Q 10/00	6738	B
MB „Gauti greitai“, LT	S	G06Q 10/00	6738	B
NARUŠKEVIČIUS Leonas, LT	I	C23C 18/00 C23F 1/00	2018 034	A
NARUŠKEVIČIUS Mykolas, LT	I	C23C 18/00 C23F 1/00	2018 034	A
PLUKIS Artūras, LT	I	G21C 1/00	2018 568	A
REMEIKIS Vidmantas, LT	I	G21C 1/00	2018 568	A
RUDZIKA Kęstutis, BE	I,P	G06Q 40/00	2018 563	A
SOKOV Viktor Nikolaevich, RU	I	A01N 25/00	2019 520	A
STONČIUS Arvydas, LT	I	A61L 2/00 A61L 9/00	6737	B
Shenzhen Hive Box Technology Co., Ltd, CN	P	A47B 81/00	2019 532	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
UAB „Airplus1 Lituanica“, LT	S	A61L 2/00 A61L 9/00	6737	B
VMTI fizinių ir technologijos mokslų centras, LT	P	C23C 18/00 C23F 1/00	2018 034	A
Valstybinis mokslinių tyrimų institutas Fizinių ir technologijos mokslų centras, LT	P	G21C 1/00	2018 568	A
WANG Ning, CN	I	A47B 81/00	2019 532	A
XU Xin, CN	I	A47B 81/00	2019 533	A
ŠIMKŪNAITĖ-STANYNIENĖ Birutė, LT	I	C23C 18/00 C23F 1/00	2018 034	A

SISTEMINĖ IŠRADIMŲ RODYKLĖ

(51) Klasifikacijos indeksas	(21) Paraiškos numeris (11) Patento numeris	(13) Dokumento rūšies kodas
A01N 25/00	2019 520	A
A47B 81/00	2019 533	A
A47B 81/00	2019 532	A
A61L 2/00	6737	B
A61L 9/00	6737	B
B65D 41/00	6736	B
B65D 53/00	6736	B
C23C 18/00	2018 034	A
C23F 1/00	2018 034	A
G06Q 10/00	6738	B
G06Q 40/00	2018 563	A
G21C 1/00	2018 568	A

NUMERINĖ IŠRADIMŲ RODYKLĖ

(21) Paraiškos numeris	(11) Patento numeris
2018 033	6736
2018 545	6737
2019 510	6738

NUMERINĖ IŠRADIMŲ PARAIŠKŲ RODYKLĖ

(21) Paraiškos numeris	(51) Klasifikacijos indeksas
2018 034	C23F 1/00
2018 034	C23C 18/00
2018 563	G06Q 40/00
2018 568	G21C 1/00
2019 520	A01N 25/00
2019 532	A47B 81/00
2019 533	A47B 81/00

Europos patentai, paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 71 straipsnį

(51) Int.Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
A61K 39/39 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
(11) **3284753**
(13) T
(96) 17179855.6
(96) 2003-10-17
(97) 2018-02-21
(97) 2019-06-05
(30) 419163 P, 2002-10-17, US
460028 P, 2003-04-02, US
(72) TEELING, Jessica, GB
RUULS, Sigrid, NL
GLENNIE, Martin, GB
VAN DE WINKEL, Jan G J, NL
PARREN, Paul, NL
PETERSEN, Jorgen, DK
BAADSGAARD, Ole D M Sc., DK
HUANG, Haichun, US
(73) Genmab A/S, 1560 Copenhagen V, DK
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Žmogaus monokloniniai antikūnai prieš CD20, skirti naudoti gydant išsėtinę sklerozę
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.
(57) 1. Išskirtas žmogaus monokloninis antikūnas, kuris jungiasi prie žmogaus CD20, ir kuris apima:
(i) sunkiosios grandinės CDR1, CDR2 ir CDR3 regionus, turinčius aminorūgščių sritis, nurodytas SEQ ID Nr. 13, 14 ir 15; ir lengvosios grandinės CDR1, CDR2 ir CDR3 regionus, turinčius aminorūgščių sritis, nurodytas SEQ ID Nr. 16, 17 ir 18;
(ii) sunkiosios grandinės CDR1, CDR2 ir CDR3 regionus, turinčius aminorūgščių sritis, nurodytas SEQ ID Nr. 19, 20 ir 21; ir lengvosios grandinės CDR1, CDR2 ir CDR3 regionus, turinčius aminorūgščių sritis, nurodytas SEQ ID Nr. 22, 23 ir 24; arba
(iii) sunkiosios grandinės CDR1, CDR2 ir CDR3 regionus, turinčius aminorūgščių sritis, nurodytas SEQ ID Nr. 25, 26 ir 27; ir lengvosios grandinės CDR1, CDR2 ir CDR3 regionus, turinčius aminorūgščių sritis, nurodytas SEQ ID Nr. 28, 29 ir 30;
skirtas panaudoti išsėtinės sklerozės gydymo ar prevencijos būde.

2. Antikūnas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kuris yra parinktas iš grupės, susidedančios iš IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, sekrecinio IgA, IgD ir IgE antikūno.

3. Antikūnas, skirtas naudoti pagal 2 punktą, kuris yra IgG1 antikūnas.

4. Antikūnas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, kurį koduoja žmogaus sunkiosios grandinės ir žmogaus kappa lengvosios grandinės nukleorūgštys, apimančios nukleotidų sekas jų kintamosiose srityse, kaip nurodyta SEQ ID Nr. 1 ir SEQ ID Nr. 3, atitinkamai.

5. Antikūnas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, kurį koduoja žmogaus sunkiosios grandinės ir žmogaus kappa lengvosios grandinės nukleorūgštys, apimančios nukleotidų sekas jų kintamosiose srityse, kaip nurodyta SEQ ID Nr. 5 ir SEQ ID Nr. 7, atitinkamai.

6. Antikūnas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, kurį koduoja žmogaus sunkiosios grandinės ir žmogaus kappa lengvosios grandinės nukleorūgštys, apimančios nukleotidų sekas jų kintamosiose srityse, kaip nurodyta SEQ ID Nr. 9 ir SEQ ID Nr. 11, atitinkamai.

7. Antikūnas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, kuris turi:

(i) žmogaus sunkiosios grandinės ir žmogaus kappa lengvosios grandinės kintamąsias sritis, apimančias aminorūgščių sekas, kaip nurodyta SEQ ID Nr. 2 ir SEQ ID Nr. 4, atitinkamai; arba

(ii) žmogaus sunkiosios grandinės ir žmogaus kappa lengvosios grandinės kintamąsias sritis, kurios yra bent 90 % homologiškos, pageidautina bent 95 % homologiškos, dar geriau bent 98 % arba bent 99 % homologiškos aminorūgščių sekoms, kaip nurodyta SEQ ID Nr. 2 ir SEQ ID Nr. 4, atitinkamai.

8. Antikūnas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, kuris turi:

(i) žmogaus sunkiosios grandinės ir žmogaus kappa lengvosios grandinės kintamąsias sritis, apimančias aminorūgščių sekas kaip nurodyta SEQ ID Nr. 6 ir SEQ ID Nr. 8, atitinkamai; arba

ii) žmogaus sunkiosios grandinės ir žmogaus kappa lengvosios grandinės kintamąsias sritis, kurios yra bent 90 % homologiškos, pageidautina bent 95 % homologiškos, geriau bent 98 % arba bent 99 % homologiškos aminorūgščių sekoms, kaip nurodyta SEQ ID Nr. 6 ir SEQ ID Nr. 8, atitinkamai.

9. Antikūnas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, kuris turi:

(i) žmogaus sunkiosios grandinės ir žmogaus kappa lengvosios grandinės kintamąsias sritis, apimančias aminorūgščių sekas kaip nurodyta SEQ ID Nr. 10 ir SEQ ID Nr. 12, atitinkamai; arba

ii) žmogaus sunkiosios grandinės ir žmogaus kappa lengvosios grandinės kintamąsias sritis, kurios yra bent 90 % homologiškos, pageidautina bent 95 % homologiškos, geriau bent 98 % arba bent 99 % homologiškos aminorūgščių sekoms, kaip nurodyta SEQ ID Nr. 10 ir SEQ ID Nr. 12, atitinkamai.

10. Antikūnas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kuris yra pilnas antikūnas, parinktas iš grupės, susidedančios iš pilno IgG1 antikūno, pilno IgG2 antikūno, pilno IgG3 antikūno, pilno IgG4 antikūno, pilno IgM antikūno, pilno IgA1 antikūno, pilno IgA2 antikūno, pilno sekrecinio IgA antikūno, pilno IgD antikūno ir pilno IgE antikūno, kur antikūnas yra glikozilintas eukariotinėje ląstelėje.

11. Antikūnas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1 - 9 punktų, kuris yra antikūno fragmentas arba vienos grandinės antikūnas.

12. Antikūnas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur išsėtinės sklerozės gydymo arba prevencijos būdas apima atskirą kito terapinio agento skyrimą subjektui.

13. Antikūnas, skirtas naudoti pagal 12 punktą, kur terapinis agentas yra:

(i) citotoksinis arba radiotoksinis agentas;

(ii) imunosupresantas;

(iii) imunologinis moduliatorius, toks kaip citokinas arba chemokinas; arba

(iv) pasirinktas iš grupės, susidedančios iš doksorubicino, cisplatinos, bleomicino, karmustino, chlorambucilo ir ciklofosfamido.

14. Antikūnas, skirtas naudoti pagal 12 punktą, kur terapinis agentas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš anti-CD25 antikūnų, anti-CD 19 antikūnų, anti-CD21 antikūnų, anti-CD22 antikūnų, anti-CD37 antikūnų, anti-CD38 antikūnų, anti-IL6R antikūnų, anti-IL8 antikūnų, anti-IL15 antikūnų, anti-IL15R antikūnų, anti-CD4 antikūnų, anti-CD11a antikūnų, anti-alfa-4/beta-1 integrino (VLA4) antikūnų, CTLA4-Ig ir anti-C3b(i) antikūnų.

15. Panaudojimas išskirto žmogaus monokloninio antikūno, kuris jungiasi su žmogaus CD20 ir apima

(i) sunkiosios grandinės CDR1, CDR2 ir CDR3 regionus, turinčius aminorūgščių sritis, nurodytas SEQ ID Nr. 13, 14 ir 15; ir lengvosios grandinės CDR1, CDR2 ir CDR3 regionus, turinčius aminorūgščių sritis, nurodytas SEQ ID Nr. 16, 17 ir 18;

(ii) sunkiosios grandinės CDR1, CDR2 ir CDR3 regionus, turinčius aminorūgščių sritis, nurodytas SEQ ID Nr. 19, 20 ir 21; ir lengvosios grandinės CDR1, CDR2 ir CDR3 regionus, turinčius aminorūgščių sritis, nurodytas SEQ ID Nr. 22, 23 ir 24; arba

(iii) sunkiosios grandinės CDR1, CDR2 ir CDR3 regionus, turinčius aminorūgščių sritis, nurodytas SEQ ID Nr. 25, 26 ir 27; ir lengvosios grandinės CDR1, CDR2 ir CDR3 regionus, turinčius aminorūgščių sritis, nurodytas SEQ ID Nr. 28, 29 ir 30;

gaminant vaistą išsėtinės sklerozės gydymui ar prevencijai.

Europos patentai, paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 79 straipsnį

(51) Int.Cl. ***A01D 43/063*** (2006.01)
A01D 45/00 (2018.01)
A01D 45/06 (2006.01)

(11) **3090617**

(13) T

(96) 15166640.1

(96) 2015-05-06

(97) 2016-11-09

(97) 2020-03-11

(72) Dulon, Rafael, DE

(73) HempConsult GmbH, 40470 Düsseldorf, DE

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

(54) Žemės ūkio derliaus nuėmimo mašina ir augalų dalių derliaus nuėmimo būdas

Apibrėžties punktai: 1, brėžiniai: 12.

(57) 1. Augalų dalių derliaus, tiksliau – kanapių derliaus nuėmimo, naudojant mobiliąją derliaus nuėmimo mašiną, apimančią transporto priemonę (10) ir prie jos pritvirtintą pjovimo prietaisą (20) vis dar dirvoje esančių augalų dalims (1), pirmąjį transportavimo įrenginį (50) atskirtoms augalų dalims (1) transportuoti iš esmės statmenai transporto priemonės (10) judėjimo krypčiai (11), antrąjį transportavimo įrenginį (60) atskirtoms augalų dalims (1) transportuoti iš esmės išilgai transporto priemonės (10) judėjimo krypties (11) bei talpyklą (80) atskirtoms augalų dalims (1) priimti, į kurią atskirtos augalų dalys (1) tiekiamos, naudojant antrąjį transportavimo įrenginį (60), būdas

kurį naudojant

žemės ūkio derliaus nuėmimo mašina važiuoja per lauką, kuriame auga augalai, augalų dalys (1) atskiriamos, naudojant pjovimo prietaisą (20), atskirtos augalų dalys transportuojamos iš esmės statmenai transporto priemonės (10) judėjimo krypčiai (11), naudojant pirmąjį transportavimo įrenginį (50), atskirtos augalų dalys (1) transportuojamos iš esmės išilgai transporto priemonės (10) judėjimo krypties (11), naudojant antrąjį transportavimo įrenginį (60) bei perduodamos į talpyklą (80) laikymo ir (arba) transportavimo tikslu, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad augalų dalių atskyrimas nuo to paties augančių augalų masyvo, naudojant pjovimo prietaisą (20), vykdomas kelis kartus, kur atitinkamos dalių atskyrimo nuo augalų procedūros vykdomos skirtingame aukštyje (28) nuo žemės (2).

---

(51) Int.Cl. ***A01K 61/60*** (2017.01)
A01K 63/00 (2017.01)

(11) **3439467**

(13) T

(96) 17740127.0

(96) 2017-04-06

(97) 2019-02-13

(97) 2020-03-04

(86) PCT/NO2017/050081

(86) 2017-04-06

(87) WO 2017/176125

(87) 2017-10-12

(30) 20160573, 2016-04-07, NO
20170034, 2017-01-09, NO

(72) Nordahl-Pedersen, Geir, NO

(73) Nordahl-Pedersen, Geir, 5350 Brattholmen, NO

(74) Ramunė GARŠVIENĖ, 30, Dūkštų g. 28-20, LT-07171 Vilnius, LT

(54) Įrenginys ir būdas, skirti žuvų auginimui

Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 6.

(57) 1. Įrenginys (10), skirtas žuvų auginimui, kuriame įrenginys (10) apima:

- vieną ar kelis auginimo tinklo narvus (12), kurių kiekvienas suformuoja pirmąjį vandens rezervuarą (A), panardintą ir plūduriuojantį baseine (20), kur minėti auginimo tinklo narvai (12) yra įrengti su nelaidžia vandeniui siena (14),
- baseiną (20), formuojantį antrąjį vandens rezervuarą (B), kuris yra atskirai nuo jo, ir yra hidrauliškai sujungtas, išorinį trečiąjį vandens rezervuarą (C), kuriame vamzdynai (30) tęsiasi tarp baseino (20) ir trečiojo vandens rezervuaro C) vandens perdavimui į baseiną (20) ir iš jo, ir kur vamzdynas (19a) tęsiasi tarp kiekvieno tinklo narvo (12) ir trečiojo vandens rezervuaro (C) ir yra skirtas vandens praleidimui iš tinklo narvo (12) į trečiąjį vandens rezervuarą (C)
- kur trečiasis vandens rezervuaras (C) yra jūra ar vandenynas, kur įrenginys yra įrengtas taip, kad vandens paviršius (50) baseine (20) ir vandens paviršius (40) trečiajame vandens rezervuare (C) būtų nustatyti apytikriai tame pačiame lygyje, minėtas įrenginys b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad be to dar papildomai yra įrengtas taip, kad vandens pasikeitimas tarp antrojo vandens rezervuaro (B) ir trečiojo vandens rezervuaro (C) būtų pilnai ar iš dalies sukeliamas trečiojo vandens rezervuaro (C) potvynių ir atoslūgių skirtumų.

2. Įrenginys (10) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įrenginyje (10) yra įtaisyta dviguba užtvara tarp pirmojo vandens rezervuaro (A) ir trečiojo vandens rezervuaro (C) su baseino siena (22) ir tinklo narvo siena (14).

3. Įrenginys (10) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas tinklo narvas (12) taip pat apima vandeniui pralaidžią sieną (16), tokia kaip sienos (14) vidinėje pusėje įtaisytas tinklas.

4. Įrenginys (10) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad auginimo tinklo narvą (12) sudaro:

- plūduriuojantis įtaisas (17), įtaisytas taip, kad tinklo narvas (12) plūduriuotų baseine (20) ir nustatytų tikslią vertikalią tinklo narvo (12) padėtį baseine (20),
- vamzdynas (18) su įleidimo anga (18a), skirta tiekti švarų vandenį iš antrojo vandens rezervuaro (B) į tinklo narvą (12),
- išleidimo anga (19), esanti tinklo narvo (12) apatinėje dalyje, skirta išleisti vandenį ir atliekų medžiagas per minėtą vamzdyną (19a), tam kad būtų išleistas vanduo į trečiąjį vandens rezervuarą C).

5. Įrenginys (10) pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas vamzdynas (19a), skirtas išleisti vandenį iš tinklo narvo (12), yra pakankamai lankstus tam, kad galėtų būti reguliuojamas pagal vandens paviršiaus pasikeitimus antrajame vandens rezervuare (B).

6. Įrenginys (10) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tinklo narvas (12) yra standžiai arba lanksčiai įrengtas baseino (20) apačioje, ir įtaisytas taip, kad tinklo narvo (12) vertikali padėtis vandens linijos baseine (20) atžvilgiu galėtų būti pakoreguota, arba tinklo narvas (12) yra standžiai arba lanksčiai įrengtas minėto baseino (20) stogo arba sienos dalyje, ir įtaisytas taip, kad tinklo narvo (12) vertikali padėtis, baseino (20) vandens linijos atžvilgiu, galėtų būti pakoreguot.

7. Įrenginys (10) pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įleidimo anga (30b), skirta švaraus vandens įleidimui iš trečiojo vandens rezervuaro (C), kuris yra jūra ar vandenynas, į antrąjį vandens rezervuarą (B), yra nutolusi nuo vandens paviršiaus (50) tokiu atstumu, kad būtų išvengta patogeninių organizmų, tokių kaip utėlių, patekimo į antrąjį vandens rezervuarą (B), kur minėtas atstumas, pageidautina yra bent 15 metrų nuo vandens paviršiaus (40).

8. Įrenginys (10) pagal vieną iš 1-7 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmojo, antrojo ir trečiojo vandens rezervuarų vandens paviršiai (40), (50) ir (60) yra tame pačiame lygyje.

9. Įrenginys (10) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad trečiasis vandens rezervuaras (C) yra jūra ir kur aukščio skirtumas ir hidrostatinis slėgis vandens paviršiuje yra naudojami išstumti vandenį iš baseino (20) ir atgal į jį.

10. Įrenginys (10) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad valymo filtras, skirtas vandeniui valyti pirmajame vandens rezervuare (A) ir antrajame vandens rezervuare (B), yra įrengtas taip, kad jis pakiltų ir nusileistų kartu su trečiojo rezervuaro (C), kuris yra jūra ar vandenynas, potvyniu ir atoslūgiu.

11. Įrenginys (10) pagal vieną iš 1-10 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad baseino (20) sienos (22a) dalis turi didesnį perimetrą, tokį kad vandens tūris baseine (20) šiame sluoksnyje būtų didesnis nei likusiame baseine (20).

12. Įrenginys (10) pagal bet kurį iš 1-11 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad valymo įtaisas (72) yra įrengtas su plūduriavimo galimybe papildomame vandens rezervuare (D), ir kad vanduo iš tinklo narvo (12) yra nukreipiamas per vamzdyną (19a) į minėtą valymo įtaisą (72).

13. Įrenginys (10) pagal bet kurį iš 1-12 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vamzdynai (30), skirti paduoti vandenį į baseiną (20) ir iš jo, yra tunelių, suformuotų uolose, formos.

14. Būdas įrengti pirmąjį vandens rezervuarą (A), skirtą žuvims auginti, kur vienas ar keli auginimo tinklo narvai (12), esantys minėtame vandens rezervuare (A), yra išdėstyti su plūduriavimo galimybe baseino (20) antrajame vandens rezervuare (B), kur minėti auginimo tinklo narvai (12) yra įtaisyti su siena (14), kuri yra nepralaidi vandeniui, kai antrasis vandens rezervuaras (B) baseine (20) yra atskirtas nuo išorinio trečiojo vandens rezervuaro (C), ir kur vandenį į baseiną (20) iš trečiojo vandens rezervuaro (C) tiekia per vamzdyną (30) ir kur vandens išleidimą iš tinklo narvo (12) į trečiąjį vandens rezervuarą (C) atlieka per vamzdyną (19a), ir kur baseino (20) vandens paviršius (50) yra nustatytas apytikriai tokiame pat lygyje kaip vandens paviršius (40) trečiajame vandens rezervuare (C), kur trečiasis vandens rezervuaras (C) yra jūra ar vandenynas, minėtas būdas yra b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vandens pasikeitimą tarp antrojo vandens rezervuaro (B) ir trečiojo vandens rezervuaro (C) visiškai ar iš dalies valdo pagal potvynių ir atoslūgių skirtumus trečiajame vandens rezervuare (C).

15. Būdas pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad švarų vandenį į pirmąjį vandens rezervuarą (A) tiekia iš antrojo vandens rezervuaro (B).

---

(51) Int.Cl. ***A24F 47/00*** (2020.01)
A24D 3/04 (2006.01)
A24F 1/10 (2006.01)
A61M 11/04 (2006.01)
A61M 15/00 (2006.01)

(11) **3488716**

(13) T

(96) 18214903.9

(96) 2006-07-18

(97) 2019-05-29

(97) 2020-03-11

(30) 70010505 P, 2005-07-19, US
48516806, 2006-07-11, US

(72) MONSEES, James, US
BOWEN, Adam, US

(73) JT International SA, 1202 Geneva, CH

(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Medžiagos garinimo būdas ir sistema
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 8.

(57) 1. Nešiojamas rankinis rūkymo įtaisas apimantis kandiklį, nejudinamai pritvirtintą prie įtaiso korpuso, o įtaisas papildomai apimantis
garinimo kamerą, kuri pasiekiama pro įmontuotas stumdomas ar varstomas dureles.

2. Nešiojamas rankinis rūkymo įtaisas pagal 1 punktą, papildomai apimantis
garinimo kamera su joje esančia ertme; ir
garinimo kamera su joje esančia ertme; ir rūkymo kasetę, kurios forma atitinka garinimo kameros ertmę, kurioje garinimo kamera yra įstatoma už stumdomų durelių.

3. Nešiojamas rankinis rūkymo įtaisas pagal 1 punktą, papildomai apimantis
korpusą (12); ir
šildytuvą (16) korpuse (12), galintį šildyti rūkomą medžiagą (31) kasetėje (30), kad susidarytų įkvepiami garai.

4. Nešiojamas rankinis rūkymo įtaisas pagal 1 punktą, papildomai apimantis
korpusą,
kur korpusas yra pailgas pagrindinis korpusas (12) su kandikliu (11) pirmajame gale ir pritvirtintu vamzdiniu apvalkalu (12) kitame gale, priešais pirmąjį galą;
vamzdinis apvalkalas(12) apimantis

garinimo kamerą (15) ir šildytuvą (16), galintį šildyti rūkomą medžiagą (31) kasetėje (30), kad susidarytų įkvepiami garai.

5. Nešiojamas rankinis rūkymo įtaisas pagal vieną iš 1 arba 2 punktų, papildomai apimantis šildytuvą, kur šildytuvas (16) yra akumuliatorinis elektrinis šildytuvas.

6. Nešiojamas rankinis rūkymo įtaisas pagal 2 punktą, papildomai apimantis
korpusą (12); ir
šildytuvą (16) korpuse (12), galintį šildyti rūkomą medžiagą (31) kasetėje (30), kad susidarytų įkvepiami garai.

7. Nešiojamas rankinis rūkymo įtaisas pagal 6 punktą,
kur korpusas yra pailgas pagrindinis korpusas (12) su kandikliu (11) pirmajame gale ir pritvirtintu vamzdiniu apvalkalu (12) kitame gale, priešais pirmąjį galą;
vamzdinis apvalkalas(12) apimantis
garinimo kamerą (15) ir šildytuvą (16), galintį šildyti rūkomą medžiagą (31) kasetėje (30), kad susidarytų įkvepiami garai.

8. Nešiojamas rankinis rūkymo įtaisas pagal bet kurį vieną iš 1–3 punktų, kur garinimo kamera yra išdėstyta priimti kasetę su glicerinu, kuris bus garinamas.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 9/16*** (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/295 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
(11) **3236949**
(13) T
(96) 16760158.2
(96) 2016-07-14
(97) 2017-11-01
(97) 2020-02-19
(86) PCT/IB2016/054199
(86) 2016-07-14
(87) WO 2017/013542
(87) 2017-01-26
(30) UB20152290, 2015-07-17, IT
(72) BALDACCI, Massimo, IT
(73) Laboratori Baldacci S.p.A., 56124 Pisa, IT
(74) Nelia JANIUŠINA, 40, UAB „Intels“, Naugarduko g. 32/2, LT-03225 Vilnius, LT
(54) Produktas, kurio pagrindą sudaro geležies bisglicinato chelatas ir algino rūgštis ir (arba) jų vandenyje tirpios druskos, jų mišiniai ir jų farmacinis panaudojimas
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.
(57) 1. Kieta peroralinė farmacinė vaisto forma, kurią sudaro produktas, gaunamas purškiant džiovinamą vandeninį tirpalą, apimantį geležies bisglicinato chelatą ir algino rūgštį ir (arba) jų vandenyje tirpias druskas, pasirinktinai kartu su fiziologiškai priimtinais užpildais, kur geležies bisglicinato chelato ir algino rūgšties ir (arba) jų vandenyje tirpių druskų masės santykis yra intervale nuo 1-2 iki 1-3.

2. Kieta peroralinė farmacinė vaisto forma pagal 1 punktą, kurioje vandenyje tirpios algino rūgšties druskos yra parinktos iš natrio alginato, kalio alginato ir (arba) magnio alginato.

3. Kieta peroralinė farmacinė vaisto forma pagal bet kurį ankstesnį punktą, kurioje algino rūgšties ir (arba) vandenyje tirpių druskų molekulinė masė yra nuo 10 000 iki 350 000 Da, geriau nuo 10 000 iki 250 000 Da, o dar geriau - nuo 10 000 iki 15 000 Da.

4. Kieta peroralinė farmacinė vaisto forma pagal bet kurį ankstesnį punktą, kurioje algino rūgšties ir (arba) vandenyje tirpių druskų molekulinė masė yra nuo 10 000 iki 15 000 Da, nuo 40 000 iki 50 000 Da, nuo 90 000 iki 200 000 Da arba nuo 250 000 iki 350 000 Da, geriau nuo 10 000 iki 15 000 Da.

5. Kieta peroralinė farmacinė vaisto forma pagal bet kurį ankstesnį punktą, kurioje geležies bisglicinato chelato ir algino rūgšties ir (arba) jų vandenyje tirpių druskų masės santykis yra 1: 1, 1: 2 arba 2: 3.

6. Kieta peroralinė farmacinė vaisto forma pagal bet kurį ankstesnį punktą, kurioje algino rūgšties ir (arba) jos vandenyje tirpių druskų, geriau parinktų iš natrio alginato, kalio alginato ir (arba) magnio alginato, dar geriau iš natrio alginato, molekulinė masė yra nuo 10 000 iki 15 000 Da.

7. Kieta peroralinė farmacinė vaisto forma pagal bet kurį ankstesnį punktą, kurioje vandeninis tirpalas, naudojamas džiovinimui purškiant, yra gaunamas iš geležies bisglicinato chelato ir algino rūgšties ir (arba) jų vandenyje tirpių druskų tirpalo, geriau, natrio alginato, kalio alginato ir (arba) magnio alginato, kurių masės santykis su vandeniu yra 1:10 ir 1:12, atitinkamai.

8. Kieta peroralinė farmacinė vaisto forma pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad produkto dalelių dydis yra mažesnis nei 20 mm.

9. Kieta peroralinė farmacinė vaisto forma pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kurioje purškiamojo džiovinimo būdu gauto produkto tankis yra tarp 0,2 g ml iki 0,8 g/ml, geriau tarp 0,3 g/ml ir 0,6 g/ml, o dar geriau tarp 0,4 g/ml ir 0,5 g/ml.

10. Kieta peroralinė farmacinė vaisto forma pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kurioje produktas dar apima antioksidantą, geriau kai jo kiekis yra mažesnis nei 0,5%, o dar geriau kai mažesnis nei 0,3%, kurioje minėti procentai nurodo bendrą geležies bisglicinato chelato ir algino rūgšties ir (arba) jų vandenyje tirpių druskų masę.

11. Kieta peroralinė farmacinė vaisto forma pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, skirta naudoti žmonių anemijos, geriausiai sideropeninės anemijos, profilaktikai ir (arba) gydymui.

12. Kieta peroralinė farmacinė vaisto forma pagal 1-10 punktus, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra tabletės, putojančios tabletės, žandinės tabletės, kramtomos tabletės arba kapsulės formos.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 9/20*** (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
(11) **3030227**
(13) T
(96) 14753182.6
(96) 2014-08-06
(97) 2016-06-15
(97) 2020-04-08
(86) PCT/US2014/049940
(86) 2014-08-06
(87) WO 2015/021153
(87) 2015-02-12
(30) 201361863325 P, 2013-08-07, US
201361913066 P, 2013-12-06, US
(72) YELESWARAM, Krishnaswamy, US
PARIKH, Bhavnish, US
MODI, Dilip P., US
SHETH, Trupti, US
(73) Incyte Corporation, Wilmington, DE 19803, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Prailginto atpalaidavimo JAK1 inhibitoriaus dozavimo formos
Apibrėžties punktai: 30, brėžiniai: 0.

(57) 1. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti autoimuninės ligos, vėžio, mieloproliferacinio sutrikimo, uždegiminės ligos, kaulų rezorbcijos ligos arba organų transplantato atmetimo gydymo būde paciento, kuriam to reikia, apimantis minėtam pacientui peroraliniu būdu įvedamą paros dozę, lygią 200 mg, 300 mg arba 600 mg {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos laisvos bazės pagrindu, kur dozė apima vieną arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų, kurių kiekviena apima {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin3-il} acetonitrilą arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską.

2. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal 1 punktą, kur būdas apima įvedimą minėtam pacientui vienos arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formos kaip paros dozės 600 mg {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos laisvos bazės pagrindu.

3. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal 1 punktą, kur:

a) viena arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų yra šešios dozavimo formos 100 mg {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos laisvos bazės pagrindu; arba

b) viena arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų yra trys dozavimo formos 200 mg {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos laisvos bazės pagrindu; arba

c) viena arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų yra dvi dozavimo formos 300 mg {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos laisvos bazės pagrindu; arba

d) viena arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų yra viena dozavimo forma 600 mg {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos laisvos bazės pagrindu.

4. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal 1 punktą, kur būdas apima įvedimą minėtam pacientui vienos arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formos kaip paros dozės 200 mg {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7Hpirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos laisvos bazės pagrindu.

5. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal 1 punktą, kur būdas apima įvedimą minėtam pacientui vienos arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formos kaip paros dozės 300 mg {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7Hpirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos laisvos bazės pagrindu.

6. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kur minėta autoimuninė liga yra odos sutrikimas, išsėtinė sklerozė, reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas, jaunatvinis artritas, I tipo diabetas, vilkligė, uždegiminė žarnyno liga, Krono liga, sunkioji miastenija, imunoglobulino nefropatijos, miokarditas, autoimuninis skydliaukės sutrikimas, atopinis dermatitas, psoriazė, odos padidinto jautrumo reakcija, odos sudirginimas, odos išbėrimas, kontaktinis dermatitas ar alerginės kontaktinės padidinto jautrumo reakcijos.

7. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kur minėta autoimuninė liga yra reumatoidinis artritas.

8. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kur minėta autoimuninė liga yra psoriazė.

9. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų,

kur minėtas vėžys yra prostatos vėžys, inkstų vėžys, kepenų vėžys, krūties vėžys, plaučių vėžys, skydliaukės vėžys, Kapoši sarkoma, Kastlemano liga, kasos vėžys, limfoma, leukemija, išsėtinė mieloma, tikroji policitemija (PV), idiopatinė trombocitemija (ET), mieloidinė metaplazija su mielofibroze (MMM), pirminė mielofibrozė (PMF), lėtinė mielogeninė leukemija (CML), lėtinė mielomonocitinė leukemija (CMML), hipereozinofilinis sindromas (HES), idiopatinė mielofibrozė (TVF) arba sisteminė putliųjų ląstelių liga (SMCD).

10. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kur:

a) minėtas mieloproliferacinis sutrikimas yra pirminė mielofibrozė (PMF); arba

b) minėtas mieloproliferacinis sutrikimas yra pirminė mielofibrozė (PMF) ir minėtas būdas sumažina anemiją.

11. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kur minėta organų transplantacijos liga yra alogeninio transplantato atmetimas arba transplantato prieš šeimininką liga.

12. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur minėta kaulų rezorbcijos liga yra osteoporozė, osteoartritas, kaulų rezorbcija, susijusi su hormonų pusiausvyros sutrikimu, kaulų rezorbcija, susijusi su hormonų terapija, kaulų rezorbcija, susijusi su autoimunine liga, arba kaulų rezorbcija, susijusi su vėžiu.

13. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur:

a) peroralinis įvedimas vieno arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų nevalgiusiam individui užtikrina {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo maksimalios koncentracijos (T_{max}) plazmoje vidutinį laiką, nuo 0,5 valandos iki 3 valandų; arba

b) peroralinis įvedimas vieno arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų nevalgiusiam individui užtikrina {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo maksimalios koncentracijos (T_{max}) plazmoje vidutinį laiką, lygų mažiausiai 0,5 valandos.

14. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur:

a) peroralinis įvedimas vieno arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų nevalgiusiam individui užtikrina {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo vidutinės didžiausios koncentracijos plazmoje (C_{max}) ir vidutinės 12 valandų koncentracijos plazmoje (C_{12h}) santykį lygų 5-50; arba

b) peroralinis įvedimas vieno arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų nevalgiusiam individui užtikrina {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil) izonikotinoil] piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo vidutinės didžiausios koncentracijos plazmoje (C_{max}) ir vidutinės 12 valandų koncentracijos plazmoje (C_{12h}) santykį lygų 9-40; arba

c) peroralinis įvedimas vieno arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų nevalgiusiam individui užtikrina {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil) izonikotinoil] piperidin-4-il}3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo vidutinės didžiausios koncentracijos plazmoje (C_{max}) ir vidutinės 12 valandų koncentracijos plazmoje (C_{12h}) santykį lygų 15-30.

15. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il} -3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kur:

a) peroralinis įvedimas vieno arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų nevalgiusiam individui užtikrina {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil) izonikotinoil] piperidin-4-il}3-[4-(7H-pirolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo vidutinį gyvavimo puspriodį ($t_{1/2}$) nuo 1 valandos iki 20 valandų; arba

b) peroralinis įvedimas vieno arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų individui, pavalgiusiam maisto su dideliu riebalų kiekiu, užtikrina {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo vidutinį laiką, kai pasiekiama didžiausia koncentracija plazmoje (T_{max}), nuo 1 valandos iki 9 valandų; arba

c) peroralinis įvedimas vieno arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų individui, pavalgiusiam maisto su dideliu riebalų kiekiu, užtikrina {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo vidutinį laiką, kai pasiekiama didžiausia koncentracija plazmoje (T_{max}), lygų mažiausiai 1,5 valandos.

16. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur:

a) peroralinis įvedimas vieno arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų individui, pavalgiusiam maisto su dideliu riebalų kiekiu, užtikrina {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo vidutinės didžiausios koncentracijos plazmoje (C_{max}) ir vidutinės 12 valandų koncentracijos plazmoje (C_{12h}) santykį lygų 10-70; arba

b) peroralinis įvedimas vieno arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų individui, pavalgiusiam maisto su dideliu riebalų kiekiu, užtikrina {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo vidutinės didžiausios koncentracijos plazmoje (C_{max}) ir vidutinės 12 valandų koncentracijos plazmoje (C_{12h}) santykį lygų 15-50; arba

c) peroralinis įvedimas vieno arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų individui, pavalgiusiam maisto su dideliu riebalų kiekiu, užtikrina {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo vidutinės didžiausios koncentracijos plazmoje (C_{max}) ir vidutinės 12 valandų koncentracijos plazmoje (C_{12h}) santykį lygų 25-45.

17. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il} -3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur:

a) peroralinis įvedimas vieno arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų individui, pavalgiusiam maisto su dideliu riebalų kiekiu, užtikrina {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo vidutinį gyvavimo pusperiodį ($t_{1/2}$) nuo 1 valandos iki 7 valandų; arba

b) peroralinis įvedimas vieno arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų individui, pavalgiusiam maisto su dideliu riebalų kiekiu, užtikrina {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo vidutinį gyvavimo pusperiodį ($t_{1/2}$) nuo 2 valandos iki 5 valandų.

18. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur viena arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų kiekviena yra tabletė.

19. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur viena arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų yra paruošiamos naudojant procesą, apimantį drėgną granuliavimą.

20. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur:

a) viena arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų, kurių kiekviena apima vieną arba daugiau hipromeliozių; arba

b) viena arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų, kurių kiekviena apima vieną arba daugiau pagalbinių medžiagų, nepriklausomai parinktų iš hipromeliozių ir mikrokristalinių celiuliozių.

21. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur viena arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų, kurių kiekviena apima vieną arba daugiau pagalbinių medžiagų, nepriklausomai parinktų iš hipromeliozių, mikrokristalinių celiuliozių, magnio stearato, laktozės ir laktozės monohidrato.

22. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1-15 punktų, kur viena arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų, kurių kiekviena apima pirmąją hipromeliozę, c h a r a k t e r i z u o j a m a tuo, kad jos tariamas klampumas, esant 2 % koncentracijai vandenyje, yra nuo 80 mPa.s iki 120 mPa.s, ir antrąją hipromeliozę, c h a r a k t e r i z u o j a m a tuo, kad jos tariamas klampumas, esant 2 % koncentracijai vandenyje, yra nuo 3000 mPa.s iki 5600 mPa.s.

23. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur viena arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų, kiekviena apima nuo 10 % iki 15 % pagal svorį vienos arba daugiau hipromeliozių.

24. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur:

a) viena arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų, kiekviena apima nuo 16 % iki 22 % pagal mikrokristalinės celiuliozės svorį; ir (arba)

b) viena arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų, kiekviena apima nuo 45 % iki 55 % pagal aktozės monohidrato svorį.

25. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur viena arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų, kiekviena apima nuo 0,3 % iki 0,7 % pagal magnio stearato svorį.

26. {1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur minėta druska yra {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil) izonikotinoil] piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo adipo rūgšties druska.

27. Viena arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų, kurios kartu užtikrina vienkartinę paros dozę pacientui, lygią apytikriai 600 mg {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4yl)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos laisvos bazės pagrindu.

28. Dozė, apimanti vieną arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų, kuri užtikrina vienkartinę paros dozę pacientui, lygią apytikriai 600 mg {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d] pirimidin-4yl)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos laisvos bazės pagrindu.

29. Viena arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų, kiekviena apimanti {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil) izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos; kur minėta viena arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų kartu užtikrina vienkartinę peroralinę paros dozę pacientui, lygią 200 mg, 300 mg arba 600 mg {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil) izonikotinoil]piperidin4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos laisvos bazės pagrindu.

30. Dozė, apimanti vieną arba daugiau prailginto atpalaidavimo dozavimo formų, kurių kiekviena apima {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilą arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską; kur minėta doze užtikrina vienkartinę peroralinę paros dozę pacientui, lygią 200 mg, 300 mg arba 600 mg {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetil)izonikotinoil]piperidin4-il}-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos laisvos bazės pagrindu.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 35/12*** (2015.01)
A61K 35/17 (2015.01)
A61K 38/17 (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)
C12N 5/16 (2006.01)
C12N 7/00 (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)

(11) **3134095**
(13) T
(96) 15783117.3
(96) 2015-04-24
(97) 2017-03-01
(97) 2020-04-22
(86) PCT/US2015/027518
(86) 2015-04-24

(87) WO 2015/164745
(87) 2015-10-29
(30) 201461984558 P, 2014-04-25, US
(72) MORGAN, Richard, US
FRIEDMAN, Kevin, US
MAIER, Dawn, US
(73) Bluebird Bio, Inc., Cambridge, MA 02142, US
(74) Ramunė GARŠVIENĖ, 30, Dūkštų g. 28-20, LT-07171 Vilnius, LT
(54) Patobulinti adaptyviųjų ląstelių gydymo priemonės gamybos būdai
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.
(57) 1. *In vitro* būdas, skirtas T ląstelių vaisto gamybai, apimantis:
a) pateikimą žmogaus periferinio kraujo mononuklinių ląstelių populiacijos (PBMC), kuri apima T ląsteles ir antigen pateikiančias ląsteles (APC);
b) PBMC populiacijos kultivavimą nuo 16 iki 32 valandų prieš įvedant ląstelių kultivavimo terpę, apimančią i) interleukiną 2 (IL-2), ii) anti-CD3 antikūną arba CD3 surišantį jo fragmentą, ir iii) anti-CD28 antikūną arba CD28 surišantį jo fragmentą, B7-1 arba CD28 surišantį jo fragmentą, arba B7-2 arba CD28 surišantį jo fragmentą, kur kultūra aktyvina ir stimuliuoja T ląsteles;
c) PBMC populiacijos, aktyvintos pakopoje b), transdukciją lentivirusiniu vektoriumi, koduojančiu chimerinį antigeno receptorių (CAR); ir
d) PBMC populiacijos kultivavimą ląstelių auginimo terpėje tam, kad padauginti transdukuotas T ląsteles;
tokiu būdu pagaminant T ląstelių gydymo priemonę.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur
a) PBMC surinkimas arba gavimas apima leukaferezę; ir (arba)
b) PBMC išskyrimas apima nusodinimą; ir (arba)
c) PBMC išskyrimas apima nusodinimą, atliktą panaudojant pusiau automatinę pratekančią centrifugą.

3. Būdas pagal 1 punktą, kur ląstelių kultivavimo terpė apima 250 TV/ml IL-2.

4. Būdas pagal 1 punktą, kur ląstelių kultivavimo terpė:
a) yra T ląstelių auginimo terpė (TCGM); arba
b) yra T ląstelių auginimo terpė (TCGM), papildomai apima vieną arba daugiau papildomų citokinų; arba
c) yra TCGM, papildomai apimanti vieną arba daugiau citokinų, pasirinktų iš bet kurio iš: IL7, IL-15, IL-9 ir IL-21.

5. Būdas pagal bet kurį vieną iš 1-4 punktų, kur būdas papildomai apima:
a) PBMC plovimą buferyje arba ląstelių kultivavimo terpėje; ir (arba)
b) PBMC plovimą T ląstelių auginimo terpėje (TCGM), kurios sudėtyje yra vienas arba daugiau citokinų; ir (arba)
c) PBMC plovimą T ląstelių auginimo terpėje (TCGM), kurios sudėtyje yra vienas arba daugiau citokinų, pasirinktų iš bet kurio iš: IL-2, IL7, IL-15, IL-9 ir IL-21; arba
d) PBMC plovimą T ląstelių auginimo terpėje (TCGM), kurios sudėtyje yra IL-2; ir (arba)
e) PBMC plovimą T ląstelių auginimo terpėje (TCGM), kurios sudėtyje yra 250 TV/ml IL-2.

6. Būdas pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kur:
a) PBMC yra kultivuojamos su tirpiu anti-CD3 antikūnu ir tirpiu anti-CD28 antikūnu; ir (arba)
b) PBMC yra kultivuojamos su tirpiu anti-CD3 antikūnu, kurio koncentracija lygi 50 ng/ml, ir tirpiu anti-CD28 antikūnu; ir (arba)
c) PBMC yra kultivuojamos su tirpiu anti-CD3 antikūnu ir tirpiu anti-CD28 antikūnu, kurio koncentracija lygi 50 ng/ml.

7. Būdas pagal 1 punktą, kur:
a) PBMC iš pakopos b) yra kultivuojamos trumpiausiai 18 valandų prieš transdukciją; ir (arba)
b) PBMC iš pakopos b) yra kultivuojamos trumpiausiai 24 valandas prieš transdukciją.

8. Būdas pagal 6 arba 7 punktą, kur nuo 1×10^9 TU iki 2×10^9 TU lentivirusinio vektoriaus naudojama transdukuoti 1×10^8 užsėtų ląstelių.

9. Būdas pagal bet kurį vieną iš 1-8 punktų, kur:

a) lentivirusinis vektorius yra atskiestas iki 20 % t/t viso kultūros tūrio atžvilgiu; ir (arba)

b) lentivirusinis vektorius yra atskiestas nuo 40 % iki 50 % t/t viso kultūros tūrio atžvilgiu; ir (arba)

c) PBMC yra transdukuotos nuo 18 iki 48 valandų; ir (arba)

d) PBMC yra transdukuotos nuo 18 iki 36 valandų; ir (arba)

e) PBMC yra transdukuotos 24 valandas.

10. Būdas pagal 1 punktą, kur CAR apima

a) užląstelinį domeną, kuris suriša antigeną, parinktą iš grupės, susidedančios iš: alfa folato receptoriaus, 5T4, αvβ6 integrino, BCMA, B7-H3, B7-H6, CAIX, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD44, CD44v6, CD44v7/8, CD70, CD79a, CD79b, CD123, CD138, CD171, CEA, CSPG4, EGFR, EGFR šeimos, įskaitant ErbB2 (HER2), EGFRvIII, EGP2, EGP40, EPCAM, EphA2, EpCAM, FAP, fetalinio AchR, FRα, GD2, GD3, Glycipan-3 (GPC3), HLA-A1+MAGE1, HLA-A2+MAGE1, HLA-A3+MAGE1, HLA-A1+NY-ESO-1, HLA-A2+NY-ESO-1, HLA-A3+NY-ESO-1, IL-11Rα, IL-13Rα2, lambda, Lewis-Y, kapa, mezotelino, Muc1, Muc16, NCAM, NKG2D ligandų, NY-ESO-1, PRAME, PSCA, PSMA, ROR1, SSX, survivino, TAG72, TEM'ų ir VEGFR2;

b) transmembraninį domeną, kilusį iš polipeptido, parinkto iš grupės, susidedančios iš: CD8α, CD4, CD28, CD45, PD1 ir CD152;

c) vieną arba daugiau viduląstelinių kostimuliavimo signalinių domenų, parinktų iš grupėa, susidedančios iš: CD28, CD54 (ICAM), CD134 (OX40), CD137 (41BB), CD152 (CTLA4), CD273 (PD-L2), CD274 (PD-L1) ir CD278 (ICOS); ir

d) CD3ζ signalinį domeną.

11. Būdas pagal 10 punktą, kur:

a) užląstelinis domenas apima antikūną arba antigeną surišantį fragmentą, kuris prisiriša prie antigeno; ir (arba)

b) transmembraninis domenas yra kilęs iš CD8α arba CD28; ir (arba)

c) vienas arba daugiau kostimuliavimo signaliniai domenai yra bet kuris iš: CD28, CD134 ir CD137; ir (arba)

d) CAR papildomai apima lanksto srities polipeptidą; ir (arba)

e) CAR papildomai apima IgG1 arba CD8α lanksto srities polipeptidą; ir (arba)

f) CAR papildomai apima signalinį peptidą; ir (arba)

g) CAR papildomai apima IgG1 sunkiosios grandinės signalinį peptidą arba CD8α signalinį peptidą, arba žmogaus GM-CSF receptoriaus alfa signalinį peptidą.

12. Būdas pagal 1 punktą, kur:

a) PBMC pakopoje d) yra kultivuojamos su tikslu padauginti nuo 5 iki 8 dienų; ir (arba)

b) PBMC pakopoje d) yra kultivuojamos su tikslu padauginti nuo 5 dienų iki 8 dienų ląstelių kultivavimo maišelyje; ir (arba)

c) PBMC pakopoje d) yra kultivuojamos su tikslu padauginti 5 dienas ląstelių kultivavimo maišelyje ir po to kultivuojamos 3 dienas bioreaktoriuje; ir (arba)

d) PBMC pakopoje d) yra kultivuojamos su tikslu padauginti nuo 5 dienų iki 8 dienų bioreaktoriuje.

13. Būdas pagal 1 punktą, kur:

a) T ląstelių skaičius yra padauginamas mažiausiai 50 kartų kultivavimo pakopoje d) metu, arba

b) T ląstelių skaičius yra padauginamas mažiausiai 100 kartų kultivavimo pakopoje d) metu, arba

c) T ląstelių skaičius yra padauginamas mažiausiai 300 kartų kultivavimo pakopoje d) metu, arba

d) T ląstelių skaičius yra padauginamas mažiausiai 400 kartų kultivavimo pakopoje d) metu, arba

e) T ląstelių skaičius yra padauginamas mažiausiai 500 kartų kultivavimo pakopoje d) metu, arba

f) T ląstelių skaičius yra padauginamas mažiausiai 600 kartų kultivavimo pakopoje d) metu.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 38/17*** (2006.01)
A61K 35/747 (2015.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

(11) **3253402**

(13) T

(96) 15821025.2

(96) 2015-11-02

(97) 2017-12-13
(97) 2020-04-29
(86) PCT/EP2015/075484
(86) 2015-11-02
(87) WO 2016/124266
(87) 2016-08-11
(30) PCT/EP2015/052345, 2015-02-04, WO
(72) WIRTH, Thomas, FI
YRJÄNHEIKKI, Juha, FI
SAMARANAYAKE, Haritha, FI
WEBER, Dirk, CH
MIERAU, Igor, NL
BRON, Peter Allard, NL
BACHMANN, Herwig, NL
(73) Aurealis OY, 70210 Kuopio, FI
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
(54) Rekombinantinės probiotinės bakterijos
Apibrėžties punktai: 20, brėžiniai: 0.
(57) 1. Rekombinantinės probiotinės bakterijos, apimančios:
(a) nukleorūgščių seką(-as), koduojančią(-as) pirmą heterologinį faktorių, (a) nukleorūgščių seką(-as), koduojančią(-as) antrą heterologinį faktorių ir, optimaliai, (a) nukleorūgščių seką(-as), koduojančią(-as) trečią heterologinį faktorių, su sąlyga, kad minėtas pirmas faktorius, minėtas antras faktorius ir minėtas trečias faktorius funkcionaliai skiriasi vienas nuo kito,
kur minėtas pirmas faktorius yra augimo faktorius, kur minėtas antras faktorius yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš M2 poliarizuojančių faktorių, ir kur, optimaliai, minėtas trečias faktorius yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš M2 poliarizuojančių faktorių ir augimo faktorių,
kur minėtas M2 poliarizuojantis faktorius yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro interleukinas 4 (IL-4), interleukinas 10 (IL-10), interleukinas 13 (IL-13), kolonijas stimuliuojantis faktorius 1 (CSF1), interleukinas 34 (IL34) ir jų mišiniai, ir
kur minėtas augimo faktorius yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro fibroblastų augimo faktoriai (FGF), kraujagyslių endotelio augimo faktoriai (VEGF), epidermio augimo faktoriai (EGF), hepariną surišantis į EGF panašus augimo faktorius (HB-EGF),
transformuojantis augimo faktorius alfa (TGF-α), į insuliną panašūs augimo faktoriai (IGF), trombocitų kilmės augimo faktoriai (PDGF), transformuojantis augimo faktorius beta (TGF-β) ir jų mišiniai.

2. Rekombinantinės probiotinės bakterijos pagal 1 punktą, kur minėta nukleorūgščių seka(-os) yra išsidėsčiusi(-ios) ant minėtų rekombinantinių probiotinių bakterijų bent vienos iš chromosomų ir plazmidžių.

3. Rekombinantinės probiotinės bakterijos pagal bet kurį vieną iš 1 arba 2 punktų, kur minėtos(-ų) nukleorūgščių sekos(-ų) raiška yra kontroliuojama konstitutyviniu promotoriumi arba indukuojamu promotoriumi.

4. Rekombinantinės probiotinės bakterijos pagal 3 punktą, kur minėtos nukleorūgščių sekos(-ų) raiška yra kontroliuojama indukuojamu promotoriumi, kur minėta nukleorūgščių seka yra galinti būti ekspresuota esant bent vienam induktoriui.

5. Rekombinantinės probiotinės bakterijos pagal bet kurį vieną iš 3 arba 4 punktų, kur minėtas indukuojamas promotorius, kuris yra indukuojamas veikiant induktoriui, yra promotorius, skirtas mikrobiniam genui, koduojančiam lantibiotinį peptidą arba jo funkcinį analogą, kur optimaliai minėtas indukuojamas promotorius yra PnisA, PnisZ, PnisQ, PnisF, PnisU arba jų deriniai iš *Lactococcus lactis*.

6. Rekombinantinės probiotinės bakterijos pagal bet kurį vieną iš 4 arba 5 punktų, kur induktorius yra bent vienas lantibiotinis peptidas arba jo funkcinis analogas, optimaliai, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš nizino A, nizino Z, nizino Q, nizino F, nizino U, jų funkcinių analogų ir jų mišinių.

7. Rekombinantinės probiotinės bakterijos pagal bet kurį vieną iš 1 - 6 punktų, kur minėtos probiotinės bakterijos papildomai apima bent vieną inaktyvuotą geną, koduojantį esminį baltymą, būtiną minėtų probiotinių bakterijų gyvybingumui.

8. Rekombinantinės probiotinės bakterijos pagal 7 punktą, kur minėtas bent vienas inaktyvuotas genas, būtinas minėtų probiotinių bakterijų gyvybingumui, yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš alanino racemazės (alaR), timidilato sintazės (thyA), asparagino sintazės (asnH), CTP sintazės (pyrG), triptofano sintazės (trpA) ir jų derinių.

9. Rekombinantinės probiotinės bakterijos pagal bet kurį vieną iš 7 arba 8 punktų, kur minėtas genas yra inaktyvuotas dėl minėto geno delecijos, minėto geno mutacijos, minėto geno epigenetinės modifikacijos, minėto geno RNR interferencijos (RNRi) sąlygoto geno slopinimo, minėto geno transliacinio slopinimo arba jų derinio.

10. Rekombinantinės probiotinės bakterijos pagal bet kurį vieną iš 1 - 9 punktų, kur bent vienas iš minėto pirmo faktoriaus, minėto antro faktoriaus ir minėto trečio faktoriaus gali būti atpalaiduojamas iš minėtų rekombinantinių probiotinių bakterijų.

11. Rekombinantinės probiotinės bakterijos pagal bet kurį vieną iš 1 - 10 punktų, kur minėti fibroblastų augimo faktoriai (FGF) yra pasirinkti iš grupės, kurią sudaro fibroblastų augimo faktorius 1, fibroblastų augimo faktorius 2, fibroblastų augimo faktorius 7 (keratinocitų augimo faktorius), fibroblastų augimo faktorius 10 (keratinocitų augimo faktorius 2) ir jų mišiniai.

12. Rekombinantinės probiotinės bakterijos pagal bet kurį vieną iš 1 - 11 punktų, kur minėti pirmas, antras ir trečias heterologiniai faktoriai yra toks derinys:
- fibroblastų augimo faktorius 2, kolonijas stimuliuojantis faktorius 1 ir interleukinas 4;
- fibroblastų augimo faktorius 2, interleukinas 34 ir interleukinas 4;
- fibroblastų augimo faktorius 2, kolonijas stimuliuojantis faktorius 1 ir interleukinas 13;
- fibroblastų augimo faktorius 2, interleukinas 34 ir interleukinas 13;
- fibroblastų augimo faktorius 2, kolonijas stimuliuojantis faktorius 1 ir interleukinas 10;
- fibroblastų augimo faktorius 2, interleukinas 34 ir interleukinas 10;
- fibroblastų augimo faktorius 7, kolonijas stimuliuojantis faktorius 1 ir interleukinas 4;
- fibroblastų augimo faktorius 7, interleukinas 34 ir interleukinas 4;
- fibroblastų augimo faktorius 7, kolonijas stimuliuojantis faktorius 1 ir interleukinas 13;
- fibroblastų augimo faktorius 7, interleukinas 34 ir interleukinas 13;
- fibroblastų augimo faktorius 7, kolonijas stimuliuojantis faktorius 1 ir interleukinas 10;
- fibroblastų augimo faktorius 7, interleukinas 34 ir interleukinas 10;
- transformuojantis augimo faktorius beta, kolonijas stimuliuojantis faktorius 1 ir interleukinas 4;
- transformuojantis augimo faktorius beta, interleukinas 34 ir interleukinas 4;
- transformuojantis augimo faktorius beta, kolonijas stimuliuojantis faktorius 1 ir interleukinas 13;
- transformuojantis augimo faktorius beta, interleukinas 34 ir interleukinas 13;
- transformuojantis augimo faktorius beta, kolonijas stimuliuojantis faktorius 1 ir interleukinas 10;
- transformuojantis augimo faktorius beta, interleukinas 34 ir interleukinas 10;
- transformuojantis augimo faktorius alfa, kolonijas stimuliuojantis faktorius 1 ir interleukinas 4;
- transformuojantis augimo faktorius alfa, interleukinas 34 ir interleukinas 4;
- transformuojantis augimo faktorius alfa, kolonijas stimuliuojantis faktorius 1 ir interleukinas 13;
- transformuojantis augimo faktorius alfa, interleukinas 34 ir interleukinas 13;
- transformuojantis augimo faktorius alfa, kolonijas stimuliuojantis faktorius 1 ir interleukinas 10;
- transformuojantis augimo faktorius alfa, interleukinas 34 ir interleukinas 10;
- trombocitų kilmės augimo faktorius BB, kolonijas stimuliuojantis faktorius 1 ir interleukinas 4;
- trombocitų kilmės augimo faktorius BB, interleukinas 34 ir interleukinas 4;
- trombocitų kilmės augimo faktorius BB, kolonijas stimuliuojantis faktorius 1 ir interleukinas 13;
- trombocitų kilmės augimo faktorius BB, interleukinas 34 ir interleukinas 13;
- trombocitų kilmės augimo faktorius BB, kolonijas stimuliuojantis faktorius 1 ir interleukinas 10; arba
- trombocitų kilmės augimo faktorius BB, interleukinas 34 ir interleukinas 10.

13. Rekombinantinės probiotinės bakterijos pagal bet kurį vieną iš 1 - 12 punktų, kur minėti pirmas, antras ir trečias heterologiniai faktoriai yra fibroblastų augimo faktoriaus 2, kolonijas stimuliuojančio faktoriaus 1 ir interleukino 4, jų funkcinių analogų ir jų biologiniu poveikiu panašių analogų (biosimilars) derinys.

14. Rekombinantinės probiotinės bakterijos pagal bet kurį vieną iš 1 - 13 punktų, kur minėtos rekombinantinės probiotinės bakterijos yra pieno rūgšties bakterijos, optimaliai *Lactobacillus* arba *Lactococcus* genčių.

15. Rekombinantinės probiotinės bakterijos pagal 14 punktą, kur minėtos *Lactococcus* genties bakterijos yra *Lactococcus lactis,* optimaliai *Lactococcus lactis cremoris* porūšio.

16. Rekombinantinės probiotinės bakterijos pagal bet kurį vieną iš 1 - 15 punktų, kur minėtos rekombinantinės probiotinės bakterijos yra tirpale, užšaldytos arba išdžiovintos, optimaliai liofilizuotos arba išdžiovintos purškiant.

17. Rekombinantinės probiotinės bakterijos pagal bet kurį vieną iš 1 - 16 punktų, kur minėtos rekombinantinės probiotinės bakterijos yra skirtinos lokaliai ir/arba poodine injekcija.

18. Rekombinantinės probiotinės bakterijos, skirtos naudoti lėtinės žaizdos gydymui, kur minėtos rekombinantinės probiotinės bakterijos yra rekombinantinės probiotinės bakterijos pagal bet kurį vieną iš 1-16 punktų, kur minėti pirmas, antras ir trečias heterologiniai faktoriai yra fibroblastų augimo faktoriaus 2, kolonijas stimuliuojančio faktorius 1 ir interleukino 4 derinys.

19. Rekombinantinės probiotinės bakterijos, skirtos naudoti pagal 18 punktą, kur minėta lėtinė žaizda yra bent viena iš lėtinės veninės opos, lėtinės arterinės opos, lėtinės diabetinės opos, lėtinės slėginės opos ir lėtinės jų preulceracijos stadijos.

20. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti lėtinės žaizdos gydymui, apimanti rekombinantines probiotines bakterijas pagal bet kurį vieną iš 1-16 punktų, kur minėti pirmas, antras ir trečias heterologiniai faktoriai yra fibroblastų augimo faktoriaus 2, kolonijas stimuliuojančio faktorius 1 ir interleukino 4 derinys.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 47/68*** (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(11) **3292874**
(13) T
(96) 17189537.8
(96) 2010-04-16
(97) 2018-03-14
(97) 2020-04-08
(30) 09005909, 2009-04-29, EP
(72) KAHNERT, Antje, DE
UNTERSCHEMMANN, Kerstin, DE
HEISLER, Iring, DE
KOPITZ, Charlotte Christine, DE
SCHUHMACHER, Joachim, DE
(73) Bayer Intellectual Property GmbH, 40789 Monheim am Rhein, DE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Imukonjugatai prieš mezoteliną ir jų panaudojimas
Apibrėžties punktai: 7, brėžiniai: 0.
(57) 1. Imunokonjugatas, apimantis citotoksinį agentą ir žmogaus arba humanizuotą antikūną, kur minėtas antikūnas apima:
i) kintamą sunkiosios grandinės seką SEQ ID Nr. 23 ir kintamą lengvosios grandinės seką SEQ ID Nr. 27 arba
ii) kintamą sunkiosios grandinės seką SEQ ID Nr. 20 ir kintamą lengvosios grandinės seką SEQ ID Nr. 24 arba
iii) kintamą sunkiosios grandinės seką SEQ ID Nr. 21 ir kintamą lengvosios grandinės seką SEQ ID Nr. 25,
ir kur citotoksinis agentas yra maitansinoidas.

2. Imunokonjugatas pagal 1 punktą, kur maitansinoidas yra DM4.

3. Imunokonjugatas pagal 2 punktą, kur antikūnas ir citotoksinis agentas yra sujungti per SPDB linkerį.

4. Farmacinė kompozicija, apimanti imunokonjugatą pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų ir jo farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį arba užpildą.

5. Imunokonjugatas pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 4 punktą, skirti naudoti kaip vaistas.

6. Imunokonjugatas pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 4 punktą, skirti naudoti vėžio gydymui.

7. Imunokonjugatas pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 4 punktą, skirti naudoti kasos vėžio, kiaušidžių vėžio, plaučių vėžio arba mezoteliomos gydymui.

---

(51) Int.Cl. ***A61M 25/00*** (2006.01)
A61M 25/01 (2006.01)
(11) **2968834**
(13) T
(96) 13716889.4
(96) 2013-03-14
(97) 2016-01-20
(97) 2020-05-06
(86) PCT/US2013/031735
(86) 2013-03-14
(87) WO 2014/142930
(87) 2014-09-18
(72) MURRAY, Michael, G., IE
FOLEY, Adam, J., IE
CANAVAN, Eugene, IE
JACKSON, James, IE
(73) Hollister Incorporated, Libertyville, IL 60048-3781, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Kompaktiškas kateterio mazgas su reguliuojamu kateterio vamzdeliu
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 29.
(57) 1. Kateterio mazgas (10) apimantis: kateterio surenkamąjį mazgą (16) apimanti rankeną (18), apibrėžiančią skysčio nutekėjimą (17), prailginantį rankenos (18) ilgį, skysčio jungtį (24), apimančią joje apibrėžtą srauto kelią, kateterio vamzdelį (20) apibrėžiantį srauto kelią, kur minėtas kateterio vamzdelis (20) pratęsiamas minėta skysčio jungtimi (24), o kateterio vamzdelis (20) ir rankena (18) yra santykinai pasukamai judantys daugybe santykinių krypčių aplink minėtą skysčio jungtį (24), kad būtų galima sukurti srauto ryšį tarp minėto kateterio vamzdelio (20) ir minėto skysčio nutekėjimo (17).

2. Kateterio mazgas (10) pagal 1 punktą, papildomai apimantis surinkimo rezervuaras (14), turintis pailgą korpusą (12), apibrėžiantį vidinę kamerą minėto kateterio surenkamojo mazgo (16) skysčio surinkimui, kur minėtas surinkimo rezervuaras (14) turi uždarą proksimalinį galą ir atvirą distalinį galą.

3. Kateterio mazgas (10) pagal 2 punktą, kur minėtas surinkimo rezervuaras (14) minėtame distaliniame gale apima sukabinimo paviršių (32).

4. Kateterio mazgas pagal bet kurį vieną iš 1–3 punktų, papildomai apimantis drėkinimo elementą minėtoje vidinėje kameroje.

5. Kateterio mazgas pagal 4 punktą, kur minėtas drėkinimo elementas pritvirtintas prie minėto korpuso vidinės sienos.

6. Kateterio mazgas pagal bet kurį vieną iš 1–5 punktų, kur minėtas priėmimo rezervuaras yra standus ir nelankstus.

7. Kateterio mazgas pagal bet kurį vieną iš 1– punktų, kur minėta rankena apima šonines sienas ir yra sukonfigūruota priimti minėtą kateterio vamzdelį į neišskleistą padėtį tarp minėtų šoninių sienelių.

8. Kateterio mazgas pagal bet kurį vieną iš 1–7 punktų, kur minėta skysčio jungtis apima sukamąjį elementą, apibrėžiantį srauto kelią per jį.

9. Kateterio mazgas pagal 8 punktą, kur minėtas srauto kelias per minėtą skysčio jungtį yra netiesinis.

10. Kateterio mazgas pagal vieną iš ankstesnių 1–9 punktų, papildomai apimantis srauto valdiklį, susijusį su minėta skysčio jungtimi.

11. Kateterio mazgas pagal vieną iš 1–10 punktų, kur minėtas kateterio surenkamasis mazgas apima lizdą minėtos skysčio jungties priėmimui.

12. Kateterio mazgas pagal bet kurį vieną iš 1–11 punktų, kur minėta skysčio jungtis ir minėtas kateterio vamzdelis yra neišardoma konstrukcija.

13. Kateterio mazgas pagal bet kurį iš ankstesnių 1–11 punktų, kur minėtas kateterio surenkamasis mazgas papildomai apima pavarą, skirtą minėto kateterio vamzdelio ir minėtos rankenos pagrindiniam santykiniam judesiui atlikti.

14. Kateterio mazgas pagal 3 punktą, kur minėtas kateterio surenkamasis mazgas apima surinkimo dangtelį, vientisai suformuotą su minėta rankena.

15. Kateterio mazgas pagal bet kurį vieną iš 1–14 punktų, minėtas kateterio mazgas turi centrinę išilginę ašį, kur minėtas kateterio vamzdelis yra reguliuojamas ne didesniu kaip maždaug 90° kampu nuo minėtos centrinės išilginės ašies.

---

(51) Int.Cl. ***A61P 25/04*** (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
(11) **3287123**
(13) T
(96) 17189271.4
(96) 2012-03-02
(97) 2018-02-28
(97) 2020-04-22
(30) 201161449287 P, 2011-03-04, US
11003601, 2011-05-03, EP
(72) REINHOLD, Ulrich, DE
SCHILLER, Marc, DE
WULSTEN, Eva Cornelia, DE
INGHELBRECHT, Sabine Karine Katrien, BE
EMBRECHTS, Roger Carolus Augusta, BE
FEIL, Ulrich, DE
(73) Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Vandeninė farmacinė tapentadolio kompozicija, skirta gerti
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.
(57) 1. Vandeninė farmacinė kompozicija, kurios sudėtyje yra tapentadolio arba jo fiziologiškai priimtinos druskos, ir kuri buvo pritaikyta gerti, kur kompozicijos sudėtyje dar yra konservanto, kur konservanto kiekis sudaro daugiausiai 90 % to kiekio, kuris būtų reikalingas pagal Europos farmakopėją tam, kad būtų pakankamai apsaugota farmacinė kompozicija, nesant tapentadolio.

2. Kompozicija pagal 1 punktą, kurios:
(i) sudėtyje papildomai yra buferio; ir (arba)
(ii) pH reikšmė yra ribose nuo 3,0 iki 6,5.

3. Kompozicija pagal 1 ar 2 punktą, kur tapentadolio koncentracija yra lygi ar mažesnė nei 50 mg/ml, skaičiuojant pagal bendrą kompozicijos tūrį.

4. Kompozicija pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur konservantas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš benzalkonio chlorido, benzetonio chlorido, benzoinės rūgšties, natrio benzoato, benzilo alkoholio, bronopolio, cetrimido, cetilpiridino chlorido, chlorheksidino, chlorbutanolio, chlorkrezolio, chlorksilenolio, krezolio, etilo alkoholio, glicerino, heksetidino, imidkarbamido, fenolio, fenoksietanolio, feniletilo alkoholio, fenilo gyvsidabrio nitrato, propileno glikolio, natrio propionato, timerosalio, metilo parabeno, etilo parabeno, propilo parabeno, butilo parabeno, izobutilo parabeno, benzilo parabeno, sorbo rūgšties ir kalio sorbato.

5. Kompozicija pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur konservanto kiekis sudaro daugiausiai 5,0 masės %, skaičiuojant pagal bendrą kompozicijos svorį.

6. Kompozicija pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur tapentadolio koncentracijos ir konservanto koncentracijos suma yra lygi 50 mg/ml arba mažesnė, skaičiuojant pagal bendrą kompozicijos tūrį.

7. Kompozicija pagal bet kurį ankstesnį punktą, kurios galiojimo laikas paspartinto senėjimo laikymo sąlygomis yra lygus mažiausiai 3 mėnesiams.

8. Kompozicija pagal bet kurį ankstesnį punktą, kuri yra parinkta iš grupės, susidedančios iš sirupų, lašų, tirpalų, dispersijų, suspensijų ir emulsijų.

9. Farmacinė vaisto forma, apimanti farmacinę kompoziciją pagal bet kurį iš 1-8 punkto.

10. Vaisto forma pagal 9 punktą, kuri yra parinkta iš grupės, susidedančios iš geriamųjų tirpalų, geriamųjų gelių, suspensijų, emulsijų ir skysčių ar geliu užpildytų kapsulių.

11. Vaisto forma pagal 9 arba 10 punktą, kuri yra pritaikyta vartoti pediatriniams pacientams.

12. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-8 punkto arba farmacinė vaisto forma pagal bet kurį iš 9-11 punkto, skirta vartoti skausmo gydymui.

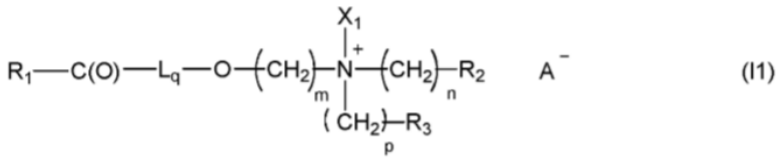
13. Farmacinė kompozicija arba farmacinė vaisto forma pagal 12 punktą, kur skausmas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš ūmaus ir lėtinio skausmo.

---

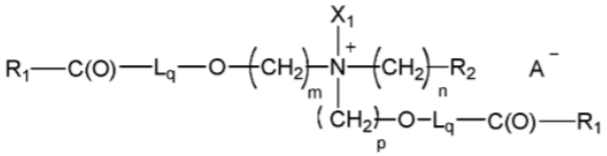
(51) Int.Cl. ***B01J 2/30*** (2006.01)
C05G 3/00 (2020.01)
(11) **3120922**
(13) T
(96) 15382380.2
(96) 2015-07-22
(97) 2017-01-25
(97) 2020-04-22
(72) Riaza Mart nez, Joan Antoni, ES
Mund Blanch, Miquel, ES
(73) Kao Corporation, S.A., 08210 Barbera del Valles, ES
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Antiaglomeratinės kompozicijos, skirtos kietoms trašoms, apimančios ketvirtinio amonio esterio junginius
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.

(57) 1. Kompozicija, skirta kietų trašų aglomeracijos prevencijai, apimanti

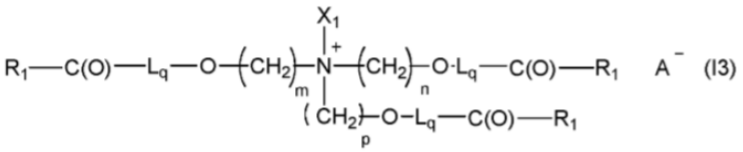
- mažiausiai komponentą (a), kuris apima mišinį mažiausiai vieno arba daugiau ketvirtinio mono-, di- arba triesterio amonio junginius, kurių formulės yra (I1), (I2), (I3)



(I1)



(I2)



(I3)

kur formulėse I1, I2 ir I3

R_2 ir R_3 kiekvienas nepriklausomai reiškia -H arba -OH;

X_1 reiškia hidroksialkilo grupę, kurios sudėtyje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų, alkilo grupę, kurios sudėtyje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba alkilo grupę, kurios sudėtyje yra viena aromatinė grupė;

R_1 yra linijinis arba šakotos grandinės alkilas, kurio sudėtyje yra nuo 5 iki 23 anglies atomų, arba linijinio alkenilo grupė, kurios sudėtyje yra nuo 5 iki 23 anglies atomų, ir nuo 1 iki 3 dvigubų jungčių;

L reiškia $-(OCH_2CH_2)_a-(OCHR_4CH_2)_b-$ grupę, kur R_4 reiškia alkilo grupę, kurios sudėtyje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų, a reiškia skaičių ribose nuo 0 iki 20, b reiškia skaičių ribose nuo 0 iki 6, ir a + b suma reiškia vidutinį alkoksilinimo laipsnį, kuris atitinka skaičių nuo 0 iki 26;

m, n ir p kiekvienas nepriklausomai reiškia skaičių ribose nuo 1 iki 4, q reiškia skaičių ribose nuo 0 iki 26, ir A^- reiškia anijoną;

kur minėtame komponente (a) ketvirtinio di- ir triesterio amonio junginio ((I2) ir (I3)) procentinė suma pagal svorį yra nuo 75 iki 100 masės %, skaičiuojant pagal komponento (a) svorį

- mažiausiai komponentą (b), kuris apima mažiausiai tirpiklį, kur tirpiklis yra pasirinktas iš mineralinių aliejų, parafinų ir vaškų, gautų iš naftos ir augalinių bei gyvulinių riebalų ir aliejų, ir kur tirpiklio kiekis yra 50 masės % arba daugiau, skaičiuojant pagal visos kompozicijos masę.

2. Kompozicija pagal 1 punktą, c h a r a k t e r i z u o j a m a tuo, kad formulėje (I1) ir (I2), R_2 ir R_3 nepriklausomai reiškia -OH arba $-O-L_q-C(O)-R_1$.

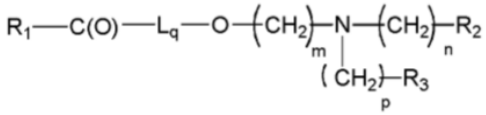
3. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-2 punktų, c h a r a k t e r i z u o j a m a tuo, kad formulėje (I1), (I2), (I3) m, n ir p reiškia skaičių 2.

4. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1 ir 3 punkto, c h a r a k t e r i z u o j a m a tuo, kad formulėje (I1) ir (I2) R_2 reiškia -H.

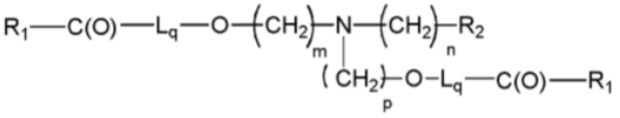
5. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1, 2 ir 4 punkto, c h a r a k t e r i z u o j a m a tuo, kad formulėje (I1), (I2), (I3) m ir p reiškia skaičių 2, ir n reiškia skaičių 1.

6. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, c h a r a k t e r i z u o j a m a tuo, kad formulėje (I1), (I2), (I3) R_1 nepriklausomai reiškia linijinį arba šakotos grandinės alkilą arba linijinio alkenilo grupę, kurios sudėtyje yra nuo 11 iki 21 anglies atomo.

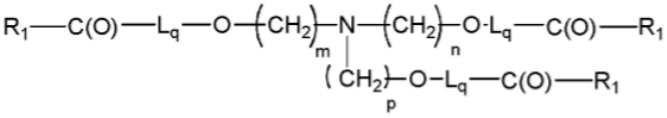
7. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų, c h a r a k t e r i z u o j a m a tuo, kad kompozicija, apimanti komponentą (a) ir komponentą (b), papildomai apima komponentą (c), kuris apima mišinį mažiausiai vieno arba daugiau monoesteramino, diesteramino arba triesteramino junginių, kurių formulės yra (III), (II2), (II3)



(II1)



(II2)



(II3)

kur formulėje III, II2, II3

R_2 ir R_3 kiekvienas nepriklausomai reiškia -H arba -OH,

R_1 yra linijinis arba šakotos grandinės alkilas, kurio sudėtyje yra nuo 5 iki 23 anglies atomų, arba linijinio alkenilo grupė, kurios sudėtyje yra nuo 5 iki 23 anglies atomų, ir nuo 1 iki 3 dvigubų jungčių.

L reiškia $-(OCH_2CH_2)_a-(OCHR_4CH_2)_b-$ grupę, kur R_4 reiškia alkilo grupę, kurios sudėtyje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų, a reiškia skaičių ribose nuo 0 iki 20, b reiškia skaičių ribose nuo 0 iki 6, ir a + b suma reiškia vidutinį alkoksilinimo laipsnį, kuris atitinka skaičių nuo 0 iki 26.

m, n, p kiekvienas nepriklausomai reiškia skaičių ribose nuo 1 iki 4, q reiškia skaičių ribose nuo 0 iki 26;

a + b suma pageidautina reiškia vidutinį alkoksilinimo laipsnį, kuris atitinka skaičių nuo 0 iki 10, labiau pageidautina nuo 0 iki 6, geriausia, kai yra lygi 0.

8. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų, c h a r a k t e r i z u o j a m a tuo, kad komponentai susideda iš šių kiekių, išreikštų procentais pagal svorį, atsižvelgiant į visos kompozicijos svorį:

komponentas (a): nuo 5 % iki 35 %

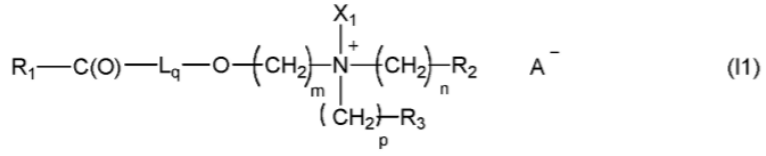
komponentas (b): nuo 50 % iki 95 %.

9. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-8 punktų, kur kompozicija, apimanti komponentą (a) ir komponentą (b), papildomai apima iki 25 % bent esteramino junginio, kurio formulė (II), kaip apibrėžta 8 punkte.

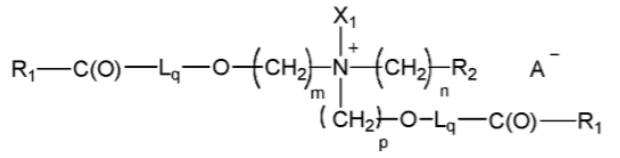
10. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-9 punktų, kur vandens kiekis kompozicijoje yra lygus 1 masės % arba mažiau.

11. Panaudojimas kompozicijos, skirtos kietų trašų aglomeracijos prevencijai, apimantis

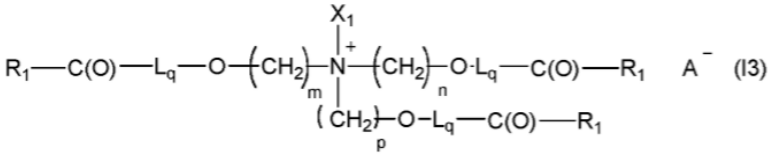
mažiausiai komponentą (a), kuris apima mišinį mažiausiai vieno arba daugiau ketvirtinio mono-, di- arba triesterio amonio junginius, kurių formulės yra (I1), (I2), (I3)



(I1)



(I2)



kur formulėse I1, I2 ir I3

R_2 ir R_3 kiekvienas nepriklausomai reiškia -H arba -OH;

X_1 reiškia hidroksialkilo grupę, kurios sudėtyje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų, alkilo grupę, kurios sudėtyje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba alkilo grupę, kurios sudėtyje yra viena aromatinė grupė;

R_1 yra linijinis arba šakotos grandinės alkilas, kurio sudėtyje yra nuo 5 iki 23 anglies atomų, arba linijinio alkenilo grupė, kurios sudėtyje yra nuo 5 iki 23 anglies atomų, ir nuo 1 iki 3 dvigubų jungčių;

L reiškia $-(OCH_2CH_2)_a-(OCHR_4CH_2)_b-$ grupę, kur R_4 reiškia alkilo grupę, kurios sudėtyje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų, a reiškia skaičių ribose nuo 0 iki 20, b reiškia skaičių ribose nuo 0 iki 6, ir a + b suma reiškia vidutinį alkoksilinimo laipsnį, kuris atitinka skaičių nuo 0 iki 26;

m, n ir p kiekvienas nepriklausomai reiškia skaičių ribose nuo 1 iki 4, q reiškia skaičių ribose nuo 0 iki 26, ir A^- reiškia anijoną;

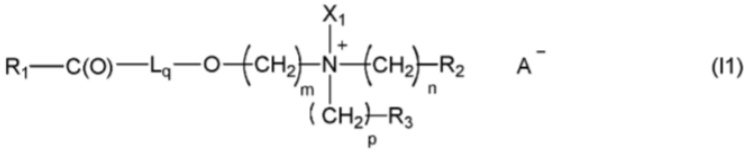
kur minėtame komponente (a) ketvirtinio di- ir triesterio amonio junginio ((I2) ir (I3)) procentinė suma pagal svorį yra nuo 75 iki 100 masės %, skaičiuojant pagal komponento (a) svorį

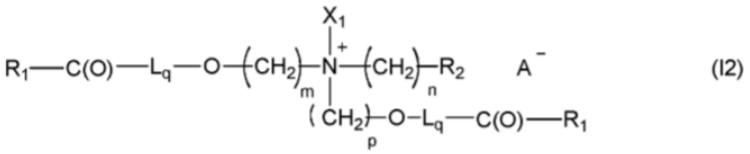
- mažiausiai komponentą (b), kuris apima mažiausiai tirpiklį, kur tirpiklio kiekis yra 50 masės % arba daugiau, skaičiuojant pagal visos kompozicijos masę.

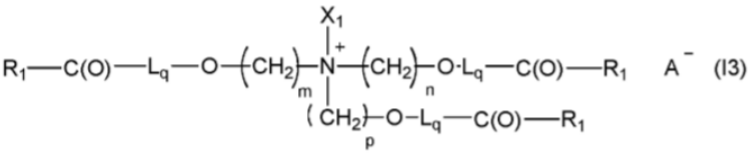
12. Gavimo būdas kietų trąšų, atsparių aglomeracijai, c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad kietos trąšų dalelės

- yra padengtos; arba
- yra sumaišomos su kompozicija, apimančia:

komponentą (a), kuris apima mišinį mažiausiai vieno arba daugiau ketvirtinio mono-, di- arba triesterio amonio junginių, kurių formulės yra (I1), (I2), (I3)







kur formulėse I1, I2 ir I3

R_2 ir R_3 kiekvienas nepriklausomai reiškia -H arba -OH;

X_1 reiškia hidroksialkilo grupę, kurios sudėtyje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų, alkilo grupę, kurios sudėtyje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba alkilo grupę, kurios sudėtyje yra viena aromatinė grupė;

R_1 yra linijinis arba šakotos grandinės alkilas, kurio sudėtyje yra nuo 5 iki 23 anglies atomų, arba linijinio alkenilo grupė, kurios sudėtyje yra nuo 5 iki 23 anglies atomų, ir nuo 1 iki 3 dvigubų jungčių;

L reiškia $-(OCH_2CH_2)_a-(OCHR_4CH_2)_b-$ grupę, kur R_4 reiškia alkilo grupę, kurios sudėtyje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų, a reiškia skaičių ribose nuo 0 iki 20, b reiškia skaičių ribose nuo 0 iki 6, ir a + b suma reiškia vidutinį alkoksilinimo laipsnį, kuris atitinka skaičių nuo 0 iki 26;

m, n ir p kiekvienas nepriklausomai reiškia skaičių ribose nuo 1 iki 4, q reiškia skaičių ribose nuo 0 iki 26, ir A^- reiškia anijoną,

kur ketvirtinio di- ir triesterio amonio junginio ((I2) ir (I3)) procentinė suma pagal svorį yra nuo 70 iki 100 masės %, skaičiuojant pagal bendrą svorį ketvirtinių rūšių, apimančių komponentą (a);

- komponentą (b), kuris apima mažiausiai tirpiklį, kur tirpiklio kiekis yra 50 masės % arba daugiau, skaičiuojant pagal visos kompozicijos masę.

---

(51) Int.Cl. ***B03C 3/38*** (2006.01)
B03C 3/41 (2006.01)
B03C 3/47 (2006.01)
B03C 3/014 (2006.01)
B03C 3/16 (2006.01)
B01D 47/06 (2006.01)
B01D 50/00 (2006.01)

(11) **2663403**

(13) T

(96) 11855648.9

(96) 2011-07-14

(97) 2013-11-20

(97) 2020-02-26

(86) PCT/FI2011/000037

(86) 2011-07-14

(87) WO 2012/095549

(87) 2012-07-19

(30) 20110007, 2011-01-12, FI

(72) ILMASTI, Veikko Ilmari, FI

(73) Aavi Technologies Ltd, 00880 Helsinki, FI

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

(54) Oro valymo nuo nepageidaujamų komponentų ir šių komponentų šalinimo būdas bei minėto būdo naudojimas

Apibrėžties punktai: 4, brėžiniai: 1.

(57) 1. Oro valymo nuo nepageidaujamų dujų, mikroorganizmų, lašelių, nanodalelių ir didesnių dalelių valymo kameroje su vandens dulkių zona (6) ir, vėliau, jonų pūtimo kameroje (7) būdas, apimantis:

oro (1), leidžiamo valyti jonizavimo kameroje (3), kuri yra valymo kameros įėjimo pusėje, jonizavimą, po kurio oras nukreipiamas per vandens dulkių zoną (6) ir vėliau jonų pūtimo kamerą (7), kurioje jonų čiurkšlės leidžiamos per jonų pūtimo antgalius (8), kur valomame ir pučiamame per jonų čiurkšles, einančias iš jonų pūtimo antgalių (8), ore (1) esančios lašelių ir dalelių pavidalo medžiagos nupučiamos ant įžemintų surinkimo paviršių (9) ir nuo surinkimo paviršių (9) nuteka ant valymo kameros dugno ir nuo jo į drenažo sistemą (5) tuo pat metu, kai oras išleidžiamas iš valymo kameros, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

prieš jonizavimo etapą leidžiamas valyti oras (1) susiliečia su dujų jutikliais (2) bei elektros ir valdymo centras (10) nustato jonizavimo įtampą pagal iš minėtų dujų jutiklių (2) gautus signalus ir kur jonizavimo neigiama arba teigiama įtampa yra nuo 10 kV iki 36 kV;

kur vanduo, naudojamas vandens dulkių zonoje (6), oksiduojamas vandenilio peroksidu dujų šalinimo ir mikrobų naikinimo intensyvumui padidinti.

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vandens lašelių vandens dulkių zonoje (6) skersmuo yra mažesnis nei 20 µm.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, kur minėtos nepageidaujamos dujos apima dujų pavidalo jodą, anglies dioksidą ir amoniaką.

4. Būdo pagal 1 punktą naudojimas spinduliuojančiosioms dalelėms ir dujų pavidalo jodui atskirti nuo oro, išmetamo iš atominių elektrinių.

---

(51) Int.Cl. ***B26F 1/44*** (2006.01)
(11) **2546037**
(13) T
(96) 12005183.4
(96) 2012-07-13
(97) 2013-01-16
(97) 2020-01-01
(30) 201161572672 P, 2011-07-15, US
201213533074, 2012-06-26, US
(72) Corcoran, Kevin L., US
(73) Ellison Educational Equipment, Inc., Lake Forest CA 92630, US
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Chemiškai ėsdintas štampas su patobulintomis registravimo priemonėmis
Apibrėžties punktai: 3, brėžiniai: 9.
(57) 1. Figūros, atspausdintos ant lakštinės medžiagos (25), išpjovimo naudojant pirmąjį štampą (1) būdas, kur pirmasis štampas (1) apima vidinę ertmę (7), kuri atitinka figūrą, išpjautiną iš lakštinės medžiagos (25), plokščiąjį išorinį kraštą (5) su pirmuoju ir priešingu paviršiais, supančiais minėtą vidinę ertmę (7), bei pjaunamąja briauna (9), kuri atsikiša nuo minėto plokščiojo išorinio krašto (5) taip, kad pjaunamoji briauna (9) supa minėto štampo (1) vidinę ertmę (7) ir tiksliai atitinka figūrą, atspausdintą ant lakštinės medžiagos (25) bei nei viena minėto pirmojo štampo (1) minėto plokščiojo išorinio krašto (5) dalis nesitęsia į minėto pirmojo štampo (1) vidinę ertmę (7) už minėtos pjaunamosios briaunos (9) sandūros su minėto išorinio krašto (5) pirmuoju paviršiumi, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima šiuos etapus: išpjautinos figūros, atspausdintos ant lakštinės medžiagos (25), aptikimą;
pjaunamosios briaunos (9), kuri atsikiša nuo minėto pirmojo štampo (1) pirmojo išorinio krašto (5) pirmojo paviršiaus, priartinimą prie pat lakštinės medžiagos (25) ir patikrinimą žiūrint per minėto pirmojo štampo (1) vidinę ertmę (7), ar ant lakštinės medžiagos (25) atspausdinta figūra visa telpa į minėto pirmojo štampo (1) vidinę ertmę (7) ir pjaunamosios briaunos (9), atsikišančios nuo minėto plokščiojo išorinio krašto (5) pirmojo paviršiaus, padėtis automatiškai užregistruojama taip, kad ji suptų iš lakštinės medžiagos (25) išpjautiną figūrą; minėto pirmojo štampo (1) ir lakštinės medžiagos (25), apimančios iš jos išpjautiną figūrą, įstatymą į ritininio štampavimo presą bei minėto pirmojo štampo (1) ir minėtos lakštinės medžiagos (25) slinkimą per minėtą ritininio štampavimo presą, kad minėto pirmojo štampo (1) plokščiojo išorinio krašto (5) priešingas paviršius būtų veikiamas jėga po to, kai minėta pjaunamoji briauna (9) pirmiausiai prispaudžiama prie lakštinės medžiagos (25) ir minėtas pirmasis štampas (1) bei minėta lakštinė medžiaga (25) įstatoma į minėtą ritininio štampavimo presą minėtai pjaunamajai briaunai (9) stumti per minėtą lakštinę medžiagą (25), kad iš jos būtų išpjauta figūra.

2. Būdas pagal 1 punktą, papildomai apimantis minėto pirmojo štampo (1) formavimo, chemiškai ėsdinant plokščią metalinę detalę, etapą.

3. Būdas pagal 2 punktą, papildomai apimantis bent vieno antrojo štampo (14, 16, 18, 20) formavimo, chemiškai ėsdinant plokščią metalinę detalę, etapą, kur antrasis štampas įstatomas į pirmąjį štampą (1) ir atskiriamas nuo jo tarpu taip, kad jis būtų ties minėto pirmojo štampo (1) vidine ertme (7) ir kur minėto pirmojo štampo (1) vidinė ertmė (7) yra didesnė už minėto antrojo štampo vidinę ertmę.

---

(51) Int.Cl. ***B26F 3/00*** (2006.01)
(11) **3473393**
(13) T
(96) 18201518.0
(96) 2018-10-19
(97) 2019-04-24
(97) 2020-03-25
(30) 102017124738, 2017-10-23, DE
(72) GRONEBERG, Jan, DE
(73) Nienstedt GmbH, 45721 Haltern am See, DE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Pjovimo skysčio srove įrenginio pjovimo terpės surinkimo ir išleidimo įtaisas ir pjovimo skysčio srove įrenginys
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 2.

(57) 1. Pjovimo skysčio srove įrenginio pjovimo terpės surinkimo ir išleidimo įtaisas su pjovimo srovės kolektoriumi (5) ir pjovimo srovės kolektoriuje (5) surinkto pjovimo terpės srauto išleidimu, kur pjovimo srovės kolektorius (5) turi srovės išleidimo kanalą (6) su įėjimo sritimi pjovimo srovei (4) įvesti, kurio išleidimo srities srautas ir nutekėjimo vamzdžio (10) srautas susijungia, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

pjovimo srovės kolektorius (5) yra suprojektuotas taip, kad srovės išleidimo kanalas (6) išeitų į žemiau išleidimo srities įrengtą siurbimo kamerą, kurios skerspjūvis išleidimo srityje yra padidintas, lyginant su srovės išleidimo kanalo (6) skerspjūviu ir, be to, dėl jungties su srovės išleidimo kanalu (6) yra skvarbiai sujungtas nutekėjimo vamzdžiu (10) ir išsiurbimo kanalu (8), priešingu atveju uždarytu, kur išsiurbimo kanalas (8), skirtas siurbimo funkcijai suformuoti, eina į įsiurbimo antgalį suformuojančią įsiurbimo angą, kuri yra siurbimo srityje (7), supančioje srovės išleidimo kanalo (6) įėjimo sritį.

2. Pjovimo skysčio srove įrenginio pjovimo terpės surinkimo ir išleidimo įtaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad siurbimo kamerą suformuoja nutekėjimo vamzdžio (10) išleidimo sritis.

3. Pjovimo skysčio srove įrenginio pjovimo terpės surinkimo ir išleidimo įtaisas pagal vieną iš abiejų ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad srovės išleidimo kanalas (6) bent jau atkarpose turi mažiausiai vieną purkštuko formos skerspjūvio profilį su skerspjūvio susiaurėjimu, po kurio skerspjūvis padidėja srauto kryptimi.

4. Pjovimo skysčio srove įrenginio pjovimo terpės surinkimo ir išleidimo įtaisas pagal ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad išsiurbimo kanalo (8), esančio skerspjūvio padidėjimo srityje ir einančio po skerspjūvio susiaurėjimu srauto kryptimi, srautas bei srovės išleidimo kanalo (6) srautas susijungia.

5. Pjovimo skysčio srove įrenginio pjovimo terpės surinkimo ir išleidimo įtaisas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad srovės išleidimo kanalo (6) įėjimo sritis yra piltuvo formos.

6. Pjovimo skysčio srove įrenginio pjovimo terpės surinkimo ir išleidimo įtaisas pagal vieną iš anksčiau minėtų punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad išsiurbimo kanalas (8) žiedu supa surinkimo ir išleidimo įtaiso šerdį, išskyrus srovės išleidimo kanalą (6).

7. Pjovimo skysčio srove įrenginio pjovimo terpės surinkimo ir išleidimo įtaisas pagal vieną iš anksčiau minėtų punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra numatyti du ar daugiau išsiurbimo kanalų (8).

8. Pjovimo skysčio srove įrenginio pjovimo terpės surinkimo ir išleidimo įtaisas pagal vieną iš anksčiau minėtų punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad surinkimo ir išleidimo įtaisas yra suprojektuotas taip, kad pagal čiurkšlinio siurblio principą pjovimo terpės srovė, susidedanti iš pjovimo medžiagos ir galimai atitrūkusių dujų ar ruošinio dalelių, išteka iš srovės išleidimo kanalo (6) kaip laisva srovė ir, suformuodama srovę, supančią siurbimo sritį (7), patenka į siurbimo kamerą.

9. Pjovimo skysčiu įrenginys su ruošinio padėklu (1), skirtu ruošiniui (2), kuris pjaustomas naudojant pjovimo srovę (4), kur santykinai link ruošinio (2) judanti pjovimo srovė (4) išteka kaip skystos pjovimo medžiagos srovė iš pjovimo srovės purkštuko (3) ir pjaudama ruošinį (2) patenka į žemiau ruošinio (2), geriausiai po ruošinio padėklu (1), išdėstytą surinkimo ir išleidimo įtaisą, skirtą pjovimo srovės (4) skysčiui ir taip pat iš atitrūkusių ruošinio (2) dalelių bei dujinių elementų sudarytai pjovimo terpės srovei, ir kur surinkimo ir išleidimo įtaisas nutekėjimo vamzdžiu (10) yra sujungtas su pjovimo terpės srovės išleidimu arba paruošimu, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pjovimo terpės srovės surinkimo ir išleidimo įtaisas yra surinkimo ir išleidimo įtaisas pagal vieną iš anksčiau minėtų punktų.

10. Pjovimo skysčiu įrenginys pagal ankstesnę apibrėžtį, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad srovės išleidimo kanalo (6) skersmuo yra nuo 1,5 iki 10 kartų didesnis, nei vidinis pjovimo srovės purkštuko (3) skersmuo ir (arba) pirmiausia yra tokių matmenų, kad pjovimo srovės sulėtėjusi terpė, kurioje nėra oro, galėtų nutekėti, visiškai užpildydama srovės išleidimo kanalą (6) ir nuolat tekėti neužstrigdama.

11. Pjovimo skysčiu įrenginys pagal vieną iš abiejų ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pjovimo srovės purkštukas (3) ir pjovimo terpės srovės surinkimo ir išleidimo įtaisas gali sinchroniškai judėti vienas kito atžvilgiu pastūmos (V) kryptimi.

12. Pjovimo skysčiu įrenginys pagal vieną iš trijų ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nutekėjimo vamzdį (10) bent atkarpomis sudaro lanksti žarna.

13. Pjovimo skysčiu įrenginys pagal vieną iš 9–12 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pjovimo terpės srovė yra apdorojama naudojant atskyrimo priemonę (11), leidžiančią atskirti skystas, dujines ir (arba) kietas pjovimo terpės srauto daleles.

14. Pjovimo skysčiu įrenginys pagal vieną iš 9–12 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atskyrimo priemonę (11) sudaro ciklono separatorius.

15. Pjovimo skysčiu įrenginys pagal ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atskyrimo priemonė (11) yra taip suprojektuota, kad naudojant ciklono separatorių, pirmiausia ji gali atskirti dujinius pjovimo terpės komponentus nuo likusių komponentų, kur atskyrimo priemonė (11) per vakuuminį vamzdį, naudojamą kaip dujų pašalinimo vamzdis (13), gali išleisti tokiu būdu atskirtus filtruotus ir nefiltruotus dujinius ir likusius komponentus per skysčio išleidimo vamzdį (12).

---

(51) Int.Cl. ***B32B 5/26*** (2006.01)
B32B 7/04 (2019.01)
B32B 7/14 (2006.01)
H04R 1/02 (2006.01)
H04R 1/08 (2006.01)
H04R 25/00 (2006.01)

(11) **3412035**

(13) T

(96) 16728093.2

(96) 2016-05-24

(97) 2018-12-12

(97) 2020-02-26

(86) PCT/IB2016/000707

(86) 2016-05-24

(87) WO 2017/134479

(87) 2017-08-10

(30) UB20160059, 2016-02-04, IT

(72) LUCIGNANO, Carmine, IT
MUZYCZUK, Anna, IT
GRIMOLDI, Elisa, IT
MIETTA, Marco, IT
CANONICO, Paolo, IT

(73) Saati S.p.A., 22070 Appiano Gentile CO, IT

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

(54) Kompozicinė daugiasluoksnė filtravimo konstrukcija, paprastai skirta naudoti kaip akustinės ir elektroninės aparatūros sudėtinė dalis

Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 4.

(57) 1. Kompozicinė daugiasluoksnė filtravimo konstrukcija, skirta naudoti srityse, kuriose keliami aukšti mikroninių dalelių filtravimo ir filtravimo terpės pralaidumo reikalavimai bei naudoti akustinėje ir elektroninėje aparatūroje, tiksliau – mikrofonuose ir garsiakalbiuose, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėta daugiasluoksnė konstrukcija apima bent pirmąjį sluoksnį iš polimerinės membranos su nanoporomis (M) ir bent antrąjį sluoksnį ir sintetinio vienasiūlinio precizinio audinio (T), kur minėtas pirmasis polimerinės membranos su nanoporomis sluoksnis (M) sujungtas su minėtu antruoju precizinio audinio sluoksniu (T), sluoksniavimo būdu suformuojant vientisą filtravimo terpę, pritaikytą dalelėms ir suslėgtiems skysčiams nepraleisti.

2. Kompozicinė konstrukcija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas bent pirmasis sluoksnis iš membranos su nanoporomis (M) ir minėtas bent antrasis sluoksnis iš sintetinio monosiūlinio precizinio audinio (T) yra sujungtas sluoksniavimo būdu, parinktu iš grupės, apimančios reaktyviojo poliuretano (PU) būdą, ultragarsinį (US) būdą ir kitus standartinius sluoksniavimo būdus.

3. Kompozicinė konstrukcija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėta kompozicinė konstrukcija yra sluoksniuota su dviem lipniaisiais dvipusiais polimerinės juostelės elementais, suformuotais taip, kad būtų išsaugotos

kompozicinės konstrukcijos perspiracinės savybės jos aktyviojoje dalyje ir, tuo pat metu, minėtą konstrukciją būtų galima suklijuoti / surinkti, naudojant riebokšlius ant akustinės aparatūros komponento ir elektroninio prietaiso, pvz., mobiliojo telefono, planšetinio arba asmeninio kompiuterio išorinio korpuso.

4. Kompozicinė konstrukcija pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtoje kompozicinėje konstrukcijoje minėta membrana (M) prijungta taip, jog būtų nukreipta į tą pusę, iš kurios sklinda minėti suslėgti skysčiai.

5. Kompozicinė konstrukcija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas sluoksnis iš minėtos membranos su nanoporomis (M) prijungtas prie minėto sintetinio monosiūlinio audinio (T) iš abiejų minėto audinio pusių.

6. Kompozicinė konstrukcija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas sluoksnis iš minėtos membranos su nanoporomis (M) yra sluoksniuotas tarp dviejų minėto sintetinio monosiūlinio audinio (T) sluoksnių.

7. Kompozicinė konstrukcija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas sintetinis monosiūlinis precizinis audinys (T) yra precizinis tinklelis su kvadratinėmis akutėmis arba skylutėmis, pagamintas iš poliesterio, poliamido, polipropileno, polifenilensulfido, PEEK, PVDF arba PTFE, kur skylučių dydis yra nuo 2000 µm iki 5 µm.

8. Kompozicinė konstrukcija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas pirmasis sluoksnis iš membranos su nanoporomis (M) pagamintas iš polimerinės medžiagos, parinktos iš grupės, apimančios: PTFE ir jo darinius, PVDF, PA6, PA6/12, poliaramidą, PUR, PES, PVA, PVAC, PAN, PEO, PS, laidžiuosius polimerus bei (arba) biopolimerus, parinktus iš grupės, apimančios kitosaną, keratiną, kolageną ir peptidus, kur akučių dydis yra nuo 100 nm iki 3 µm.

9. Kompozicinė konstrukcija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas pirmasis sluoksnis iš membranos su nanoporomis (M) gaminamas panardinimo būdu, parinktu iš grupės, apimančios fazių inversiją, elektroverpimą, elektromechaninį ištempimą.

10. Kompozicinė konstrukcija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas sujungimo būdas parinktas iš grupės, apimančios sujungimą reaktyviaisiais lydaliniais klijais, termoplastinį sluoksniavimą, karštąjį sluoksniavimą ir ultragarsinį sluoksniavimą.

11. Kompozicinė konstrukcija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtos kompozicinės konstrukcijos, įstatytos tarp korinio ryšio telefono standartinio mikrofono ir standartinio garsiakalbio, garso slopinimo arba įneštinių nuostolių vertė yra mažesnė nei 1,5 dB.

---

(51) Int.Cl. ***B60P 3/39*** (2006.01)
B60P 3/34 (2006.01)

(11) **3401159**

(13) T

(96) 18000383.2

(96) 2018-04-19

(97) 2018-11-14

(97) 2020-04-01

(30) 102017003674, 2017-04-14, DE

(72) Gödecke, Heiner, DE

(73) Mobil Invest GmbH, 99867 Gotha, DE

(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Kilnojamasis namelis arba kemperis

Apibrėžties punktai: 9, brėžiniai: 2.

(57) 1. Kemperis arba kilnojamasis namelis su laikinu gyvenamosios zonos išplėtimu, apimantis išplečiamą nišą (1) su šonine išorine puse (2) ir periferinėmis šoninėmis pusėmis (3, 4), sukimo įranga (3) yra išdėstyta nišoje (1) ir niša yra konfigūruota taip, kad ją galima perkelti į atremtą padėtį, kurioje ji yra sukama į kemperį arba kilnojamąjį namelį, ir į naudojimo padėtį, kurioje ji yra sukama iš transporto priemonės, ir sukimo įranga (3) apima mažiausiai vieną

tvirtą sukimo svirtį (6), kuri yra pritvirtinta transporto priemonėje taip, kad ji suktųsi aplink sukimosi ašį (7), ir kuri yra išdėstyta transporto priemonės viduje lygiagrečiai atverčiamo transporto priemonės paviršiaus, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad paleidimo variklis (12) yra išdėstytas transporto priemonėje po niša (1), kur paleidimo variklis (12) veikia svirtį, kurią galima sukti į išorę ir kuri yra pritvirtinta judamoje padėtyje nišos (1) lanko (8) slenkamojo kreiptuvo (13) viename gale, ir tuo, kad niša (1) yra konfigūruota taip, kad paleidimo variklis (12) gali ją ištraukti į išorę ir įtraukti į vidų, naudojant minėtą mechanizmą.

2. Kemperis arba kilnojamasis namelis pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sukimosi ašis (7) yra išdėstyta virš nišos (1) ir yra atskirta nuo jos tarpu ir niša (1) yra pritvirtinta taip, kad ją galima sukti į išorę ir sukti šonu į vidų link viršaus nuo transporto priemonės atverčiamo paviršiaus laisvai išskleidžiamu kampu aplink sukimosi ašį (7).

3. Kemperis arba kilnojamasis namelis pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nišos (1) apatinė šoninė pusė (3) ir (arba) viršutinė šoninė pusė (4) atitinka vamzdinį elementą, kurio spindulys R atitinka sukimosi ašies (7) spindulį.

4. Kemperis arba kilnojamasis namelis pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad transporto priemonės nišos (1) elementas yra padarytas joje ir jos kraštuose yra elastiniai tarpikliai, kurie slankiai išlaiko periferines šonines puses (3, 4) kiekvienoje kampinėje padėtyje.

5. Kemperis arba kilnojamasis namelis pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad, toje pusėje, kuri yra nukreipta į transporto priemonės vidų, periferines šonines puses (3, 4) sudaro periferinis lankas (8), kuris įrengtas kampu į išorę ir sudaro vidinį kontaktinį paviršių su transporto priemonės kėbulu.

6. Kemperis arba kilnojamasis namelis pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kontaktiniame paviršiuje yra tarpikliai ir (arba) sandarinimo paviršiai transporto priemonės tarpikliams (11) toje pusėje, kuri yra nukreipta į transporto priemonės kėbulą.

7. Kemperis arba kilnojamasis namelis pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nišos (1) išorinę pusę (2) sudaro kraštai (9), kurie yra išlindę išorinės pusės (2) plokštumoje, ir kurios šonai, kurie yra nukreipti į transporto priemonę, sudaro kontaktinį paviršių su tarpikliais (10) ir (arba) sandarinimo paviršius transporto priemonės tarpikliams.

8. Kemperis arba kilnojamasis namelis pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad, transporto priemonėje, lygiagrečiai nišos (1) ir jos pirmojo išskleidžiamos lovos paviršiaus, yra išlankstomas antrasis išskleidžiamos lovos paviršius, skirtas papildomam čiužiniui, taip, kad jį galima lenkti naudojant toliau sukamą įrangą, kur antrasis išskleidžiamos lovos paviršius, kai niša yra atverta (1), yra sukamas tiesiai priešais ir virš pastarojo iki apatinės vidinės šoninės pusės (3) aukščio ir, kai niša (1) yra uždaryta, sukamas į viršų kartu su papildomu čiužiniu į vertikalią padėtį.

9. Kemperis arba kilnojamasis namelis pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sukimosi įranga dar yra konfigūruota taip, kad antrasis išskleidžiamos lovos paviršius ir papildomas čiužinys yra nišoje, taupant vietą, kai jie yra pakeltoje padėtyje.

---

(51) Int.Cl. ***B63B 35/28*** (2006.01)
B63B 25/12 (2006.01)
B63B 27/00 (2006.01)
B63B 27/24 (2006.01)
F25J 1/02 (2006.01)
B63B 25/00 (2006.01)
B63B 27/34 (2006.01)
B63B 25/14 (2006.01)

(11) **3428053**

(13) T

(96) 18382502.5

(96) 2018-07-06

(97) 2019-01-16
(97) 2020-02-12
(30) 201730935, 2017-07-14, ES
(72) DUVISON SANTIAGO, Miguel, ES
MORENO BLANES, José, Miguel, ES
FERRER RIPOLL, Carlos, ES
LOPEZ GARRIDO, Gema, ES
ESPARBE MAINAR, Jordi, Josep, ES
(73) Naturgy Energy Group S.A., 08003 Barcelona, ES
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Jūrinė sistema suskystintoms gamtinėms dujoms (SGS) perduoti ir skirstyti
Apibrėžties punktai: 9, brėžiniai: 4.
(57) 1. Jūrinė sistema suskystintoms gamtinėms dujoms (SGD) perduoti ir skirstyti, apimanti:
- didelį SGD tiekiantį objektą
- bent vieną mažą SGD transportavimo laivą (16), kuris priima tiekiamas suskystintas gamtines dujas SGD iš didelio SGD tiekiančio objekto ir geba išmesti inkarą arti kranto esančioje zonoje;
- bent vieną autocisternų transportavimo baržą (17), apimančią:
- jungiamąjį modulį baržai prijungti prie mažo SGD transportavimo laivo;
- bent vieną SGD skirstymo modulį;
- bent vieną SGD krovimo modulį SGD krauti į autocisternas (18), maitinamą iš SGD skirstymo modulio;
- autocisternos prieigos priemones;
- autocisternos išėjimo priemones,
kur autocisternų transportavimo barža kursuoja tarp mažo SGD transportavimo laivo (16) ir uosto (19) bei kur krante įrengtas dokas, skirtas autocisternų (18) išvykimui ir vėlesniam sugrįžimui organizuoti, siekiant palengvinti SGD skirstymą vartotojams.

2. Jūrinė sistema suskystintoms gamtinėms dujoms (SGD) perduoti ir skirstyti pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad didelis SGD tiekiantis objektas yra didelis metaną pervežantis tanklaivis (4) (15), gebantis pervežti daugiau kaip 30000 m^3 SGD.

3. Jūrinė sistema suskystintoms gamtinėms dujoms (SGD) perduoti ir skirstyti pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad didelis SGD tiekiantis objektas yra SGD eksporto terminalas.

4. Jūrinė sistema suskystintoms gamtinėms dujoms (SGD) perduoti ir skirstyti pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad didelis SGD tiekiantis objektas gali tiekti dujas į bent vieną mažą SGD transportavimo laivą (16), esantį arti kranto arba salų SGD tiekimo įtakos zonoje.

5. Jūrinė sistema suskystintoms gamtinėms dujoms (SGD) perduoti ir skirstyti pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad bent vienas mažas SGD transportavimo laivas (16) geba pervežti ne daugiau kaip 30000 m^3 SGD.

6. Jūrinė sistema suskystintoms gamtinėms dujoms (SGD) perduoti ir skirstyti pagal 1 ir 5 punktus, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad barža (17) autocisternoms transportuoti kursuoja tarp mažo SGD transportavimo laivo (16) ir įvairių krante arba salose esančių dokų ar autocisternų iškrovimo vietų, kuriose vykdomas tiekimas, skirtų pakrautų autocisternų (18) nuvažiavimui nuo baržos (17) palengvinti, autocisternoms gabenti ir iškrautoms autocisternoms (18) grįžti į baržą (17), skirtą autocisternoms gabenti.

7. Jūrinė sistema suskystintoms gamtinėms dujoms (SGD) perduoti ir skirstyti pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pakrautos autocisternos (18) tiekia savo krovinius į vartojimo centrus (7), kurie yra SGD ir dujų vartotojai.

8. Jūrinė sistema suskystintoms gamtinėms dujoms (SGD) perduoti ir skirstyti pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad vartotojas yra SGD vartotojas.

9. Jūrinė sistema suskystintoms gamtinėms dujoms (SGD) perduoti ir skirstyti pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad vartotojas yra dujų vartotojas.

(51) Int.Cl. ***B65D 19/00*** (2006.01)
(11) **3208207**
(13) T
(96) 17165747.1
(96) 2011-07-15
(97) 2017-08-23
(97) 2020-02-26
(72) TAKYAR, Sanjiv, AU
(73) CHEP Technology Pty Limited, Sydney, NSW 2000, AU
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Padėklas su vientisų pavažų pavidalo atraminiais elementais ir atitinkamas būdas

Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 7.

(57) 1. Padėklas (10), apimantis:

pagrindo sluoksnį (20),

krovinio sluoksnį (30), sudarytą iš poros tarpais atskirtų medinių jungiamųjų lentų (32) ir poros tarpais atskirtų medinių galinių atraminės plokštumos lentų (34), statmenų minėtai porai tarpais atskirtų medinių jungiamųjų lentų, bei daugybę tarpais atskirtų plastikinių atraminių elementų (40), išdėstytų tarp minėto pagrindo sluoksnio (20) ir minėto krovinio sluoksnio (30), tarp kurių yra suformuotas plyšys (50) keliamajam įtaisui įstatyti, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kiekvienas plastikinis atraminis elementas (40) apima

jungiamosios lentos įstatymo sritį (62), įskaitant atvirą įgilintą kanalą (60), skirtą atitinkamai jungiamajai lentai (32) įstatyti, kur atviras įgilintas kanalas (60) apima atvirus galus, atveriančius atitinkamos į jį įstatytos medinės jungiamosios lentos galus (32), bei apima tarpais atskirtas šonines sieneles (66) greta atitinkamos į jį įstatytos minėtos medinės jungiamosios lentos šoninių sienelių, ir

daugybę tarpais atskirtų atraminių blokų (64), besiliečiančių su minėtu pagrindo sluoksniu (20) bei neatskiriamai suformuotų kartu su minėta jungiamosios lentos įstatymo sritimi (62) taip, kad kiekvienas plastikinis atraminis elementas (40) būtų suformuotas kaip monolitinė vientisa pavaža, kuri tęsiasi išilgai tarp minėtos poros tarpais atskirų medinių galinių atraminės plokštumos lentų (34).

2. Padėklas (10) pagal 1 punktą, kur kiekvieno plastikinio atraminio elemento (60) įgilinto kanalo (40) gylis yra lygus kiekvienos į jį įstatytos medinės jungiamosios lentos (32) storiui tam, kad kiekvienos medinės jungiamosios lentos viršutinysis horizontalus paviršius būtų vienoje plokštumoje su minėto plastikinio atraminio elemento viršutiniuoju horizontaliu paviršiumi.

3. Padėklas (10) pagal 1 punktą, kur kiekvieno plastikinio atraminio elemento (40) tarpais atskirtos šoninės sienelės (66) yra statmenos jungiamosios lentos įstatymo sričiai (62).

4. Padėklas (10) pagal 1 punktą, kur tarp kiekvieno plastikinio atraminio elemento (40) tarpais atskirtų atraminių blokų yra plyšiai keliamajam įtaisui įstatyti.

5. Padėklas (10) pagal 1 punktą, kur kiekviena medinė jungiamoji lenta (32) ir kiekviena medinė galinė atraminės plokštumos lenta (34) yra atskiri elementai.

6. Padėklas (10) pagal 1 punktą, kur minėtas pagrindo sluoksnis (20) apima porą tarpu atskirtų apatinių medinių galinių atraminės plokštumos lentų (24), besitęsiančių skersai minėtos daugybės tarpais atskirtų atraminių elementų (40) ta pačia kryptimi, kaip ir minėta pora tarpais atskirtų medinių galinės atraminės plokštumos lentų (34) minėtame krovinio sluoksnyje (30), bei bent vieną tarpinę apatinę medinę atraminės plokštumos lentą (28) tarp minėtos poros tarpais atskirtų apatinių medinių galinių atraminės plokštumos lentų.

7. Padėklas (10) pagal 1 punktą, kur kiekvienas plastikinis atraminis elementas (40) papildomai apima porą galinių atramų ant jungiamosios lentos įstatymo srities (62) tarpais atskirtų šoninių sienelių (66), išdėstytų prie pat atitinkamų minėtų tarpais atskirų medinių galinių atraminės plokštumos lentų (34).

8. Padėklas (10) pagal 1 punktą, kur minėtas krovinio sluoksnis (30) papildomai apima bent vieną tarpinę medinę jungiamąją lentą (36) bei papildomai apima bent vieną vientisos pavažos pavidalo tarpinį plastikinį atraminį elementą (42), įtaisytą tarp minėto pagrindo sluoksnio (20) ir minėto krovinio sluoksnio (30) ir besitęsiantį išilgai tarp minėtos poros tarpu atskirtų galinių atraminės plokštumos lentų (34), su atviru įgilintu kanalu (60) minėtai bent vienai tarpinei medinei jungiamajai lentai (36) įstatyti.

9. Padėklo (10), apimančio pagrindo sluoksnį (20), krovinio sluoksnį (30), sudarytą iš poros tarpais atskirtų medinių jungiamųjų lentų (32) ir poros tarpais atskirtų medinių galinių atraminės plokštumos lentų (34), statmenų porai tarpais atskirtų medinių jungiamųjų lentų, gamybos būdas, apimantis:

daugybės tarpais atskirtų plastikinių atraminių elementų (40) išdėstymą tarp pagrindo sluoksnio (20) ir krovinio sluoksnio (30), tarp jų suformuojant plyšį (50) keliamajam įtaisui įstatyti, kur kiekvienas plastikinis atraminis elementas apima jungiamosios lentos įstatymo sritį (62), įskaitant atvirą įgilintą kanalą (60), skirtą atitinkamai medinei jungiamajai lentai įstatyti, kur atviras įgilintas kanalas (60) apima atvirus galus, atveriančius atitinkamos į jį įstatytos medinės jungiamosios lentos (32) galus, bei apima tarpais atskirtas šonines sieneles (66) greta atitinkamos į jį įstatytos medinės jungiamosios lentos (32) šoninių sienelių, ir

daugybę tarpais atskirtų atraminių blokų (64), besiliečiančių su minėtu pagrindo sluoksniu (20) bei neatskiriamai suformuotų kartu su jungiamosios lentos įstatymo sritimi (62) taip, kad kiekvienas plastikinis atraminis elementas (40) būtų suformuotas kaip monolitinė vientisa pavaža, kuri tęsiasi išilgai tarp poros tarpais atskirų medinių galinių atraminės plokštumos lentų;

krovinio sluoksnio (30) atitinkamos jungiamosios lentos (32) įstatymą į kiekvieną iš daugybės tarpais atskirtų atraminių elementų (40) atvirą įgilintą kanalą (60) ir

krovinio sluoksnio (30) poros tarpais atskirų galinių atraminės plokštumos lentų (34) pritvirtinimą prie daugybės tarpais atskirtų atraminių elementų (40) viršutinės pusės.

10. Būdas pagal 9 punktą, kur kiekvieno plastikinio atraminio elemento (40) įgilinto kanalo (60) gylis yra lygus kiekvienos į jį įstatytos medinės jungiamosios lentos (32) storiui tam, kad kiekvienos medinės jungiamosios lentos (32) viršutinysis horizontalus paviršius būtų vienoje plokštumoje su minėto plastikinio atraminio elemento viršutiniuoju horizontaliu paviršiumi.

11. Būdas pagal 9 punktą, kur kiekvieno plastikinio atraminio elemento (40) tarpais atskirtos šoninės sienelės (66) yra statmenos jungiamosios lentos įstatymo sričiai (62).

12. Būdas pagal 9 punktą, kur tarp kiekvieno plastikinio atraminio elemento (40) tarpais atskirtų atraminių blokų (64) yra plyšiai keliamajam įtaisui įstatyti.

---

(51) Int.Cl. ***B65D 55/06*** (2006.01)

(11) **3369674**

(13) T

(96) 18157467.4

(96) 2018-02-19

(97) 2018-09-05

(97) 2020-03-04

(30) 1751442, 2017-02-23, FR

(72) MELAN-MOUTET, MATHIAS, FR

(73) Société Lorraine de Capsules Metalliques - Manufacture de Bouchage, 88140 Contrexeville, FR

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

(54) Vielinis uždarymo įtaisas šampano arba kito putojančio gėrimo butelio kamščiui uždaryti

Apibrėžties punktai: 9, brėžiniai: 12.

(57) 1. Vielinis uždarymo įtaisas šampano arba kito putojančio gėrimo kamščiui uždaryti, kur minėtas vielinis uždarymo įtaisas (1A, 1B), apima mazgą (2A, 2B), pagamintą iš metalinės vielos bei sudarantį dvi dalis, tiksliau – narvą (3A, 3B), apimantį tik tris atšakas (4, 5, 6), ir juostą (7), prijungtą prie kiekvienos iš minėtų atšakų (4, 5, 6) laisvųjų galų (E1), bei plokštę (8A, 8B), susietą su minėtu narvu (3A, 3B) sąsajai suformuoti,

b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad trys atšakos (4, 5, 6) susieina ties galais (E2), priešingais laisviesiems galams (E1), ir iš jų suformuota kilpa (9A, 9B) bei tuo, kad plokštė (8A, 8B) apima tris išimtinai šoninius griovelius (12, 13, 14), kur kiekvienas iš minėtų šoninių griovelių (12, 13, 14) susietas su viena iš minėtų atšakų (4, 5, 6) ir skirtas susietos atšakos (4, 5, 6) sričiai, esančiai tarp laisvojo galo (E1) bei kilpos (9A, 9B), įstatyti.

2. Vielinis uždarymo įtaisas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad plokštė (8A, 8B) apima žiedinę išėmą (15) minėtai kilpai (9A, 9B) įstatyti.

3. Vielinis uždarymo įtaisas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta žiedinė išėma (15) yra apribota spinduline kryptimi į vidų ant vadinamojo plokštės (8A, 8B) išorinio paviršiaus (16) kraštiniu antbriauniu (17), ir šio kraštinio antbriaunio vidinėje pusėje (17) minėtoje plokštėje (8A, 8B) suformuotas centrinis kupolas (18), išgaubtas į išorę.

4. Vielinis uždarymo įtaisas pagal bet kurį iš 1–3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad žiūrint iš viršaus, minėtos atšakos (4, 5, 6) yra daugmaž tiesios bei nukreiptos spinduline kryptimi link kilpos (9A, 9B) centro (C) tarp juostos (7) ir kilpos (9A, 9B).

5. Vielinis uždarymo įtaisas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad žiūrint iš viršaus, minėtos atšakos (4, 5, 6) yra išdėstytos aplink kilpos (9A), pakraštį taip, jog tarp jų būtų sudaryti du 135° kampai, atitinkamai (αA ir βA) ir vienas 90° kampas (δA), kur 90° kampas (δA) suformuotas kampine kryptimi pakraščio atžvilgiu atkimšimo žiedo (19), suformuoto juostoje (7), lygmenyje.

6. Vielinis uždarymo įtaisas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad žiūrint iš viršaus, minėtos atšakos (4, 5, 6) yra daugmaž tiesios bei tolygiai išdėstytos aplink kilpos (9B) pakraštį.

7. Vielinis uždarymo įtaisas pagal bet kurį iš 1–6 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šoniniai grioveliai (12, 13, 14) suformuoti išimtinai plokštės (8A, 8B) žiedinėje šoninėje sienelėje (11).

8. Vielinis uždarymo įtaisas pagal bet kurį iš 1–7 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta plokštė (8A, 8B) pagaminta iš metalo.

9. Vielinis uždarymo įtaisas pagal bet kurį iš 1–7 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta plokštė (8A, 8B) pagaminta iš plastiko.

---

(51) Int.Cl. ***B67D 7/74*** (2010.01)
F04B 43/12 (2006.01)
F04B 43/08 (2006.01)
B67D 1/00 (2006.01)
B67D 1/10 (2006.01)
B67D 1/08 (2006.01)
F04B 15/02 (2006.01)
F04B 43/00 (2006.01)
F04B 43/09 (2006.01)

(11) **3265421**
(13) T
(96) 16758530.6
(96) 2016-03-02
(97) 2018-01-10
(97) 2020-02-12
(86) PCT/IB2016/051155
(86) 2016-03-02
(87) WO 2016/139585
(87) 2016-09-09
(30) 201562127848 P, 2015-03-04, US
201562127853 P, 2015-03-04, US
(72) COHEN, Avi, IL
BEN SHALOM, Zvi, IL
(73) SodaStream Industries Ltd., 7019900 Ben Gurion Airport, IL
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Dozavimo sistema
Apibrėžties punktai: 2, brėžiniai: 11.
(57) 1. Dozavimo sistema, apimanti:
išdavimo vamzdelį (220), skirtą klampaus skysčio išdavimui iš laikymo talpos (210) į išleidimo talpą, minėtas vamzdelis (220) apima viršutinį (222) ir apatinį vožtuvą (224);
peristaltinį siurblį, skirtą veikti į minėtą išdavimo vamzdelį ir priversti minėtą klampų skystį atidaryti minėtą apatinį vožtuvą (224); ir b e s i s k i r i a n t i tuo, kad holo jutiklis (230) matuoja minėto siurblio priekinio jutiklio magneto (240) stiprumą tam, kad būtų nustatytas minėto išdavimo vamzdelio (220) buvimas.

2. Sistema pagal 1 punktą, kur minėtas išdavimo vamzdelis apima sriegį, skirtą sujungimui su minėta laikymo talpa, per išleidimo angą su sriegiu.

---

(51) Int.Cl. ***C03B 5/235*** (2006.01)
C03B 5/04 (2006.01)
(11) **3431447**
(13) T
(96) 17305980.9
(96) 2017-07-21
(97) 2019-01-23
(97) 2020-03-04
(72) FRICKER, Neil, GB
PONT, Richard Stanley, GB
ALLIAT, Isabelle, FR
LAPLACE, Thierry, FR
BELLIN-CROYAT, Thierry, FR
(73) ENGIE, 92400 Courbevoie, FR
(74) Virgina Adolfina DRAUGELIENĖ, 8, UAB TARPINĖ, A.P.Kavoliuko g. 24-152, LT-04328 Vilnius, LT
(54) Žaliavos, tokios kaip stiklas, lydymo būdas skersinės liepsnos lydymo krosnyje
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 4.
(57) 1. Žaliavos lydymo būdas skersinės liepsnos lydymo krosnyje (10), kuri turi:

- lydymo rezervuarą (7), skirtą žaliavai, kuri bus lydoma, priimti ir išlydytų medžiagų voniai patalpinti;

- lydymo kamerą (8), išdėstytą virš minėto lydymo rezervuaro ir apimančią pirmąją šoninę sieną, antrąją šoninę sieną, išdėstytą prieš pirmąją šoninę sieną, galinę sieną, išdėstytą minėto lydymo rezervuaro prieš srautą esančioje zonoje, priekinę sieną, išdėstytą minėto lydymo rezervuaro pagal srautą esančioje zonoje, ir stogą,

- N pirmųjų angų (31, ..., 36), numatytų pirmojoje šoninėje sienoje, išdėstytų horizontaliose padėtyse su tarpais tarp minėtų galinės sienos ir priekinės sienos, kiekviena iš minėtų, bent viena iš N pirmųjų angų (31, ..., 36) serijos yra susieta su atitinkamu pirmuoju degikliu iš N pirmųjų degiklių (11, ..., 16) serijos;

- N antrųjų angų (41, ..., 46), išdėstytų antrojoje šoninėje sienoje, horizontaliose padėtyse su tarpais tarp minėtų galinės sienos ir priekinės sienos, kiekviena iš minėtų N antrųjų angų yra išdėstytos priešais pirmąsias angas tam, kad būtų apibrėžta N porų iš pirmųjų ir antrųjų angų (31, 41, ... , 36, 46);

kur recirkuliuojantys degimo produktai teka iš esmės vertikalioje kilpoje virš liepsnos;

būdas apima:

pirmosios kuro frakcijos X1 įvedimą į minėtą lydymo kamerą per minėtus pirmuosius degiklius,

antrosios pagalbinio kuro frakcijos X2 įvedimą, kur X2 + X1 yra lygu 1, naudojant bent vieną pagalbinio kuro purkštuvą (51), įtaisytą skersinės liepsnos lydymo krosnyje minėtame stoge arba šoninėje sienoje, kurioje nėra degiklių, įvedančių kurą taip, kad bent vienas pagalbinio kuro purkštuvas įveda pagalbinio kuro antrąją frakciją X2, minėtų recirkuliuojančių degimo produktų (104) srauto kryptimi, be papildomo oksidatoriaus, į minėtus recirkuliuojančius degimo produktus**,** pagalbinio kuro purkštuvas yra išdėstytas toje vietoje, kur minėta pagalbinio kuro antroji frakcija X2 susimaišys su recirkuliuojančiais degimo produktais prieš susisiekiant su įleidžiamu per angą oksidatoriumi,

čiurkšlių, įvedančių kuro frakciją X1 ir pagalbinio kuro frakcija X2, greičiai yra pritaikyti taip, kad jų atitinkamų čiurkšlių impulsų suma būtų tarp plius arba minus 30 % reikšmės, atitinkančios kuro čiurkšlės impulsą, kuomet X2 yra nulis, ir

energija, gaunama iš pirmos kuro frakcijos X1 ir antros kuro frakcijos X2 sumos kiekio, yra pritaikyta taip, kad būtų pagaminta energija, reikalinga minėtoms medžiagoms išlydyti be krosnies kuro papildymo.

2. Būdas pagal 1 punktą, kuriame minėtas bent vienas pagalbinio kuro purkštuvas (51, ..., 56) yra išdėstytas minėtame stoge, vienodu atstumu nuo pirmosios angos ir antrosios angos (31, 41; ...; 36, 46), esančios prieš pirmąją angą.

3. Būdas pagal 1 punktą, kuriame kiekviena iš minėtos antrosios serijos N antrųjų angų (41 iki 46) yra susieta su atitinkamu N antrųjų degiklių (21 iki 26) serijos antruoju degikliu; ir

minėtos pirmosios angos (31 iki 36) ir minėtos antrosios angos (41 iki 46) yra pakaitomis veikiančios kaip įleidimo angos ir išleidimo angos, minėtos pirmosios angos (31 iki 36) yra įleidimo angos, kai minėtos antrosios angos (41 iki 46) yra išleidimo angos ir minėtos pirmosios angos (31 iki 36) yra išleidimo angos, kuomet antrosios angos (41 iki 46) yra įleidimo angos.

4. Būdas pagal 3 punktą, kuriame pirmųjų ir antrųjų pagalbinių kuro purkštuvų (61, 71; ...; 66, 76) poros yra susietos su kiekviena iš priešais įtaisyta pirmųjų ir antrųjų angų (31, 41; ...; 36, 46) pora, minėti pirmieji ir antrieji pagalbinio kuro purkštuvai (61, 71;...; 66, 76) yra išdėstyti minėtame stoge (6) arba minėtose pirmojoje ir antrojoje šoninėse sienose (2, 1) atitinkamai, šalia pirmosios ir antrosios angos iš priešais išdėstytų pirmųjų ir antrųjų angų (31, 41; ...; 36, 46) susietų poromis taip, kad minėti pirmasis ir antrasis pagalbinio kuro purkštuvai (61, 71;...;66, 76) yra veikiantys pakaitomis tam, kad įpurkštų minėtą antrąją pagalbinio kuro frakciją X2, minėti pirmasis ir antrasis pagalbinio kuro purkštuvai (61, 71;...;66, 76) yra veikiantys, kai atitinkamos pirmos ir antros angos (31, 41; ...; 36, 46), išdėstytos netoli pirmojo ir antrojo pagalbinio kuro purkštuvų (61, 71;...;66, 76), yra išleidimo angos.

5. Būdas pagal bet kurį iš 3 arba 4 punktų, kuriame minėti pirmasis ir antrasis degikliai (11-16, 21-26) ir minėtas bent vienas pagalbinio kuro purkštuvas (51-56; 61-66; 71-76) dirba su tuo pačiu kuru.

6. Būdas pagal bet kurį iš 3 arba 4 punktų, kuriame minėti pirmieji ir antrieji degikliai (11-16, 21-26), iš vienos pusės, ir minėtas bent vienas pagalbinio kuro purkštuvas (51-56; 61-66; 71-76), iš kitos pusės, atitinkamai dirba su skirtingais degalais.

7. Būdas pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kuriame minėti pirmieji ir antrieji degikliai (11-16, 21-26), iš vienos pusės, ir minėtas bent vienas pagalbinio kuro purkštuvas (51-56; 61-66; 71-76), iš kitos pusės, atitinkamai dirba su degalais, parinktais iš grupės, susidedančios iš gamtinių dujų, suskystintų naftos dujų (SND), mazuto, koksavimo dujų, aukštakrosnės dujų, riformingo dujų, biokuro, metano, ir vandenilio.

8. Būdas pagal bet kurį iš 1-7 punktų, kuriame minėtas bent vienas pagalbinio kuro purkštuvas (51-56; 61-66; 71-76) turi įtaisą, sukeliantį įpurškiamo pagalbinio kuro sukimąsi tam, kad būtų sukurtas sūkurio efektas.

9. Būdas pagal bet kurį iš 1-8 punktų, kuriame minėti bent vienas pagalbinio kuro purkštuvas (51-56; 61-66; 71-76) turi įtaisą tam, kad reguliuotų arba keistų įpurškiamo pagalbinio kuro čiurkšlės impulsą.

10. Būdas pagal bet kurį iš 1-9 punktų, kuriame minėta antroji pagalbinio kuro frakcija X2 sudaro tarp 10 % ir 100 % pirmosios ir antrosios frakcijų X1 ir X2 kuro sumos.

11. Būdas pagal bet kurį iš 1-10 punktų, apimantis antrosios papildomo kuro frakcijos X2 įvedimą taip, kad būtų sustiprintas recirkuliuojančių degimo produktų masės srautas.

12. Būdas pagal bet kurį iš 1-11 punktų, apimantis kai kurių degiklių reguliavimą arba išjungimą taip, kad būtų sustiprintas recirkuliuojančių degimo produktų masės srautas.

13. Būdas pagal bet kurį iš 1-12 punktų, kuriame čiurkšlės, įpurškiančios antrąją pagalbinio kuro fraklciją X2, greitis yra tarp 10 m/s ir 70 m/s.

14. Būdas pagal 4 punktą, kuriame pirmieji pagalbiniai purkštuvai yra išdėstyti ketvirtadalyje lydymo kameros pločio nuo šoninės sienos, kuri yra artimiausia prie pirmojo pagalbinio purkštuvo, ir antrieji pagalbiniai purkštuvai yra išdėstyti ketvirtadalyje lydymo kameros pločio nuo šoninės sienos, kuri yra artimiausia prie antrojo pagalbinio purkštuvo.

15. Skersinės liepsnos lydymo krosnis, apimanti:

- lydymo rezervuarą (7), skirtą žaliavai, kuri bus lydoma, priimti ir išlydytų medžiagų voniai patalpinti;
- lydymo kamerą (8), išdėstytą virš minėto lydymo rezervuaro ir apimančią pirmąją šoninę sieną, antrąją šoninę sieną, esančią priešais pirmąją sieną, galinę sieną, išdėstytą minėto lydymo rezervuaro prieš srautą esančioje zonoje, priekinę sieną, išdėstytą minėto lydymo rezervuaro pagal srautą esančioje zonoje, ir stogą,
- N pirmųjų angų (31, ..., 36), numatytų pirmojoje šoninėje sienoje, išdėstytų horizontaliose padėtyse su tarpais tarp minėtų galinės sienos ir priekinės sienos, kiekviena iš minėtų, bent viena iš N pirmųjų angų (31, ..., 36) serijos yra susieta su atitinkamu pirmuoju degikliu iš N pirmųjų degiklių (11, ..., 16) serijos, įvedančių pirmąją kuro frakciją X1 į minėtą lydymo kamerą per minėtus pirmuosius degiklius, kur recirkuliuojantys degimo produktai teka iš esmės vertikalia kilpa virš liepsnos;
- N antrųjų angų (41, ..., 46), išdėstytų antrojoje šoninėje sienoje, horizontaliai su tarpais išdėstytose padėtyse tarp minėtų galinės sienos ir priekinės sienos, kiekviena iš minėtų N antrųjų angų yra išdėstytos priešais pirmąsias angas tam, kad būtų apibrėžta N porų, sudarytų iš pirmųjų ir antrųjų angų (31, 41, ... , 36, 46);
- bent vieną pagalbinio kuro purkštuvą (51), įrengtą skersinės liepsnos lydymo krosnies minėtame stoge arba šoninėje sienoje, kurioje nėra kurą įvedančių degiklių,

- modulį, skirtą bent vienam pagalbiniam kuro purkštuvui valdyti taip, kad būtų įvesta antroji pagalbinio kuro frakcija X2, kad X2 + X1 būtų lygu 1,

minėto recirkuliuojančio degimo produktų (104) srauto kryptimi, be papildomo oksidatoriaus, į minėtus recirkuliuojančius degimo produktus, pagalbinio kuro prkštuvas yra išdėstytas toje vietoje, kur pagalbinio kuro antroji frakcija X2 susimaišys su recirkuliuojančiais degimo produktais, prieš susisiekiant su įleidžiamu per angą oksidatoriumi,

čiurkšlių, įvedančių kuro frakciją X1 ir pagalbinio kuro frakcija X2, greičiai yra pritaikyti taip, kad jų atitinkamų čiurkšlių impulsų suma būtų tarp plius arba minus 30 % reikšmės, atitinkančios kuro čiurkšlės impulsą, kuomet X2 yra nulis, ir

energija, gaunama iš pirmosios kuro frakcijos X1 ir antrosios kuro frakcijos X2 sumos kiekio, yra pritaikyta taip, kad būtų pagaminta energija, reikalinga minėtoms medžiagoms išlydyti be krosnies kuro papildymo.

---

(51) Int.Cl. ***C03B 5/235*** (2006.01)
C03B 5/04 (2006.01)
(11) **3431446**
(13) T
(96) 17305979.1
(96) 2017-07-21
(97) 2019-01-23
(97) 2020-03-04
(72) FRICKER, Neil, GB
PONT, Richard Stanley, GB
ALLIAT, Isabelle, FR
LAPLACE, Thierry, FR
BELLIN-CROYAT, Thierry, FR
(73) ENGIE, 92400 Courbevoie, FR
(74) Virgina Adolfina DRAUGELIENĖ, 8, UAB TARPINĖ, A.P.Kavoliuko g. 24-152, LT-04328 Vilnius, LT
(54) Deginimo būdas, naudojamas medžiagoms, tokioms kaip stiklas, lydyti voninėje lydymo krosnyje
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 5.
(57) 1. Žaliavos lydymo būdas voninėje lydymo krosnyje (10), kuri turi:

- lydymo rezervuarą (7), skirtą žaliavai, kuri bus lydoma, priimti ir išlydytų medžiagų voniai patalpinti;

- lydymo kamerą (8), išdėstytą virš minėto lydymo rezervuaro ir apimančią pirmą šoninę sieną, antrą šoninę sieną, galinę sieną, išdėstytą minėto lydymo rezervuaro prieš srautą esančioje zonoje, priekinę sieną, išdėstytą minėto lydymo rezervuaro pagal srautą esančioje zonoje, ir stogą,

- pirmąją ir antrąją angas (21, 22), numatytas minėtoje galinėje sienoje, horizontaliai išdėstytose pirmoje ir antroje padėtyse;

- bent vieną degiklį (11, 12), susietą su viena iš minėtų angų tam, kad į minėtą lydymo kamerą būtų įpurkšta pirma kuro frakcija X1,

kur recirkuliuojantys degimo produktai (104) teka iš esmės horizontalia kilpa virš liepsnos (103); būdas apima:

pagalbinio kuro antros frakcijos X2 įvedimą, kur X2 + X1 yra lygu 1, panaudojant bent vieną pagalbinio kuro purkštuvą (13, 14), kur bent vienas pagalbinio kuro purkštuvas yra įtaisytas voninės lydymo krosnies minėtame stoge arba minėtose pirmoje ir antroje šoninėse sienose atitinkamai taip, kad bent vienas pagalbinio kuro purkštuvas į minėtus recirkuliuojančius degimo produktus įveda pagalbinio kuro antrąją frakciją X2,

minėtų recirkuliuojančių degimo produktų (104) srauto kryptimi, be papildomo oksidatoriaus, į minėtus recirkuliuojančius degimo produktus**,** pagalbinio kuro purkštuvas yra išdėstytas toje vietoje, kur minėta pagalbinio kuro frakcija X2 susimaišys su recirkuliuojančiais degimo produktais prieš susisiekiant su oksidatoriumi, įleidžiamu per angą,

čiurkšlių, įvedančių kuro frakciją X1 ir pagalbinio kuro frakcija X2, greičiai yra pritaikyti taip, kad jų atitinkamų čiurkšlių kiekių suma būtų tarp plius arba minus 30 % reikšmės, atitinknčios kuro čiurkšlės kiekį, kuomet X2 yra nulis, ir

energija, gaunama iš pirmos kuro frakcijos X1 ir antros kuro frakcijos X2 sumos kiekio, yra pritaikyta taip, kad būtų pagaminta energiją, reikalingą minėtoms medžiagoms išlydyti be krosnies kuro papildymo.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur bent vienas pagalbinis kuro purkštuvas yra taip orientuotas, kad sustiprintų recirkuliuojančių degimo produktų masės srautą.

3. Būdas pagal 2 punktą, kur bent vienas pagalbinis kuro purkštuvas yra įtaisytas taip, kad pagalbinio kuro čiurkšlės kryptis sudaro pirmą smailų kampą θ su horizontalia plokštuma ir antrą smailų kampą α su vertikalia plokštuma, lygiagrečia šoninėms sienoms.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur bent viena anga yra susieta su daugybe atskirų degiklių.

5. Būdas pagal bet kurį 1-4 iš punktų, kur pirmas kuras ir antras pagalbinis kuras yra skirtingi arba identiški degalai.

6. Būdas pagal bet kurį iš 1-5 punktų, kur minėtas bent vienas degiklis ir minėtas bent vienas pagalbinio kuro purkštuvas, kiekvienas jų, naudoja kurą, parinktą iš grupės, susidedančios iš gamtinių dujų, suskystintų naftos dujų (SND), mazuto, koksavimo dujų, aukštakrosnės dujų, riformingo dujų, biokuro ir vandenilio.

7. Būdas pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur bent vienas pagalbinis kuro purkštuvas yra išdėstytas pagal srautą ir per atstumą nuo galinės sienos, kuris yra mažesnis negu pusė krosnies ilgio.

8. Būdas pagal bet kurį iš 1-7 punktų, apimantis įvedamos antros pagalbinio kuro frakcijos X2 čiurkšlės kiekio reguliavimą arba keitimą taip, kad sustiprintų recirkuliuojančių degimo produktų masės srautą.

9. Būdas pagal 4 punktą, apimantis kai kurių degiklių sureguliavimą arba išjungimą taip, kad būtų sustiprintas recirkuliuojančių degimo produktų masės srautas.

10. Būdas pagal bet kurį iš 1-9 punktų, apimantis minėtų pirmosios ir antrosios angų veikimą pakaitomis kaip įleidimo anga, skirta oksidatoriaus įvedimui, ir kaip išmetimo anga.

11. Būdas pagal bet kurį iš 1-10 punktų, kuriame čiurkšlės, įvedančios antrą pagalbinę frakciją X2, greitis yra nuo 100 m/s iki 250 m/s.

12. Voninė lydymo krosnis, apimanti:

- lydymo rezervuarą (7), skirtą žaliavai, kuri bus lydoma, priimti ir išlydytų medžiagų voniai patalpinti;
- lydymo kamerą (8), išdėstytą virš minėto lydymo rezervuaro ir apimančią pirmą šoninę sieną, antrą šoninę sieną, galinę sieną, išdėstytą minėto lydymo rezervuaro prieš srautą esančioje zonoje, priekinę sieną, išdėstytą minėto lydymo rezervuaro pagal srautą esančioje zonoje, ir stogą,
- pirmąją ir antrąją angas (21, 22), esančias minėtoje galinėje sienoje, horizontaliai išdėstytose pirmoje ir antroje padėtyse;
- bent vieną degiklį (11, 12), susietą su viena iš minėtų angų tam, kad į minėtą lydymo kamerą būtų įpurkšta pirmoji kuro frakcija X1, kur recirkuliuojantys degimo produktai (104) teka iš esmės horizontalia kilpa virš liepsnos (103);
- bent vieną pagalbinio kuro purkštuvą (13, 14), skirtą pagalbinio kuro antrajai frakcijai X2 įvesti, kur X2 + X1 yra lygu 1, kur bent vienas pagalbinio kuro purkštuvas yra įtaisytas voninės lydymo krosnies minėtame stoge arba minėtose pirmoje ir antroje šoninėse sienose atitinkamai taip, kad bent vienas pagalbinio kuro purkštuvas įveda pagalbinio kuro antrąją frakciją X2 minėtų recirkuliuojančių degimo produktų (104) srauto kryptimi,
- modulį, skirtą bent vienam pagalbiniam kuro purkštuvui valdyti taip, kad jis įvestų antrą pagalbinio kuro frakciją X2 be papildomo oksidatoriaus į minėtus recirkuliuojančius degimo produktus, kur pagalbinio kuro purkštuvas yra išdėstytas toje vietoje, kur minėta antra pagalbinio kuro frakcija X2 susimaišys su recirkuliuojančiais degimo produktais, prieš susisiekiant su oksidatoriumi, įleidžiamu per angą,

čiurkšlių, įvedančių kuro frakciją X1 ir pagalbinio kuro frakcija X2, greičiai yra pritaikyti taip, kad jų atitinkamų čiurkšlių kiekių suma būtų tarp plius arba minus 30 % reikšmės, atitinkančios kuro čiurkšlės kiekį, kuomet X2 yra nulis, ir

energija, gaunama iš pirmos kuro frakcijos X1 ir antros kuro frakcijos X2 sumos kiekio, yra pritaikyta taip, kad būtų pagaminta energija, reikalinga minėtoms medžiagoms išlydyti be krosnies kuro papildymo.

13. Voninė lydymo krosnis pagal 12 punktą, kurioje bent vienas pagalbinis kuro purkštuvas yra orientuotas taip, kad sustiprintų recirkuliuojančių degimo produktų masės srautą.

14. Voninė lydymo krosnis pagal 13 punktą, kurioje bent vienas pagalbinis kuro purkštuvas yra įtaisytas taip, kad pagalbinio kuro čiurkšlės kryptis su horizontalia plokštuma sudaro pirmąjį smailų kampą θ ir antrąjį smailų kampą α sudaro su vertikalia plokštuma, lygiagrečia minėtoms šoninėms sienoms.

15. Voninė lydymo krosnis pagal bet kurį iš 12-14 punktų, kurioje bent viena anga yra susieta su daugybe atskirų degiklių.

(51) Int.Cl. ***C03B 33/02*** (2006.01)
B23K 26/00 (2014.01)
B23K 26/40 (2014.01)
(11) **3246296**
(13) T
(96) 17175584.6
(96) 2013-11-20
(97) 2017-11-22
(97) 2020-05-13
(30) PCT/EP2012/0730, 2012-11-20, WO
(72) BHUYAN, Manoj Kumar, IT
JEDRKIEWICZ, Ottavia, IT
DI TRAPANI, Paolo, IT
SABONIS, Vytautas, LT
MIKUTIS, Mindaugas, LT
(73) UAB Altechna R&D, 18412 Vilnius, LT
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Sluoksniuota medžiaga
Apibrėžties punktai: 5, brėžiniai: 25.
(57) 1. Sluoksniuotos medžiagos dalis (67, 69), apimanti:
priekinį paviršių (33, 43, 53, 73) ir galinį paviršių (35, 45, 55, 75) priešingus vienas kitam; bent vieną tempimo įtempių sluoksnį (TSL); bent vieną suspaudimo įtempių sluoksnį (CSL1, CSL2); mažiausiai vieną sąsajos sritį (IR1, IR2) tarp mažiausiai vieno tempimo įtempių sluoksnio (TSL) ir mažiausiai vieno suspaudimo įtempių sluoksnio (CSL1, CSL2); ir bent vieną pjūvio paviršių, jungiantį priekinį paviršių (33, 43, 53, 73) ir galinį paviršių (35, 45, 55, 75), kur pjūvio paviršius apima paviršiaus struktūras, sukeltas Beselio pluošto lazeriu, paviršiaus struktūros tęsiasi per bent vieną sąsajos regioną (IR1, IR2).

2. Sluoksniuotos medžiagos dalis (67, 69) pagal 1 punktą, kurioje paviršiaus struktūros tęsiasi iš esmės lygiagrečiai viena kitos atžvilgiu ir (arba) yra pasislinkusios viena kitos atžvilgiu bent 1 mm arba ne mažiau kaip 2 mm, ne mažiau kaip 3 mm arba ne mažiau kaip 4 mm atstumu (dx) ir (arba) kur paviršiaus struktūros apima linijines įgaubtas struktūras, tokias kaip dalinai atvirus vamzdžius ir (arba) linijines išgaubtas struktūras, tokias kaip pusiau cilindrus, ir (arba) kuriose yra skirtingų tipų struktūros, esančios skirtinguose pjūvio paviršiaus skyriuose ir (arba) kai skirtingi skyriai iš esmės tęsiasi vienoje plokštumoje, esant paviršiaus šiurkštumui mažesniam nei 30 mm, pavyzdžiui, mažesniam nei 1 mm, kaip pavyzdžiui, apie 0,5 mm.

3. Sluoksniuotos medžiagos dalis (67, 69) pagal 1 arba 2 punktą, kurioje paviršiaus struktūros tęsiasi išilgai bent vieno iš bent vieno tempimo įtempių sluoksnio (TSL) ir bent iš dalies išilgai bent vieno iš bent vieno suspaudimo įtempių sluoksnio (CSL1, CSL2) arba atvirkščiai, ir (arba) kur bent vienas tempimo įtempių sluoksnis arba bent vienas suspaudimo įtempių sluoksnis (CSL1, CSL2) yra išdėstytas tarp priekinio paviršiaus (33) ir bent vienos sąsajos srities (IR1, IR2), ir paviršiaus struktūros tęsiasi nuo priekinio paviršiaus (33) išilgai bent vieno tempimo įtempių sluoksnio arba bent vieno suspaudimo įtempių sluoksnio (CSL1, CSL2) ir per bent vieną sąsają (IR1, IR2) į atitinkamą gretimą sluoksnį; ir (arba) kur bent vienas tempimo įtempių sluoksnis arba bent vienas suspaudimo įtempių sluoksnis (CSL1, CSL2) yra išdėstytas tarp galinio paviršiaus (35) ir bent vienos sąsajos srities (IR1, IR2), o paviršiaus struktūros tęsiasi nuo galinio paviršiaus (35) išilgai bent vieno tempimo įtempių sluoksnio arba bent vieno suspaudimo įtempių sluoksnio (CSL1, CSL2) ir per bent vieną sąsajos sritį (IR1, IR2) į atitinkamą gretimą sluoksnį.

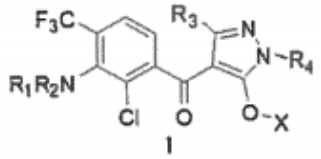
4. Sluoksniuotos medžiagos dalis (67, 69) pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, kurioje sluoksniuotos medžiagos dalis (67, 69) turi centrinį tempimo įtempių sluoksnį (TSL) arba centrinį suspaudimo įtempių sluoksnį, kurio centras yra tarp poros sąsajos sričių (IR1, IR2), o paviršiaus struktūros tęsiasi bent išilgai 30 % arba bent išilgai 50 % arba bent išilgai 70 % arba bent išilgai 90 % centrinio tempimo įtempių sluoksnio (TSL) arba centrinio suspaudimo įtempių sluoksnio; ir (arba) kur paviršiaus struktūros nusidriekia bent išilgai 50 % arba bent išilgai 70 % arba bent išilgai 90 % sluoksniuotos medžiagos dalies (67, 69) storio (DS).

5. Sluoksniuotos medžiagos dalis (67, 69) pagal bet kurį vieną 1 - 4 punktą, kur sluoksniuotos medžiagos dalis (67, 69) yra trijų sluoksnių medžiaga, apimanti centrinį tempimo įtempių sluoksnį (TSL) arba centrinį suspaudimo įtempių sluoksnį

tarp poros atitinkamų suspaudimo įtempių sluoksnių (CSL1, CSL2) arba tempimo įtempių sluoksnių, o paviršiaus struktūros tęsiasi bent išilgai 30 % arba bent išilgai 50 % arba bent išilgai 70 % arba bent 90 % centrinio tempimo įtempių sluoksnio (TSL) arba suspaudimo įtempių sluoksnio.

---

(51) Int.Cl. ***C07D 231/20*** (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A01N 43/56 (2006.01)
A01N 47/06 (2006.01)
(11) **3287445**
(13) T
(96) 16861183.8
(96) 2016-01-08
(97) 2018-02-28
(97) 2020-04-29
(86) PCT/CN2016/070453
(86) 2016-01-08
(87) WO 2017/075910
(87) 2017-05-11
(30) 201510750677, 2015-11-06, CN
(72) LIAN, Lei, CN
ZHENG, Yurong, CN
HE, Bin, CN
PENG, Xuegang, CN
JIN, Tao, CN
CUI, Qi, CN
(73) Qingdao Kingagroot Chemical Compounds Co., Ltd, Qingdao, Shandong 266000, CN
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Pirazolono junginys arba jo druska, jo gamybos būdas, herbicidinė kompozicija ir jos panaudojimas
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.
(57) 1. Pirazolono junginys, kurio formulė I arba jo druska:



I

kur R_1R_2N reiškia pakeistą arba nepakeistą 3-8-narę azotą turinčią heterociklinę grupę, turinčią 1-3 heteroatomus; arba,

R_1 ir R_2 kiekvienas reiškia vandenilį, C_{1-8} alkilą, pakeistą alkilą, turintį 1-4 heteroatomus, alkenilą, alkinilą, pakeistą arba nepakeistą C_{1-4} acilą, nepakeistą C_{3-6} cikloalkilą arba C_{3-6} cikloalkilą pakeistą C_{1-4} alkilu;

R_3 reiškia vandenilį, C_{1-4} alkilą, alkenilą, alkinilą, nepakeistą C_{3-6} cikloalkilą arba C_{3-6} cikloalkilą, pakeistą C_{1-4} alkilu;

R_4 reiškia metilą, etilą, n-propilą, izopropilą arba ciklopropilą;

X reiškia vandenilį, $-S(O)_nR^6$, $-R^7$ arba pakeistą arba nepakeistą 3-8-narę azotą turinčią heterociklinę grupę, turinčią 1-4 heteroatomus, kur n reiškia 1, 2 arba 3, R^6 reiškia pakeistą arba nepakeistą alkilą arba arilą, ir R^7 reiškia pakeistą arba nepakeistą alkilą, arilą, alkilacilą arba aroilą.

2. Pirazolono junginys arba jo druska pagal 1 punktą, kuris yra charakterizuojamas tuo, kad

R_1R_2N reiškia pirazolilą, pakeistą halogenu, alkilu arba alkoksi, arba pakeistą arba nepakeistą 4-8-narę laktamo grupę, turinčią 0-2 heteroatomus, parinktus iš O, S ir N; arba,

vienas iš R_1 ir R_2 reiškia C_{1-4} acilą, turintį O, S arba N, kuris yra nepakeistas arba pakeistas halogenu, ir kitas reiškia vandenilį, C_{1-8} alkilą ir pakeistą alkilą, turintį 1-4 heteroatomus, alkenilą, alkinilą, nepakeistą C_{3-6}cikloalkilą arba C_{3-6} cikloalkilą, pakeistą C_{1-4} alkilu;

R_3 reiškia vandenilį, $C_{1-4\ a}$lkilą, alkenilą, alkinilą, nepakeistą C_{3-6} cikloalkilą arba C_{3-6} cikloalkilą, pakeistą C_{1-4} alkilu;

R_4 reiškia metilą, etilą, n-propilą, izopropilą arba ciklopropilą;

X reiškia vandenilį, $-S(O)_nR^6$, $-R^7$ arba pakeistą arba nepakeistą 3-8-narį heteroarilą, turintį 1-4 heteroatomus, kur n reiškia 1, 2 arba 3, R^6 reiškia pakeistą arba nepakeistą alkilą arba arilą, ir R^7 reiškia pakeistą arba nepakeistą alkilą, arilą, alkilacilą arba aroilą.

3. Pirazolono junginys arba jo druska pagal 1 arba 2 punktą, kuris yra charakterizuojamas tuo, kad,

R_1R_2N reiškia pirazolilą, pakeistą halogenu, alkilu arba alkoksi, arba pakeistą arba nepakeistą 4-8-narę laktamo grupę, turinčią 0-2 heteroatomus, parinktus iš O, S ir N; arba

vienas iš R_1 ir R_2 reiškia C_{1-4} acilą, turintį O, S arba N, kuris yra nepakeistas arba pakeistas halogenu, ir kitas reiškia vandenilį, C_{1-8} alkilą, pakeistą C_{1-8} alkilą, turintį 1-4 heteroatomus, nepakeistą C_{3-6} cikloalkilą arba C_{3-6} cikloalkilą, pakeistą C_{1-4} alkilu;

R_3 reiškia vandenilį, metilą, etilą arba ciklopropilą;

R_4 reiškia metilą, etilą arba izopropilą;

X reiškia vandenilį, $-SO_2R^6$ arba $-(C=O)R^8$, kur R^6 reiškia pakeistą arba nepakeistą alkilą arba arilą, R^8 reiškia alkoksi, ariloksi, pakeistą arba nepakeistą alkilą arba arilą, arba pakeistą arba nepakeistą 3-8-nepakeistą heterociklinę grupę, turinčią 1-4 heteroatomus.

4. Pirazolono junginys arba jo druska pagal 1 arba 2 punktą, kuris yra charakterizuojamas tuo, kad,

R_1R_2N reiškia grupę, parinktą iš butirlaktamo grupės, valerolaktamo grupės, kaprolaktamo grupės, oenantolaktamo grupės, piperazinono grupės, morfolinono grupės, tiomorfolinono grupės, imidazolilo ir pirazolilo, kiekvienas iš kurių yra nepakeistas arba pakeistas prie žiedo viena arba keletu grupių, parinktų iš fluoro, chloro, metilo, etilo, metoksilo ir etoksilo; arba

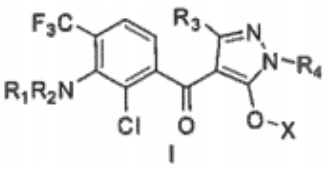
R_1 reiškia acetilą, fluoracetilą, difluoracetilą, trifluoracetilą, metoksiacetilą, etoksiacetilą, metoksipropionilą arba etoksipropionilą, R_2 reiškia vandenilį arba grupę, parinktą iš metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo ir ciklopropilo, kiekvienas iš kurių yra nepakeistas arba pakeistas viena arba keletu grupių, parinktų iš fluoro, metoksilo, etiloksilo, propoksi, butoksi ir metoksietoksi;

R_3 reiškia vandenilį, metilą, etilą arba ciklopropilą;

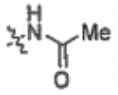
R_4 reiškia metilą, etilą arba izopropilą;

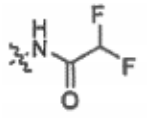
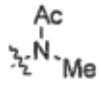
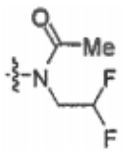
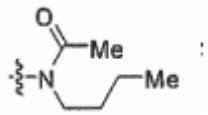
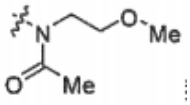
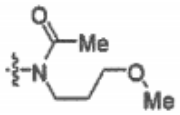
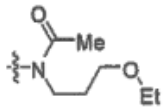
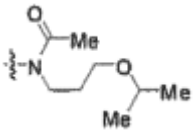
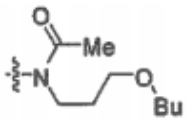
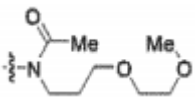
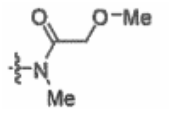
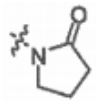
X reiškia vandenilį, $-SO_2R^6$, $-(C=O)R^8$, kur R^6 reiškia pakeistą arba nepakeistą alkilą arba arilą, R^8 reiškia alkoksi, ariloksi, pakeistą arba nepakeistą alkilą arba arilą, nepakeistą N-alkilpirazolilą arba N-alkilpirazolilą, pakeistą prie žiedo viena arba keletu grupių, parinktų iš metilo, etilo, metoksilo ir etoksilo.

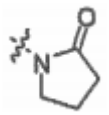
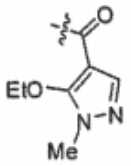
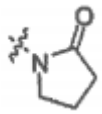
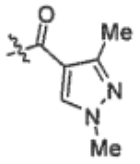
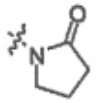
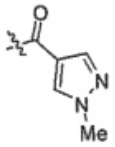
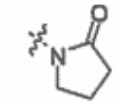
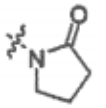
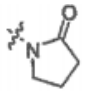
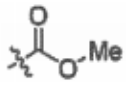
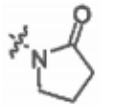
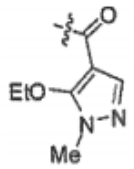
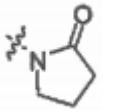
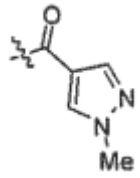
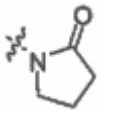
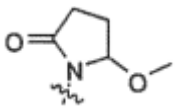
5. Pirazolono junginys arba jo druska pagal 1 punktą, kur junginys yra parinktas iš

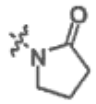
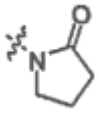
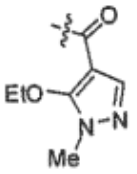
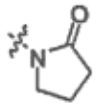
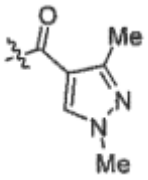
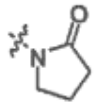
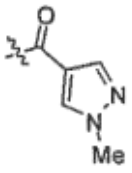
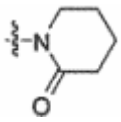
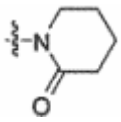
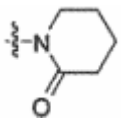
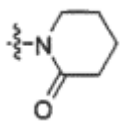
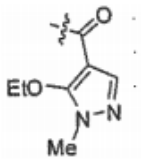
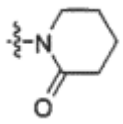
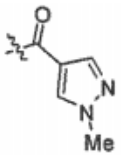
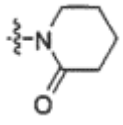
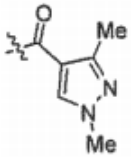


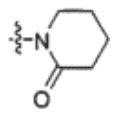
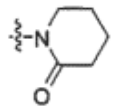
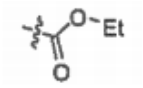
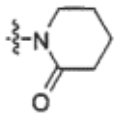
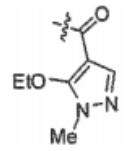
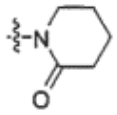
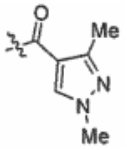
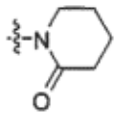
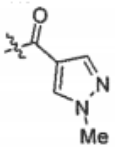
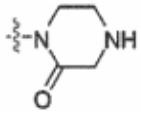
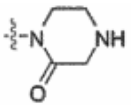
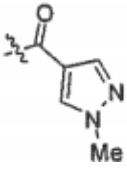
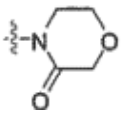
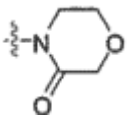
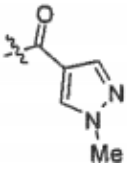
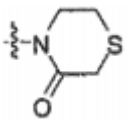
I

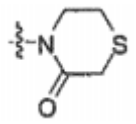
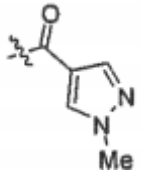
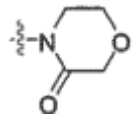
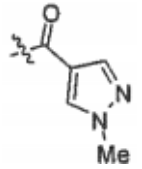
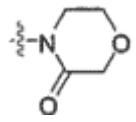
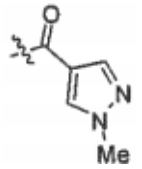
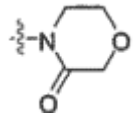
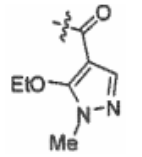
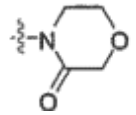
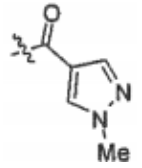
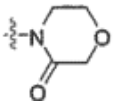
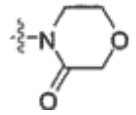
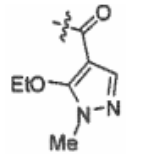
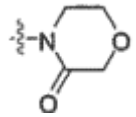
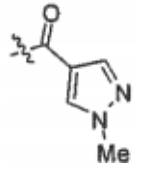
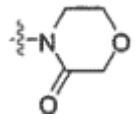
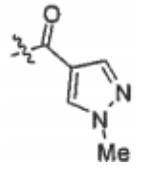
Junginys Nr.	R_1R_2N-	R_3	R_4	X
001		Me	Me	H
002		Me	Me	H

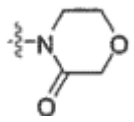
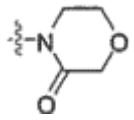
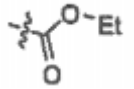
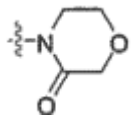
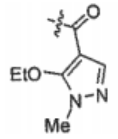
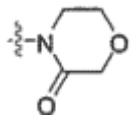
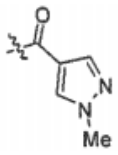
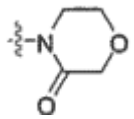
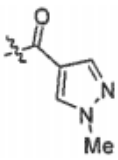
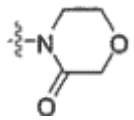
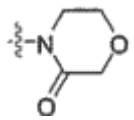
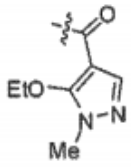
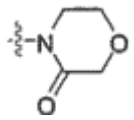
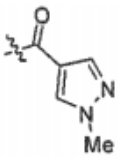
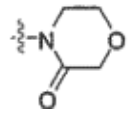
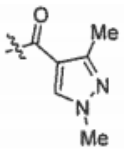
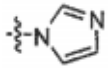
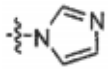
Junginys Nr.	R_1R_2N-	R_3	R_4	X
003		Me	Me	H
004		Me	Me	H
005		Me	Me	H
006		Me	Me	H
007		Me	Me	H
008		Me	Me	H
009		Me	Me	H
010		Me	Me	H
011		Me	Me	H
012		Me	Me	H
013		Me	Me	H
014		H	Me	H

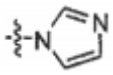
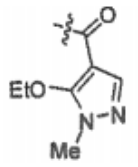
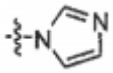
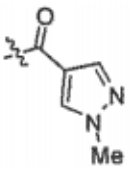
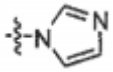
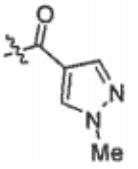
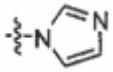
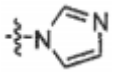
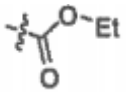
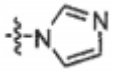
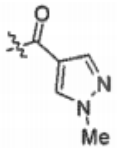
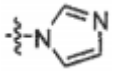
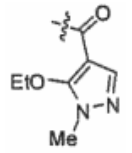
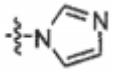
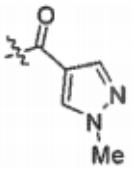
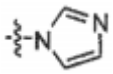
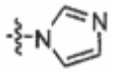
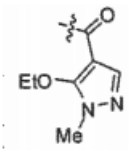
Junginys Nr.	R_1R_2N-	R_3	R_4	X
015		H	Me	
016		H	Me	
017		H	Me	
018		Me	Me	H
019		Me	Me	$EtSO_2^-$
020		Me	Me	
021		Me	Me	
022		Me	Me	
023		Me	Me	H
024		Me	Me	H

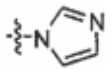
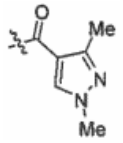
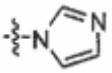
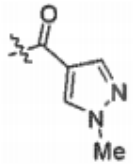
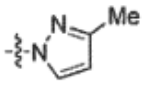
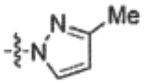
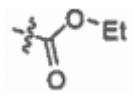
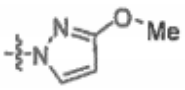
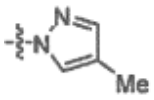
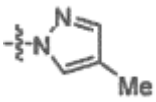
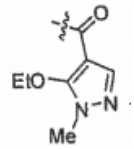
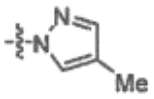
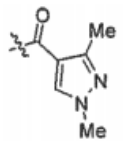
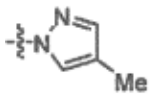
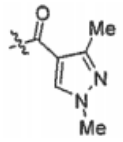
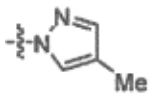
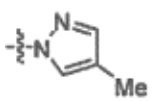
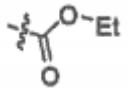
Junginys Nr.	R_1R_2N-	R_3	R_4	X
025			Me	H
026			Me	
027			Me	
028			Me	
029		H	Me	H
030		H	Me	Ac-
031		H	Me	$EtSO_2^-$
032		H	Me	
033		H	Me	
034		H	Me	

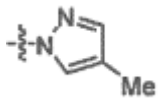
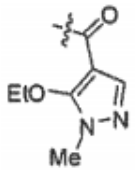
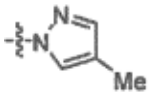
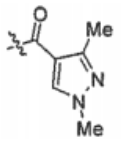
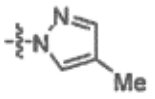
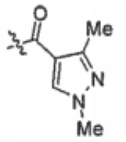
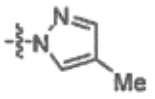
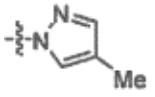
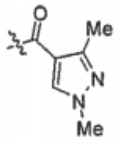
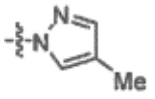
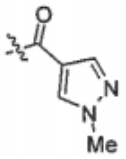
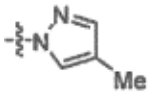
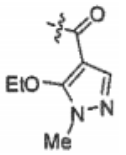
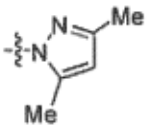
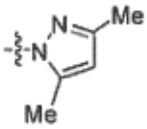
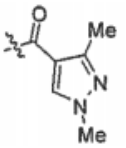
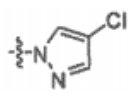
Junginys Nr.	R_1R_2N-	R_3	R_4	X
035		Me	Me	H
036		Me	Me	
037		Me	Me	
038		Me	Me	
039		Me	Me	
040		Me	Me	H
041		Me	Me	
042		Me	Me	H
043		Me	Me	
044		Me	Me	H

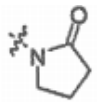
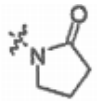
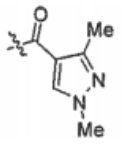
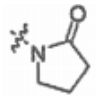
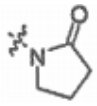
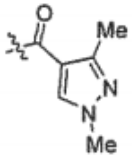
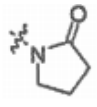
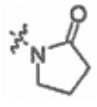
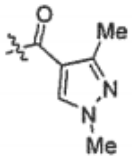
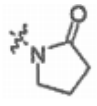
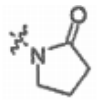
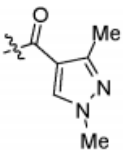
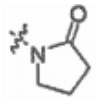
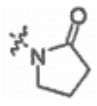
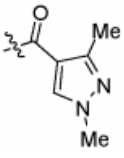
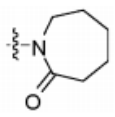
Junginys Nr.	R_1R_2N-	R_3	R_4	X
045		Me	Me	
046			Me	
047			Me	
048			Me	
049			Me	
050		H	Me	H
051		H	Me	
052		H	Me	
053		H	Me	

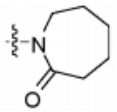
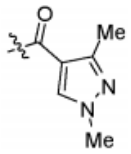
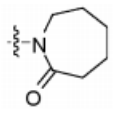
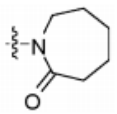
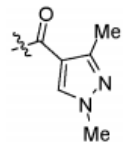
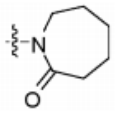
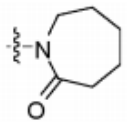
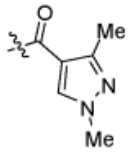
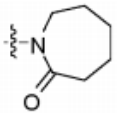
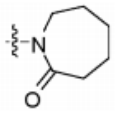
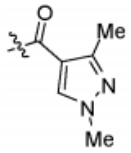
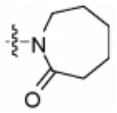
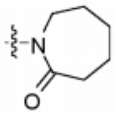
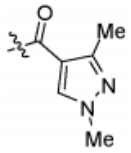
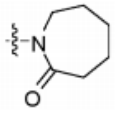
Junginys Nr.	R_1R_2N-	R_3	R_4	X
054		Me	Me	H
055		Me	Me	
056		Me	Me	
057		Me	Me	
058		Me	Me	
059			Me	H
060			Me	
061			Me	
062			Me	
063		Me	Me	H
064		H	Me	H

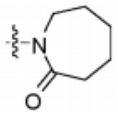
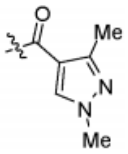
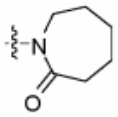
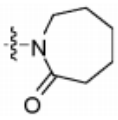
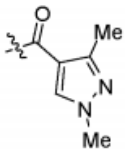
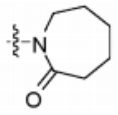
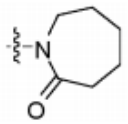
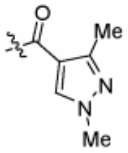
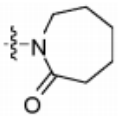
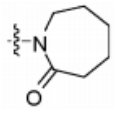
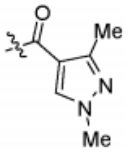
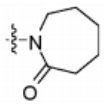
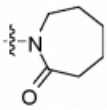
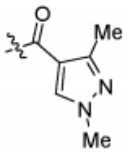
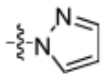
Junginys Nr.	R_1R_2N-	R_3	R_4	X
065		H	Me	
066		H	Me	
067		H	Me	
068		Me	Me	H
069		Me	Me	
070		Me	Me	
071		Me	Me	
072		Me	Me	
073			Me	H
074			Me	

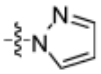
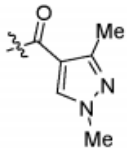
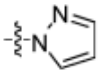
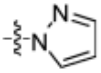
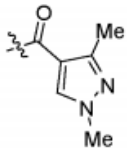
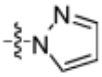
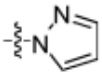
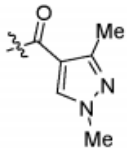
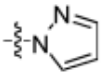
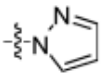
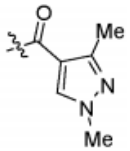
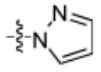
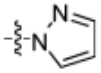
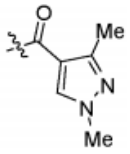
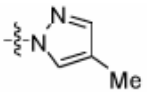
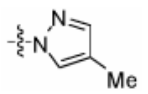
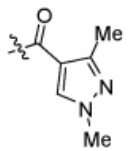
Junginys Nr.	R_1R_2N-	R_3	R_4	X
075			Me	
076			Me	
077		Me	Me	H
078		Me	Me	
079		Me	Me	H
080		H	Me	H
081		H	Me	
082		H	Me	
083		H	Me	
084		Me	Me	H
085		Me	Me	

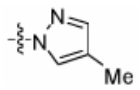
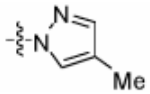
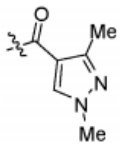
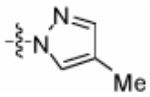
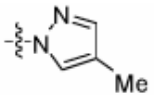
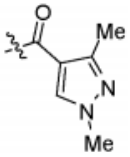
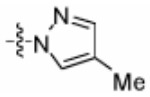
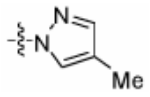
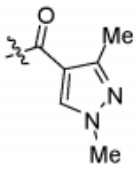
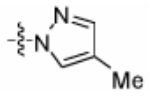
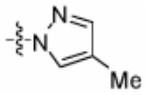
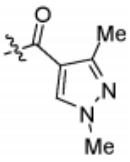
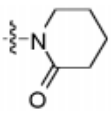
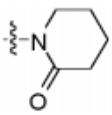
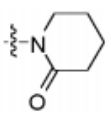
Junginys Nr.	R_1R_2N-	R_3	R_4	X
086		Me	Me	
087		Me	Me	
088		Me	Me	
089			Me	H
090			Me	
091			Me	
092			Me	
093		Me	Me	H
094		Me	Me	
095		Me	Me	H

Junginys Nr.	R_1R_2N-	R_3	R_4	X
096		H	Et	H
097		H	Et	
098		Me	Et	H
099		Me	Et	
100		Et	Me	H
101		Et	Me	
102		Et	Et	H
103		Et	Et	
104			Et	H
105			Et	
106		H	Et	H

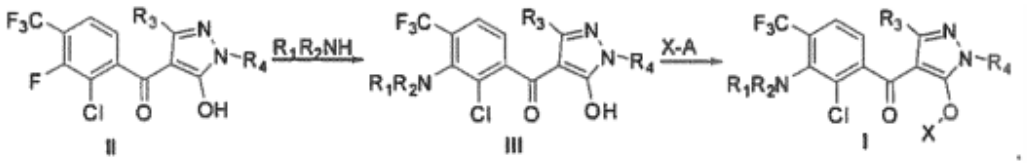
Junginys Nr.	R_1R_2N-	R_3	R_4	X
107		H	Et	
108		Me	Et	H
109		Me	Et	
110		Et	Me	H
111		Et	Me	
112		Et	Et	H
113		Et	Et	
114			Et	H
115			Et	
116		H	Et	H

Junginys Nr.	R_1R_2N-	R_3	R_4	X
117		H	Et	
118		Me	Et	H
119		Me	Et	
120		Et	Me	H
121		Et	Me	
122		Et	Et	H
123		Et	Et	
124			Et	H
125			Et	
126		H	Et	H

Junginys Nr.	R_1R_2N-	R_3	R_4	X
127		H	Et	
128		Me	Et	H
129		Me	Et	
130		Et	Me	H
131		Et	Me	
132		Et	Et	H
133		Et	Et	
134			Et	H
135			Et	
136		H	Et	H
137		H	Et	

Junginys Nr.	R_1R_2N-	R_3	R_4	X
138		Me	Et	H
139		Me	Et	
140		Et	Me	H
141		Et	Me	
142		Et	Et	H
143		Et	Et	
144			Et	H
145			Et	
146				H
147				H
148				H

6. Pirazolono junginio arba jo druskos pagal bet kurį iš 1-5 punktų gamybos būdas, apimantis šias pakopas:
(1) formulės II junginio reagavimą su pertekliniu kiekiu junginio R_1R_2NH, siekiant gauti formulės III junginį;
(2) formulės III junginio reagavimą su junginiu X-A, siekiant gauti formulės I junginį;
kur A reiškia halogeną, metilsulfonilą arba p-tozilą, o reakcijos kelias yra toks:



7. Būdas pagal 6 punktą, kuris yra charakterizuojamas tuo, kad minėta pakopa (1) ir pakopa (2) yra atliekamos aprotoniniame tirpiklyje, esant bazei; reakcijos temperatūroje -30 °C - 180 °C, geriau -5 °C -90 °C.

8. Būdas pagal 7 punktą, kuris yra charakterizuojamas tuo, kad minėtas tirpiklis yra acetonitrilas, dietileteris, tetrahidrofuranas, DMF arba DMSO, geriau acetonitrilas, tetrahidrofuranas arba DMF; minėta bazė yra natrio hidroksidas, kalio hidroksidas, kalcio hidroksidas, natrio karbonatas, kalio karbonatas, natrio bikarbonatas, kalio bikarbonatas, trietilaminas, DIPEA arba DBU, geriau NaH, trietilaminas arba kalio karbonatas.

9. Herbicidinė kompozicija, kuri yra charakterizuojama tuo, kad ji apima herbicidiniu požiūriu veiksmingą kiekį bent vieno pirazolono junginio arba jo druskos pagal bet kurį iš 1-5 punktų.

10. Herbicidinė kompozicija pagal 9 punktą, kuri yra charakterizuojama tuo, kad ji taip pat apima pagalbinį preparatą.

11. Kenksmingų augalų kontroliavimo būdas, apimantis užnešimą herbicidiškai veiksmingo kiekio bent vieno pirazolono junginio arba jo druskos pagal bet kurį iš 1-5 punktų arba herbicidinės kompozicijos pagal bet kurį iš 9-10 punktų ant augalo arba ant ploto su kenksmingu augalu.

12. Panaudojimas pirazolono junginio arba jo druskos pagal bet kurį iš 1-5 punktų arba herbicidinės kompozicijos pagal bet kurį iš 9-10 punktų kenksmingų augalų kontrolei.

13. Panaudojimas pagal 12 punktą, kuris yra charakterizuojama tuo, kad minėtas pirazolono junginys arba jo druska yra naudojamas norint kontroliuoti kenksmingą augalą norimame pasėlyje.

14. Panaudojimas pagal 13 punktą, kuris yra charakterizuojama tuo, kad minėtas norimas pasėlis yra genetiškai modifikuotas pasėlis arba pasėlis, apdorotas genomo redagavimo technika.

---

(51) Int.Cl. ***C07D 235/02*** (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
(11) **3402781**
(13) T
(96) 17700389.4
(96) 2017-01-13
(97) 2018-11-21
(97) 2020-03-04
(86) PCT/EP2017/025005
(86) 2017-01-13
(87) WO 2017/121647
(87) 2017-07-20
(30) 16151012, 2016-01-13, EP
(72) KÜHNERT, Sven, DE
KOENIGS, René Michael, DE
KLESS, Achim, DE

WEGERT, Anita, DE
KONETZKI, Ingo, DE
RATCLIFFE, Paul, DE
JOSTOCK, Ruth, DE
KOCH, Thomas, DE
LINZ, Klaus, DE
SCHRÖDER, Wolfgang, DE

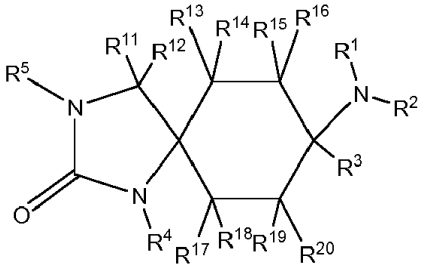
(73) Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE

(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) 3-((hetero)aril)-8-amino-2-okso-1,3-diaza-spiro-[4.5]-dekano dariniai

Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

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



(I)

kur:

R^1 ir R^2 nepriklausomai viena nuo kitos reiškia:

-H;

linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų -C_1-C_6-alkilą, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH_3, -CN ir -CO_2CH_3;

sočią arba nesočią 3-12-nario cikloalkilo liekaną, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH_3, -CN ir -CO_2CH_3; kur minėta 3-12-nario cikloalkilo liekana pasirinktinai yra prisijungusi per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą -C_1-C_6-alkilen-; arba

sočią arba nesočią 3-12-nario heterocikloalkilo liekaną, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH_3, -CN ir -CO_2CH_3; kur minėta 3-12-nario heterocikloalkilo liekana pasirinktinai yra prisijungusi per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą -C_1-C_6-alkilen-;

arba

R^1 ir R^2 kartu su azoto atomu, prie kurio jos yra prisijungusios, sudaro žiedą ir reiškia -$(CH_2)_{3-6}$-; -$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-; arba -$(CH_2)_2$-NR^A-$(CH_2)_2$-, kur R^A reiškia -H arba linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų -C_1-C_6-alkilą, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br ir -I;

R^3 reiškia:

linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilą;

sočią arba nesočią, nepakeistą, mono- arba polipakeistą 3-12-nario cikloalkilo liekaną; kur minėta 3-12-nario cikloalkilo liekana pasirinktinai yra prisijungusi per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilen-;

sočią arba nesočią, nepakeistą, mono- arba polipakeistą 3-12-nario heterocikloalkilo liekaną; kur minėta 3-12-nario heterocikloalkilo liekana pasirinktinai yra prisijungusi per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilen-;

nepakeistą, mono- arba polipakeistą 6-14-nario arilo liekaną; kur minėta 6-14-nario arilo liekana pasirinktinai yra prisijungusi per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilen-; arba

nepakeistą, mono- arba polipakeistą 5-14-nario heteroarilo liekaną; kur minėta 5-14-nario heteroarilo liekana pasirinktinai yra prisijungusi per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilen-,

R^4 reiškia:

-H;

linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilą; kur minėtas -C_1-C_6-alkilas pasirinktinai yra prisijungęs per -C(=O)-, -C(=O)O- arba -$S(=O)_2$-;

sočią arba nesočią, nepakeistą, mono- arba polipakeistą 3-12-nario cikloalkilo liekaną; kur minėta 3-12-nario cikloalkilo liekana pasirinktinai yra prisijungusi per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilen-; arba kur minėta 3-12-nario cikloalkilo liekana pasirinktinai yra prisijungusi per -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH_2- arba -$S(=O)_2$-;

sočią arba nesočią, nepakeistą, mono- arba polipakeistą 3-12-nario heterocikloalkilo liekaną; kur minėta 3-12-nario heterocikloalkilo liekana pasirinktinai yra prisijungusi per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilen-; arba kur minėta 3-12-nario heterocikloalkilo liekana pasirinktinai yra prisijungusi per -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH_2- arba -$S(=O)_2$-;

nepakeistą, mono- arba polipakeistą 6-14-nario arilo liekaną; kur minėta 6-14-nario arilo liekana pasirinktinai yra prisijungusi per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilen-; arba kur minėta 6-14-nario arilo liekana pasirinktinai yra prisijungusi per -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH_2- arba -$S(=O)_2$-; arba

nepakeistą, mono- arba polipakeistą 5-14-nario heteroarilo liekaną; kur minėta 5-14-nario heteroarilo liekana pasirinktinai yra prisijungusi per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilen-; arba kur minėta 5-14-nario heteroarilo liekana pasirinktinai yra prisijungusi per -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH_2- arba -$S(=O)_2$-;

R^5 reiškia:

nepakeistą, mono- arba polipakeistą 6-14-nario arilo liekaną; arba

nepakeistą, mono- arba polipakeistą 5-14-nario heteroarilo liekaną;

R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} ir R^{20} nepriklausomai viena nuo kitos reiškia -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH arba linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilą;

kur „mono- arba polipakeistas“ reiškia, kad vienas arba daugiau vandenilio atomų yra pakeisti pakaitu, nepriklausomai vienas nuo kito parinktu iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -R^{21}, -C(=O)R^{21}, -C(=O)OR^{21}, -C(=O)N$R^{21}R^{22}$, -C(=O)NH-$(CH_2CH_2O)_{1-30}$-CH_3, -O-$(CH_2CH_2O)_{1-30}$-H, -O-$(CH_2CH_2O)_{1-30}$-CH_3, =O, -OR^{21}, -OC(=O)R^{21}, -OC(=O)OR^{21}, -OC(=O)N$R^{21}R^{22}$, -NO_2, -N$R^{21}R^{22}$, -NR^{21}-$(CH_2)_{1-6}$-C(=O)R^{22}, -NR^{21}-$(CH_2)_{1-6}$-C(=O)OR^{22}, -NR^{23}-$(CH_2)_{1-6}$-C(=O)N$R^{21}R^{22}$, -NR^{21}C(=O)R^{22}, -NR^{21}C(=O)-OR^{22}, -NR^{23}C(=O)N$R^{21}R^{22}$, -NR^{21}S(=O)$_2R^{22}$, -SR^{21}, -S(=O)R^{21}, -S(=O)$_2R^{21}$, -S(=O)$_2$OR^{21}, ir - S(=O)$_2$N$R^{21}R^{22}$;

kur:

R^{21}, R^{22} ir R^{23} nepriklausomai viena nuo kitos reiškia:

-H;

linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų -C_1-C_6-alkilą, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH_2, -CO_2H, -C(=O)O-C_1-C_6-alkilo, -C(=O)NH_2, -C(=O)NHC_1-C_6-alkilo, -C(=O)N(C_1-C_6-alkil)$_2$, -O-C_1-C_6-alkilo ir -S(=O)$_2$-C_1-C_6-alkilo;

sočią arba nesočią, nepakeistą, mono- arba polipakeistą 3-12-nario cikloalkilo liekaną; kur minėta 3-12-nario cikloalkilo liekana pasirinktinai yra prisijungusi per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų -C_1-C_6-alkilen-, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH_2, -C_1-C_6-alkilo ir -O-C_1-C_6-alkilo;

sočią arba nesočią, nepakeistą, mono- arba polipakeistą 3-12-nario heterocikloalkilo liekaną; kur minėta 3-12-nario heterocikloalkilo liekana pasirinktinai yra prisijungusi per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų -C_1-C_6-alkilen-, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH_2, -C_1-C_6-alkilo ir -O-C_1-C_6-alkilo;

nepakeistą, mono- arba polipakeistą 6-14-nario arilo liekaną; kur minėta 6-14-nario arilo liekana pasirinktinai yra prisijungusi per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų -C_1-C_6-alkilen-, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH_2, -C_1-C_6-alkilo ir -O-C_1-C_6-alkilo;

nepakeistą, mono- arba polipakeistą 5-14-nario heteroarilo liekaną; kur minėta 5-14-nario heteroarilo liekana pasirinktinai yra prisijungusi per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų -C_1-C_6-alkilen-, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH_2, -C_1-C_6-alkilo ir -O-C_1-C_6-alkilo;

arba R^{21} ir R^{22}, esančios -C(=O)N$R^{21}R^{22}$, -OC(=O)N$R^{21}R^{22}$, -N$R^{21}R^{22}$, -NR^{23}-$(CH_2)_{1-6}$-C(=O)N$R^{21}R^{22}$, -NR^{23}C(=O)N$R^{21}R^{22}$ arba -S(=O)$_2$N$R^{21}R^{22}$ kartu su azoto atomu, prie kurio jos yra prisijungusios, sudaro žiedą ir reiškia -$(CH_2)_{3-6}$-; -$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-; -$(CH_2)_2$-S(=O)$_2$-$(CH_2)_2$- arba -$(CH_2)_2$-NR^B-$(CH_2)_2$-, kur R^B reiškia -H, -C_1-C_6-alkilą, -C(=O)-C_1-C_6-alkilą arba -S(=O)$_2$-C_1-C_6-alkilą, kur minėtas C_1-C_6-alkilas yra linijinis arba šakotas, sotus arba nesotus, nepakeistas arba pakeistas vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CO_2H, -C(=O)O-C_1-C_6-alkilo ir -C(=O)NH_2; ir kur minėtas žiedas yra nepakeistas arba pakeistas vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš

grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, $-NH_2$, $-C_1$-C_6-alkilo ir $-O-C_1$-C_6-alkilo;
arba jo fiziologiniu požiūriu priimtina druska.

2. Junginys pagal 1 punktą, kur R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} ir R^{20} nepriklausomai viena nuo kitos reiškia -H, -F, -OH arba $-C_1$-C_6-alkilą.

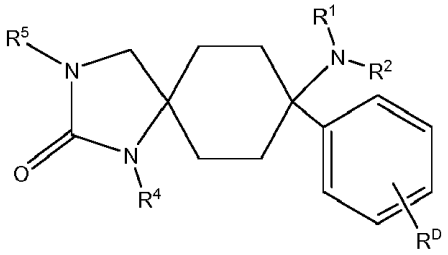
3. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kur (i) R^1 reiškia -H; ir R^2 reiškia linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą $-C_1$-C_6-alkilą; arba (ii) R^1 reiškia $-CH_3$; ir R^2 reiškia linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą $-C_1$-C_6-alkilą; arba (iii) R^1 reiškia -H arba $-CH_3$; ir kur R^2 reiškia $-CH_2$-cikloalkilą, $-CH_2$-ciklobutilą, $-CH_2$-ciklopentilą, $-CH_2$-oksetanilą arba $-CH_2$-tetrahidrofuranilą; arba (iv) R^1 ir R^2 kartu su azoto atomu, prie kurio jos yra prisijungusios, sudaro žiedą ir reiškia $-(CH_2)_{3-6}$-.

4. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur (i) R^3 reiškia linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą $-C_1$-C_6-alkilą; arba (ii) R^3 reiškia nepakeistą, mono- arba polipakeistą 6-14-nario arilo liekaną; arba (iii) R^3 reiškia nepakeistą, mono- arba polipakeistą 5-14-nario heteroarilo liekaną.

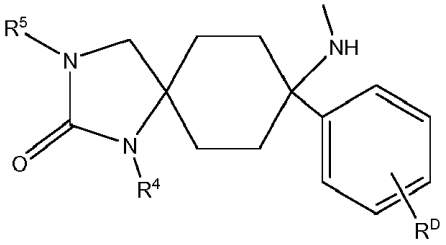
5. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur (i) R^4 reiškia -H; arba (ii) R^4 reiškia - linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą C_1-C_6-alkilą; arba (iii) R^4 reiškia sočią arba nesočią, nepakeistą, mono- arba polipakeistą 3-12-nario cikloalkilo liekaną; kur 3-12-nario cikloalkilo liekana yra prisijungusi per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą $-C_1$-C_6-alkilen-; arba (iv) R^4 reiškia sočią arba nesočią, nepakeistą, mono- arba polipakeistą 3-12-nario heterocikloalkilo liekaną; kur minėta 3-12-nario heterocikloalkilo liekana yra prisijungusi per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą $-C_1$-C_6-alkilen-; arba (v) R^4 reiškia nepakeistą, mono- arba polipakeistą 6-14-nario arilo liekaną; kur minėta 6-14-nario arilo liekana yra prisijungusi per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą $-C_1$-C_6-alkilen-; arba (vi) R^4 reiškia nepakeistą, mono- arba polipakeistą 5-14-nario heteroarilo liekaną; kur minėta 5-14-nario heteroarilo liekana yra prisijungusi per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą $-C_1$-C_6-alkilen-.

6. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur (i) R^5 reiškia nepakeistą, mono- arba polipakeistą -fenilą; arba (ii) R^5 reiškia nepakeistą, mono- arba polipakeistą monociklinio 5-6-nario heteroarilo liekaną; arba (iii) R^5 reiškia nepakeistą, mono- arba polipakeistą biciklinio 9-10-nario heteroarilo liekaną,; arba (ii) arba (iii) atžvilgiu, (iv) R^5 geriau reiškia -1,2-benzodioksolą, -pirazinilą, -piridazinilą, -piridinilą, -pirimidinilą, -tienilą, -imidazolilą, -benzimidazolilą, -tiazolilą, -1,3,4-tiadiazolilą, -benzotiazolilą, -oksazolilą, -benzoksazolilą, -pirazolilą, -chinolinilą, -izochinolinilą, -chinazolinilą, -indolilą, -indolinilą, -benzo[c][1,2,5]oksadiazolilą, -imidazo[1,2-a]pirazinilą arba -1H-pirolo[2,3-b] piridinilą, kiekvienu atveju nepakeistą, mono- arba polipakeistą.

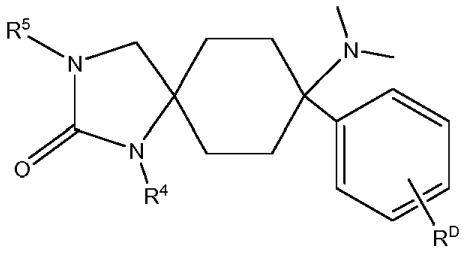
7. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kuris turi struktūrą pagal bet kurią iš bendrų formulių (II-A) - (VIII-C):



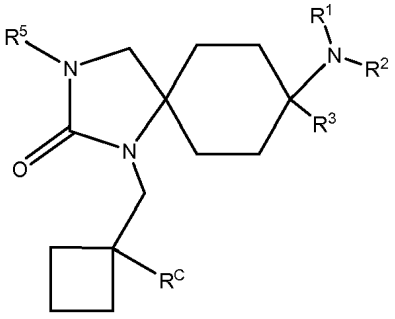
(II-A)



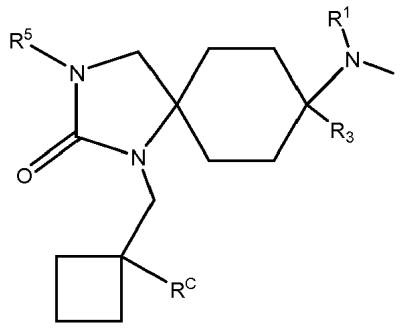
(II-B)



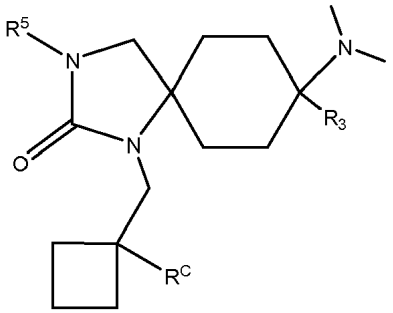
(II-C)



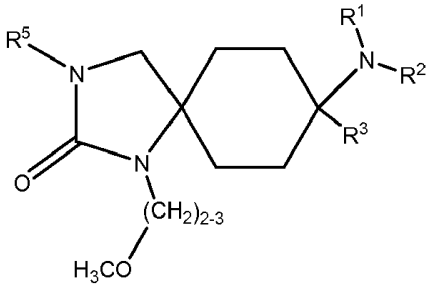
(III-A)



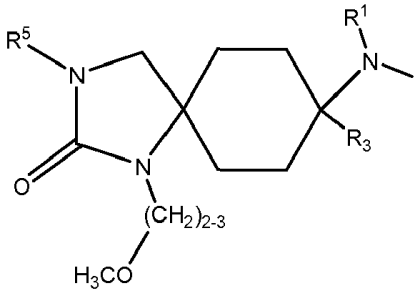
(III-B)



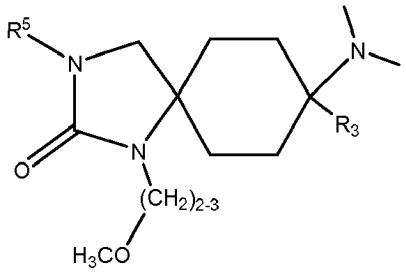
(III-C)



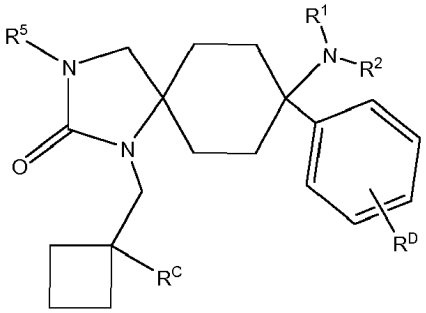
(IV-A)



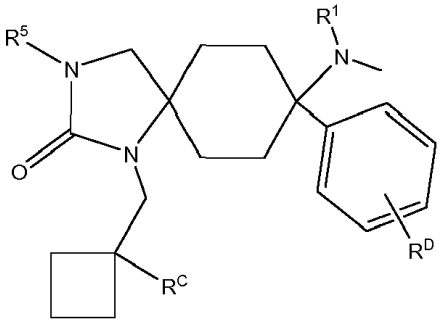
(IV-B)



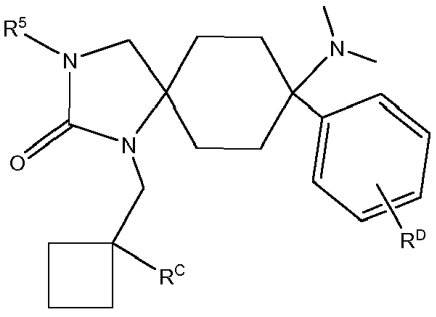
(IV-C)



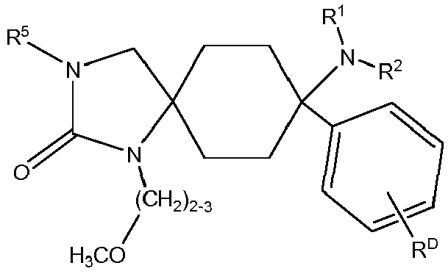
(V-A)



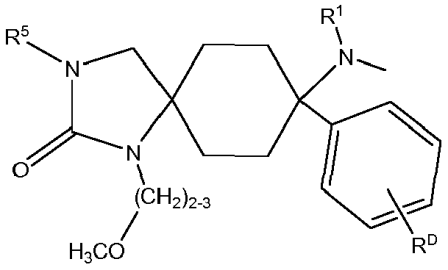
(V-B)



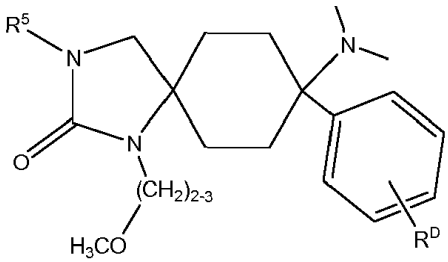
(V-C)



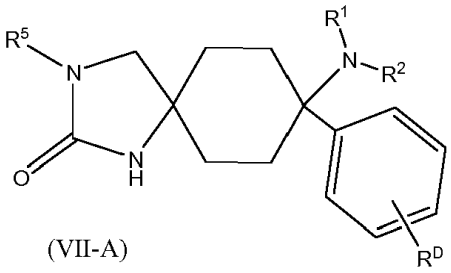
(VI-A)



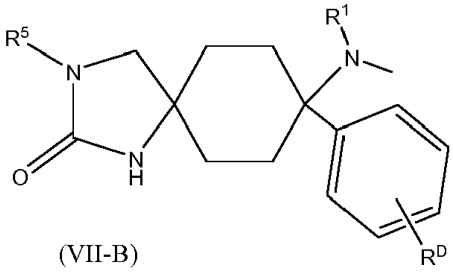
(VI-B)



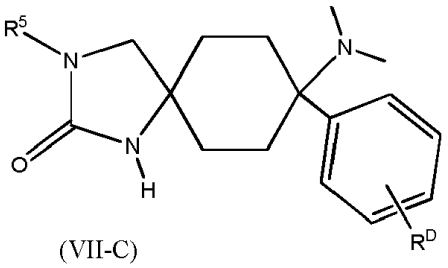
(VI-C)



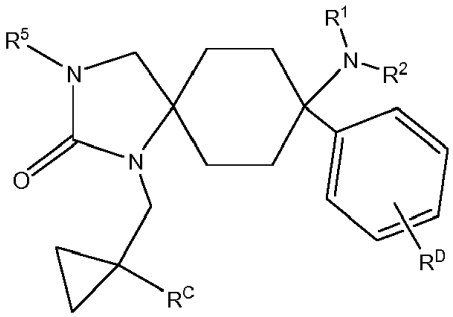
(VII-A)



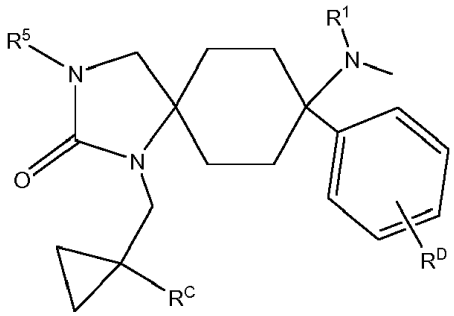
(VII-B)



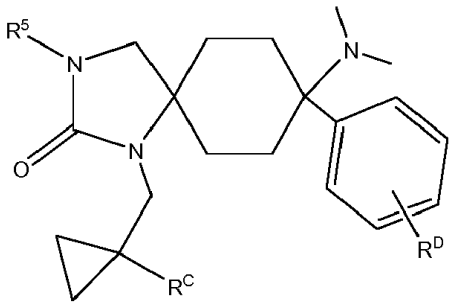
(VII-C)



(VIII-A)



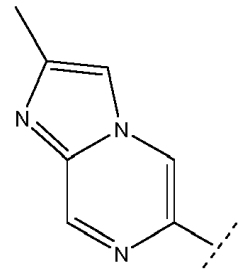
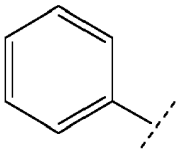
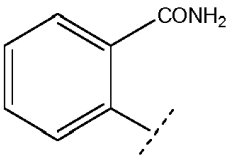
(VIII-B)

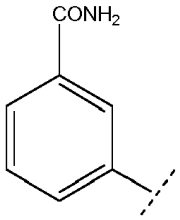


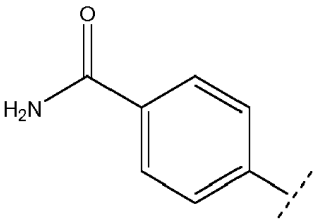
(VIII-C)

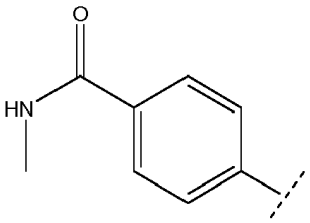
kur kiekvienu atveju:
R^1, R^2, R^3, R^4 ir R^5 yra tokios, kaip apibūdinta ankstesniuose punktuose,
R^C reiškia -H, -OH, -F, -CN arba -C_1-C_4-alkilą;
R^D reiškia -H arba -F;
arba jo fiziologiniu požiūriu priimtina druska.

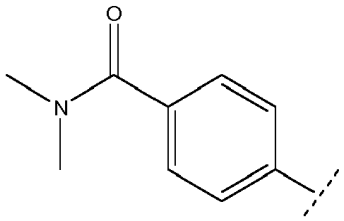
8. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur R^5 yra parinkta iš grupės, susidedančios iš:

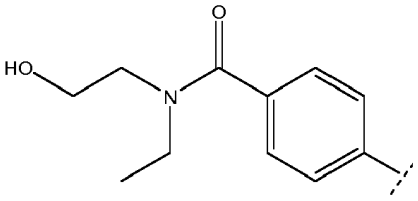




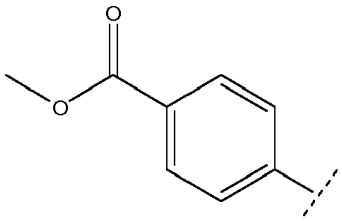


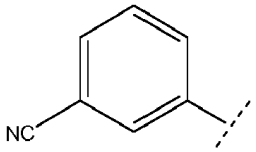


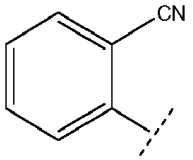


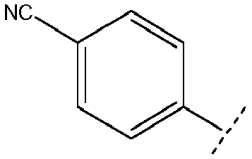


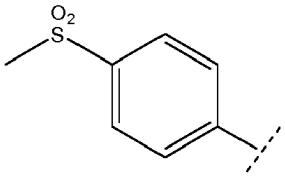


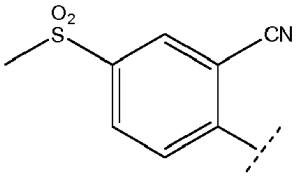


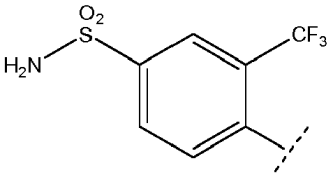


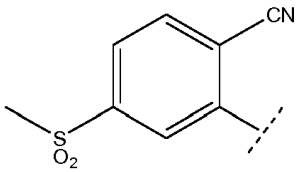


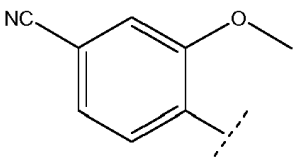


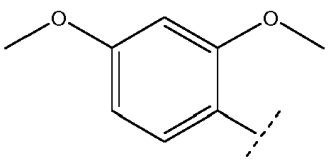


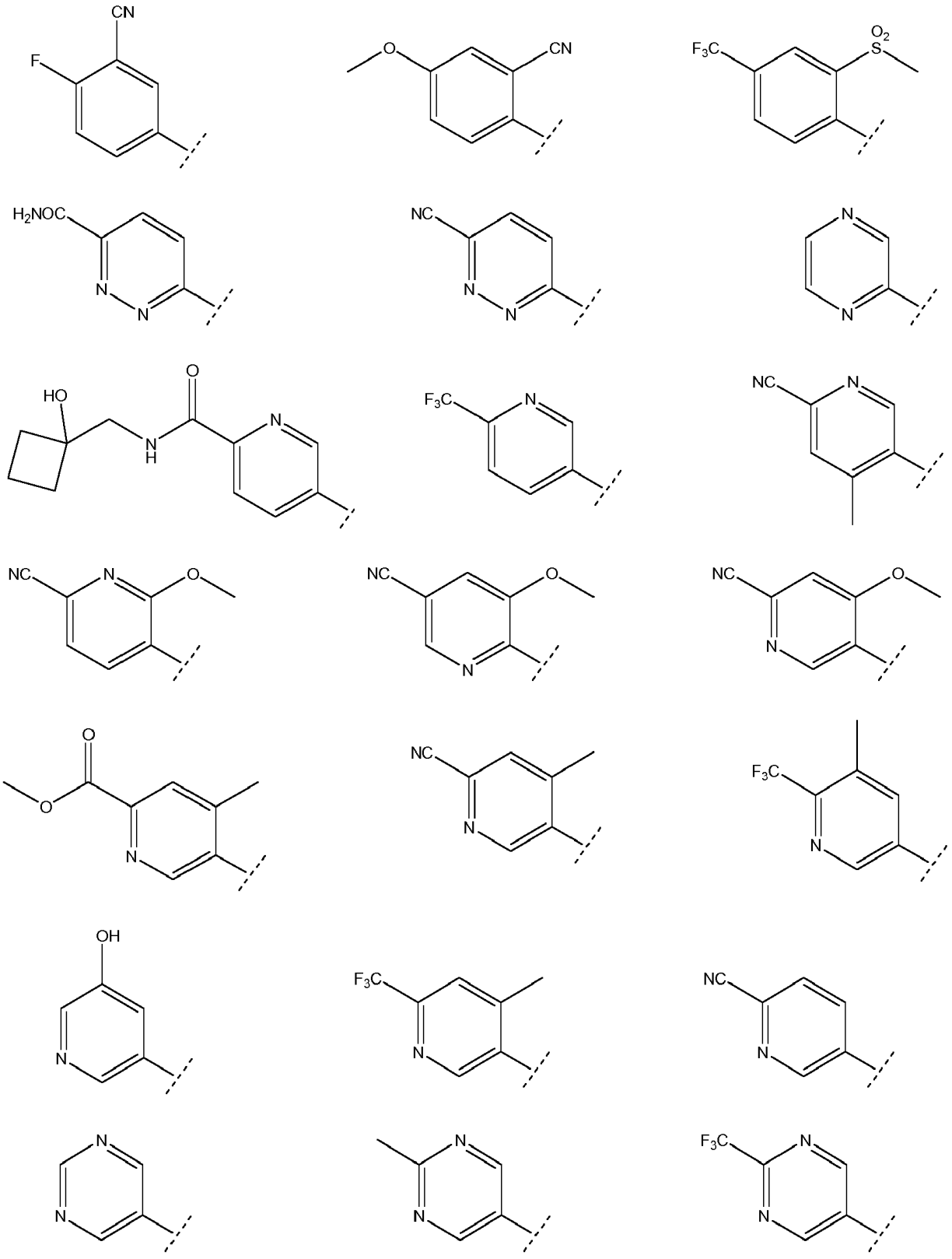


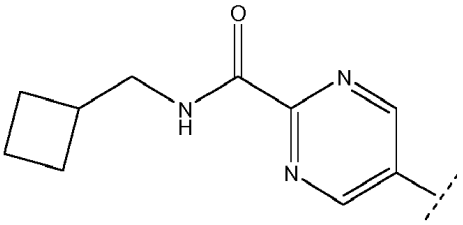
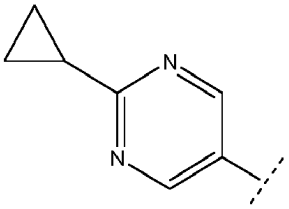
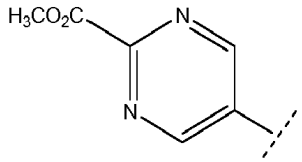
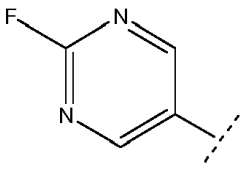
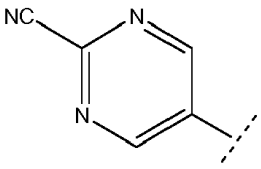
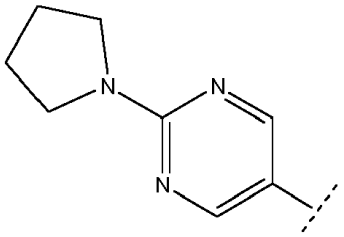
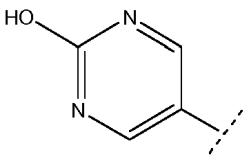
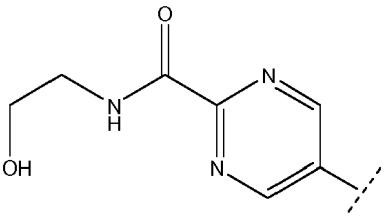
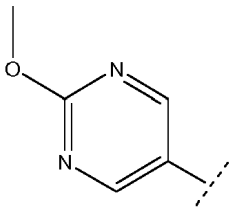
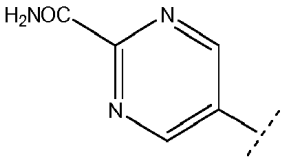
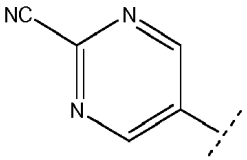
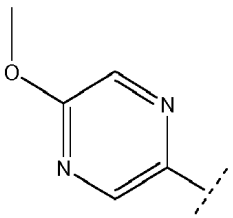
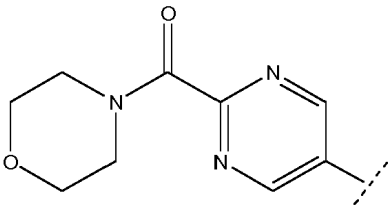
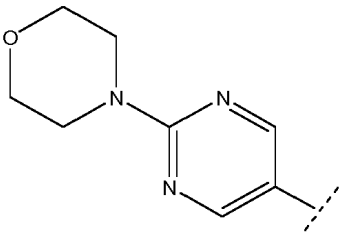
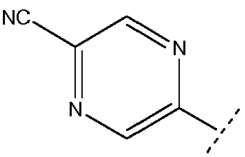
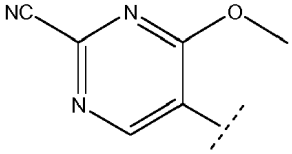
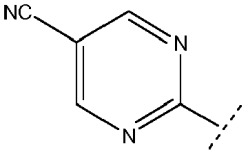
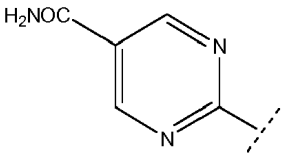
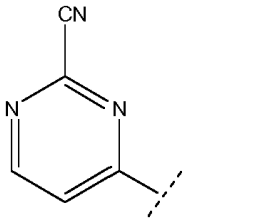
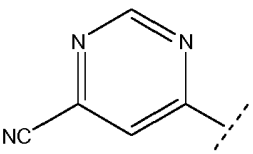
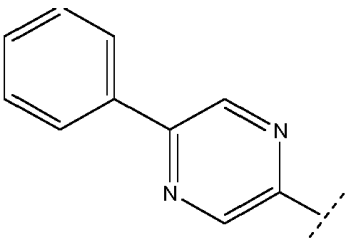


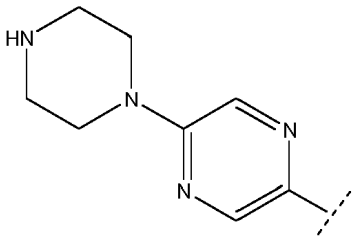
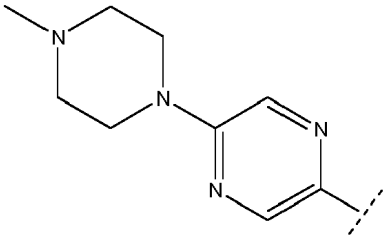
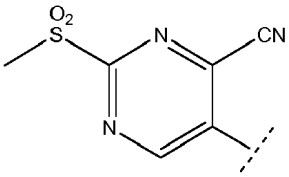
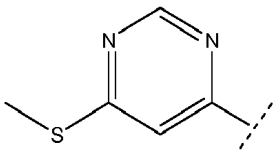
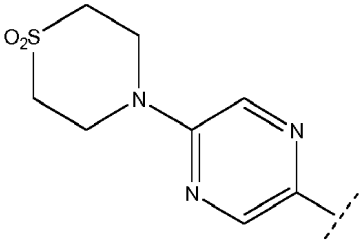
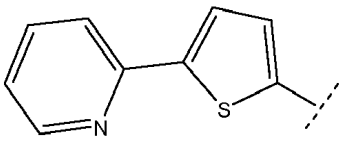
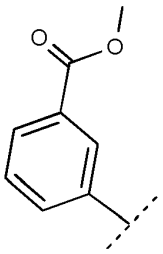
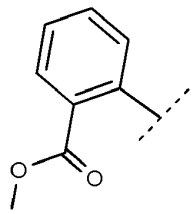
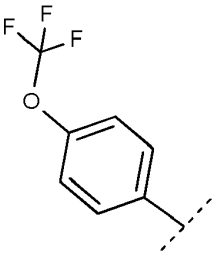
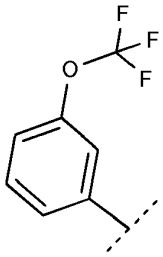
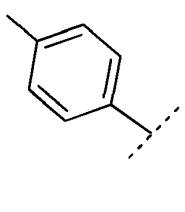
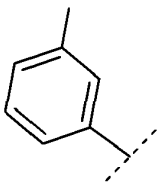
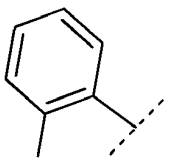
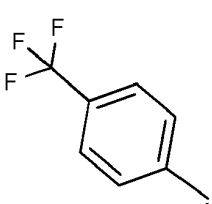


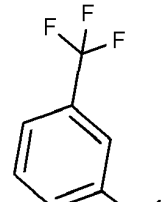


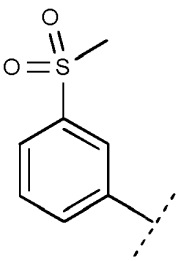
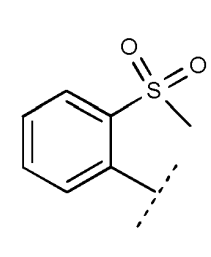
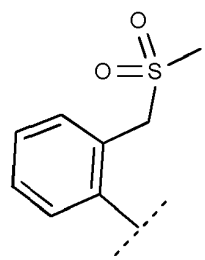


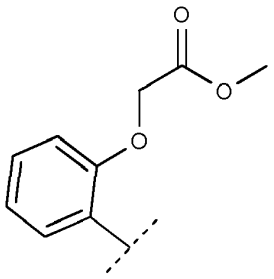
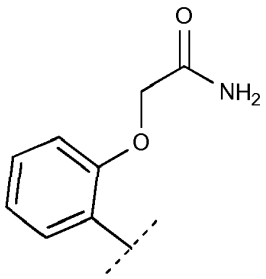
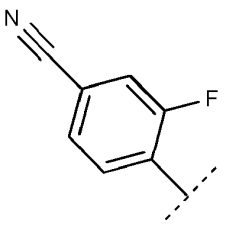
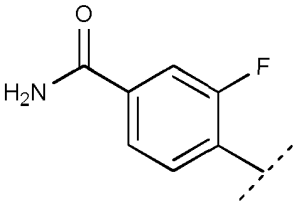
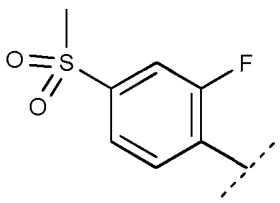
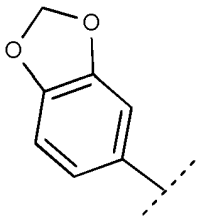
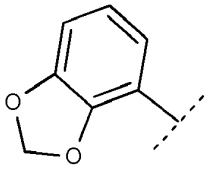
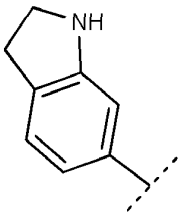
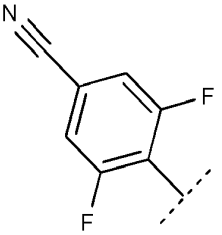
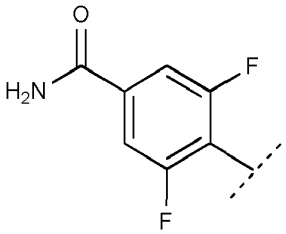
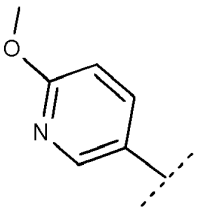
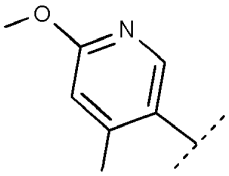
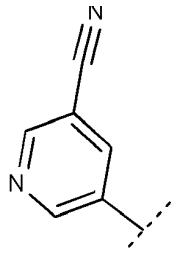
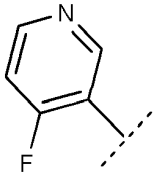
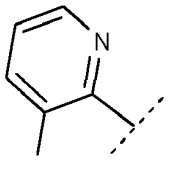
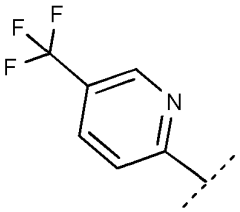
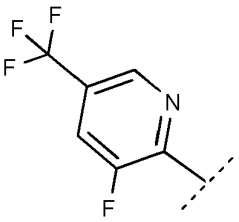

CN
F
O
CN
F3C
O2
S
H2NOC
N
N
NC
N
N
N
N
HO
O
N
H
N
F3C
N
NC
N
NC
N
O
NC
O
N
NC
O
N
O
O
N
NC
N
F3C
N
OH
N
F3C
N
NC
N
N
N
N
N
F3C
N
N

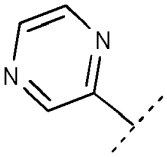
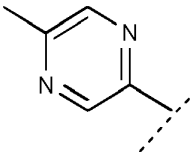
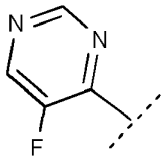






















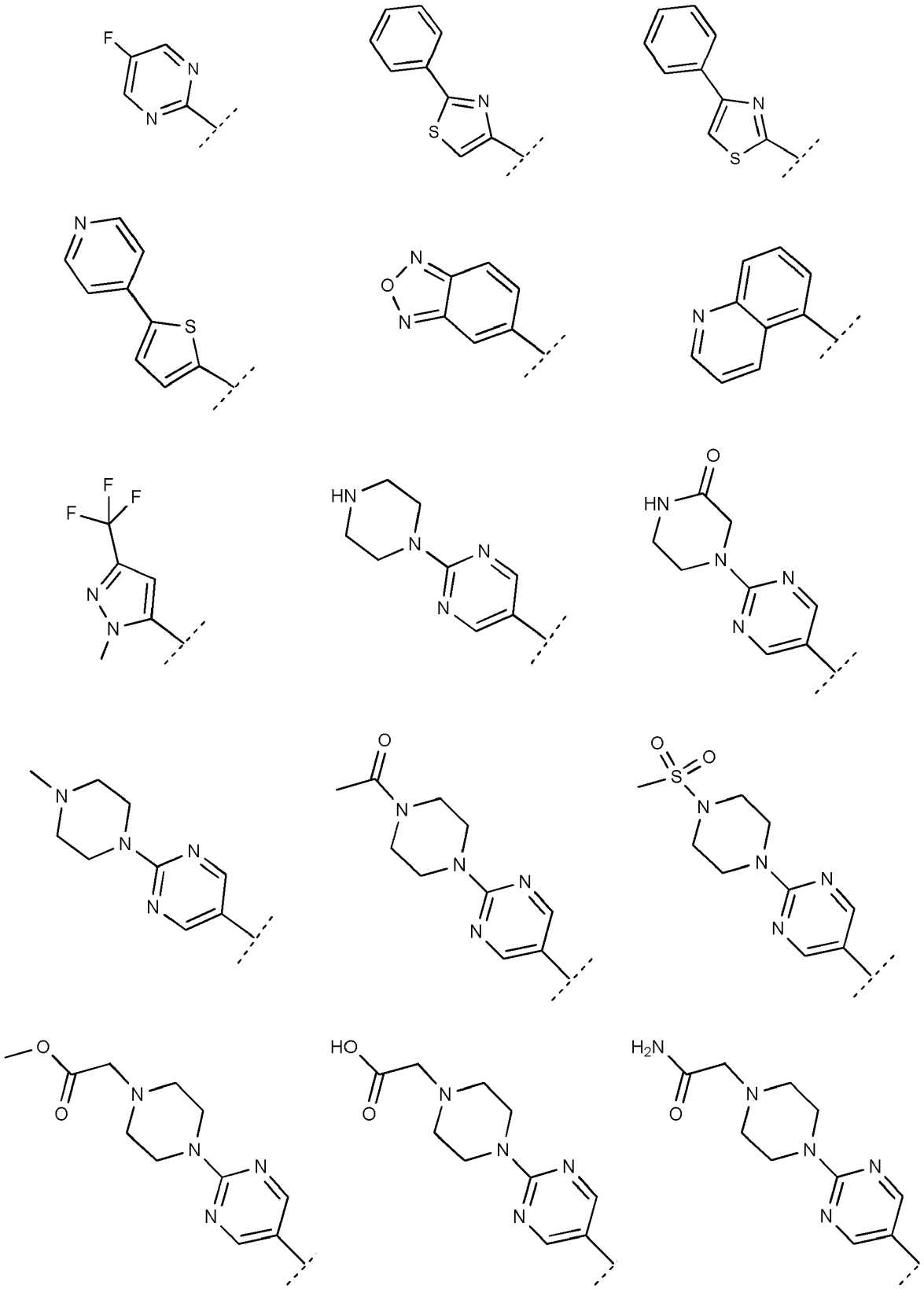















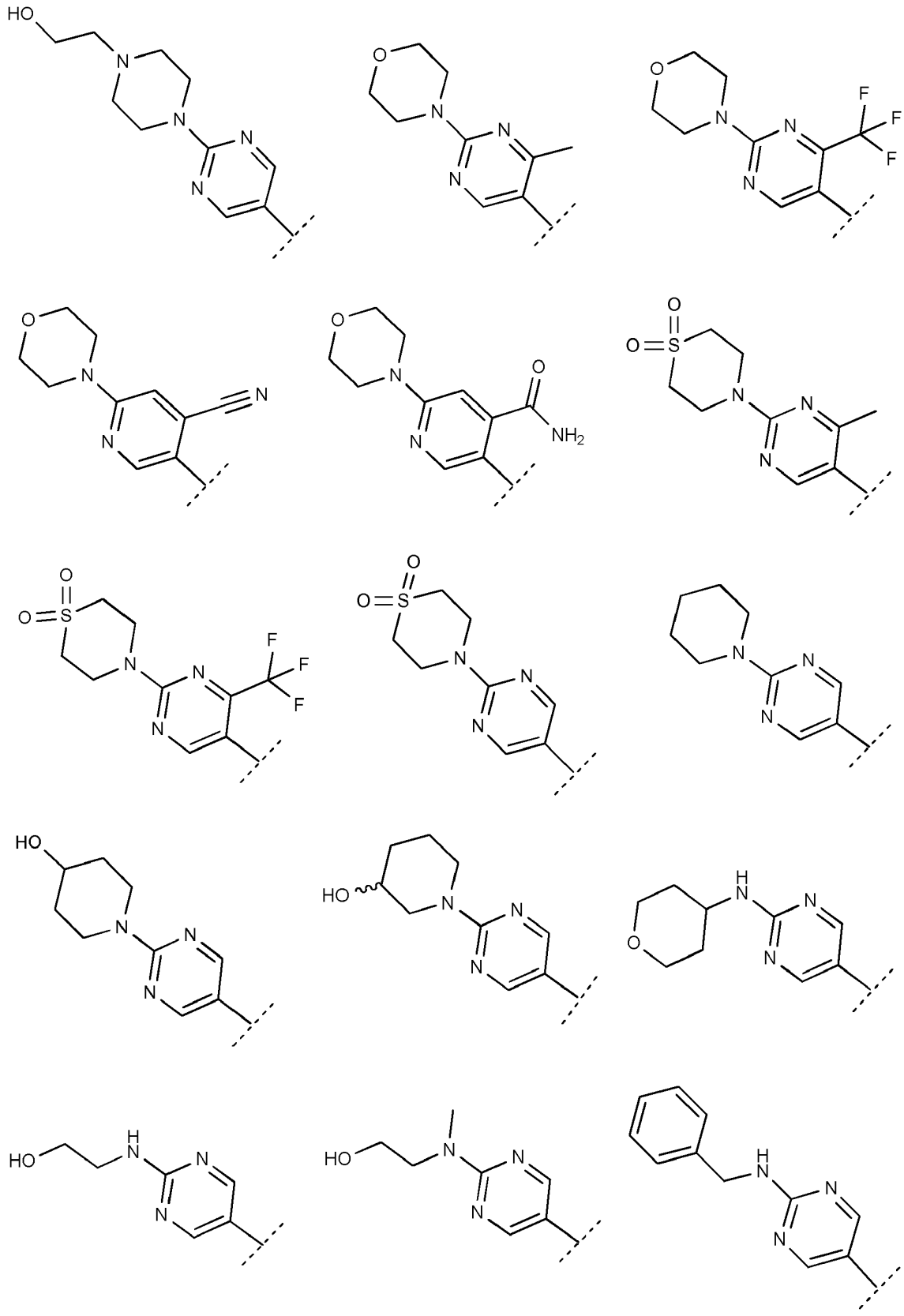


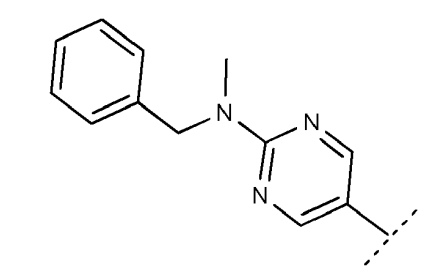
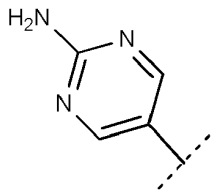
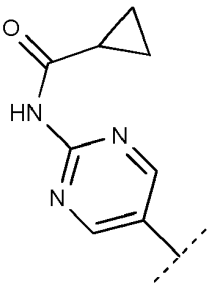
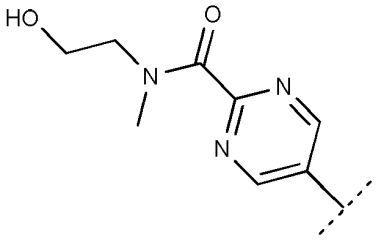
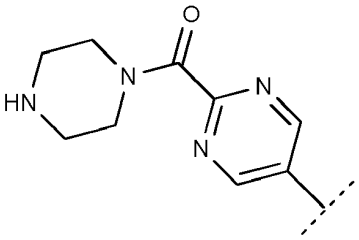
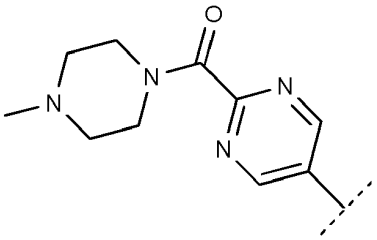
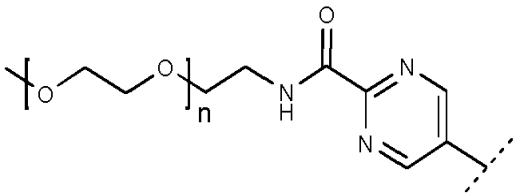
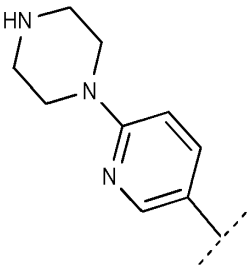
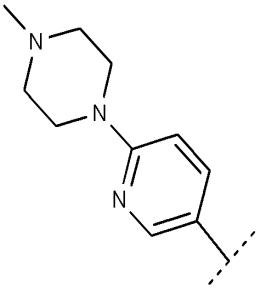
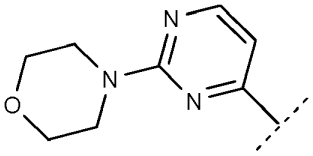
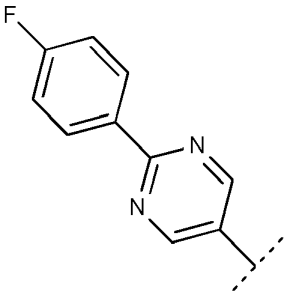
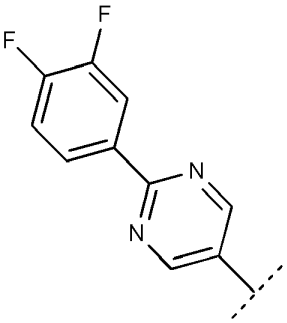
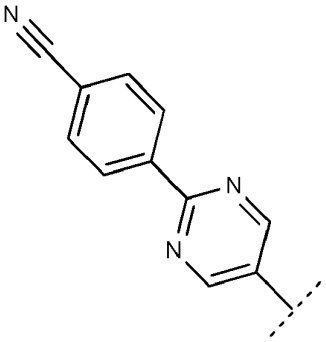
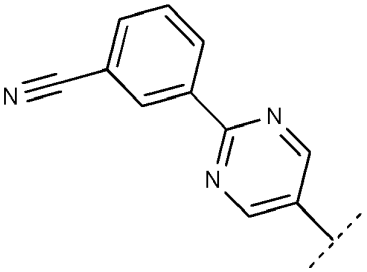
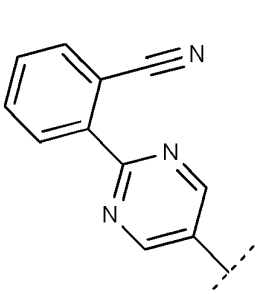




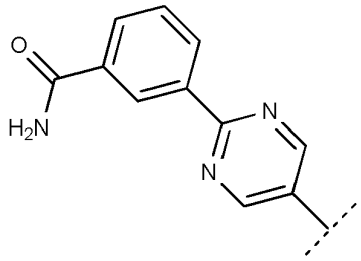
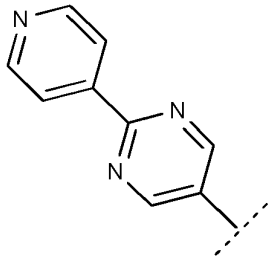
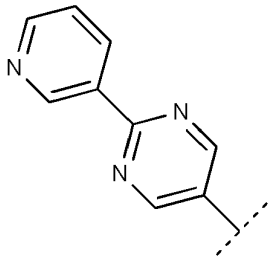
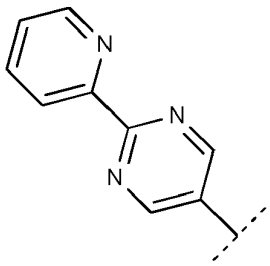
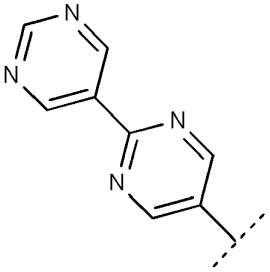
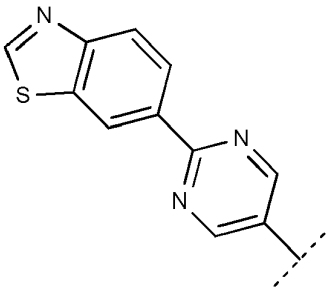
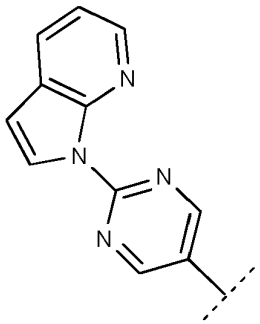
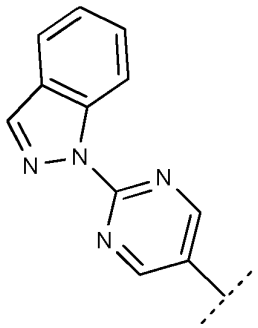
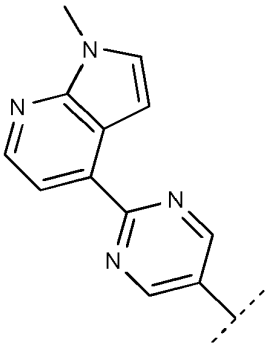
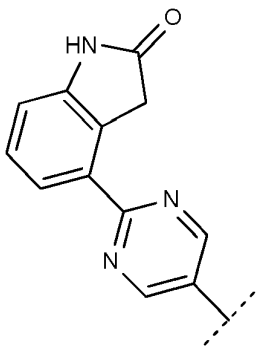
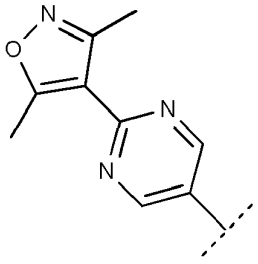
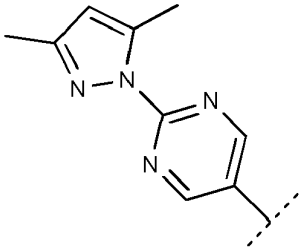
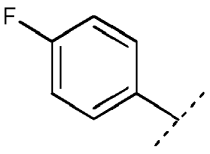
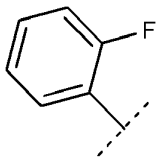
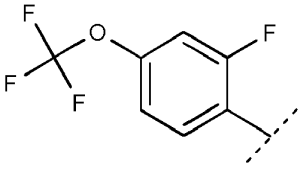
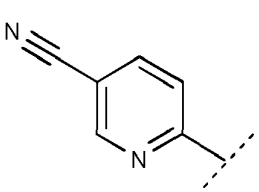
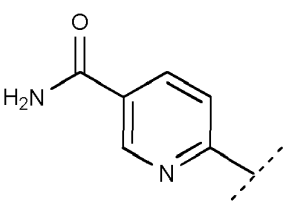
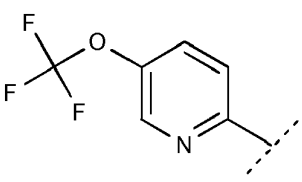


















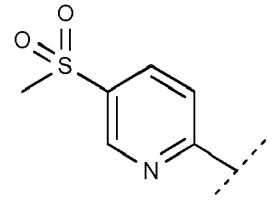
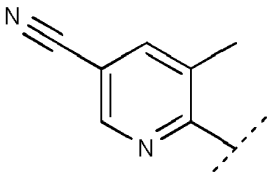
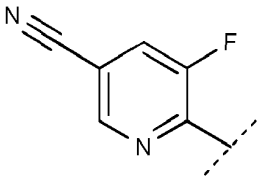
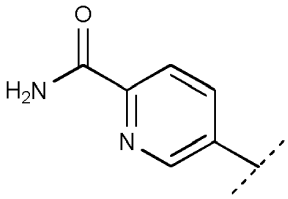
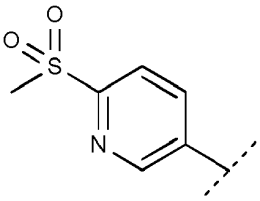
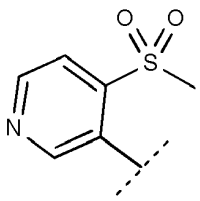
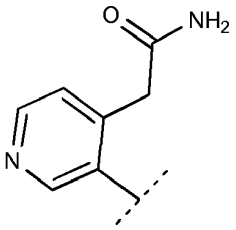
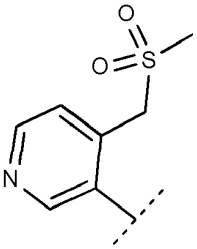
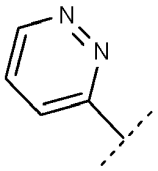
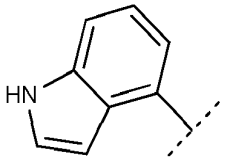
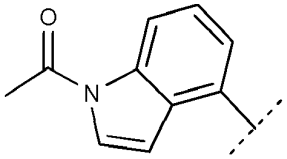
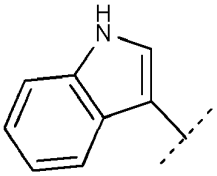
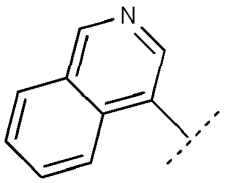
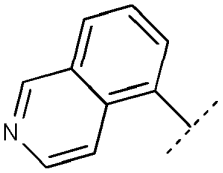
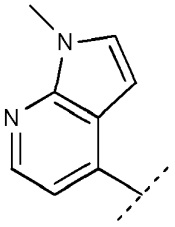
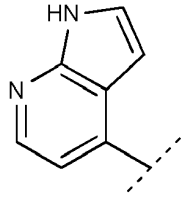
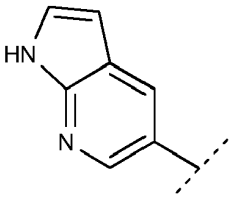
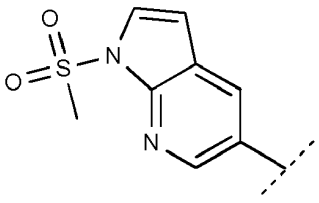
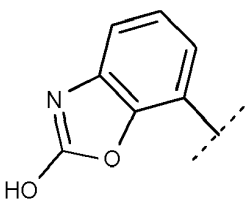
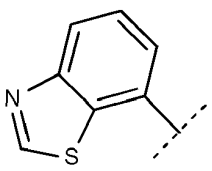
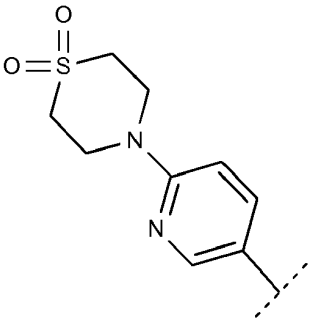




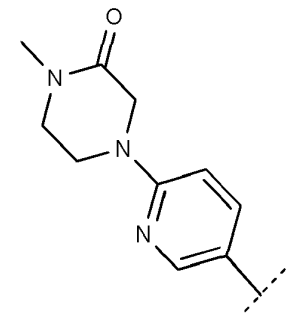
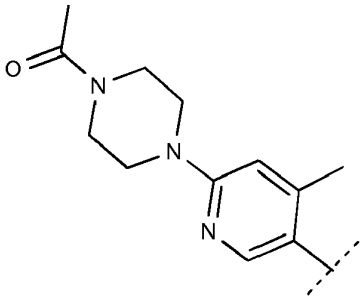
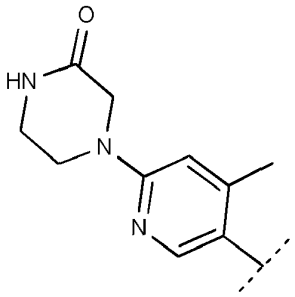
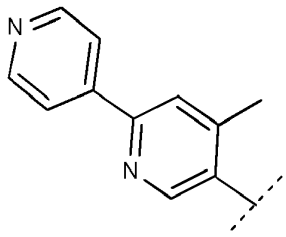
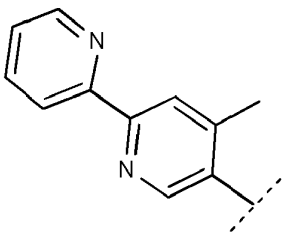
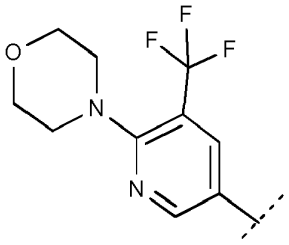
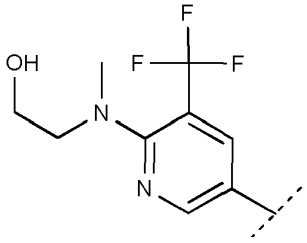
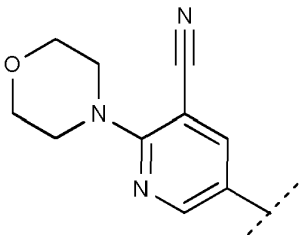
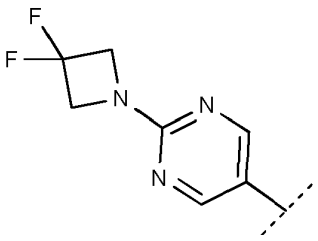
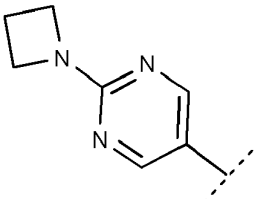
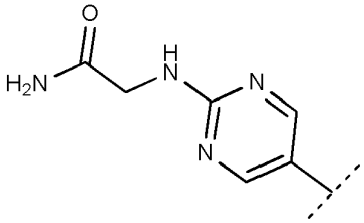
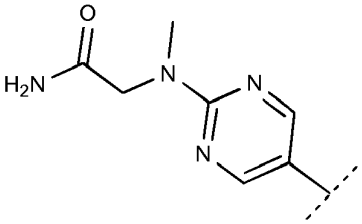
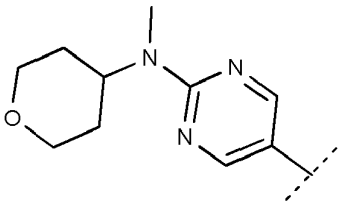
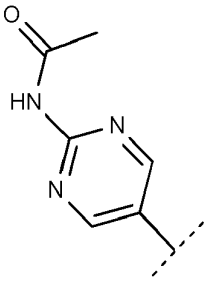
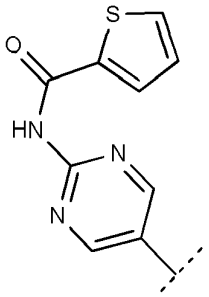
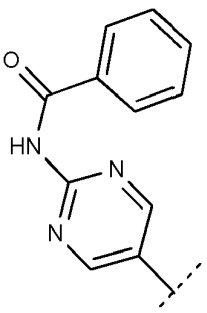
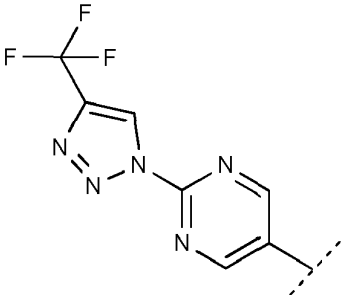
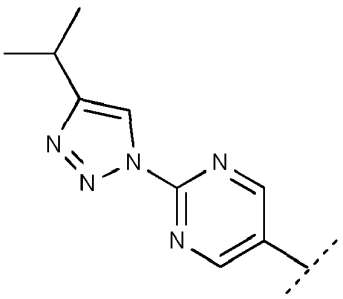


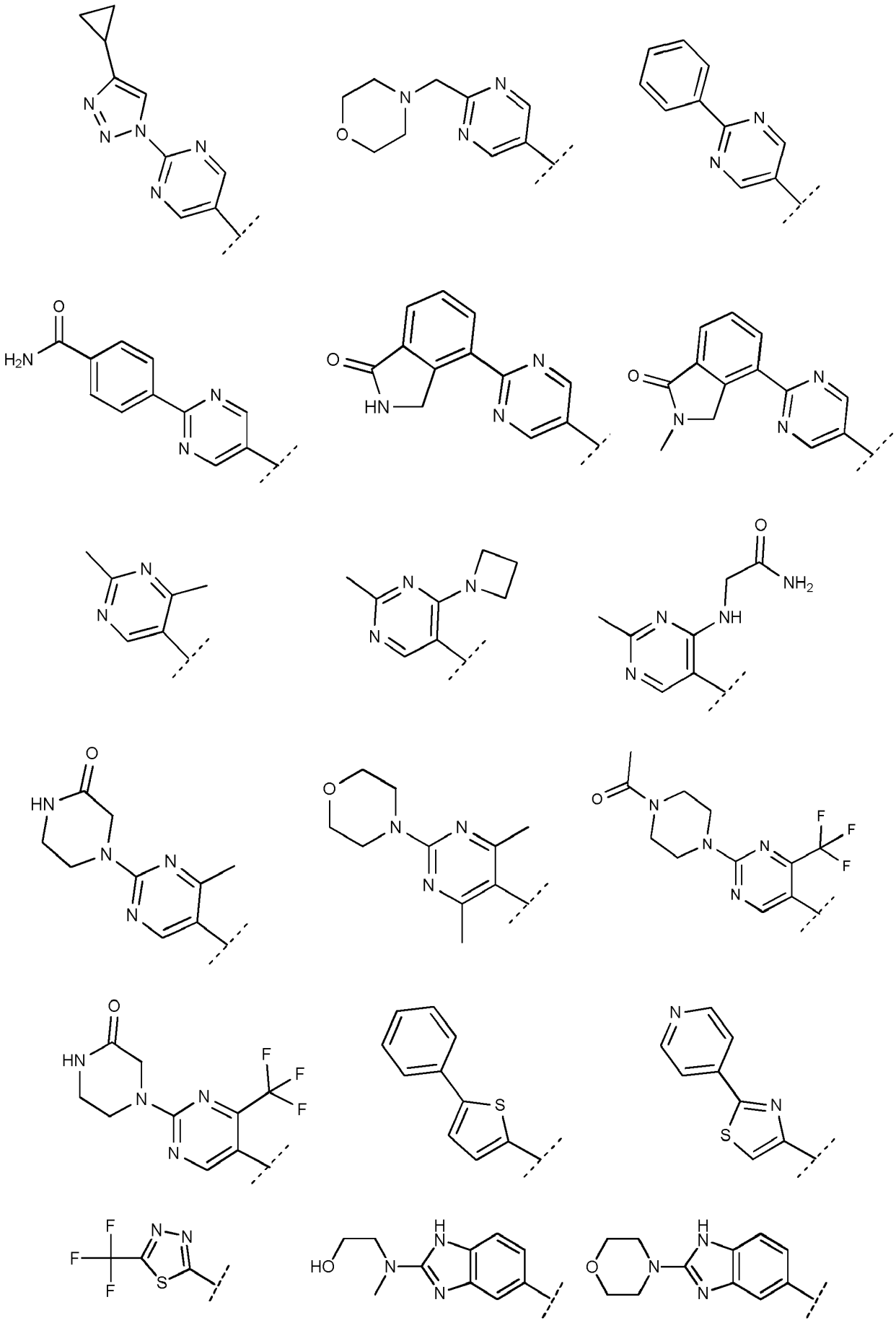


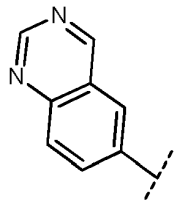
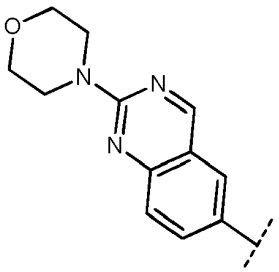
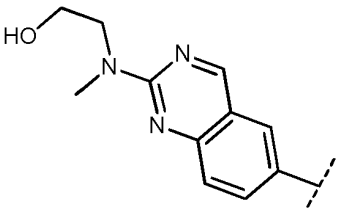
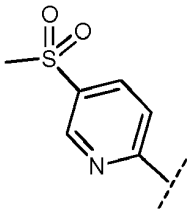
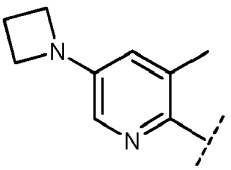
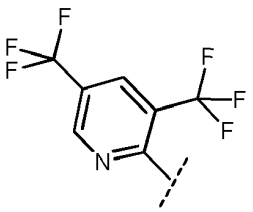
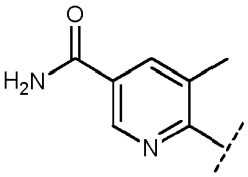
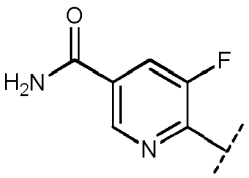
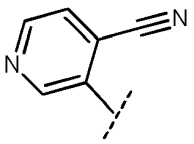
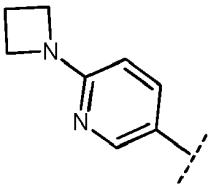
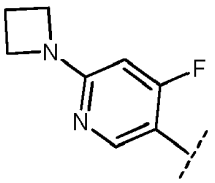
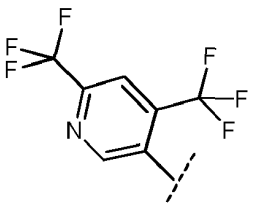
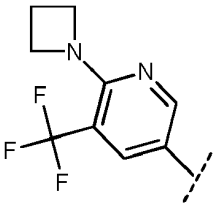
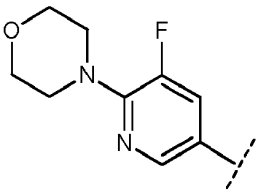
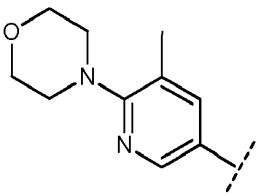
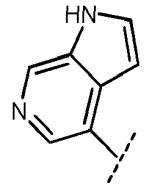
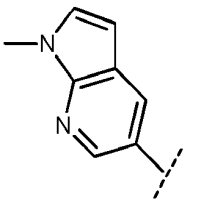
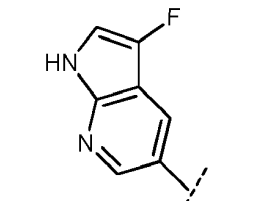
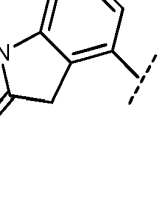
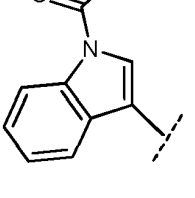
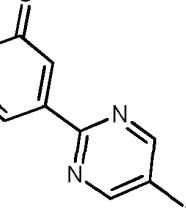
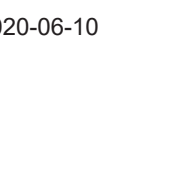
















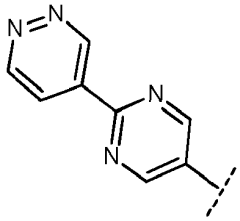
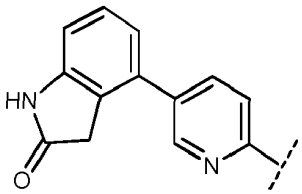
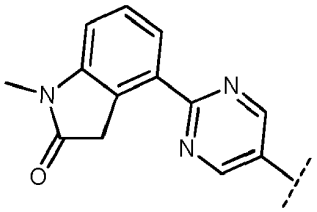
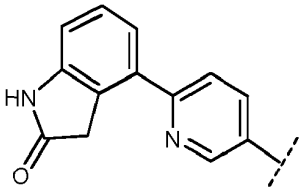
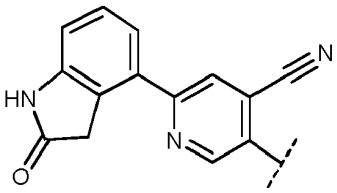
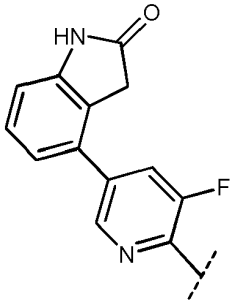
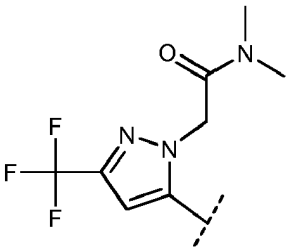
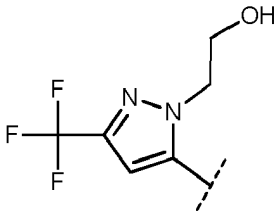
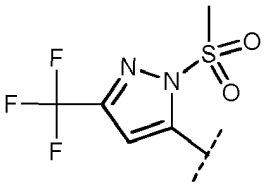
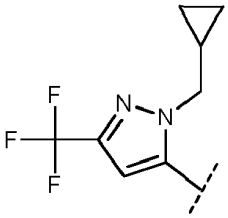
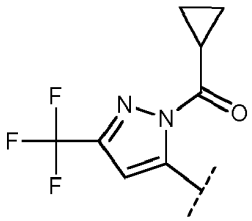
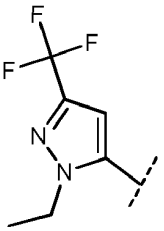
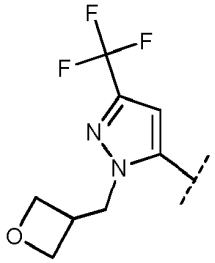
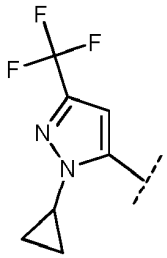
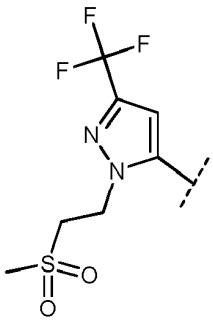
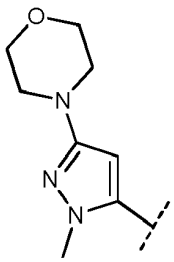
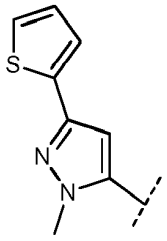
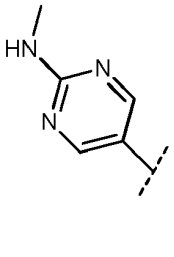



















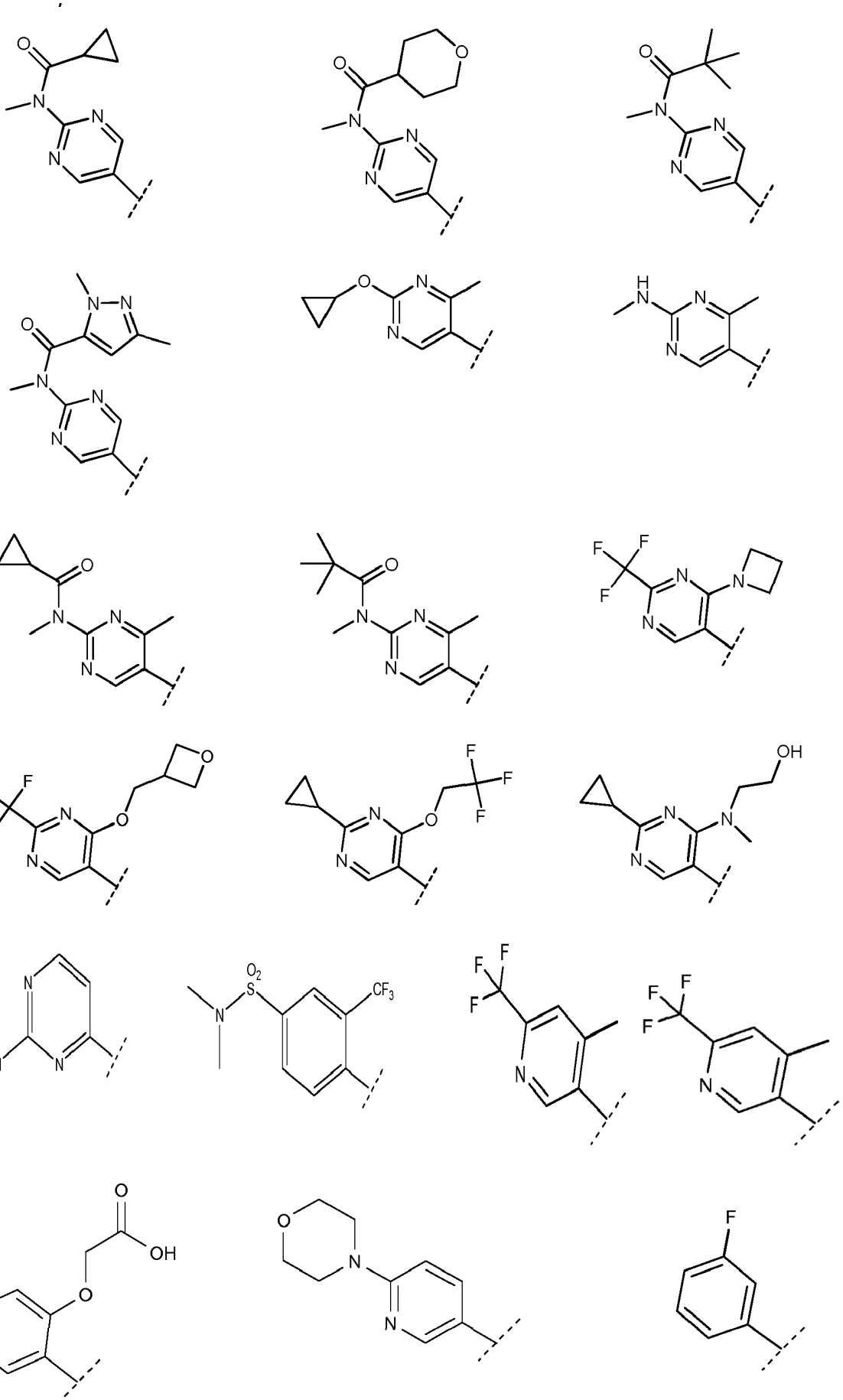






















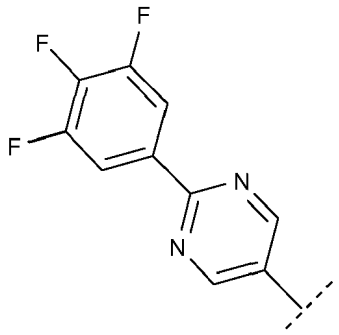
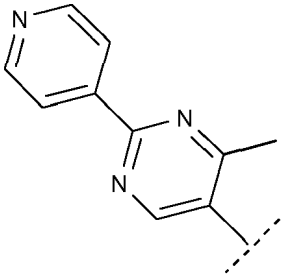
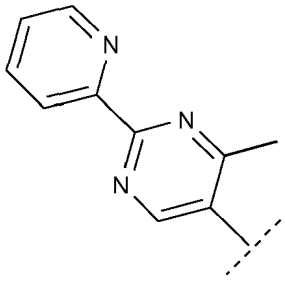
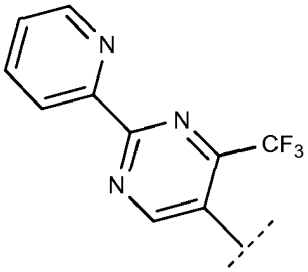
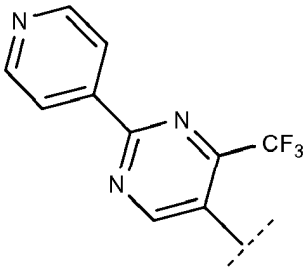
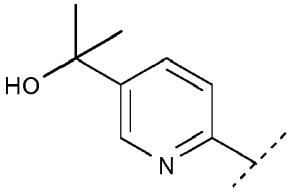
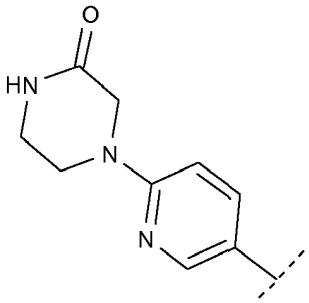
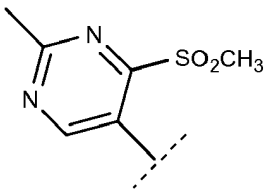
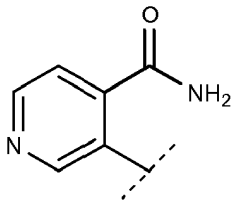
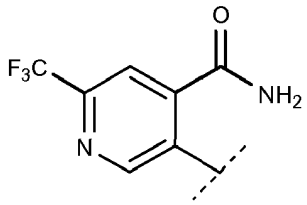
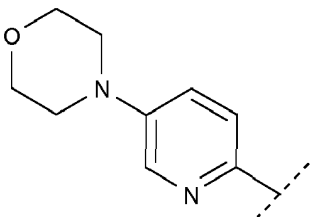
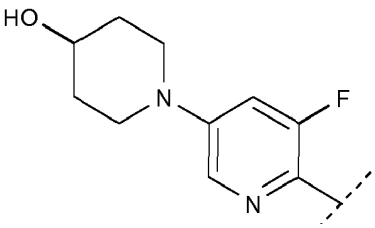
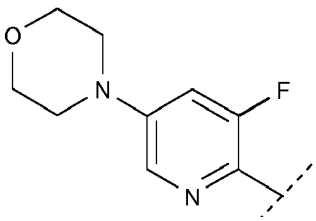
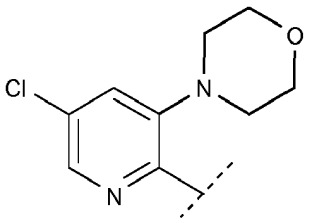
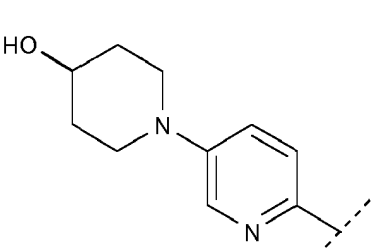
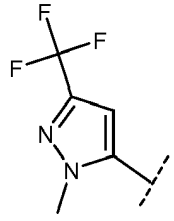
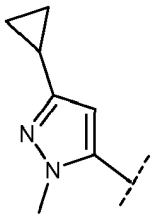
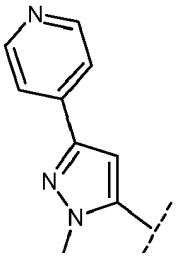



















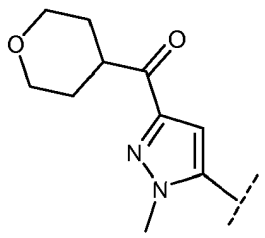
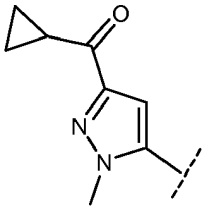
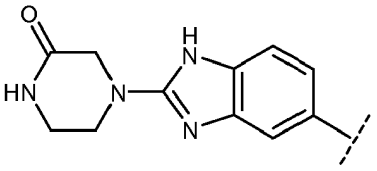
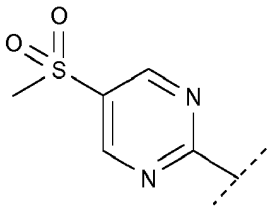
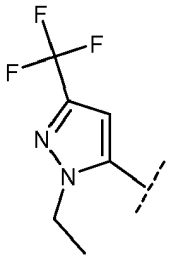
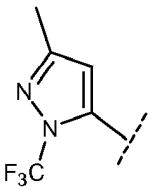
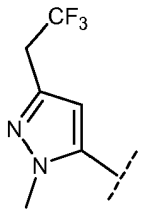
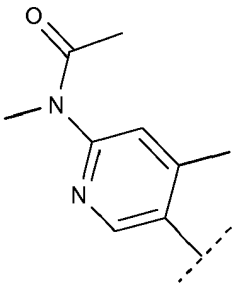
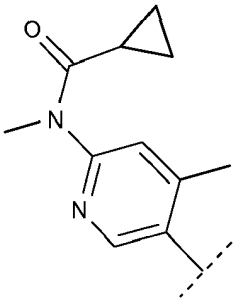
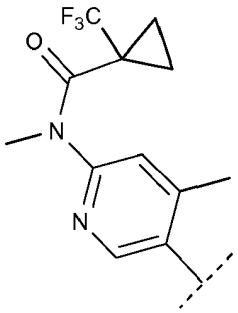
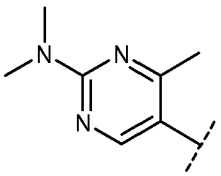
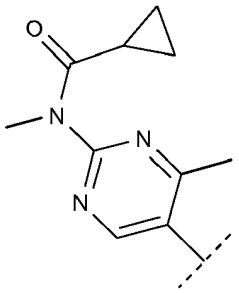
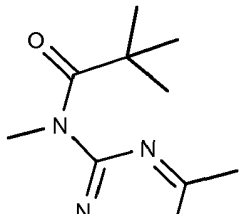




9. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur:

R^1 reiškia -H arba $-CH_3$;

R^2 reiškia linijinį arba šakotą, sotų, nepakeistą $-C_1$-C_6-alkilą; ciklopropilą, prijungtą per $-CH_2$-; arba tetrahidropiranilą, prijungtą per $-CH_2$-;

R^3 reiškia -fenilą, benzilą, -tienilą arba -piridinilą, kiekvienu atveju nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, $-OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$,

-$NHC(=O)CH_3$, -CH_2OH, $SOCH_3$ ir SO_2CH_3; arba

R^4 reiškia:

-H;

linijinį arba šakotą, sotų -C_1-C_6-alkilą, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -O-C_1-C_4-alkilo, -C(=O)NH-C_1-C_6-alkilo, -C(=O)N(C_1-C_6-alkil)$_2$ arba -C(=O)NRR', kur R ir R' kartu su azoto atomu, prie kurio jos yra prisijungusios, sudaro žiedą ir reiškia -$(CH_2)_{3-5}$-;

3-6-narį cikloalkilą, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH ir -O-C_1-C_4-alkilo, kur minėtas 3-6-naris cikloalkilas yra prisijungęs per -C_1-C_6-alkileną;

3-6-narį heterocikloalkilą, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH ir -O-C_1-C_4-alkilo, kur minėtas 3-6-naris heterocikloalkilas yra prisijungęs per -C_1-C_6-alkileną;

-fenilą, nepakeistą arba monopakeistą -OCH_3; kur minėtas -fenilas yra prisijungęs per -C_1-C_6-alkilen-; arba

nepakeistą, mono- arba polipakeistą -piridilą; kur minėtas -piridilas yra prisijungęs per -C_1-C_6-alkilen-;

R^5 reiškia:

-fenilą, -1,2-benzodioksolą, -pirazinilą, -piridazinilą, -piridinilą, -pirimidinilą, -tienilą, -imidazolilą, -benzimidazolilą, -tiazolilą, -1,3,4-tiadiazolilą, -benzotiazolilą, -oksazolilą, -benzoksazolilą, -pirazolilą, -chinolinilą, -izochinolinilą, -chinazolinilą, -indolilą, -indolinilą, -benzo[c][1,2,5]oksadiazolilą, -imidazo[1,2-a]pirazinilą arba -1H-pirolo[2,3-b] piridinilą, kiekvienu atveju nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš:

-F; -Cl; -Br; -I;

-CN; -C_1-C_4-alkilo; -C_1-C_4-alkil-OH; -CF_3; -C_1-C_4-alkil-CF_3; -C_1-C_4-alkil-C(=O)NH_2; -C_1-C_4-alkil-C(=O)NHC_1-C_6-alkilo; -C_1-C_4-alkil-C(=O)N(C_1-C_6-alkil)$_2$; -C_1-C_4-alkil-S(=O)$_2$-C_1-C_4-alkilo;

-C(=O)-C_1-C_4-alkilo; -C(=O)OH; -C(=O)O-C_1-C_4-alkilo; -C(=O)NH_2; -C(=O)NHC_1-C_4-alkilo; -C(=O)N(C_1-C_4-alkil)$_2$; -C(=O)NH(C_1-C_4-alkil-OH); -C(=O)N(C_1-C_4-alkil)(C_1-C_4-alkil-OH); -C(=O)NH-$(CH_2CH_2O)_{1-30}$-CH_3;

-NH_2; -NHC_1-C_4-alkilo; -N(C_1-C_4-alkil)$_2$; -NHC_1-C_4-alkil-OH; -NCH_3C_1-C_4-alkil-OH; -NH-C_1-C_4-alkil-C(=O)NH_2; -NCH_3-C_1-C_4-alkil-C(=O)NH_2; -NHC(=O)-C_1-C_4-alkilo; -NCH_3C(=O)-C_1-C_4-alkilo;

-OH; -O-C_1-C_4-alkilo; -OCF_3; -O-C_1-C_4-alkil-CO_2H; -O-C_1-C_4-alkil-C(=O)O-C_1-C_4-alkilo; -O-C_1-C_4-alkil-$CONH_2$;

-S-C_1-C_4-alkilo; -S(=O)C_1-C_4-alkilo; -S(=O)$_2C_1$-C_4-alkilo; ir -S(=O)$_2$N(C_1-C_4-alkil)$_2$;

sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -3-12-narį cikloalkilą; kur minėtas 3-12-naris cikloalkilas pasirinktinai yra prisijungęs per -CH_2-, -O-, -NH-,-NCH_3-, -NH-$(CH_2)_{1-3}$-, -N$CH_3(CH_2)_{1-3}$-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH_3C(=O)-, -C(=O)NH-$(CH_2)_{1-3}$ -, -C(=O)NCH_3-$(CH_2)_{1-3}$-;

sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -3-12-narį heterocikloalkilą; kur minėtas 3-12-naris heterocikloalkilas pasirinktinai yra prisijungęs per -CH_2-, -O-, -NH-, -NCH_3-, -NH-$(CH_2)_{1-3}$-, -N$CH_3(CH_2)_{1-3}$-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH_3C(=O)-, -C(=O)NH-$(CH_2)_{1-3}$-, -C(=O)NCH_3-$(CH_2)_{1-3}$-;

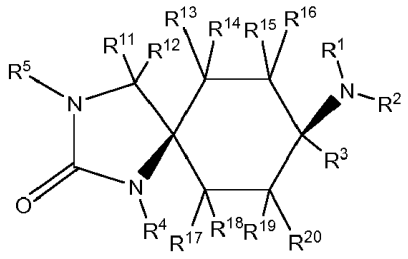
nepakeistą, mono- arba polipakeistą -6-14-narį arilą; kur minėtas 6-14-naris arilas pasirinktinai yra prisijungęs per -CH_2-, -O-, -NH-, -NCH_3-, -NH-$(CH_2)_{1-3}$-, -N$CH_3(CH_2)_{1-3}$-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH_3C(=O)-, -C(=O)NH-$(CH_2)_{1-3}$-, -C(=O)NCH_3-$(CH_2)_{1-3}$-; arba

nepakeistą, mono- arba polipakeistą -5-14-narį heteroarilą; kur minėtas 5-14-naris heteroarilas pasirinktinai yra prisijungęs per -CH_2-, -O-, -NH-, -NCH_3-, -NH-$(CH_2)_{1-3}$-, -N$CH_3(CH_2)_{1-3}$-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH_3C(=O)-, -C(=O)NH-$(CH_2)_{1-3}$-, -C(=O)NCH_3-$(CH_2)_{1-3}$-;

ir

R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} ir R^{20} reiškia -H.

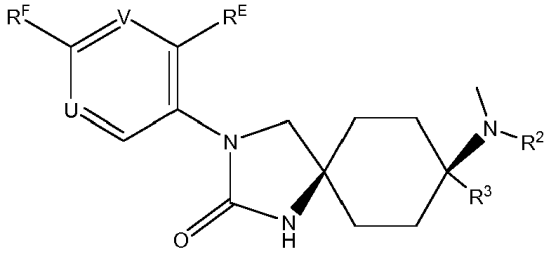
10. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kuris turi struktūrą pagal bendrą formulę (I'):



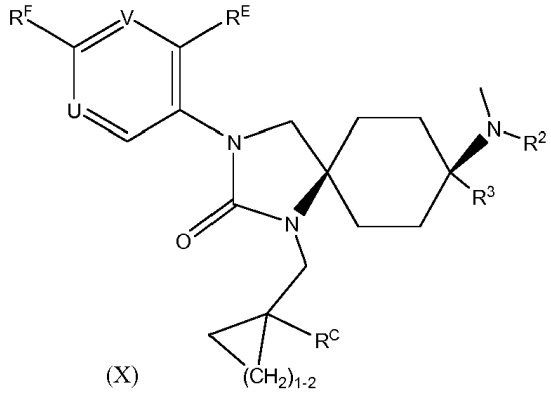
(I')

kur R^1 - R^5, R^{11} - R^{20} yra tokios, kaip apibūdinta bet kuriame iš ankstesnių punktų,
arba jo fiziologiniu požiūriu priimtina druska.

11. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kuris turi struktūrą pagal bendras formules (IX) arba (X):



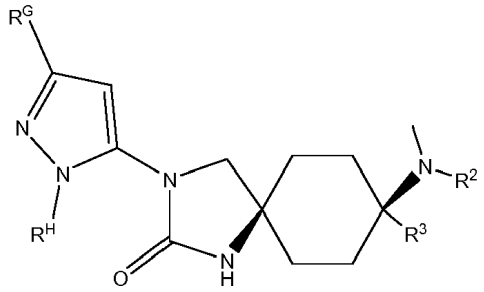
(IX)



(X)

kur:
R^2 reiškia -H arba $-CH_3$;
R^3 reiškia -fenilą arba -3-fluorfenilą;
R^C reiškia -H arba -OH;
R^E reiškia -H, $-CH_3$, -F, $-CF_3$, -ciklopropilą, -aziridinilą, -OH; $-O-C_1-C_4$-alkilą; $-OCF_3$; $-O-C_1-C_4$-alkil-CO_2H; $-O-C_1-C_4$-alkil-$C(=O)O-C_1-C_4$-alkilą; arba $-O-C_1-C_4$-alkil-$CONH_2$;
R^F reiškia:
$-CF_3$, -ciklopropilą, $-S(=O)_2CH_3$,
$-NH_2$; $-NHC_1-C_4$-alkilą; $-N(C_1-C_4\text{-alkil})_2$; $-NHC_1-C_4$-alkil-OH; $-NCH_3C_1-C_4$-alkil-OH; $-NH-C_1-C_4$-alkil-$C(=O)NH_2$; $-NCH_3-C_1-C_4$-alkil-$C(=O)NH_2$; $-NHC(=O)-C_1-C_4$-alkilą; $-NCH_3C(=O)-C_1-C_4$-alkilą;
nepakeistą, mono- arba polipakeistą -6-14-narį arilą; arba
nepakeistą, mono- arba polipakeistą -5-14-narį heteroarilą;
U reiškia =CH- arba =N-; ir
V reiškia =CH- arba =N-;
arba jo fiziologiniu požiūriu priimtina druska.

12. Junginys pagal bet kurį iš 1 – 10 punktų, kuris turi struktūrą pagal bendrą formulę (XI):



(XI)

kur:
R^2 reiškia -H arba $-CH_3$;
R^3 reiškia -fenilą arba -3-fluorfenilą;
R^H reiškia:
-CN; $-C_1-C_4$-alkilą; $-CF_3$; $-C_1-C_4$-alkil-$C(=O)NH_2$; $-C_1-C_4$-alkil-$S(=O)_2-C_1-C_4$-alkilą; $-C(=O)-C_1-C_4$-alkilą; -C(=O)OH; $-C(=O)O-C_1-C_4$-alkilą; $-C(=O)NH_2$; $-C(=O)NHC_1-C_4$-alkilą; $-C(=O)N(C_1-C_4\text{-alkil})_2$; $-C(=O)NH(C_1-C_4$-alkil-OH);

-C(=O)N(C_1-C_4-alkil)(C_1-C_4-alkil-OH); -C(=O)NH-$(CH_2CH_2O)_{1-30}$-CH_3;
sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -3-12-narį cikloalkilą; kur minėtas 3-12-naris cikloalkilas pasirinktinai yra prisijungęs per -CH_2-, -NH-, -NCH_3-, -NH-$(CH_2)_{1-3}$-, -$NCH_3(CH_2)_{1-3}$-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH_3C(=O)-, -C(=O)NH-$(CH_2)_{1-3}$-, -C(=O)NCH_3-$(CH_2)_{1-3}$-; arba
sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -3-12-narį heterocikloalkilą; nepakeistą, mono- arba polipakeistą 6-14-narį arilą; kur minėtas 3-12-naris heterocikloalkilas pasirinktinai yra prisijungęs per -CH_2-, -NH-, -NCH_3-, -NH-$(CH_2)_{1-3}$-, -$NCH_3(CH_2)_{1-3}$-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH_3C(=O)-, -C(=O)NH-$(CH_2)_{1-3}$-, -C(=O)NCH_3-$(CH_2)_{1-3}$-;
R^G reiškia:
-CF_3, -$S(=O)_2CH_3$;
-NH_2; -NHC_1-C_4-alkilą; -N(C_1-C_4-alkil)$_2$; -NHC_1-C_4-alkil-OH; -NCH_3C_1-C_4-alkil-OH; -NH-C_1-C_4-alkil-C(=O)NH_2; -NCH_3-C_1-C_4-alkil-C(=O)NH_2; -NHC(=O)-C_1-C_4-alkilą; -NCH_3C(=O)-C_1-C_4-alkilą;
sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -3-12-narį cikloalkilą; kur minėtas 3-12-naris cikloalkilas pasirinktinai yra prisijungęs per -CH_2-, -NH-, -NCH_3-, -NH-$(CH_2)_{1-3}$-, -$NCH_3(CH_2)_{1-3}$-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH_3C(=O)-, -C(=O)NH-$(CH_2)_{1-3}$-, -C(=O)NCH_3-$(CH_2)_{1-3}$-; arba
sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -3-12-narį heterocikloalkilą; nepakeistą, mono- arba polipakeistą 6-14-narį arilą; kur minėtas 3-12-naris heterocikloalkilas pasirinktinai yra prisijungęs per -CH_2-, -NH-, -NCH_3-, -NH-$(CH_2)_{1-3}$-, -$NCH_3(CH_2)_{1-3}$-,-(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH_3C(=O)-, -C(=O)NH-$(CH_2)_{1-3}$-, -C(=O)NCH_3-$(CH_2)_{1-3}$-;
arba jo fiziologiniu požiūriu priimtina druska.

13. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kuris yra parinkta iš grupės, susidedančios iš:
cis-5-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-2-karbonitrilo;
cis-5-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirazin-2-karbonitrilo;
cis-5-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-4-metoksi-pirimidin-2-karbonitrilo;
cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-metoksi-etil)-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-2-karbonitrilo;
cis-5-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-2-karboksirūgšties amido;
cis-5-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-2-metilsulfonil-pirimidin-4-karbonitrilo;
cis-5-[1-(2-metoksi-etil)-8-metilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-2-karbonitrilo;
cis-2-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-5-metilsulfonil-benzonitrilo;
cis-2-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-benzamido;
cis-3-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-benzamido;
cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-2-karboksirūgšties amido;
cis-5-[1-(ciklobutil-metil)-8-metilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-4-metoksi-pirimidin-2-karbonitrilo;
cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-2-karbonitrilo;
cis-2-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-5-karbonitrilo;
cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-3-(2-metoksi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-2-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-5-karboksirūgšties amido;
cis-4-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-N-metil-benzamido;
cis-5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1-propil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-pirimidin-2-karbonitrilo;
cis-5-[8-dimetilamino-1-(3-metoksi-propil)-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-2-karbonitrilo;
cis-5-[1-(ciklopropil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-2-karbonitrilo;
cis-4-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilammo-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-benzamido;
cis-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-3-(2-hidroksi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-metil-propil)-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-2-karbonitrilo;
cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-hidroksi-etil)-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-2-karbonitrilo;
cis-5-[1-(ciklobutil-metil)-8-metilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-4-metil-piridin-2-karbonitrilo;
cis-1-(ciklobutil-metil)-3-(5-metoksi-pirazin-2-il)-8-metilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-4-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-N,N-dimetil-benzamido;
cis-4-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-N-etil-N-(2-hidroksi-etil)-benzamido;
cis-2-[1-(ciklobutil-metil)-8-metilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-5-metilsulfonil-benzonitrilo;
cis-1-(ciklobutil-metil)-8-metilamino-3-[2-metilsulfonil-4-(trifluormetil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-4-[1-(ciklobutil-metil)-8-metilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-N,N-dimetil-3-(trifluormetil)-benzensulfonrūgšties amido;

cis-4-[1-(ciklobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-benzonitrilo;

cis-1-(ciklobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-8-fenil-3-[2-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-5-[1-(ciklobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-2-karbonitrilo;

cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-metil-ciklobutil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-2-karbonitrilo;

cis-2-[3-(2-ciano-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-N,N-dimetil-acetamido;

cis-1-(ciklobutil-metil)-8-metilamino-8-fenil-3-[2-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-5-[8-dimetilamino-8-(3-fluorfenil)-1-(4-metoksi-butil)-2-okso-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-2-karbonitrilo;

cis-5-[8-dimetilamino-1-(3-metoksi-propil)-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-4-metoksi-pirimidin-2-karbonitrilo;

cis-5-[1-[(1-ciano-ciklobutil)-metil]-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-2-karbonitrilo;

cis-N-(ciklobutil-metil)-5-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorfenil)-2-okso-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-2-karboksirūgšties amido;

cis-5-[1-(3-metoksi-propil)-8-metilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-2-karbonitrilo;

cis-5-[8-dimetilamino-8-(3-fluorfenil)-1-metil-2-okso-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-2-karbonitrilo;

cis-4-metoksi-5-[1-(3-metoksi-propil)-8-metilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-2-karbonitrilo;

cis-4-[8-dimetilamino-1-(2-metoksi-etil)-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-2-karbonitrilo;

cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-metoksi-etil)-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-4-metoksi-pirimidin-2-karbonitrilo;

cis-4-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-2-karbonitrilo;

cis-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(6-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-2-[3-(2-ciano-pirimidin-4-il)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-N,N-dimetil-acetamido;

cis-6-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-4-karbonitrilo;

cis-2-(8-dimetilamino-2-okso-3,8-difenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il)-N,N-dimetil-acetamido;

cis-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-3,8-difenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-2-[8-dimetilamino-1-(2-metoksi-etil)-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-5-karbonitrilo;

cis-8-dimetilamino-1-(2-metoksi-etil)-3,8-difenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-metoksi-etil)-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-4-metil-piridin-2-karbonitrilo;

cis-N,N-dimetil-2-(8-metilamino-2-okso-3,8-difenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il)-acetamido;

cis-5-[1-[(1-ciano-ciklobutil)-metil]-8-metilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-2-karbonitrilo;

cis-5-[1-[(1-ciano-ciklobutil)-metil]-8-(etil-metil-amino)-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-2-karbonitrilo;

CIS-4-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-benzonitrilo;

cis-3-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-benzonitrilo;

cis-5-[1-[(1-ciano-ciklobutil)-metil]-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-piridin-2-karbonitrilo;

cis-2-[3-(2-ciano-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-N-propil-acetamido;

cis-5-[1-(ciklobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-4-metoksi-pirimidin-2-karbonitrilo;

cis-4-[1-(ciklobutil-metil)-8-metilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-3-metoksi-benzonitrilo;

cis-5-[8-dimetilamino-1-(3-metoksi-propil)-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-6-metoksi-piridin-2-karbonitrilo;

cis-4-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-benzamido;

cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-piridin-2-karbonitrilo;

cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-N-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-piridin-2-karboksirūgšties amido;

cis-2-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-benzonitrilo;

cis-3-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-benzonitrilo;

cis-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-5-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-4-metil-piridin-2-karboksirūgšties metilo esterio;

cis-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(5-metoksi-pirazin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(2-metoksi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-4-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-benzonitrilo;

cis-5-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-4-metil-piridin-2-karbonitrilo;

cis-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(5-fluor-pirimidin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-4-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-3-metoksi-benzonitrilo;

cis-4-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-benzenkarboksirūgšties metilo esterio;

cis-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-pirolidin-1-il-pirimidin-4-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-3-[2-metilsulfonil-4-(trifluormetil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[6-(trifluormetil)-piridin-3-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-1-(ciklobutil-metil)-3-(2,4-dimetoksi-fenil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-2-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-4-metilsulfonil-benzonitrilo;

cis-5-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-2-fluor-benzonitrilo;

cis-4-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-N,N-dimetil-3-(trifluormetil)-benzensulfonrūgšties amido;

cis-2-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-benzonitrilo;

cis-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-2-[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-5-metoksi-benzonitrilo;

cis-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-3,8-difenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-pirazin-2-il-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-8-metilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-8-fenil-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono hidrochlorido;

cis-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-8-metilamino-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-8-metilamino-8-fenil-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono dihidrochlorido;

cis-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluormetil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-1-(ciklobutil-metil)-8-metilamino-3-[4-metil-6-(trifluormetil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-1-(ciklopropil-metil)-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-1-(ciklopropil-metil)-8-metilamino-3-(4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-1-(ciklopropil-metil)-8-dimetilamino-3-(2-fluor-4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-2-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-benzamido; skruzdžių rūgšties;

cis-2-[8-dimetilamino-1-[2-(1-metoksi-ciklobutil)-etil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-benzamido;

cis-8-dimetilammo-1-[2-(1-metoksi-ciklobutil)-etil]-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-5-[1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-8-metilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-2-karbonitrilo;

cis-2-[1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-8-metilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-benzonitrilo;

cis-4-[1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-8-metilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-3-metoksi-benzonitrilo;

cis-4-[8-etilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-3-metoksi-benzonitrilo;

cis-2-[8-etilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-benzonitrilo;

cis-5-[1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-8-metilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-4-metoksi-pirimidin-2-karbonitrilo;

cis-2-[8-dimetilamino-1-(oksetan-3-il-metil)-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-benzamido;

cis-4-metoksi-5-(8-metilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-pirimidin-2-karbonitrilo;

cis-2-(8-metilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-benzamido;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-okso-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-3-(2-ciklopropil-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono

cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluormetil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-dimetilamino-3-(2-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

trans-2-(8-etilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-benzamido;

cis-2-(8-etilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-benzamido;

cis-2-(8-etilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-benzonitrilo;

cis-2-(8-etilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-benzonitrilo;

cis-3-[5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzonitrilo;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-metilsulfonil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-3-[5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzamido;
cis-8-[(ciklopropil-metil)-metil-amino]-8-fenil-3-[2-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
trans-4-(8-etilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-3-metoksi-benzonitrilo;
cis-4-(8-etilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-3-metoksi-benzonitrilo;
cis-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-3-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-N-(2-hidroksi-etil)-pirimidin-2-karboksirūgšties amido;
cis-5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-pirimidin-2-karboksirūgšties amido;
cis-8-dimetilamino-3-[2-morfolin-4-il-4-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-4-[5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzonitrilo;
cis-5-(8-etilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-4-metoksi-pirimidin-2-karbonitrilo;
trans-5-(8-etilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-4-metoksi-pirimidin-2-karbonitrilo;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(morfolin-4-karbonil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-2-[4-[5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-il]-acto rūgšties metilo esterio;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(1,1-diokso-[1,4]tiazinan-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-(4-fluor-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-N-(2-hidroksi-etil)-N-metil-pirimidin-2-karboksirūgšties amido;
cis-5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-2-morfolin-4-il-izonikotino nitrilo;
cis-4-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-benzamido;
cis-8-dimetilamino-3-(2-fluor-4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-4-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-3-fluor-benzonitrilo;
cis-4-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-3,5-difluor-benzonitrilo;
cis-8-dimetilamino-3-(2-metoksi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-3-[2-(benzilamino)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-fluorfenil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
trans-8-benzil-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-benzil-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-2-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-4-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-3,5-difluor-benzamido;
cis-4-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-3-fluor-benzamido;
cis-8-benzil-8-dimetilamino-3-[2-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
trans-8-benzil-8-dimetilamino-3-[2-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-[2-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
trans-8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-[2-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-2-[2-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-fenoksi]-acto rūgšties;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piperidin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-pirolidin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-pirimidin-5-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(piperazin-1-karbonil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
trans-8-benzil-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluormetil)-piridin-3-il]-l,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-2-morfolin-4-il-piridin-4-karboksirūgšties amido;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(3,5-dimetil-izoksazol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-3-[2-(benzotiazol-6-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[2-fluor-4-(trifluormetil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-fenil-tiazol-4-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-hidroksi-piperidin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-1-il)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(3,4,5-trifluor-fenil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-o-tolil-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-m-tolil-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-p-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[4-(trifluormetil)-fenil]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[3-(trifluormetiloksi)-fenil]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-onas;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[4-(trifluormetiloksi)-fenil]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-onas;
cis-2-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-benzenkarboksirūgšties metilo esterio;
cis-3-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-benzenkarboksirūgšties metilo esterio;
cis-4-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-benzenkarboksirūgšties metilo esterio;
cis-3-(1,3-benzodioksol-5-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-chinolin-5-il-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-3-(2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-4-metil-piridin-2-karboksirūgšties metilo esterio;
cis-8-dimetilamino-3-(6-metoksi-4-metil-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamnio-3-[2-metil-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-(3-metoksi-piridin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[5-(trifluormetil)-piridin-2-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-nikotino nitrilo;
cis-8-dimetilamino-3-(3-metil-piridin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-(6-metoksi-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[3-(trifluormetil)fenil]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-3-(1,3-benzodioksol-4-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(2-okso-1,3-dihidro-indol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-hidroksi-piperidin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-hidroksi-piperidin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[2-[4-(2-hidroksi-etil)-piperazin-1-il]-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-2-[4-[5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-il]-acto rūgšties;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(1-metil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-benzil-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluormetil)-piridin-3-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
trans-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluormetil)-piridin-3-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluormetil)-piridin-3-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(1,1-diokso-[1,4]tiazinan-4-il)-4-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-[2-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-[4-metil-6-(trifluormetil)-piridin-3-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(2-hidroksi-etilamino)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-3-[2-(benzil-metil-amino)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-N-[2-[2-[2-(2-metoksi-etoksi)-etoksi]-etoksi]-etil]-pirimidin-2-karboksirūgšties amido;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(1H-indazol-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroksi-etil)-metil-amino]-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-3-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-benzamido;
cis-8-dimetilamino-3-[3-fluor-5-(trifluormetil)-piridin-2-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-(5-metil-pirazin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-(5-fluor-pirimidin-4-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-(5-fluor-pirimidin-2-il)-8-fenil-l,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-pirazin-2-il-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-3-([2,1,3]benzoksadiazol-5-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-2-[2-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-fenoksi]-acetamido;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(5-piridin-4-il-tiofen-2-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-2-[2-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-fenoksi]-acto rūgšties metilo esterio;
cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-3-[2-(3,4-difluor-fenil)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-2-[5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzonitrilo;
cis-3-(2-amino-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-pirimidin-2-il]-ciklopropankarboksirūgšties amido;
cis-2-[4-[5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-il]-acetamido;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(1,1-diokso-[1,4]tiazinan-4-il)-4-metil-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-2-[8-dimetilamino-1-(3-metoksi-propil)-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-5-karbonitrilo;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-8-fenil-3-[2-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-2-[1-(3-metoksi-propil)-8-metilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-pirimidin-5-karbonitrilo;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[6-(trifluormetil)-piridin-3-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-piridin-2-karbonitrilo;
cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-1-[(2-metoksifenil)-metil]-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-8-metilamino-8-fenil-3-[2-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-8-metilamino-8-fenil-3-pirimidin-5-il-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-4-metil-piridin-2-karbonitrilo;
cis-8-dimetilamino-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1-(piridin-2-il-metil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-pirimidin-5-il-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-8-fenil-3-pirimidin-5-il-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-amino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-8-fenil-3-[2-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-(3-fluorfenil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-(3-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-piridazin-3-il-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-3-metoksi-4-(8-metilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-benzonitrilo;
cis-8-dimetilamino-3-(2-fluorfenil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-fenil-pirimidin-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-metilamino-1-(oksetan-3-il-metil)-8-fenil-3-[2-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-1-(ciklopropil-metil)-8-metilamino-8-fenil-3-[2-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-4-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-benzonitrilo;
cis-8-dimetilamino-3-(4-fluorfenil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-2-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-benzonitrilo;
cis-8-etilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-8-fenil-3-[2-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-8-metilamino-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(morfolin-4-il-metil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(metil-tetrahidro-piran-4-il-amino)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-N-[2-[2-[2-(2-metoksi-etoksi)-etoksi]-etoksi]-etil]-pirimidin-2-karboksirūgšties amido;
cis-1-(ciklopropil-metil)-3-(2-fluor-4-metilsulfonil-fenil)-8-metilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-2-[[5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-pirimidin-2-il]-metil-amino]-acetamido;
cis-2-[[5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-pirimidin-2-il]amino]-acetamido;
cis-1-(ciklopropil-metil)-8-metilamino-3-[4-metil-6-(trifluormetil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-1-(ciklopropil-metil)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluormetil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-pirimidin-2-il]-tiofen-2-karboksirūgšties amido;
cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzamido;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(5-fenil-tiofen-2-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-1-(ciklopropil-metil)-8-dimetilamino-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-1-(ciklopropil-metil)-8-metilamino-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-cimetilamino-8-(3-fluorfenil)-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-(4-fluorfenil)-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-[metil-(tetrahidro-furan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-3-[2-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono (enantiomeras 1);
cis-8-[metil-(tetrahidro-furan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-3-[2-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono (enantiomeras 2);
cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorfenil)-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-3-[6-(4-acetil-piperazin-1-il)-4-metil-piridin-3-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-4-metil-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-6-piridin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-4-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-okso-piperazin-1-il)-4-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-izochinolin-4-il-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-izochinolin-5-il-8-fenil-l,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-4-il-tiazol-4-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-[metil-(tetrahidro-furan-3-il-metil)-amino]-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono (enantiomeras 1);
cis-8-[metil-(tetrahidro-furan-3-il-metil)-amino]-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono (enantiomeras 2);
cis-3-[2-(azetidin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-3-[2-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[6-morfolin-4-il-5-(trifluormetil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-metilamino-3-[6-morfolin-4-il-5-(trifluormetil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[5-(trifluormetiloksi)-piridin-2-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-6-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-nikotino nitrilo;
cis-3-[2-(4-ciklopropil-1H-[1,2,3]triazol-1-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-2-(3-okso-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-piridin-2-karboksirūgšties amido;
cis-3-[4-(azetidin-1-il)-2-metil-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-2-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-benzamido;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamnio-8-(3-fluorfenil)-3-[2-metil-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-tiofen-2-il-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-(6-metilsulfonil-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-pirimidin-2-il]-acetamido;
cis-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-[metil-(tetrahidro-furan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5] dekan-2-ono (enantiomeras 1);
cis-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-[metil-(tetrahidro-furan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5] dekan-2-ono (enantiomeras 2);
cis-8-dimetilamino-3-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-tiofen-2-il-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-6-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-piridin-3-karboksirūgšties amido;
cis-8-dimetilamino-3-[2-metil-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamo-3-[2-[(2-hidroksi-etil)-metil-amino]-pirimidin-5-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(2-okso-1,3-dihidro-indol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(3-okso-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-6-piridin-2-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonil-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-3-(benzotiazol-7-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-(4-fluorfenil)-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-2-[8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluormetil)-piridin-3-il]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-N,N-dimetil-acetamido;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(2-metil-1-okso-2,3-dihidro-izoindol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-2-[[5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-2-metil-pirimidin-4-il]amino]-acetamido;
cis-2-[3-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-piridin-4-il]-acetamido;
cis-8-dimetilamino-3-[4-(metilsulfonil-metil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[6-(4-metil-3-okso-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-(2,4-dimetil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(1-okso-2,3-dihidro-izoindol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono; 2,2,2-trifluor-acto rūgšties;
cis-8-dimetilamino-3-[6-[(2-hidroksi-etil)-metil-amino]-5-(trifluormetil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-[4-(trifluormetil)-1H-[1,2,3]triazol-1-il]-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-izopropil-1H-[1,2,3]triazol-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[6-(1,1-diokso-[1,4]tiazinan-4-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-2-morfolin-4-il-nikotino nitrilo;
cis-8-dimetilamino-3-(1-metilsulfonil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-(1H-indol-4-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-(2-hidroksi-benzoksazol-7-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[2-fluor-4-(trifluormetiloksi)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-4-[5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzamido; 2,2,2-trifluor-acto rūgšties;
cis-8-dimetilamino-3-(1-metil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-4-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-3-(1-acetil-1H-indol-4-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-(1H-indol-3-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-6-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-5-metil-nikotino nitrilo;
cis-6-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-5-fluor-nikotino nitrilo;
cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluormetil)-piridin-3-il]-1-(2-okso-2-pirolidin-1-il-etil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-6-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-5-metil-piridin-3-karboksirūgšties amido;
cis-6-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-5-fluor-piridin-3-karboksirūgšties amido;
cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluormetil)-piridin-3-il]-8-m-tolil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-3-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-izonikotino nitrilo;
cis-8-dimetilamino-3-[3-fluor-5-(2-okso-1,3-dihidro-indol-4-il)-piridin-2-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluormetil)-piridin-3-il]-8-[3-(trifluormetiloksi)-fenil]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilammo-3-[4-metil-6-(trifluormetil)-piridin-3-il]-8-[3-(trifluormetil)fenil]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-(3-metoksifenil)-3-[4-metil-6-(trifluormetil)-piridin-3-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-(5-chlor-tiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluormetil)-piridin-3-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorfenil)-3-[4-metil-6-(trifluormetil)-piridin-3-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-(2-metilamino-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-(5-chlor-tiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-pirimidin-2-il]-N-metil-ciklopropankarboksirūgšties amido;
cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-pirimidin-2-il]-N,2,5-trimetil-2H-pirazol-3-karboksirūgšties amido;
cis-3-[4,6-bis(trifluormetil)-piridin-3-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroksi-etil)-metil-amino]-chinazolin-6-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-chinazolin-6-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-[metil-(oksetan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-3-[2-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-3-(1-acetil-1H-indol-3-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-chinazolin-6-il-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-2-(2-okso-1,3-dihidro-indol-4-il)-izonikotino nitrilo;

cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-pirimidin-2-il]-N-metil-tetrahidro-piran-4-karboksirūgšties amido;

cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-pirimidin-2-il]-N,2,2-trimetil-propionamido;

cis-8-dimetilamo-3-[2-(1-metil-2-okso-1,3-dihidro-indol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-dimetilamino-8-(3-fluor-5-metil-fenil)-3-[4-metil-6-(trifluormetil)-piridin-3-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-dimetilamino-3-[6-(2-okso-1,3-dihidro-indol-4-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-dimetilamino-8-(3-hidroksifenil)-3-[4-metil-6-(trifluormetil)-piridin-3-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-3-[6-(azetidin-1-il)-5-(trifluormetil)-piridin-3-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-3-[1-(ciklopropil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-izonikotino nitrilo;

cis-3-[3,5-bis(trifluormetil)-piridin-2-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-dimetilamino-3-(5-fluor-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-(3-chlorfenil)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(triuorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-dimetilamino-3-[5-(2-okso-1,3-dihidro-indol-4-il)-piridin-2-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[5-(trifluormetil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-dimetilamino-3-(2-okso-1,3-dihidro-indol-4-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroksi-etil)-metil-amino]-1H-benzoimidazol-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-dimetilamino-3-(5-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-1-(ciklopropil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorfenil)-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-1-(ciklopropil-metil)-8-(3-fluorfenil)-8-metilamino-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-1-(ciklobutil-metil)-8-(3-fluorfenil)-8-metilamino-3-[2-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-1-(ciklopropil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorfenil)-3-[2-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-1-(ciklopropil-metil)-8-(3-fluorfenil)-8-metilamino-3-[2-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorfenil)-3-[2-(trifluormetil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-1-(ciklopropil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorfenil)-3-[2-metil-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-1,3-diazaspiro[4.5] dekan-2-ono;

cis-1-(ciklopropil-metil)-8-(3-fluorfenil)-8-metilamino-3-[2-metil-5-(trifluormetil)-2H-pirazol-3-il]-1,3-diazaspiro[4.5] dekan-2-ono;

cis-8-metilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-3-[5-(azetidin-1-il)-3-metil-piridin-2-il]-8-dimetilamino-8-(3-fluorfenil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorfenil)-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-3-(6-(azetidin-1-il)-4-fluorpiridin-3-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-3-(6-(azetidin-1-il)piridin-3-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorfenil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-3-(1-(ciklopropanekarbonil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorfenil)-1,3-diazaspiro[4.5] dekan-2-ono;

cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorfenil)-3-(1-(2-hidroksietil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-3-(1-(ciklopropilmetil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorfenil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorfenil)-3-(1-(metilsulfonil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-1-(ciklopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorfenil)-3-(1-(metilsulfonil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-2-(5-(8-(dimetilamino)-8-(3-fluorfenil)-2-okso-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamido;

cis-2-(5-(1-(ciklopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorfenil)-2-okso-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamido;

cis-8-(dimetilamino)-3-(1-metil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-(dimetilamino)-3-(3-fluor-1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(1H-pirolo[2,3-c]piridin-4-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(piridazin-4-il)pirimidin-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-(dimetilamino)-3-(2-(2-okso-1,2-dihidropiridin-4-il)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorfenil)-3-(1-metil-3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorfenil)-3-(1-metil-3-morfolino-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-1-(2,2,2-trifluoretil)-3-(2-(trifluormetil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(trifluormetil)pirimidin-5-il)-1-(3,3,3-trifluorpropil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-3-(4-metil-6-(trifluormetil)piridin-3-il)-8-(metilamino)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-3-(1-metil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-8-(metilamino)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorfenil)-3-(4-(metilsulfonil)piridin-3-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-(dimetilamino)-3-(1-etil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-8-(3-fluorfenil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-3-(1-ciklopropil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorfenil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorfenil)-3-(1-(oksetan-3-ilmetil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorfenil)-3-(1-(2-(metilsulfonil)etil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorfenil)-3-(4-metil-2-(metilamino)pirimidin-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-3-(2-ciklopropoksi-4-metilpirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorfenil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-N-(5-(8-(dimetilamino)-8-(3-fluorfenil)-2-okso-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-4-metilpirimidin-2-il)-N-metilciklopropankarboksamido;
cis-N-(5-(8-(dimetilamino)-8-(3-fluorfenil)-2-okso-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-4-metilpirimidin-2-il)-N-metilpivalamido;
cis-3-(4-(azetidin-1-il)-2-(trifluormetil)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorfenil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorfenil)-3-(4-(oksetan-3-ilmetoksi)-2-(trifluormetil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-3-(2-ciklopropil-4-(2,2,2-trifluoretoksi)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorfenil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
cis-3-(2-ciklopropil-4-((2-hidroksietil)(metil)amino)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorfenil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
ir jų fiziologiniu požiūriu priimtinos druskos.

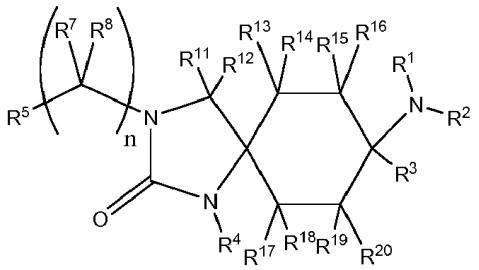
14. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, skirtas panaudoti skausmo gydymui.

15. Vaistas, apimantis junginį pagal bet kurį iš 1-13 punktų.

---

(51) Int.Cl. ***C07D 235/02*** (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
(11) **3402784**
(13) T
(96) 17701638.3
(96) 2017-01-13
(97) 2018-11-21
(97) 2020-03-11
(86) PCT/EP2017/025006
(86) 2017-01-13
(87) WO 2017/121648
(87) 2017-07-20
(30) 16151013, 2016-01-13, EP
(72) KÜHNERT, Sven, DE
KOENIGS, René, Michael, DE
KLESS, Achim, DE
WEGERT, Anita, DE
RATCLIFFE, Paul, DE
JOSTOCK, Ruth, DE
KOCH, Thomas, DE
LINZ, Klaus, DE
SCHRÖDER, Wolfgang, DE
SCHIENE, Klaus, DE
KONETZKI, Ingo, DE
(73) Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) 3-((Hetero-)aril)-alkil-8-amino-2-okso-1,3-diaza-spiro-[4.5]-dekano dariniai
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

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



(I)

kurioje:

n reiškia 1, 2 arba 3;

R^1 ir R^2 nepriklausomai viena nuo kitos reiškia:

-H;

-C_1-C_6-alkil, alkilą, linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH_3, -CN ir -CO_2CH_3;

3-12-nario cikloalkilo liekaną, sočią arba nesočią, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH_3, -CN ir -CO_2CH_3; kur minėta 3-12-nario cikloalkilo liekana yra pasirinktinai prijungta per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą -C_1-C_6-alkilen-; arba

3-12-nario heterocikloalkilo liekaną, sočią arba nesočią, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH_3, -CN ir -CO_2CH_3; kur minėta 3-12-nario heterocikloalkilo liekana yra pasirinktinai prijungta per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą -C_1-C_6-alkilen-;

arba

R^1 ir R^2 kartu su azoto atomu, prie kurio jos yra prisijungusios, sudaro žiedą ir reiškia -$(CH_2)_{3-6}$-; -$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-; arba -$(CH_2)_2$-NR^A-$(CH_2)_2$-, kur R^A reiškia -H arba -C_1-C_6-alkilą, linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br ir -I;

R^3 reiškia:

linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą-C_1-C_6-alkilą;

sočią arba nesočią, nepakeistą, mono- arba polipakeistą 3-12-nario cikloalkilo liekaną; kur minėta 3-12-nario cikloalkilo liekana yra pasirinktinai prijungta per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilen-;

sočią arba nesočią, nepakeistą, mono- arba polipakeistą 3-12-nario heterocikloalkilo liekaną; kur minėta 3-12-nario heterocikloalkilo liekana yra pasirinktinai prijungta per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilen-;

nepakeistą, mono- arba polipakeistą 6-14-nario arilo liekaną; kur minėta 6-14-nario arilo liekana yra pasirinktinai prijungta per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilen-; arba

nepakeistą, mono- arba polipakeistą 5-14-nario heteroarilo liekaną; kur minėta 5-14-nario heteroarilo liekana yra pasirinktinai prijungta per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilen-;

R^4 reiškia:

-H;

linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilą; kur minėtas -C_1-C_6-alkilas yra pasirinktinai prijungtas per -C(=O)-, -C(=O)O- arba -$S(=O)_2$-;

sočią arba nesočią, nepakeistą, mono- arba polipakeistą 3-12-nario cikloalkilo liekaną; kur minėta 3-12-nario cikloalkilo liekana yra pasirinktinai prijungta per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilen-; arba kur minėta 3-12-nario cikloalkilo liekana yra pasirinktinai prijungta per -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH_2- arba -$S(=O)_2$-;

sočią arba nesočią, nepakeistą, mono- arba polipakeistą 3-12-nario heterocikloalkilo liekaną; kur minėta 3-12-nario heterocikloalkilo liekana yra pasirinktinai prijungta per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilen-; arba kur minėta 3-12-nario heterocikloalkilo liekana yra pasirinktinai prijungta per -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH_2- arba -$S(=O)_2$-;

nepakeistą, mono- arba polipakeistą 6-14-nario arilo liekaną; kur minėta 6-14-nario arilo liekana yra pasirinktinai prijungta per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilen-; arba kur minėta 6-14-nario arilo liekana yra pasirinktinai prijungta per -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH_2- arba -$S(=O)_2$-; arba

nepakeistą, mono- arba polipakeistą 5-14-nario heteroarilo liekaną; kur minėta 5-14-nario heteroarilo liekana yra pasirinktinai prijungta per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilen-; arba kur minėta 5-14-nario heteroarilo liekana yra pasirinktinai prijungta per -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH_2- arba -$S(=O)_2$-;

R^5 reiškia:

nepakeistą, mono- arba polipakeistą 6-14-nario arilo liekaną; arba

nepakeistą, mono- arba polipakeistą 5-14-nario heteroarilo liekaną;

R^7, R^8, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} ir R^{20} nepriklausomai viena nuo kitos reiškia -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH arba linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilą;

arba kur R^7 ir R^8 kartu su anglies atomu, prie kurio jos yra prisijungusios, sudaro žiedą ir reiškia - $(CH_2)_2$- arba -$(CH_2)_3$-;

kur „mono- arba polipakeistas“ reiškia kad vienas arba daugiau vandenilio atomų yra pakeisti pakaitu, nepriklausomai vienas nuo kito parinktu iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -R^{21}, -C(=O)R^{21}, -C(=O)OR^{21}, -C(=O)$NR^{21}R^{22}$, -O-$(CH_2CH_2$-O$)_{1-30}$-H, -O-$(CH_2CH_2$-O$)_{1-30}$-CH_3, =O, -OR^{21}, -OC(=O)R^{21}, -OC(=O)OR^{21}, -OC(=O)$NR^{21}R^{22}$, -NO_2, -$NR^{21}R^{22}$, -NR^{21}-$(CH_2)_{1-6}$-C(=O)R^{22}, -NR^{21}-$(CH_2)_{1-6}$-C(=O)OR^{22}, -NR^{23}-$(CH_2)_{1-6}$-C(=O)$NR^{21}R^{22}$, -NR^{21}C(=O)R^{22}, -NR^{21}C(=O)-OR^{22}, -NR^{23}C(=O)$NR^{21}R^{22}$, -$NR^{21}S(=O)_2R^{22}$, -SR^{21}, -S(=O)R^{21}, -$S(=O)_2R^{21}$, -$S(=O)_2OR^{21}$ ir -$S(=O)_2NR^{21}R^{22}$;

kur

R^{21}, R^{22} ir R^{23} nepriklausomai viena nuo kitos reiškia:

-H;

-C_1-C_6-alkilą, linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH_2, ir -O-C_1-C_6-alkilo;

sočią arba nesočią, nepakeistą 3-12-nario cikloalkilo liekaną; kur minėta 3-12-nario cikloalkilo liekana yra pasirinktinai prijungta per -C_1-C_6-alkilen-, linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH_2, -C_1-C_6-alkilo ir -O-C_1-C_6-alkilo;

sočią arba nesočią, nepakeistą 3-12-nario heterocikloalkilo liekaną; kur minėta 3-12-nario heterocikloalkilo liekana yra pasirinktinai prijungta per -C_1-C_6-alkilen-, linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH_2, -C_1-C_6-alkilo ir -O-C_1-C_6-alkilo;

nepakeistą, mono- arba polipakeistą 6-14-nario arilo liekaną; kur minėta 6-14-nario arilo liekana yra pasirinktinai prijungta per -C_1-C_6-alkilen-, linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH_2, -C_1-C_6-alkilo ir -O-C_1-C_6-alkilo;

nepakeistą, mono- arba polipakeistą 5-14-nario heteroarilo liekaną; kur minėta 5-14-nario heteroarilo liekana yra pasirinktinai prijungta per -C_1-C_6-alkilen-, linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH_2, -C_1-C_6-alkilo ir -O-C_1-C_6-alkilo;

arba R^{21} ir R^{22}, esančios -C(=O)$NR^{21}R^{22}$, -OC(=O)$NR^{21}R^{22}$, -$NR^{21}R^{22}$, -NR^{23}-$(CH_2)_{1-6}$-C(=O)$NR^{21}R^{22}$, -NR^{23}C(=O)$NR^{21}W^{22}$ arba -$S(=O)_2NR^{21}R^{22}$, kartu su azoto atomu, prie kurio jos yra prisijungusios, sudaro žiedą ir reiškia -$(CH_2)_{3-6}$-; -$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-; arba -$(CH_2)_2$-NR^B-$(CH_2)_2$-, kur R^B reiškia -H arba -C_1-C_6-alkilą, linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br ir -I;

arba jo fiziologiniu požiūriu priimtina druska.

2. Junginys pagal 1 punktą, kur R^7, R^8, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} ir R^{20} nepriklausomai viena nuo kitos reiškia -H, -F, -OH arba -C_1-C_6-alkilą; arba R^7 ir R^8 kartu su anglies atomu, prie kurio jos yra prisijungusios, sudaro žiedą ir reiškia -$(CH_2)_2$-.

3. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kur (i) R^1 reiškia -H; ir R^2 reiškia linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilą; arba (ii) R^1 reiškia -CH_3; ir R^2 reiškia linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilą,; arba (iii) R^1 reiškia -H arba -CH_3; ir kur R^2 reiškia -CH_2-cikloalkilą, -CH_2-ciklobutilą, -CH_2-ciklopentilą, -CH_2-oksetanilą arba -CH_2-tetrahidrofuranilą; arba (iv) R^1 ir R^2 kartu su azoto atomu, prie kurio jos yra prisijungusios, sudaro žiedą ir reiškia -$(CH_2)_{3-6}$-.

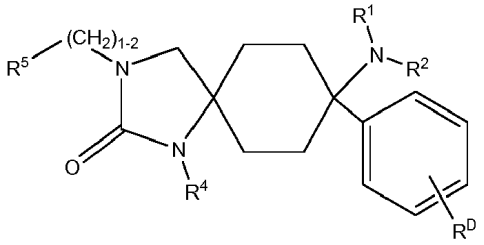
4. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur (i) R^3 reiškia linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilą; arba (ii) R^3 reiškia nepakeistą, mono- arba polipakeistą 6-14-nario arilo liekaną; arba (iii) R^3 reiškia nepakeistą, mono- arba polipakeistą 5-14-nario heteroarilo liekaną.

5. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur (i) R^4 reiškia -H; arba (ii) R^4 reiškia linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilą; arba (iii) R^4 reiškia sočią arba nesočią, nepakeistą, mono- arba polipakeistą 3-12-nario cikloalkilo liekaną; kur 3-12-nario cikloalkilo liekana yra prisijungusi per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilen-; arba (iv) R^4 reiškia sočią arba nesočią, nepakeistą, mono- arba polipakeistą 3-12-nario heterocikloalkilo liekaną; kur minėta 3-12-nario heterocikloalkilo liekana yra prisijungusi per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilen-; arba (v) R^4 reiškia nepakeistą, mono- arba polipakeistą 6-14-nario arilo liekaną; kur minėta 6-14-nario arilo liekana yra prisijungusi per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono-arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilen-; arba (vi) R^4 reiškia nepakeistą, mono- arba polipakeistą 5-14-nario heteroarilo liekaną; kur minėta 5-14-nario heteroarilo liekana yra prisijungusi per linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -C_1-C_6-alkilen-.

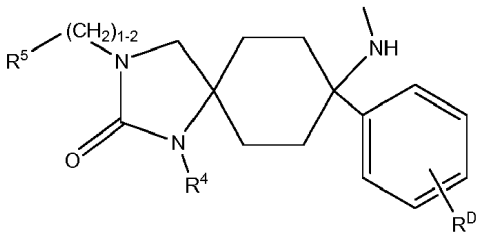
6. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur n reiškia 1 arba 2.

7. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur (i) R^5 reiškia nepakeistą, mono- arba polipakeistą -fenilą; arba (ii) R^5 reiškia -pirazinilą, -piridazinilą, -piridinilą, -pirimidinilą, -tienilą, -imidazolilą, triazolilą arba kiekvienu atveju nepakeistą, mono- arba polipakeistą -1,3-benzodioksolilą.

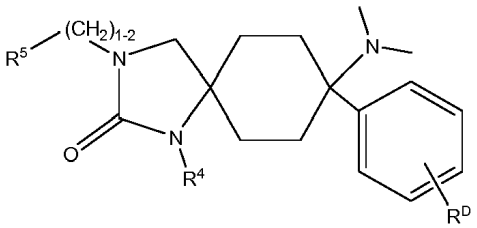
8. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kuris turi struktūrą pagal bet kurią iš (II-A) - (VIII-C) bendrų formulių:



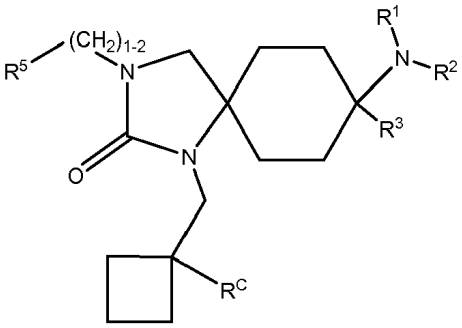
(II-A)



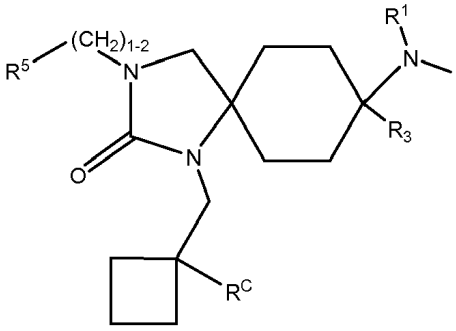
(II-B)



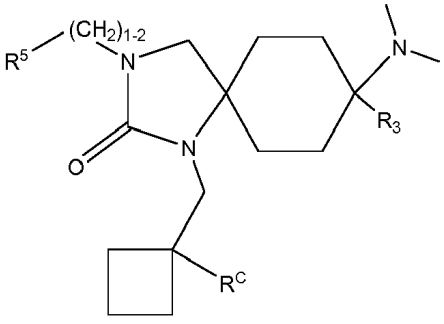
(II-C)



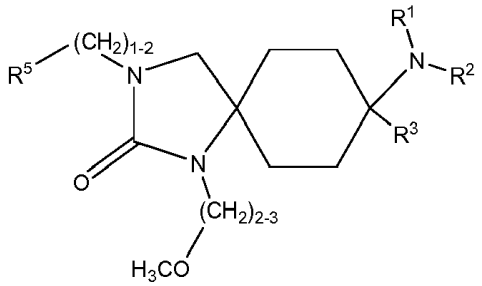
(III-A)



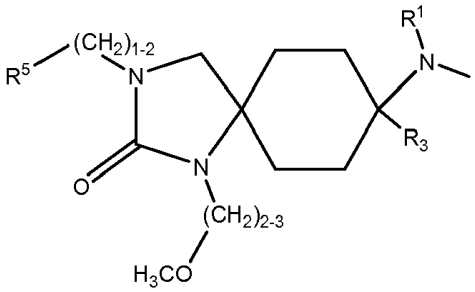
(III-B)



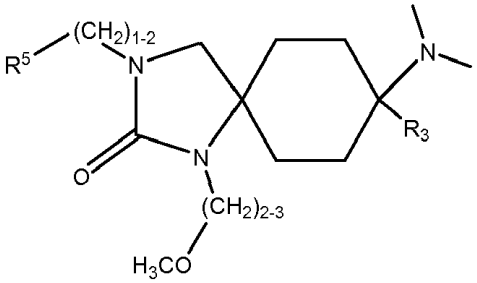
(III-C)



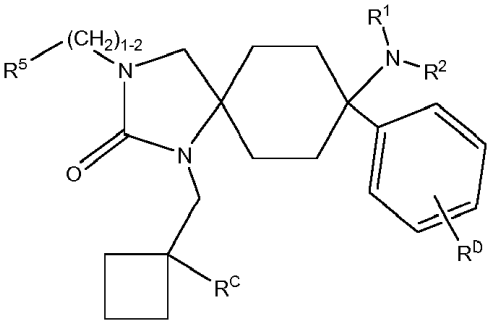
(IV-A)



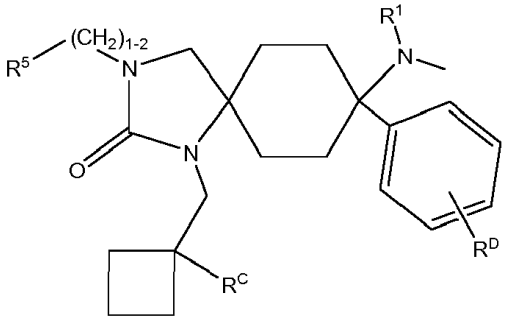
(IV-B)



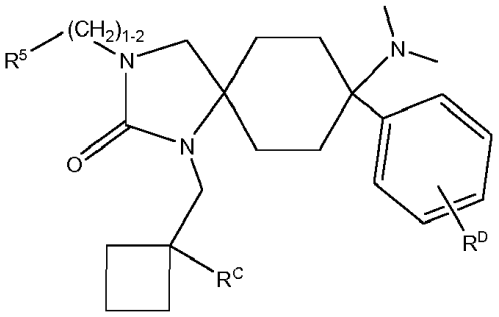
(IV-C)



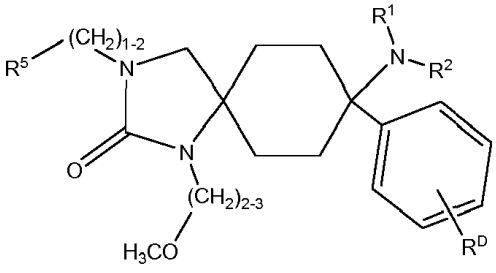
(V-A)



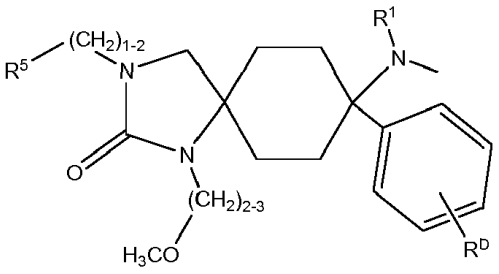
(V-B)



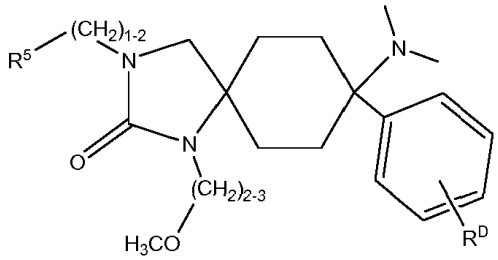
(V-C)



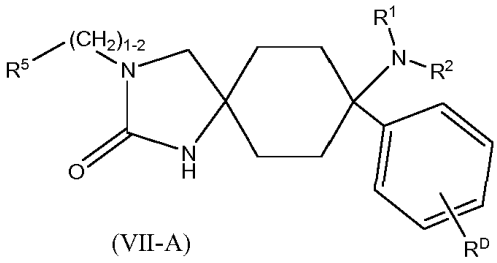
(VI-A)



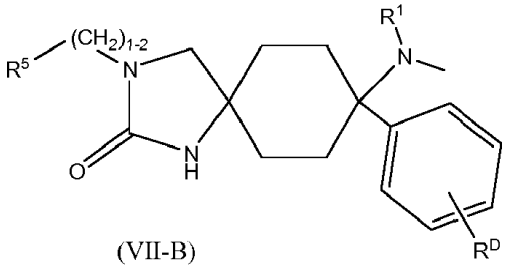
(VI-B)



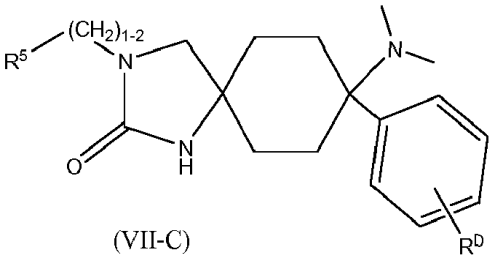
(VI-C)



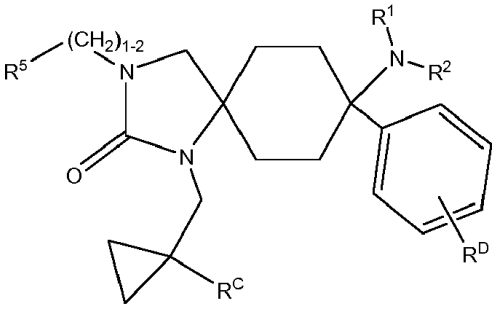
(VII-A)



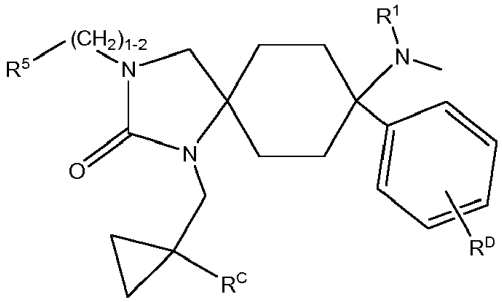
(VII-B)



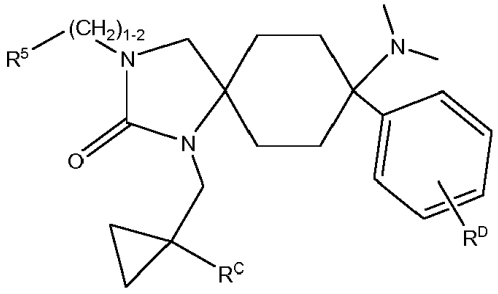
(VII-C)



(VIII-A)



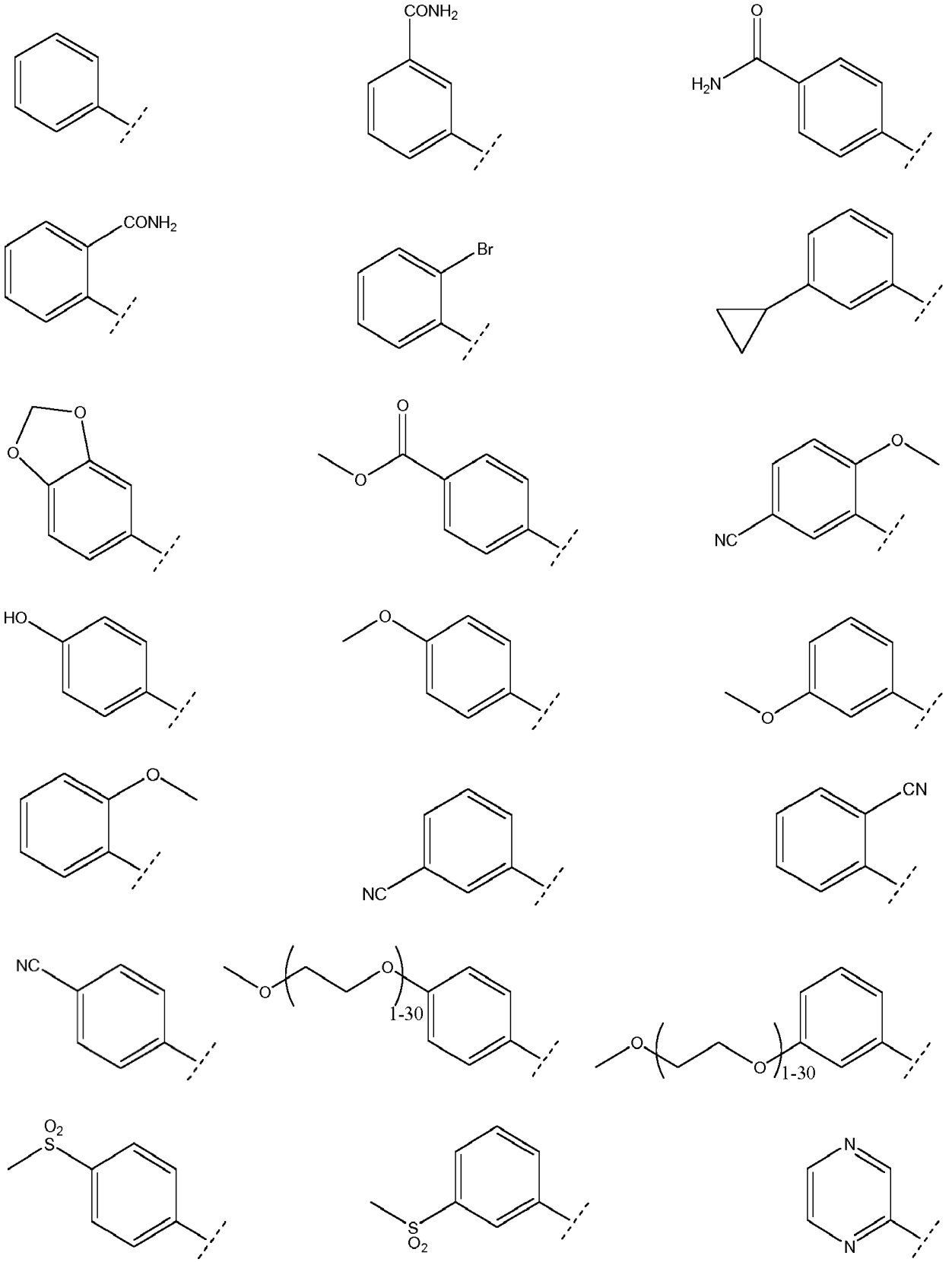
(VIII-B)

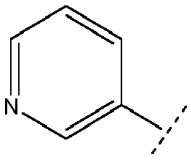
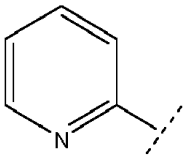
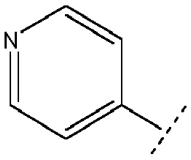
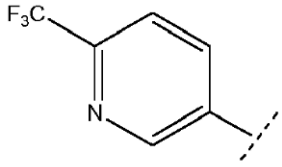
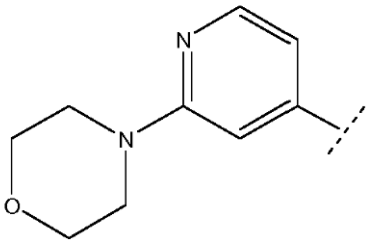
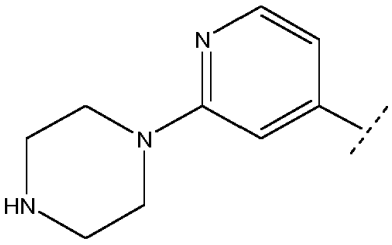
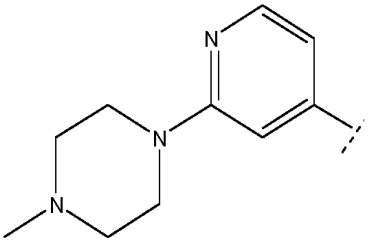
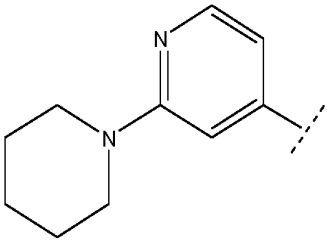
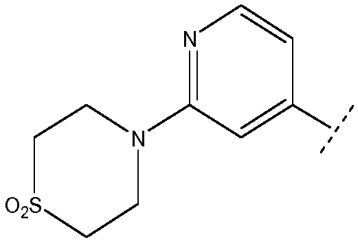
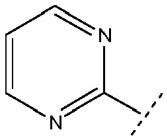
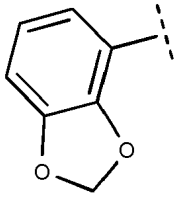
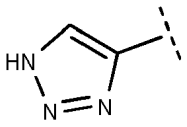
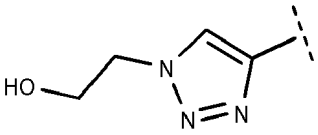
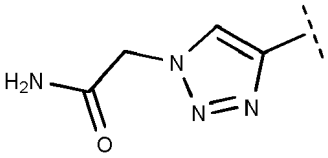
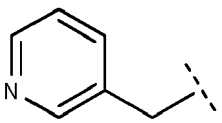
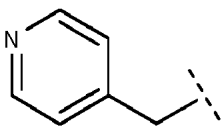
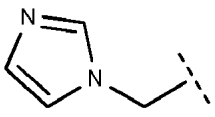
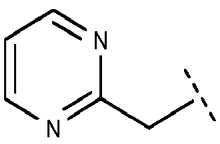
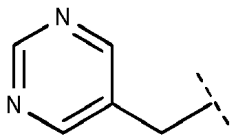
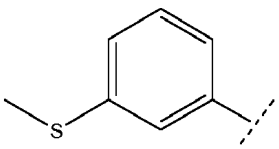
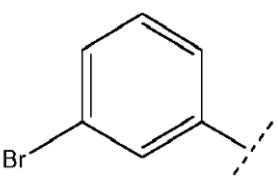


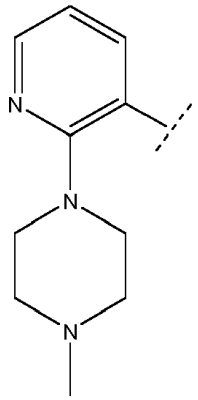
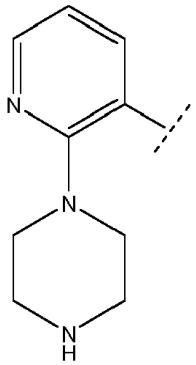
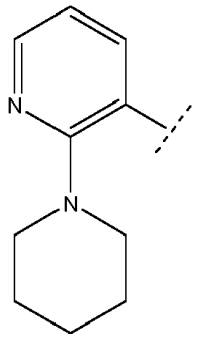
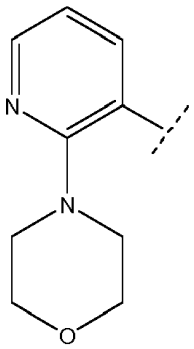
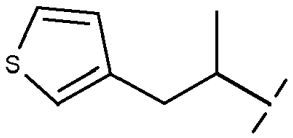
(VIII-C)

kur kiekvienu atveju:
R^1, R^2, R^3, R^4 ir R^5 yra tokios, kaip apibūdinta bet kuriame iš ankstesnių punktų,
R^C reiškia -H, -OH, -F, -CN arba -C_1-C_4-alkilą;
R^D reiškia -H arba -F;
arba jo fiziologiniu požiūriu priimtina druska.

9. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur R^5 yra parinkta iš grupės, susidedančios iš:



10. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur:

n reiškia 1 arba 2;

R^1 reiškia -H arba -CH_3;

R^2 reiškia -H arba -C_1-C_6-alkilą, linijinį arba šakotą, sotų arba nesotų, nepakeistą arba monopakeistą -OH, -OCH_3, -C(=O)OCH_3 arba -CN;

R^3 reiškia:

-C_1-C_4-alkilą, pasirinktinai pakeistą -OCH_3;

-fenilą, -tienilą arba -piridinilą, kiekvienu atveju nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -CN, -CH_3, -CH_2CH_3, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -OCF3, -OH, -OCH_3, -O-CH_2-O-CH_3, -C(=O)NH_2, C(=O)$NHCH_3$, -C(=O)$N(CH_3)_2$, -NH_2, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, -NHC(=O)CH_3, -CH_2OH, $SOCH_3$ ir SO_2CH_3; arba

R^4 reiškia:

-H;

-C_1-C_6-alkilą, linijinį arba šakotą, sotų, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, -O-C_1-C_4-alkilo, -CO_2H, -C(=O)O-C_1-C_4-alkilo, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH-C_1-C_4-alkilo, -C(=O)$N(C_1$-C_4-alkil$)_2$, -C(=O)NH-C_1-C_4-alkil-CN, -C(=O)NCH_3-C_1-C_4-alkil-CN, -C(=O)NH-ciklopropil-CN, -C(=O)NCH_3-ciklopropil-CN, -C(=O)NH-C_1-C_4-alkil-OH, -C(=O)NCH_3-C_1-C_4-alkil-OH, -C(=O)NH-C_1-C_4-alkil-OCH_3, -C(=O)NCH_3-C_1-C_4-alkil-OCH_3, -C(=O)NRR', kur R ir R' kartu su azoto atomu, prie kurio jos yra prisijungusios, sudaro žiedą ir reiškia -$(CH_2)_{2-4}$-;

3-6-narį cikloalkilą, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH ir -O-C_1-C_4-alkilo, kur minėtas 3-6-nario cikloalkilas yra prisijungęs per -C_1-C_6-alkileną;

3-6-narį heterocikloalkilą, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CO_2H, -C(=O)O-C_1-C_4-alkilo, -OH ir -O-C_1-C_4-alkilo, kur minėtas 3-6-naris heterocikloalkilas yra prisijungęs per -C_1-C_6-alkileną;

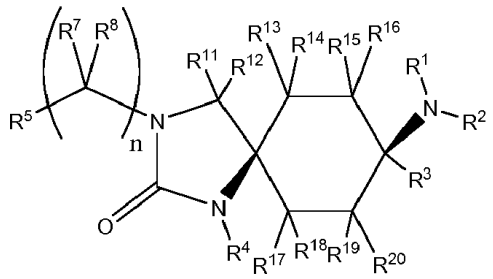
6-14-narį arilą, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CO_2H, -C(=O)O-C_1-C_4-alkilo, -OH ir -O-C_1-C_4-alkilo; kur minėtas 6-14-naris arilas yra prisijungęs per -C_1-C_6-alkilen- arba -$S(=O)_2$-;

5-14-narį heteroarilą, nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CO_2H, -C(=O)O-C_1-C_4-alkilo, -OH ir -O-C_1-C_4-alkilo; kur minėtas 5-14-naris heteroarilas yra prisijungęs per -C_1-C_6-alkilen- arba -$S(=O)_2$-;

R^5 reiškia -fenilą, -pirazinilą, -piridazinilą, -piridinilą, -pirimidinilą, -tienilą, -imidazolilą, triazolilą arba -1,3-benzodioksolilą, kiekvienu atveju nepakeistą arba pakeistą vienu, dviem, trimis arba keturiais pakaitais, nepriklausomai vienas nuo kito parinktais iš grupės, susidedančios iš -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; $-C_1$-C_4-alkilo; $-CF_3$; $-C_1$-C_4-alkil-OH; $-C_1$-C_4-alkil-$C(=O)NH_2$; sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -3-12-narį cikloalkilą; geriau sotų, nepakeistą -ciklopropilą; sotų arba nesotų, nepakeistą, mono- arba polipakeistą -3-12-narį heterocikloalkilą; $-O-CH_2-O-$; $-O-C_1$-C_4-alkilą; $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-H$; $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-CH_3$; -C(=O)OH; $-C(=O)OC_1$-C_4-alkilą; $-C(=O)NH_2$; $-C(=O)NHC_1$-C_4-alkilą; $-C(=O)N(C_1$-C_4-alkil$)_2$; $-SC_1$-C_4-alkilą; $-S(=O)C_1$-C_4-alkilą ir $-S(=O)_2C_1$-C_4-alkilą; ir

R^7, R^8, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} ir R^{20} reiškia -H.

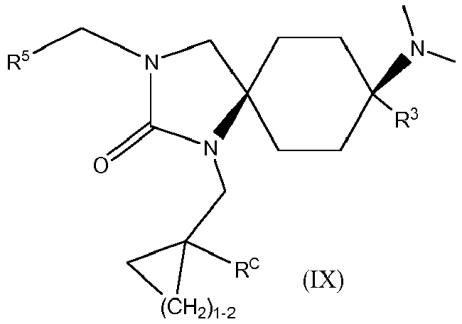
11. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kuris turi (i) struktūrą, kurios bendra formulė (I'):



(I')

kur R^1 - R^5, R^7, R^8, R^{10} - R^{20} ir n yra tokie, kaip apibūdinta bet kuriame iš ankstesnių punktų, arba jo fiziologiniu požiūriu priimtina druska; arba

kuris turi (ii) struktūrą, kurios bendra formulė (IX):



(IX)

kur:

R^C reiškia -H arba -OH;

R^3 reiškia -fenilą arba -3-fluorfenilą; ir

R^5 reiškia:

6-14-narį arilą, nepakeistą, mono- arba polipakeistą; arba

5-14-narį heteroarilą, nepakeistą, mono- arba polipakeistą;

arba jo fiziologiniu požiūriu priimtina druska.

12. Junginys pagal 11 punkto (ii) pakopą, kur R^5 yra parinkta iš -fenilo, -piridilo, pirimidinilo arba -triazolilo, kiekvienu atveju nepakeisto, mono- arba polipakeisto.

13. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kuris yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-3-[(4-metilsulfonil-fenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-3-[(3-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-1-izopropil-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-1-(ciklopropil-metil)-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-1-(ciklobutil-metil)-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-[metil-(2-metil-propil)-amino]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-2-[[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-metil]-benzamido;
CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(pirazin-2-il-metil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-8-(alil-metil-amino)-1-(ciklobutil-metil)-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-4-[[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-metil]-benzamido;
CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorfenil)-3-[(4-metoksifenil)-metil]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-8-(4-fluorfenil)-3-[(4-metoksifenil)-metil]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-metoksifenil)-3-[(4-metoksifenil)-metil]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-8-(4-metoksifenil)-3-[(4-metoksifenil)-metil]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-1-(2-metil-propil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-1-butil-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-8-Dimetilamino-8-(4-fluorfenil)-3-[(4-metoksifenil)-metil]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-8-Dimetilamino-8-(3-fluorfenil)-3-[(4-metoksifenil)-metil]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-hidroksifenil)-3-[(4-metoksifenil)-metil]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(piridin-3-il-metil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-3-[[3-[2-[2-[2-[2-[2-(2-metoksi-etoksi)-etoksi]-etoksi]-etoksi]-etoksi]-etoksi]-fenil]-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-8-(4-hidroksifenil)-3-[(4-metoksifenil)-metil]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono hidrochloride;
CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-3-[(3-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-1-(ciklopentil-metil)-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-8-dimetilamino-1-(2-hidroksi-2-metil-propil)-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-8-dimetilamino-1-(2-metoksi-2-metil-propil)-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-1-(ciklobutil-metil)-3-[(3-metoksifenil)-metil]-8-metilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-3-[[1-(ciklobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-metil]-benzonitrilo;
CIS-1-(ciklobutil-metil)-3-[(3-metoksifenil)-metil]-8-(metil-propil-ammo)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-(etil-metil-ammo)-3-[(3-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-3-[8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-propionitrilo;
CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-metilamino-8-fenil-3-(piridin-3-il-metil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-1-(oksetan-3-il-metil)-8-fenil-1,3-diazaspiro-[4.5]dekan-2-ono;
CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-8-fenil-3-(piridin-3-il-metil)-1,3-diazaspiro-[4.5]dekan-2-ono;
CIS-8-dimetilamino-1-(2-hidroksi-etil)-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-8-dimetilamino-1-(2,2-dimetil-propil)-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-1-(3-metil-butil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1-[3-(trifluormetiloksi)-propil]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-1-(2-ciklobutil-etil)-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-1-[(3,3-difluor-ciklobutil)-metil]-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-2-[[1-(ciklobutil-metil)-3-[(4-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-8-il]-metil-amino]-acetonitrilo;
CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-[(2-metoksi-etil)-metil-amino]-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-2-[8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-acto rūgšties tret-butilo esterio;
CIS-2-[8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-acto rūgšties; 2,2,2-trifluor-acto rūgšties druskos;
CIS-1-(ciklobutil-metil)-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-metilammo-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-2-[8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-acto rūgšties metilo esterio;
CIS-2-[8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-acetamido;
CIS-1-benzil-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-2-[8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-N-metil-acetamido;
CIS-2-[8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-N-propil-acetamido;
CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-1-(3-metoksi-propil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-8-dimetilamino-1-(2-metoksi-etil)-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-2-[8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-acetonitrilo;
CIS-8-dimetilamino-1-heksil-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1-(tetrahidro-piran-4-il-metil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-1-(cikloheksil-metil)-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-N-(ciano-metil)-2-[8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-acetamido;
CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1-(piridin-3-il-metil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-(3-metoksi-propil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-2-[8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-N-(2-metoksi-etil)-acetamido;
CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-1-(2-okso-2-pirolidin-1-il-etil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-2-[8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-N,N-dimetil-acetamido;
CIS-N-(1-ciano-ciklopropil)-2-[8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-acetamido;
CIS-2-[8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-N-metil-N-propil-acetamido;
CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-(3-metoksi-propil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-8-dimetilamino-1-(3-hidroksi-propil)-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-8-dimetilamino-1-(4-metoksi-butil)-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-1-[(1-metil-ciklobutil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-cikloheksil)-metil]-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-5-[8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-pentannitrilo;
CIS-3-[8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-propionamido;
CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-[(2-hidroksi-etil)-metil-amino]-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-1-[[8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-metil]-ciklobutan-1-karbonitrilo;
CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklopentil)-metil]-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-3-[(2-bromfenil)-metil]-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-3-[8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-N-metil-propionamido;
CIS-3-[8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-N-propil-propionamido;
CIS-8-dimetilamino-1-[(1-fluor-ciklobutil)-metil]-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-1-(2-cikloheksil-etil)-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-3-[[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-metil]-benzonitrilo;
CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-1-metil-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-8-dimetilamino-1-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-metoksi-etoksi)-etoksi]-etoksi]-etoksi]-etoksi]-etoksi]-etoksi]-etil]-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1-(2-tetrahidro-piran-4-il-etil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-4-[[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-metil]-benzonitrilo;
CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[[6-(trifluormetil)-piridin-3-il]-metil]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-3-[[4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-metoksi-etoksi)-etoksi]-etoksi]-etoksi]-etoksi]-etoksi]-etoksi]-etoksi]-fenil]-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-3-[[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-metil]-benzamido;
CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-3-[(4-hidroksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-8-dimetilamino-1-[(1-metoksi-ciklobutil)-metil]-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-2-[[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-metil]-benzonitrilo;
CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-3-[(3-metilsulfonil-fenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-8-dimetilamino-1-etil-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1-propil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-3-benzil-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1-(pirimidm-4-il-metil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-3-[8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-2,2-dimetil-propionnitrilo;
CIS-2-[[8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-metil]-benzoic rūgšties metilo esterio;
CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(piridin-2-il-metil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;
CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(piridin-4-il-metil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1-(tetrahidro-furan-3-il-metil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(pirimidin-2-il-metil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-3-[[1-[(5-ciano-2-metoksi-fenil)-metil]-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-metil]-4-metoksi-benzonitrilo;

CIS-8-dimetilamino-1-(3-hidroksi-3-metil-butil)-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-cimetilamino-1-(3-metoksi-3-metil-butil)-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-2-[[8-cimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-metil]-benzamido;

CIS-3-[[8-cimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-metil]-benzamido;

CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-1-(2-metilsulfonil-etil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-metilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1-(tetrahidro-furan-2-il-metil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-3-benzil-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-3-benzil-8-dimetilamino-1-etil-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-1-[2-(metilsulfinil)-etil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-1-[(2R)-2-hidroksi-propil]-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-1-[(2S)-2-hidroksi-propil]-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1-(tetrahidro-furan-3-il-metil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-1-etil-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-amino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-8-fenil-3-(2-fenil-etil)-1,3-diazaspiro-[4.5]dekan-2-ono;

CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[(4-metoksifenil)-metil]-1,3-diazaspiro-[4.5]dekan-2-ono;

CIS-3-[[8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-metil] -4-metoksi-benzonitrilo;

CIS-8-dimetilamino-1-etil-8-fenil-3-(piridin-3-il-metil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-1-[2-(1-metoksi-ciklobutil)-etil]-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-8-[3-(metoksimetiloksi)-fenil]-3-[(4-metoksifenil)-metil]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-8-[4-(metoksimetiloksi)-fenil]-3-[(4-metoksifenil)-metil]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-3-[8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-propiono rūgšties;

CIS-3-[8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-propionic rūgšties tret-butilo esterio;

CIS-2-[[1-(ciklobutil-metil)-3-[(4-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-8-il]-metil-amino]-acto rūgšties metilo esterio;

CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-1-(3-metil-but-2-enil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-3-[(3-metilsulfanil-fenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-3-[(3-bromfenil)-metil]-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]-dekan-2-ono;

CIS-2-((8-(dimetilamino)-1-((1-hidroksiciklobutil)metil)-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)metil)benzonitrilo;

CIS-8-dimetilamino-8-(3-metoksifenil)-3-[(4-metoksifenil)-metil]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-8-(4-metoksifenil)-3-[(4-metoksifenil)-metil]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-3-((8-(dimetilamino)-1-((1-hidroksiciklobutil)metil)-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)metil)benzonitrilo;

CIS-3-((8-(dimetilamino)-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)metil)-4-metoksibenzonitrilo;

CIS-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1H-[1,2,3]triazol-4-il-metil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-3-[[1-(2-hidroksi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-2-[4-[(8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-metil]-1H-[1,2,3]triazol-1-il]-acetamido;

CIS-8-metilamino-8-fenil-3-(1H-[1,2,3]triazol-4-il-metil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1-(p-tolilsulfonil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-2-[4-[(8-metilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il)-metil]-1H-[1,2,3]triazol-1-il]-acetamido;

CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-karboksirūgšties benzilo esterio;

CIS-3-[[1-(2-hidroksi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metil]-8-metilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-2-il-etil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-diono;

CIS-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-2-il-etil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-3-[[1-(2-hidroksi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-3-[2-(1H-imidazol-1-il)-etil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-diono;

CIS-2-[4-[[8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-metil]-1H-[1,2,3]triazol-1-il]-acetamido;

CIS-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-3-[[1-(2-hidroksi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metil]-8-metilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-3-il-etil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-diono;

CIS-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-4-il-etil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-diono;

CIS-2-[4-[[1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-metil]-1H-[1,2,3]triazol-1-il]-acetamido;

CIS-1-(ciklobutil-metil)-8-dimetilamino-3-[[1-(2-hidroksi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-2-[4-[[1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-8-metilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-metil]-1H-[1,2,3]triazol-1-il]-acetamido;

CIS-1-(ciklobutil-metil)-3-[[1-(2-hidroksi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metil]-8-metilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-2-[4-[[1-(ciklobutil-metil)-8-metilamino-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-3-il]-metil]-1H-[1,2,3]triazol-1-il]-acetamido;

CIS-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-3-il-etil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-3-[2-(1H-imidazol-1-il)-etil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-4-il-etil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-pirimidin-2-il-etil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-pirimidin-5-il-etil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-1-etil-3-[(4-metilsulfonil-fenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-3-(1-metil-1-fenil-etil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1-fenil-ciklopropil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-1,3-bis[(2-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-3-[(3-metilsulfonil-fenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-3-(1-metil-1-fenil-etil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-3-[(3-ciklopropil-fenil)-metil]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-3-(1,3-benzodioksol-4-il-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroksi-ciklobutil)-metil]-8-fenil-3-(1-fenil-ciklopropil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-4-[[8-dimetilamino-3-[(2-metoksifenil)-metil]-2-okso-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-1-il]-metil]-benzonitrilo;

CIS-8-dimetilamino-3-[(2-metoksifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-8-fenil-3-(piridin-4-il-metil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-8-fenil-3-(piridin-2-il-metil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-8-fenil-3-(piridin-3-il-metil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-3-[[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-8-fenil-3-[(2-piperidin-1-il-piridin-4-il)-metil]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-3-[(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-metil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

CIS-8-dimetilamino-8-fenil-3-[(2-piperazin-1-il-piridin-4-il)-metil]-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2-ono;

ir jo fiziologiniu požiūriu priimtinos druskos.

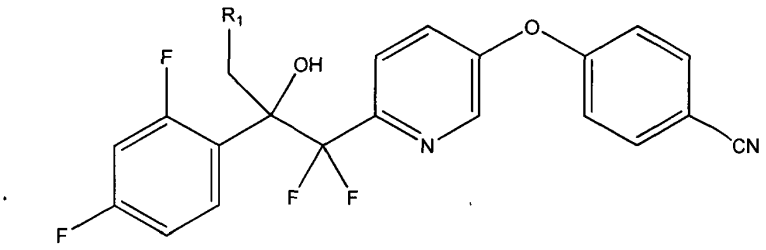
14. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, skirtas panaudoti vaisto gydymui.

15. Vaistas, apimantis junginį pagal bet kurį iš 1-13 punktų.

---

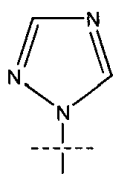
(51) Int.Cl. ***C07D 401/06*** (2006.01)
A01N 43/653 (2006.01)
(11) **3297998**
(13) T
(96) 16797145.6
(96) 2016-05-17
(97) 2018-03-28
(97) 2019-12-11
(86) PCT/US2016/032877
(86) 2016-05-17

(87) WO 2016/187201
(87) 2016-11-24
(30) 201562163106 P, 2015-05-18, US
(72) HOEKSTRA, William, J., US
YATES, Christopher, M., US
SCHOTZINGER, Robert, J., US
LOSO, Michael, R., US
GUSTAFSON, Gary, D., US
SULLENBERGER, Michael, T., US
STEWARD, Kimberly, US
DELGADO, Javier, US
WANG, Xuelin, US
(73) Viamet Pharmaceuticals (NC), Inc., Durham, NC 27703, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Priešgrybeliniai junginiai
Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, kurio formulė (I):

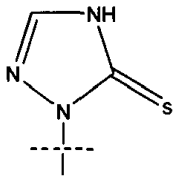


(I)

kurioje R_1 yra grupė, parinkta iš (II) arba (III) formulės, pavaizduotos žemiau:



(II)



(III)

arba jos priimtina druska, solvatas arba hidratas.

2. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys yra:
4-((6-(2-(2,4-difluorfenil)-1,1-difluor-2-hidroksi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)piridin-3-il)oksi)benzonitrilas arba jo priimtina druska, solvatas arba hidratas.

3. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys yra:
4-((6-(2-(2,4-difluorfenil)-1,1-difluor-2-hidroksi-3-(5-thiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)piridin-3-il)oksi) benzonitrilas arba jo priimtina druska, solvatas arba hidratas.

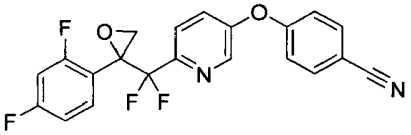
4. Žemės ūkio kompozicija, apimanti (I) formulės junginį pagal bet kurį iš 1 – 3 punktų arba jo priimtiną druską, solvatą arba hidratą arba vieną arba daugiau žemės ūkyje arba fitologiniu požiūriu priimtinus užpildus.

5. Junginio pagal bet kurį iš 1 – 3 punktų arba žemės ūkio kompozicijos pagal 4 punktą panaudojimas metalo-fermento sąlygotos ligos arba sutrikimo gydymui arba prevencijai, kur metalo-fermento sąlygota liga arba sutrikimas yra augalo grybelinė liga arba sutrikimas.

6. Junginio arba žemės ūkio kompozicijos panaudojimas pagal 5 punktą, kur augalo grybelinė liga arba sutrikimas yra sukeltas augalo grybelinio patogeno, priklausančio bent vienai iš genčių, parinktų iš *Blumeria, Podosfaera, Sfaerotheca, Uncinula, Erisife, Puccinia, Fakopsora, Gimnosporangium, Hemileia, Uromices, Alternaria, Cercospora, Cladosporium, Cochliobolus, Colletotrichum, Magnaporthe, Micosfaerella, Faeosfaeria, Pirenofora, Ramularia, Rhincosporium, Septoria, Venturia, Ustilago, Aspergillus, Penicillium, Drechslera, Fusarium, Botritis, Gibberella, Rhizoctonia, Pseudocercosporella, Sclerotinia, Helminthosporium, Stagonospora, Exserohilum,* ir *Piricularia.* Pathogens tokie kaip *Venturia inaequalis, Septoria tritici, Cercospora beticola, Cercospora arachidicola, Colletotrichum lagenarium*, *Puccinia graminis f. sp. tritici, Uncinula necator, Blumeria graminis* ir *Micosfaerella fijiensis.*

7. Junginio arba žemės ūkio kompozicijos panaudojimas pagal 5 punktą, kur augalo grybelinė liga yra parinkta iš obuolių rauplių, kviečių lapų dėmėtosios dryžligės, cukranendrių lapų demėtligės, žemės riešutų demėtligės, agurkų juodligės, kviečių lapų rūdžių, vynuogių miltligės, kviečių miltligės ir (arba) juodosios Sigatokos.

8. (I) formulės junginio pagal 1 punktą, kuriame R_1 yra II formulės grupė, sintezės būdas, kur būdas apima junginio, kurio formulė D:



D

kontaktavimą su 1*H*-1,2,4-triazolu, naudojant bazę ir tinkamą tirpiklį.

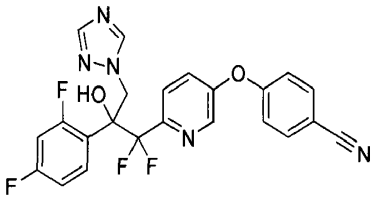
9. Būdas pagal 8 punktą, kur bazė yra kalio karbonatas.

10. Būdas pagal 8 arba 9 punktą, kur tirpiklis yra dimetilsulfoksidas.

11. Būdas pagal bet kurį iš 8 – 10 punktų, kur reakcija yra vykdoma temperatūrų intervale nuo 15 iki 60°C.

12. Būdas pagal bet kurį iš 8 – 11 punktų, kur reakcija yra vykdoma inertinėje atmosferoje.

13. (I) formulės junginio pagal 1 punktą, kuriame R_1 yra III formulės grupė, gavimo būdas, kur būdas apima I formulės junginio, pavaizduoto žemiau:



1

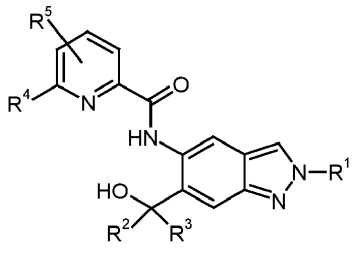
reakciją su siera, naudojant tinkamą tirpiklį.

14. Būdas pagal 13 punktą, kur tirpiklis yra N-metil-2-pirolidinonas.

15. Būdas pagal 13 arba 14 punktą, kur reakcija yra vykdoma temperatūrų intervale nuo 50 iki 200°C.

16. Būdas pagal bet kurį iš 13 – 15 punktų, kur reakcija yra vykdoma inertinėje atmosferoje.

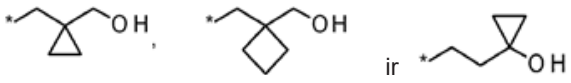
(51) Int.Cl. ***C07D 401/12*** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(11) **3224254**
(13) T
(96) 15800828.4
(96) 2015-11-25
(97) 2017-10-04
(97) 2020-04-15
(86) PCT/EP2015/077596
(86) 2015-11-25
(87) WO 2016/083433
(87) 2016-06-02
(30) 14195032, 2014-11-26, EP
(72) BOTHE, Ulrich, DE
SIEBENEICHER, Holger, DE
SCHMIDT, Nicole, US
NUBBEMEYER, Reinhard, DE
BÖMER, Ulf, DE
GÜNTHER, Judith, DE
STEUBER, Holger, DE
LANGE, Martin, DE
STEGMANN, Christian, DE
SUTTER, Andreas, DE
RAUSCH, Alexandra, DE
HAUFF, Peter, DE
FRIEDRICH, Christian, DE
(73) Bayer Pharma Aktiengesellschaft, 13353 Berlin, DE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Pakeistieji indazolai, jų gavimo būdas, juos turinčios farmacinės kompozicijos ir jų panaudojimas vaistų gamybai
Apibrėžties punktai: 19, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginiai, kurių bendra formulė (I):



(I)

kurioje:

R^1 yra C_1-C_6-alkilas, kur C_1-C_6-alkilo grupė yra nepakeista arba mono- arba polipakeista identiškai arba skirtingai halogenu, hidroksilu, nepakeistu arba mono- arba poli-pakeistu halogenu C_3-C_6-cikloalkilu, arba R^6, arba R^8O grupe, arba grupe, parinkta iš:



kur * reiškia grupės prisijungimo prie likusios molekulės vietą;

R^2 ir R^3 visada turi tą pačią reikšmę ir abi yra vandenilis arba C_1-C_6-alkilas;

R^4 yra halogenas, ciano, nepakeistas arba kartą arba daug kartų, identiškai arba skirtingai pakeistas C_1-C_6-alkilas arba nepakeistas arba kartą arba daug kartų, identiškai arba skirtingai pakeistas C_3-C_6-cikloalkilas, ir pakaitai yra parinkti iš halogeno ir hidroksilo grupės;

R^5 yra vandenilis, halogenas arba nepakeistas arba halogenu mono- arba poli-pakeistas C_1-C_6-alkilas;

R^6 yra nepakeista arba mono- arba di-metilu pakeistas monociklinis sotus heterociklas, turintis 4 - 6 žiedo atomus, kuris turi heteroatomą arba heterogrupę iš O, S, SO ir SO_2 grupės;

R^8 yra C_1-C_6-alkilas, kur C_1-C_6-alkilo grupė yra nepakeista arba mono- arba poli-pakeista identiškai arba skirtingai halogenu;

ir jų diastereomerai, enantiomerai, druskos, solvatai arba jų druskų solvatai.

2. Junginiai pagal 1 punktą, kur:

R^1 yra C_1-C_6-alkilas, kur C_1-C_6-alkilo grupė yra nepakeista arba mono- arba polipakeista identiškai arba skirtingai fluoru, hidroksilu arba R^6 arba R^8O grupe;

R^2 ir R^3 visada turi tą pačią reikšmę ir abi yra vandenilis arba C_1-C_6-alkilas;

R^4 yra halogenas, ciano arba C_1-C_3-alkilas, kur C_1-C_3-alkilo grupė yra nepakeista arba mono- arba polipakeista identiškai arba skirtingai halogenu arba hidroksilu;

R^5 yra vandenilis, fluoras, chloras arba C_1-C_3-alkilas;

R^6 yra oksetanilas arba tetrahidrofuranilas;

R^8 yra nepakeista C_1-C_4-alkilo grupė arba fluoru tri-pakeista C_1-C_4-alkilo grupė.

3. Junginiai pagal 1 arba 2 punktą, kur R^4 yra difluormetilas, trifluormetilas arba metilas.

4. Junginiai pagal 1, 2 arba 3 punktą, kur R^5 yra vandenilis arba fluoras.

5. Junginiai pagal 1, 2, 3 arba 4 punktą, kur R^2 ir R^3 abi yra vandenilis arba metilas.

6. Junginiai pagal 2 punktą, kur:

R^1 yra C_2-C_6-alkilas, kur C_2-C_6-alkilo grupė yra nepakeista arba C_2-C_6-alkilo grupė yra mono-, di- arba tri-pakeista fluoru arba C_2-C_6-alkilo grupė yra monopakeista hidroksilu, R^6 arba R^8O, arba R^1 yra oksetanilu pakeista C_1-C_3-alkilo grupė;

R^2 ir R^3 visada turi tą pačią reikšmę ir abi yra vandenilis arba metilas;

R^4 yra nepakeista arba mono- arba halogenu poli-pakeista C_1-C_3-alkilo grupė arba C_1-C_3-alkilo grupė, pakeista viena hidroksilo grupe arba C_1-C_3-alkilo grupė, pakeista viena hidroksilo grupe ir trimis fluoro atomais;

R^5 yra vandenilis, fluoras arba C_1-C_3-alkilas;

R^8 yra C_1-C_4-alkilas, kur C_1-C_4-alkilo grupė yra nepakeista arba mono-, di- arba tri-pakeista fluoru.

7. Junginiai pagal 6 punktą, kur:

R^1 yra C_2-C_5-alkilo grupė, pakeista hidroksilu arba C_1-C_3-alkoksi, arba trifluormetoksi, arba 2,2,2-trifluoretoksi, arba trifluormetilu, arba yra oksetan-3-ilu pakeista C_1-C_2-alkilo grupė;

R^2 ir R^3 visada turi tą pačią reikšmę ir abi yra vandenilis arba metilas;

R^4 yra metilas, etilas, trifluor-C_1-C_3-alkilas, difluor-C_1-C_3-alkilas, hidroksimetilas, 1-hidroksietilas, 2-hidroksipropan-2-ilas ir 2,2,2-trifluor-1-hidroksietilas;

R^5 yra vandenilis, fluoras arba metilas.

8. Junginiai pagal 7 punktą, kur:

R^1 yra 4,4,4-trifluorbutilas, 3-hidroksi-3-metilbutilas, 3-hidroksibutilas, 3-metoksipropilas, 3-hidroksipropilas, 3-hidroksi-2-metilpropilas, 3-hidroksi-2,2-dimetilpropilas, 3-trifluormetoksipropilas, 2-metoksietilas arba 2-hidroksietilas;

R^2 ir R^3 abi yra metilas arba vandenilis;

R^4 yra difluormetilas, trifluormetilas arba metilas;

R^5 yra vandenilis arba fluoras.

9. Junginiai pagal 8 punktą, kur:

R^1 yra 3-hidroksi-3-metilbutilas, 3-hidroksibutilas, 3-hidroksi-2-metilpropilas arba 3-hidroksi-2,2-dimetilpropilas;

R^2 ir R^3 abi yra metilas;
R^4 yra difluormetilas arba trifluormetilas;
R^5 yra vandenilis.

10. Junginiai pagal 8 punktą, kur:
R^1 yra 3-hidroksi-3-metilbutilas, 3-hidroksibutilas, 3-hidroksi-2-metilpropilas arba 3-hidroksi-2,2-dimetilpropilas;
R^2 ir R^3 abi yra metilas;
R^4 yra metilas;
R^5 yra fluoras, kur R^5 yra orto padėtyje su R^4.

11. Junginiai pagal 1-10 punktus, kurie yra:
1) N-[6-(2-hidroksipropan-2-il)-2-(2-metoksietil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluormetil)piridin-2-karboksamidas
2) N-[6-(hidroksimetil)-2-(2-metoksietil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluormetil)piridin-2-karboksamidas
3) N-[6-(2-hidroksipropan-2-il)-2-(3-metoksipropil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluormetil)piridin-2-karboksamidas
4) N-[6-(hidroksimetil)-2-(3-metoksipropil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluormetil)piridin-2-karboksamidas
5) N-[2-(2-hidroksietil)-6-(2-hidroksipropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluormetil)piridin-2-karboksamidas
6) N-[6-(2-hidroksipropan-2-il)-2-(3-hidroksipropil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluormetil)piridin-2-karboksamidas
7) N-[2-(2-hidroksietil)-6-(hidroksimetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluormetil)piridin-2-karboksamidas
8) N-[6-(2-hidroksipropan-2-il)-2-(oksetan-3-ilmetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluormetil)piridin-2-karboksamidas
9) N-[6-(hidroksimetil)-2-(oksetan-3-ilmetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluormetil)piridin-2-karboksamidas
10) N-[2-(3-hidroksi-3-metilbutil)-6-(2-hidroksipropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluormetil)piridin-2-karboksamidas
11) 6-(difluormetil)-N-[2-(3-hidroksi-3-metilbutil)-6-(2-hidroksipropan-2-il)-2H-indazol-5-il]piridin-2-karboksamidas
12) 6-(difluormetil)-N-[6-(2-hidroksipropan-2-il)-2-(3-hidroksipropil)-2H-indazol-5-il]piridin-2-karboksamidas
13) N-[6-(2-hidroksipropan-2-il)-2-(4,4,4-trifluorbutil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluormetil)piridin-2-karboksamidas
14) N-{6-(2-hidroksipropan-2-il)-2-[3-(trifluormetoksi)propil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluormetil)piridin-2-karboksamidas
15) N-{6-(2-hidroksipropan-2-il)-2-[3-(2,2,2-trifluoretoksi)propil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluormetil)piridin-2-karboksamidas
16) 5-fluor-N-[2-(3-hidroksi-3-metilbutil)-6-(2-hidroksipropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-metilpiridin-2-karboksamidas
17) N-[2-(3-hidroksi-3-metilbutil)-6-(2-hidroksipropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-metilpiridin-2-karboksamidas
18) 6-(2-hidroksipropan-2-il)-N-[6-(2-hidroksipropan-2-il)-2-(4,4,4-trifluorbutil)-2H-indazol-5-il]piridin-2-karboksamidas
19) N-{2-[2-(1-hidroksiciklopropil)etil]-6-(2-hidroksipropan-2-il)-2H-indazol-5-il}-6-(trifluormetil)piridin-2-karboksamidas.

12. (I) bendros formulės junginys pagal bet kurį iš 1-11 punktų, skirtas ligų gydymui ir (arba) profilaktikai.

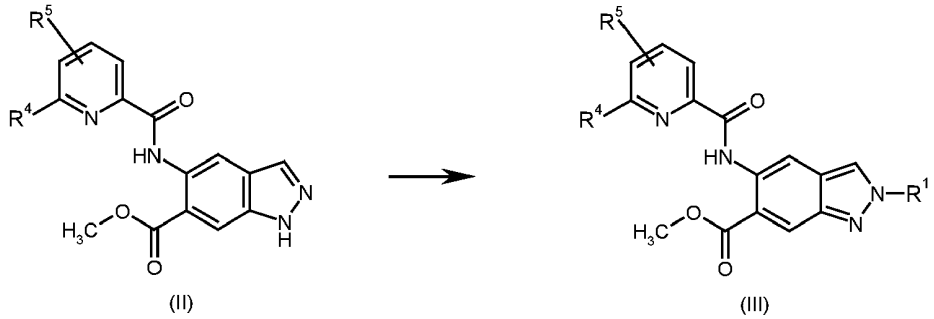
13. (I) bendros formulės junginys pagal bet kurį iš 1-11 punktų, skirtas neoplastinių ligų, dermatologinių ligų, ginekologinių ligų, kardiovaskulinių ligų, plaučių ligų, akių ligų, neurologinių susirgimų, metabolinių ligų, kepenų ligų, uždegiminių ligų, autoimuninių ligų ir skausmo gydymo ir (arba) profilaktikos būdui.

14. (I) bendros formulės junginys pagal bet kurį iš 1-11 punktų, skirtas limfomos, tinklainės dėmės degeneracijos, psoriazės, raudonosios vilkligės, išsėtinės sklerozės, lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (COPD), podagros, nealkoholinio steatohepatito NASH, kepenų fibrozės, atsparumo insulinui, metabolinio sindromo, spondiloartrito ir reumatoidinio artrito, endometriozės ir su endometrioze susijusio skausmo ir kitų su endometrioze susijusių simptomų, tokių kaip dismenorėja, dispareunija, disurija ir dischezija, gydymo ir (arba) profilaktikos būdui.

15. (I) bendros formulės junginys pagal bet kurį iš 1-11 punktų, skirtas skausmo, įskaitant ūmų, lėtinį, uždegiminį ir neuropatinį skausmą, ypatingai hiperalgeziją, alodiniją, skausmą nuo artrito (tokio kaip osteoartrito, reumatoidinio artrito ir spondiloartrito), priešmenstruacinį skausmą, su endometrioze susijusį skausmą, pooperacinį skausmą, intersticinio cistito sukeltą skausmą, CRPS (kompleksinis regioninis skausmo sindromas), trišakio nervo neuralgiją, prostatito sukeltą skausmą, nugaros smegenų pažeidimų sukeltą skausmą, uždegimo sukeltą skausmą, juosmens skausmą, vėžio sukeltą skausmą, su chemoterapija susijusį skausmą, ŽIV gydymo sukeltą skausmą, nudegimų sukeltą skausmą ir lėtinį skausmą, gydymo ir (arba) profilaktikos būdui.

16. Vaistas, apimantis (I) bendros formulės junginį pagal bet kurį iš 1-11 punktų derinyje su inertiniu, netoksišku, farmaciniu požiūriu priimtinu užpildu.

17. (III) bendros formulės junginių gavimo būdas iš junginių, kurių bendra formulė (II):



kurioje:

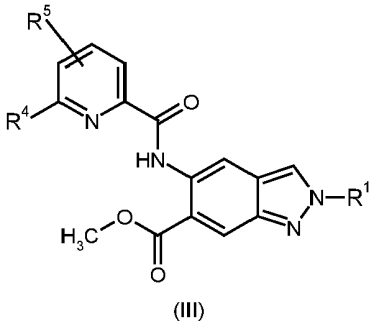
R^1 yra 4,4,4-trifluorbutilas, 3-hidroksi-3-metilbutilas, 3-metoksipropilas, 3-hidroksipropilas, 3-hidroksi-2-metilpropilas, 3-hidroksi-2,2-dimetilpropilas, 3-trifluormetoksipropilas, 2-metoksietilas arba 2-hidroksietilas;

R^4 yra difluormetilas, trifluormetilas arba metilas;

R^5 yra vandenilis arba fluoras;

(II) reakcija su tinkamai pakeistais alkilo halogenidais arba alkilo 4-metilbenzensulfonatais, naudojant kalio karbonatą.

18. Junginiai, kurių bendra formulė (III):



kurioje:

R^1 yra 4,4,4-trifluorbutilas, 3-hidroksi-3-metilbutilas, 3-metoksipropilas, 3-hidroksipropilas, 3-hidroksibutilas, 3-hidroksi-2-metilpropilas, 3-hidroksi-2,2-dimetilpropilas, 3-trifluormetoksipropilas, 2-metoksietilas, 2-hidroksietilas arba 2-(1-hidroksiciklopropil)etilas;

R^4 yra difluormetilas, trifluormetilas arba metilas; ir

R^5 yra vandenilis arba fluoras;

ir jų diastereomerai, enantiomerai, druskos, solvatai arba jų druskų solvatai.

19. (III) bendros formulės junginiai, kurie yra:

metilo 5-{[(5-fluor-6-metilpiridin-2-il)karbonil]amino}-2-(3-hidroksi-3-metilbutil)-2H-indazol-6-karboksilatas ir

metilo 2-(3-hidroksi-3-metilbutil)-5-({[6-(trifluormetil)piridin-2-il]karbonil}amino)-2H-indazol-6-karboksilatas.

---

(51) Int.Cl. ***C07D 405/06*** (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(11) **3468965**

(13) T

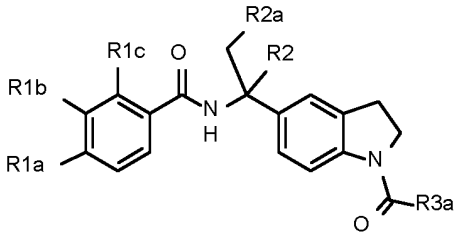
(96) 17728990.7

(96) 2017-05-31

(97) 2019-04-17

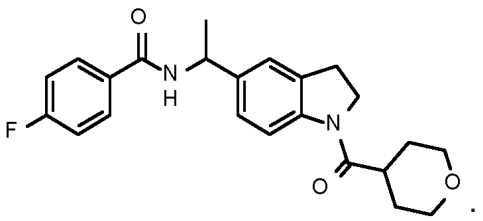
(97) 2020-04-29

(86) PCT/US2017/035097
(86) 2017-05-31
(87) WO 2017/213919
(87) 2017-12-14
(30) 201662348457 P, 2016-06-10, US
(72) BASTIAN, Jolie Anne, US
CHEN, Jiehao, US
COHEN, Jeffrey Daniel, US
HENRY, James Robert, US
MCMILLEN, William Thomas, US
REAMAN, Bradley Earl, US
RUBIO, Almudena, US
SALL, Daniel Jon, US
ZHAO, Gaiying, US
(73) Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46285, US
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, Į „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
(54) 1-Tetrahidropiranilkarbonil-2,3-dihidro-1H-indolo junginiai vėžio gydymui
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, kurio formulė:

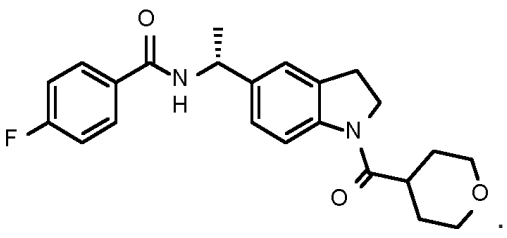


kurioje
R1a yra vandenilis, metilas, etenilas, ciano, fluoras, chloras, fluormetilas arba difluormetilas;
R1b yra vandenilis, fluoras arba chloras;
R1c yra vandenilis, hidroksi, fluoras, benziloksi arba hidroksietilamino;
R2 yra vandenilis arba metilas;
R2a yra vandenilis arba metilas; ir
R3a yra tetrahidropiranilas.

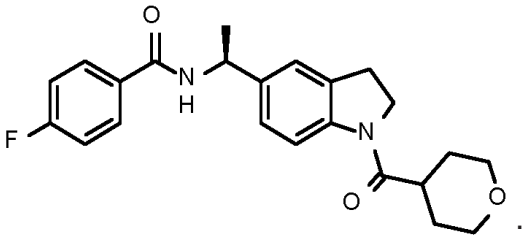
2. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra:



3. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kuris yra:



4. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kuris yra:



5. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kuris yra kristalinis 4-fluor-N-{(1R)-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilkarbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]etil}benzamidas.

6. Junginys pagal 5 punktą, kuris yra kristalinis 4-fluor-N-{(1R)-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilkarbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]etil}benzamidas, pasižymintis Rentgeno spindulių miltelių difraktograma (Cu spinduliuotė, λ – 1,54060 Å), kuri apima mažiausiai vieną smailę ties 17,38° derinyje su vienų arba keliomis smailėmis, pasirinktomis iš grupės, kurią sudaro 12,51°, 15,65°, 16,37°, 17,56°, 21,48° ir 25,23° (2θ ± 0,2°).

7. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų su vienu arba keliais farmaciniu požiūriu priimtinais ekscipientais, nešikliais arba skiedikliais.

8. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų, skirtas naudoti terapijoje.

9. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų, skirtas naudoti vėžio gydymui.

10. Junginys, skirtas naudoti pagal 9 punktą, kur vėžys yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro melanoma, ūminė mieloidinė leukemija, lėtinė limfocitinė leukemija, gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys, inkstų ląstelių karcinoma, krūties vėžys, plaučių vėžys, kiaušidžių vėžys, kiaušintakių karcinoma, pirminė pilvaplėvės karcinoma, gimdos kaklelio vėžys, skrandžio vėžys, kepenų vėžys, kasos vėžys, skydliaukės vėžys, glioma, ne Hodžkino limfoma ir Hodžkino limfoma.

---

(51) Int.Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(11) **3442972**
(13) T
(96) 17781931.5
(96) 2017-04-14
(97) 2019-02-20
(97) 2020-03-04
(86) PCT/CN2017/080511
(86) 2017-04-14
(87) WO 2017/177955
(87) 2017-10-19
(30) PCT/CN2016/0793, 2016-04-15, WO
(72) FIDANZE, Steven D., US
HASVOLD, Lisa A., US
LIU, Dachun, US

MCDANIEL, Keith F., US
PRATT, John, US
SCHRIMPF, Michael, US
SHEPPARD, George S., US
WANG, Le, US
LI, Bing, US

(73) AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064, US

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

(54) Bromodomeno inhibitoriai

Apibrėžties punktai: 2, brėžiniai: 0.

(57) 1. N-etil-4-[2-(4-fluor-2,6-dimetilfenoksi)-5-(2-hidroksipropan-2-il)fenil]-6-metil-7-okso-6,7-dihidro-1H-pirolo [2,3-c] piridin-2-karboksamidas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

2. N-etil-4-[2-(4-fluor-2,6-dimetilfenoksi)-5-(2-hidroksipropan-2-il)fenil]-6-metil-7-okso-6,7-dihidro-1H-pirolo [2,3-c] piridin-2-karboksamidas.

---

(51) Int.Cl. ***C07D 471/10*** (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(11) **3277690**

(13) T

(96) 16774232.9

(96) 2016-03-31

(97) 2018-02-07

(97) 2020-02-26

(86) PCT/US2016/025345

(86) 2016-03-31

(87) WO 2016/161160

(87) 2016-10-06

(30) 201562142946 P, 2015-04-03, US

(72) HUANG, Peter Qinhua, US
KAHRAMAN, Mehmet, US
SLEE, Deborah, Helen, US
BUNKER, Kevin, Duane, US
HOPKINS, Chad, Daniel, US
PINCHMAN, Joseph, Robert, US
ABRAHAM, Sunny, US
SIT, Rakesh, Kumar, US
SEVERANCE, Daniel, Lee, US

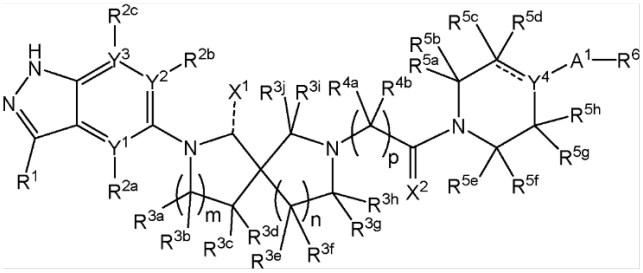
(73) Recurium IP Holdings, LLC, San Diego, CA 92121, US

(74) Marija LENKUTIENĖ, 6, Patentinių paslaugų centras, UAB, Jono Basanavičiaus g. 11/1, LT-03108 Vilnius, LT

(54) Spirocikliniai junginiai

Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, kurio formulė (I):



kuriame:

R^1 yra pasirenkamas iš grupės, kurią sudaro vandenilis, pasirinktinai pakeistas alkilas, pasirinktinai pakeistas alkenilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkenilas, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas heteroarilas, pasirinktinai pakeistas heterociklilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkil(alkilas), pasirinktinai pakeistas cikloalkenil(alkilas), pasirinktinai pakeistas aril(alkilas), pasirinktinai pakeistas heteroaril(alkilas), pasirinktinai pakeistas heterociklil(alkilas), hidroksi, pasirinktinai pakeistas alkoksi, ciano, pasirinktinai pakeistas C-karboksi, pasirinktinai pakeistas N-amido, pasirinktinai pakeistas šlapalas, nitro, pasirinktinai pakeistas sulfenilas, pasirinktinai pakeistas haloalkilas, amino, pasirinktinai pakeista mono-pakeista amino grupė, pasirinktinai pakeista bi-pakeista amino grupė ir -$(CR^{1a1}R^{1a2})q$-R^{1b}, kur q yra 1, 2, 3, 4, 5 arba 6, kiekvienas R^{1a1} ir kiekvienas R^{1a2} yra nepriklausomai vandenilis, halogenas arba nepakeistas alkilas, ir R^{1b} yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro hidroksi, pasirinktinai pakeistas N-amido, pasirinktinai pakeistas N-sulfinamido, pasirinktinai pakeistas N-sulfonamido, pasirinktinai pakeistas šlapalas, pasirinktinai pakeistas sulfenilas, amino, pasirinktinai pakeista mono-pakeista amino grupė ir pasirinktinai pakeista bi-pakeista amino grupė;

Y^1, Y^2 ir Y^3 nepriklausomai yra C arba N,

su sąlyga, kad kai Y^1 yra C, tada R^{2a} yra pasirenkamas iš grupės, kurią sudaro vandenilis, halogenas, pasirinktinai pakeistas alkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas heteroarilas, pasirinktinai pakeistas heterociklilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkil(alkilas), pasirinktinai pakeistas aril(alkilas), pasirinktinai pakeistas heteroaril(alkilas), pasirinktinai pakeistas heterociklil(alkilas), hidroksi, pasirinktinai pakeistas alkoksi, ciano, nitro, pasirinktinai pakeistas sulfenilas, amino, pasirinktinai pakeista mono-pakeista amino grupė ir pasirinktinai pakeista bi-pakeista amino grupė, o kai Y^1 yra N, tada R^{2a} nėra,

su sąlyga, kad kai Y^2 yra C, tada R^{2b} yra pasirenkamas iš grupės, kurią sudaro vandenilis, halogenas, pasirinktinai pakeistas alkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas heteroarilas, pasirinktinai pakeistas heterociklilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkil(alkilas), pasirinktinai pakeistas aril(alkilas), pasirinktinai pakeistas heteroaril(alkilas), pasirinktinai pakeistas heterociklil(alkilas), hidroksi, pasirinktinai pakeistas alkoksi, ciano, nitro, pasirinktinai pakeistas sulfenil, amino, pasirinktinai pakeista mono-pakeista amino grupė ir pasirinktinai pakeista bi-pakeista amino grupė, o kai Y^2 yra N, tada R^{2b} nėra,

su sąlyga, kad kai Y^3 yra C, tada R^{2c} yra pasirenkamas iš grupės, kurią sudaro vandenilis, halogenas, pasirinktinai pakeistas alkilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas heteroarilas, pasirinktinai pakeistas heterociklilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkil(alkilas), pasirinktinai pakeistas aril(alkilas), pasirinktinai pakeistas heteroaril(alkilas), pasirinktinai pakeistas heterociklil(alkilas), hidroksi, pasirinktinai pakeistas alkoksi, ciano, nitro, pasirinktinai pakeistas sulfenil, amino, pasirinktinai pakeista mono-pakeista amino grupė ir pasirinktinai pakeista bi-pakeista amino grupė, o kai Y^3 yra N, tada R^{2c} nėra,

kiekvienas R^{3a}, kiekvienas R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, kiekvienas R^{3e}, kiekvienas R^{3f}, R^{3g}, R^{3h}, R^{3i} ir R^{3j} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės, kurią sudaro vandenilis, halogenas, pasirinktinai pakeistas alkilas, pasirinktinai pakeistas alkenilas, pasirinktinai pakeistas alkinilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas heteroarilas, pasirinktinai pakeistas heterociklilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkil(alkilas), pasirinktinai pakeistas aril (alkilas), pasirinktinai pakeistas heteroaril(alkilas), pasirinktinai pakeistas heterociklil(alkilas)hidroksi, pasirinktinai pakeistas alkoksi, pasirinktinai pakeistas haloalkoksi, ciano, pasirinktinai pakeistas N-amido, pasirinktinai pakeistas C-karboksi, pasirinktinai pakeistas oksimas, pasirinktinai pakeistas acilhidrozonas, pasirinktinai pakeistas sulfenilas, pasirinktinai pakeistas sulfinilas, pasirinktinai pakeistas sulfonilas, amino, pasirinktinai pakeista mono-pakeista amino grupė, pasirinktinai pakeista bi-pakeista amino grupė ir -$(CH_2)r$-R^{3k}, kur r yra 1, 2, 3, 4, 5 arba 6, ir R^{3k} yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro halo, hidroksi, ciano, pasirinktinai pakeistas heteroarilas, pasirinktinai pakeistas alkoksi, pasirinktinai pakeistas sulfenilas ir pasirinktinai pakeistas hidrazinas;

kiekvienas R^{4a} ir kiekvienas R^{4b} yra nepriklausomai vandenilis, deuteris arba pasirinktinai pakeistas alkilas;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5C}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g} ir R^{5h} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės, kurią sudaro vandenilis, pasirinktinai pakeistas alkilas, pasirinktinai pakeistas alkenilas, pasirinktinai pakeistas alkinilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas heteroarilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkil(alkilas), pasirinktinai pakeistas aril(alkilas), pasirinktinai pakeistas heteroaril(alkilas), pasirinktinai pakeistas heterociklil(alkilas) ir pasirinktinai pakeistas C-karboksi; arba

kartu paimti R^{5b} ir R^{5C}, sudarantys pasirinktinai pakeistą cikloalkilą, pasirinktinai pakeistą arilą arba pasirinktinai pakeistą heterociklilą ir R^{5a}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g} ir R^{5h} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės, kurią sudaro vandenilis, pasirinktinai pakeistas alkilas, pasirinktinai pakeistas alkenilas, pasirinktinai pakeistas alkinilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas heteroarilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkil(alkilas), pasirinktinai pakeistas aril(alkilas), pasirinktinai pakeistas heteroaril(alkilas), pasirinktinai pakeistas heterociklil(alkilas) ir pasirinktinai

pakeistas C-karboksi; arba

kartu paimti R^{5f} ir R^{5g}, sudarantys pasirinktinai pakeistą cikloalkilą, pasirinktinai pakeistą arilą arba pasirinktinai pakeistą heterociklilą, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5e} ir R^{5h} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės, kurią sudaro vandenilis, pasirinktinai pakeistas alkilas, pasirinktinai pakeistas alkenilas, pasirinktinai pakeistas alkinilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas heteroarilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkil(alkilas), pasirinktinai pakeistas aril(alkilas), pasirinktinai pakeistas heteroaril(alkilas), pasirinktinai pakeistas heterociklil(alkilas) ir pasirinktinai pakeistas C-karboksi; arba

kartu paimti R^{5b} ir R^{5c}, sudarantys pasirinktinai pakeistą cikloalkilą, pasirinktinai pakeistą arilą arba pasirinktinai pakeistą heterociklilą ir kartu paimti R^{5f} ir R^{5g}, sudarantys pasirinktinai pakeistą cikloalkilą, pasirinktinai pakeistą arilą arba pasirinktinai pakeistą heterociklilą, ir R^{5a}, R^{5e} ir R^{5h} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės, kurią sudaro vandenilis, pasirinktinai pakeistas alkilas, pasirinktinai pakeistas alkenilas, pasirinktinai pakeistas alkinilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas heteroarilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkil(alkilas), pasirinktinai pakeistas aril(alkilas), pasirinktinai pakeistas heteroaril(alkilas), pasirinktinai pakeistas heterociklil(alkilas) ir pasirinktinai pakeistas C-karboksi; arba

kartu paimti R^{5b} ir R^{5g} yra sujungti per Y^5, kur Y^5 yra $(CR^{5i}R^{5j})s$, kur s yra 1, 2 arba 3, o kiekvienas R^{5i} ir kiekvienas R^{5j} yra nepriklausomai vandenilis, halogenas arba nepakeistas alkilas, ir R^{5a}, R^{5c}, R^{5e}, R^{5f} ir R^{5h} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės, kurią sudaro vandenilis, pasirinktinai pakeistas alkilas, pasirinktinai pakeistas alkenilas, pasirinktinai pakeistas alkinilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas heteroarilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkil(alkilas), pasirinktinai pakeistas aril(alkilas), pasirinktinai pakeistas heteroaril(alkilas), pasirinktinai pakeistas heterociklil(alkilas) ir pasirinktinai pakeistas C-karboksi;

kartu paimti R^{5C} ir R^{5e} yra sujungti per Y^6, kur Y^6 yra $(CR^{5k}R^{5l})t$, kur t yra 1, 2 arba 3, o kiekvienas R^{5j} ir kiekvienas R^{51} yra nepriklausomai vandenilis, halogenas arba nepakeistas alkilas, ir R^{5a}, R^{5b}, R^{5f}, R^{5g} ir R^{5h} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės, kurią sudaro vandenilis, pasirinktinai pakeistas alkilas, pasirinktinai pakeistas alkenilas, pasirinktinai pakeistas alkinilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas heteroarilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkil(alkilas), pasirinktinai pakeistas aril(alkilas), pasirinktinai pakeistas heteroaril(alkilas), pasirinktinai pakeistas heterociklil(alkilas) ir pasirinktinai pakeistas C-karboksi;

R^6 yra pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas heteroarilas arba pasirinktinai pakeistas heterociklilas;

A^1 yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro pasirinktinai pakeistas C_{3-10} cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas C_{3-10} cikloalkenilas, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas heteroarilas ir pasirinktinai pakeistas heterociklilas;

X^1 yra vandenilis, O arba S, su sąlyga, kad kai X^1 yra vandenilis, tada - - - - - - yra vienguba jungtis, o kai X^1 yra O arba S, tada - - - - - - yra dviguba jungtis;

X^2 yra O arba S;

Y^4 yra $C(Y^{1a})$, C arba N,

Y^{1a} pasirinktas iš grupės, kurią sudaro vandenilis, halogenas, nepakeistas C_{1-4} alkilas ir -O-C_{1-4} alkilas;

- - - - - - yra vienguba arba dviguba jungtis;

kur, kai Y^4 yra $C(Y^{1a})$ ir - - - - - - yra vienguba jungtis, tada R^{5d} yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro vandenilis, pasirinktinai pakeistas alkilas, pasirinktinai pakeistas alkenilas, pasirinktinai pakeistas alkinilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas heteroarilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkil (alkilas), pasirinktinai pakeistas aril (alkilas), pasirinktinai pakeistas heteroaril (alkilas), pasirinktinai pakeistas heterociklil (alkilas) ir pasirinktinai pakeistas C-karboksi,

kur, kai Y^4 yra C, o - - - - - - yra dviguba jungtis, tada R^{5d} nėra, ir

kur, kai Y^4 yra N tada - - - - - - yra vienguba jungtis, ir R^{5d} yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro vandenilis, pasirinktinai pakeistas alkilas, pasirinktinai pakeistas alkenilas, pasirinktinai pakeistas alkinilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas arilas, pasirinktinai pakeistas heteroarilas, pasirinktinai pakeistas cikloalkil (alkilas), pasirinktinai pakeistas aril (alkilas), pasirinktinai pakeistas heteroaril (alkilas), pasirinktinai pakeistas heterociklil(alkilas) ir pasirinktinai pakeistas C-karboksi;

m yra 0, 1 arba 2;

n yra 0, 1 arba 2; ir

p yra 1, 2 arba 3;

2. Junginys pagal apibrėžties 1 punktą, kuriame m yra 1 arba 2; n yra 0 arba 1; kiekvienas R^{3a}, kiekvienas R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, kiekvienas R^{3e}, kiekvienas R^{3f}, R^{3g}, R^{3h}, R^{3i} ir R^{3j} yra kiekvienas vandenilis; X^1 yra vandenilis; ir - - - - - - yra vienguba jungtis; o X^2 yra O; arba kuriame m yra 1 arba 2; n yra 0 arba 1; kiekvienas R^{3a}, kiekvienas R^{3b}, R^{3c}, R^{3d},

kiekvienas R^{3e}, kiekvienas R^{3f}, R^{3g}, R^{3h}, R^{3i} ir R^{3j} yra kiekvienas vandenilis; o X^1 yra O; ------ yra dviguba jungtis, o X^2 yra O.

3. Junginys pagal bet kurį iš apibrėžties nuo 1 iki 2 punktų, kuriame R^1 yra pasirinktinai pakeistas cikloalkilas; arba kuriame R^1 yra pasirinktinai pakeistas C_{4-8} cikloalkilas; arba kuriame R^1 yra pasirinktinai pakeistas cikloalkenilas; arba kuriame R^1 yra pasirinktinai pakeistas C_{6-8} cikloalkenilas; arba kuriame R^1 yra pasirinktinai pakeistas arilas; arba kuriame R^1 yra pasirinktinai pakeistas fenilas; arba kuriame R^1 yra pasirinktinai pakeistas heteroarilas; arba kuriame R^1 yra pasirinktinai pakeistas monociklinis heteroarilas; arba kuriame R^1 yra pasirinktinai pakeistas biciklinis heteroarilas; arba kuriame R^1 yra pasirinktinai pakeistas heterociklilas; arba kuriame R^1 yra pasirinktinai pakeistas monociklinis heterociklilas; arba kuriame R^1 yra pasirinktinai pakeistas biciklinis heterociklilas; arba kuriame R^1 yra ciano; arba kuriame R^1 yra vandenilis; arba kuriame R^1 yra pasirinktinai pakeistas haloalkilas; arba kuriame R^1 yra pasirinktinai pakeista mono-pakeista amino grupė.

4. Junginys pagal bet kurį iš apibrėžties nuo 1 iki 3 punktų, kuriame Y^1 yra C; R^{2a} yra vandenilis, halogenas arba pasirinktinai pakeistas C_{1-4} alkilas; Y^2 yra C; R^{2b} yra vandenilis, halogenas arba pasirinktinai pakeistas C_{1-4} alkilas; Y^3 yra C; ir R^{2c} yra vandenilis, halogenas arba pasirinktinai pakeistas C_{1-4} alkilas; arba kuriame Y^1 yra N; R^{2a} nėra; Y^2 yra C; R^{2b} yra vandenilis, halogenas arba pasirinktinai pakeistas C_{1-4} alkilas; Y^3 yra C; R^{2C} yra vandenilis, halogenas arba pasirinktinai pakeistas C_{1-4} alkilas.

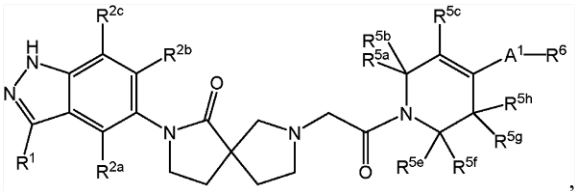
5. Junginys pagal bet kurį iš apibrėžties nuo 1 iki 4 punktų, kuriame p yra 1; o kiekvienas R^{4a} ir kiekvienas R^{4b} yra kiekvienas vandenilis.

6. Junginys pagal bet kurį iš apibrėžties nuo 1 iki 5 punktų, kuriame Y^4 yra C(Y^{1a}), o ------ yra vienguba jungtis; ir R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g} ir R^{5h} kiekvienas yra vandenilis; arba kuriame Y^4 yra CH arba CF, o ------ yra vienguba jungtis; ir R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g} ir R^{5h} kiekvienas yra vandenilis; kuriame, kai Y^4 yra C, ------ yra dviguba jungtis, o R^{5d} nėra; ir R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g} ir R^{5h} kiekvienas yra vandenilis; arba kuriame Y^4 yra N, o ------ yra vienguba jungtis; ir R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g} ir R^{5h} kiekvienas yra vandenilis.

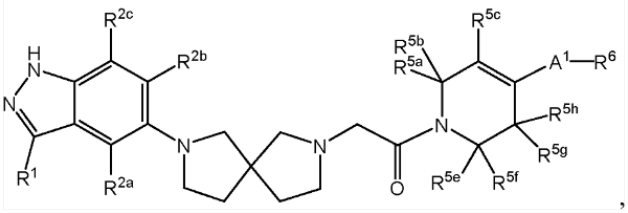
7. Junginys pagal bet kurį iš apibrėžties nuo 1 iki 6 punktų, kuriame A^1 yra pasirinktinai pakeistas C_{3-10} cikloalkilas; arba kuriame A^1 yra pasirinktinai pakeistas monociklinis C_{5-10} cikloalkilas; arba kuriame A^1 yra pasirinktinai pakeistas biciklinis C_{3-10} cikloalkilas; arba kuriame A^1 yra pasirinktinai pakeistas arilas; arba kuriame A^1 yra pasirinktinai pakeistas fenilas;

8. Junginys pagal bet kurį iš apibrėžties nuo 1 iki 7 punktų, kuriame R^6 yra pasirinktinai pakeistas arilas; arba kuriame R^6 yra pasirinktinai pakeistas fenilas; arba kuriame R^6 yra pasirinktinai pakeistas heteroarilas; arba kuriame R^6 yra pasirinktinai pakeistas monociklinis heteroarilas; arba kuriame R^6 yra pasirinktinai pakeistas biciklinis heteroarilas; arba kur R^6 yra pasirinktinai pakeistas piridinas, pasirinktinai pakeistas pirimidinas, pasirinktinai pakeistas triazolas, pasirinktinai pakeistas izoksazolas, pasirinktinai pakeistas oksazolas, pasirinktinai pakeistas imidazolas arba pasirinktinai pakeistas pirazolas; arba kur R^6 yra pasirinktinai pakeistas 1,3,4-oksadiazol-2(3H)-onas arba pasirinktinai pakeistas 1,2,3-oksadiazol-5(2H)-onas.

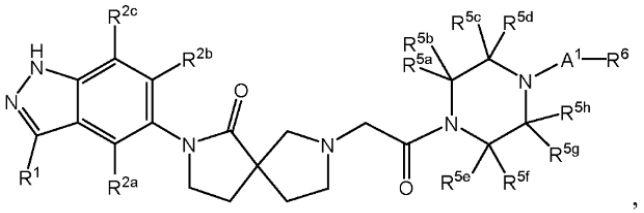
9. Junginys pagal apibrėžties 1 punktą, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro:



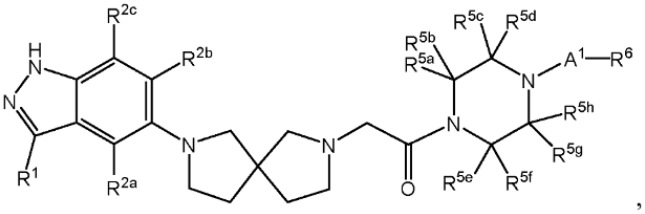
,



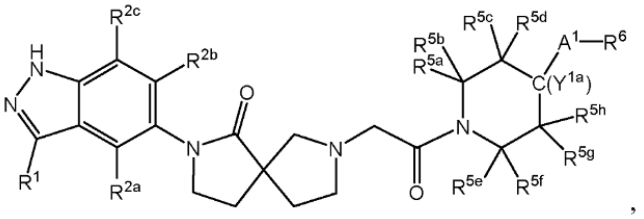
,



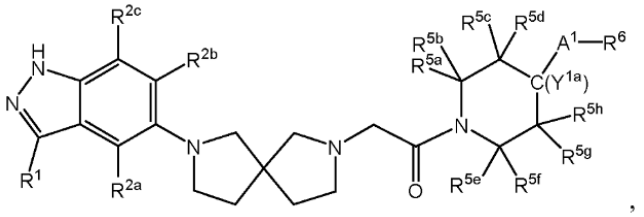
,



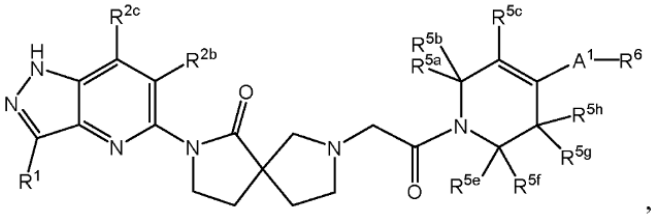
,



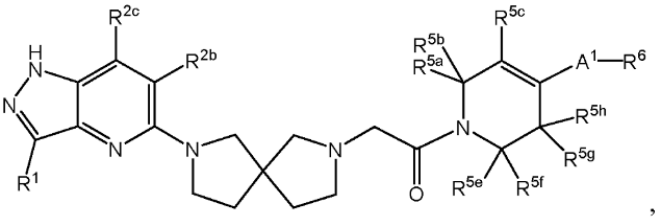
,



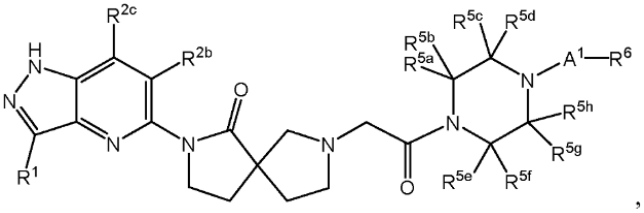
,



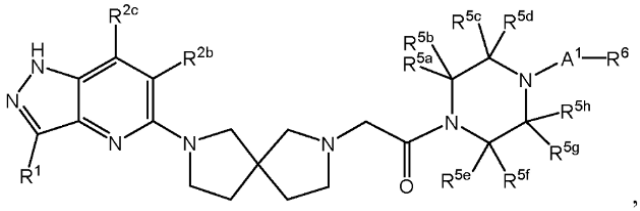
,



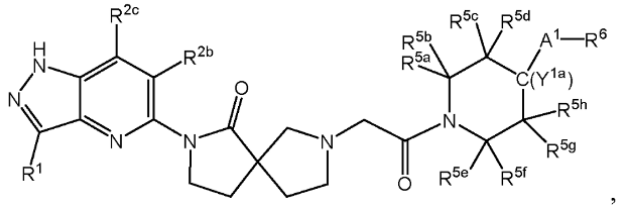
,



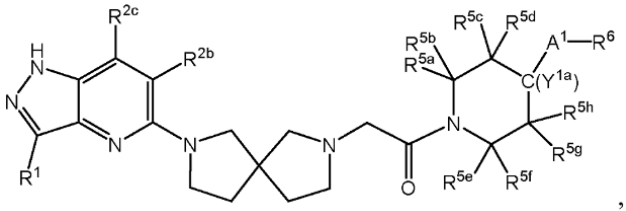
,



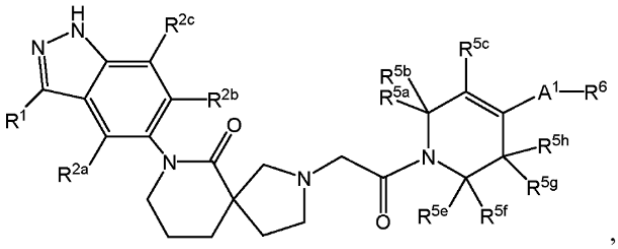
,



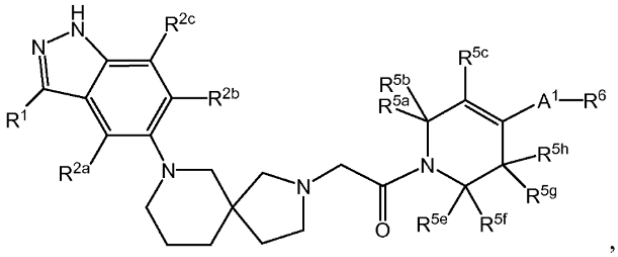
,



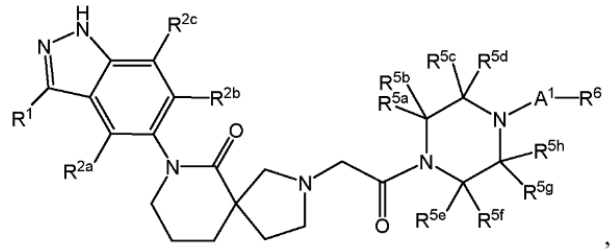
,



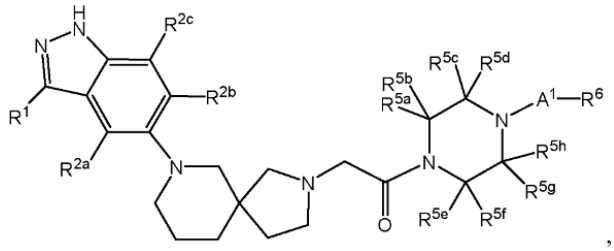
,



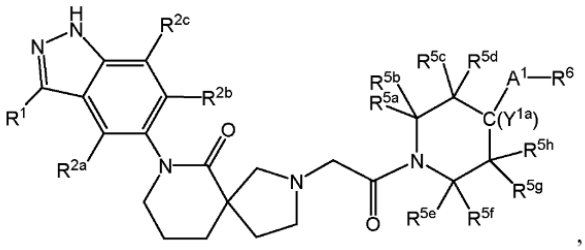
,



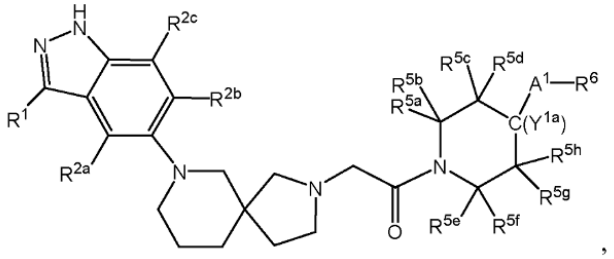
,



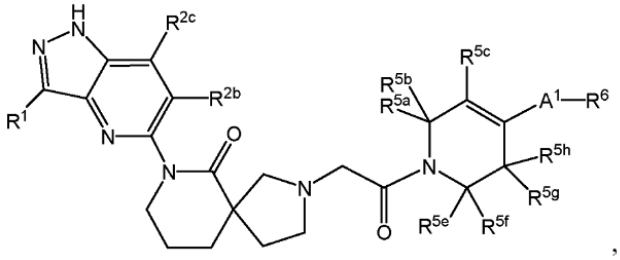
,



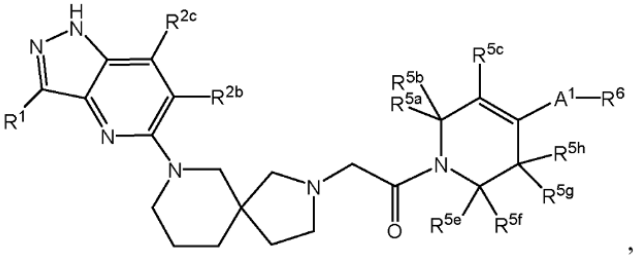
,



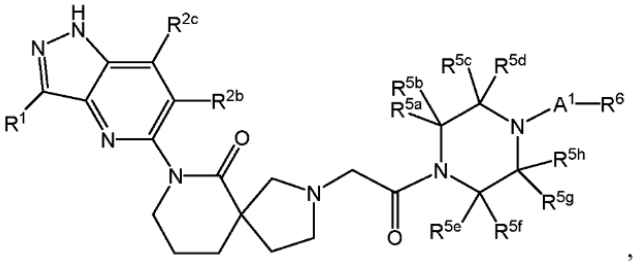
,



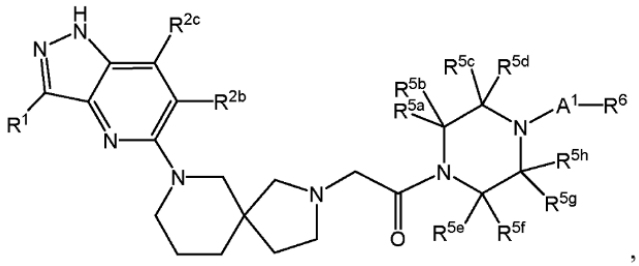
,



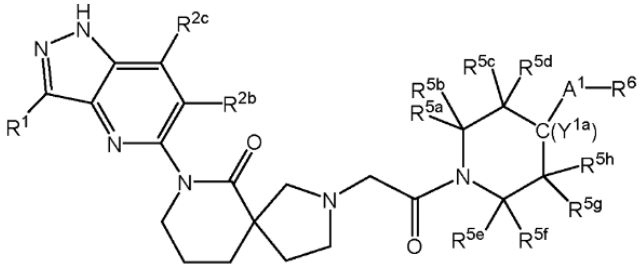
,



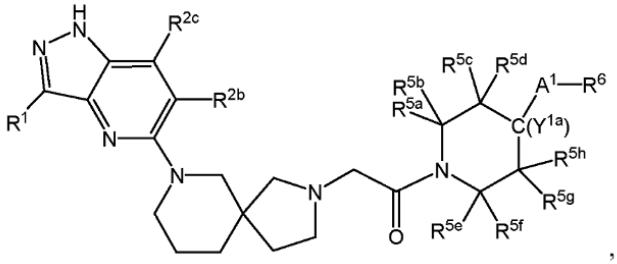
,



,

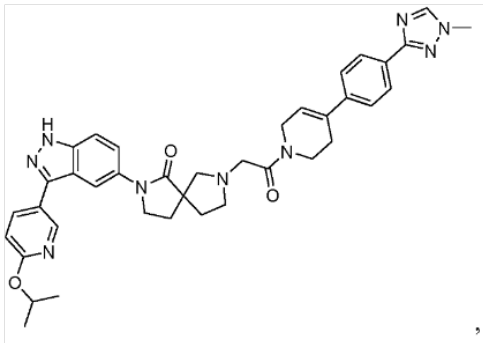


ir

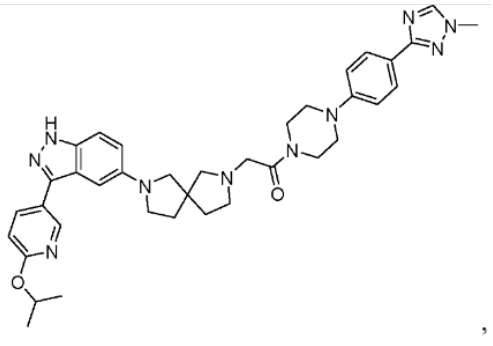


,

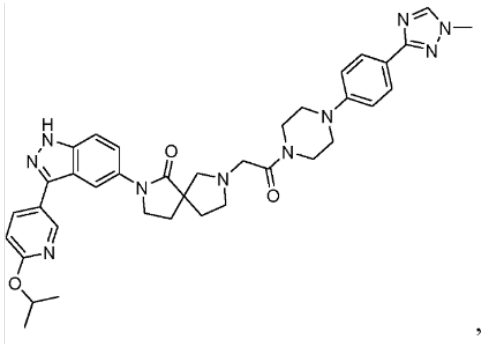
arba bet kurio iš aukščiau išvardintų junginių farmaciniu požiūriu priimtina druska;
arba kuriame junginys yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro:



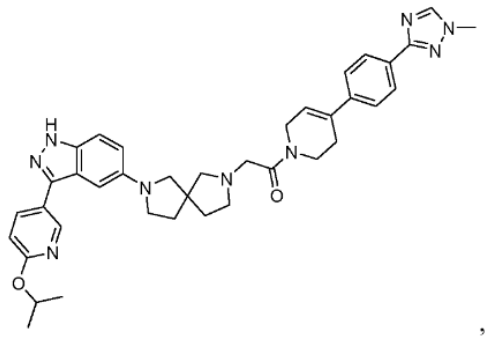
,



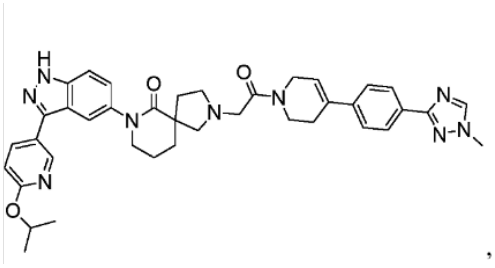
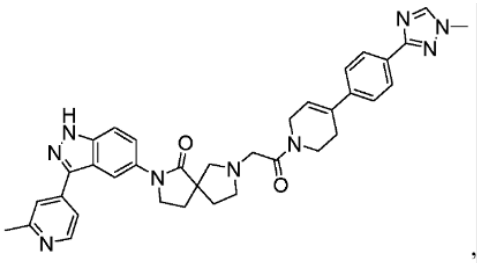
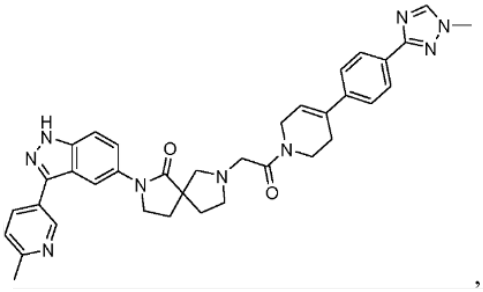
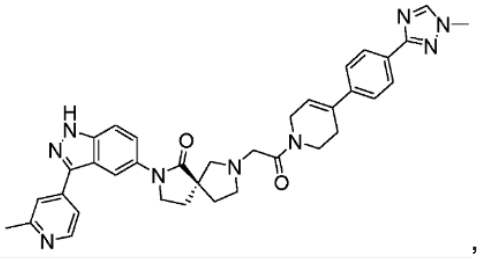
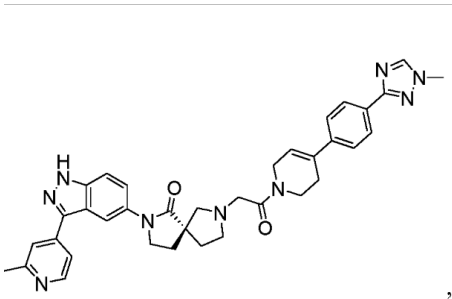
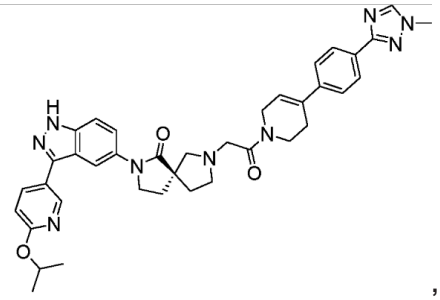
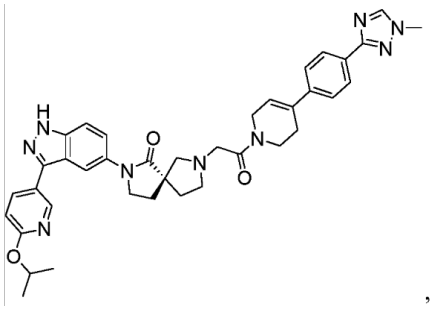
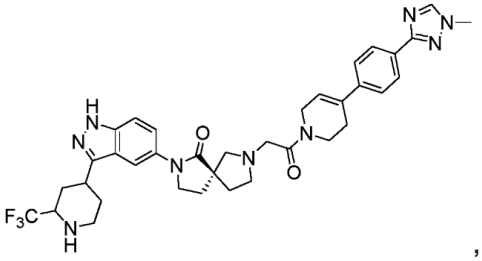
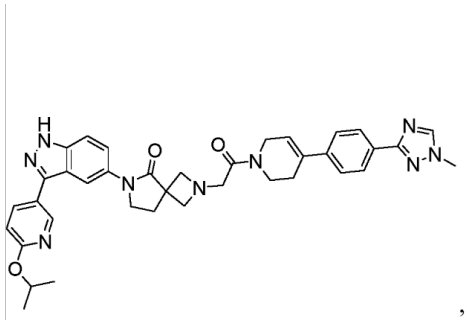
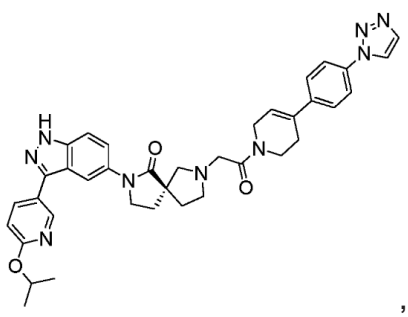
,

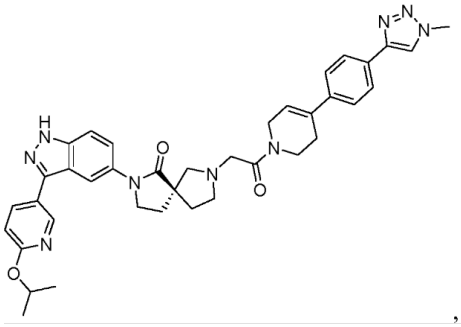
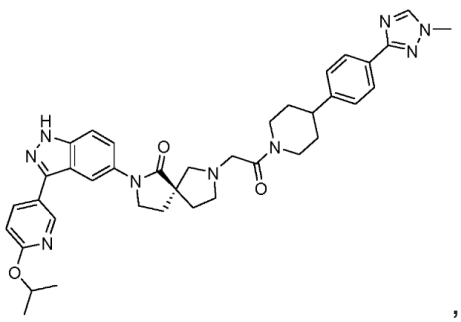


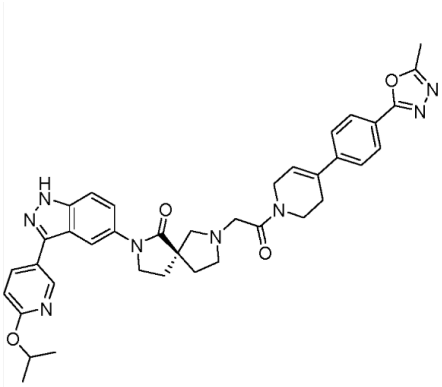
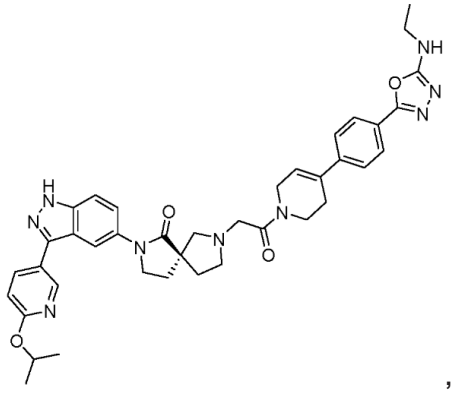
,

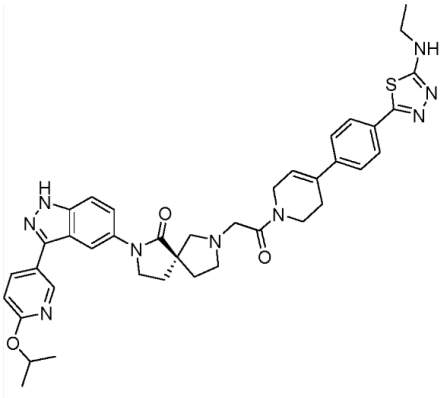
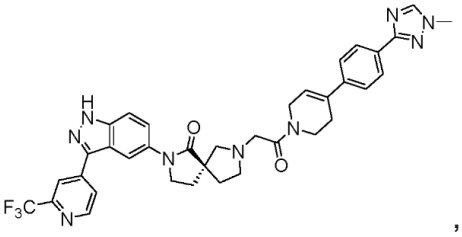


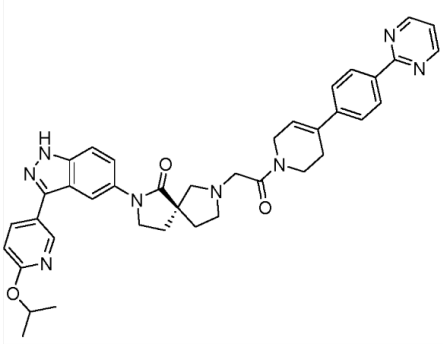
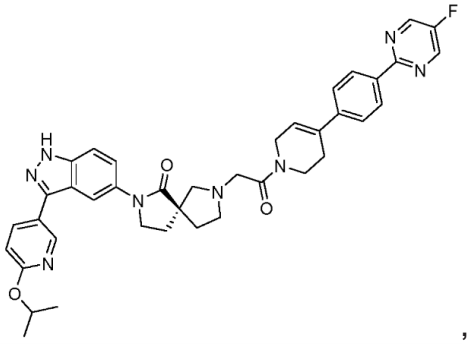
,

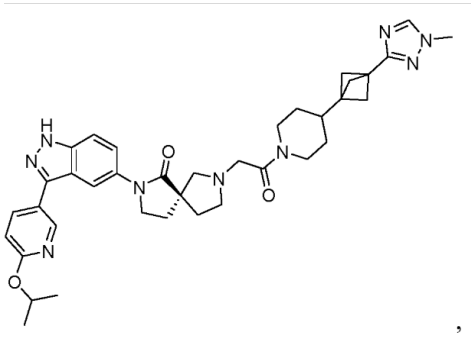
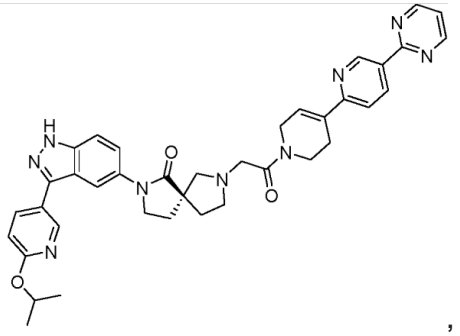
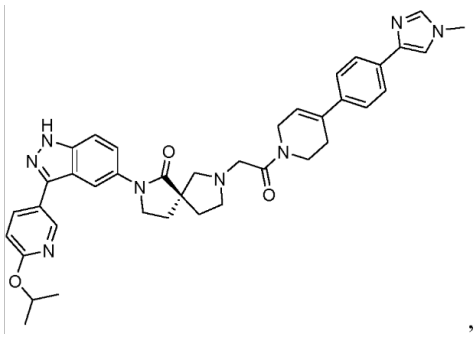
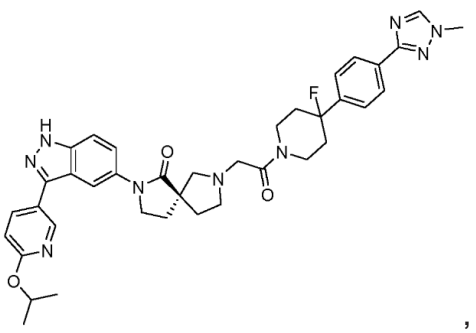
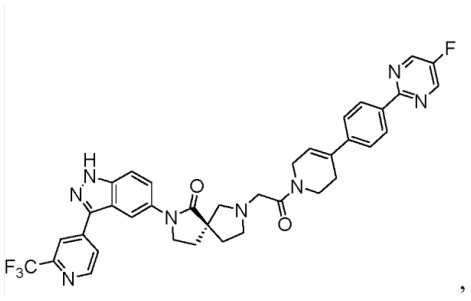
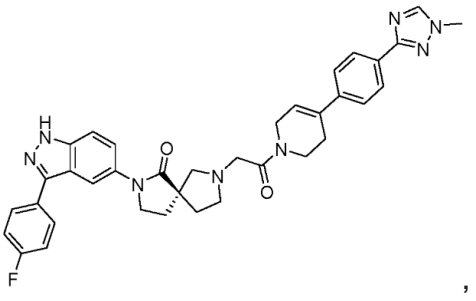
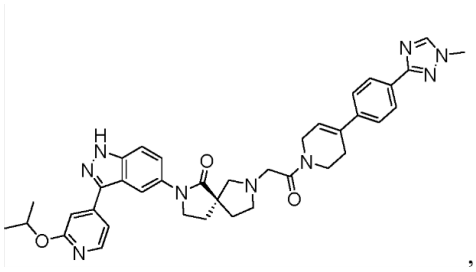
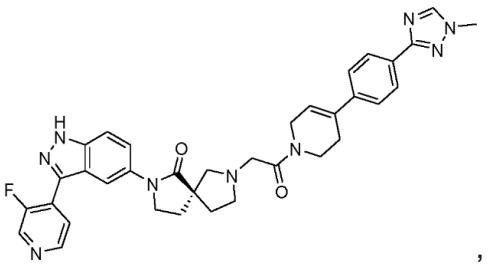
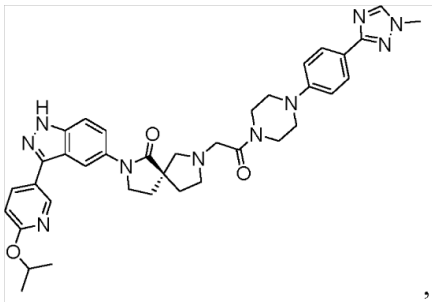
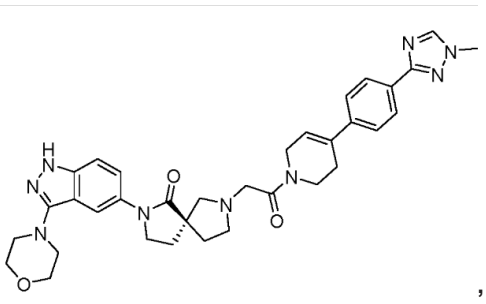

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

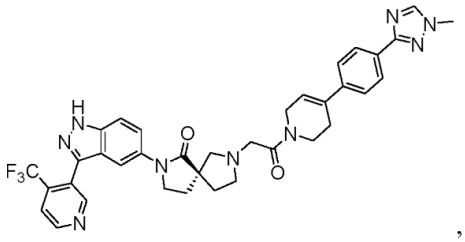
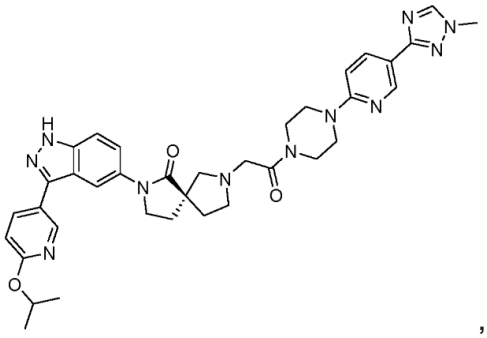
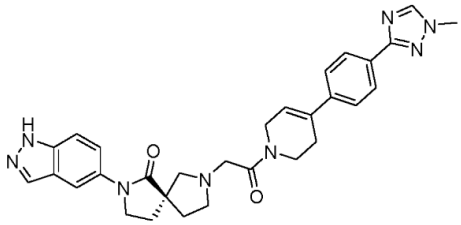
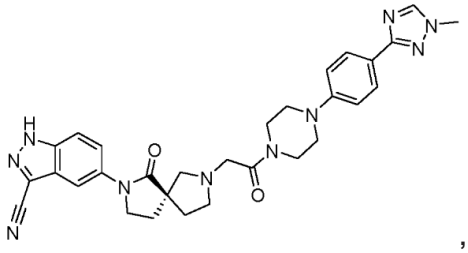
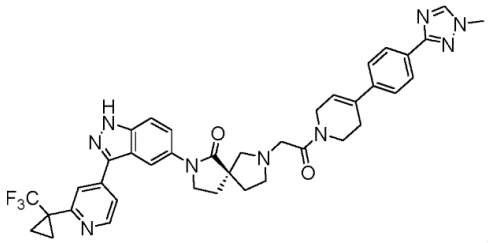
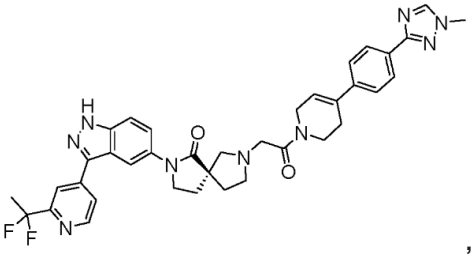
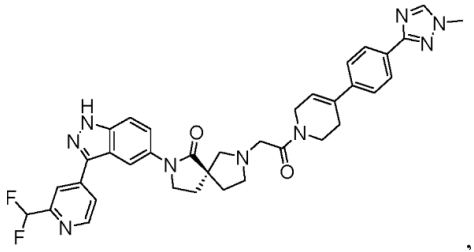
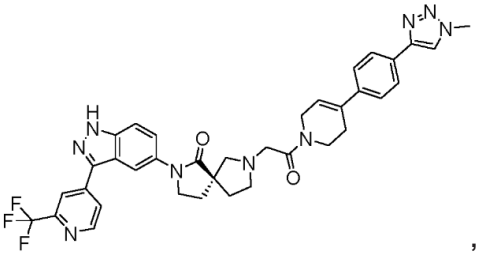
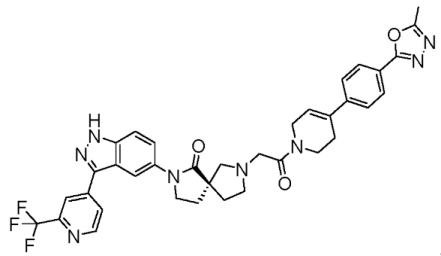
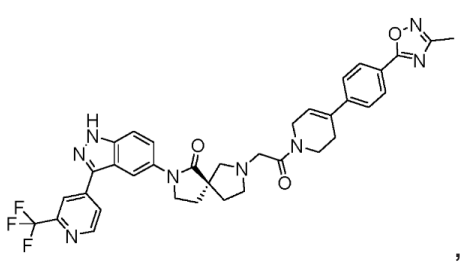
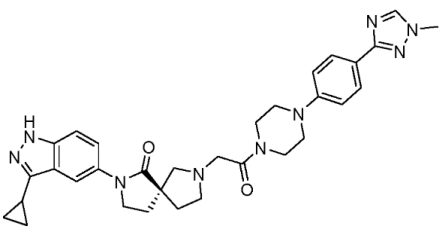
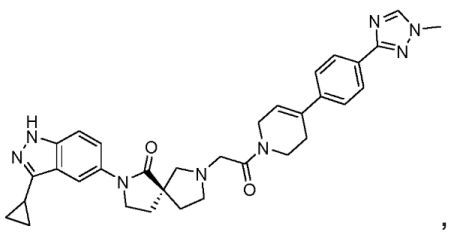

,

,

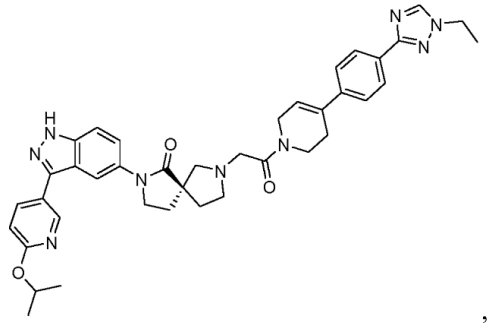
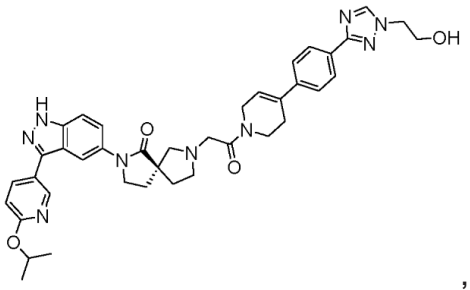
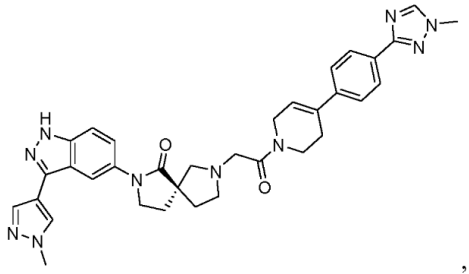
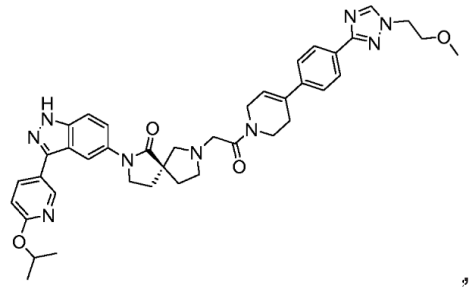
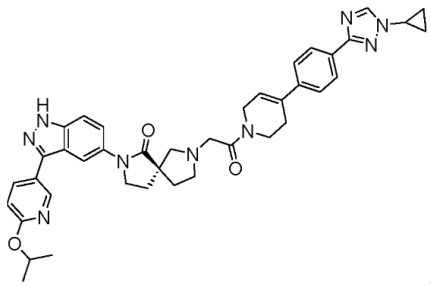
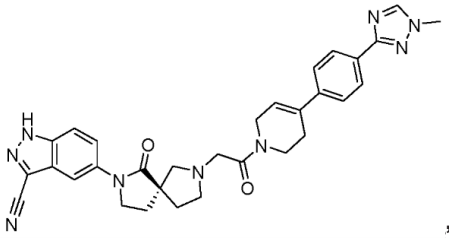
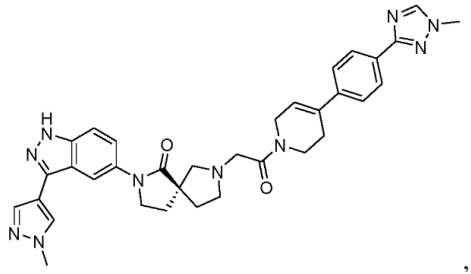
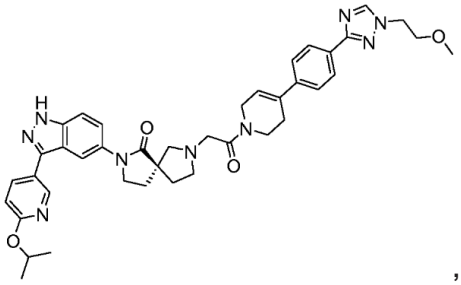
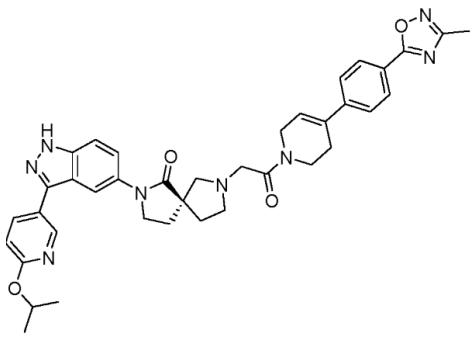
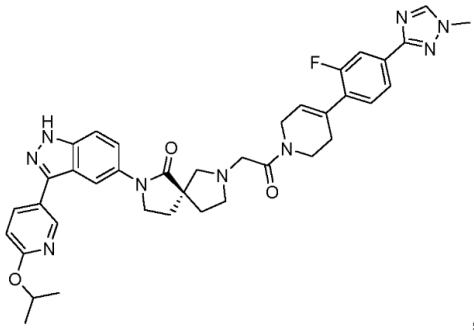

,

,

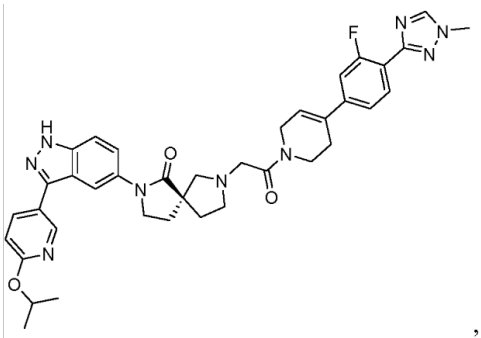
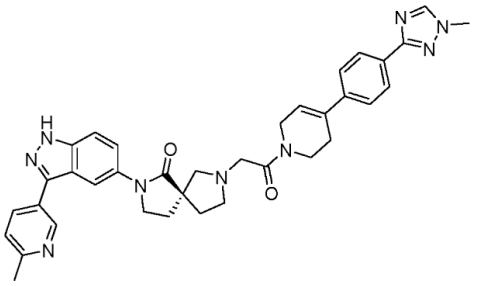
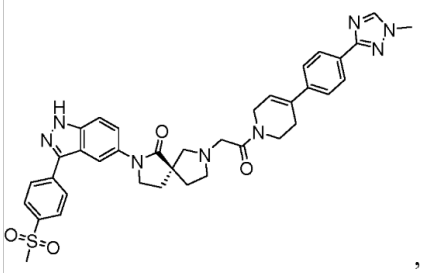
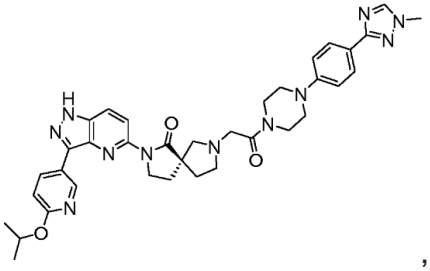
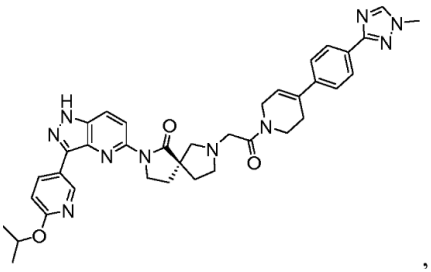
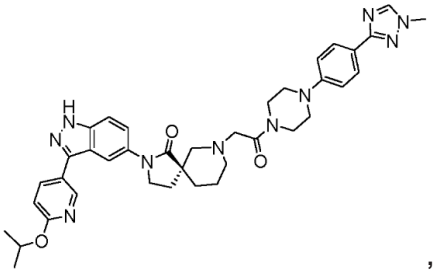
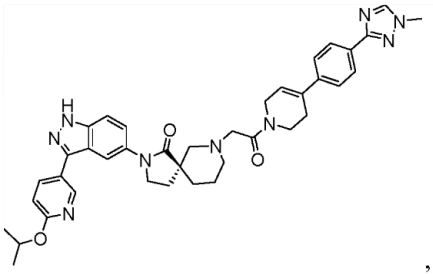
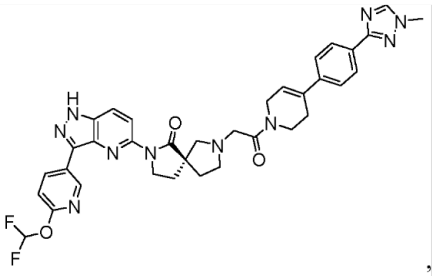
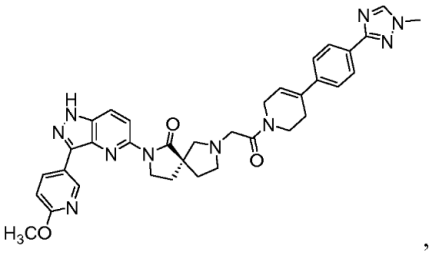
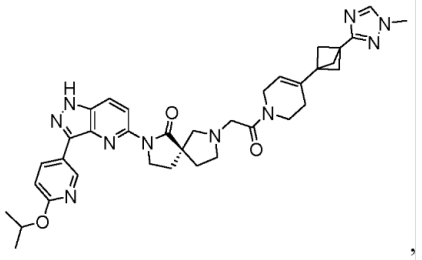
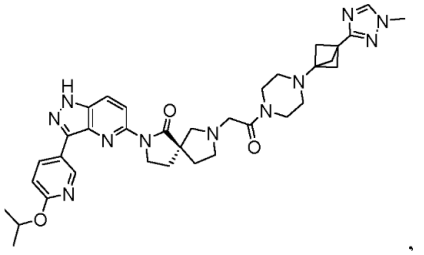

,

,


,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

.

(*S*)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oksoetil)-2-(3-(2-metilbenzo[d]oksazol-5-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-onas;

(S)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oksoetil)-2-(3-(6-izopropoksipiridin-3-il)-1H-pirazolo-[4,3-b]piridin-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-onas;

(S)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oksoetil)-2-(3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-onas;

(S)-2-(3-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oksoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-onas;

(S)-2-(3-(2-(difluorometil)pirimidin-5-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oksoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-onas;

(5S)-2-(3-(6-(1-hidroksipropan-2-il)piridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oksoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-onas;

(S)-2-(3-(6-isopropoksipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oksoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-onas;

(S)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oksoetil)-2-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-onas;

(S)-2-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oksoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-onas;

(S)-2-(3-(4-metoksifenil)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oksoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-onas;

(S)-4-(5-(7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oksoetil)-1-okso-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)benzonitrilas;

(S)-2-metoksi-4-(5-(7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oksoetil)-1-okso-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)benzonitrilas;

(S)-2-metoksi-5-(5-(7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oksoetil)-1-okso-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)benzonitrilas;

(S)-2-(3-(1-acetilpiperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1 (2H)-il)-2-oksoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-onas;

(S)-2-(3-(1-(2-hidroksiacetil)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oksoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-onas;

(S)-5-(5-(7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oksoetil)-1-okso-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)-2-(trifluorometoksi)benzonitrilas;

(S)-5-(5-(7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oksoetil)-1-okso-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilas;

(S)-2-(3-(4-metoksipiperidin-1-il)-1H-indazol-5-il)-7-(2-(4-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oksoetil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-onas;

(S)-5-(4-(1-(2-(7-(3-(6-izopropoksipiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)-6-okso-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-3-metil-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-onas;

(S)-4-(5-(7-(2-(4-(4-(4-metil-5-okso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oksoetil)-1-okso-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)benzonitrilas;

(S)-3-(5-(7-(2-(4-(4-(4-metil-5-okso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oksoetil)-1-okso-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)benzonitrilas;

(S)-2-metoksi-4-(5-(7-(2-(4-(-4-(4-metil-5-okso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oksoetil)-1-okso-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)benzonitrilas;

(S)-2-metoksi-5-(5-(7-(2-(4-(4-(4-metil-5-okso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-oksoetil)-1-okso-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-indazol-3-il)benzonitrilas;

(S)-3-metil-5-(4-(1-(2-(7-(3-(2-metilbenzo[d]oksazol-5-il)-1H-indazol-5-il)-6-okso-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-onas;

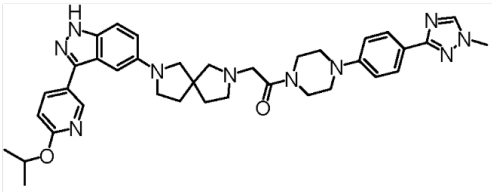
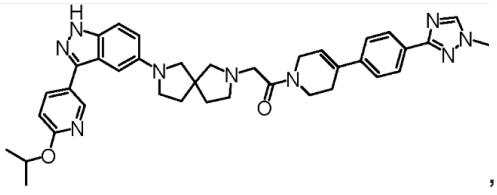
(S)-3-metil-5-(4-(1-(2-(7-(3-morfolino-1H-indazol-5-il)-6-okso-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-onas;

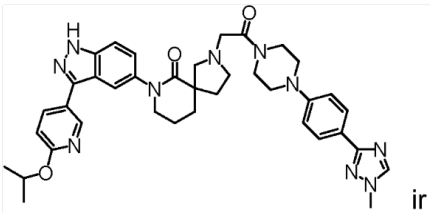
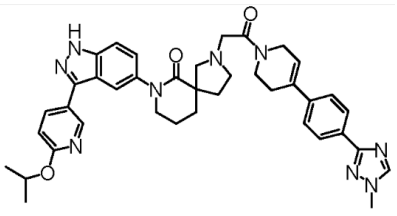
(S)-3-metil-5-(4-(1-(2-(6-okso-7-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-5-il)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-onas;

(S)-5-(4-(1-(2-(7-(3-(1-acetilpiperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)-6-okso-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-3-metil-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-onas; ir

(S)-5-(4-(1-(2-(7-(3-(4-metoksipiperidin-1-il)-1H-indazol-5-il)-6-okso-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)acetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-3-metil-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-onas, arba bet kurio iš aukščiau išvardintų junginių farmaciniu požiūriu priimtina druska.

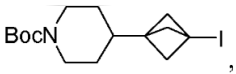
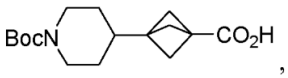
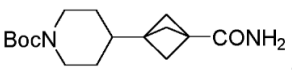
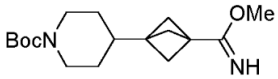
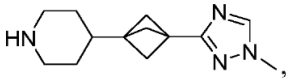
10. Junginys pagal apibrėžties 1 punktą, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro:


,

,


ir


arba bet kurio iš aukščiau išvardintų junginių farmaciniu požiūriu priimtina druska.

11. Junginys, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro:


,

,

,

ir

,

arba bet kurio iš aukščiau išvardintų junginių farmaciniu požiūriu priimtina druska.

12. Farmacinė kompozicija, apimanti efektyvų kiekį junginio pagal bet kurį iš apibrėžties nuo 1 iki 10 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską, ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį, skiediklį, užpildą arba jų derinį.

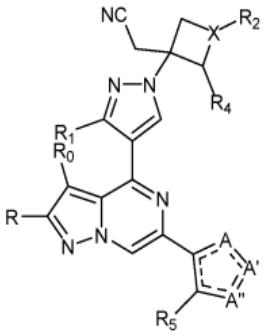
13. Junginys pagal bet kurį iš apibrėžties nuo 1 iki 10 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirtas vėžio simptomams palengvinti arba jam gydyti, kai vėžys yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro plaučių vėžys, kasos vėžys, storosios žarnos vėžys, mieloidinė leukemija, skydliaukės vėžys, mielosdisplazinis sindromas (MDS), šlapimo pūslės karcinoma, epidermio karcinoma, melanoma, krūties vėžys, prostatos vėžys, galvos ir kaklo vėžys, kiaušidžių vėžys, smegenų vėžys, mezenchimos kilmės vėžys, sarkoma, tetrakarcinoma, neuroblastoma, inkstų karcinoma, hepatoma, ne Hodžkino limfoma, išsėtinė mieloma, anaplastinė skydliaukės karcinoma ir neurofibromatozė.

14. Junginys pagal bet kurį iš apibrėžties nuo 1 iki 10 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirta piktybinio auglio arba naviko dauginimuisi slopinti, kai piktybinį auglį ar naviką sukeliantis vėžys yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro plaučių vėžys, kasos vėžys, storosios žarnos vėžys, mieloidinė leukemija, skydliaukės vėžys, mielosdisplazinis sindromas (MDS), šlapimo pūslės karcinoma, epidermio karcinoma, melanoma, krūties vėžys, prostatos vėžys, galvos ir kaklo vėžys, kiaušidžių vėžys, smegenų vėžys, mezenchimos kilmės vėžys, sarkoma, tetrakarcinoma, neuroblastoma, inkstų karcinoma, hepatoma, ne Hodžkino limfoma, dauginė mieloma, anaplastinė skydliaukės karcinoma, ir neurofibromatozė.

15. Junginys pagal bet kurį iš apibrėžties nuo 1 iki 10 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirta ERK1 ir/arba ERK2 aktyvumui vėžinėse ląstelėse slopinti, kai vėžinė ląstelė yra pasirinkta iš grupės, kurią sudaro plaučių vėžio, kasos vėžio, storosios žarnos vėžio, mieloidinės leukemijos, skydliaukės vėžio, mielosdisplazinio sindromo (MDS), šlapimo pūslės karcinomos, epidermio karcinomos, melanomos, krūties vėžio, prostatos vėžio, galvos ir kaklo vėžio, kiaušidžių vėžio, smegenų vėžio, mezenchimos kilmės vėžio, sarkomos, tetrakarcinomos, neuroblastomos, inkstų karcinomos, hepatomos, ne Hodžkino limfomos, dauginės mielomos, anaplastinės skydliaukės karcinomos, ir neurofibromatozės ląstelės.

(51) Int.Cl. ***C07D 487/04*** (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(11) **3419978**
(13) T
(96) 17705705.6
(96) 2017-02-10
(97) 2019-01-02
(97) 2020-04-15
(86) PCT/IB2017/050748
(86) 2017-02-10
(87) WO 2017/144995
(87) 2017-08-31
(30) 201662299130 P, 2016-02-24, US
(72) BROWN, Matthew Frank, US
DERMENCI, Alpay, US
FENSOME, Andrew, US
GERSTENBERGER, Brian Stephen, US
HAYWARD, Matthew Merrill, US
OWEN, Dafydd Rhys, US
WRIGHT, Stephen Wayne, US
XING, Li Huang, US
YANG, Xiaojing, 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) Pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ilo dariniai, kaip JAK inhibitoriai
Apibrėžties punktai: 25, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, turintis struktūrą (I):



(I)

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, arba minėto junginio arba farmaciniu požiūriu priimtinos druskos farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas, kur:

A, A’ ir A“ yra nepriklausomai O, C=O, C-R’ arba N-R“, kur R’ ir R“ gali nepriklausomai būti H, amino, -NR_7COR_6, COR^6, -$CONR_7R_8$, C_1-C_6 alkilas arba hidroksi(C_1-C_6 alkil)-, ir R“ gali būti arba nebūti, ir yra ten, kur valentingumo taisyklės leidžia, ir kur ne daugiau kaip vienas iš A, A’ ir A“ yra O arba C=O;

R_0 ir R yra nepriklausomai H, Br, Cl, F arba C_1-C_6 alkilas;

R_1 yra H, C_1-C_6 alkilas arba hidroksi(C_1-C_6 alkil)-;

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš H, C_1-C_6 alkil-, C_1-C_6 alkoksi-, hidroksi(C_1-C_6 alkil)-, fenil(C_1-C_6 alkil)-, formilo, heteroarilo, heterociklo, -COR_6, -$OCOR_6$, -$COOR_6$, -NR_7COR_6, $CONR_7R_8$ ir -$(CH_2)_n$-W,

kur W yra ciano, hidroksi, C_3-C_8 cikloalkilas, -$SO_2NR_7R_8$ ir -SO_2-R_9, kur R_9 yra C_1-C_6 alkilas, C_3-C_8 cikloalkilas, heteroarilas arba heterociklas; kur kiekvienas iš minėtų alkilas, cikloalkilas, heterociklas arba heteroarilas gali būti nepakeistas arba pakeistas halogenu, ciano, hidroksi grupe arba C_1-C_6 alkilu;

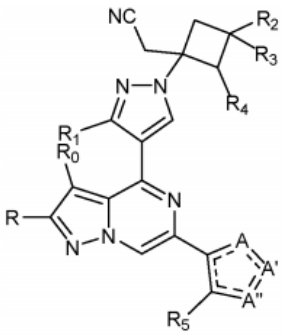
X yra C-R_3 arba N, kur R_3 gali būti H arba C_1-C_6 alkilas;

R_4 ir R_5 yra nepriklausomai H, aminas, C_1-C_6 alkilas arba hidroksi(C_1-C_6 alkil)-;

R_6, R_7 ir R_8 yra kiekvienas nepriklausomai H, C_1-C_6 alkilas, C_1-C_4 alkoksi(C_1-C_6 alkil) arba C_3-C_8 cikloalkilas, kur minėtas C_1-C_6 alkilas yra pasirinktinai pakeistas halogenu, CN arba hidroksi; arba R_7 ir R_8 kartu su prie jų prijungtu atomu sudaro 5- arba 6-narį žiedą, kur minėtas žiedas yra pasirinktinai pakeistas halogenu, hidroksi, CN arba C_1-C_6 alkilu;

ir n yra 0, 1, 2 arba 3.

2. Junginys pagal 1 punktą, turintis struktūrą (Ia):



(Ia)

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, arba minėto junginio arba farmaciniu požiūriu priimtinos druskos farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas, kur:

A, A' ir A" yra nepriklausomai O, C=O, C-R' arba N-R", kur R' ir R" gali nepriklausomai būti H, amino, -NR_7COR_6, COR_6, -$CONR_7R_8$, C_1-C_6 alkilas arba hidroksi(C_1-C_6 alkil), ir R" gali būti arba nebūti, ir yra ten, kur valentingumo taisyklės leidžia, ir kur ne daugiau kaip vienas iš A, A' ir A" yra O arba C=O;

R_0 ir R yra nepriklausomai H, Br, Cl, F, arba C_1-C_6 alkilas;

R_1 yra H, C_1-C_6 alkilas arba hidroksi(C_1-C_6 alkil);

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš H, C_1-C_6 alkil-, C_1-C_6 alkoksi-, hidroksi(C_1-C_6 alkil)-, fenil(C_1-C_6 alkil)-, formilo, heteroarilo, oheterociklo, -COR_6, -$OCOR_6$, -$COOR_6$, -NR_7COR_6,-$CONR_7R_8$ ir -$(CH_2)_n$-W,

kur W yra ciano, hidroksi grupė, C_3-C_8 cikloalkilas, -$SO_2NR_7R_8$ ir -SO_2-R_9, kur R_9 yra C_1-C_6 alkilas, C_3-C_8 cikloalkilas, heteroarilas arba heterociklas; kur kiekvienas iš minėtų alkilas, cikloalkilas, heterociklas arba heteroarilas gali būti nepakeistas arba pakeistas halogenu, ciano, hidroksi grupe arba C_1-C_6 alkilu;

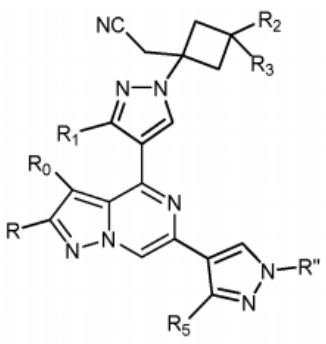
R_3 gali būti H arba C_1-C_6 alkilas;

R_4 ir R_5 yra nepriklausomai H, amino grupė, C_1-C_6 alkilas arba hidroksi(C_1-C_6 alkil)-;

R_6, R_7 ir R_8 yra kiekvienas nepriklausomai H, C_1-C_6 alkilas, C_1-C_4 alkoksi(C_1-C_6 alkil)- arba C_3-C_8 cikloalkilas, kur minėtas C_1-C_6 alkilas yra pasirinktinai pakeistas halogenu, CN arba hidroksi grupė; arba R_7 ir R_8 kartu su prie jų prijungtu atomu sudaro 5- arba 6-narį žiedą, kur minėtas žiedas yra pasirinktinai pakeistas halogenu, hidroksi, CN, arba C_1-C_6 alkilu;

ir n yra 0, 1, 2 arba 3.

3. Junginys pagal 1 punktą, turintis struktūrą (Ib):



(Ib)

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, arba minėto junginio arba farmaciniu požiūriu priimtinos druskos farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas, kur:

R“ yra H, -COR_6, -$CONR_7R_8$, C_1-$_{C6}$ alkilas arba hidroksi(C_1-C_6 alkil)-;

R_0 ir R yra nepriklausomai H, Br, Cl, F arba C_1-C_6 alkilas;

R_1 yra H, C_1-C_6 alkilas arba hidroksi(C_1-C_6 alkil);

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš H, C_1-C_6 alkilo, C_1-C_6 alkoksi, hidroksi(C_1-C_6 alkil), fenil(C_1-C_6 alkil), formilo, heteroarilo, heterociklo, -COR_6, -$OCOR_6$, -$COOR_6$, -NR_7COR_6,-$CONR_7R_8$ ir -$(CH_2)_n$-W, kur W yra ciano, hidroksi grupė, C_3-C_8 cikloalkilas, -$SO_2NR_7R_8$ ir -SO_2-R_9, kur R_9 yra C_1-C_6 alkilas, C_3-C_8 cikloalkilas, heteroarilas arba heterociklas; kur kiekvienas iš minėtų alkilas, cikloalkilas, heterociklas arba heteroarilas gali būti nepakeistas arba pakeistas halogenu, ciano, hidroksi grupe C_1-C_6 alkilu;

R_3 gali būti H arba C_1-C_6 alkilas;

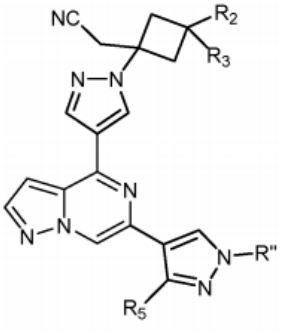
R_5 yra nepriklausomai H, aminas, C_1-C_6 alkilas arba hidroksi(C_1-C_6 alkil);

R_6, R_7 ir R_8 yra kiekvienas nepriklausomai H, C_1-C_6 alkilas, C_1-C_4 alkoksi(C_1-C_6 alkil) arba C_3-C_8 cikloalkilas, kur minėtas C_1-C_6 alkilas yra pasirinktinai pakeistas halogenu, CN arba hidroksi grupe; arba R_7 ir R_8 kartu su prie jų prijungtu atomu sudaro 5- arba 6-narį žiedą, kur minėtas žiedas yra pasirinktinai pakeistas halogenu, hidroksi grupe, CN arba C_1-C_6 alkilu;

ir n yra 0, 1, 2 arba 3.

4. Junginys pagal 3 punktą, kur R“ yra C_1-C_6 alkilas ir R_5 yra H.

5. Junginys pagal 1 punktą, turintis struktūrą (Ic):



(Ic)

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, arba minėto junginio arba farmaciniu požiūriu priimtinos druskos farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas, kur:

R“ is H, -COR_6, -$CONR_7R_8$, C_1-C_6 alkil-, or hidroksi(C_1-C_6 alkil)-;

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš H, C_1-C_6 alkilo, C_1-C_6 alkoksi-, hidroksi(C_1-C_6 alkil)-, fenil(C_1-C_6alkil-), formilo, heteroarilo, heterociklo, -COR_6, -$OCOR_6$, -$COOR_6$, -NR_7COR_6,-$CONR_7R_8$ ir -$(CH_2)_n$-W,

kur W yra ciano, hidroksi grupė, C_3-C_8 cikloalkilas, -$SO_2NR_7R_8$ ir -SO_2-R_9, kur R_9 yra C_1-C_6 alkilas, C_3-C_8 cikloalkilas, heteroarilas arba heterociklas; kur kiekvienas iš minėtų alkilas, cikloalkilas, heterociklas arba heteroarilas gali būti nepakeistas arba pakeistas halogenu, ciano, hidroksi grupe arba C_1-C_6 alkilu;

R_3 yra H, C_1-C_6 alkilas, aminas, ciano grupė arba C_1-C_6 alkoksi-;

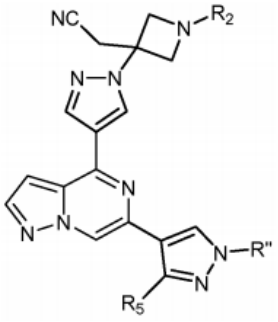
R_5 yra H, amino grupė, C_1-C_6 alkilas arba hidroksi(C_1-C_6 alkil)-;

R_6, R_7 ir R_8 yra kiekvienas neprilausomai H, C_1-C_6 alkilas, C_1-C_4 alkoksi(C_1-C_6 alkil)- arba C_3-C_8 cikloalkilas, kur minėtas C_1-C_6 alkilas yra pasirinktinai pakeistas halogenu, CN arba hidroksi grupe; arba R_7 ir R_8 kartu su prie jų prijungtu atomu sudaro 5- arba 6-narį žiedą, kur minėtas žiedas yra pasirinktinai pakeistas halogenu, hidroksi grupe, CN arba C_1-C_6 alkilu;

ir n yra 0, 1, 2 arba 3.

6. Junginys pagal 5 punktą, kur R“ yra C_1-C_6 alkilas ir R_5 yra H.

7. Junginys pagal 1 punktą, turintis struktūrą (Id):



(Id)

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, arba minėto junginio arba farmaciniu požiūriu priimtinos druskos farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas, kur:

R“ yra H, -COR_6, -$CONR_7R_8$, C_1-C_6 alkilas arba hidroksi(C_1-C_6 alkil)-;

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš H, C_1-C_6 alkilo, C_1-C_6 alkoksi-, hidroksi(C_1-C_6 alkil)-, fenil(C_1-C_6 alkil)-, formilo, heteroarilo, heterociklo, -COR_6, -$OCOR_6$, -$COOR_6$, -$CONR_7R_8$, ir -$(CH_2)_n$-W, kur W yra ciano, hidroksi grupė, C_3-C_8 cikloalkil-, -$SO_2NR_7R_8$ ir -SO_2-R_9, kur R_9 yra C_1-C_6 alkilas, C_3-C_8 cikloalkilas, heteroarilas arba heterociklas; kur kiekvienas iš minėtų alkilas, cikloalkilas, heterociklas arba heteroarilas gali būti nepakeistas arba pakeistas halogenu, ciano, hidroksi grupe arba C_1-C_6 alkilu;

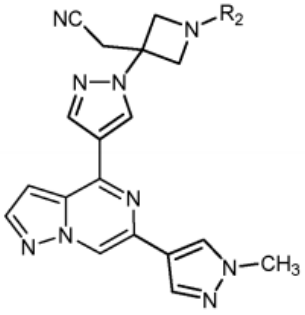
R_5 yra H, aminas, C_1-C_6 alkil- arba hidroksi(C_1-C_6 alkil)-;

R_6, R_7 ir R_8 yra kiekvienas nepriklausomai H, C_1-C_6 alkilas, C_1-C_4 alkoksi(C_1-C_6 alkil) arba C_3-C_8 cikloalkilas, kur minėtas C_1-C_6 alkilas yra pasirinktinai pakeistas halogenu, CN arba hidroksi; arba arba R_7 ir R_8 kartu su prie jų prijungtu atomu sudaro 5- arba 6-narį žiedą, kur minėtas žiedas yra pasirinktinai pakeistas halogenu, hidroksi grupe, CN arba C_1-C_6 alkilu;

ir n yra 0, 1, 2 arba 3.

8. Junginys pagal 7 punktą, kur R“ yra C_1-C_6 alkilas ir R_5 yra H.

9. Junginys pagal 1 punktą, turintis struktūrą (Ie):



(Ie)

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, arba minėto junginio arba farmaciniu požiūriu priimtinos druskos farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas, kur:

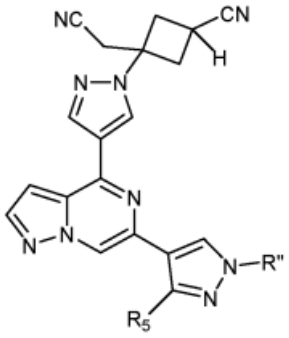
R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš H, C_1-C_6 alkil, C_1-C_6 alkoksi-, hidroksi(C_1-C_6 alkil)-, fenil(C_1-C_6 alkil)-, formilo, heteroarilo, heterociklo -COR_6, -$OCOR_6$, -$COOR_6$, -$CONR_7R_8$ ir -$(CH_2)_n$-W, kur W yra ciano, hidroksi grupė, C_3-C_8 cikloalkilas, -$SO_2NR_7R_8$ ir -SO_2-R_9, kur R_9 yra C_1-C_6 alkilas, C_3-C_8 cikloalkilas, heteroarilas arba heterociklas; kur kiekvienas iš minėtų alkilas, cikloalkilas, heterociklas arba heteroarilas gali būti nepakeistas arba pakeistas halogenu, ciano, hidroksi grupe arba C_1-C_6 alkilu;

R_6, R_7 ir R_8 yra kiekvienas nepriklausomai H, C_1-C_6 alkila, C_1-C_4 alkoksi(C_1-C_6 alkil) arba C_3-C_8 cikloalkilas, kur minėtas C_1-C_6 alkilas yra pasirinktinai pakeistas halogenu, CN arba hidroksi grupe; arba R_7 ir R_8 kartu su prie jų prijungtu atomu sudaro 5- arba 6-narį žiedą, kur minėtas žiedas yra pasirinktinai pakeistas halogenu, hidroksi grupe, CN arba C_1-C_6 alkilu;

ir n yra 0, 1, 2 arba 3.

10. Junginys pagal 9 punktą, kur R_2 yra $-(CH_2)_n$-W, kur W yra ciano grupė ir n yra 1, 2 arba 3.

11. Junginys pagal 1 punktą, turintis struktūrą (If):



(If)

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, arba minėto junginio arba farmaciniu požiūriu priimtinos druskos farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas, kur:

R“ yra H, C_1-C_6 alkilas arba hidroksi(C_1-C_6 alkil)-; ir,

R_5 yra H, aminas, C_1-C_6 alkilas arba hidroksi(C_1-C_6 alkil)-.

12. Junginys pagal 11 punktą, kur R“ yra C_1-C_6 alkilas ir R_5 yra H.

13. Junginys pagal 1 punktą, parinktas iš grupės, susidedančios iš:

(1r,3r)-3-(4-(6-(3-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciklobutan-1-karbonitrilo;

2,2’-(3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1,3-diil)diacetonitrilo;

2-((1s,3r)-1-(4-(6-(5-(hidroksimetil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoksiciklobutil) acetonitrilo;

5-(4-(1-((1s,3r)-1-(cianometil)-3-metoksiciklobutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-3-karboksamido;

(1s,3s)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(5-(hidroksimetil)izoksazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciklobutan-1-karbonitrilo;

(1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciklobutan-1-karbonitrilo;

(1s,3s)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciklobutan-1-karbonitrilo;

(1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(3-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciklobutan-1-karbonitrilo;

2-((1r,3s)-1-(4-(6-(3-amino-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoksiciklobutil)acetonitrilo;

2-(1-etil-3-(4-(6-(5-(hidroksimetil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo;

(1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il) ciklobutan-1-karbonitrilo (trans izomero);

(1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-(hidroksimetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciklobutan-1-karbonitrilo; ir

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

14. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys yra (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a] pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciklobutan-1-karbonitrilas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

15. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druską, arba šio junginio arba druskos farmaciniu požiūriu priimtiną solvatą, ir farmaciniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą.

16. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, arba šio junginio arba druskos farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas, skirtas naudoti kaip vaistas.

17. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, arba šio junginio arba druskos farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas, skirtas panaudoti gydant ligą ar būklę, kuriai yra nurodytas Tyk2 inhibitorius.

18. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, arba šio junginio arba druskos farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas, skirtas panaudoti pagal 17 punktą, kur liga arba būklė yra uždegiminė arba autoimuninė būklė.

19. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, arba šio junginio arba druskos farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas, skirti panaudoti pagal 17 punktą, kur liga arba būklė yra parinkta iš uždegimo, autoimuninės ligos, sisteminės raudonosios vilkligės, vilkligės nefrito, diskoidinės vilkligės, odos vilkligės, centrinės nervų sistemos vilkligės, reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito, uždegiminės žarnų ligos, Krono ligos, opinio kolito, astmos, alerginės astmos, I tipo diabeto, polimiozito, dermatomiozito, I tipo interferonopatijos, įskaitant Aicardi-Goutières sindromą ir kitas I tipo interferono superekspresijos Mendelines ligas, išsėtinės sklerozės, pirminės progresuojančios išsėtinės sklerozės, recidyvuojančios-remituojančios išsėtinės sklerozės, pirminės tulžies cirozės, taip pat žinomos kaip pirminis tulžies cholangitas, pirminio sklerozuojančio cholangito, autoimuninio hepatito, nealkoholinės riebių kepenų ligos, nealkoholinio steatohepatito, psoriazės, dermatomiozito, sklerodermos, atopinio dermatito, vitiligo, židininės alopecijos, spondilopatijos, ankilozinio spondilito, Alzheimerio ligos ir neuruždegimo.

20. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, arba šio junginio arba druskos farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas derinyje su kitu farmakologiniu požiūriu veiksmingu junginiu.

21. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, arba šio junginio arba druskos farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas, skirti panaudoti pagal 19 punktą, kur liga arba būklė yra uždegiminė žarnų liga.

22. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, arba šio junginio arba druskos farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas, skirti panaudoti pagal 19 punktą, kur liga arba būklė yra Krono liga.

23. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, arba šio junginio arba druskos farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas, skirti panaudoti pagal 19 punktą, kur liga arba būklė yra opinis kolitas.

24. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, arba šio junginio arba druskos farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas, skirti panaudoti pagal 19 punktą, kur liga arba būklė yra psoriazė.

25. Junginys pagal 1 punktą arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, arba šio junginio arba druskos farmaciniu požiūriu priimtinas solvatas, skirti panaudoti pagal 19 punktą, kur liga arba būklė yra I tipo diabetas.

---

(51) Int.Cl. ***C07D 487/04*** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

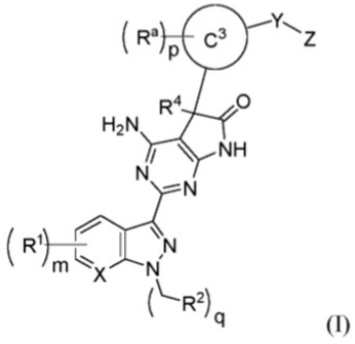
(11) **3394067**
(13) T
(96) 16823455.7
(96) 2016-12-20
(97) 2018-10-31
(97) 2020-04-01
(86) PCT/US2016/067654
(86) 2016-12-20
(87) WO 2017/112617
(87) 2017-06-29
(30) PCT/CN2015/0982, 2015-12-22, WO

(72) BERGER, Raphelle, US
CHEN, Yi-Heng, US
LI, Guoqing, US
GARFUNKLE, Joie, US
LI, Hong, US
MIAO, Shouwu, US
RAGHAVAN, Subharekha, US
SMITH, Cameron, J., US
STELMACH, John, US
WHITEHEAD, Alan, US
ZHANG, Rui, US
ZHANG, Yong, US
FU, Jianmin, CN
JI, Gang, CN
JIANG, Falong, CN
(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) 4-Amino-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-6-okso-6,7-dihidro-5H-pirolo[2,3-d]pirimidino dariniai ir atitinkami (1H-indazol-3-il) dariniai kaip CGMP moduliatoriai, skirti širdies ir kraujagyslių ligųgydymui

Apibrėžties punktai: 34, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, kurio formulė (I)



(I)

arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur:

X yra C(H) arba N;

kiekvienas R^1 yra nepriklausomai halogenas, hidroksilas, C_1-C_3 alkilas, C_3-C_6 cikloalkilas arba -O-C_1-C_3 alkilas;

R^2 yra:

(a.) C_1-C_6 alkilas, kur minėtas C_1-C_6 alkilas grupėje R^2 yra nepakeistas arba pakeistas nuo 1 iki 6 grupių, nepriklausomai parinktų iš fluoro arba -O-C_1-C_3 alkilo;

(b.) žiedas C^2, kur žiedas C^2 yra:

(i.) C_3-C_{12} cikloalkilas;

(ii.) fenilas;

(iii.) 5- arba 6-naris monociklinis heteroarilas, kurio sudėtyje yra nuo 1 iki 2 heteroatomų, parinktų iš N, O arba S; arba

(iv.) 5- arba 6-naris monociklinis heterociklilas, kurio sudėtyje yra nuo 1 iki 2 heteroatomų, parinktų iš N, O arba S;

kur žiedas C^2 yra nepakeistas arba pakeistas nuo 1 iki 3 grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno, ciano, C_1-C_3 alkilo, -O-C_1-C_3 alkilo arba okso;

R^4 yra C_1-C_6 alkilas, CF_3 arba C_3-C_6 cikloalkilas;

žiedas C^3 yra:

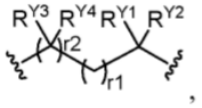
(a.) fenilas;

(b.) 5- arba 6-naris monociklinis heteroarilas arba 9-10-naris biciklinis heteroarilas, kurio sudėtyje yra nuo 1 iki 3 heteroatomų, parinktų iš N, O arba S;

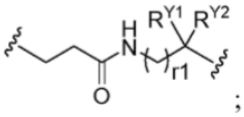
(c.) 5- arba 6-naris monociklinis heterociklilas, kurio sudėtyje yra nuo 1 iki 3 heteroatomų, parinktų iš N, O arba S; arba

(d.) C_3-C_6 cikloalkilas;

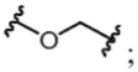
kiekvienas R^a yra nepriklausomai parinktas iš halogeno, ciano, C_1-C_3 alkilo, -O-C_1-C_3 alkilo, okso arba hidroksilo;
Y yra:
(a.) jungtis;
(b.) grupė, kurios formulė



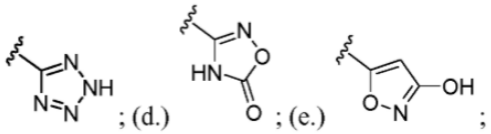
kur R^{Y1} ir R^{Y2} yra nepriklausomai H, C_1-C_3 alkilas, hidroksilas, fluoras, C_1-C_3 hidroksialkilas arba aminas; arba kaip alternatyva R^{Y1} ir R^{Y2}, kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro C_3-C_6 cikloalkilą;
R^{Y3} ir R^{Y4} yra nepriklausomai H, C_1-C_3 alkilas, hidroksilas, fluoras arba C_1-C_3 hidroksialkilas; arba kaip alternatyva R^{Y3} ir R^{Y4}, kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro C_3-C_6 cikloalkilą;
(c.) grupė, kurios formulė



(d.) žiedas AH, kur žiedas AH yra C_3-C_6 cikloalkilas arba fenilas, kur žiedas AH yra nepakeistas arba pakeistas nuo 1 iki 3 grupių, nepriklausomai parinktų iš haloheno arba C_1-C_3 alkilo;
(e.) grupė -CH=CH-; arba
(f.) grupė



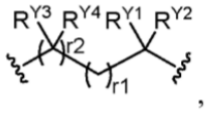
Z yra:
(a.) -CO_2H; (b.) -C(O)N(H)OH; (c.)
(b.)



(f.) -SO_3H; (g.) -P(=O)$(OH)_2$; arba (h.) -C(O)N(H)S$(O)_2CH_3$;
indeksas m yra 0, 1 arba 2;
indeksas p yra 0, 1, 2 arba 3;
indeksas q yra 0 arba 1;
indeksas r1 yra 0, 1, 2, 3 arba 4; ir
indeksas r2 yra 0 arba 1.

2. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur:
žiedas C^3 yra:
(a.) fenilas;
(b.) 5- arba 6-naris monociklinis heteroarilas, kurio sudėtyje yra nuo 1 iki 3 heteroatomų parinktų iš N, O arba S;
(c.) 5- arba 6-naris monociklinis heterociklilas, kurio sudėtyje yra nuo 1 iki 3 heteroatomų, parinktų iš N, O arba S; arba
(d.) C_3-C_6 cikloalkilas;
kiekvienas R^a yra nepriklausomai parinktas iš halogeno, ciano, C_1-C_3 alkilo, -O-C_1-C_3 alkilo arba okso;
Y yra:
(a.) jungtis;

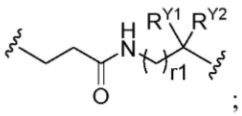
(b.) grupė, kurios formulė



kur R^{Y1} ir R^{Y2} yra nepriklausomai H, C_1-C_3 alkilas, hidroksilas, fluoras arba C_1-C_3 hidroksialkilas; arba kaip alternatyva R^{Y1} ir R^{Y2}, kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro C_3-C_6 cikloalkilą;

R^{Y3} ir R^{Y4} yra nepriklausomai H, C_1-C_3 alkilas, hidroksilas, fluoras arba C_1-C_3 hidroksialkilas; arba kaip alternatyva R^{Y3} ir R^{Y4}, kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro C_3-C_6 cikloalkilą;

(c.) grupė, kurios formulė



arba

(d.) žiedas AH, kur žiedas AH yra C_3-C_6 cikloalkilas arba fenilas, kur žiedas AH yra nepakeistas arba pakeistas nuo 1 iki 3 grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno arba C_1-C_3 alkilo.

3. Junginys pagal 2 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur indeksas q yra 1, ir R^2 yra C_2-C_3 alkilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas nuo 1 iki 5 fluorų.

4. Junginys pagal 2 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur indeksas q yra 1;

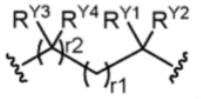
R^2 yra žiedas C^2;

žiedas C^2 yra fenilas, cikloheksilas, adamantilas, piridilas arba tetrahidropiranilas;

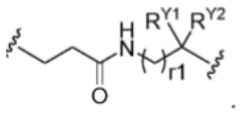
kur žiedas C^2 yra nepakeistas arba nepriklausomai pakeistas nuo 1 iki 3 fluorų arba metilų.

5. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-4 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur žiedas C^3 yra fenilas, tiazolilas, oksazolilas, oksadiazolilas, triazolilas arba piridilas.

6. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur Y yra grupė, kurios formulė



7. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur Y yra grupė, kurios formulė



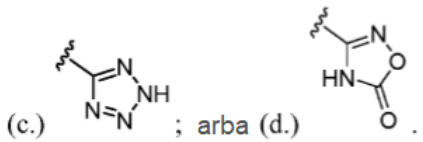
8. Junginys pagal 6 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur

indeksas r1 yra 1;

indeksas r2 yra 0; ir

R^{Y1} ir R^{Y2} yra nepriklausomai H arba C_1-C_3 alkilas.

9. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-8 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur Z yra (a.) -CO_2H; (b.) -C(O)N(H)OH;



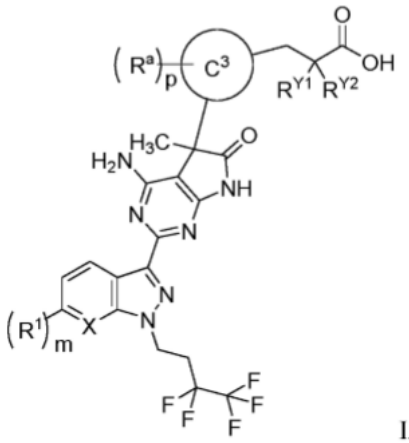
10. Junginys pagal 9 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur Z yra -CO_2H.

11. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-10 punktų, kur X yra C(H).

12. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-10 punktų, kur X yra N.

13. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-12 punktų, kur R^4 yra metilas arba ciklopropilas.

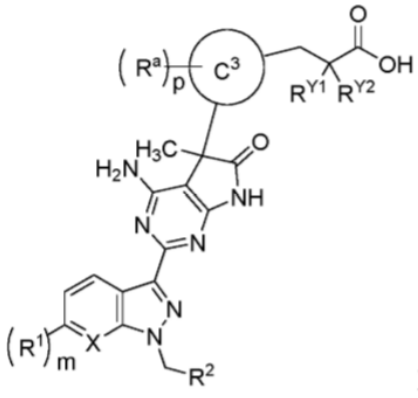
14. Junginys pagal 2 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur junginys, kurio formulė (I), turi formulę (IA)



IA

kur
X yra C(H) arba N;
R^1 yra metilas arba halogenas;
C^3 yra fenilas arba tiazolilas;
R^a yra metilas, cianas arba halogenas;
R^{Y1} ir R^{Y2} yra nepriklausomai H arba metilas;
indeksas m yra 0 arba 1; ir
indeksas p yra 0 arba 1.

15. Junginys pagal 2 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur junginys, kurio formulė (I), turi formulę (IB)



IB

kur

X yra C(H) arba N;

R^1 yra metilas arba halogenas;

R^2 yra žiedas C^2, kur žiedas C^2 yra:

(i.) C_3-C_{12} cikloalkilas;

(ii.) fenilas;

(iii.) 5- arba 6-naris monociklinis heteroarilas, kurio sudėtyje yra nuo 1 iki 2 heteroatomų, parinktų iš N, O arba S; arba

(iv.) 5- arba 6-naris monociklinis heterociklilas kurio sudėtyje yra nuo 1 iki 2 heteroatomų, parinktų iš N, O arba S; kur žiedas C^2 yra nepakeistas arba pakeistas nuo 1 iki 3 grupių, nepriklausomai parinktų iš halogeno, ciano, C_1-C_3 alkilo, -O-C_1-C_3 alkilo, arba okso C^3 yra fenilas, tiazolilas arba oksazolilas;

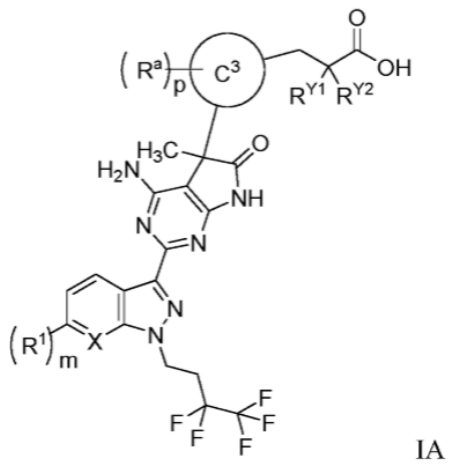
R^a yra metilas, cianas arba halogenas;

R^{Y1} ir R^{Y2} yra nepriklausomai H arba metilas;

indeksas m yra 0 arba 1; ir

indeksas p yra 0 arba 1.

16. Junginys pagal 1 punktą arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur junginys, kurio formulė (I), turi formulę (IA)



IA

kur

X yra C(H) arba N;

R^1 yra halogenas;

C^3 yra fenilas, tiazolilas, oksazolilas arba benzotiazolilas;

R^a yra metilas, cianas arba halogenas;

R^{Y1} ir R^{Y2} yra nepriklausomai H, metilas arba aminas;

indeksas m yra 0 arba 1; ir

indeksas p yra 0 arba 1.

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

3-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorbenzil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}oksazol-4-il)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(2-{4-amino-2-[6-chlor-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}oksazol-4-il)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(2-{4-amino-2-[6-chlor-1-(2-fluorbenzil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il) oksazol-4-il}-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-2-[6-chlor-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}-2-bromofenil)propiono rūgštis;

3-{4-[4-amino-2-{6-chlor-1-[(4-metilcikloheksil)metil]-1*H*-indazol-3-il}-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il]fenil}propiono rūgštis;

3-{4-[4-amino-2-{6-chlor-1-[tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetil]-1*H*-indazol-3-il}-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il]fenil}propiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-5-metil-6-okso-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}fenil)propiono rūgštis;

3-(6-{4-amino-5-metil-6-okso-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}piridin-3-il)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-5-metil-6-okso-2-(1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-2,3-dihidro-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-2-[6-chlor-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}fenil)propiono rūgštis;

3-(3-{4-amino-5-metil-6-okso-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-5-metil-6-okso-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-2-(1-butil-6-chlor-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il)-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il} fenil)propiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-2-(1-butil-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il)-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil) propiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-5-metil-6-okso-2-[1-(4,4,4-trifluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}fenil)propiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-5-metil-6-okso-2-[1-(4,4,4-trifluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-5-metil-6-okso-2-[1-(4,4,4-trifluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}fenil)-2-metilpropiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-2-[5-fluor-1-(4,4,4-trifluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}fenil)propiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-2-[6-chlor-1-(4,4,4-trifluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}fenil)propiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-5-metil-2-[6-metil-1-(4,4,4-trifluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}fenil)propiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorbenzil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propiono rūgštis;

3-(3-(4-amino-2-[1-(2-fluorbenzil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-2-[5-fluor-1-(2-fluorbenzil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}fenil)propiono rūgštis;

3-(3-{4-amino-2-[5-fluor-1-(2-fluorbenzil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-d] pirimidin-5-il}fenil)propiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-2-[1-(2,3-difluor-4-metilbenzil)-6-metil-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propiono rūgštis;

3-{4-amino-2-[6-chlor-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}benzoinė rūgštis;

3-(3-{4-amino-2-[6-chlor-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

(4-(4-amino-2-[6-chlor-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acto rūgštis;

3-(4-{4-amino-2-[6-chlor-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propiono rūgštis;

2-(4-{4-amino-2-[6-chlor-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilpropiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-2-[6-chlor-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

1-[(4-{4-amino-2-[6-chlor-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil] ciklopropankarboksirūgštis;

3-(4-{4-amino-2-[6-chlor-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-2-[6-chlor-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}fenil)-2-metilpropiono rūgštis;

2-{4-[4-amino-2-(1-butil-6-chlor-1*H*-indazol-3-il)-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}acto rūgštis;

3-{4-[4-amino-2-(1-butil-6-chlor-1*H*-indazol-3-il)-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}propiono rūgštis;

3-(4-[4-amino-2-(1-butil-6-chlor-1*H*-indazol-3-il)-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]fenil}-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-{4-[4-amino-2-(1-butil-6-chlor-1*H*-indazol-3-il)-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]fenil}propiono rūgštis;

3-(3-{4-amino-2-[6-chlor-1-(2-metoksietil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il} fenil)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-2-[6-chlor-1-(2-metoksietil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil) propiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-2-[6-chlor-1-(4,4,4-trifluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il} fenil)propiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-2-[6-chlor-1-(4,4,4-trifluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-d]pirimidin-5-il} fenil)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-{4-[4-amino-2-(6-chlor-1-pentil-1*H*-indazol-3-il)-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]fenil}propiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-2-[5-chlor-1-(2-fluorbenzil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil) propiono rūgštis;

3-(2-{4-amino-2-[5-chlor-1-(2-fluorbenzil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il} oksazol-4-il)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(2-{4-amino-2-[1-(2,3-difluor-4-metilbenzil)-6-metil-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-okso-6,7dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorbenzil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil) propiono rūgštis;

3-(2-{4-amino-5-metil-6-okso-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

(2-{4-amino-5-metil-6-okso-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)acto rūgštis;

3-(2-{4-amino-5-metil-6-okso-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-3-metilbutano rūgštis;

2-(2-{-4-amino-5-metil-6-okso-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)ciklopropankarboksirūgštis;

1-[(2-{4-amino-5-metil-6-okso-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)metil]ciklopropankarboksirūgštis;

3-(2-{4-amino-5-metil-6-okso-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)propiono rūgštis;

(2-{4-amino-5-metil-6-okso-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-il)acto rūgštis;

3-(2-(4-amino-2-[5-fluor-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(2-{4-amino-2-[5-fluor-1-(3,3,3-trifluorpropil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(2-[4-amino-2-(1-butil-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il)-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il}-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(2-{4-amino-5-metil-6-okso-2-[1-(4,4,4-trifluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(2-{4-amino-5-metil-6-okso-2-[1-(4,4,4-trifluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)propiono rūgštis;

3-(2-{4-amino-2-[6-chlor-1-(4,4,4-trifluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(2-(4-amino-2-[1-(2-fluorbenzil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(2-4{-amino-2-[5-fluor-1-(2-fluorbenzil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(2-{4-amino-2-[6-chlor-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(2-{4-amino-2-[6-chlor-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)benzoinė rūgštis;

4-(2-{4-amino-2-[6-chlor-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}-5-metil-1,3-tiazol-4-il) benzoinė rūgštis;

3-(2-{4-amino-2-[6-chlor-1-(2-fluorbenzil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(2-{4-amino-5-ciklopropil-2-[5-fluor-1-(4,4,4-trifluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(2-{4-ammo-5-metil-6-okso-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-N-hidroksi-2,2-dimetilpropanamidas;

[5-(4-amino-2-[6-chlor-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-2-okso-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-il]acto rūgštis;

2-[5-{4-amino-2-[6-chlor-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-2-okso-1,3,4-oksadiazo1-3(2*H*)-il]-2-metilpropiono rūgštis;

(3-(4-(4-amino-2-[1-(2-fluorbenzil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoil)glicinas;

2-(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorbenzil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanamido)-2-metilpropiono rūgštis;

(3-(4-(4-amino-2-[1-(2-fluorbenzil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoil)-D-alaninas;

(3-(4-(4-amino-2-[1-(2-fluorbenzil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoil)-L-alaninas;

(2R)-2-(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorbenzil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanamido) butano rūgštis;

(2S)-2-(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorbenzil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanamido)butano rūgštis;

(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorbenzil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoil)-D-serinas;

(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorbenzil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoil)-D-treoninas;

N-((2*H*-tetrazol-5-il)metil)-3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorbenzil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanamidas;

3-(4-{4-amino-5-metil-6-okso-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)propiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-2-[6-chlor-1-(2-fluorbenzil)-5-hidroksi-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propiono rūgštis;

3-(4-[4-amino-2-(1-butil-6-metil-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il)-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]fenil}propiono rūgštis;

4-amino-2-[6-chlor-1-(2-fluorbenzil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-5-{4-[2-(2*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-5,7-dihidro-6*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-6-onas;

4-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorbenzil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)butano rūgštis;

(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorbenzil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)acto rūgštis;

4-(4-{4-amino-2-[6-chlor-1-(2-fluorbenzil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)butano rūgštis;

4-(4-{4-amino-5-metil-6-okso-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)butano rūgštis;

2-(4-{4-amino-2-[6-chlor-1-(2-fluorbenzil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)acto rūgštis;

2-(4-{4-amino-5-metil-6-okso-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)acto rūgštis;

3-(6-{4-amino-2-[6-chlor-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}piridin-3-il)propiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-2-[6-chlor-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-2-cianofenil)propiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-2-[6-chlor-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-2-metilfenil)propiono rūgštis; arba

3-(4-{4-amino-2-[6-chlor-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-2-hidroksifenil)propano rūgštis.

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

3-(2- {4-amino-2-[6-chlor-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}oksazol-4-il)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(4-{4-amino-2-[6-chlor-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}fenil)propiono rūgštis;

3-(3-{4-amino-2-[6-chlor-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(2-{4-amino-2-[6-1-(2-fluorbenzil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(2-{4-amino-5-metil-6-okso-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutil)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

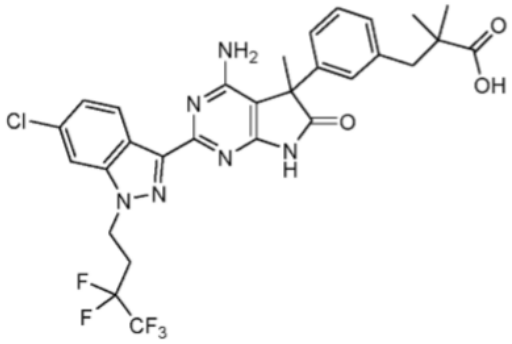
3-{2-[4-amino-2-{6-chlor-1-[(3-fluorpiridin-2-il)metil]-1*H*-indazol-3-il}-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il]-1,3-oksazol-4-il}-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(2-(4-amino-2-[6-chlor-1-(3-fluorbenzil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-5-metil-1,3-oksazol-4-il)-2,2-dimetilpropiono rūgštis;

3-(2-{4-amino-2-[1-(2,3-difluorbenzil)-6-fluor-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-oksazol-4-il)-2,2-dimetilpropiono rūgštis; arba

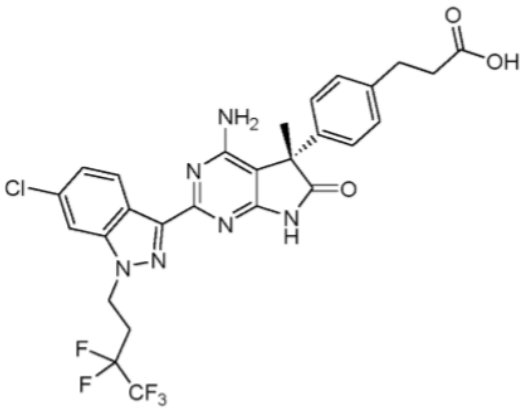
3-(2-{4-amino-2-[1-(cikloheksilmetil)-6-fluor-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-okso-6,7-dihidro-5*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-oksazol-4-il)-2,2-dimetilpropano rūgštis.

19. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra



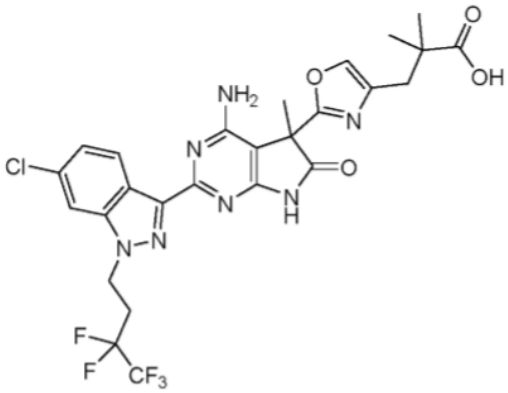
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

20. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra



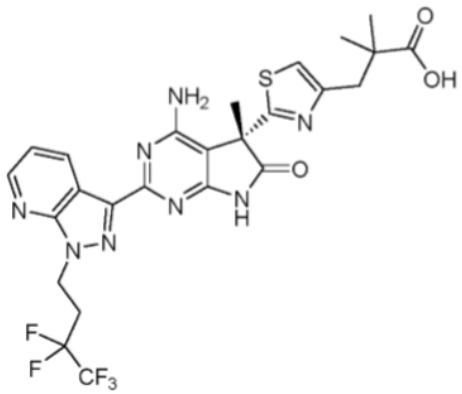
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

21. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra



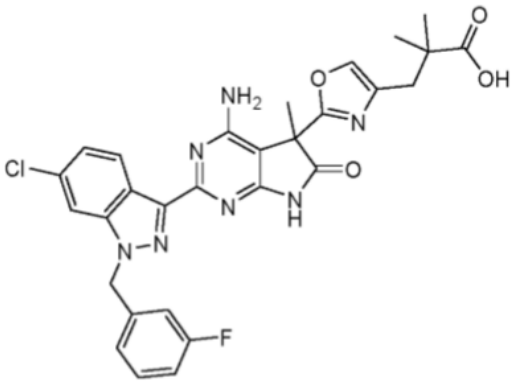
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

22. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra



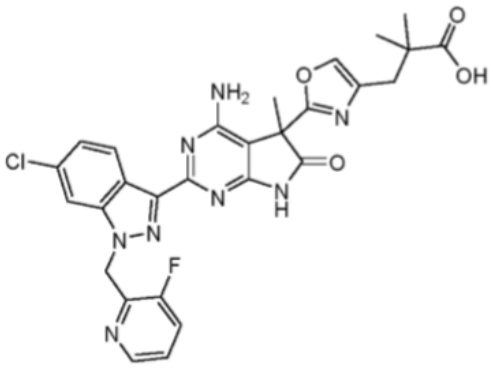
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

23. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra



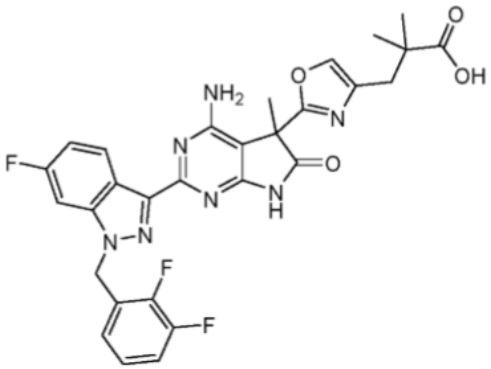
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

24. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra



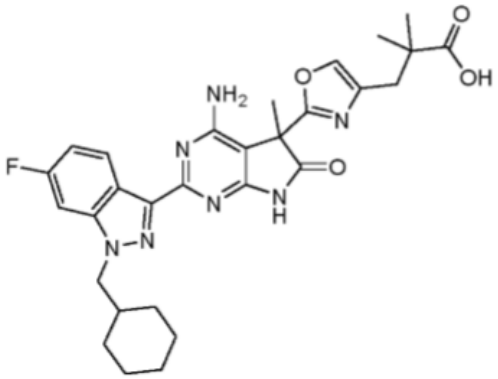
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

25. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra



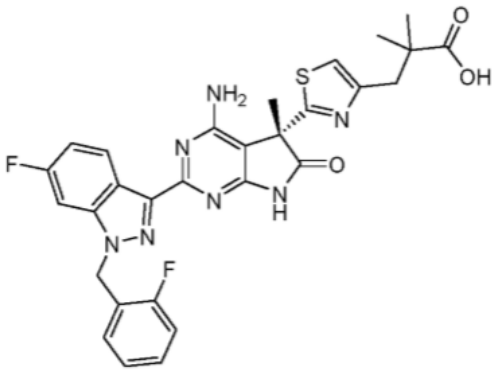
arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

26. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra



arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

27. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra



arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

28. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį vieną iš 1-27 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

29. Farmacinė kompozicija pagal 28 punktą, papildomai apimanti vieną arba daugiau papildomų aktyviųjų agentų, yra parinkta iš angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriaus, angiotenzino II receptoriaus antagonisto, neutralios endopeptidazės inhibitoriaus, aldosterono antagonisto, renino inhibitoriaus, endotelino receptoriaus antagonisto, aldosterono sintazės inhibitoriaus, fosfodiesterazės-5 inhibitoriaus, kraujagysles plečiančio vaisto, kalcio kanalų blokatoriaus, kalio kanalo aktyvatoriaus, diuretiko, simpatolitinio, beta adrenerginio blokuojančio vaisto, alfa adrenerginio blokuojančio vaisto, centrinio alfa adrenerginio agonisto, periferinio kraujagysles plečiančio vaisto, lipidų kiekį mažinančio agento arba metabolizmą keičiančio agento.

30. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-27 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirtas panaudoti gydant būklę, parinktą iš širdies ir kraujagyslių ligos, endotelio disfunkcijos, diastolinės disfunkcijos, aterosklerozės, hipertenzijos, širdies nepakankamumo, plaučių hipertenzijos (PSO I, II, III, IV grupės), krūtinės anginos, trombozės, restenozės, miokardo infarkto, insulto, širdies nepakankamumo, fibrozės, plaučių hipertonijos, erekcijos disfunkcijos, astmos, ūmaus kvėpavimo distreso sindromo (ARDS), lėtinės inkstų ligos, cistinės fibrozės, pjautuvinių ląstelių anemijos, sklerodermijos, Reinaudo sindromo, diabeto, diabetinės retinopatijos, kepenų cirozės, lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL), ūminio plaučių pažeidimo, plaučių fibrozės arba intersticinės plaučių ligos.

31. Junginys pagal bet kurį vieną iš 1-27 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti panaudoti gydant plaučių hipertenziją.

32. Panaudojimas pagal 31 punktą, kur būklė yra plaučių arterinė hipertenzija.

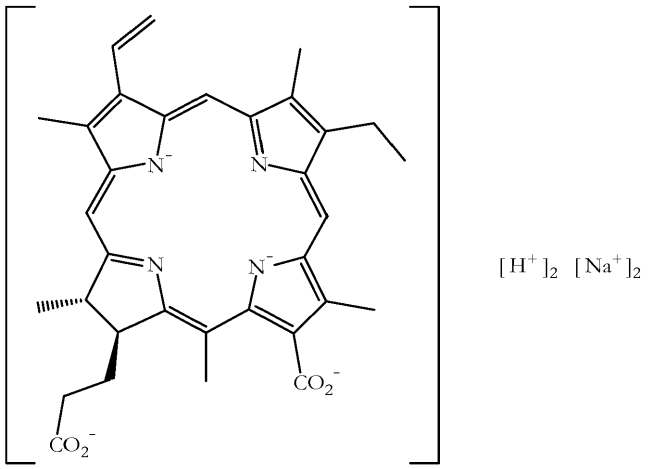
33. anaudojimas pagal 31 punktą, kur būklė yra PSO III grupės plaučių hipertenzija.

34. anaudojimas pagal 31 punktą, kur būklė yra PSO IV grupės plaučių hipertenzija.pir

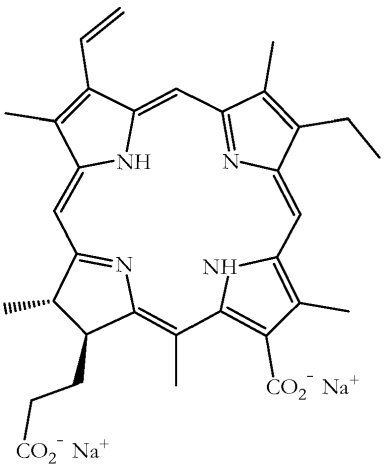
---

(51) Int.Cl. ***C07D 487/22*** (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(11) **2931728**
(13) T
(96) 13821500.9
(96) 2013-12-13
(97) 2015-10-21
(97) 2020-02-19
(86) PCT/GB2013/053285
(86) 2013-12-13
(87) WO 2014/091241
(87) 2014-06-19
(30) 201222544, 2012-12-14, GB
201309337, 2013-05-23, GB
(72) CHO, Honsue, AU
(73) RMW Cho Group Limited, Hong Kong, CN
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Chlorino darinys, skirtas panaudoti fotodinaminei terapijai ir diagnozei
Apibrėžties punktai: 17, brėžiniai: 0.
(57) 1. Chlorino e4 natris, kurio struktūra:



2. Clorino e4 natris pagal 1 punktą, kurio struktūra:



3. Chlorino e4 natrio pagal 1 arba 2 punktą gavimo būdas, apimantis chlorino e4 reakcijos su natrio junginiu pakopą.

4. Būdas pagal 3 punktą, kur natrio junginys yra natrio hidroksidas.

5. Būdas pagal 3 arba 4 punktą, kur chlorinas e4 reaguoja su natrio junginiu naudojant bazę, geriau amino bazę, geriau tiamino pirofosfatą.

6. Būdas pagal bet kurį iš 3-5 punktų, kur chlorinas e4, natrio junginys ir pasirinktinai bazė yra naudojami 0,15-1:45-60:0-12 moliniu santykiu.

7. Chlorino e4 natris pagal 1 arba 2 punktą, skirti panaudoti medicinoje.

8. Chlorino e4 natris pagal bet kurį iš 1, 2 arba 7 punktų, skirtas panaudoti forodinaminėje terapijoje arba citoliuminescencinėje terapijoje.

9. Chlorino e4 natris pagal bet kurį iš 1, 2, 7 arba 8 punktų, skirtas panaudoti:

(i) ligos, b e s i s k i r i a n č i o s gerybine arba piktybine ląstelių hiperproliferacija arba neovasculiarizacijos plotais; ir (arba)

(ii) gerybinio arba piktybinio naviko; ir (arba)

(iii) ankstyvaus vėžio; gimdos displazijos; minkštųjų audinių sarkomos; embrioninių ląstelių naviko; retinoblastomos; limfomos; Hodžkino limfomos; galvos ir kaklo vėžio; peroralinio ir burnos vėžio; kraujo vėžio, prostatos, gimdos kaklelio, gimdos, vaginos ir kitų moterų lytinių organų, krūties, nosies-ryklės, trachėjos, gerklų, bronchų, bronchiolių, plaučių, tuščiavidurių organų, stemplės, skrandžio, tulžies pūslės, žarnyno, gaubtinės žarnos, kolorektalinio, tiesiosios žarnos, šlapimo pūslės, šlapimtakio, inkstų, kepenų, tulžies pūslės, blužnies, smegenų, limfinės sistemos, kaulų, odos arba kasos gydymui.

10. Chlorino e4 natris pagal bet kurį iš 1, 2 arba 7 punktų, skirtas panaudoti fotodinaminei diagnostikai.

11. Chlorino e4 natris pagal bet kurį iš 7-10 punktų, kur chlorino e4 natris yra paruoštas skirti prieš švitinimą, geriau kur švitinimas yra elektromagnetinė spinduliuotė su bangos ilgiu intervale nuo 500nm iki 1000nm.

12. Farmacinė kompozicija, apimanti chlorino e4 natrį pagal bet kurį iš 1-2 arba 7-11 punktų ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį arba skiediklį.

13. Farmacinė kompozicija pagal 12 punktą, skirta panaudoti fotodinaminei terapijai arba citoliuminescencinei terapijai.

14. Farmacinė kompozicija pagal 12 arba 13 punktą, skirta panaudoti:

(i) ligos, b e s i s k i r i a n č i o s gerybine arba piktybine ląstelių hiperproliferacija arba neovasculiarizacijos plotais; ir (arba)

(ii) gerybinio arba piktybinio naviko; ir (arba)

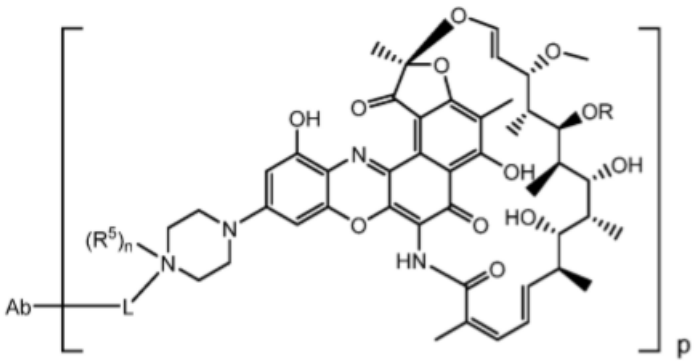
(iii) ankstyvaus vėžio; gimdos displazijos; minkštųjų audinių sarkomos; embrioninių ląstelių naviko; retinoblastomos; limfomos; Hodžkino limfomos; galvos ir kaklo vėžio; peroralinio ir burnos vėžio; kraujo vėžio, prostatos, gimdos kaklelio, gimdos, vaginos ir kitų moterų lytinių organų, krūties, nosies-ryklės, trachėjos, gerklų, bronchų, bronchiolių, plaučių, tuščiavidurių organų, stemplės, skrandžio, tulžies pūslės, žarnyno, gaubtinės žarnos, kolorektalinio, tiesiosios žarnos, šlapimo pūslės, šlapimtakio, inkstų, kepenų, tulžies pūslės, blužnies, smegenų, limfinės sistemos, kaulų, odos arba kasos gydymui.

15. Farmacinė kompozicija pagal 12 punktą, skirta panaudoti fotodinaminei diagnostikai.

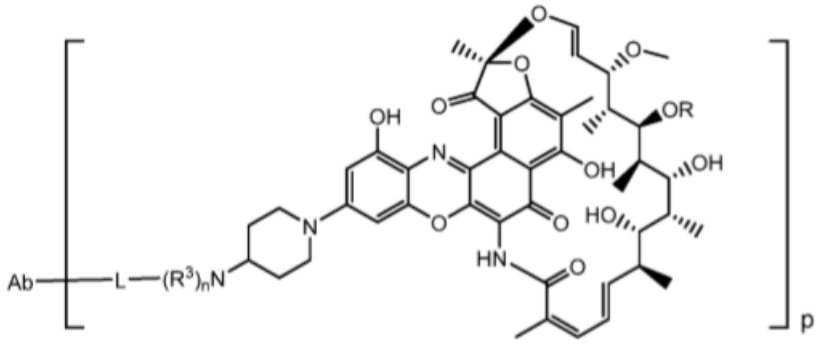
16. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 12-15 punktų, kur farmacinė kompozicija yra paruošta skirti prieš spinduliavimą, geriau kur spinduliavimas yra elektromagnetinis spinduliavimas su bangos ilgiu intervale nuo 500 nm iki 1000 nm.

17. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 12-16 punktų, kur farmacinė kompozicija yra formos tinkamos gerti, skirti parenteraliai (įskaitant intraveninį, poodinį, į raumenis, intrakutaninį, į trachėją, intraperitoninį, į sąnarius, intraabdominalinį, intrakranialinį ir epidurinį kelius), transderminį, per kvėpavimo takus (aerozolinį), rektalinį, vaginalinį arba vietinį (įskaitant užžandinį, mukozinį ir poliežuvinį) kelią, geriau kur farmacinė kompozicija yra formos, tinkamos gerti arba vartoti parenteraliai.

(51) Int.Cl. ***C07K 16/12*** (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
(11) **3004162**
(13) T
(96) 14732800.9
(96) 2014-05-30
(97) 2016-04-13
(97) 2020-03-11
(86) PCT/US2014/040324
(86) 2014-05-30
(87) WO 2014/194247
(87) 2014-12-04
(30) 201361829461 P, 2013-05-31, US
201361829466 P, 2013-05-31, US
201414284609, 2014-05-22, US
PCT/US2014/039113, 2014-05-22, WO
(72) BROWN, Eric, US
DARWISH, Martine, US
FLYGARE, John, US
HAZENBOS, Wouter, US
LEE, Byoung-Chul, US
LEHAR, Sophie, M., US
MARIATHASAN, Sanjeev, US
MORISAKI, John, Hiroshi, US
PILLOW, Thomas, H., US
STABEN, Leanna, US
VANDLEN, Richard, US
KOEFOED, Klaus, DK
STRANDH, Magnus, DK
ANDERSEN, Peter, S., DK
(73) Genentech, Inc., South San Francisco, CA 94080, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Antikūnai prieš ląstelės sienelės teicho rūgštį ir konjugatai
Apibrėžties punktai: 52, brėžiniai: 0.
(57) 1. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys, apimantis monokloninį antikūną prieš ląstelės sienelės teicho rūgštį, kur monokloninis antikūnas prieš ląstelės sienelės teicho rūgštį prisiriša prie *Staphylococcus aureus* ir yra kovalentiškai prijungtas prie rifamicino tipo antibiotiko *S. aureus* endopeptidazės arba skaldančios cisteino proteazės peptidinio jungtuko (L), antikūno ir antibiotiko konjugato junginys yra parinktas iš šių formulių:



kur
R^5 yra nepriklausomai parinktas iš H ir C_1-C_{12} alkilo; ir
n yra 0 arba 1; ir



kur

R^3 yra nepriklausomai parinktas iš H ir C_1-C_{12} alkilo; ir

n yra 1 arba 2;

kur R yra H, C_1-C_{12} alkilas arba $C(O)CH_3$;

L yra peptidinis jungtukas, kurio formulė:

-Str-Pep-Y

kur Str yra prailginimo vienetas; Pep yra peptidas, susidedantis iš dviejų-dvylikos aminorūgščių liekanų, ir Y yra tarpiklio vienetas;

Ab yra monokloninis antikūnas prieš ląstelės sienelės teicho rūgštį;

ir p yra sveikas skaičius nuo 1 iki 8;

kur VL anti-WTA monokloniniame antikūne apima CDR L1, apimančią seką KSSQSIFRTSRNKNLLN (SEQ ID Nr. 99), CDR L2, apimančią seką WASTRKS (SEQ ID Nr. 100), ir CDR L3, apimančią seką QQYFSPPYT (SEQ ID Nr. 101); ir VH anti-WTA monokloniniame antikūne apima CDR H1, apimančią seką SFWMH (SEQ ID Nr. 102), CDR H2, apimančią seką FTNNEGTTTAYADSVRG (SEQ ID Nr. 103), ir CDR H3, apimančią seką GEGGLDD (SEQ ID Nr. 118) arba GDGGLDD (SEQ ID Nr. 104).

2. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 1 punktą, kur antikūnas apima VL, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 119.

3. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 1 arba 2 punktą, kur antikūnas apima VH, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 156.

4. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur antikūnas apima VL ir VH, kur VL apima seką SEQ ID Nr. 119, ir VH apima seką SEQ ID Nr. 156.

5. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 1 punktą, kur antikūnas apima lengvąją grandinę (LC), kur LC apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 121, ir sunkiąją grandinę (HC), kur HC apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 146, SEQ ID Nr. 147, SEQ ID Nr. 157 arba SEQ ID Nr. 124.

6. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 1 punktą, kur antikūnas apima lengvąją grandinę (LC), kur LC apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 123, ir sunkiąją grandinę (HC), kur HC apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 146, SEQ ID Nr. 147, SEQ ID Nr. 157 arba SEQ ID Nr. 124.

7. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 1 punktą, kur antikūnas apima lengvąją grandinę (LC), kur LC apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 145, ir sunkiąją grandinę (HC), kur HC apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 146, SEQ ID Nr. 147, SEQ ID Nr. 157 arba SEQ ID Nr. 124.

8. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 1 arba 2 punktą, kur antikūnas apima VH, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 120.

9. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal bet kurį vieną iš 1, 2 arba 8 punktų, kur antikūnas apima VL ir VH, kur VL apima seką SEQ ID Nr. 119 ir VH comprises apima seką SEQ ID Nr. 120.

10. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 1 punktą, kur antikūnas apima lengvąją grandinę (LC), kur LC apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 121, ir sunkiąją grandinę (HC), kur HC apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 146.

11. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 1 punktą, kur antikūnas apima lengvąją grandinę (LC), kur LC apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 123, ir sunkiąją grandinę (HC), kur HC apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 147.

12. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 1 punktą, kur antikūnas apima lengvąją grandinę (LC), kur LC apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 145, ir sunkiąją grandinę (HC), kur HC apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 157.

13. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 1 punktą, kur antikūnas apima lengvąją grandinę (LC), kur LC apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 145, ir sunkiąją grandinę (HC), kur HC apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 147.

14. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur rifamicino tipo antibiotikas apima ketvirtinį aminą, prijungtą prie peptidinio jungtuko.

15. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 14 punktą, kur peptidinis jungtukas yra prijungtas prie cisteino arba anti-WTA antikūno rekombinantinio cisteino.

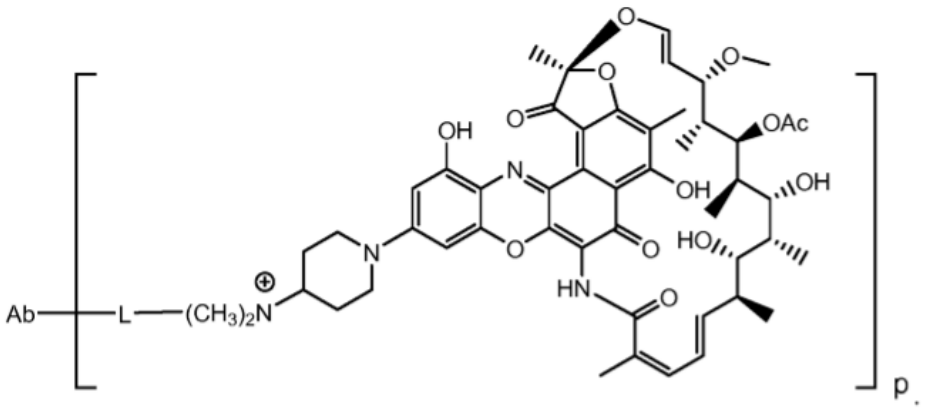
16. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 1 punktą, kur peptidinis jungtukas yra jungtukas, kurį skaldo stafopainas B arba stafopainas A.

17. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 16 punktą, kur peptidinis jungtukas yra jungtukas, kurį skaldo žmogaus protеazė katepsinas B.

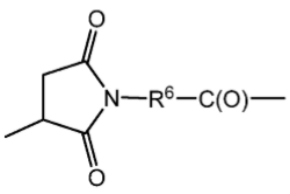
18. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 17 punktą, kur peptidinis jungtukas yra val-cit dipeptidinis jungtukas.

19. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur p yra nuo 2 iki 4.

20. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 1 punktą, kurio formulė:



21. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur Str formulė yra:



kur R^6 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš Ci-Cio alkilen-, -C_3-C_8 karbociklo, -O-(C_1-C_8 alkil)-, -arilen-, -C_1-C_{10} alkilen-arilen-, -arilen-Ci-C_{10} alkilen-, -C_1-C_{10} alkilen-(C_3-C_8 karbociklo)-, -(C_3-C_8 karbociklo)-CiCio alkilen-, -C_3-C_8 heterociklo-, -C_1-C_{10} alkilen-(C_3-C_8 heterociklo)-, -(C_3-C_8 heterociklo)-C_1-C_{10} alkilen-, -$(CH_2CH_2O)_r$- ir -$(CH_2CH_2O)_r$-CH_2-; ir r yra sveikas skaičius intervale nuo 1 iki 10.

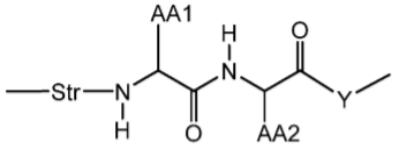
22. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 21 punktą, kur R^6 yra -$(CH_2)_5$-.

23. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur Pep apima nuo dviejų iki dvylikos aminorūgščių liekanų, nepriklausomai parinktų iš glicino, alanino, fenilalanino, lizino, arginino, valino, ir citrulino.

24. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 23 punktą, kur Pep yra parinktas iš valino-citrulino (val-cit, vc); fenilalanino-lizino (fk); ir valino-citrulino-fenilalanino (val-cit-phe).

25. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur Y apima para-aminobenzilą arba para-aminobenziloksikarbonilą.

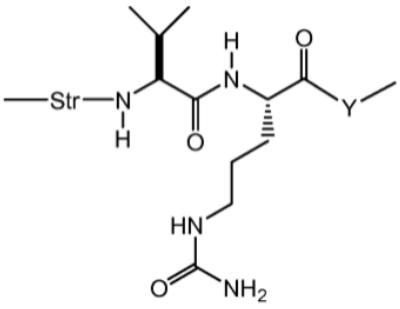
26. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur L yra peptidinis jungtukas, kurio formulė:



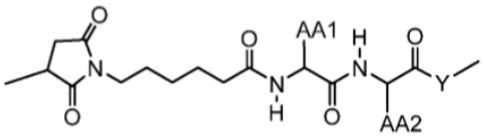
kur AA1 ir AA2 yra nepriklausomai parinkti iš aminorūgščių šoninės grandinės.

27. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 26 punktą, kur aminorūgščių šoninė grandinė yra nepriklausomai parinkta iš H, -CH_3, -$CH_2(C_6H_5)$, -$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, -$CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, -$CHCH(CH_3)CH_3$ ir -$CH_2CH_2CH_2NHC(O)NH_2$.

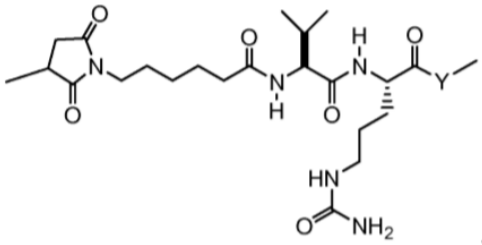
28. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 26 punktą, kur L yra peptidinis jungtukas, kurio formulė:



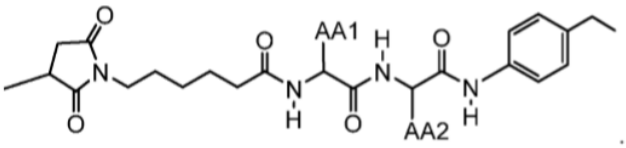
29. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 26 punktą, kur L yra peptidinis jungtukas, kurio formulė:



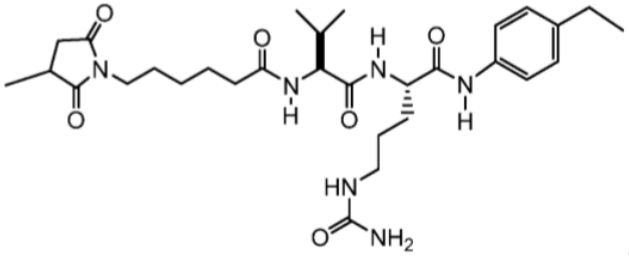
30. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 29 punktą, kur L yra peptidinis jungtukas, kurio formulė:



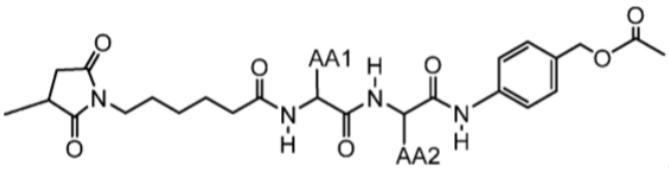
31. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 26 punktą, kur L yra peptidinis jungtukas, kurio formulė:



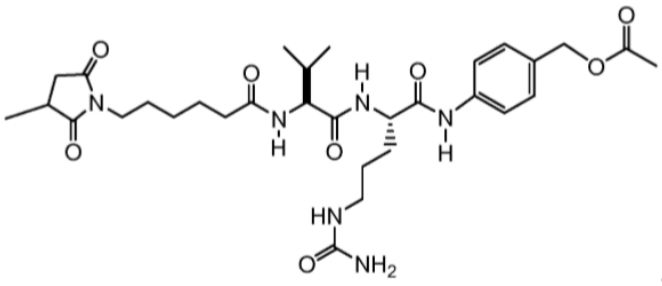
32. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 31 punktą, kur L yra peptidinis jungtukas, kurio formulė:



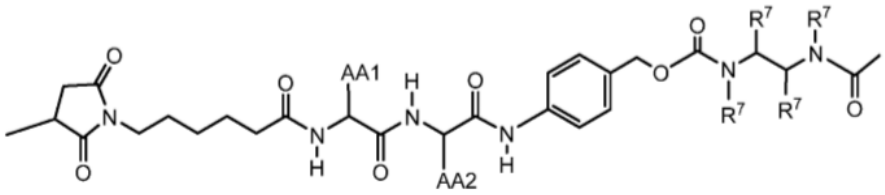
33. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 26 punktą, kur L yra peptidinis jungtukas, kurio formulė:



34. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 33 punktą, kur L yra peptidinis jungtukas, kurio formulė:

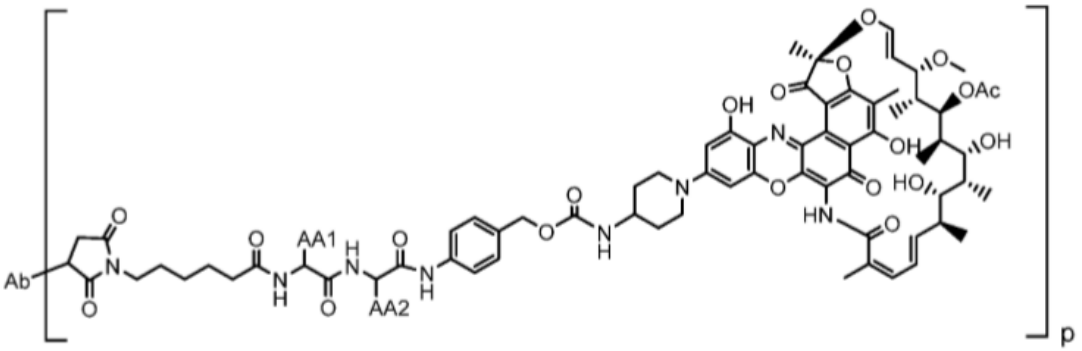


35. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 26 punktą, kur L yra peptidinis jungtukas, kurio formulė:

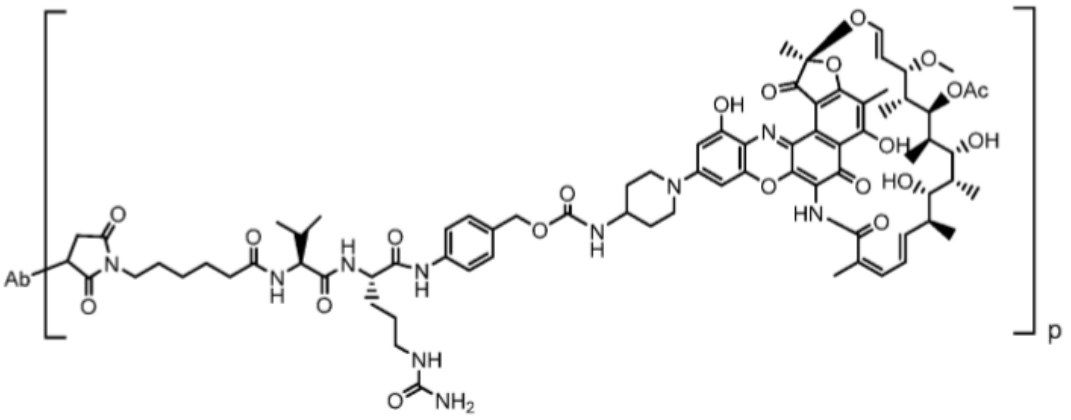


kur R^7 yra nepriklausomai parinktas iš H ir C_1-C_{12} alkilo.

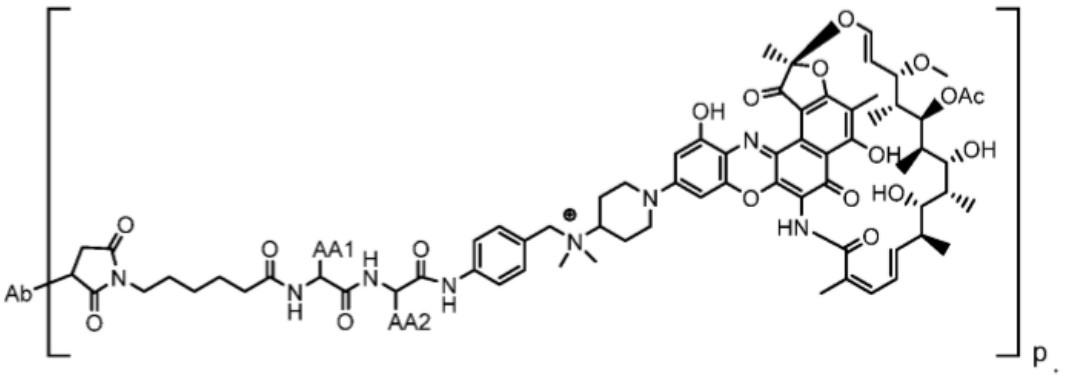
36. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 26 punktą, kurio formulė:



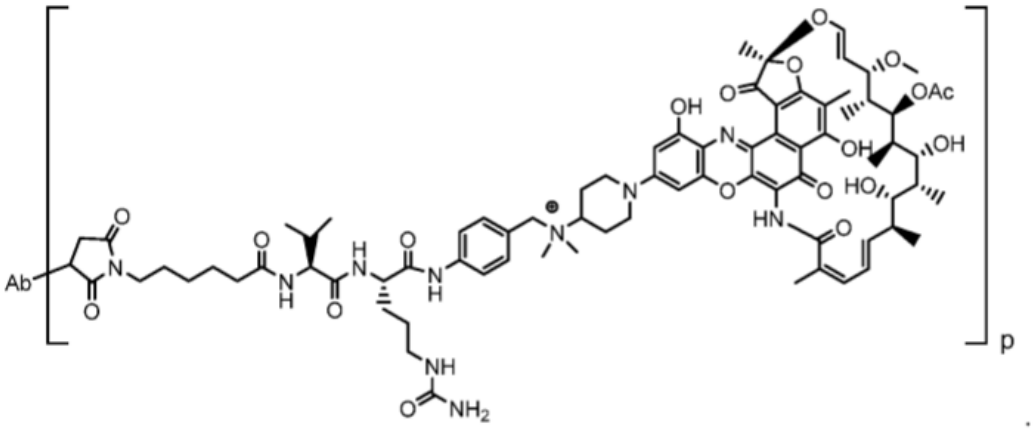
37. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 36 punktą, kurio formulė:



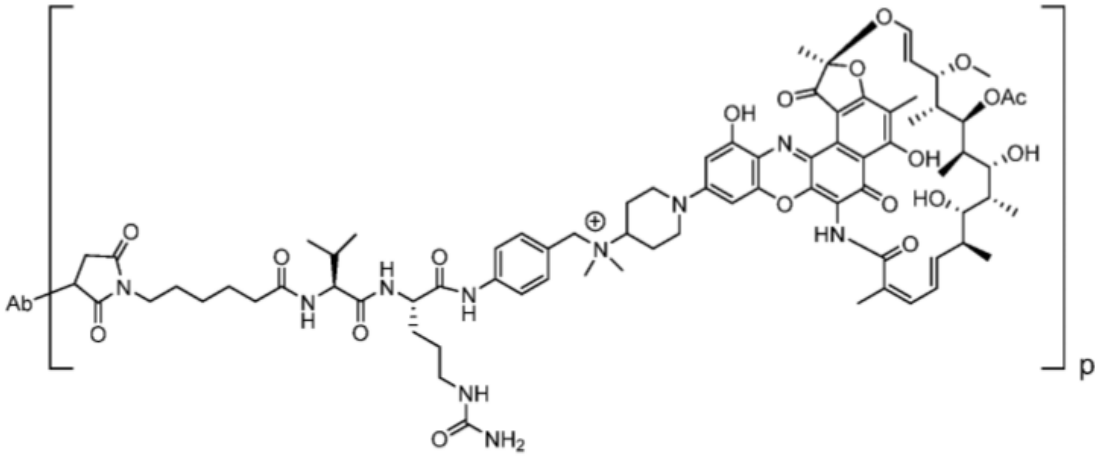
38. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 26 punktą kurio formulė:



39. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 38 punktą, kurio formulė:



40. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal 1 punktą, kurio formulė:



kur Ab yra monokloninis antikūnas prieš ląstelės sienelės teicho rūgštį (WTA), kuris prisiriša prie *Staphylococcus aureus*, kur monokloninio antikūno prieš ląstelės sienelės teicho rūgštį VL apima CDR L1, apimančią seką KSSQSIFRTSRNKNLLN (SEQ ID Nr. 99), CDR L2, apimančią seką WASTRKS (SEQ ID Nr. 100), ir CDR L3, apimančią seką QQYFSPPYT (SEQ ID Nr. 101); ir monokloninio antikūno prieš ląstelės sienelės teicho rūgštį VH apima CDR H1, apimančią seką SFWMH (SEQ ID Nr. 102), CDR H2, apimančią seką FTNNEGTTTAYADSVRG (SEQ ID Nr. 103), ir CDR H3, apimančią seką GEGGLDD (SEQ ID Nr. 118); ir

p yra sveikas skaičius nuo 1 iki 8.

41. Farmacinė kompozicija, apimanti antikūno ir antibiotiko konjugato junginį pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį, slydimą užtikrinančią medžiagą, skiediklį arba pagalbinę medžiagą.

42. Gamybos būdas antikūno ir antibiotiko konjugato junginio pagal bet kurį vieną iš 1-40 punktų, apimantis rifamicino tipo antibiotiko konjugavimą su WTA-monokloniniu antikūnu.

43. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal bet kurį vieną iš 1-40 punktų, skirtas panaudoti terapijoje.

44. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal bet kurį vieną iš 1-40 punktų skirtas naudoti paciento bakterinės infekcijos gydymo metode, kur bakterinė infekcija yra *Staphylococcus aureus* infekcija.

45. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys, skirtas naudoti būdu pagal 44 punktą, kur bakterijų kiekies paciente yra sumažinamas gydant.

46. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys pagal bet kurį vieną iš 1-40 punktų, skirtas naudoti viduląstelinių *Staphylococcus aureus* bakterijų ląstelių skaičiaus sumažinimo *Staphylococcus aureus* infekuoto paciento ląstelėse, nesumažinant šeimininko ląstelių skaičiaus.

47. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys, skirtas naudoti būdu pagal 46 punktą, kur persistuojančių bakterinių ląstelių skaičius yra sumažintas.

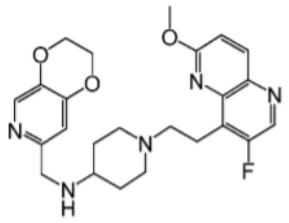
48. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys, skirtas naudoti būdu pagal bet kurį vieną iš 44-47 punktų, kur pacientas yra žmogus.

49. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys, skirtas naudoti būdu pagal bet kurį vieną iš 44-48 punktų, papildomai apimantis įvedimą antrojo terapinio agento.

50. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys, skirtas naudoti būdu pagal 49 punktą, kur antrasis terapinis agentas yra antibiotikas.

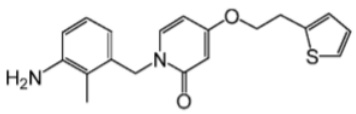
51. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys, skirtas naudoti būdu pagal 50 punktą, kur antrasis terapinis agentas yra antibiotikas, parinktas iš struktūrinės klasės, susidedančios iš (i) aminoglikozidų; (ii) beta-laktamų; (iii) makrolidų/ciklinių peptidų; (iv) tetraciklinų; (v) fluorchinolinų/fluorchinolonų; ir (vi) oksazolidinonų.

52. Antikūno ir antibiotiko konjugato junginys, skirtas naudoti būdu pagal 50 punktą, kur antrasis terapinis agentas yra antibiotikas, parinktas iš grupės, susidedančios iš klindamicino, novobiocino, retapamulino, daptomicino, GSK2140944 (gepotidacino), kurio struktūrą:



GSK-2140944,

CG-400549, kurio struktūra:



CG-400549,

sitafloksacino, teikoplanino, triklosano, naftiridono, radezolido, doksorubicino, ampicilino, vankomicino, imipenemo, doripenemo, gemcitabino, dalbavancino ir azitromicino.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 16/22*** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
(11) **3216803**
(13) T
(96) 17151756.8
(96) 2009-06-25
(97) 2017-09-13
(97) 2020-03-11

(30) 75697 P, 2008-06-25, US
75692 P, 2008-06-25, US
133212 P, 2008-06-25, US
155041 P, 2009-02-24, US
(72) BORRAS, Leonardo, CH
URECH, David, CH
GUNDE, Tea, 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) Stabilūs ir tirpūs antikūnai, slopinantys VEGF
Apibrėžties punktai: 17, brėžiniai: 0.
(57) 1. Antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, skirtas naudoti terapijoje arba diagnozavimui *in vivo*, antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, apimantis kintamą sunkiąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 164 ir lengvąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 87.

2. Antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas specifiškai rišasi prie žmogaus, žiurkės ir pelės VEGF.

3. Antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, skirtas naudoti pagal 1 arba 2 punktą, kur antigeną surišantis fragmentas yra scFv, Fab fragmentas, Fab' fragmentas ar $F(ab')_2$ fragmentas.

4. Antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, skirtas naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas yra paruoštas vietiniam, intraokuliniam, peroraliniam, į nosį, į tiesiąją žarną ar parenteraliniam vartojimui.

5. Antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, skirtas naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas turi N-galinę metionino liekaną nuo „start“ kodono gaunamame baltyme.

6. Antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, skirtas naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur antigeną surišantis fragmentas yra scFv, ir sunkiosios grandinės kintama sritis ir lengvosios grandinės kintama sritis yra sujungtos seka SEQ ID Nr. 181.

7. Antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, skirtas naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, skirtas naudoti gydant ligą, kurios atsiradimui tarpininkauja VEGF.

8. Antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, skirtas naudoti pagal 7 punktą, kur liga, kurios atsiradimui tarpininkauja VEGF, yra parinkta iš grupės, susidedančios iš su amžiumi susijusios geltonosios dėmės degeneracijos, neovaskulinės glaukomos, diabetinės retinopatijos, neišnešiotų naujagimių retinopatijos.

9. Antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, skirtas naudoti pagal 7 punktą, kur liga, kurios atsiradimui tarpininkauja VEGF, yra parinkta iš grupės, susidedančios iš retrolentinės fibroplazijos, krūties karcinomų, plaučių karcinomų, skrandžio karcinomų, stemplės karcinomų, gaubtinės ir tiesiosios žarnos karcinomų, kepenų karcinomų, kiaušidžių karcinomų, sarkomų, arenoblastomų, gimdos kaklelio karcinomų, gimdos gleivinės karcinomos, gimdos gleivinės hiperplazijos, endometriozės, fibrosarkomų, choriokarcinomos, galvos ir kaklo vėžio, nosiaryklės karcinomos, gerklų karcinomų, hepatoblastomos, Kapoši sarkomos, melanomos, odos karcinomos, hemangiomos, kaverninės hemangiomos, hemangioblastomos, kasos karcinomų, retinoblastomos, astrocitomos, glioblastomos, švanomos, oligodendrogliomos, meduloblastomos, neuroblastomų, rabdomiosarkomos, osteogeninės sarkomos, leiomiosarkomų, šlapimo takų karcinomų, skydliaukės karcinomų, Vilmso naviko, inkstų ląstelių karcinomos, prostatos karcinomos, pakitusios kraujagyslių proliferacijos, susijusios su fakomatozėmis, edemos (tokios, kuri susijusi su smegenų augliais), Meigso sindromo, reumatoidinio artrito, psoriazės ir aterosklerozės.

10. Antikūno arba antigeną surišančio jo fragmento naudojimas gamyboje vaisto, skirto ligai, kurios atsiradimui tarpininkauja VEGF, gydyti, kur antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas apima kintamą sunkiąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 164 ir lengvąją grandinę, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 87.

11. Naudojimas pagal 10 punktą, kur antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas specifiškai rišasi prie žmogaus, žiurkės ir pelės VEGF.

12. Naudojimas pagal 10 arba 11 punktą, kur antigeną surišantis fragmentas yra scFv, Fab fragmentas, Fab' fragmentas ar $F(ab')_2$ fragmentas.

13. Naudojimas pagal bet kurį iš 10-12 punkto, kur antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas yra paruoštas vietiniam, intraokuliniam, peroraliniam, į nosį, į tiesiąją žarną ar parenteraliniam vartojimui.

14. Naudojimas pagal bet kurį iš 10 – 12 punkto, kur antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas turi N-galinę metionino liekaną nuo „start" kodono gaunamame baltyme.

15. Naudojimas pagal bet kurį iš 10 – 14 punkto, kur antigeną surišantis fragmentas yra scFv, ir sunkiosios grandinės kintama sritis ir lengvosios grandinės kintama sritis yra sujungtos seka SEQ ID Nr. 181.

16. Naudojimas pagal bet kurį iš 10 – 14 punkto, kur subjektas serga liga, kurios atsiradimui tarpininkauja VEGF, ir kuri yra parinkta iš grupės, susidedančios iš su amžiumi susijusios geltonosios dėmės degeneracijos, neovaskulinės glaukomos, diabetinės retinopatijos, neišnešiotų naujagimių retinopatijos.

17. Naudojimas pagal bet kurį iš 10 – 14 punkto, kur subjektas serga liga, kurios atsiradimui tarpininkauja VEGF, kuri yra parinkta iš grupės, susidedančios iš retrolentinės fibroplazijos, krūties karcinomų, plaučių karcinomų, skrandžio karcinomų, stemplės karcinomų, gaubtinės ir tiesiosios žarnos karcinomų, kepenų karcinomų, kiaušidžių karcinomų, sarkomų, arenoblastomų, gimdos kaklelio karcinomų, gimdos gleivinės karcinomos, gimdos gleivinės hiperplazijos, endometriozės, fibrosarkomų, choriokarcinomos, galvos ir kaklo vėžio, nosiaryklės karcinomos, gerklų karcinomų, hepatoblastomos, Kapoši sarkomos, melanomos, odos karcinomų, hemangiomos, kaverninės hemangiomos, hemangioblastomos, kasos karcinomų, retinoblastomos, astrocitomos, glioblastomos, švanomos, oligodendrogliomos, meduloblastomos, neuroblastomų, rabdomiosarkomos, osteogeninės sarkomos, leiomiosarkomų, šlapimo takų karcinomų, skydliaukės karcinomų, Vilmso naviko, inkstų ląstelių karcinomos, prostatos karcinomos, pakitusios kraujagyslių proliferacijos, susijusios su fakomatozėmis, edemos (tokios, kuri susijusi su smegenų augliais), Meigso sindromo, reumatoidinio artrito, psoriazės ir aterosklerozės.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 16/24*** (2006.01)
(11) **2970460**
(13) T
(96) 14722008.1
(96) 2014-03-12
(97) 2016-01-20
(97) 2020-04-29
(86) PCT/US2014/023930
(86) 2014-03-12
(87) WO 2014/164959
(87) 2014-10-09
(30) 201361778687 P, 2013-03-13, US
201361819018 P, 2013-05-03, US
(72) MURPHY, Andrew, J., US
PAPADOPOULOS, Nicholas, J., US
ORENGO, Jamie, M., US
(73) Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY 10591, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA", Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Antikūnai prieš L-33 ir jų panaudojimas
Apibrėžties punktai: 6, brėžiniai: 0.
(57) 1. Žmogaus monokloninis antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, skirtas naudoti lėtinės astmos gydymo būde pacientui, kuriam reikalingas gydymas, kur būdas apima antikūno arba antigeną surišančio jo fragmento, kuris suriša žmogaus interleukiną 33 (IL-33), ir apima sunkiosios grandinės kintamą sritį (HCVR), apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 274, ir lengvosios grandinės kintamą sritį (LCVR), apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 282, skyrimą pacientui.

2. Žmogaus monokloninis antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, skirtas naudoti lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) gydymo būde pacientui, kuriam reikalingas gydymas, kur šis būdas apima antikūno arba antigeną surišančio jo fragmento, kuris suriša žmogaus interleukiną 33 (IL-33) ir apima sunkiosios grandinės kintamą sritį (HCVR), apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 274, ir lengvosios grandinės kintamą sritį (LCVR), apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 282, skyrimą pacientui.

3. Antikūnas arba antigeną surišantis fragmentas, skirtas naudoti pagal 2 punktą, kuriame LOPL atsiranda arba yra iš dalies sukelta aktyvaus ar pasyvaus cigarečių rūkymo.

4. Antikūnas arba antigeną surišantis fragmentas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur būdas papildomai apima antrojo terapinio agento, tinkamo lėtinei astmai arba LOPL palengvinti, efektyvaus kiekio skyrimą, pasirinktinai, kur antrasis terapinis agentas yra parinktas iš grupės, kurią sudaro nesteroidinis priešuždegiminis vaistas (NVNU), kortikosteroidas, bronchus plečiantis vaistas, antihistaminas, epinefrinas, dekongestantas, užkrūčio stromos limfopoetino (TSLP) antagonistas, IL-13 antagonistas, IL-4 antagonistas, dvigubas IL-4/IL-13 antagonistas, IL-5 antagonistas, IL-6 antagonistas, IL-12/23 antagonistas, IL-22 antagonistas, IL-25 antagonistas, IL-17 antagonistas, IL -31 antagonistas, geriamasis PDE4 inhibitorius ir kitas IL-33 antagonistas arba kitoks antikūnas prieš IL-33.

5. Žmogaus monokloninis antikūnas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kuris yra IgG1 antikūnas.

6. Žmogaus monokloninis antikūnas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kuris yra IgG4 antikūnas.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(11) **3356408**
(13) T
(96) 16775243.5
(96) 2016-09-30
(97) 2018-08-08
(97) 2020-03-18
(86) PCT/EP2016/073412
(86) 2016-09-30
(87) WO 2017/055541
(87) 2017-04-06
(30) 15187820, 2015-10-01, EP
(72) GEORGES, Guy, DE
MOESSNER, Ekkehard, CH
LARIVIERE, Laurent, DE
HAAS, Alexander, DE
KETTENBERGER, Hubert, DE
FERRARA KOLLER, Claudia, CH
SCHLOTHAUER, Tilman, DE
MOLHOJ, Michael, DE
(73) F. Hoffmann-La Roche AG, 4070 Basel, CH
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Humanizuoti antikūnai prieš žmogaus CD19 ir jų naudojimo būdai
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 19.
(57) 1. Antikūnas, kuris specifiškai jungiasi su žmogaus CD19, kur antikūnas apima:
(a) HVR-H1, apimančią aminorūgščių seką, pažymėtą SEQ ID Nr. 03;
(b) HVR-H2, apimančią aminorūgščių seką, pažymėtą SEQ ID Nr. 11;
(c) HVR-H3, apimančią aminorūgščių seką, pažymėtą SEQ ID Nr. 05;
(d) HVR-L1, apimančią aminorūgščių seką, pažymėtą SEQ ID Nr. 20 arba 28;

(e) HVR-L2, apimančią aminorūgščių seką, pažymėtą SEQ ID Nr. 07, ir
(f) HVR-L3, apimančią aminorūgščių seką, pažymėtą SEQ ID Nr. 08.

2. Antikūnas pagal 1 punktą, kur antikūnas yra monokloninis antikūnas.

3. Antikūnas pagal bet kurį iš 1–2 punktų, kur antikūnas yra žmogaus, humanizuotas arba chimerinis antikūnas.

4. Antikūnas pagal bet kurį iš 1–3 punktų, kur antikūnas yra antikūno fragmentas, specifiškai besijungiantis su žmogaus CD19.

5. Antikūnas pagal bet kurį iš 1–4 punktų, kur antikūnas apima:
(a) VH seką, kuri ne mažiau kaip 95 % tapati aminorūgščių sekai, pažymėtai SEQ ID Nr. 09, ir VL seką, kuri ne mažiau kaip 95 % tapati aminorūgščių sekai, pažymėtai SEQ ID Nr. 19, arba
(b) VH seką, kuri ne mažiau kaip 95 % tapati aminorūgščių sekai, pažymėtai SEQ ID Nr. 09, ir VL seką, kuri ne mažiau kaip 95 % tapati aminorūgščių sekai, pažymėtai SEQ ID Nr. 27, arba
(c) VH seką ir VL seką, kaip nurodyta (a) arba (b) punktuose.

6. Antikūnas pagal bet kurį iš 1–5 punktų, kur antikūnas yra daugiaspecifinis antikūnas.

7. Antikūnas pagal 6 punktą, kur antikūnas yra bispecifinis antikūnas.

8. Antikūnas pagal bet kurį iš 1–7 punktų, kur antikūnas yra dvivalentis arba trivalentis antikūnas.

9. Antikūnas pagal 8 punktą, kur antikūnas yra dvivalentis antikūnas.

10. Farmacinė kompozicija, į kurios sudėtį įeina antikūnas pagal bet kurį iš 1–9 punktų ir farmaciniu požiūriu priimtinas nešiklis.

11. Antikūnas pagal bet kurį iš 1–9 punktų, skirtas naudoti kaip vaistas.

12. Antikūnas pagal bet kurį iš 1–9 punktų, skirtas naudoti gydant B ląstelių vėžį.

13. Antikūnas pagal bet kurį iš 1–9 punktų, skirtas naudoti atliekant B ląstelių išeikvojimą gydant reumatoidinį artritą, vilkligę, psoriazę, LLL, NHL arba DDBLL.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
(11) **3183268**
(13) T
(96) 15756525.0
(96) 2015-08-19
(97) 2017-06-28
(97) 2020-02-12
(86) PCT/US2015/045898
(86) 2015-08-19
(87) WO 2016/028896
(87) 2016-02-25
(30) PCT/CN2014/084696, 2014-08-19, WO
PCT/CN2014/090508, 2014-11-06, WO
(72) KENDERIAN, Saad, US
BROGDON, Jennifer, US
GILL, Saar, US
GLASS, David, US
LOEW, Andreas, US

MANNICK, Joan, US
MILONE, Michael, US
MURPHY, Leon, US
PORTER, David L., US
RUELLA, Marco, US
WANG, Yongqiang, CN
WU, Qilong, US
ZHANG, Jiquan, CN
(73) Novartis AG, 4056 Basel, CH
The Trustees of The University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104, US
(74) Vitalija BANAITIENĖ, 55, UAB TARPINĖ, A.P.Kavoliuko g. 24-152, LT-04328 Vilnius, LT

(54) Anti-CD123 chimerinis antigeno receptorius (CAR), skirtas naudoti vėžio gydymui

Apibrėžties punktai: 28, brėžiniai: 0.

(57) 1. Išskirta nukleorūgšties molekulė, koduojanti chimerinį antigeno receptorių (CAR), kur CAR apima CD123 surišantį domeną, tarpmembraninį domeną ir viduląstelinį signalinį domeną, ir kur minėtas CD123 surišantis domenas apima sunkiosios grandinės komplementarumą lemiančią sritį 1 (HC CDR1), sunkiosios grandinės komplementarumą lemiančią sritį 2 (HC CDR2) ir sunkiosios grandinės komplementarumą lemiančią sritį 3 (HC CDR3), papildomai kur minėtas CD123 surišantis domenas apima lengvosios grandinės komplementarumą lemiančią sritį 1 (LC CDR1), lengvosios grandinės komplementarumą lemiančią sritį 2 (LC CDR2) ir lengvosios grandinės komplementarumą lemiančią sritį 3 (LC CDR3), kur:

(a) minėtos HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2 ir LC CDR3 sekos apima aminorūgščių sekas SEQ ID Nr.: atitinkamai 487, 492, 497, 502, 507 ir 512

(b) minėtos HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2 ir LC CDR3 sekos apima aminorūgščių sekas SEQ ID Nr.: atitinkamai 517, 522, 527, 532, 537 ir 542,

(c) minėtos HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2 ir LC CDR3 sekos apima aminorūgščių sekas SEQ ID Nr.: atitinkamai 335, 363, 391, 419, 447 ir 475.

2. Išskirta nukleorūgšties molekulė pagal 1 punktą, kur:

(a) minėta nukleorūgšties molekulė koduoja CAR, apimantį

(i) lengvosios grandinės kintamos srities aminorūgščių seką 276,

(ii) aminorūgščių seką, turinčią lengvosios grandinės kintamos srities aminorūgščių sekos SEQ ID Nr. 276 mažiausiai vieną, dvi arba tris modifikacijas, bet ne daugiau negu 30, 20 arba 10 modifikacijų; arba

(iii) aminorūgščių seką, 95-99% identišką lengvosios grandinės kintamos srities aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 276;

(b) minėta nukleorūgšties molekulė koduoja CAR, apimantį:

(i) sunkiosios grandinės kintamos srities aminorūgščių seką 217;

(ii) aminorūgščių seką, turinčią sunkiosios grandinės kintamos srities aminorūgščių sekos SEQ ID Nr. 217 bent vieną, dvi arba tris modifikacijas, bet ne daugiau negu 30, 20 arba 10 modifikacijų; arba

(iii) aminorūgščių seką, 95-99% identišką sunkiosios grandinės kintamos srities aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 217;

(c) koduotas CD123 surišantis domenas apima:

(i) aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 480;

(ii) aminorūgščių seką, turinčią SEQ ID Nr. 480 bent vieną, dvi arba tris modifikacijas, bet ne daugiau negu 30, 20 arba 10 modifikacijų; arba

(iii) aminorūgščių seką, 95-99% identišką aminorūgščių sekai 480;

(d) CD123 surišantis domenas apima nukleotidų seką, parinktą iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr.: 479 ir 481 arba 95-99% jai identiškos nukleotidų sekos;

(e) koduotas CAR apima tarpmembraninį domeną, kuris apima baltymo tarpmembraninį domeną, parinktą iš grupės, susidedančios iš alfa, beta arba dzeta grandinės T ląstelių receptoriaus, CD28, CD3 epsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 ir CD154;

(f) kur minėta nukleorūgšties molekulė:

(i) koduoja tarpmembraninį domeną, apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 6; aminorūgščių seką, kuri apima aminorūgščių sekos SEQ ID Nr. 6 mažiausiai vieną, dvi arba tris modifikacijas, bet ne daugiau negu 20, 10 arba 5 modifikacijas; arba aminorūgščių seką, kuri yra 95-99% identiška aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 6; arba

(iii) apima nukleorūgščių seką, koduojančią tarpmembraninį domeną, kuris apima nukleotidų seką SEQ ID Nr. 17, arba nukleotidų seką, kuri yra 95-99% jai identiška;

(g) koduotas CD123 surišantis domenas yra sujungtas su tarpmembraniniu domenu lanksto sritimi, pasirinktinai kur:

(i) koduota lanksto sritis apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 2, aminorūgščių seką, apimančią mažiausiai vieną, dvi arba tris modifikacijas, bet ne daugiau negu 20, 10 arba 5 modifikacijas, arba aminorūgščių seką, kuri yra 95-99% identiška SEQ ID Nr. 2; arba

(ii) nukleorūgščių seka, koduojanti lanksto sritį, apima nukleotidų seką SEQ ID Nr. 13 arba 95-99% jai identišką seką;

(h) koduotas CAR apima:

(i) aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 99;

(ii) aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 99 mažiausiai vieną, dvi arba tris modifikacijas, bet ne daugiau negu 30, 20 arba 10 modifikacijų; arba

(iii) aminorūgščių seką, 95-99% identišką SEQ ID Nr. 99; ir (arba)

(i) minėta nukleorūgšties molekulė apima nukleotidų seką SEQ ID Nr. 40 arba nukleotidų seką,95-99% identišką SEQ ID Nr. 40.

3. Išskirta nukleorūgšties molekulė pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur:

(a) koduotas viduląstelinis signalinis domenas apima bendro stimuliavimo domeną, kuris yra funkcinis signalinis domenas, gautas iš baltymo, parinkto iš grupės, susidedančios iš MHC I klasės molekulės,TNF receptoriaus baltymo, imunoglobulino tipo baltymo, citokino receptoriaus, integrino, signalinės limfocitų aktyvacijos molekulės (SLAM baltymas), aktyvuojančio NK ląstelių receptoriaus, BTLA, Toll ligandų receptoriaus, OX40, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), 4-1BB (CD137), B7-H3, CDS, ICAM-1, ICOS (CD278), GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8alfa, CD8beta, IL2R beta, IL2R gama, IL7R alfa, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CDIIb, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a ir ligando, kuris specifiškai prisiriša prie CD83, pasirinktinai kur:

(i) koduotas bendro stimuliavimo domenas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 7 arba aminorūgščių seką, turinčią aminorūgščių sekos SEQ ID Nr. 7 mažiausiai vieną, dvi arba tris modifikacijas, bet ne daugiau negu 20, 10 arba 5 modifikacijas, arba aminorūgščių seką 95-99% identišką aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 7; arba

(ii) nukleorūgščių seka, koduojanti bendrai stimuliuojantį domeną, apima nukleorūgščių seką SEQ ID Nr. 18 arba nukleotidų seką, kuri yra mažiausiai 95-99 % jai identiška.

(b) koduotas viduląstelinis signalinis domenas apima 4-1BB funkcinį signalinį domeną ir (arba) CD3 dzeta funkcinį signalinį domeną;

(c) koduotas viduląstelinis signalinis domenas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 7 ir (arba) aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 9 arba SEQ ID Nr. 10; arba aminorūgščių seka turi aminorūgščių sekos SEQ ID Nr. 7 ir (arba) aminorūgščių sekos SEQ ID Nr. 9 arba SEQ ID Nr. 10 mažiausiai vieną, dvi arba tris modifikacijas, bet ne daugiau negu 20, 10 arba 5 modifikacijas; arba aminorūgščių seką, 95-99% identišką aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 7 ir (arba) aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 9 arba SEQ ID Nr. 10;

(d) koduotas viduląstelinis signalinis domenas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 7 ir (arba) aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 9 arba SEQ ID Nr. 10, kur sekos, apimančios viduląstelinį signalinį domeną yra išreikštos tame pačiame rėmelyje, kaip vieno polipeptido grandinė;

(e) nukleorūgščių seka, koduojanti viduląstelinį signalinį domeną, apima nukleotidų seką SEQ ID Nr.18, arba nukleotidų seką, 95-99% jai identišką, ir (arba) nukleotidų seką SEQ ID Nr. 20 arba SEQ ID NO:21 arba nukleotidų seką 95-99% jai identišką; ir (arba)

(f) nukleorūgštis papildomai apima lyderinę seką, kuri koduoja aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 1.

4. Išskirta polipeptido molekulė, koduota nukleorūgšties molekule pagal bet kurį iš 1-3 punktų.

5. Išskirtas chimerinio antigeno receptoriaus (CAR) polipeptidas, kur CAR apima antikūną arba antikūno fragmentą, kuris apima CD123 surišantį domeną, transmembraninį domeną ir viduląstelinį signalinį domeną, apimantį bendro stimuliavimo domeną ir (arba) pirminį signalinį domeną, ir kur minėtas CD123 surišantis domenas apima sunkiosios grandinės komplementarumą lemiančią sritį 1 (HC CDR1), sunkiosios grandinės komplementarumą lemiančią sritį 2 (HC CDR2) ir sunkiosios grandinės komplementarumą lemiančią sritį3 (HC CDR3), papildomai kur minėtas CD123 surišantis domenas apima lengvosios grandinės komplementarumą lemiančią sritį 1 (LC CDR1), lengvosios grandinės komplementarumą lemiančią sritį 2 (LC CDR2) ir lengvosios grandinės komplementarumą lemiančią sritį 3 (LC CDR3), kur:

(a) minėtos HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2 ir LC CDR3 sekos atitinkamai apima aminorūgščių sekas SEQ ID Nr. 487, 492, 497, 502, 507 ir 512;

(b) minėtos HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2 ir LC CDR3 sekos atitinkamai apima aminorūgščių sekas SEQ ID Nr. 517, 522, 527, 532, 537 ir 542; arba

(c) minėtos HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2 ir LC CDR3 sekos atitinkamai apima aminorūgščių sekas SEQ ID Nr. 335, 363, 391, 419, 447 ir 475.

6. Išskirtas polipeptidas pagal 5 punktą, kur:

(a) minėtas CAR polipeptidas apima:

(i) lengvosios grandinės kintamos srities aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 276,

(ii) aminorūgščių seką, kuri turinčią aminorūgščių sekos SEQ ID Nr. 276 mažiausiai vieną, dvi arba tris modifikacijas, bet ne daugiau negu 30, 20 arba 10 modifikacijų; arba

(iii) aminorūgščių seką, 95-99% identišką lengvosios grandinės kintamos srities aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 276,

(b) minėtas CAR polipeptidas apima:

(i) sunkiosios grandinės kintamos srities aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 217,

(ii) aminorūgščių seką, turinčią aminorūgščių sekos SEQ ID Nr. 217 mažiausiai vieną, dvi arba tris modifikacijas, bet ne daugiau negu 30, 20 arba 10 modifikacijų; arba

(iii) aminorūgščių seką, 95-99% identišką sunkiosios grandinės kintamos srities aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 217,

(c) minėtas CAR polipeptidas apima:

(i) aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 480,

(ii) aminorūgščių seką, turinčią aminorūgščių sekos SEQ ID Nr. 480 vieną, dvi arba tris modifikacijas, bet ne daugiau negu 30, 20 arba 10 modifikacijų; arba

(iii) aminorūgščių seką, 95-99% identišką SEQ ID Nr. 480,

(d) tarpmembraninis domenas apima tarpmembraninį domeną iš baltymo, parinkto iš grupės, susidedančios iš T-ląstelių receptoriaus alfa, beta arba dzeta grandinės, CD28, CD3 epsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 ir CD154;

(e) transmembraninis domenas apima:

(i) aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 6,

(ii) aminorūgščių seką, kuri apima aminorūgščių sekos SEQ ID Nr. 6 mažiausiai vieną, dvi arba tris modifikacijas, bet ne daugiau negu 20, 10 arba 5 modifikacijas;

arba

(iii) seką, kuri yra mažiausiai 95-99 % identiška aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 6;

(f) CD123 surišantis domenas yra prisijungęs prie tarpmembraninio domeno lanksto sritimi, pasirinktinai kur lanksto sritis apima SEQ ID Nr. 2 arba 95-99% jai identišką seką; ir (arba)

(g) CAR polipeptidas apima:

(i) aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 99,

(ii) aminorūgščių seką, turinčią mažiausiai, vieną, dvi arba tris modifikacijas, bet ne daugiau negu 30, 20 arba 10 modifikacijų SEQ ID Nr. 99; arba

(iii) aminorūgščių seką, 95-99% identišką SEQ ID Nr. 99.

7. Išskirtas CAR polipeptidas pagal 5 arba 6 punktą, kur:

(a) bendrai stimuliuojantis domenas yra funkcinis signalinis domenas, gautas iš baltymo, parinkto iš grupės, susidedančios iš MHC I klasės molekulės, TNF receptoriaus baltymo, imunoglobulino tipo baltymo, citokino receptoriaus, integrino, signalinės limfocitų aktyvacijos molekulės (SLAM baltymas), aktyvuojančio NK ląstelių receptoriaus, BTLA, Toll ligando receptoriaus, OX40, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CDlla/CD18), 4-1BB (CD137), B7-H3, CDS, ICAM-1, ICOS (CD278), GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8alfa, CD8beta, IL2R beta, IL2R gama, IL7R alfa, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a ir ligando, kuris specifiškai prisiriša prie CD83;

(b) bendrai stimuliuojantis domenas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 7, arba aminorūgščių seką, kuri turi aminorūgščių sekos SEQ ID Nr. 7 mažiausiai vieną, dvi arba tris modifikacijas, bet ne daugiau negu 20, 10 arba 5 modifikacijas; arba seką, kuri yra 95-99% identiška aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 7;

(c) viduląstelinis signalinis domenas apima 4-1BB funkcinį signalinį domeną ir (arba) CD3 dzeta funkcinį signalinį domeną;

(d) viduląstelinis signalinis domenas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 7 ir (arba) aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 9 arba aminorūgščių seką SEQ ID Nr.10; arba aminorūgščių seką, turinčią kuri turi aminorūgščių sekos SEQ ID Nr. 7 ir (arba) aminorūgščių sekos SEQ ID Nr. 9 arba SEQ ID Nr. 10 mažiausiai vieną, dvi arba tris modifikacijas, bet ne daugiau negu 20, 10 arba 5 modifikacijas; arba aminorūgščių seką, kuri yra 95-99% identiška aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 7 ir (arba) aminorūgščių sekai SEQ ID Nr. 9 arba SEQ ID Nr. 10;

(e) viduląstelinis signalinis domenas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 7 ir aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 9 arba aminorūgščių seką SEQ ID Nr.10, kur aminorūgščių sekos, apimančios viduląstelinį signalinį domeną, yra išreikštos tame pačiame rėmelyje kaip ir atskira polipeptido grandinė; ir (arba)

(f) CAR polipeptidas papildomai apima lmatricinę seką, kuri apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 1.

8. Nukleorūgšties molekulė pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kuri yra DNR molekulė, RNR molekulė arba jų derinys, pasirinktinai kur nukleorūgšties molekulė yra mRNR, koduojanti CAR polipeptidą pagal 4-7 punktus.

9. Vektorius, apimantis nukleorūgšties molekulę pagal bet kurį iš 1-3 punktų arba nukleorūgštį, koduojančią CAR polipeptidą pagal 4-7 punktus, kur vektorius yra DNR vektorius arba RNR vektorius, pasirinktinai kur:

(a) vektorius yra parinktas iš grupės, susidedančios iš plazmidės, lentivirusų vektoriaus, adenovirusų vektoriaus ir retrovirusų vektoriaus; ir (arba)

(b) vektorius papildomai apima EF-1, promotorių, apimantį seką SEQ ID Nr. 11.

10. Ląstelė, pvz. imuninė efektoriaus ląstelė, apimanti nukleorūgšties molekulę pagal bet kurį iš 1-3 arba 8 punktų, CAR polipeptidą pagal 4-7 punktus arba vektorių pagal 9 punktą.

11. Ląstelė pagal 10 punktą, kur ląstelė papildomai ekspresuoja chimerinę molekulę, kuri apima pirmąjį polipeptidą, kuris apima mažiausiai dalį inhibitorinės molekulės, susijusį su antruoju polipeptidu, kuris apima teigiamą signalą iš viduląstelinio signalinio domeno, pasirinktinai kur chimerinė molekulė apima pirmąjį polipeptidą, kuris apima mažiausiai dalį PD1 viduląstelinio domeno, ir antrąjį polipeptidą, apimantį bendrą stimuliavimo domeną ir pirminį signalinį domeną.

12. Ląstelės, pvz. imuninės efektorinės ląstelės, arba populiaciją gaminančių ląstelių gavimo būdas, kur minėtas ląstelės gavimo būdas apima įvedimą, pvz. transdukciją, į imuninę efektorinę ląstelę nukleorūgšties molekulės pagal bet kurį iš 1-3 arba 8 punktų arba vektoriaus pagal 9 punktą, ir kur minėtas ląstelių populiacijos gaminimo būdas apima RNR įvedimą į ląstelę, kur RNR apima nukleorūgšties molekulę pagal bet kurį iš 1-3 arba 8 punktų arba nukleorūgštį, koduojančią CAR polipeptidą pagal bet kurį iš 4-7 punktų, kur minėtas būdas nėra žmogaus arba gyvūno kūno chirurginis arba terapinis gydymo būdas .

13. Ląstelė arba ląstelių populiacija, pvz. imuninė efektorinė ląstelė arba imuninių efektorinių ląstelių populiacija, apimanti nukleorūgšties molekulę pagal bet kurį iš 1-3 punktų arba CAR polipeptidą pagal bet kurį iš 4-7 punktų, skirtos panaudoti:

(A) priešvėžinio imuniteto žinduolyje pateikimo būdui, kur minėtas būdas apima ląstelės arba ląstelių populiacijos veiksmingo kiekio skyrimą žinduoliui, pasirinktinai, kur ląstelė yra autologinė T ląstelė arba alogeninė T ląstelė; arba

(B) žinduolio, sergančio liga, susijusia su CD123 raiška, gydymo būdui, kur minėtas būdas apima ląstelės arba ląstelių populiacijos veiksmingo kiekio skyrimą žinduoliui, pasirinktinai kur:

(a) liga, susijusi su CD123 raiška, yra:

(i) vėžys arba piktybinis navikas,

(ii) priešvėžinė būsena arba

(iii) ne su vėžiu susijusi indikacija, susijusi su CD123 ekspresija;

(b) liga yra hematologinis vėžys arba priešleukeminė būsena;

(c) liga yra parinkta iš vienos arba daugiau iš ūmios mieloidinės leukemijos (AML), ūmios limfoblastinės leukemijos (ALL), ūmios limfoblastinės B ląstelių leukemijos (B ląstelių ūmi limfoidinė leukemija BALL), ūmios limfoblastinės T ląstelių leukemijos (T ląstelių ūmi limfoidinė leukemija TALL), B ląstelių prolimfocitinė leukemijos, lėtinės limfocitinė leukemijos, lėtinės mieloidinės leukemijos (CML), plaukuotųjų ląstelių leukemijos, Hodžkino limfomos, histiocitinio sutrikimo, putliųjų ląstelių sutrikimo, mielodisplazijos, mielodisplazinio sindromo, mieloproliferacinės neoplazmos, plazmos ląstelių mielomos, plazmacitoidinės dendritinių ląstelių neoplazmos arba bet kurio jų derinio;

ir (arba)

(d) liga yra CD19-neigiamas vėžys, pvz., CD-19-neigiamas recidyvuojantis vėžys.

14. Ląstelė arba ląstelių populiacija, skirta panaudoti pagal 13 punktą, kur:

(a) ląstelė arba ląstelių populiacija yra skiriama derinyje su vienu arba daugiau iš:

(i) agento, kuris didina ląstelės, apimančios CAR nukleorūgštį arba CAR polipeptidą, veiksmingumą;

(ii) agento, kuris sušvelnina vieno arba daugiau pašalinių poveikių, susijusių su ląstelės, apimančios CAR nukleorūgštį arba CAR polipeptidą, skyrimu;

(iii) agento, kuris gydo ligą, susijusią su CD123 raiška;

ir (arba)

(b) ląstelė arba ląstelių populiacija apima:

(i) mRNR, koduojančią CAR polipeptidą pagal bet kurį iš 4-7 punktų; arba

(ii) lentivirusinį vektorių, apimantį nukleorūgšties molekulę pagal bet kurį iš 1-3 punktų arba CAR polipeptidą pagal bet kurį iš 4-7 punktų;

pasirinktinai kur minėtas agentas yra mTOR inhibitorius ir subjektui yra skiriama maža, imunitetą didinantį mTOR inhibitoriaus, pvz. RAD001 arba rapamicino, dozė, kur papildomai pasirinktinai mTOR inhibitorius yra skiriamas laiko periodu, pakankamu sumažinti PD-1 atžvilgiu teigiamų T ląstelių proporciją , padidinti PD-1 atžvilgiu neigiamų T ląstelių proporciją arba padidinti PD-1 atžvilgiu neigiamų ir PD-1 atžvilgiu teigiamų T ląstelių santykį subjekto periferinėje kraujotakoje, arba iš subjekto išskirtų T ląstelių gamybai.

15. Ląstelė arba ląstelių populiacija, skirta panaudoti pagal 13 punktą, kur ląstelė arba ląstelių populiacija yra skiriama derinyje su antruoju terapiniu agentu arba procedūra, parinkta iš vienos arba daugiau iš chemoterapijos, tikslinės priešvėžinės terapijos, onkolitinio vaisto, citotoksinio agento, citokino, chirurginės procedūros, spindulinės procedūros, bendrai stimuliuojančios molekulės agonisto, imuninės patikros taško molekulės, vakcinos arba antros imunoterapijos CAR pagrindu .

16. Ląstelė arba ląstelių populiacija, skirta panaudoti pagal 13-15 punktus, kur ląstelė arba ląstelių populiacija yra skiriama derinyje su:

(i) bendrai stimuliuojančios molekulės agonistu, parinktu iš vieno arba daugiau iš OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 arba CD83 ligando; arba

(ii) imuninės patikros taško molekulės inhibitoriaus, parinkto iš vieno arba daugiau iš PD1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, CEACAM-1, CEACAM-3, CEACAM-5, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 arba CD270), KIR, A2aR, MHC I klasės, MHC II klasės, GAL9, adenozino arba TGFR, pvz., TGFRbeta.

17. Ląstelė arba ląstelių populiacija, skirta panaudoti pagal 15 punktą, kur:

(a) ląstelė arba ląstelių populiacija yra skiriama derinyje su PD-1 inhibitoriumi, TIM-3 inhibitoriumi, CEACAM-1 inhibitoriumi arba be kuriuo jų deriniu, pasirinktinai kur PD-1 inhibitorius ir TIM-3 inhibitorius arba TIM-3 inhibitorius ir CEACAM-1 inhibitorius yra skiriami derinyje;

(b) agonistas arba inhibitorius yra molekulė, pvz. monospecifinė antikūno molekulė arba bispecifinė antikūno molekulė; ir (arba)

(c) inhibitorius yra skiriamas po ląstelės arba ląstelių populiacijos skyrimo, pasirinktinai kur inhibitorius yra skiriamas apie 3-7 dienas po ląstelės arba ląstelių populiacijos skyrimo.

18. Ląstelė arba ląstelių populiacija, skirta panaudoti pagal 13 punktą, kur ląstelė arba ląstelių populiacija yra skiriama derinyje su CD19 inhibitoriumi, pasirinktinai kur CD19 inhibitorius yra CD19 CAR raiškos ląstelė arba anti-CD19 antikūno molekulė.

19. Ląstelė arba ląstelių populiacija, pvz. imuninė efektorinė ląstelė arba imuninių efektorinių ląstelių populiacija, apimanti nukleorūgšties molekulę pagal bet kurį iš 1-3 arba 8 punktų arba polipeptidą pagal bet kurį iš 4-7 punktų, skirtos panaudoti CD-19 neigiamo recidyvo žinduolyje prevencijos būdui, kur minėtas būdas apima ląstelės arba ląstelių populiacijos veiksmingo kiekio skyrimą žinduoliui, pasirinktinai kur būdas papildomai apima CD19 inhibitoriaus, pvz. CD19 CAR ekspresuojančios ląstelės, skyrimą.

20. Ląstelė arba ląstelių populiacija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš 13-19 punktų, kur:

(i) liga yra leukemija, pvz. ūmi limfoblastinė leukemija (pvz. recidyvinė arba atsinaujinanti ALL) arba AML; ir (arba)

(ii) ląstelė arba ląstelių populiacija ekspresuoja CD19 CAR ir CD123 CAR, pasirinktinai kur CD19 CAR arba CD123 CAR apima viduląstelinio signalinio domeno išskaidymą taip, kad ląstelės arba ląstelių populiacijos pilna aktyvacija atsiranda, kai abu CD19 CAR ir CD123 CAR prisiriša prie tikslinės ląstelės, pvz., tikslinės CD19+CD123+ ląstelės (pvz. B-ALL blastų ląstelės), palyginus su aktyvacija kai CD19 CAR ir CD123 CAR prisiriša prie tikslinės ląstelės, kuri ekspresuoja vieną iš CD19 arba CD123 (pvz. hemapoetinė kamieninė ląstelė), kur pasirinktinai papildomai CD123CAR apima bendro stimuliavimo domeną, pvz. 4-1BB signalinį domeną, ir CD19 CAR apima pirminį signalinį domeną, pvz. CD3 dzeta signalinį domeną

21. Ląstelė arba ląstelių populiacija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš 18-20 punktų, kur ląstelė arba ląstelių populiacija yra skiriama po arba pakaitomis skiriant CD19 inhibitorių.

22. Ląstelė arba ląstelių populiacija, skirta panaudoti pagal 13 arba 14 punktą, kur būdas papildomai apima T ląstelių pašalinimo agentą po gydymo su ląstele arba ląstelių populiacija, tokiu būdu sumažinant (pvz. pašalinant) ląstelių (pvz. CD123CAR ekspresuojanti ląstelė).

23. T ląstelių pašalinimo agentas, skirtas panaudoti CD123CAR ekspresuojančių ląstelių sumažinimui (pvz. pašalinimas) po CAR terapijos, kur minėtas būdas apima minėto T ląstelių pašalinimo agento skyrimą žinduoliui po žinduolio gydymo su ląstele arba ląstelių populiacija, pvz. imunine efektorine ląstele arba imuninių efektorinių ląstelių populiacija, apimančia nukleorūgšties molekulę pagal bet kurį iš 1-3 arba 8 punktų arba CAR polipeptidą pagal bet kurį iš 4-7 punktų, tokiu būdu sumažinant (pvz. pašalinant) CD123CAR ekspresuojančias ląsteles.

24. Ląstelė arba ląstelių populiacija, skirta panaudoti pagal 22 punktą arba T ląstelių pašalinimo agentas pagal 23 punktą, kur:

(a) T ląstelių pašalinimo agentas yra skiriamas vieną, dvi, tris, keturias arba penkias savaites po ląstelės arba ląstelių populiacijos skyrimo;

(b) žinduolis serga leukemija, pvz. ALL arba AML;

(c) T ląstelių pašalinimo agentas yra CD52 inhibitorius, kur CD52 inhibitorius yra anti-CD52 antikūno molekulė, pvz, alemtuzumabas; ir (arba)

(d) ląstelė arba ląstelių populiacija ekspresuoja CD123CAR polipeptidą, ir tikslinis baltymas yra atpažįstamas T ląstelių pašalinimo agentu, pasirinktinai kur:

(i) tikslinis baltymas yra CD20 ir T ląstelių pašalinimo agentas pasirinktinai yra anti-CD20 antikūnas, pvz. rituksimabas; ir (arba)

(ii) ląstelė arba ląstelių populiacija apima nukleorūgštį (pvz. vektorius), apimančią CD123CAR nukleorūgštį ir nukleorūgštį koduojantį tikslinį baltymą.

25. Ląstelė arba ląstelių populiacija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš 13-22 ir 24 punktų arba T ląstelių pašalinimo agentas, skirtas panaudoti pagal 23 arba 24 punktą, kur būdas papildomai apima ląstelės, pvz. hemapoetinės kamieninės ląstelės, arba kaulų čiulpų transplantavimą į žinduolį.

26. Išskirta nukleorūgšties molekulė pagal bet kurį iš 1-3 arba 8 punktų, polipeptidas pagal bet kurį iš 4-7 punktų, vektorius pagal 9 punktą arba ląstelė pagal 10 punktą, skirti panaudoti kaip vaistas.

27. Išskirta nukleorūgšties molekulė pagal bet kurį iš 1-3 arba 8 punktų, polipeptidas pagal bet kurį iš 4-7 punktų, vektorius pagal 9 punktą arba ląstelė pagal 10 punktą, skirti panaudoti ligos, susijusios su CD123 raiška, gydymui, pasirinktinai kur liga yra parinkta iš vėžio, AML, ALL, B-ALL, T-ALL, B ląstelių prolimfocitinės leukemijos, Hodžkino limfomos, putliųjų ląstelių sutrikimo, mielodisplazinio sindromo, mieloproliferacinės neoplazmos, plazmos ląstelių mielomos, plazmacitoidinės dendritinių ląstelių neoplazmos arba bet kurio jų derinio.

28. Ląstelė, apimanti CAR nukleorūgšties molekulę pagal bet kurį iš 1-3 arba 8 punktų, polipeptidą pagal bet kurį iš 4-7 punktų, skirta panaudoti subjekto būsenos pagerinimui prieš ląstelės transplantaciją, kur minėtas būsenos pagerinimas apima CD123 ekspresuojančių ląstelių, pvz. CD123 ekspresuojančių normalių ląstelių arba CD123 ekspresuojančių vėžinių ląstelių, skaičiaus sumažinimą subjekte, ir kur būdas apima ląstelės veiksmingo kiekio skyrimą subjektui, pasirinktinai kur ląstelės transplantacija yra kamieninės ląstelės transplantacija, pvz. hemapoetinės kamieninės ląstelės transplantacija arba kaulų čiulpų transplantacija.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)
(11) **3351558**
(13) T
(96) 17197711.9
(96) 2010-11-12
(97) 2018-07-25
(97) 2020-03-11
(30) 261149 P, 2009-11-13, US
(72) HETTMANN, Thore, DE
FREEMAN, Daniel J., US
RADINSKY, Robert, US

(73) Daiichi Sankyo Europe GmbH, 81379 München, DE
Amgen, Inc, Thousand Oaks, CA 91320-1799, US
(74) Virgina Adolfina DRAUGELIENĖ, 8, UAB TARPINĖ, A.P.Kavoliuko g. 24-152, LT-04328 Vilnius, LT
(54) Medžiaga ir būdai, skirti su HER-3 susijusių ligų gydymui ir prevencijai
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 0.
(57) 1. Pirmasis agentas ir antrasis agentas, skirti panaudoti hiperproliferacinės ligos, susijusios su HER-3, gydymui ir prevencijai,
kur minėta hiperproliferacinė liga yra vėžys, ekspresuojamas arba per daug ekspresuojamas HER-3, ir
kur minėtas pirmasis agentas yra antigeną rišantis baltymas, kuris rišasi prie HER-3, ir apima: sunkiosios grandinės aminorūgščių seką, kuri apima CDRH1, kaip parodyta SEQ ID Nr. 256; CDRH2, kaip parodyta SEQ ID Nr. 282; ir CDRH3, kaip parodyta SEQ ID Nr. 315; ir lengvosios grandinės aminorūgščių seką, kuri apima CDRH1, kaip parodyta SEQ ID Nr. 340; CDRL2, kaip parodyta SEQ ID Nr.344; ir CDRL3, kaip parodyta SEQ ID Nr. 387, ir kur minėtas antrasis agentas yra pertuzumabas.

2. Pirmasis agentas ir antrasis agentas, skirti panaudoti pagal 1 punktą, kur minėtas pirmasis agentas yra antigeną rišantis baltymas, kuris rišasi prie HER-3, ir apima sunkiosios grandinės aminorūgščių seką, kaip parodyta SEQ ID Nr. 70, ir (arba) lengvosios grandinės aminorūgščių seką, kaip parodyta SEQ ID Nr. 72.

3. Pirmasis agentas ir antrasis agentas, skirti panaudoti pagal 1 arba 2 punktą, kur minėtas pirmasis agentas yra antigeną rišantis baltymas, kuris rišasi prie HER-3, ir apima SEQ ID Nr. 70 sunkiosios grandinės aminorūgščių seką, ir SEQ ID Nr. 72 lengvosios grandinės aminorūgščių seką.

4. Pirmasis agentas ir antrasis agentas, skirti panaudoti pagal 3 punktą, kur antigeną rišantis baltymas yra nukreiptas prieš HER-3 tarpląstelinį domeną,
arba sumažina HER-3 tarpininkaujamo signalo perdavimą, arba sumažina HER-3 fosforilinimą, arba sumažina ląstelės proliferaciją, arba sumažina ląstelės migraciją arba (ir) padidina sumažėjusį HER-3 reguliavimą.

5. Pirmasis agentas ir antrasis agentas, skirti panaudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur minėto antigeno rišantis baltymas, kuris rišasi prie HER-3, yra antikūnas, ypač monokloninis antikūnas, polikloninis antikūnas, recombinantinis antikūnas, humanizuotas antikūnas, žmogaus antikūnas, chimerinis antikūnas, daugiaspecifinis antikūnas, arba jo antikūno fragmentas, ypač Fab fragmentas, Fab' fragmentas, F(ab')2 fragmentas, Fv fragmentas, diakūnas, arba viengrandė antikūno molekulė, ypač IgG1-, IgG2-, IgG3- arba IgG4- tipo fragmentas.

6. Pirmasis agentas ir antrasis agentas, skirti panaudoti pagal bet kurį iš 1-5 punktų, kur minėtas agentas yra sujungtas efektoriaus grupe, ypač su radioizotopu arba radionukleotidu, toksinu, arba terapine arba chemoterapine grupe, kur terapinė arba chemoterapinė grupė geriau yra kalicheamicinas, auristatinas PE, geldanamicinas, maitanzinas ir jų deriniai.

7. Pirmasis agentas ir antrasis agentas, skirti panaudoti pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur minėtas gydymas arba prevencija apima skyrimą papildomo terapinio agento ir (arba) spindulinės terapijos, kur papildomas terapinis agentas geriau yra antineoplastinis agentas arba priešnavikinis antikūnas, arba chemoterapinis agentas, kur chemoterapinis agentas geriau yra parinktas iš grupės, susidedančios iš kapecitabino, antraciklino, doksorubicino, ciklofosfamido, paklitakselio, docetakselio, cisplatinos, gemcitabino, ir karboplatinos.

8. Pirmasis agentas ir antrasis agentas, skirti panaudoti pagal bet kurį iš 1-7 punktų, kur minėtas pirmasis agentas ir antrasis agentas yra skirti vartojimui į veną, po oda, į raumenis arba vartojimui per burną.

9. Pirmasis agentas ir antrasis agentas, skirti panaudoti pagal bet kurį iš 1-8 punktų, kur minėta hiperproliferacinė liga yra parinkta iš grupės, susidedančios iš krūties vėžio, kiaušidžių vėžio, prostatos vėžio, storosios žarnos vėžio, inkstų vėžio, plaučių vėžio, kasos vėžio, epidermoidinės karcinomos, fibrosarkomos, melanomos, nosiaryklės karcinomos, ir suragėjusių ląstelių karcinomos.

10. Pirmasis agentas ir antrasis agentas, skirti panaudoti pagal bet kurį iš 1-9 punktų, kur minėti gydymas arba prevencija apima skyrimą minėto pirmojo arba antrojo agento dozės maždaug nuo 1 iki 20 mg/kg kūno masės bent kartą per 6 savaites.

11. Pirmasis agentas ir antrasis agentas, skirti panaudoti pagal bet kurį iš 1-10 punktų, kur minėtas gydymas arba prevencija papildomai apima, po skyrimo subjektui, terapinio rezultato stebėjimą.

(51) Int.Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
(11) **3202789**
(13) T
(96) 17163411.6
(96) 2011-04-15
(97) 2017-08-09
(97) 2020-05-06
(30) 324944 P, 2010-04-16, US
(72) LUGOVSKOY, Alexey A., US
TAYLOR, Frederick R., US
MCLACHLAN, Karen, US
(73) Biogen MA Inc., Cambridge, MA 02142, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Antikūnai prieš VLA-4
Apibrėžties punktai: 6, brėžiniai: 0.
(57) 1. Farmacinė kompozicija, apimanti rekombinantinę antikūno molekulę arba α4 surišantį jos fragmentą, apimančius sunkiosios grandinės variabilų regioną ir lengvosios grandinės variabilų regioną, kur:

(a) sunkiosios grandinės variabilus regionas apima IGHV1-f-o sunkiosios grandinės variabilaus regiono karkasinės srities seką ir pelės antikūno HP1/2 VH grandinės CDR-us, kur CDR1 apima seką GFNIKDTYM, CDR2 apima seką RIDPASGDTKYDPKFQV, o CDR3 apima seką GMWVSTGYALDF, ir aminorūgščių liekanos sunkiosios grandinės variabilaus regiono karkasinės srities 24 ir 94 padėtyse, pagal Kabat numeracijos schemą, yra pakeistos, kur pakeista liekana karkasinės srities 24 padėtyje yra alaninas (A), o pakeista liekana karkasinės srities 94 padėtyje yra asparto rūgštis (D);

(b) lengvosios grandinės variabilus regionas apima IGKV4-1-o lengvosios grandinės variabilaus regiono karkasinės srities seką ir pelės antikūno HP1/2 VL grandinės CDR-us, kur CDR1 apima seką KASQSVTNDVA, CDR2 apima seką YASNRYT ir CDR3 apima seką QQDYSSPYT, ir aminorūgščių liekanos lengvosios grandinės variabilaus regiono karkasinės srities 1,67 ir 87 padėtyse, pagal Kabat numeracijos schemą, yra pakeistos, kur pakeista liekana karkasinės srities 1 padėtyje yra serinas (S), pakeista liekana karkasinės srities 67 padėtyje yra tirozinas (Y), ir pakeista liekana karkasinės srities 87 padėtyje yra fenilalaninas (F);

ir kur rekombinantinė antikūno molekulė arba α4 surišantis jos fragmentas suriša VLA-4.

2. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, skirta naudoti kaip vaistą paciento gydymui.

3. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 2 punktą, kur pacientas serga vėžiu.

4. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 3 punktą, kur pacientui nustatytas solidinis navikas, hematologinis piktybinis navikas, daugybinė mieloma arba ūminė mielogeninė leukemija (AML).

5. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 2 punktą, kur pacientui nustatyta uždegiminė liga, išsėtinė sklerozė, astma, reumatoidinis artritas, diabetas, optinis neuritas, Krono liga, ūminė liga, nugaros smegenų pažeidimas ar trauminis smegenų sužalojimas.

6. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 2 punktą, kur gydymas papildomai apima antrojo terapinio agento paskyrimą pacientui, pasirinktinai, parinkto iš trombolitinio agento, chemoterapinio agento, neuroprotekcinio agento, priešuždegiminio agento, steroido, citokino, arba augimo faktoriaus.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 16/30*** (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
C07K 16/28 (2006.01)
G01N 33/566 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)
(11) **2890717**
(13) T

(96) 13833526.0
(96) 2013-08-30
(97) 2015-07-08
(97) 2020-03-04
(86) PCT/US2013/057682
(86) 2013-08-30
(87) WO 2014/036495
(87) 2014-03-06
(30) 201261695791 P, 2012-08-31, US
201361756254 P, 2013-01-24, US
(72) TESTA, Nathan E., US
CARRIGAN, Christina N., US
AB, Olga, US
TAVARES, Daniel, US
WOLF, Beni B., US
(73) ImmunoGen, Inc., Waltham, MA 02451, US
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Diagnostiniai tyrimai ir rinkiniai, skirti foliato receptoriaus 1 nustatymui
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.
(57) 1. Antikūnas arba jo antigeną rišantis fragmentas, kuris specifiškai prisiriša prie FOLR1, kur minėtas antikūnas arba jo antigeną rišantis fragmentas apima VH- CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 ir VL-CDR3 aminorūgščių sekas iš: SEQ ID Nr. 1, 2 ir 3 ir SEQ ID Nr. 13, 14 ir 15.

2. Antikūnas arba jo antigeną rišantis fragmentas pagal 1 punktą, kur minėtas antikūnas arba jo antigeną rišantis fragmentas apima aminorūgščių sekas iš: SEQ ID Nr. 25 ir SEQ ID Nr. 29.

3. Antikūnas arba jo antigeną rišantis fragmentas pagal 1 arba 2 punktą, kur minėtas antikūnas arba jo antigeną rišantis fragmentas yra pelė, ne žmogus, humanizuotas, chimerinis arba antikūnas su paviršiaus pakitimais.

4. Polipeptidas, kuris specifiškai prisiriša prie FOLR1, kur minėtas polipeptidas apima sekas iš: SEQ ID Nr. 1,2 ir 3 ir SEQ ID Nr. 13, 14 ir 15.

5. Nukleorūgšties molekulė, koduojanti antikūną, jo antigeną rišantį fragmentą arba polipeptidą pagal bet kurį iš 1-4 punktų.

6. FOLR1 baltymo mėginyje nustatymo būdas, apimantis minėto mėginio kontaktavimą su antikūnu, jo antigeną rišančiu fragmentu arba polipeptidu pagal bet kurį iš 1-4 punktų.

7. Būdas pagal 6 punktą, kur FOLR1 baltymas yra nustatomas radioimuniniu tyrimu, Western blot tyrimu, imunofluorescenciniu tyrimu, fermentiniu immunologiniu tyrimu, imuninio nusodinimo tyrimu, cheminiu-liuminescenciniu tyrimu, citometrija arba imunohistocheminiu tyrimu.

8. Būdas pagal 7 punktą, kur FOLR1 baltymas yra nustatomas citometrija, fermentiniu imunologiniu tyrimu arba imunohistocheminiu tyrimu, kur citometrija yra srauto citometrija ir kur fermentinis imunologinis tyrimas yra imunofermentinis tyrimas (ELISA).

9. Būdas pagal 6 arba 7 punktą, kur minėtas FOLR1 baltymas yra atskeltas FOLR1 baltymas.

10. Išskirta ląstelė, gaminanti antikūną, jo antigeną rišantį fragmentą arba polipeptidą pagal bet kurį iš 1-4 punktų.

11. Antikūno, jo antigeną rišančio fragmento arba polipeptido pagal bet kurį iš 1-4 punktų gavimo būdas, apimantis (a) ląstelės pagal 10 punktą auginimą; ir (b) antikūno, jo antigeną rišančio fragmento arba polipeptido išskyrimą iš minėtos išaugintos ląstelės.

12. Imunologinio tyrimo rinkinys, skirtas FOLR1 baltymo mėginyje nustatymui, kur rinkinys apima: (a) pirmąjį reagentą, kur pirmasis reagentas yra antikūnas arba jo antigeną rišantis fragmentas pagal bet kurį iš 1-3 punktų arba polipeptidas pagal 4 punktą ir (b) antrąjį reagentą, kur antrasis reagentas yra nustatymo reagentas.

13. Antikūnas arba jo antigeną rišantis fragmentas pagal bet kurį iš 1-3 punktų arba polipeptidas pagal 4 punktą, skirti panaudoti vėžio diagnostikos būdui.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 19/00*** (2006.01)
A61K 39/145 (2006.01)
A61K 39/385 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)
C07K 14/285 (2006.01)
C12N 15/00 (2006.01)
C12P 21/02 (2006.01)

(11) **3321287**

(13) T

(96) 17201766.7

(96) 2012-04-12

(97) 2018-05-16

(97) 2020-02-26

(30) 201161474779 P, 2011-04-13, US
201161534012 P, 2011-09-13, US

(72) BLAIS, Normand, CA
LABBE, Steve, CA
POOLMAN, Jan, BE

(73) GlaxoSmithKline Biologicals S.A., 1330 Rixensart, BE

(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Sulieti baltymai ir sudėtinės vakcinos
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.

(57) 1. Imunogeninė kompozicija, apimanti sulietą baltymą, kurio formulė I:
$(X)_m$ - $(R_1)_n$ - A - $(Y)_o$ - B - $(Z)_p$ (formulė I)
kur:
X yra signalinis peptidas arba MHHHHHH (SEQ ID Nr. 2);
m yra 0 arba 1;
R_1 yra aminorūgštis;
n yra 0, 1, 2, 3, 4, 5 arba 6;
A yra imunogeninis fragmentas baltymo E, parinktas iš SEQ ID Nr. 122, SEQ ID Nr. 123, SEQ ID Nr. 124, SEQ ID Nr. 125, SEQ ID Nr. 126, SEQ ID Nr. 179 arba SEQ ID Nr. 180 arba seka, turinti bent 95 % sekos identiškumo su bet kuria iš SEQ ID Nr. 122, SEQ ID Nr. 123, SEQ ID Nr. 124, SEQ ID Nr. 125, SEQ ID Nr. 126, SEQ ID Nr. 179 arba SEQ ID Nr. 180;
Y yra GG;
o yra 1;
B yra imunogeninis PilA fragmentas, bent 95 % identiškas aminorūgštims 40-149 bet kurios iš sekų nuo SEQ ID Nr. 58 iki SEQ ID Nr. 121;
Z yra GGHHHHHH (SEQ ID Nr. 3); ir
p yra 0 arba 1
ir farmaciniu požiūriu priimtiną užpildą.

2. Imunogeninė kompozicija pagal 1 punktą, kur X yra signalinis peptidas baltymo, parinkto iš grupės, susidedančios iš FlgI, NadA ir PelB.

3. Imunogeninė kompozicija pagal bet kurį iš 1-2 punkto, kur m yra 0.

4. Imunogeninė kompozicija pagal bet kurį iš 1-3 punkto, kur n yra 0.

5. Imunogeninė kompozicija pagal bet kurį iš 1-4 punkto, kur A yra imunogeninis fragmentas baltymo E iš *H. influenzae*, parinktas iš grupės, susidedančios iš aminorūgščių 17-160 sekoje SEQ ID Nr. 4 (SEQ ID Nr. 122), aminorūgščių 18-160 sekoje SEQ ID Nr. 4 (SEQ ID Nr. 123), aminorūgščių 19-160 sekoje SEQ ID Nr. 4 (SEQ ID Nr. 124), aminorūgščių 20-160 sekoje SEQ ID Nr. 4 (SEQ ID Nr. 125), aminorūgščių 22-160 sekoje SEQ ID Nr. 4 (SEQ ID Nr. 126), aminorūgščių 23-160 sekoje SEQ ID Nr. 4 (SEQ ID Nr. 179) ir aminorūgščių 24-160 sekoje SEQ ID Nr. 4 (SEQ ID Nr. 180).

6. Imunogeninė kompozicija pagal bet kurį iš 1-5 punkto, kur B yra imunogeninis PilA fragmentas, susidedantis iš aminorūgščių 40-149 iš bet kurios iš šių sekų SEQ ID Nr. 58-SEQ ID Nr. 121.

7. Imunogeninė kompozicija pagal bet kurį iš 1-6 punkto, kur B yra imunogeninis PilA fragmentas iš *H. influenzae*, kaip nurodyta SEQ ID Nr. 127 (T KKAAVSELLQ ASAPYKADVE LCVYSTNETT NCTGGKNGIA ADITTAKGYV KSVTTSNGAI TVKGDGTLAN MEYILQATGN AATGVTWTTT CKGTDASLFP ANFCGSVTQ).

8. Imunogeninė kompozicija pagal bet kurį iš 1-7 punkto, kur A yra SEQ ID Nr. 125 (I QKAEQNDVKL APPTDVRSGY IRLVKNVNYY IDSESIWVDN QEPQIVHFDA VVNLDKGLYV YPEPKRYARS VRQYKILNCA NYHLTQVRTD FYDEFWGQGL RAAPKKQKKH TLSLTPDTTL YNAAQIICAN YGEAFSVDKK).

9. Imunogeninė kompozicija pagal bet kurį iš 1-7 punkto, kur B yra PilA fragmentas, kaip nurodyta SEQ ID Nr. 127, ir A yra imunogeninis fragmentas baltymo E, parinktas iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 122, SEQ ID Nr. 124, SEQ ID Nr. 125 ir SEQ ID Nr. 126.

10. Imunogeninė kompozicija pagal bet kurį iš 1 – 9 punkto, dar apimanti baltymą D iš *H. influenzae*.

11. Imunogeninė kompozicija pagal bet kurį iš 1 – 10 punkto, dar apimanti adjuvantą, pasirinktinai, kur adjuvantas yra AS01 (pvz., AS01B ar AS01E).

12. Imunogeninė kompozicija pagal bet kurį iš 1 – 11 punkto, dar apimanti argininą, plurono rūgštį ir (arba) polisorbatą.

13. Imunogeninė kompozicija pagal bet kurį iš 1 – 12 punkto, kur imunogeninė kompozicija yra adaptuota įvedimui į raumenį.

14. Imunogeninė kompozicija pagal 1-13 punktą,
- skirta naudoti ūmių lėtinės obstrukcinės plaučių ligos pablogejimų (AECOPD) gydymui ar prevencijai; ir (arba)
- skirta naudoti pneumonijos gydymui ar profilaktikai; ir (arba)
- skirta naudoti *H. influenzae* infekcijos arba ligos gydymui ar profilaktikai.

---

(51) Int.Cl. ***C10L 1/02*** (2006.01)
C10L 1/18 (2006.01)
C10L 1/14 (2006.01)
C10L 10/02 (2006.01)
C10L 1/19 (2006.01)
C10L 1/185 (2006.01)
C10L 1/23 (2006.01)
(11) **3368639**
(13) T
(96) 15707407.1
(96) 2015-01-29
(97) 2018-09-05
(97) 2020-03-11
(86) PCT/GB2015/000025
(86) 2015-01-29
(87) WO 2015/114292
(87) 2015-08-06

(30) 201401467, 2014-01-29, GB
(72) TULINO, Rosario Rocco, GB
(73) Tulino, Rosario Rocco, London SW6 1SX, GB
Tulino Research & Partners Ltd., Stratford-upon-Avon, Warwickshire CV37 6AH, GB
(74) dr. Juozas LAPIENIS, 45, UAB „MSP Europe“, Šeimyniškių g. 21-92, LT-09236 Vilnius, LT
(54) Naujo dyzelinio kuro, tinkančio dyzeliniams varikliams, sudėtis
Apibrėžties punktai: 9, brėžiniai: 1.
(57) 1. Kuro, skirto dyzeliniams varikliams, sudėtis, sudaryta iš tokių ingredientų:
(i) 1 komponentų grupės, susidedančios iš 0,1-2 tūrio % nitrometano CH_3NO_2, ir 0,1-2 tūrio % propanono CH_3-CO-CH_3, ir 0,5-3 tūrio % 2-heksil-nitrato, ir 0,5-3 tūrio % amilo nitrato $CH_3(CH_2)4ONO_2$, ir 0,5-3 tūrio % acetaldehido CH_3CHO, ir 0,5-3 tūrio % cicloheksano C_6H_{12} ir 2-10 tūrio % dietilo karbonato;
(ii) 2 komponentų grupės, susidedančios iš 3-25 tūrio % *Camellia sasanqua* aliejaus, ir 3-20 tūrio % *Brassica carinata* aliejaus, ir 3-12 tūrio % jojoba aliejaus ir 3-15 tūrio % *Jatropha curcas*;
(iii) standartinio dyzelinio kuro.

2. Kuro, skirto dyzeliniams varikliams, sudėtis, kaip pareikšta 1 punkte, kurioje labiausiai pageidautinas 1 grupės ir 2 grupės komponentų tūrio procentas sudaro 40 % kuro formulės.

3. Kuro, skirto dyzeliniams varikliams, sudėtis, kaip pareikšta 1 punkte, kurioje pageidautinas dietilo karbonato tūrio procentas sudaro 6 % kuro formulės.

4. Kuro, skirto dyzeliniams varikliams, sudėtis, kaip pareikšta 1 punkte, kurioje pageidautinas nitrometano CH_3NO_2 tūrio procentas sudaro 0,5 % kuro formulės.

5. Kuro, skirto dyzeliniams varikliams, sudėtis, kaip pareikšta 1 punkte, kurioje pageidautinas 2-heksil-nitrato tūrio procentas sudaro 1 % kuro formulės.

6. Kuro, skirto dyzeliniams varikliams, sudėtis, kaip pareikšta 1 punkte, kurioje pageidautinas jojoba aliejaus tūrio procentas sudaro 5 % kuro formulės.

7. Kuro, skirto dyzeliniams varikliams, sudėtis, kaip pareikšta 1 punkte, kurioje pageidautinas *Camellia sasanqua* aliejaus tūrio procentas sudaro 10 % kuro formulės.

8. Kuro, skirto dyzeliniams varikliams, sudėtis, kaip pareikšta 1 punkte, kurioje pageidautinas *Jatropha curcas* aliejaus tūrio procentas sudaro 5 % kuro formulės.

9. Kuro, skirto dyzeliniams varikliams, sudėtis, kaip pareikšta 1 punkte, kurioje pageidautinas *Brassica carinata* aliejaus tūrio procentas sudaro 10 % kuro formulės.

---

(51) Int.Cl. ***C12C 12/00*** (2006.01)
C12C 12/04 (2006.01)
(11) **3354717**
(13) T
(96) 17206691.2
(96) 2014-03-07
(97) 2018-08-01
(97) 2020-02-26
(30) 13158261, 2013-03-07, EP
(72) Saerens, Sofie, DK
Swiegers, Jan Hendrik, DK
(73) Chr. Hansen A/S, 2970 Hoersholm, DK
(74) Valters GENCS, 66, J. Basanavičiaus g. 26, Vilnius, LT
(54) Mažai alkoholio turintis arba nealkoholinis alus su Pichia kluyveri mielių padermėmis
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 9.

(57) 1. Alus, kuriame yra mažai alkoholio arba nealkoholinis alus, kurio alkoholio kiekis yra ne didesnis kaip 1,2 tūrio proc., kurio izoamilacetato kiekis yra ne mažesnis kaip 0,5 ppm (mg/l), į kurį yra pridėta *Pichia kluyveri* kaip vienintelės mielių padermės rūšies.

2. Alus, kuriame yra mažai alkoholio, arba nealkoholinis alus pagal 1 punktą, kurio alkoholio kiekis ne didesnis kaip 0,5 %.

3. Alus, kuriame yra mažai alkoholio, arba nealkoholinis alus pagal 1 arba 2 punktą, kur *Pichia kluyveri* padermė yra parenkama iš grupės, susidedančios iš *Pichia kluyveri* PK-KR1 padermės (JT1.28 arba A padermės), kuris buvo pateiktas 2006 m. rugpjūčio 24 d. Nacionaliniame matavimo institute, 541-65 Clarke Street, South Melbourne, Victoria 3205, Australija, pateikėjas – Oklendo universiteto Biologijos mokslų mokykla, Oklendas 1142, Naujoji Zelandija, registracijos numeriai V06/022711, ir *Pichia kluyveri* PK-KR2 (JT3.71), kuris buvo pateiktas 2006 m. rugpjūčio 24 d. Nacionaliniame matavimo institute, 541-65 Clarke Street, South Melbourne, Victoria 3205, Australija, pateikėjas – Oklendo universiteto Biologijos mokslų mokykla, Oklendas 1142, Naujoji Zelandija, registracijos numeriai V06/022712.

4. Alus, kuriame yra mažai alkoholio, arba nealkoholinis alus su apyniais pagal bet kurį iš 1-3 punktų.

5. Alus, kuriame yra mažai alkoholio arba nealkoholinis alus su apyniais pagal 4 punktą, kur apyniai yra Ahtanum, Amarillo, Apollo, Bravo, Calypso, Cascade, Centennial, Chelan, Chinook, Citra, Cluster, Columbus, Comet, Crystal, El Dorado, Eroica, Galena, Glacier, Greenburg, Horizon, Liberty, Millenium, Mount Hood, Mount Rainier, Mosaic, Newport, Nugget, Palisade, San Juan, Santiam, Satus, Simcoe, Sonnet Golding, Sterling, Summit, Super Galena, Tillicum, Tomahawk, Ultra, Vanguard, Warrior, Willamette, Zeus, Admiral, Brewer's Gold, Bramling Cross, Bullion, Challenger, First Gold, Fuggles, Goldings, Herald, Northdown, Northern Brewer, Phoenix, Pilgrim, Pilot, Pioneer, Progress, Target, Whitbread Golding Variety (WGV), Hallertau, Hersbrucker, Saaz, Tettnang, Spalt, Ella, Feux-Coeur Francais, Galaxy, Green Bullet, Hallertau Aroma, Kohatu, Motueka, Nelson Sauvin, Pacific Gem, Pacific Jade, Pacifica, Pride of Ringwood, Rakau, Riwaka, Southern Cross, Sticklebract, Summer, Super Alpha, Super Pride, Topaz, Wai-iti, Hallertau Herkules, Hallertau Magnum, Hallertau Taurus, Magnum, Merkur, Opal, Perle, Saphir, Select, Smaragd, Tradition, Bor, Junga, Lublin, Marynka, Premiant, Sladek, Strisselspalt, Styrian Atlas, Styrian Aurora, Styrian Bobek, Styrian Celeia, Styrian Golding, Sybilla, Tardif de Bourgogne arba Sorachi Ace.

6. *Pichia kluyveri* mielių padermės naudojimas, jei nėra *Saccharomyces* ir *Brettanomyces* genčių mielių padermių ruošti alui, kuriame yra mažai alkoholio arba nealkoholiniam alui, kurio alkoholio kiekis yra ne didesnis kaip 1,2 tūrio proc., kurio izoamilacetato kiekis yra ne mažesnis kaip 0,5 ppm (mg/l).

7. Naudojimas pagal 6 punktą ruošti alui, kuriame yra mažai alkoholio, arba nealkoholiniam alui, kurio alkoholio kiekis ne didesnis kaip 0,5 %.

8. Naudojimas pagal 6 arba 7 punktą, kur mažiausiai viena *Pichia kluyveri* padermė yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš *Pichia kluyveri* PK-KR1 padermės (JT1.28 arba A padermės), kuris buvo pateiktas 2006 m. rugpjūčio 24 d. Nacionaliniame matavimo institute, 541-65 Clarke Street, South Melbourne, Victoria 3205, Australija, pateikėjas – Oklendo universiteto Biologijos mokslų mokykla, Oklendas 1142, Naujoji Zelandija, registracijos numeriai V06/022711, ir *Pichia kluyveri* PK-KR2 (JT3.71) kuris buvo pateiktas 2006 m. rugpjūčio 24 d. Nacionaliniame matavimo institute, 541-65 Clarke Street, South Melbourne, Victoria 3205, Australija, pateikėjas – Oklendo universiteto Biologijos mokslų mokykla, Oklendas 1142, Naujoji Zelandija, registracijos numeriai V06/022712.

9. Panaudojimas pagal bet kurį iš 6–8 punktų, kur pridėta apynių.

10. Naudojimas pagal 9 punktą, kur apyniai yra Ahtanum, Amarillo, Apollo, Bravo, Calypso, Cascade, Centennial, Chelan, Chinook, Citra, Cluster, Columbus, Comet, Crystal, El Dorado, Eroica, Galena, Glacier, Greenburg, Horizon, Liberty, Millenium, Mount Hood, Mount Rainier, Mosaic, Newport, Nugget, Palisade, San Juan, Santiam, Satus, Simcoe, Sonnet Golding, Sterling, Summit, Super Galena, Tillicum, Tomahawk, Ultra, Vanguard, Warrior, Willamette, Zeus, Admiral, Brewer's Gold, Bramling Cross, Bullion, Challenger, First Gold, Fuggles, Goldings, Herald, Northdown, Northern Brewer, Phoenix, Pilgrim, Pilot, Pioneer, Progress, Target, Whitbread Golding Variety (WGV), Hallertau, Hersbrucker, Saaz, Tettnang, Spalt, Ella, Feux-Coeur Francais, Galaxy, Green Bullet, Hallertau Aroma, Kohatu, Motueka, Nelson Sauvin, Pacific Gem, Pacific Jade, Pacifica, Pride of Ringwood, Rakau, Riwaka, Southern Cross, Sticklebract, Summer, Super Alpha, Super Pride, Topaz, Wai-iti, Hallertau Herkules, Hallertau Magnum, Hallertau Taurus, Magnum, Merkur, Opal, Perle, Saphir, Select, Smaragd, Tradition, Bor, Junga, Lublin, Marynka, Premiant, Sladek, Strisselspalt, Styrian Atlas, Styrian Aurora, Styrian Bobek, Styrian Celeia, Styrian Golding, Sybilla, Tardif de Bourgogne arba Sorachi Ace.

(51) Int.Cl. ***C12N 5/02*** (2006.01)
C12N 5/0775 (2010.01)
A61K 35/407 (2015.01)
C12N 5/071 (2010.01)
(11) **3064575**
(13) T
(96) 13896838.3
(96) 2013-11-05
(97) 2016-09-07
(97) 2020-02-26
(86) PCT/KR2013/009946
(86) 2013-11-05
(87) WO 2015/064802
(87) 2015-05-07
(30) 20130132058, 2013-11-01, KR
(72) LEE, Sang Yeon, KR
JUNG, Won Ju, KR
KIM, Ho Bin, KR
OH, Min Sun, KR
LEE, Kye Ho, KR
(73) BBHC Co. Ltd., Seoul 140-884, KR
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Pliuripotentinių kamieninių ląstelių, indikuotų iš mezenchiminių kamieninių ląstelių, diferenciacijos į hepatocitus būdas
Apibrėžties punktai: 7, brėžiniai: 0.
(57) 1. Mezenchiminių kamieninių ląstelių diferenciacijos į hepatocitus būdas, apimantis šias pakopas:
(a) *Ecklonia cava* ekstrakto pridėjimą į ląstelių kultūros terpę;
(b) mezenchiminių kamieninių ląstelių dediferenciaciją į indukuotas pluripotentines kamienines ląsteles terpėje; ir
(c) indukuotų pluripotentinių kamieninių ląstelių diferenciaciją į hepatocitus.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur *Ecklonia cava* ekstraktas yra pridedamas į kultūros terpę, parinktos iš grupės, susidedančios iš DMEM (Dulbecco modifikuotos Eagle terpės), MEM (minimalios pagrindinės terpės), BME (Eagle bazinės terpės), RPMI 1640, F-10, F-12, DMEM-F12, α-MEM (α-minimalios pagrindinės terpės), G-MEM (Glasgow minimalios pagrindinės terpės), IMDM (Iscovo modifikuotos Dulbecco terpės), Mac-Coy 5A terpės, AmnioMax pilnos terpės, AminoMax II pilnos terpės, Chang terpės ir MesemCult-XF terpės.

3. Būdas pagal 1 punktą, kur *Ecklonia cava* ekstrakto, pridedamo į terpę, kiekis yra 100-400 μg/ml.

4. Būdas pagal 1 punktą, kur terpė papildomai turi 0,01-10 % t/t išgryninto dejonizuoto vandens, turinčio SiO_2, Al_2O_3, TiO_3, Fe_2O_3, CaO, Na_2O, K_2O ir LiO.

5. Būdas pagal 1 punktą, kur c) pakopa atliekama naudojant terpę, turinčią deksametazono, transferino, natrio selenito, insulino ir augimo faktorius.

6. Būdas pagal 5 punktą, kur terpėje yra 3-izobutil-1-metilksantino, hidrokortizono ir inometacino, terpė yra parinkta iš grupės susidedančios iš DMEM (Dulbecco modifikuotos Eagle terpės), MEM (minimalios pagrindinės terpės), BME (Eagle bazinės terpės), RPMI 1640, F-10, F-12, DMEM-F12, α-MEM (α-minimalios pagrindinės terpės), G-MEM (Glasgow minimalios pagrindinės terpės), IMDM (Iscovo modifikuotos Dulbecco terpės), Mac-Coy 5A terpės, AmnioMax pilnos terpės, AminoMax II pilnos terpės, Chang terpės ir MesemCult-XF terpės.

7. Panaudojimas terpės kompozicijos, apimančios *Ecklonia cava* ekstraktą, mezenchiminių kamieninių ląstelių dediferenciacijai į indukuotas pluripotentines kamienines ląsteles, kur indukuotos pluripotencinės kamieninės ląstelės geba diferencijuotis į hepatocitus.

(51) Int.Cl. ***C12N 5/0775*** (2010.01)
C12N 5/071 (2010.01)
C12N 5/077 (2010.01)
C12N 5/02 (2006.01)
A61K 35/407 (2015.01)
C12N 5/0793 (2010.01)
A61K 35/30 (2015.01)

(11) **3064573**
(13) T
(96) 13896759.1
(96) 2013-11-05
(97) 2016-09-07
(97) 2020-02-26
(86) PCT/KR2013/009951
(86) 2013-11-05
(87) WO 2015/064804
(87) 2015-05-07
(30) 20130132056, 2013-11-01, KR
(72) LEE, Sang Yeon, KR
JUNG, Won Ju, KR
KIM, Ho Bin, KR
OH, Min Sun, KR
LEE, Kye Ho, KR
(73) BBHC Co. Ltd., Seoul 140-884, KR
(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Pliuripotentinių kamieninių ląstelių, indikuotų iš mezenchiminių kamieninių ląstelių, diferenciacijos į neuronus būdas
Apibrėžties punktai: 7, brėžiniai: 0.
(57) 1. Mezenchiminių kamieninių ląstelių diferenciacijos į neuronus būdas, apimantis šias pakopas:
(a) *Ecklonia cava* ekstrakto pridėjimą į ląstelių kultūros terpę;
(b) mezenchiminių kamieninių ląstelių dediferenciaciją į indukuotas pluripotentines kamienines ląsteles terpėje; ir
(c) indukuotų pluripotentinių kamieninių ląstelių diferenciaciją į neuronus.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur *Ecklonia cava* ekstraktas yra pridedamas į kultūros terpę, parinktos iš grupės, susidedančios iš DMEM (Dulbecco modifikuotos Eagle terpės), MEM (minimalios pagrindinės terpės), BME (Eagle bazinės terpės), RPMI 1640, F-10, F-12, DMEM-F12, α-MEM (α-minimalios pagrindinės terpės), G-MEM (Glasgow minimalios pagrindinės terpės), IMDM (Iscovo modifikuotos Dulbecco terpės), Mac-Coy 5A terpės, AmnioMax pilnos terpės, AminoMax II pilnos terpės, Chang terpės ir MesemCult-XF terpės.

3. Būdas pagal 1 punktą, kur *Ecklonia cava* ekstrakto, pridedamo į terpę, kiekis yra 100-400 μg/ml.

4. Būdas pagal 1 punktą, kur terpė papildomai turi 0,01-10 % t/t išgryninto dejonizuoto vandens, turinčio SiO_2, Al_2O_3, TiO_3, Fe_2O_3, CaO, Na_2O, K_2O ir LiO.

5. Būdas pagal 1 punktą, kur c) pakopa atliekama auginant indukuotas pluripotentines kamienines ląsteles pirmojoje diferenciacijos terpėje, turinčioje B-27 priedą, L-glutaminą, EGF ir bFGF, ir po to jas auginant antroje diferenciacijos terpėje, tuirinčioje fetalinio veršelių serumo (FCS), bFGF ir smegenų neurotrofinio faktoriaus (BDNF).

6. Būdas pagal 5 punktą, kur pirma ir/arba antra terpė yra parinkta iš grupės susidedančios iš DMEM (Dulbecco modifikuotos Eagle terpės), MEM (minimalios pagrindinės terpės), BME (Eagle bazinės terpės), RPMI 1640, F-10, F-12, DMEM-F12, α-MEM (α-minimalios pagrindinės terpės), G-MEM (Glasgow minimalios pagrindinės terpės), IMDM (Iscovo modifikuotos Dulbecco terpės), Mac-Coy 5A terpės, AmnioMax pilnos terpės, AminoMax II pilnos terpės, Chang terpės ir MesemCult-XF terpės.

7. Panaudojimas terpės kompozicijos, apimančios *Ecklonia cava* ekstraktą, mezenchiminių kamieninių ląstelių dediferenciacijai į indukuotas pluripotentines kamienines ląsteles, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad indukuotos pluripotentinės kamieninės ląstelės geba diferencijuoti į neuronus.

---

(51) Int.Cl. ***C12N 5/0775*** (2010.01)
C12N 5/071 (2010.01)
C12N 5/077 (2010.01)
C12N 5/02 (2006.01)
A61K 35/407 (2015.01)
C12N 5/0793 (2010.01)
A61K 35/30 (2015.01)
A61K 35/35 (2015.01)
C12N 5/074 (2010.01)
A61K 35/32 (2015.01)

(11) **3064571**
(13) T
(96) 13896338.4
(96) 2013-11-05
(97) 2016-09-07
(97) 2020-01-22
(86) PCT/KR2013/009949
(86) 2013-11-05
(87) WO 2015/064803
(87) 2015-05-07
(30) 20130132057, 2013-11-01, KR
(72) LEE, Sang Yeon, KR
JUNG, Won Ju, KR
KIM, Ho Bin, KR
OH, Min Sun, KR
LEE, Kye Ho, KR
(73) BBHC Co. Ltd., Seoul 140-884, KR
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Pluripotentinių kamieninių ląstelių, indikuotų iš mezenchiminių kamieninių ląstelių, diferenciacijos į osteoblastus būdas
Apibrėžties punktai: 7, brėžiniai: 0.
(57) 1. Mezenchiminių kamieninių ląstelių diferenciacijos į osteoblastustus būdas, apimantis pakopas:
(a) pridėjimą *Ecklonia cava* ekstrakto į ląstelių kultūros terpę;
(b) mezenchiminių kamieninių ląstelių dediferenciaciją į indukuotas pluripotentines kamienines ląsteles terpėje; ir
(c) indukuotų pluripotentinių kamieninių ląstelių diferenciaciją į osteoblastus.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur *Ecklonia cava* ekstraktas yra pridedamas į kultūros terpę, parinktą iš grupės susidedančios iš DMEM (Dulbecco modifikuotos Eagle terpės), MEM (minimalios pagrindinės terpės), BME (Eagle bazinės terpės), RPMI 1640, F-10, F-12, DMEM-F12, α-MEM (α-minimalios pagrindinės terpės), G-MEM (Glasgow minimalios pagrindinės terpės), IMDM(Iscovo modifikuotos Dulbecco terpės), Mac-Coy 5A terpės, AmnioMax pilnos terpės, AminoMax II pilnos terpės, Chang terpės ir MesemCult-XF terpės.

3. Būdas pagal 1 punktą, kur *Ecklonia cava* ekstrakto, pridedamo į terpę, kiekis yra 100-400 μg/ml.

4. Būdas pagal 1 punktą, kur terpė papildomai turi 0,01-10 % t/t išgryninto dejonizuoto vandens, turinčio SiO_2, Al_2O_3, TiO_3, Fe_2O_3, CaO, Na_2O, K_2O ir LiO.

5. Būdas pagal 1 punktą, kur c) pakopa atliekama panaudojant terpę, turinčią deklametazono, β-glicerolio fosfato, askorbo rūgšties ir kaulų morfogenetinio baltymo (BMP).

6. Būdas pagal 5 punktą, kur terpė yra parinkta iš grupės susidedančios iš DMEM (Dulbecco modifikuotos Eagle terpės), MEM (minimalios pagrindinės terpės), BME (Eagle bazinės terpės), RPMI 1640, F-10, F-12, DMEM-F12, α-MEM (α-minimalios pagrindinės terpės), G-MEM (Glasgow minimalios pagrindinės terpės), IMDM (Iscovo modifikuotos Dulbecco terpės), Mac-Coy 5A terpės, AmnioMax pilnos terpės, AminoMax II pilnos terpės, Chang terpės ir MesemCult-XF terpės.

7. Panaudojimas terpės kompozicijos, apimančios *Ecklonia cava* ekstraktą, mezenchiminių kamieninių ląstelių dediferenciacijai į indukuotas pluripotentines kamienines ląsteles, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad indukuotos pluripotentinės kamieninės ląstelės geba diferencijuoti į osteoblastus.

---

(51) Int.Cl. ***C12N 5/10*** (2006.01)
C12N 5/07 (2010.01)
(11) **2464725**
(13) T
(96) 10745064.5
(96) 2010-08-06
(97) 2012-06-20
(97) 2020-03-25
(86) PCT/US2010/044795
(86) 2010-08-06
(87) WO 2011/019619
(87) 2011-02-17
(30) 232889 P, 2009-08-11, US
(72) GAWLITZEK, Martin, US
PETRAGLIA, Christina, Teresa, US
LUO, Shun, US
(73) F. Hoffmann-La Roche AG, 4070 Basel, CH
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Baltymų gamyba ląstelių mitybinėje terpėje, kurioje nėra glutamino
Apibrėžties punktai: 34, brėžiniai: 0.
(57) 1. Polipeptido gamybos būdas žinduolio ląstelėje šeimininkėje, reiškiančioje minėtą polipeptidą, apimantis žinduolio ląstelės šeimininkės kultūros auginimą gamybos fazės metu mitybinėje terpėje, kurioje iš pradžių nėra glutamino ir kuri yra papildyta 10 mM asparagino.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur minėtoji žinduolio ląstelė šeimininkė yra kininio žiurkėno kiaušidės (KŽK) ląstelė.

3. Būdas pagal 2 punktą, kur minėtoji žinduolio ląstelė šeimininkė yra dhfr⁻ KŽK ląstelė.

4. Būdas pagal 1 punktą, kur gamybos terpėje nėra serumo.

5. Būdas pagal 1 punktą, kur gamybos mitybinė terpė apima vieną arba daugiau sudedamųjų dalių, parinktų iš grupės, kurią sudaro:
1) energijos šaltinis;
2) nepakeičiamosios aminorūgštys;
3) vitaminai;
4) laisvosios riebalų rūgštys ir
5) mikroelementai.

6. Būdas pagal 5 punktą, kur gamybos mitybinė terpė papildomai apima vieną arba daugiau sudedamųjų dalių, parinktų iš grupės, kurią sudaro:
1) hormonai ir kiti augimo faktoriai;
2) druskos bei buferiai ir
3) nukleozidai.

7. Būdas pagal 1 punktą, kur gamybos fazė yra periodinio auginimo arba periodinio auginimo su pamaitinimu fazė.

8. Būdas pagal 1 punktą, dar apimantis minėtojo polipeptido išskyrimo etapą.

9. Būdas pagal 8 punktą, dar apimantis vieno ar daugiau iš ląstelių gyvybingumo, kultūros ilgaamžiškumo, specifinio produktyvumo ir galutinio rekombinantinio baltymo titro rodiklių nustatymą po išskyrimo.

10. Būdas pagal 9 punktą, kur bent vienas iš ląstelių gyvybingumo, kultūros ilgaamžiškumo, specifinio produktyvumo ir galutinio rekombinantinio baltymo titro rodiklių yra padidėjęs palyginti su tuo pačiu polipeptidu, pagamintu tos pačios sudėties gamybos terpėje, kurioje yra glutamino.

11. Būdas pagal 1 punktą, kur polipeptidas yra žinduolių glikoproteinas.

12. Būdas pagal 1 punktą, kur polipeptidas yra parinktas iš grupės, kurią sudaro antikūnai, antikūnų fragmentai ir imunoadhezinai.

13. Būdas pagal 12 punktą, kur minėtasis antikūno fragmentas yra parinktas iš grupės, kurią sudaro Fab, Fab', F(ab')2, scFv, (scFv)2, dAb, komplementarumą lemiančios srities (CDR) fragmentai, linijiniai antikūnai, vienos grandinės antikūnų molekulės, minikūnai, dikūnai ir daugiaspecifiniai antikūnai, sudaryti iš antikūnų fragmentų.

14. Būdas pagal 12 punktą, kur antikūnas arba antikūno fragmentas yra chimerinis, humanizuotas arba žmogaus.

15. Būdas pagal 12 punktą, kur minėtasis antikūnas arba antikūno fragmentas yra terapinis antikūnas arba jo biologiškai veikiantis fragmentas.

16. Būdas pagal 15 punktą, kur minėtasis terapinis antikūnas yra parinktas iš grupės, kurią sudaro anti-HER2 antikūnai; anti-CD20 antikūnai; anti-IL-8 antikūnai; anti-VEGF antikūnai; anti-CD40 antikūnai, anti-CD11a antikūnai; anti-CD18 antikūnai; anti-IgE antikūnai; anti-Apo-2 receptorių antikūnai; antikūnai prieš audinių faktorių (TF); antikūnai prieš žmogaus α4β7 integriną; anti-EGFR antikūnai; anti-CD3 antikūnai; anti-CD25 antikūnai; anti-CD4 antikūnai; anti-CD52 antikūnai; antikūnai prieš Fc receptorius; antikūnai prieš kanceroembrioninį antigeną (CEA); antikūnai, nukreipti prieš krūties epitelio ląsteles; antikūnai, kurie jungiasi prie storosios žarnos karcinomos ląstelių; anti-CD38 antikūnai; anti-CD33 antikūnai; anti-CD22 antikūnai; anti-EpCAM antikūnai; anti-GpIIb/IIIa antikūnai; anti-RSV antikūnai; anti-CMV antikūnai; anti-ŽIV antikūnai; antikūnai prieš hepatitą; anti-CA 125 antikūnai; anti-αvβ3 antikūnai; antikūnai prieš žmogaus inkstų ląstelių karcinomą; antikūnai prieš žmogaus 17-1A; antikūnai prieš žmogaus kolorektalinį naviką; antikūnas R24 prieš žmogaus melanomą, nukreiptas prieš gangliozidą GD3; antikūnai prieš žmogaus plokščialąstelinę karcinomą; antikūnai prieš žmogaus leukocitų antigeną (ŽLA) ir anti-ŽLA DR antikūnai.

17. Būdas pagal 15 punktą, kur minėtasis terapinis antikūnas yra antikūnas, kuris jungiasi prie HER receptoriaus, VEGF, IgE, CD20, CD11a, CD40, BR3 arba DR5.

18. Būdas pagal 17 punktą, kur minėtasis HER receptorius yra HER1 ir (arba) HER2.

19. Būdas pagal 18 punktą, kur HER receptorius yra HER2.

20. Būdas pagal 19 punktą, kur minėtasis terapinis antikūnas apima sunkiosios ir (arba) lengvosios grandinės kintamojo domeno seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr.: 16, 17, 18 ir 19.

21. Būdas pagal 17 punktą, kur minėtasis terapinis antikūnas yra antikūnas, kuris jungiasi prie CD20.

22. Būdas pagal 18 punktą, kur minėtasis terapinis antikūnas apima sunkiosios ir (arba) lengvosios grandinės kintamojo domeno seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 1–15.

23. Būdas pagal 17 punktą, kur minėtasis terapinis antikūnas yra antikūnas, kuris jungiasi prie VEGF.

24. Būdas pagal 23 punktą, kur minėtasis terapinis antikūnas apima sunkiosios ir (arba) lengvosios grandinės kintamojo domeno seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 20–25.

25. Būdas pagal 17 punktą, kur minėtasis terapinis antikūnas yra antikūnas, kuris jungiasi prie CD11a.

26. Būdas pagal 25 punktą, kur minėtasis terapinis antikūnas apima sunkiosios ir (arba) lengvosios grandinės kintamojo domeno seką, parinktą iš grupės, kurią sudaro SEQ ID Nr. 26–29.

27. Būdas pagal 17 punktą, kur minėtasis terapinis antikūnas jungiasi prie DR5 receptoriaus.

28. Būdas pagal 27 punktą, kur minėtasis terapinis antikūnas yra parinktas iš grupės, kurią sudaro „Apomab“ 1.1, 2.1, 3.1, 4.1, 5.1, 5.2, 5.3, 6.1, 6.2, 6.3, 7.1, 7.2, 7.3, 8.1, 8.3, 9.1, 1.2, 2.2, 3.2, 4.2, 5.2, 6.2, 7.2, 8.2, 9.2, 1.3, 2.2, 3.3, 4.3, 5.3, 6.3, 7.3, 8.3, 9.3 ir 25.3 antikūnai.

29. Būdas pagal 27 punktą, kur minėtasis terapinis antikūnas yra „Apomab“ 8.3 arba „Apomab“ 7.3.

30. Būdas pagal 29 punktą, kur minėtasis terapinis antikūnas yra „Apomab“ 7.3.

31. Būdas pagal 17 punktą, kur minėtasis terapinis antikūnas yra anti-BR3 antikūnas arba BR3-Fc imunoadhezinas.

32. Būdas pagal 1 punktą, kur minėtasis polipeptidas yra terapinis polipeptidas.

33. Būdas pagal 32 punktą, kur minėtasis terapinis polipeptidas yra parinktas iš grupės, kurią sudaro augimo hormonas, įskaitant žmogaus augimo hormoną ir galvijų augimo hormoną; augimo hormono išskyrimo faktorius; paratiroidinis hormonas; skydliaukę stimuliuojantis hormonas; lipoproteinai; alfa-1 antitripsinas; insulino A grandinė; insulino B grandinė; proinsulinas; folikulus stimuliuojantis hormonas; kalcitoninas; liuteinizuojantis hormonas; gliukagonas; krešėjimo faktoriai, pavyzdžiui, VIIIC faktorius, IX faktorius, audinių faktorius ir von Vilebrando faktorius; krešėjimą slopinantys faktoriai, pavyzdžiui, C baltymas; prieširdžių natriuretinis faktorius; plaučių paviršiaus aktyvioji medžiaga; plazminogeno aktyvatorius, pavyzdžiui, urokinazė arba žmogaus šlapimo arba audinių plazminogeno aktyvatorius (t-PA); bombezinas; trombinas; hemopoetinis augimo faktorius; naviko nekrozės alfa ir beta faktoriai; enkefalinazė; RANTES (reguliuojamas aktyvinus, reiškiamas ir išskiriamas normalių T ląstelių); žmogaus makrofagų uždegiminis baltymas (MIP-1-alfa); serumo albuminas, pavyzdžiui, žmogaus serumo albuminas; antimiulerinis hormonas; relaksino A grandinė; relaksino B grandinė; prorelaksinas; su pelių gonadotropinu susijęs peptidas; mikrobinis baltymas, pavyzdžiui, beta laktamazė; DNazė; IgE; citotoksinių T limfocitų antigenas (CTLA), pavyzdžiui, CTLA-4; inhibinas; aktyvinas; kraujagyslių endotelio augimo faktorius (VEGF); hormonų arba augimo faktorių receptoriai; A arba D baltymas; reumatoidiniai faktoriai; neurotrofinis faktorius, pavyzdžiui, kaulų kilmės neurotrofinis faktorius (BDNF), 3, 4, 5 arba 6 neurotrofinai (NT-3, NT-4, NT-5 arba NT-6) arba nervų augimo faktorius, pavyzdžiui, NGF-β; trombocitų kilmės augimo faktorius (PDGF); fibroblastų augimo faktorius, pavyzdžiui, aFGF ir bFGF; epidermio augimo faktorius (EGF); transformuojantysis augimo faktorius (TGF), pavyzdžiui, TGF-alfa ir TGF-beta, įskaitant TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3, TGF-β4 arba TGF-β5; I ir II į insuliną panašus augimo faktorius (IGF-I ir IGF-II); des(1-3)-IGF-I (smegenų IGF-I), į insuliną panašų augimo faktorių surišantys baltymai; CD baltymai, pavyzdžiui, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD34 ir CD40; eritropoetinas; osteoinduktyvūs faktoriai; imunotoksinai; kaulų morfogenetinis baltymas (BMP); interferonas, pavyzdžiui, alfa, beta ir gama interferonas; kolonijas stimuliuojantys faktoriai (CSF), pvz., M-CSF, GM-CSF ir G-CSF; interleukinai (IL), pvz., nuo IL-1 iki IL-10; superoksido dismutazė; T ląstelių receptoriai; paviršiaus membranos baltymai; irimą spartinantis faktorius; virusinis antigenas, pavyzdžiui, dalis AIDS apvalkalo; transportiniai baltymai; homingo („grįžimo namo“) receptoriai; adresinai; reguliavimo baltymai; integrinai, pavyzdžiui, CD11a, CD11b, CD11c, CD18, ICAM, VLA-4 ir VCAM; su naviku susijęs antigenas, pavyzdžiui, HER2, HER3 arba HER4 receptorius, ir minėtųjų polipeptidų fragmentai.

34. Paruošta naudoti ląstelių mitybinė terpė, kurioje nėra glutamino, skirta polipeptido gamybai gamybos fazėje, kur į terpės sudėtį įeina 10 mM koncentracijos asparaginas.

---

(51) Int.Cl. ***C12N 9/02*** (2006.01)
C12Q 1/66 (2006.01)
(11) **3409764**
(13) T
(96) 18184699.9
(96) 2010-05-03
(97) 2018-12-05
(97) 2020-04-15
(30) 174838 P, 2009-05-01, US

(72) Encell, Lance P., US
Wood, Keith V., US
Wood, Monika G., US
Hall, Mary P., US
Otto, Paul, US
Vidugiris, Gediminas, US
Zimmerman, Kristopher, US
(73) Promega Corporation, Madison, WI 53711-5399, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Sintetinės *Oplophorus* liuciferazės su sustiprinta šviesos išeiga

Apibrėžties punktai: 9, brėžiniai: 1.

(57) 1. Būdas, apimantis:

(a) liuciferazės polipeptido ekspresiją ląstelėje, kur liuciferazės polipeptidas yra modifikuota liuciferazė, turinti bent 60 % aminorūgščių sekos identiškumą su laukinio tipo *Oplophorus* liuciferaze, ir apimanti bent vieną aminorūgšties pakaitalą padėtyje, parinktoje iš padėčių 2, 4, 11, 20, 23, 28, 33, 34, 44, 45, 51, 54, 68, 72, 75, 76, 77, 89, 90, 92, 99, 104, 115, 124, 135, 138, 139, 143, 144, 164, 166, 167 arba 169, atitinkančių SEQ ID Nr. 1, kur modifikuota liuciferazė turi bent vieną iš: sustiprintos liuminescencijos, padidinto signalo stabilumo ir padidinto baltymo stabilumo, lyginant su laukinio tipo *Oplophorus* liuciferaze.;

(b) minėto liuciferazės polipeptido veikimą substratu; ir

(c) liuminescencijos aptikimą.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur substratas yra koelenterazinas arba koelenterazino darinys.

3. Būdas pagal 2 punktą, kur koelenterazinas yra parinktas iš koelenterazino, koelenterazino n, koelenterazino h, koelenterazino c, koelenterazino cp, koelenterazino e, koelenterazino f, koelenterazino fcp, koelenterazino i, koelenterazino icp arba 2-metil koelenterazino.

4. Būdas pagal 1 punktą, kur liuciferazės polipeptidas yra ekspresuojamas susilietas su dominančiu polipeptidu.

5. Būdas pagal 1 punktą, dar apimantis žingsnį prieš (a) žingsnį įvedant į ląstelę vektorių, apimantį nukleorūgšties seką, koduojančią liuciferazės polipeptidą.

6. Būdas pagal 1 punktą, kur modifikuota liuciferazė yra kodonui optimizuota ekspresijai ląstelėje-šeimininkėje.

7. Būdas pagal 5 punktą, kur nukleorūgščių seka yra kodonui optimizuota modifikuotos liuciferazės ekspresijai ląstelėje-šeimininke.

8. Būdas pagal 6 punktą, kur modifikuota liuciferazė yra kodonui optimizuota ekspresijai žinduolio ląstelėje-šeimininkėje.

9. Būdas pagal 7 punktą, kur nukleorūgščių seka yra kodonui optimizuota modifikuotos liuciferazės ekspresijai žinduolio ląstelėje-šeimininkėje.

---

(51) Int.Cl. ***C12N 15/82*** (2006.01)
C07K 14/805 (2006.01)
(11) **3044320**
(13) T
(96) 14844701.4
(96) 2014-09-11
(97) 2016-07-20
(97) 2020-02-19
(86) PCT/US2014/055227
(86) 2014-09-11
(87) WO 2015/038796
(87) 2015-03-19

(30) 201361876676 P, 2013-09-11, US
201361908689 P, 2013-11-25, US
(72) FRASER, Rachel, US
DAVIS, Simon Christopher, US
BROWN, Patrick O`Rielly, US
(73) Impossible Foods Inc., Redwood City, CA 94063, US
(74) Stanislava TELEIŠIENĖ, 31, UAB „Brainera“, Taikos 235-17, LT-05213 Vilnius, LT
(54) Hemo turinčių polipeptidų sekrecija
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.
(57) 1. Hemą turinčio polipeptido, parinkto iš grupės, susidedančios iš leghemoglobino, eritrokruorino, nesimbiotinio hemoglobino, flavohemoglobino, protoglobino, cianoglobino, *Hell's gate* globino I, bakterinio hemoglobino, ciliarijų mioglobino, protoglobino, sutrumpinto 2/2 globino, HbN, HbO ir Glb3, gamybos būdas, kur minėtas būdas apima auginimą rekombinantinio augalo, kur minėtas rekombinantinis augalas apima bent vieną egzogeninę nukleorūgštį, koduojančią hemo turintį polipeptidą, kur minėtas augalas yra iš kitokios rūšies, negu *Nicotiana* ir gryninimą minėto hemą turinčio polipeptido iš minėto augalo audinio.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur minėtas audinys apima lapus, šaknis, kamienus arba sėklas.

3. Būdas pagal bet kurį iš 1-2 punktų, kur minėtas hemą turintis polipeptidas turi bent 60 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai, pavaizduotai SEQ ID Nr. 1-17 arba 21-31.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur minėtas augalas yra *Glycine max, Zea mays* arba *Arabidopsis thaliana* augalas.

5. Būdas pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur minėtas būdas yra skirtas mėsos pakaitalo gamybai ir dar apima išgryninto polipeptido sumaišymą su riebalais ir (arba) lipidais, kad gautų mėsos pakaitalą.

6. Kompozicija, apimanti:
(a) išgrynintą hemą turintį polipeptidą, parinktą iš grupės, susidedančios iš leghemoglobino, eritrokruorino, nesimbiotinio hemoglobino, flavohemoglobino, protoglobino, cianoglobino, *Hell's gate* globino I, bakterinio hemoglobino, ciliarijų mioglobino, protoglobino, sutrumpinto 2/2 globino, HbN, HbO ir Glb3; ir
(b) komponentą rekombinantinio augalo ląstelės šeimininkės, iš kurios polipeptidas buvo ekspresuotas ir (arba) sekretuotas, kur minėta ląstelė šeimininkė yra *Glycine max* augalo ląstelė arba *Arabidopsis thaliana* augalo ląstelė, kur hemą turintis polipeptidas buvo egzogeninis minėtai ląstelei,
kur komponentas apima ląstelės sienelę, tarpląstelinę ertmę (tokią kaip Goldžio kompleksas, endoplazminį retikulumą arba branduolį), nukleorūgštį, baltymą, genominę DNR, ir (arba) plazmos membraną; kur kompozicija yra mėsos pakaitalas.

7. Kompozicija pagal bet kurį iš 6 punktą, kur minėta kompozicija apima mažiausiai 1 milijoninę dalį minėtos ląstelės komponento.

8. Kompozicija pagal bet kurį iš 6-7 punktų, kur minėta kompozicija apima daugiausiai 1 % (m/m) minėtos ląstelės komponento.

9. Kompozicija pagal bet kurį iš 6-8 punktų, kur minėtas hemą turintis polipeptidas turi bent 60 % sekos identiškumą aminorūgščių sekai, pavaizduotai SEQ ID Nr. 1-17 arba 21-31.

10. Būdas pagal 1 punktą, kur rekombinantinis augalas buvo pagamintas naudojant TALENS.

11. Būdas pagal 1 punktą, kur rekombinantinis augalas buvo pagamintas naudojant Cas9/Crispr sistemą.

12. Būdas pagal 1 punktą, kur rekombinantinis augalas buvo pagamintas naudojant *Agrobacterium* medijuotą transformaciją.

(51) Int.Cl. ***C12Q 1/68*** (2018.01)
G01N 33/48 (2006.01)
C12Q 1/686 (2018.01)
(11) **3201361**
(13) T
(96) 15848055.8
(96) 2015-09-30
(97) 2017-08-09
(97) 2020-02-12
(86) PCT/US2015/053304
(86) 2015-09-30
(87) WO 2016/054255
(87) 2016-04-07
(30) 201462058261 P, 2014-10-01, US
(72) SCHUTZ, Ekkehard, DE
BECK, Julia, DE
(73) Chronix Biomedical, San Jose, California 95138, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Laisvai cirkuliuojančios DNR kiekybinio įvertinimo būdai
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 0.
(57) 1. Chimerinės cfDNR kiekybinio įvertinimo mėginyje, gautame iš paciento, būdas, apimantis:
(a) laisvai cirkuliuojančios DNR (cfDNR) mėginio iš kraujo, serumo ar plazmos mėginių, gautų iš paciento, pateikimą;
(b) daugybinės skaitmeninės PGR, apimančios bent pirmąją amplifikaciją ir antrąją amplifikaciją, atlikimą, kur pirmosios amplifikacijos taikiniu yra pirmasis unikalus (vienetinis) genomo lokusas ir, tuo būdu, yra gaunamas pirmasis amplikonas, o antrosios amplifikacijos taikiniu yra antrasis unikalus genomo lokusas ir, tuo būdu, yra gaunamas antrasis amplikonas, kur pirmojo ir antrojo amplikono ilgiai skiriasi mažiausiai 50 bazių porų;
(c) pirmojo arba antrojo amplikonų santykinės dalies nustatymą bendrame amplifikuotame produkte, gautame (b) etape skaitmeninės PGR būdu, norint nustatyti cfDNR mėginio amplifikuojamos frakcijos paklaidos koeficientą, ir
(d) cfDNR mėginio diagnostinės skaitmeninės PGR vertės pakoregavimą, siekiant įvertinti mėginyje esančios chimerinės DNR kiekį, tam naudojant paklaidos koeficientą, nustatytą (c) etape.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur (b) etapas, be to, dar apima amplifikacijos reakciją, kurios taikiniu yra DNR, kuri buvo pridėta į kraujo, serumo arba plazmos mėginį prieš ekstrakciją.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, kur pirmojo ir antrojo amplikonų ilgiai skiriasi 100 ar daugiau nukleotidų.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur ilgesnysis iš pirmojo ir antrojo amplikonų yra nuo 150 iki 400 bazių porų ilgio, o trumpesnysis iš pirmojo ir antrojo amplikonų yra nuo 50 iki 150 bazių porų ilgio.

5. Būdas pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur cfDNR mėginys yra paimtas iš paciento, kuriam yra atlikta transplantacija.

6. Būdas pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur cfDNR mėginys yra paimtas iš vėžiu sergančio paciento.

7. Būdas pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur cfDNR mėginys yra paimtas iš nėščios moters.

8. Būdas pagal bet kurį iš 1-7 punktų, kur pacientas yra žmogus.

9. Būdas pagal bet kurį iš 1-8 punktų, kur chimerinė DNR yra gauta iš transplantato donoro arba vaisiaus.

10. Būdas pagal bet kurį iš 1-8 punktų, kur chimerinė DNR yra gauta iš vėžinių ląstelių.

(51) Int.Cl. ***C12Q 1/6858*** (2018.01)
(11) **2964784**
(13) T
(96) 14717167.2
(96) 2014-03-05
(97) 2016-01-13
(97) 2020-04-22
(86) PCT/GB2014/050650
(86) 2014-03-05
(87) WO 2014/135872
(87) 2014-09-12
(30) 201304030, 2013-03-06, GB
(72) JAIN, Nisha, GB
HOLME, John Edmond, GB
(73) LGC Genomics Limited, Middlesex TW11 0LY, GB
(74) Stanislava TELEIŠIENĖ, 31, UAB „Brainera“, Taikos 235-17, LT-05213 Vilnius, LT
(54) Polimerazės grandininės reakcijos aptikimo sistema
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Pradmens prailginimo produkto aptikimo būdas, apimantis šiuos veiksmus:

a) vienos ar daugiau oligonukleotidų pradmenų grupių pateikimas, kai kiekviena grupė apima vieną ar daugiau oligonukleotidų pradmenų rinkinių, kurių kiekvienas b e s i s k i r i a n t i s

i) pagal pirmąjį oligonukleotidinį pradmenį, turintį specifinę tikslinę dalį ir 5‘ prieš srovę nukreiptos fluorescencinės kasetės specifinę dalį, ir

ii) pagal antrąjį oligonukleitido pradmenį, turintį specifinę tikslinę dalį,

kai oligonukleotidai konkrečiame rinkinyje yra tinkami atitinkamam kryžminimui ar atitinkamos tikslinės nukleotido sekos papildomiems pluoštams, kad būtų galima suformuoti pradmens prailginimo produktą, pavyzdžiui, PCR produktą, ir kai pirmajame oligonukleotido pradmenyje iš kiekvieno rinkinio toje pačioje grupėje yra fluorescencinė specifinės kasetės dalis, kuri gali kryžmintis, kad papildytų fluorescencinės specifinės kasetės dalį iš pirmojo oligonukleotido pradmens iš bet kurio rinkinio toje pačioje grupėje,

b) vieno ar daugiau kasečių oligonukleotidų rinkinių pateikimas, kai kiekvienas rinkinys b e s i s k i r i a n t i s

i) pagal pirmąjį kasetinį oligonukleotidą, pažymėtą fluorescencine dalimi, kuri yra donoro dalis ir į kurią įeina seka, kuri gali kryžmintis su bet kokio rinkinio pirmojo oligonukleotido fluorescencinės speficinės kasetės dalimi iš nurodytos oligonukleotido grupės, ir į ją neįeina tikslinės specifinės sekos dalis; ir

ii) pagal antrąjį kasetinį oligonukleotidą, pažymėtą akceptoriaus dalimi (pavyzdžiui, malšintojo dalimi), kai į antrąjį kasetinį oligonukleotidą neįeina tikslinė specifinė seka ir kai antrasis kasetinis oligonukleotidas yra nuo 1 iki 5 nukleotido bazių trumpesnis negu atitinkamas pirmasis kasetinis oligonukleotidas;

kai kiekvienas rinkinys kasetinių oligonukleotidų kryžminasi vienas su kitu, kad suformuotų fluorescencinę numalšintą dalį, kai fluorescencinė malšinama dalis turi *Tm A*,

c) pradmens prailginimo reakcijos iniciavimas, šitaip sugeneruojant (jei yra atitinkamas tikslinis polinukleotidas) papildomą seką atitinkamam pirmajam oligonukleotido pradmeniui, kad atitinkamas antrasis kasetinis oligonukleotidas yra mažiau pajėgus kryžmintis su atitinkamu pirmuoju kasetiniu oligonukleotidu, pagal kurį generuojamas signalas; ir

d) signalo, kuris sugeneruojamas, aptikimas,

kai pradmens prailginimo reakcija atliekama bent iš dalies ties *Ta*, kuris yra mažiau nei *Tm A* ar *Tm As* vienai ar daugiau fluorescencinių numalšintų porų.

2. Būdas pagal 1 punktą, kai fluorescencinės numalšintos poros ar porų *Tm A* yra mažiau nei ar lygu 15 °C, pasirinktinai tarp 1 ir 15 °C, arba mažiau nei ar lygu 10 °C, pasirinktinai tarp 1 ir 10 °C aukščiau pradmens prailginimo reakcijos *Ta* reikšmės.

3. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kai signalas matuojamas realiuoju laiku.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1 ar 2 punktų, kai signalas matuojamas ties reakcijos pabaigos tašku.

5. Būdas pagal bet kurį iš 1–4 punktą, kai pirmasis kasetinis oligonukleotidas, paženklintas fluorescencine dalimi, pradmens prailginimo reakcijoje gali veikti kaip pradmuo.

6. Būdas pagal bet kurį iš 1–5 punktą, kai pirmasis kasetinis oligonukleotidas, paženklintas fluorescencine dalimi, pradmens prailginimo reakcijoje negali veikti kaip pradmuo.

7. Būdas pagal bet kurį iš 1–6 punktą, kai sąveika tarp fluorescenciniu donoru pažymėto kasetinio oligonukleotido ir akceptoriumi pažymėto fluorescencinio kasetinio oligonukleotido yra ne tokia stabili kaip sąveika tarp fluorescenciniu donoru paženklinto kasetinio oligonukleotido ir prailginimo produkto, papildančio 5‘ prieš srovę jundančios fluorescencinės specifinės kasetės dalį iš atitinkamos grupės kiekvieno pradmenų rinkinio pirmojo oligonukleotido pradmens.

8. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kai kiekvieną oligonukleotido pradmens grupę sudaro vienas oligonukleotido pradmenų rinkinys.

9. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kai yra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 oligonukleotidų pradmenų grupių ir atitinkamų kasetinių oligonukleotidų rinkinių.

10. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kai viename ar abiejuose kasetiniuose oligonukleotiduose yra viena etiketė arba pasirinktinai, kai abiejuose kasetiniuose oligonukleotiduose yra viena etiketė.

11. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kai fluorescenciniame paženklintame kasetiniame oligonukleotide yra etiketė ties arba 5‘ nuo oligonukleotido galo, ir (arba) malšintoju paženklintas kasetinis oligonukleotidas yra su etikete ties arba 3‘ nuo oligonukleotido galo.

12. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kai bent vienas iš mažiausiai vieno oligonukleotidų bazių, pavyzdžiui, bent vienas iš kasetinių oligonukleotidų, pasirinktinai fluorescencinis pažymėtas kasetinis oligonukleotidas, yra fosforotioatu modifikuota bazė, pasirinktinai, kur 20–80 % bent vieno iš oligonukleotidų bazių, pavyzdžiui, bent vieno iš kasetinių oligonukleotidų, pasirinktinai fluorescencinio pažymėto kasetinio oligonukleotido, yra fosforotioato modifikuotos bazės.

13. Rinkinys, tinkamas naudoti pradmens prailginimo produkto aptikimo būdo atveju, rinkinį sudaro:

a) dvi ar daugiau oligonukleotidų pradmenų grupės, kai kiekviena grupė apima vieną ar daugiau oligonukleotidų pradmenų rinkinių, kurių kiekvienas besiskiriantis

i) pagal pirmąjį oligonukleotidinį pradmenį, turintį specifinę tikslinę dalį ir 5 col. prieš srovę nukreiptos fluorescencinės kasetės specifinę dalį, ir

ii) pagal antrąjį oligonukleitido pradmenį, turintį specifinę tikslinę dalį,

kai oligonukleotidai konkrečiame rinkinyje yra tinkami atitinkamam kryžminimui ar atitinkamos tikslinės nukleotido sekos papildomiems pluoštams, kad būtų galima suformuoti pradmens prailginimo produktą, pavyzdžiui, PCR produktą, ir kai pirmajame oligonukleotido pradmenyje iš kiekvieno rinkinio toje pačioje grupėje yra fluorescencinė specifinės kasetės dalis, kuri gali kryžmintis, kad papildytų fluorescencinės specifinės kasetės dalį iš pirmojo oligonukleotido pradmens iš bet kurio rinkinio toje pačioje grupėje; ir

b) du ar daugiau kasečių oligonukleotidų rinkiniai, kai kiekvienas rinkinys besiskiriantis

i) pagal pirmąjį kasetinį oligonukleotidą, pažymėtą fluorescencine dalimi, kuri yra donoro dalis ir į kurią įeina seka, kuri gali kryžmintis su bet kokio rinkinio pirmojo oligonukleotido fluorescencinės speficinės kasetės dalimi iš nurodytos oligonukleotido grupės, ir į ją neįeina tikslinės specifinės sekos dalis; ir

ii) pagal antrąjį kasetinį oligonukleotidą, pažymėtą akceptoriaus dalimi (pavyzdžiui, malšintojo dalimi), kai į antrąjį kasetinį oligonukleotidą neįeina tikslinė specifinė seka ir kai antrasis kasetinis oligonukleotidas yra nuo 1 iki 5 nukleotido bazių trumpesnis negu atitinkamas pirmasis kasetinis oligonukleotidas;

kai kiekvienas kasetinių oligonukleotidų rinkinys kryžminasi vienas su kitu, kad suformuotų fluorescencinę numalšintą porą, kai fluorescencinė numalšinta pora turi *Tm A*, kai kiekvienas fluorescencinės numalšintos porų *Tm As* yra aukščiau temperatūros, tinkamos naudoti kaip pradmens prailginimo reakcijos *Ta*, naudojant rinkinio oligonukleotidus, pavyzdžiui, kai temperatūra daugiau nei 46–65 °C, pavyzdžiui, tarp 50 ir 60 °C.

14. 13 punkto rinkinys, kai pirmieji oligonukleotido pradmenys yra nepaženklinti.

15. Būdas ar rinkinys pagal bet kurį ankstesnį punktų, skirtas naudoti specifinio alelio PCR, remiantis SNP genotipu, genų išreiškimo studijomis ar kopijų skaičiaus variacijų studijomis.

(51) Int.Cl. ***E02D 13/00*** (2006.01)
E02D 7/02 (2006.01)
E02D 27/52 (2006.01)
(11) **3198083**
(13) T
(96) 15777604.8
(96) 2015-09-14
(97) 2017-08-02
(97) 2020-02-05
(86) PCT/DE2015/100391
(86) 2015-09-14
(87) WO 2015/185041
(87) 2015-12-10
(30) 102014113676, 2014-09-22, DE
(72) Elmer, Karl-Heinz, DE
(73) Elmer, Karl-Heinz, 31535 Neustadt am Rübenberge, DE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Hidraulinis triukšmo slopintuvas ir triukšmo slopintuvo naudojimo būdas
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 26.

(57) 1. Hidraulinis triukšmo slopintuvas (4), skirtas slopinti vandens keliamą triukšmą objekte (1), kurį reikia įvesti į povandeninį gruntą (2), kai hidrauliniame triukšmo slopintuve (4) yra viršutinis galas (7) ir apatinis galas (8), esantis priešingame gale nei viršutinis galas (7), kuriame šoninės sienos (6) tęsiasi nuo viršutinio galo (7) iki apatinio galo (8), kai hidraulinį triukšmo slopintuvą (4) galima padalinti išilgai šoninių sienų (6) ir pakeisti iš uždaros padėties į atvirą padėtį, ir kuris turi mažiausiai vieną atraminę konstrukciją (5), kurios apatinis galas yra judamai užfiksuotas mažiausiai vieno pagrindo elemento (12) atžvilgiu, kur hidrauliniame triukšmo slopintuve (4) yra vienas nuo kito tarpais išdėstyti triukšmą slopinantys elementai (10), pritvirtinti prie mažiausiai vienos atraminės konstrukcijos (5), kur atraminė konstrukcija (5) yra suformuota iš kelių lygiagrečiai, vertikaliai nutiestų kabelių, kuriuose yra įrengti triukšmą slopinantys elementai (10), prijungta prie pagrindo elemento (12) ir laikoma laikančiųjų elementų (11), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad keičiant uždarą padėtį į arba iš atviros padėties darbo metu, pagrindo elementas (12) liečiasi su povandeniniu gruntu (2) ir jo atžvilgiu nejuda, ir tuo, kad, siekiant atidaryti hidraulinį triukšmo slopintuvą (4), laikantieji elementai yra sukami arba perkeliami taip, kad tarp šoninių sienų (6) būtų suformuota pleišto formos anga.

2. Hidraulinis triukšmo slopintuvas (4) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad viršutiniam galui (7) yra priskirti mažiausiai du laikantieji elementai (11) ir (arba) apatiniam galui (8) yra priskirtas mažiausiai vienas pagrindo elementas (12).

3. Hidraulinis triukšmo slopintuvas (4) pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pagrindo elementas (12) yra slankiojamas laikančiųjų elementų (11) atžvilgiu, lygiagrečiai šoninių sienų (6) vertikalia kryptimi ir (arba) horizontalia kryptimi, kuri yra statmena vertikaliai krypčiai.

4. Hidraulinis triukšmo slopintuvas (4) pagal mažiausiai vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidrauliniame slopintuve (4) yra daug pagrindo elementų (12) ir (arba) daug atraminių konstrukcijų (5), kurios juda kartu su laikančiaisiais elementais (11).

5. Hidraulinis triukšmo slopintuvas (4) pagal mažiausiai vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad laikantieji elementai (11) yra slenkami ir (arba) sukami vienas kito atžvilgiu horizontalia kryptimi, kuri yra statmena vertikaliai krypčiai, ir (arba) pagrindo elementai (12) yra slenkami ir (arba) sukami vienas kito atžvilgiu horizontalia kryptimi, kuri yra statmena vertikaliai krypčiai.

6. Hidraulinis triukšmo slopintuvas (4) pagal mažiausiai vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad hidraulinis triukšmo slopintuvas (4) apima objektui (1) skirtą kreiptuvą (15), turintį mažiausiai vieną judančią strėlę, skirtą apsupti objektą (1), kuriame laikantysis elementas (11) yra pritvirtintas prie mažiausiai vienos kreiptuvo (15) judančios strėlės.

7. Hidraulinio triukšmo slopintuvo (4) naudojimo ir (arba) padėties nustatymo būdas pagal 1 punktą objekto (1), kurį reikia įvesti į povandeninį gruntą (2), statybų aikštelės vietoje, kai hidrauliniame triukšmo slopintuve (4) yra viršutinis galas (7), apatinis galas (8), esantis priešingame gale nei viršutinis galas (7), ir šoninės sienos (6), besitęsiančios

nuo viršutinio galo (7) iki apatinio galo (8), kuriame, siekiant perkelti objektą (1) hidraulinio triukšmo slopintuvo (4) plokštuma, pastarasis yra atidaromas taip, kad šoninės sienos (6) būtų atitrauktos viena nuo kitos, ir, siekiant įvesti objektą (1) į povandeninį gruntą (2), hidraulinis triukšmo slopintuvas (4) yra uždaromas taip, kad šoninės sienos (6) būtų pritrauktos viena prie kitos, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad, keičiant uždarą padėtį į arba iš atviros padėties darbo metu, pagrindo elementas (12) liečiasi su povandeniniu gruntu (2) ir jo atžvilgiu nejuda, ir tuo, kad, siekiant atidaryti hidraulinį triukšmo slopintuvą (4), laikantieji elementai yra sukami arba perkeliami taip, kad tarp šoninių sienų (6) būtų suformuota pleišto formos anga.

8. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

• objektas (1) yra perkeliamas į įvedimo padėtį, tada

• mažiausiai vienas iš dviejų hidraulinio triukšmo slopintuvo (4) laikančiųjų elementų (11) yra keičiamas iš atviros padėties į uždarą padėtį, kurioje objektas (1) lieka kreiptuvo (15) nejudinamas horizontaliai ir yra apsuptas laikančiųjų elementų (11), tada

• mažiausiai viena atraminė konstrukcija (5) yra praplatinama, kur mažiausiai vienos atraminės konstrukcijos (5) apatinis galas (8) yra leidžiamas žemyn prie povandeninio grunto (2) arba tol, kol pagrindo elementas (12) bus nuleistas ant povandeninio grunto (2), tada

• objektas (1) yra įvedamas į povandeninį gruntą (2), naudojant įvedimo įtaisą (9), tada

• mažiausiai viena atraminė konstrukcija (5) bent iš dalies yra sutraukiama, kur mažiausiai vienos atraminės konstrukcijos (5) apatinis galas (8) yra atitraukiamas nuo povandeninio grunto (2), ir tada

• kreiptuvas (15) ir mažiausiai du laikantieji elementai (11) yra perkeliami iš uždaros padėties į atvirą padėtį, atlaisvinant objektą (1).

9. Būdas pagal bet kurį iš 7 ir 8 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad norint uždaryti, sumažinamas atstumas tarp šoninių sienų (6), besitęsiančių nuo atraminės konstrukcijos (5) viršutinio galo (7) iki apatinio galo (8), kai hidrauliniame triukšmo slopintuve (4) yra viena atraminė konstrukcija (5), arba sumažinamas atstumas tarp dviejų skirtingų atraminių konstrukcijų (5) šoninių sienų (6), kai hidrauliniame triukšmo slopintuve (4) yra mažiausiai dvi atraminės konstrukcijos (5).

10. Būdas pagal mažiausiai vieną iš 7–9 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kreiptuvas (15) ir mažiausiai du laikantieji elementai (11) yra kartu keičiami iš atviros padėties į uždarą padėtį.

---

(51) Int.Cl. ***E04B 2/70*** (2006.01)
E04B 2/56 (2006.01)
E04C 2/12 (2006.01)

(11) **3201406**

(13) T

(96) 15846102.0

(96) 2015-10-02

(97) 2017-08-09

(97) 2019-12-18

(86) PCT/SE2015/051039

(86) 2015-10-02

(87) WO 2016/053177

(87) 2016-04-07

(30) 1451170, 2014-10-02, SE

(72) ÖSTLUND, Martin, SE
MOXEN, Joakim, SE

(73) Paralox International AB, 853 50 Sundsvall, SE

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

(54) Sienos elementas, sienos dalis iš minėtų elementų ir jos konstravimo būdas

Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 7.

(57) 1. Sienos elementas (10), apimantis viršutinę briauną (11), apatinę briauną (12), iš esmės lygiagrečią viršutinei briaunai, pirmąją pusę (13) ir antrąją pusę (14), kur minėta pirmoji bei antroji pusės yra iš esmės lygiagrečios viena kitai ir tęsiasi tarp minėtos viršutinės bei apatinės briaunos, ir išorinę pusę (15) bei vidinę pusę (16), kur minėtas sienos elementas sudarytas iš:

viršutinio elemento (21), besitęsiančio palei minėtą viršutinę briauną;

apatinio elemento (22), besitęsiančio palei minėtą apatinę briauną;

pirmojo šoninio elemento (25), kuris yra iš esmės stačiakampio skerspjūvio, kur minėtas šoninis elementas tęsiasi pagal minėtą pirmąją pusę tarp minėto viršutinio elemento bei apatinio elemento;

antrojo šoninio elemento (26), kuris yra iš esmės stačiakampio skerspjūvio, kur minėtas šoninis elementas tęsiasi pagal minėtą antrąjį šoną tarp minėto viršutinio bei apatinio elemento, ir

iš esmės stačiakampės plokštės (27), įtaisytos ant minėtos išorinės pusės bei pritvirtintos prie minėto viršutinio elemento, apatinio elemento ir pirmojo elemento,

kur minėtas viršutinis bei apatinis elementai (21, 22) apima pirmąją briauną (23), sutampančią su minėta pirmąja puse, ir antrąją briauną (24), sutampančią su minėta antrąja puse, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta pirmoji bei minėta antroji briauna (23, 24) suformuotos kampu (α) plokštumos (P), statmenos minėtai išorinei pusei (15), atžvilgiu, kur minėtas kampas (α) yra nuo 20° iki 45°, ir

minėtas pirmasis bei antrasis elementai (25, 26) tęsiasi lygiagrečiai plokštumai (P), statmenai plokštei (27) ir jų bendrasis ilgis plokštumoje (P) atitinka viršutinio elemento bei apatinio elemento ilgį plokštumoje (P), kur minėtas pirmasis šoninis elementas (25) remiasi į plokštę (27), o minėtas antrasis šoninis elementas (26) tęsiasi nuo sienos elemento vidinės pusės.

2. Sienos elementas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas viršutinis elementas (21), minėtas apatinis elementas (22) ir minėtas pirmasis (35) bei antrasis (26) šoniniai elementai yra pagaminti iš celiuliozinės medžiagos, tokios kaip mediena arba popierius.

3. Sienos elementas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmojo ir antrojo šoninio elemento (25, 26) centrai sutampa su atitinkamai pirmosios bei antrosios briaunos (23, 24) centrais.

4. Sienos elementas pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad plokštė (27) pagaminta iš izoliacinės medžiagos ir jos storis yra nuo 30 mm iki 80 mm.

5. Sienos elementas pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmojo šoninio elemento (25) ilgis plokštumoje (P) siekia 2/3 viršutinio ir apatinio elementų (21, 22) ilgio plokštumoje (P), o antrojo šoninio elemento (26) ilgis plokštumoje (P) siekia 1/3 viršutinio ir apatinio elementų ilgio plokštumoje (P).

6. Sienos elementas pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad centrinis elementas (29) tęsiasi lygiagrečiai minėto pirmojo ir antrojo šoninių elementų (25, 26) atžvilgiu bei yra įtaisytas tarp minėto pirmojo ir antrojo šoninių elementų, kur minėtas centrinis elementas pritvirtintas prie minėto viršutinio bei apatinio elementų (21, 22).

7. Sienos elementas pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad izoliacinė medžiaga įtaisyta tarp minėto pirmojo ir antrojo šoninių elementų (25, 26).

8. Sienos elementas pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad plokštė (27) tęsiasi tarp minėto pirmojo ir antrojo šoninių elementų (25, 26) centrų sienos elemento išorinėje pusėje.

9. Sienos dalis (30), apimanti bent du sienos elementus pagal 1 punktą, išdėstytus taip, kad išorinėje sienos elementų pusėje esančios plokštės (27) nukreiptos ta pačia kryptimi ir vieno iš sienos elementų pirmoji briauna (13) remiasi į kito sienos elemento antrąją briauną (14), kur vieno iš sienos elementų pirmasis šoninis elementas (25) bei kito sienos elemento antrasis elementas (26) remiasi vienas į kitą.

10. Sienos dalis pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad du sienos elementai (10) yra tarpusavyje sujungti jungiamosiomis priemonėmis (31), kurios jungia vieno iš sienos elementų minėtą pirmąjį šoninį elementą (25) su kito sienos elemento antruoju šoniniu elementu (26) iš esmės lygiagrečiai plokštumai, statmenai sienos elementų išorinei pusei.

11. Sienos dalis pagal 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad du sienos elementai (10) yra tarpusavyje sujungti prisukamosiomis priemonėmis (32), jungiančiomis vieno iš sienos elementų minėtą viršutinį bei apatinį elementus (21, 22) su kito sienos elemento minėtu viršutiniu ir apatiniu elementais, kur minėtos prisukamosios priemonės (32) tęsiasi įstrižai plokštumos (P), statmenos sienos elemento išorinei pusei, atžvilgiu.

12. Minėtos sienos dalies (30) pagal 9 punktą konstravimo būdas, apimantis šiuos etapus:

a) pirmojo sienos elemento (10) pastatymą norimoje vietoje;

b) antrojo sienos elemento (10) pastatymą taip, kad išorinėje sienos elementų pusėje esančios plokštės (27) būtų nukreiptos ta pačia kryptimi ir vieno iš sienos elementų pirmoji briauna (13) remtųsi į kito sienos elemento antrąją

briauną, kur vieno iš sienos elementų pirmasis šoninis elementas (25) bei kito sienos elemento antrasis elementas (26) remiasi vienas į kitą;

c) dviejų sienos elementų pritvirtinimą vienas prie kito.

13. Būdas pagal 12 punktą, kur etapas c) apima sienos elementų tvirtinimą, naudojant tvirtinimo priemones (31), sujungiant vieno iš sienos elementų minėtą pirmąjį šoninį elementą (25) su kito sienos elemento minėtu antruoju šoniniu elementu (26), iš esmės statmenai plokštumai (P), kuri yra statmena sienos elementų išorinei pusei.

14. Būdas pagal 12 arba 13 punktą, kur etapas c) apima sienos elementų tvirtinimą prisukamosiomis priemonėmis (31), sujungiant vieno iš sienos elementų minėtą pirmąjį šoninį elementą (25) su kito sienos elemento minėtu antruoju šoniniu elementu (26), kur minėtos prisukamosios priemonės tęsiasi įstrižai plokštumos (P), statmenos sienos elementų išorinei pusei, atžvilgiu.

---

(51) Int.Cl. ***E04B 5/04*** (2006.01)
E04B 1/04 (2006.01)
E04B 1/94 (2006.01)
E04B 5/02 (2006.01)
E04B 5/17 (2006.01)

(11) **3348732**

(13) T

(96) 18150176.8

(96) 2018-01-03

(97) 2018-07-18

(97) 2020-02-26

(30) 20175052, 2017-01-23, FI
U20174009 U, 2017-01-16, FI

(72) MÄKINEN, Esko, FI

(73) Anstar Oy, 15540 Villähde, FI

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

(54) Daugiaertmės plokštės atrama
Apibrėžties punktai: 7, brėžiniai: 4.

(57) 1. Daugiaertmės plokštės atrama (1), apimanti horizontaliąją atraminę plokštę (2) daugiaertmės plokštės galui atremti, nugarinę plokštę (4), besitęsiančią aukštyn nuo horizontaliosios atraminės plokštės (2), galines plokštes (5), išdėstytas ties daugiaertmės plokštės atramos (1) galais, ir priekinę plokštę (7), besitęsiančią aukštyn nuo atraminės plokštės (2), kur priekinė plokštė (7) įtaisyta per atstumą nuo nugarinės plokštės (4), ir viršutinę plokštę (8), kur iš priekinės plokštės (7), viršutinės plokštės (8), nugarinės plokštės (4) ir atraminės plokštės (2) suformuota dėžės tipo ertmė (10), kurioje yra vienas ar daugiau atraminių strypų (11a, 11b, 11c), b e s i s k i r i a n t i tuo, kad daugiaertmės plokštės atrama (1) apima laikiklius (6), atsikišančius nuo daugiaertmės plokštės (1) galų, daugiaertmės plokštės atramai (1) atremti į gretimas daugiaertmes plokštes (3b).

2. Daugiaertmės plokštės atrama (1) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad dėžes tipo ertmėje yra išdėstyti trys atraminiai strypai (10), iš kurių pirmas atraminis strypas (11a) pritvirtintas prie priekinės plokštės (7) ir viršutinės plokštės (8) kampų, antras atraminis strypas (11b) pritvirtintas prie priekinės plokštės (7) apatinės dalies, o trečias atraminis strypas (11c) paliktas laisvas ertmėje (10).

3. Daugiaertmės plokštės atrama (1) pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad priekinėje plokštėje (7) yra betono įleidimo angos (9) betonui įleisti į ertmę (10), o viršutinėje plokštėje (8) yra oro išleidimo angos (13) orui išleisti iš ertmės (10).

4. Daugiaertmės plokštės atrama (1) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad viršutinė plokštė (8) pritvirtinta prie nugarinės plokštės (4) po jos viršutine briauna ir nugarinė plokštė (4) tęsiasi aukštyn nuo viršutinės plokštės (8) tvirtinimo vietos.

5. Daugiaertmės plokštės atrama (1) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad atraminė plokštė (2) ir nugarinė plokštė (4) suformuota iš vienos plokštės lenkimo būdu.

6. Daugiaertmės plokštės atrama (1) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad priekinė plokštė (7) ir viršutinė plokštė (8) suformuota iš vienos plokštės lenkimo būdu.

7. Daugiaertmės plokštės atrama (1) pagal bet kurį ankstesnį punktą, atliekanti priešgaisrinę funkciją pastate, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad atramos (1) apkrovą laikanti konstrukcija apima konstrukciją, sudarytą iš priekinės plokštės (7), viršutinės plokštės (8) ir atraminio strypo ar strypų (11a, 11b, 11c), išdėstytų dėžės tipo ertmėje (10), kuri pritaikyta tvirtinti prie betono siūlės (16) tarp daugiaertmių plokščių (3a), kurios remiasi į betoną, įliejamą į dėžės tipo ertmę (10), ir plieną (15), laikantį sukamąją apkrovą.

---

(51) Int.Cl. ***E04H 4/08*** (2006.01)
E04H 4/10 (2006.01)
E04H 4/14 (2006.01)

(11) **3301242**

(13) T

(96) 17191440.1

(96) 2017-09-15

(97) 2018-04-04

(97) 2020-04-08

(30) 2017476, 2016-09-16, NL
2017607, 2016-10-11, NL

(72) Kaleta, Kazimierz Boleslaw, NL

(73) Variodeck B.V., 1724 BG Oudkarspel, NL

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

(54) Plaukimo baseino dangos sistema
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 20.

(57) 1. Plaukimo baseino dangos sistema (4), apimanti:
- plokščiąjį dangos elementą (9);
- laikiklį (8) dangos elementui įtraukiamai talpinti
- pavarą (10), prijungtą prie laikiklio dangos elementui išskleisti ir (arba) įtraukti atitinkamai nuo laikiklio ir į jį ar ant jo bei
- kasetę (5, 6), prie kurios pritvirtintas bent vienas laikiklis ir kuri pritaikyta montuoti surinkta prie baseino atskirai nuo jo, su bent vienu laikikliu (8) pritvirtintu prie kasetės,
kur pavara (10) apima pailgą varantįjį veleną (12), kurio matmenys parinkti taip, jog jis tęstųsi nuo pavaros per sieną (11), skiriančią dangos sistemos erdvę nuo tarnybinės erdvės, iki laikiklio (8), kur pavara yra tarnybinėje erdvėje ir pailgas varantysis velenas teikia galimybę pasiekti pavarą (10) tarnybinėje erdvėje, esančioje šalia dangos sistemos erdvės,
b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
ant pavaros varančiojo veleno yra vandens nepraleidžiantis tarpiklis, kur vandens nepraleidžiantis tarpiklis apima užspaudžiamąjį žiedą (13) ant varančiojo veleno (12) prie pavaros (10) ties tarnybine erdve arba joje ir movą (14), prijungtą prie užspaudžiamojo žiedo (13) ir gaubiančią varantįjį veleną (12) per sieną (11).

2. Plaukimo baseino dangos sistema pagal 1 punktą, papildomai apimanti bent tris atramas (16) po kasete, kur bent dvi atramos (16) yra reguliuojamo aukščio ir papildomai apima transmisiją, pritaikytą reguliuojamo aukščio atramų aukščiui reguliuoti nuo kasetės (5, 6) viršaus.

3. Plaukimo baseino dangos sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, papildomai apimanti įtvirtinimo elementą (24) kasetei (5, 6) tvirtinti paskirties vietoje prie plaukimo baseino.

4. Plaukimo baseino dangos sistema pagal 3 punktą, kur kasetė įtaisyta šulinyje (3), o įtvirtinimo elementas (24) – į apačią ir (arba) į bent vieną šulinio (3) pusę.

5. Plaukimo baseino dangos sistema pagal 3 arba 4 punktą, papildomai apimanti transmisiją (25), pritaikytą įtvirtinimo elementui tvirtinti iš kasetės viršaus.

6. Plaukimo baseino dangos sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur kasetė apima dangtį (7), kur dangtis, pageidautina, yra lankstu pritvirtintas prie kasetės (5, 6) ir gali riboti bent suolą (18).

7. Plaukimo baseino dangos sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur prieš kasetę yra įtraukiamasis atvartas (17), pritaikytas plaukimo baseino dangai (9) selektyviai praleisti (5, 6) į kasetę arba iš jos.

8. Plaukimo baseino dangos sistema pagal 6 arba 7 punktą, kur atvartas (17) įtaisytas dangčio (7) žemyn pasuktoje srityje.

9. Plaukimo baseino dangos sistema pagal 7 arba 8 punktą, kur atvartas (17) sumontuotas, naudojant lankstą ir prijungtas prie atvarto pavaros (26) atvartui atitinkamai atidaryti bei uždaryti.

10. Plaukimo baseino dangos sistema pagal 9 punktą, kur atvarto pavara (26) yra mechaninė, elektrinė, hidraulinė, pneumatinė arba rankinė ir įtaisyta sausame skyriuje šalia kasetės.

11. Plaukimo baseino dangos sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, papildomai apimanti bėgių sistemą (19) atraminiame paviršiuje (2) arba ant jo, ant kurios tvirtinama surinkta kasetė (5, 6), kur, pageidautina, ant bėgių sistemos (19) arba virš jos įrengtas skydas (22) ir kasetė (5, 6) apima ratukus (21), riedančius per bėgių sistemą (19) ir skydo kėliklį (23) bėgių sistemai (19) lokaliai atidengti ratukams (21).

12. Plaukimo baseino dangos sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, papildomai apimanti daugybę rungtynių lyno pakabų (39), kur, pageidautina, rungtynių lyno pakabos tęsiasi (5, 6) per kasetę iki įtvirtinimo elementų ties plaukimo baseino siena (11) bei rungtynių lyno pakabos gali būti sukabintos su kasete, pageidautina – naudojant junges (47) pakabų (39) laisvuosiuose galuose sukabinti su rungtynių lynais (37), tokias kaip sparčiojo sujungimo movos, pavyzdžiui, kaištinės angos movos.

13. Plaukimo baseino dangos sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, papildomai apimanti priekinę plokštę (48), pritaisytą prie kasetės, kur priekinė plokštė pagaminta iš bent vienos medžiagos, parinktos iš grupės, apimančios betoną, metalą, tokį kaip nerūdijantis plienas ir pan.

14. Plaukimo baseino dangos sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, papildomai apimanti pakabą (56), pritaikytą kasetei pakabinti ant šulinio (11) šonų prie plaukimo baseino kasetei (4) talpinti, kur, pageidautina, pakaba apima įtaisą, neleidžiantį kasetei persikreipti šulinyje, ir kur pakaba apima gembę (57) su atraminėmis kojomis (59), pritaikytomis remtis į šulinio kraštus (3).

15. Plaukimo baseino dangos sistema pagal 14 punktą, kur bent atraminės kojos (59) yra reguliuojamos kasetei (5, 6) montuoti plaukimo baseino šulinyje (3) taip, kad darbuotojams nereikėtų leistis į šulinį.

---

(51) Int.Cl. ***F24F 3/147*** (2006.01)
F24F 12/00 (2006.01)
F24F 13/18 (2006.01)
(11) **3452760**
(13) T
(96) 17727411.5
(96) 2017-05-03
(97) 2019-03-13
(97) 2020-03-04
(86) PCT/NL2017/050281
(86) 2017-05-03
(87) WO 2017/192038
(87) 2017-11-09
(30) 2016731, 2016-05-03, NL
(72) VAN KASTEREN, Marinus Henricus Johannes, NL
(73) Recair B.V., 5145NE Waalwijk, NL
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Rekuperatorius energijos mainams tarp dviejų oro srautų
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 13.

(57) 1. Rekuperatorius energijai keistis tarp pirmojo oro srauto ir antrojo oro srauto, apimantis sukrautas plokštes taip, kad atitinkamai pirmieji srauto kanalai ir antrieji srauto kanalai pirmojam ir antrajam oro srautams, atitinkamai yra išdėstyti tarp gretimų plokščių, kur pirmojo tipo plokštės ir antrojo tipo plokštės yra rietuvėje, kur pirmojo tipo plokštės ir antrojo tipo plokštės skiriasi viena nuo kitos savo svoriu ir (arba) medžiaga, iš kurios jos pagamintos, vienos iš pirmojo ir antrojo tipo plokščių medžiaga yra pralaidi drėgmei, tuo tarpu kitos iš pirmojo ir antrojo tipo plokščių medžiaga yra nepralaidi drėgmei, ir kur jau pirmojo srauto kanalų srityje ir antrieji srauto kanalai, vienos iš pirmojo ir antrojo tipų plokščių yra plokštės, o kitos vienos iš pirmojo ir antrojo tipo plokštės pasižymi kintamu banguojančiu profiliu, greta esantys pirmojo srauto kanalai ir antrojo srauto kanalai suformuoti dviejų gretimų plokštumų plokščių rinkiniuose, tarp kurių yra banguota profiliuota plokštė.

2. Rekuperatorius pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmojo tipo plokštės ir antrojo tipo plokštės rietuvėje yra išdėstytos pakaitomis.

3. Rekuperatorius pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad drėgmei pralaidi medžiaga yra popierius ir (arba) membrana, arba atvirų elementų sintetinės dervos medžiaga.

4. Rekuperatorius pagal bet kurį vieną ar kelis iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vienos iš pirmojo ir antrojo tipo plokščių mainų paviršiaus ploto dydis skiriasi nuo kitos iš pirmojo ir antrojo tipo plokšteli mainų paviršiaus ploto.

5. Rekuperatorius pagal vieną ar kelis iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atitinkamai vienos iš pirmojo ir antrojo tipo plokščių medžiagos liepsnos slopinimo, hidrofilinės ar hidrofobinės savybės ir (arba) higieninės savybės skiriasi nuo atitinkamų kitos pirmojo ir antrojo tipo plokščių medžiagos atitinkamų liepsnos slopinimo, hidrofilinių ar hidrofobinių savybių ir (arba) higieninių savybių.

6. Rekuperatorius pagal vieną ar kelis iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vieno iš pirmojo ir antrojo tipo plokščių bent viena pusė yra padengta danga, tuo tarpu kito vieno iš pirmojo ir antrojo tipo plokščių yra padengtos nepadengtos danga arba yra padengtos kitokia danga.

7. Ventiliacijos įtaisas energijos mainams tarp pirmo oro srauto, patenkančio į pastatą iš išorės, ir antrojo oro srauto, kurį minėtas pastatas išleidžia į išorę, apimantis korpusą su vidiniu ryšio kanalu dviem oro srautams ir mažiausiai vieną pirmojo tipo rekuperatorių, išdėstytą minėtame ryšio kanale, kur pirmojo tipo rekuperatorius apima pirmuosius papildomų srautų kanalus pirmajam oro srautui ir antruosius papildomus srautų kanalus antrajam oro srautui, kur gretimi pirmieji papildomi srauto kanalai ir antrieji papildomi srauto kanalai bent iš dalies yra atskirti drėgmei nepralaidžia siena, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent vienas iš latentinių rekuperatorių yra latentinis rekuperatorius pagal vieną arba kelis iš ankstesnių punktų, kuris latentinis rekuperatorius taip pat yra išdėstytas ryšio kanale nuosekliai su pirmojo tipo rekuperatoriumi.

8. Ventiliacijos įtaisas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad mažiausiai vienas pirmojo tipo rekuperatorius yra išmanus rekuperatorius.

9. Ventiliacijos įtaisas pagal 7 ar 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad mažiausiai vienas pirmojo tipo rekuperatorius yra hibridinis rekuperatorius, kuriame tik dalis pirmojo tipo rekuperatoriaus plokštelių yra pagamintos iš drėgmei nepralaidžios medžiagos.

10. Ventiliacijos įtaisas pagal 7, 8 ar 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ventiliacijos įtaisas apima bent vieną ventiliatorių, skirtas susieti vieną iš dviejų oro srautų, kad jis praeitų per ryšių kanalą, geriau, kad įtaisas apimtų ventiliatorių kiekvienam iš dviejų oro srautų.

11. Ventiliacijos įtaisas pagal vieną ar kelis 7–10 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ventiliacijos įtaisas turi bent vieną vožtuvą, kurį galima perjungti iš pirmosios padėties į antrąją padėtį taip, kad pirmoje padėtyje oro srautas bent jau iš esmės praleidžiamas per rekuperatorių, susietą su šia pirmąja padėtimi, o antroje padėtyje oro srautas nukreipiamas vožtuvu taip, kad bent iš esmės tekėtų už minėto susijusio rekuperatoriaus.

12. Ventiliacijos įtaisas energijos mainams tarp pirmo oro srauto, patenkančio į pastatą iš išorės ir antrojo oro srauto, išleidžiamo iš minėto pastato į išorę, apimantis korpusą su vidiniu ryšio kanalu dviem oro srautams ir bent vieną pirmojo tipo rekuperatorių, išdėstytą minėtame ryšio kanale, kur pirmojo tipo rekuperatorius apima pirmuosius papildomus srauto kanalus pirmajam oro srautui ir antruosius papildomus srauto kanalus antrajam oro srautui, kur gretimi pirmieji papildomi srauto kanalai ir antrieji papildomi srauto kanalai yra bent iš dalies atskirti vienas nuo kito drėgmei nepralaidžia siena, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent vienas iš latentinių rekuperatorių yra latentinis

rekuperatorius pagal vieną arba kelis iš 1–6 punktų, kur taip pat yra išdėstytas ryšio kanalas nuosekliai su pirmojo tipo rekuperatoriumi.

13. Lango rėmas, turintis ventiliacijos įtaisą pagal bet kurį vieną arba kelis iš 7–12 punktų.

14. Pastatas turintis lango rėmą pagal 13 punktą.

15. Pastatas, turintis ventiliacijos įtaisą pagal bet kurį vieną ar kelis iš 7–12 punktų, kur korpusas yra įrengtas išorinės pastato sienos perėjime, kad vyktų energijos mainai tarp oro srauto, kuris teka iš išorės oro per įtaisą į pastatą ir oro srauto, kuris pro įrenginį iš pastato išleidžiamas į išorę.

---

(51) Int.Cl. ***F41C 27/00*** (2006.01)
F41G 11/00 (2006.01)
F41C 23/16 (2006.01)
(11) **3368853**
(13) T
(96) 16794937.9
(96) 2016-10-26
(97) 2018-09-05
(97) 2020-05-06
(86) PCT/EP2016/001780
(86) 2016-10-26
(87) WO 2017/071807
(87) 2017-05-04
(30) 102015013803, 2015-10-26, DE
(72) SCHATZ, Rudi, DE
MAIER, Tobias, DE
FISCHBACH, Wilhelm, DE
KOHLER, Frank, DE
DOLL, Stefan, DE
ROTH, Marc, DE
(73) Heckler & Koch GmbH, 78727 Oberndorf, DE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Adapteris, skirtas bent vienam papildomam įtaisui pritvirtinti prie savitaisio šaunamojo ginklo ir savitaisis šaunamasis ginklas, kuriame jis įtaisytas
Apibrėžties punktai: 22, brėžiniai: 28.
(57) 1. Adapteris (3), kuris skirtas bent vienam papildomam įtaisui (45) pritvirtinti prie savitaisio šaunamojo ginklo (1), tęsiasi išilgine šaunamojo ginklo kryptimi ir turi dalį vamzdžio pusėje (25) bei dalį korpuso pusėje (35), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:
- jį galima pritvirtinti prie vamzdžio (19) laikymo įtaiso (79, 89) naudojant vamzdžio pusės sekciją (25) ir
- naudojant išilgai judantį kreiptuvą (96, 97, 109; 177, 179, 181), jį galima pritvirtinti išilgai judamai ant korpuso (4) naudojant jo korpuso pusės dalį (35).

2. Adapteris (3) pagal 1 punktą, ypač vientisas adapteris, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vamzdžio pusės dalis (25) apgaubia vamzdį (19) bent iš dalies kaip rankos apsauga ir (arba) korpuso pusės dalis (35) bent iš dalies persidengia su korpusu (4) jo viršuje.

3. Adapteris (3) pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vamzdžio pusės dalis (25) tęsiasi išilgai vamzdžio (19) maždaug nuo dujų išleidimo angos iki korpuso (4) ir apsupa vamzdį (19) nesudarydamas kontakto.

4. Adapteris (3) pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad viena arba abi adapterio dalys (25; 35) turi vieną ar kelis griovelius bent iš dalies jų viršuje ir (arba) bent viename iš jų dviejų šoninių paviršių, kad būtų galima pritvirtinti bent vieną papildomą įtaisą (45) ir (arba) apatinėje vamzdžio pusės adapterio dalyje (25) dalis taip pat yra bent vienas tvirtinimo griovelis.

5. Adapteris (3) pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad viena ar abi adapterio dalys (25; 35) suformuotos kaip Pikatinio bėgelis (27, 29) bent iš dalies jo viršuje ir (arba) bent viename iš dviejų jo šoninių paviršių ir (arba) vamzdžio pusės dalies (25) apatinė dalis bent iš dalies suformuota kaip Pikatinio bėgelis (39).

6. Adapteris (3) pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vamzdžio pusės dalis (25) palaipsniui pereina į korpuso pusės dalį (35), kur laiptelių srityje šoninės tilto dalys (33) sujungia abi dalis (25, 35) vieną su kita.

7. Adapteris (3) pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad viena arba abi adapterio sekcijos (25; 35) turi kanalus (34, 42, 49, 51) iš abiejų pusių tvirtinimo detalėms (36, 49), ypač sraigtams ar varžtams, įvesti.

8. Adapteris (3) pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad viena ar abi adapterio dalys (25; 35) turi vieną ar daugiau, ypač šoninių, įdubų ar įpjovų (31, 32).

9. Adapteris (3) pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vamzdžio pusės dalies (25) ir (arba) korpuso pusės dalies (35) kiekvienos iš jų gale yra bent vienas kreipiamasis elementas (54, 109), skirtas nukreipti, centruoti ir pritvirtinti adapterį (3) montuojant jį prie šaunamojo ginklo (1), kur kreipiamasis elementas (54, 109) yra specialiai suprojektuotas kaip išsikišęs prailginimas (54, 109).

10. Adapteris (3) pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad korpuso šoninėje dalyje (35) esantis prailginimas (109) suformuotas kaip kaištinio sujungimo profilis.

11. Adapteris (3) pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad korpuso pusės dalis (35) turi įdubas (37), besitęsiančias išilgai iš abiejų pusių, kad būtų galima aktyvinti pakrovimo svirtį (17).

12. Adapteris (3) pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad korpuso šoninę dalį (35) sudaro viena arba kelios įdubos (40, 46), skirtos bent vienam reguliuojamam stebėjimo įtaisui pritvirtinti, ypač sulankstomą galinio matymo įrenginį (43) ir (arba) sulankstomą priekinio matymo įrenginį (41).

13. Adapteris (3) pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ant jos vamzdžio pusės dalies (25) yra dangtis (110), kuris yra pasukamas aplink vyrio ašį (119) tarp atidarymo ir uždarymo padėčių.

14. Adapteris (3) pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima įdėklą (123), skirtą stabilizuoti ir sustiprinti adapterį (3), kurį galima įstatyti ir pritvirtinti tarp tilto dalių (33).

15. Adapteris (3) pagal 13 ir 14 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įdėklas (123) apima tamprų elementą (125) su fiksuojamąja iškyša (127) dangčiui (100) pritvirtinti.

16. Adapteris (3) pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tamprus elementas (125) su įdėklo dalimi (123) yra pateiktas kaip vientisas darinys kaip suformuota spyruoklė arba kaip atskiras komponentas.

17. Adapteris (3) pagal bet kurį iš 14–16 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įdėklas (123) apima dujų stūmoklio strypo kreiptuvą (169), einantį išilgine kryptimi, ir (arba) guolį (171) dujų stūmoklio strypo spyruoklei (173).

18. Adapteris (3) pagal bet kurį vieną iš 14–17 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įdėklas (123) galinėje dalyje turi bent vieną kreipiamąjį elementą (143), skirtą nukreipti ir centruoti ant korpuso (4) montavimo metu.

19. Savitaisis šaunamasis ginklas (1) su
- adapteriu (3) pagal bet kurį vieną iš 1–18 punktų,
- laikymo įtaisu (79, 89) ant vamzdžio (19) ar korpuso (4) adapterio (3) tvirtinimui ir
- ant korpuso (4) arba vamzdžio (19) esančiu slankiu guoliu, skirtu išilgai slenkamam adapterio (3) valdymui.

20. Šaunamasis ginklas (1) pagal 19 punktą, kuriame laikymo įtaisas pateikiamas kaip įvorė (79), pritvirtinta prie vamzdžio (19), ypač šalia cilindrinės veržlės (85) arba kaip įvorės pavidalo dalis (89), vientisai pratęsianti cilindrinę veržlę (87).

21. Šaunamasis ginklas (1) pagal 19 ar 20 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima bent vieną priešpriešinį profilį (96, 97, 103, 107) ant korpuso (4), skirto priimti bent vieną iš adapterio (3) kreipiamųjų elementų (54, 109, 143) ir (arba) įdėklo elementą (123).

22. Šaunamasis ginklas (1) pagal 21 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad priešpriešinis profilis (96, 97) papildo prailginimo (109) kaištinio sujungimo profilį, kad jį būtų galima išilgai perkelti montuojant slankiuoju guoliu.

---

(51) Int.Cl. ***G01N 33/68*** (2006.01)
C07K 14/415 (2006.01)
A61K 39/35 (2006.01)
(11) **3364193**
(13) T
(96) 18156555.7
(96) 2018-02-13
(97) 2018-08-22
(97) 2020-04-01
(30) 17000245, 2017-02-15, EP
17001081, 2017-06-26, EP
(72) Suer, Waltraud, DE
Rohwer, Stefanie, DE
Brix, Bettina, DE
Weimann, Alf, DE
WEIMANN, Yvonne, DE
KLINGE, Marco, DE
(73) Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG, 23560 Lübeck, DE
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Patobulintas tyrimas, skirtas alergijos žemės riešutams diagnozavimui
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 5.
(57) 1. Diagnostiniu požiūriu naudotinas nešiklis, apimantis priemones, skirtas specifiškai fiksuoti anikūną prie Ara h 7 izotipo 7.0201 C galo epitopo, kur C galas sudarytas iš SEQ ID Nr. 6, ir kur epitopas apima SEQ ID Nr. 8, iš subjekto gautame mėginyje,
kur nešiklis yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš rutuliuko, testavimo juostelės, mikrotitravimo plokštelės, mikrogardelės, kieto polimero, gauto iš celiuliozės, bloto iš grupės, apimančios linijinį ir taškinį blotą, stiklinio paviršiaus, stiklelio bei biolusto, ir labiausiai pageidautina titravimo mikroplokštelė arba linijinis blotas,
kur priemonės, skirtos specialiai fiksuoti antikūną, yra polipeptidas, apimantis arba susidedantis iš antigeno, prie kurio jungiasi fiksuojamas arba aptinkamas antikūnas, arba jo variantas, turintis antikūnų surišimo aktyvumą.

2. Diagnostiniu požiūriu naudotinas nešiklis pagal 1 punktą, kur nešiklis papildomai apima priemones, skirtas specifiškai fiksuoti antikūną prieš vieną arba daugiau papildomų antigenų iš grupės, apimančios Ara h 2, Ara h 6, Ara h 1, Ara h 3, Ara h 9, Ara h 8 ir Ara h 5, labiau pageidautina iš grupės, apimančios Ara h 2, Ara h 6, Ara h 1, Ara h 3, Ara h 9, dar labiau pageidautina antikūną prieš Ara h 2 ir (arba) antikūną prieš Ara h 6, labiausiai pageidautina antikūną prieš Ara h 2.

3. Rinkinys, apimantis diagnostiniu požiūriu naudotiną nešiklį pagal bet kurį iš 1-2 punktų, taip pat priemones, skirtas specifiškai aptikti fiksuotą antikūną.

4. Rinkinys pagal 3 punktą,
kur priemonės, skirtos specifiškai fiksuoti anikūną prie Ara h 7 izotipo 7.0201 C galo epitopo, kur C galas sudarytas iš SEQ ID Nr. 6, ir kur epitopas apima SEQ ID Nr. 8, ir priemonės, skirtos specifiškai fiksuoti anikūną prie vieno arba daugiau papildomų antigen, yra ant atskirų nešiklių arba
kur priemonės, skirtos specifiškai fiksuoti anikūną prie Ara h 7 izotipo 7.0201 C galo epitopo, kur C galas sudarytas iš SEQ ID Nr. 6, ir kur epitopas apima SEQ ID Nr. 8, ir priemonės, skirtos specifiškai fiksuoti anikūną prie vieno arba daugiau papildomų antigenų, yra ant vieno nešiklio, pageidautina kovalentiškai prijungtos prie vieno nešiklio.

5. Alergijos žemės riešutams diagnozavimo būdas, apimantis aptikimo subjekto mėginyje antikūno prieš Ara h 7 izotipo 7.0201 C galo epitopą pakopą, kur C galas sudarytas iš SEQ ID Nr. 6, ir kur epitopas apima SEQ ID Nr. 8.

6. Būdas pagal 5 punktą, papildomai apimantis aptikimo pakopą subjekto mėginyje antikūno prieš vieną arba daugiau papildomų antigenų, pageidautina, parinktų iš grupės, susidedančios iš Ara h 2, Ara h 6, Ara h 1, Ara h 3, Ara h 9, Ara h 8 ir Ara h 5, labiau pageidautina iš grupės, apimančios Ara h 2, Ara h 6, Ara h 1, Ara h 3 ir Ara h 9, labiausiai pageidautina Ara h 2 ir (arba) Ara h 6.

7. Būdas pagal bet kurį iš 5-6 punktų, kur antikūno prieš Ara h 7 izotipo 7.0201 C galo epitopą, apimantį SEQ ID Nr. 8, ir antikūno prieš prieš vieną arba daugiau papildomų antigenų, pageidautina Ara h 2 ir (arba) Ara h 6, aptikimas atliekamas vienu metu.

8. Būdas pagal bet kurį iš 5-7 punktų, kur antikūno prieš Ara h 7 izotipo 7.0201 C galo epitopą, apimantį SEQ ID Nr. 8, ir antikūno prieš prieš vieną arba daugiau papildomų antigenų aptikimas atliekamas erdviškai atskirtų surišimo reakcijų dėka.

9. Būdas pagal bet kurį iš 5-8 punktų, kur antikūno prieš Ara h 7 izotipo 7.0201 C galo epitopą, apimantį SEQ ID Nr. 8, ir antikūno prieš prieš vieną arba daugiau papildomų antigenų aptikimas atliekamas panaudojant vieno indo reakcijoją.

10. Nešiklis, rinkinys arba būdas pagal bet kurį iš 1-9 punktų, kur antikūnas prieš izotipą 7.0201 yra antikūnas, monospecifinis sekai SEQ ID Nr. 6, pageidautina sekai iš grupės, apimančios SEQ ID Nr. 7, SEQ ID Nr. 8, SEQ ID Nr. 9 ir SEQ ID Nr. 10, labiausiai pageidautina sekai SEQ ID Nr. 8.

11. Panaudojimas polipeptido, apimančio SEQ ID Nr. 8, pageidautina, seką iš grupės, apimančios SEQ ID Nr. 6, SEQ ID Nr. 7, SEQ ID Nr. 8, SEQ ID Nr. 9 ir SEQ ID Nr. 10, labiau pageidautina - SEQ ID Nr. 6, labiausiai pageidautina Ara h 7 izotipą 7.0201 arba jo variantą, besijungiantį prie antikūno prieš Ara h 7 izotipą 7.0201 iš subjekto, alergiško žemės riešutams, kur polipeptidas yra rekombinantinis, imobilizuotas išgrynintas arba sulietas baltymas, pageidautina išgrynintas ir rekombinantinis bei imobilizuotas, nešiklis pagal bet kurį iš 1-2 punktų arba rinkinys pagal bet kurį iš 3-4 punktų, skirtas padidinti alergijos žemės riešutams diagnozės jautrumą.

12. Panaudojimas polipeptido, apimančio SEQ ID Nr. 8, pageidautina, seką iš grupės, apimančios SEQ ID Nr. 6, SEQ ID Nr. 7, SEQ ID Nr. 8, SEQ ID Nr. 9 ir SEQ ID Nr. 10, labiau pageidautina - SEQ ID Nr. 6, labiausiai pageidautina Ara h 7 izotipą 7.0201 arba jo variantą, besijungiantį prie antikūno prieš Ara h 7 izotipą 7.0201 iš subjekto, alergiško žemės riešutams, kur polipeptidas yra rekombinantinis, imobilizuotas išgrynintas arba sulietas baltymas, pageidautina išgrynintas ir rekombinantinis bei imobilizuotas, gamybai rinkinio, skirto alergijai žemės riešutams diagnozuoti.

13. Panaudojimas pagal bet kurį iš 11-12 punktų, kur polipeptidas, apimantis SEQ ID Nr. 8, pageidautina, seką iš grupės, apimančios SEQ ID Nr. 6, SEQ ID Nr. 7, SEQ ID Nr. 8, SEQ ID Nr. 9 ir SEQ ID Nr. 10, labiau pageidautina - SEQ ID Nr. 6, labiausiai pageidautina Ara h 7 izotipą 7.0201 arba jo variantą, besijungiantį prie antikūno prieš Ara h 7 izotipą 7.0201 iš subjekto, alergiško žemės riešutams, yra kompozicijoje, apimančioje minėtą polipeptidą ir Ara h 2 ir (arba) Ara h 6 arba jo variantą, besijungiantį prie antikūno prieš Ara h 2 arba Ara h 6 iš subjekto, alergiško žemės riešutams, atitinkamai.

14. Antikūnas, pageidautina IgE, IgG1 ir IgG4 klasės antikūnas, specifiškai besirišantis prie SEQ ID Nr. 6, labiau pageidautina - sekos iš grupės, apimančios SEQ ID Nr. 7, SEQ ID Nr. 8, SEQ ID Nr. 9 ir SEQ ID Nr. 10, labiausiai pageidautina prie SEQ ID Nr. 8, kur antikūnas pageidautina yra izoliuotas.

15. Antikūno pagal 14 punktą panaudojimas diagnozavimui alergijos žemės riešutams arba gamybai rinkinio, skirto alergijai žemės riešutams diagnozuoti.

---

(51) Int.Cl. ***G01V 1/38*** (2006.01)
G01V 9/00 (2006.01)
(11) **3351974**
(13) T
(96) 18152413.3
(96) 2018-01-18
(97) 2018-07-25
(97) 2020-03-04
(30) 201710036757, 2017-01-18, CN

(72) WU, Nengyou, CN
SUN, Zhilei, CN
GUO, Lei, CN
ZHANG, Xilin, CN
WANG, Libo, CN
XU, Cuiling, CN

(73) Shandong University, Qingdao City, Shandong Province, CN

(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Geocheminė zondo su mikroelektrodais sistema statiniam zondavimui vykdyti

Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 8.

(57) 1. Statinio tipo zondo su kūgio formos antgaliu geocheminė mikroelektrodo zondo sistema, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji apima pagrindą (23), statinio tipo bandymo zondą su kūgio formos antgaliu (25) ir mažiausiai vienas mikroelektrodas (24), kurie yra išdėstyti ant pagrindo (23); statinio tipo bandymo zondas su kūgio formos antgaliu (25) yra išdėstytas pagrindo (23) viduryje; mažiausiai vienas mikroelektrodas (24) yra išdėstytas aplink statinio tipo bandymo zondą su kūgio formos antgaliu (25); ir statinio tipo bandymo zondo kūgio formos antgalio (25) ilgis yra 4–8 cm didesnis nei mikroelektrodo (24) kūgio formos antgalio ilgis.

2. Statinio tipo zondo su kūgio formos antgaliu geocheminė mikroelektrodo zondo sistema pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad statinio tipo bandymo zondas su kūgio formos antgaliu (25) ir mikroelektrodas (24) yra atitinkamai prijungti prie pagrindinės valdymo sistemos; pagrindinė valdymo sistema yra konfigūruota gauti duomenis iš statinio tipo bandymo zondo su kūgio formos antgaliu (25) ir atitinkamo mikroelektrodo (24), bei kontroliuoti, ar statinio tipo zondo su kūgio formos antgaliu geocheminio mikroelektrodo zondo sistema prasiskverbia į nuosėdas, atsižvelgiant į statinio tipo bandymo zondo kūgio formos antgalio (25) pasipriešinimo vertę.

3. Statinio tipo zondo su kūgio formos antgaliu geocheminio mikroelektrodo zondo sistema pagal bet kurį iš 1 ar 2 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad nustatyta statinio tipo bandymo zondo su kūgio formos antgaliu (25) statinio zondavimo ribinė vertė yra 0,7–0,9 S, o S yra minimalus atitinkamo mikroelektrodo (24) mechaninės konstrukcijos atsparumas lūžimui.

4. Statinio tipo zondo su kūgio formos antgaliu geocheminė mikroelektrodo zondo sistema pagal bet kurį iš 1–3 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad statinio tipo bandymo zondas su kūgio formos antgaliu (25) yra nustatytas 3–5 cm atstumu nuo kiekvieno mikroelektrodo (24).

5. Statinio tipo zondo su kūgio formos antgaliu geocheminė mikroelektrodo zondo sistema pagal bet kurį iš 1–4 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad mikroelektrodų (24) yra daugiau nei 1 ir mikroelektrodai (24) yra vienodai išdėstyti aplink statinio tipo bandymo zondą su kūgio formos antgaliu (25).

6. Statinio tipo zondo su kūgio formos antgaliu geocheminė mikroelektrodo zondo sistema pagal bet kurį iš 1–5 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad, kai mikroelektrodų (24) yra daugiau nei 1, mikroelektrodai (24) yra skirtingus statinio zondavimo rodiklius turintys mikroelektrodai.

7. Statinio tipo zondo su kūgio formos antgaliu geocheminė mikroelektrodo zondo sistema pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad statinio zondavimo rodiklis yra pasirenkamas iš CH_4, O_2, pH, redokso, H_2, H_2S, NO arba NO_2.

8. Ilgalaikė, daugiataškė jūros dugno stebėsenos vietoje sistema, apimanti platformos rėmą (11), plūdriąją medžiagą (6), povandeninį garsinio ryšio įrenginį (5), švyturėlį (1), stebėsenos kamerą (7), paleidimo valdymo kamerą (8), centrinį sukamąjį skydą (10), balastinius svarmenis (9) ir zondo su mikroelektrodais sistemą (3), pagal bet kurį iš 1–7 punktų, kurioje platformos rėmas (11) yra cilindro formos pagrindinis korpusas su iš viso keturiais lygmenimis, išdėstytais iš viršaus į apačią, plūdrioji medžiaga (6), povandeninis garsinio ryšio įrenginys (5) ir švyturėlis (1) yra sumontuoti pirmajame lygmenyje, stebėsenos kamera (2), valdymo kamera (7) ir paleidimo valdymo kamera (8) yra įrengtos antrajame lygmenyje, centrinį sukamasis skydas (10) yra įrengtas trečiajame lygmenyje, o balansiniai svarmenys (9) yra įrengti ketvirtajame lygmenyje;

kur antrajame lygmenyje esančios stebėsenos kameros (2) viduje yra sumontuotas padėties jutiklis ir gylio matuoklis, valdymo kameros (7) viduje yra sumontuota povandeninio valdymo ir duomenų priėmimo sistema, paleidimo valdymo kameros (8) viduje yra sumontuotas povandeninis garsinis paleidiklis;

kur centrinis sukamasis skydas (10) yra įrengtas trečiajame lygmenyje ir apima sukamąjį kreipiantįjį bėgelį (15), sukamąjį diską (16), zondo su mikroelektrodais sistemą (3), išplėtimo mechanizmą ir keliamąjį mechanizmą,

centrinio sukamojo skydo (10) perimetre yra įrengtas sukamasis kreipiantysis bėgelis (15), sukamasis diskas (16) yra išdėstytas sukamojo kreipiančiojo bėgelio (15) viduryje ir gali slysti sukamuoju kreipiančiuoju bėgeliu (15), sukamasis diskas (16) yra sujungtas taip, kad jį suktų I-asis servo variklis (12); kur sukamajame diske (12) yra radialiai suformuotas slydimo lovelis (27), zondo su mikroelektrodais sistema (3) gali slysti slydimo grioveliu (27), kai jie yra valdomi išplėtimo mechanizmu, išplėtimo mechanizmas apima II-ąjį servo variklį (13) ir II-ąjį varžtą (26), II-asis servo variklis (13) yra konfigūruotas taip, kad suktų II-ąjį varžtą (26), II-asis varžtas (26) yra sriegiu sujungtas su kreipiančiąja mova (34), kuri yra pritvirtinta prie zondo su mikroelektrodais sistemos (3); kur zondo su mikroelektrodais sistema (3) gali judėti aukštyn ir žemyn, valdant keliamajam mechanizmui, keliamasis mechanizmas apima III-iąjį servo variklį (14) ir III-iąjį varžtą (22), III-iasis servo variklis (14) yra konfigūruotas taip, kad suktų III-iąjį varžtą (22), ir III-iasis varžtas (22) yra sriegiu prijungtas prie zondo su mikroelektrodais sistemos (3) pagrindo (23).

9. Ilgalaikė, daugiataškė jūros dugno stebėsenos vietoje sistema pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad sukamajame diske (16) taip pat yra sumontuotas nuosėdų mėginių ėmiklis (17).

10. Ilgalaikės, daugiataškės jūros dugno stebėsenos vietoje sistemos valdymo sistema pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji apima denį (18) ir povandeninę dalį (20), kur denis (18) apima pagrindinę konsolę, I-ąją duomenų atmintinę, žmogaus-mašinos sąveikos įrenginį, švyturėlio vietą aptinkantį įrenginį, povandeninį garsinio ryšio bloką ir garsinio paleidimo bloką, pagrindinė konsolė yra atitinkamai prijungta prie I-osios duomenų atmintinės, žmogaus-mašinos sąveikos bloko, švyturėlio vietą aptinkančio įrenginio, povandeninio garsinio ryšio bloko ir garsinio paleidimo bloko;

kur povandeninis įrenginys (20) apima pagrindinę valdymo sistemą, švyturėlį (1), povandeninio garsinio ryšio įrenginį (5), garsinį paleidiklį, II-ąją duomenų atmintinę, I-ąjį servo variklį (12), sukamąjį diską (16), II-ąjį servo variklį (13), II-ąjį varžtą (26), III-iąjį servo variklį (14), III-iąjį varžtą (22), zondo su mikroelektrodais sistemą (3), duomenų priėmimo įrenginį, nuosėdų mėginių ėmiklį (17), gylio matuoklį ir aukščio virš jūros lygio jutiklį; kur pagrindinė valdymo sistema yra atitinkamai prijungta prie švyturėlio (1), povandeninio garsinio ryšio įrenginio (5), garsinio paleidiklio, II-osios duomenų atmintinės, I-ojo servo variklio (12), II-ojo servo variklio (13), III-iojo servo variklio (14), duomenų priėmimo įrenginio, gylio matuoklio ir aukščio virš jūros lygio jutiklio; I-asis servo variklis (12), II-asis servo variklis (13) ir III-iasis servo variklis (14) yra atitinkamai prijungti prie sukamojo disko (16), II-ojo varžto (26) ir III-iojo varžto (22), kuriais yra varoma zondo su mikroelektrodais sistema (3) ir nuosėdų mėginių ėmiklis (17); zondo su mikroelektrodais sistemos (3) statinio zondavimo bandymo zondas (25) ir aštuoni mikroelektrodai (24) yra atitinkamai prijungti prie duomenų priėmimo įrenginio;

kur švyturėlio vietą aptinkantis įrenginys yra bevieliu ryšiu sujungtas su švyturėliu (1), povandeninis garsinio ryšio blokas yra bevieliu ryšiu sujungtas su povandeniniu garsinio ryšio įrenginiu (5), o garsinio paleidimo blokas yra bevieliu ryšiu sujungtas su garsiniu paleidikliu.

---

(51) Int.Cl. ***G06K 19/077*** (2006.01)
G07F 7/08 (2006.01)
B32B 5/22 (2006.01)
B32B 5/26 (2006.01)
B32B 3/08 (2006.01)
B32B 3/26 (2006.01)

(11) **3374931**
(13) T
(96) 16795031.0
(96) 2016-11-11
(97) 2018-09-19
(97) 2020-01-01
(86) PCT/EP2016/077459
(86) 2016-11-11
(87) WO 2017/081268
(87) 2017-05-18
(30) 102015222364, 2015-11-12, DE
(72) FISCHER, Jörg, DE
TRÖLENBERG, Stefan, DE
TIETKE, Markus, DE
FRITZE, Frank, DE
HILLE, Jakob, DE
KRAUS, Micha, DE

(73) Bundesdruckerei GmbH, 10969 Berlin, DE

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

(54) Vertybinis arba apsaugotasis dokumentas, pagamintas iš pluoštinės kompozicinės medžiagos, ir vertybinio arba apsaugotojo dokumento gamybos būdas

Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 11.

(57) 1. Vertybinis arba apsaugotasis dokumentas (2000) su elektrine schema (1270), kur vertybinis arba apsaugotasis dokumentas (2000) suformuotas bent iš trijų dokumento sluoksnių, išdėstytų dokumento sluoksnių paketu (1700) ir paviršiais sujungtų vienas su kitu, kur pirmasis dokumento sluoksnis suformuotas iš schemą laikančiojo sluoksnio (1200), į kurį remiasi elektrinė schema (1270), bent vienas antrasis dokumento sluoksnis suformuotas iš kompensacinio sluoksnio (1100), kuris apima bent vieną angą (1120) ir (arba) išėmą, o bent vienas trečiasis dokumento sluoksnis suformuotas iš atitinkamo dengiamojo sluoksnio (1300),

b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmasis (1200) ir bent vienas antrasis (1100) bei bent vienas trečiasis dokumento sluoksnis (1300) suformuotas iš pluoštinės kompozicinės medžiagos, sudarytos iš temo-reaktyviosios medžiagos, sutvirtintos stiklo audiniu bei apimančios epoksidinę dervą.

2. Vertybinis arba apsaugotasis dokumentas (2000) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pluoštinė kompozicinė medžiaga yra nesilydanti.

3. Vertybinis arba apsaugotasis dokumentas (2000) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent vienas dengiamasis sluoksnis (1300) ir schemos laikantysis sluoksnis (1200) yra skaidrus arba permatomas.

4. Vertybinis arba apsaugotasis dokumentas (2000) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ertmės (1130), suformuotos bent viena anga (1120) ir (arba) išėma bent viename kompensaciniame sluoksnyje (1100) ir elektroninių komponentų elementais (1210), sumontuotais ant schemą laikančiojo sluoksnio (1200) bei išsikišančiais į bent vieną angą (1120) arba išėmą, yra užpildytos polimerine medžiaga.

5. Vertybinis arba apsaugotasis dokumentas (2000) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent vienas dengiamasis sluoksnis (1300) apima angą (1320) tam, kad joje esantis jutiklinis įtaisas (1220) būtų pasiekiamas iš išorės.

6. Vertybinis arba apsaugotasis dokumentas (2000) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad elektrinė schema (1270) apima RFID schemą, biometrinį jutiklinį įtaisą (1220) ir (arba) elektroninį rodymo įtaisą (1230).

7. Vertybinis arba apsaugotasis dokumentas (2000) pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vertybinis arba apsaugotasis dokumentas (2000) apima rodymo įtaisą (1230) su elektroforeziniu, feroelektriniu arba cholesteriniu rodymo elementu (1231), kuris nuolat rodo individualizuotus duomenis.

8. Vertybinio arba apsaugotojo dokumento (2000), apimančio elektrinę schemą (1270), gamybos būdas, apimantis šiuos etapus:

(a) schemą laikančiojo sluoksnio (1270) pavidalo pirmojo dokumento sluoksnio (1200), į kurį remiasi elektrinė schema, kompensacinio sluoksnio (1100) pavidalo bent vieno antrojo dokumento sluoksnio, apimančio angą (1120) ir (arba) išėmą, bei atitinkamo dengiamojo sluoksnio pavidalo bent vieno trečiojo dokumento sluoksnio (1300) pateikimą;

(b) pirmojo (1200), bent vieno antrojo (1100) ir bent vieno trečiojo (1300) dokumento sluoksnio sudėjimą vienas ant kito dokumento sluoksnių paketui (1700) suformuoti;

(c) pirmojo (1200), bent vieno antrojo (1100) ir bent vieno trečiojo (1300) dokumento sluoksnio (1300) neskaidomą sujungimą sluoksniavimo būdu dokumento blankui (1000) gauti bei

(d) dokumento blanko (1000) individualizavimą vertybiniam arba apsaugotajam dokumentui (2000) gauti,

kur pirmasis (1200), bent vienas antrasis (1100) ir bent vienas trečiasis (1300) dokumento sluoksnis formuojami iš pluoštinės kompozicinės medžiagos, kuri sudaryta iš termoreaktyviosios medžiagos, sutvirtintos stiklo audiniu ir apimančios epoksidinę dervą.

Patento perleidimas pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 42 straipsnį

(11) **1648934**
(51) Int.Cl. ***C07K 14/655*** (2006.01)
A61K 38/31 (2006.01)
C07K 7/06 (2006.01)
(13) T
(54) Farmacinė kompozicija, apimanti ciklinius somatostatino analogus
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data
(73) Recordati AG, 6340 Baar, CH
2020-05-21

---

(11) **1686964**
(51) Int.Cl. ***A61K 9/16*** (2006.01)
A61K 38/31 (2006.01)
(13) T
(54) Mikrodalelės, apimančios somatostatino analogus
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data
(73) Recordati AG, 6340 Baar, CH
2020-05-21

---

(11) **1751111**
(51) Int.Cl. ***C07D 217/18*** (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
(13) T
(54) Pakeistieji 1,2,3,4-tetrahidroizochinolino dariniai
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data
(73) Idorsia Pharmaceuticals Ltd, 4123 Allschwil, CH
2020-05-15

---

(11) **1919916**
(51) Int.Cl. ***C07D 487/04*** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(13) T
(54) Kondensuoti imidazolo dariniai, skirti aldosterono sintazės ir aromatazės inhibavimui
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data
(73) Recordati AG, 6340 Baar, CH
2020-05-21

---

(11) **2179803**
(51) Int.Cl. ***B09C 1/08*** (2006.01)
E02F 3/92 (2006.01)
E02B 1/00 (2006.01)
C02F 1/52 (2006.01)
E02F 5/28 (2006.01)
(13) T
(54) Flokuliantų įleidimo būdas ir įrenginys
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data
(73) Feralco AB, 254 52 Helsingborg, SE
2020-05-21

---

(11) **2207550**
(51) Int.Cl. ***A61K 31/472*** (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
(13) T
(54) Tetrahidrochinolino dariniai, skirti potrauminio streso sutrikimo gydymo
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data
(73) Idorsia Pharmaceuticals Ltd, 4123 Allschwil, CH
2020-05-15

---

(11) **2310042**
(51) Int.Cl. ***A61K 38/31*** (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)
(13) T
(54) Pasireotido panaudojimas endogeninės hiperinsulineminės hipoglikemijos gydymui
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data
(73) Recordati AG, 6340 Baar, CH
2020-05-21

---

(11) **2523731**
(51) Int.Cl. ***A61K 31/4188*** (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07F 9/6506 (2006.01)
(13) T
(54) Antinksčių hormoną modifikuojančio agento panaudojimas
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data
(73) Recordati AG, 6340 Baar, CH
2020-05-21

---

(11) **3166596**
(51) Int.Cl. ***A61K 9/20*** (2006.01)
A61K 31/45 (2006.01)
(13) T

(54) Farmacinės dozės formos

Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data

(73) Recordati AG, 6340 Baar, CH

2020-05-21

Europos patento pakeitimai, paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 71 ir 79 straipsnius

(11) **1698229**

(51) Int.Cl. ***A21D 6/00*** (2006.01)
A21D 15/02 (2006.01)
A21D 15/08 (2006.01)
A21D 13/00 (2006.01)

(13) T

(54) Glazūravimo kompozicija, apimanti cukraus alkoholius, ir jos panaudojimas

(73) Vamix N.V., Ottergemsesteenweg-Zuid 816, 9000 Gent, BE

(46) 2015-06-25
Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Vamix N.V., Moutstraat 64, 9000 Gent, BE
2020-05-15

---

(11) **2179803**

(51) Int.Cl. ***B09C 1/08*** (2006.01)
E02F 3/92 (2006.01)
E02B 1/00 (2006.01)
C02F 1/52 (2006.01)
E02F 5/28 (2006.01)

(13) T

(54) Flokuliantų įleidimo būdas ir įrenginys

(46) 2018-11-26

(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
Buvusio patentinio patikėtinio/atstovo vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Jelena GERASIMOVIČ, Į „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
2020-05-21

Europos patentai, pripažinti negaliojančiais pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 71 ir 79 straipsnius

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
1719070	2019-10-15
1781703	2017-09-26
1868645	2019-09-27
1896073	2020-02-28

Europos patentai,
kurių galiojimas pasibaigęs
pagal Lietuvos Respublikos
patentų įstatymo 36 straipsnį

(11) EPO paskelbimo numeris	Galiojimo baigties data
1097126	2020-05-18
1176964	2020-05-15
1178927	2020-05-17
1183353	2020-05-23
1185536	2020-05-15
1198395	2020-05-24
1544299	2020-05-23
1702618	2020-05-15
1716853	2020-05-15

Europos patentai, laikomi ab initio negaliojančiais pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 79 straipsnio 5 dalį

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3368423	2019-11-20

Paraiškos papildomos apsaugos liudijimui gauti, paskelbtos pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 37 straipsnį

(68) **1084705**
(21) PA 2014 043
(22) 2014-12-09
(71) Royalty Pharma Collection Trust, Rodney Square North 1100 North Market Street, Wilmington DE 19890, US
(54) Kraujo gliukozės lygų žinduoliuose mažinimo būdas
(93) EU/1/09/545/001-015, 2009-10-01
(95) Saksagliptinas
Prašymo pratęsti papildomos apsaugos liudijimo galiojimo terminą padavimo data
2020-04-23

---

(68) **1084705**
(21) PA 2014 044
(22) 2014-12-09
(71) Royalty Pharma Collection Trust, Rodney Square North 1100 North Market Street, Wilmington DE 19890, US
(54) Kraujo gliukozės lygų žinduoliuose mažinimo būdas
(93) EU/1/11/707/001-011, 2011-08-24
(95) Linagliptinas

---

(68) **1084705**
(21) PA 2014 045
(22) 2014-12-09
(71) Royalty Pharma Collection Trust, Rodney Square North 1100 North Market Street, Wilmington DE 19890, US
(54) Kraujo gliukozės lygų žinduoliuose mažinimo būdas
(93) EU/1/13/844/001-027, 2013-09-19
(95) Alogliptinas

Papildomos apsaugos liudijimai, paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 37 straipsnį

(11) **C 1534390**
(94) 2025-03-15
(21) PA 2010 007
(22) 2010-05-10
(68) 1534390
(93) EU/1/10/612/001, 2010-03-11 EU/1/10/612/002, 2010-03-11 EU/1/10/612/003, 2010-03-11 EU/1/10/612/004, 2010-03-11 EU/1/10/612/005, 2010-03-11 EU/1/10/612/006, 2010-03-11
(95) Eltrombopago olaminas
(24) 2023-05-22
(73) Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) 3`- (2Z)- 1-(3,4,-Dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-okso-4H-pirazol-4-ilidenhidrazino-2‘-hidroksi-1,1‘-bifenil-3-karboksirūgšties bis-(monoetanolaminas)

Prašymo pratęsti papildomos apsaugos liudijimo galiojimo terminą padavimo data

2019-10-11

Papildomos apsaugos liudijimo galiojimo termino pratęsimo data

2025-09-15

Atitaisymai

(11) **2440724**
(13) T
(54) Grindų lentelė ir iš daugybės tokių grindų lentelių susidedanti grindų danga
Biuro atitaisymas
Paskelbta: Išradimai 2020/7, puslapis 263
(73) 14F LICENSING NV, B-3930, Hamont-Achel, BE
(15) Atitaisymas
(73) I4F LICENSING NV, B-3930, Hamont-Achel, BE
(48) 2020-06-01

---

(11) **2719845**
(13) T
(54) Grindų plokštė
Biuro atitaisymas
Paskelbta: Išradimai 2020/7, puslapis 263
(73) 14F LICENSING NV, B-3930, Hamont-Achel, BE
(15) Atitaisymas
(73) I4F LICENSING NV, B-3930, Hamont-Achel, BE
(48) 2020-06-01

---

(11) **3031998**
(13) T
(54) Plokštė su kablio pavidalo tvirtinimo sistema
Biuro atitaisymas
Paskelbta: Išradimai 2020/7, puslapis 263
(73) 14F LICENSING NV, B-3930, Hamont-Achel, BE
(15) Atitaisymas
(73) I4F LICENSING NV, B-3930, Hamont-Achel, BE
(48) 2020-06-01

---

(11) **3070228**
(13) T
(54) Grindų plokštė
Biuro atitaisymas
Paskelbta: Išradimai 2020/7, puslapis 263
(73) 14F LICENSING NV, B-3930, Hamont-Achel, BE
(15) Atitaisymas
(73) I4F LICENSING NV, B-3930, Hamont-Achel, BE
(48) 2020-06-01

---

(11) **3105392**
(13) T
(54) Plokštė, sujungiama su analogiškomis plokštėmis dangai suformuoti
Biuro atitaisymas
Paskelbta: Išradimai 2020/7, puslapis 263

(73) 14F LICENSING NV, B-3930, Hamont-Achel, BE
(15) Atitaisymas
(73) I4F LICENSING NV, B-3930, Hamont-Achel, BE
(48) 2020-06-01

---

(11) **3176345**
(13) T
(54) Grindų plokštė ir grindų danga sudaryta iš daugybės tokių grindų plokščių
Biuro atitaisymas
Paskelbta: Išradimai 2020/7, puslapis 264
(73) 14F LICENSING NV, B-3930, Hamont-Achel, BE
(15) Atitaisymas
(73) I4F LICENSING NV, B-3930, Hamont-Achel, BE
(48) 2020-06-01

---

(11) **3231959**
(13) T
(54) Grindų plokštė
Biuro atitaisymas
Paskelbta: Išradimai 2020/7, puslapis 264
(73) 14F LICENSING NV, B-3930, Hamont-Achel, BE
(15) Atitaisymas
(73) I4F LICENSING NV, B-3930, Hamont-Achel, BE
(48) 2020-06-01

SISTEMINĖ EUROPOS PATENTŲ RODYKLĖ

(51)	(11)
A01D 43/063	3090617
A01D 45/00	3090617
A01D 45/06	3090617
A01K 61/60	3439467
A01K 63/00	3439467
A01N 43/56	3287445
A01N 43/653	3297998
A01N 47/06	3287445
A24D 3/04	3488716
A24F 1/10	3488716
A24F 47/00	3488716
A61K 9/08	3287123
A61K 9/16	3236949
A61K 9/16	3253402
A61K 9/20	3030227
A61K 9/20	3236949
A61K 9/48	3236949
A61K 31/137	3287123
A61K 31/295	3236949
A61K 31/4045	3030227
A61K 31/4045	3468965
A61K 31/407	3442972
A61K 31/41	2931728
A61K 31/416	3277690
A61K 31/4162	3277690

(51)	(11)
A61K 31/4166	3402781
A61K 31/4166	3402784
A61K 31/4178	3277690
A61K 31/4196	3277690
A61K 31/4245	3277690
A61K 31/437	3442972
A61K 31/4439	3224254
A61K 31/4439	3277690
A61K 31/4985	3419978
A61K 31/506	3277690
A61K 31/519	3394067
A61K 35/12	3134095
A61K 35/17	3134095
A61K 35/30	3064571
A61K 35/30	3064573
A61K 35/32	3064571
A61K 35/35	3064571
A61K 35/407	3064571
A61K 35/407	3064573
A61K 35/407	3064575
A61K 35/747	3253402
A61K 38/17	3134095
A61K 38/17	3253402
A61K 39/00	3004162
A61K 39/145	3321287

(51)	(11)
A61K 39/35	3364193
A61K 39/385	3321287
A61K 39/39	3284753
A61K 39/395	3183268
A61K 39/395	3216803
A61K 47/02	3287123
A61K 47/12	3287123
A61K 47/68	2890717
A61K 47/68	3292874
A61M 11/04	3488716
A61M 15/00	3488716
A61M 25/00	2968834
A61M 25/01	2968834
A61P 3/00	2931728
A61P 3/10	3442972
A61P 7/06	3236949
A61P 9/00	2931728
A61P 9/00	3224254
A61P 9/00	3394067
A61P 9/04	3394067
A61P 9/10	3394067
A61P 9/12	3394067
A61P 13/12	3442972
A61P 17/00	2931728
A61P 17/00	3224254
A61P 17/02	3253402
A61P 19/00	2931728
A61P 25/00	3402781
A61P 25/00	3402784
A61P 25/04	3287123
A61P 25/28	3419978
A61P 29/00	3224254
A61P 29/00	3419978
A61P 31/00	2931728
A61P 31/16	3321287
A61P 31/18	3442972
A61P 35/00	2931728
A61P 35/00	3224254
A61P 35/00	3277690
A61P 35/00	3292874
A61P 35/00	3356408
A61P 35/00	3442972
A61P 35/00	3468965
A61P 37/02	3419978
A61P 37/04	3321287
A61P 37/06	3284753
A61P 37/06	3356408
A61P 43/00	2931728
B01D 47/06	2663403
B01D 50/00	2663403
B01J 2/30	3120922
B03C 3/014	2663403
B03C 3/16	2663403
B03C 3/38	2663403
B03C 3/41	2663403
B03C 3/47	2663403

(51)	(11)
B23K 26/00	3246296
B23K 26/40	3246296
B26F 1/44	2546037
B26F 3/00	3473393
B32B 3/08	3374931
B32B 3/26	3374931
B32B 5/22	3374931
B32B 5/26	3374931
B32B 5/26	3412035
B32B 7/04	3412035
B32B 7/14	3412035
B60P 3/34	3401159
B60P 3/39	3401159
B63B 25/00	3428053
B63B 25/12	3428053
B63B 25/14	3428053
B63B 27/00	3428053
B63B 27/24	3428053
B63B 27/34	3428053
B63B 35/28	3428053
B65D 19/00	3208207
B65D 55/06	3369674
B67D 1/00	3265421
B67D 1/08	3265421
B67D 1/10	3265421
B67D 7/74	3265421
C03B 5/04	3431446
C03B 5/04	3431447
C03B 5/235	3431446
C03B 5/235	3431447
C03B 33/02	3246296
C05G 3/00	3120922
C07D 231/20	3287445
C07D 235/02	3402781
C07D 235/02	3402784
C07D 401/06	3297998
C07D 401/10	3287445
C07D 401/12	3224254
C07D 403/10	3287445
C07D 403/14	3287445
C07D 405/06	3468965
C07D 413/10	3287445
C07D 413/14	3287445
C07D 417/10	3287445
C07D 417/14	3287445
C07D 471/04	3442972
C07D 471/10	3277690
C07D 487/04	3394067
C07D 487/04	3419978
C07D 487/04	3442972
C07D 487/10	3277690
C07D 487/22	2931728
C07D 519/00	3394067
C07K 14/285	3321287
C07K 14/415	3364193
C07K 14/805	3044320

(51)	(11)
C07K 16/12	3004162
C07K 16/22	3216803
C07K 16/24	2970460
C07K 16/28	2890717
C07K 16/28	3183268
C07K 16/28	3202789
C07K 16/28	3284753
C07K 16/28	3351558
C07K 16/28	3356408
C07K 16/30	2890717
C07K 16/30	3284753
C07K 16/30	3351558
C07K 16/32	3351558
C07K 19/00	3321287
C10L 1/02	3368639
C10L 1/14	3368639
C10L 1/18	3368639
C10L 1/185	3368639
C10L 1/19	3368639
C10L 1/23	3368639
C10L 10/02	3368639
C12C 12/00	3354717
C12C 12/04	3354717
C12N 5/02	3064571
C12N 5/02	3064573
C12N 5/02	3064575
C12N 5/07	2464725
C12N 5/071	3064571

(51)	(11)
C12N 5/071	3064573
C12N 5/071	3064575
C12N 5/074	3064571
C12N 5/077	3064571
C12N 5/077	3064573
C12N 5/0775	3064571
C12N 5/0775	3064573
C12N 5/0775	3064575
C12N 5/0783	3134095
C12N 5/0793	3064571
C12N 5/0793	3064573
C12N 5/10	2464725
C12N 5/16	3134095
C12N 7/00	3134095
C12N 9/02	3409764
C12N 15/00	3321287
C12N 15/82	3044320
C12N 15/86	3134095
C12P 21/02	3321287
C12Q 1/66	3409764
C12Q 1/68	3201361
C12Q 1/6858	2964784
C12Q 1/686	3201361
E02D 7/02	3198083
E02D 13/00	3198083
E02D 27/52	3198083
E04B 1/04	3348732
E04B 1/94	3348732

(51)	(11)
E04B 2/56	3201406
E04B 2/70	3201406
E04B 5/02	3348732
E04B 5/04	3348732
E04B 5/17	3348732
E04C 2/12	3201406
E04H 4/08	3301242
E04H 4/10	3301242
E04H 4/14	3301242
F04B 15/02	3265421
F04B 43/00	3265421
F04B 43/08	3265421
F04B 43/09	3265421
F04B 43/12	3265421
F24F 3/147	3452760
F24F 12/00	3452760
F24F 13/18	3452760
F25J 1/02	3428053
F41C 23/16	3368853
F41C 27/00	3368853
F41G 11/00	3368853
G01N 33/48	3201361
G01N 33/566	2890717
G01N 33/574	2890717
G01N 33/68	3364193
G01V 1/38	3351974
G01V 9/00	3351974
G06K 19/077	3374931
G07F 7/08	3374931
H04R 1/02	3412035
H04R 1/08	3412035
H04R 25/00	3412035

NUMERINĖ EUROPOS PATENTŲ RODYKLĖ

(11)	(51)
2464725	C12N 5/10
2464725	C12N 5/07
2546037	B26F 1/44
2663403	B03C 3/38
2663403	B03C 3/41
2663403	B03C 3/47
2663403	B03C 3/014
2663403	B03C 3/16
2663403	B01D 47/06
2663403	B01D 50/00
2890717	C07K 16/30
2890717	A61K 47/68
2890717	C07K 16/28
2890717	G01N 33/566
2890717	G01N 33/574
2931728	C07D 487/22
2931728	A61K 31/41
2931728	A61P 3/00
2931728	A61P 9/00
2931728	A61P 17/00
2931728	A61P 19/00
2931728	A61P 31/00
2931728	A61P 35/00
2931728	A61P 43/00
2964784	C12Q 1/6858

(11)	(51)
2968834	A61M 25/00
2968834	A61M 25/01
2970460	C07K 16/24
3004162	C07K 16/12
3004162	A61K 39/00
3030227	A61K 9/20
3030227	A61K 31/4045
3044320	C12N 15/82
3044320	C07K 14/805
3064571	C12N 5/0775
3064571	C12N 5/071
3064571	C12N 5/077
3064571	C12N 5/02
3064571	A61K 35/407
3064571	C12N 5/0793
3064571	A61K 35/30
3064571	A61K 35/35
3064571	C12N 5/074
3064571	A61K 35/32
3064573	C12N 5/0775
3064573	C12N 5/071
3064573	C12N 5/077
3064573	C12N 5/02
3064573	A61K 35/407
3064573	C12N 5/0793

(11)	(51)
3064573	A61K 35/30
3064575	C12N 5/02
3064575	C12N 5/0775
3064575	A61K 35/407
3064575	C12N 5/071
3090617	A01D 43/063
3090617	A01D 45/00
3090617	A01D 45/06
3120922	B01J 2/30
3120922	C05G 3/00
3134095	A61K 35/12
3134095	A61K 35/17
3134095	A61K 38/17
3134095	C12N 5/0783
3134095	C12N 5/16
3134095	C12N 7/00
3134095	C12N 15/86
3183268	C07K 16/28
3183268	A61K 39/395
3198083	E02D 13/00
3198083	E02D 7/02
3198083	E02D 27/52
3201361	C12Q 1/68
3201361	G01N 33/48
3201361	C12Q 1/686
3201406	E04B 2/70
3201406	E04B 2/56
3201406	E04C 2/12
3202789	C07K 16/28
3208207	B65D 19/00
3216803	C07K 16/22
3216803	A61K 39/395
3224254	C07D 401/12
3224254	A61K 31/4439
3224254	A61P 9/00
3224254	A61P 17/00
3224254	A61P 29/00
3224254	A61P 35/00
3236949	A61K 9/16
3236949	A61K 9/48
3236949	A61K 9/20
3236949	A61K 31/295
3236949	A61P 7/06
3246296	C03B 33/02
3246296	B23K 26/00
3246296	B23K 26/40
3253402	A61K 38/17
3253402	A61K 35/747
3253402	A61K 9/16
3253402	A61P 17/02
3265421	B67D 7/74
3265421	F04B 43/12
3265421	F04B 43/08
3265421	B67D 1/00
3265421	B67D 1/10
3265421	B67D 1/08

(11)	(51)
3265421	F04B 15/02
3265421	F04B 43/00
3265421	F04B 43/09
3277690	C07D 471/10
3277690	C07D 487/10
3277690	A61K 31/416
3277690	A61K 31/4162
3277690	A61K 31/4178
3277690	A61K 31/4196
3277690	A61K 31/4245
3277690	A61K 31/4439
3277690	A61K 31/506
3277690	A61P 35/00
3284753	C07K 16/28
3284753	C07K 16/30
3284753	A61K 39/39
3284753	A61P 37/06
3287123	A61P 25/04
3287123	A61K 9/08
3287123	A61K 47/02
3287123	A61K 47/12
3287123	A61K 31/137
3287445	C07D 231/20
3287445	C07D 401/10
3287445	C07D 403/10
3287445	C07D 403/14
3287445	C07D 413/10
3287445	C07D 413/14
3287445	C07D 417/10
3287445	C07D 417/14
3287445	A01N 43/56
3287445	A01N 47/06
3292874	A61K 47/68
3292874	A61P 35/00
3297998	C07D 401/06
3297998	A01N 43/653
3301242	E04H 4/08
3301242	E04H 4/10
3301242	E04H 4/14
3321287	C07K 19/00
3321287	A61K 39/145
3321287	A61K 39/385
3321287	A61P 31/16
3321287	A61P 37/04
3321287	C07K 14/285
3321287	C12N 15/00
3321287	C12P 21/02
3348732	E04B 5/04
3348732	E04B 1/04
3348732	E04B 1/94
3348732	E04B 5/02
3348732	E04B 5/17
3351558	C07K 16/28
3351558	C07K 16/30
3351558	C07K 16/32
3351974	G01V 1/38

(11)	(51)
3351974	G01V 9/00
3354717	C12C 12/00
3354717	C12C 12/04
3356408	C07K 16/28
3356408	A61P 37/06
3356408	A61P 35/00
3364193	G01N 33/68
3364193	C07K 14/415
3364193	A61K 39/35
3368639	C10L 1/02
3368639	C10L 1/18
3368639	C10L 1/14
3368639	C10L 10/02
3368639	C10L 1/19
3368639	C10L 1/185
3368639	C10L 1/23
3368853	F41C 27/00
3368853	F41G 11/00
3368853	F41C 23/16
3369674	B65D 55/06
3374931	G06K 19/077
3374931	G07F 7/08
3374931	B32B 5/22
3374931	B32B 5/26
3374931	B32B 3/08
3374931	B32B 3/26
3394067	C07D 487/04
3394067	C07D 519/00

(11)	(51)
3394067	A61K 31/519
3394067	A61P 9/00
3394067	A61P 9/10
3394067	A61P 9/12
3394067	A61P 9/04
3401159	B60P 3/39
3401159	B60P 3/34
3402781	C07D 235/02
3402781	A61K 31/4166
3402781	A61P 25/00
3402784	C07D 235/02
3402784	A61K 31/4166
3402784	A61P 25/00
3409764	C12N 9/02
3409764	C12Q 1/66
3412035	B32B 5/26
3412035	B32B 7/04
3412035	B32B 7/14
3412035	H04R 1/02
3412035	H04R 1/08
3412035	H04R 25/00
3419978	C07D 487/04
3419978	A61K 31/4985
3419978	A61P 37/02
3419978	A61P 29/00
3419978	A61P 25/28
3428053	B63B 35/28
3428053	B63B 25/12

(11)	(51)
3428053	B63B 27/00
3428053	B63B 27/24
3428053	F25J 1/02
3428053	B63B 25/00
3428053	B63B 27/34
3428053	B63B 25/14
3431446	C03B 5/235
3431446	C03B 5/04
3431447	C03B 5/235
3431447	C03B 5/04
3439467	A01K 61/60
3439467	A01K 63/00
3442972	C07D 471/04
3442972	C07D 487/04
3442972	A61K 31/407
3442972	A61K 31/437
3442972	A61P 35/00
3442972	A61P 31/18
3442972	A61P 13/12
3442972	A61P 3/10
3452760	F24F 3/147
3452760	F24F 12/00
3452760	F24F 13/18
3468965	C07D 405/06
3468965	A61K 31/4045
3468965	A61P 35/00
3473393	B26F 3/00
3488716	A24F 47/00
3488716	A24D 3/04
3488716	A24F 1/10
3488716	A61M 11/04
3488716	A61M 15/00

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
2020 m. Nr. 11, 1 dalis „Išradimai“
Lietuvos Respublikos valstybinis patentų biuras,
Kalvarijų g. 3, LT-09310 Vilnius